

※※貯 法：遮光した
気密容器、
室温保存
使用期限：外箱に表示

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

前立腺癌治療剤

エストロサイト[®]カプセル156.7mg
Estracyt[®] Capsules 156.7mg

<エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物カプセル>

承認番号	21900AMX00716000
薬価収載	2007年6月
販売開始	1984年4月
再審査結果	1990年9月

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤、エストラジオール又はナイトロジェンマスタードに過敏症の既往歴のある患者
2. 血栓性静脈炎、脳血栓、肺塞栓等の血栓塞栓性障害、虚血等の重篤な冠血管疾患、又はその既往歴のある患者
〔エストロゲン様作用により症状を悪化又は再発させるおそれがある。〕
3. 重篤な肝障害のある患者
〔肝障害を悪化させたとの報告がある。〕
4. 重篤な血液障害のある患者
〔血液障害を悪化させるおそれがある。〕
5. 消化性潰瘍のある患者
〔消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。〕

組成・性状

1. 組成

本剤は1カプセル中、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物156.7mg（エストラムスチンリン酸エステルとして140mg）を含有する。添加物としてラウリル硫酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルクを含有し、カプセル本体に酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチンを含有する。

2. 製剤の性状

本剤は白色の硬カプセル剤である。

外形	側面	識別コード	全長(mm)	外径(mm)	重量(mg)
		401	19.0	6.5	329
カプセル号数：1号					

効能・効果

前立腺癌

用法・用量

通常成人1回2カプセル（エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物として313.4mg）を1日2回経口投与する。症状により適宜増減する。

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) 肝障害のある患者
〔肝障害を悪化させたとの報告がある。〕
- (2) 心疾患又はその既往歴のある患者
〔体液の貯留が生じ症状を悪化又は再発させるおそれがある。〕

(3) 腎疾患又はその既往歴のある患者

〔浮腫を生じることがあり、体液の貯留を伴うような腎疾患では症状を悪化又は再発させるおそれがある。〕

(4) てんかん患者

〔エストロゲン様作用により、時折体液貯留が生じ状態が悪化することがある。〕

(5) 糖尿病患者（十分な管理を行いながら投与する。）

〔血糖値を上昇させるおそれがある。〕

(6) 血液障害のある患者

〔血液障害を悪化させるおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

(1) 肝機能異常、血液障害等の重篤な副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

(2) 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

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
ACE阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩 イミダプリル塩酸塩 アラセプリル	血管浮腫 〔「重大な副作用」の項参照〕	報告された多くの症例に血管浮腫の副作用が知られたACE阻害剤が併用されている。これらの薬剤との併用により血管浮腫発現の可能性が高まることが否定できない。
牛乳 乳製品 カルシウムを多量に含有する食物 カルシウム製剤	同時に服用することにより吸収が抑制され、本剤の作用を減弱させる。	カルシウムイオンとの間に不溶性の複合体が形成されるため。

4. 副作用

総症例2,403例のうち副作用の報告されたものは895例（37.25%）であった。その主なものは、女性化乳房（14.23%）、食欲不振（11.15%）、浮腫（7.78%）、貧血（5.29%）、肝機能異常（3.29%）、悪心・嘔吐（2.25%）、消化不良（1.83%）、腹痛（1.79%）、及び下痢（1.12%）であった。（再審査終了時）

なお、自発報告のみで報告された副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1) 血栓塞栓症

血栓塞栓症〔血栓性静脈炎、脳血栓、肺血栓（以上頻度不明）、脳梗塞（0.08%）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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) 心筋梗塞、心不全、狭心症

心筋梗塞 (0.25%)、心不全 (0.17%)、狭心症 (0.12%) 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。

3) 血管浮腫

呼吸困難を伴う顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を症状とする血管浮腫 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような場合には、直ちに投与を中止し、アドレナリン注射、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

4) 胸水

胸水 (頻度不明) 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。

5) 肝機能障害、黄疸

肝機能障害、黄疸 (頻度不明) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、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。

(2) その他の副作用

頻度 種類	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
血液	貧血	白血球減少、血小板減少、白血球増多等	
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT) 上昇等の肝機能異常	
代謝異常	浮腫	低蛋白血症	BUNの上昇、血清トリグリセライドの上昇等
循環器		高血圧、心悸亢進等	
消化器	食欲不振	悪心・嘔吐、消化不良、腹痛、下痢	口渇等
乳房	女性化乳房		
皮膚		発疹、そう痒等	
呼吸器		息切れ等	
その他	味覚異常	全身倦怠感、胸痛、頭痛	発熱、疲労、性欲減退等

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、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 過量投与

徴候・症状 過量投与の報告はないが、既知副作用の徴候・症状が著明にあらわれることが予測される。

処置 胃洗浄、対症療法
過量投与後、少なくとも6週間は血液及び肝機能検査を行う。

7. 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。]

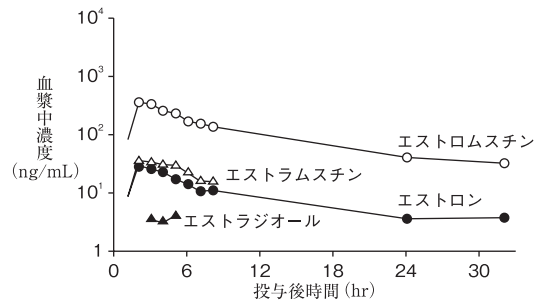
8. その他の注意

本剤を投与した患者 (ホルモン療法あるいは放射線療法等の併用例を含む) に、二次性悪性腫瘍 (白血病、骨髄異形成症候群、乳癌等) が発生したとの報告がある。

薬物動態^{注)}

1. 血漿中濃度¹⁾

前立腺癌患者4例にエストラムスチンリン酸エステル420mgを単回経口投与して主要代謝物の血漿中濃度を測定した。主代謝物であるエストロムスチン濃度は投与後2.2時間で最高値に達し、その後、13.6時間の半減期で消失した。なお、未変化体は検出されなかった。

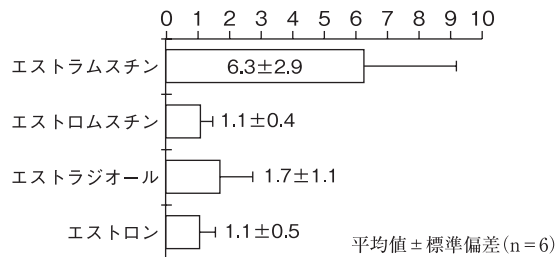


前立腺癌患者にエストラムスチンリン酸エステル420mgを単回経口投与した後の血漿中活性代謝物濃度推移 (4例のうちの1例の患者)

2. 分布²⁾

エストラムスチンリン酸エステル560~840mg/日を1~9年間経口投与されている前立腺癌患者6例で、エストラムスチンリン酸エステルの主要代謝物の前立腺癌組織中及び血漿中濃度を測定した。前立腺癌組織、血漿中ともにエストロムスチンの濃度が最も高かった。エストラムスチンの前立腺癌組織中濃度は血漿中より約6倍高く、組織へ良好に移行していることが示された。

前立腺癌組織中濃度/血漿中濃度比



前立腺癌組織中の各代謝物濃度

患者No.	濃度 (ng/gm)			
	エストラムスチン	エストロムスチン	エストラジオール	エストロン
1	105	300	14	125
2	210	480	11	100
3	370	395	36	160
4	95	310	19	120
5	180	205	6.6	63
6	185	335	8.4	63

3. 代謝^{3),4)}

エストラムスチンリン酸エステル経口投与後の前立腺癌患者の前立腺癌組織中及び血漿中代謝物はエストラムスチン、エストロムスチン、エストロン及びエストラジオールであった。

4. 排泄⁵⁾

前立腺癌患者3例にエストラジオール6,7位に³H、カルバメート結合部に¹⁴Cで二重標識したエストラムスチンリン酸エステル145mgを経口投与し、尿中及び糞中の³H及び¹⁴Cの放射能を測定した。投与96時間後までに投与量の約60%が尿及び糞中に排泄された。

5. 長期投与時の血漿中濃度¹⁾

前立腺癌患者7例にエストラムスチンリン酸エステル1日560mgを2年半にわたり投与し、4週間後、1年半後、2年半後の主要代謝物の血漿中濃度を測定したところ、各代謝物濃度の有意な変化はなかった。

注)：外国人前立腺癌患者

本剤の承認された1回用量は313.4mg（エストラムスチンリン酸エステルとして280mg）である。

臨床成績

国内24研究施設よりなるエストラサイト研究会が302例の前立腺癌を対象に臨床評価を行い、3ヵ月以上の観察により評価可能と判断された216例について研究会の統一効果判定を行った。その結果、未治療の新鮮例では約90%に有効であり、著明な前立腺腫瘍縮小効果が認められたほか、従来の内分泌療法に無効又は抵抗性を示し制御不能となった既治療例においても約40%に反応が得られた⁶⁾。

超音波断層法による前立腺重量の実数計量においても同様の成績が得られた⁷⁾。

総合効果（3ヵ月後判定）

効果* 対象	1-C	1-B	1-A	0-C	0-B	0-A	0-0	有効率
未治療例 (121例)	40	21	24	11	12	3	10	89%
	61 (50%)		47 (39%)			13 (11%)		
既治療例 (95例)	10	4	7	5	10	8	51	38%
	14 (15%)		22 (23%)			59 (62%)		

*効果：エストラサイト研究会の効果判定基準

1-C：自覚症状、他覚所見ともに著明な改善を認める。

1-B：自覚症状には著明な改善はないが、他覚所見には著明な改善を認める。

1-A：自覚症状には著明な改善を認めるが、他覚所見には著明な改善を認めない。

0-C：自覚症状、他覚所見ともに多少改善を認める。

0-B：自覚症状には改善はないが、他覚所見には多少改善を認める。

0-A：自覚症状には多少改善を認めるが、他覚所見の改善はない。

0-0：自覚症状、他覚所見ともに全く改善を認めない。

更に、2年間を超えた長期継続投与における効果を検討した結果、未治療の新鮮例で66%、従来の内分泌療法が制御不能となった既治療例でも29%に少なくとも1年以上の寛解が得られ、このうち未治療例においては34%、既治療例においても5%には、ほぼ根治的な治療効果がみられた⁸⁾。

長期投与における治療効果

効果 対象	ほぼ根治的な効果	一時的な効果	無効
未治療例	34%	32%	34%
既治療例	5%	24%	71%

薬効薬理

エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物は、卵巣ホルモン剤のエストラジオールとアルキル化剤のナイトロジェンマスタードを化学的に結合させた化合物である。

前立腺癌組織に特異的に存在するestramustine binding protein (EMBP) により癌組織に集積され、マイクロチューブルの重合を阻害することにより殺細胞作用を示す。

1. 抗腫瘍作用

マウス移植果糖肉腫、アンドロゲン依存性乳癌 (SC-115)⁹⁾及びラットDMBA誘発乳癌¹⁰⁾の増殖抑制効果、Ehrlich腹水癌及びSarcoma 180移植マウス¹¹⁾並びに腹水肝癌 (AH66, AH41C) 移植ラット¹²⁾の延命効果、更にはヌードマウス移植ヒト前立腺癌の病理組織学的変性が認められている^{13), 14)}。

また、ヒト前立腺癌の動物モデルとして最も類似の特性を示すラット自然発症前立腺癌 (R-3327) に対しても明らかな増殖抑制、細胞変性を示す¹⁵⁾。

2. 殺細胞作用

ヒト前立腺癌細胞 (DU145, PC3) に対してノルナイトロジェンマスタードより低濃度からmitotic arrestにより殺細胞作用を示す¹⁶⁾。

3. 抗前立腺作用

内因性及び外因性アンドロゲンに拮抗して、ラット前立腺重量の抑制、前立腺DNA、RNA含量の低下を示すほか、前立腺クエン酸水和物、果糖含量の低下、5 α -reductase活性の低下が認められている^{17), 18)}。

更に、病理組織学的にも前立腺細胞の明らかな退行性所見が得られるなど、抗アンドロゲン作用にとどまらず細胞毒作用も認められる¹⁹⁾。

有効成分に関する理化学的知見

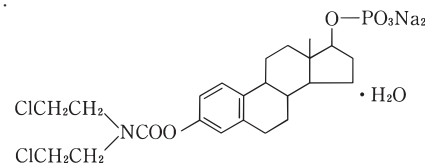
一般名：エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物
(Estramustine Phosphate Sodium Hydrate) (JAN)

化学名：1, 3, 5(10)-Estratriene-3, 17 β -diol 3-[bis(2-chloroethyl) carbamate]17-disodium phosphate hydrate

分子式：C₂₈H₃₀Cl₂NNa₂O₆P · H₂O

分子量：582.36

化学構造式：



融点：225～230℃（分解）

性状：本品は白色の結晶性の粉末ではない。

本品は水、メタノール又は酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（95）、アセトン、酢酸エチル又はクロロホルムにほとんど溶けない。

本品の水溶液（1→200）のpHは9.0～10.5である。

包装

エストラサイトカプセル156.7mg：PTP30カプセル、100カプセル



主要文献

- 1) Gunnarsson, P. O., et al. : Urology, 23 (6), 22(1984)
- 2) Norlen, B. J., et al. : J. Urol., 140, 1058(1988)
- 3) Kadohama, N., et al. : New York State J. Med., 79, 1005(1979)
- 4) Dixon, R., et al. : Res. Comm. Chem. Pathol. Pharm., 27(1), 17(1980)
- 5) Forshell, G. P., et al. : Invest. Urol., 14(2), 128(1976)
- 6) 高安久雄、志田圭三ほか：西日泌尿, 42(4), 715(1980)
- 7) Watanabe, H., Nijima, T., et al. : The Prostate, 2, 155(1981)
- 8) 高安久雄、志田圭三ほか：西日泌尿, 44(3), 889(1982)
- 9) Wakisaka, W., Shimazaki, J., et al. : Urol. Res., 7, 291(1979)
- 10) Fredholm, B., et al. : Acta Pharmacol. Toxicol., 35, suppl. 1, 28(1974)
- 11) 尾崎正邦ほか：薬理と治療, 8(10), 3707(1980)
- 12) 佐藤 博：薬理と治療, 8(10), 3695(1980)
- 13) 由井康雄：日泌尿会誌, 70(1), 28(1979)
- 14) 岡田謙一郎：泌尿紀要, 27(5), 565(1981)
- 15) Müntzing, J., et al. : Urology, 10, 439(1977)
- 16) Hartley-Asp, B. : The Prostate, 5, 93(1984)
- 17) Yamanaka, H., Shida, K., et al. : Invest. Urol., 14(5), 400(1977)
- 18) 山中英寿、志田圭三ほか：ホルモンと臨床, 29(4), 477(1981)
- 19) 高橋秀寿、岡田清己：日大医誌, 39(12), 975(1980)

文献請求先

日本新薬株式会社 製品情報担当
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14