

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

前立腺癌治療剤

エストサイト[®]カプセル156.7mg

Estracyt Capsules 156.7mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 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	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
一般名	和名：エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物（JAN） 洋名：Estramustine Phosphate Sodium Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2007年3月22日（販売名変更） 製造販売一部変更承認年月日：2013年4月25日（貯法変更） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更） 発売年月日：1984年4月5日
開発・製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売元：日本新薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本新薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ http://www.nippon-shinyaku.co.jp/medicine/medicine_conts/

本 IF は 2013 年 4 月改訂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。
- ② IF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]

- ① IF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。
- ② IF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、「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	VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	10
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸 収	12
4. 分子式及び分子量	2	4. 分 布	12
5. 化学名(命名法)	2	5. 代 謝	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	6. 排 泄	15
7. CAS 登録番号	2	7. 透析等による除去率	15
III. 有効成分に関する項目	3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	16
1. 物理化学的性質	3	1. 警告内容とその理由	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	16
3. 有効成分の確認試験法	4	3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	16
4. 有効成分の定量法	4	4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	16
IV. 製剤に関する項目	5	5. 慎重投与内容とその理由	16
1. 剤 形	5	6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	17
2. 製剤の組成	5	7. 相互作用	17
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	8. 副作用	18
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	9. 高齢者への投与	23
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	11. 小児等への投与	23
7. 溶性性	6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
8. 生物学的試験法	6	13. 過量投与	23
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	14. 適用上の注意	23
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	15. その他の注意	23
11. 力価	6	16. その他	23
12. 混入する可能性のある夾雑物	6	IX. 非臨床試験に関する項目	24
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7	1. 薬理試験	24
14. その他	7	2. 毒性試験	25
V. 治療に関する項目	8		
1. 効能又は効果	8		
2. 用法及び用量	8		
3. 臨床成績	8		

X. 管理的事項に関する項目	26
1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
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	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27
XI. 文献	28
1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28
XII. 参考資料	29
1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	30
XIII. 備考	31
その他の関連資料	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

欧米において前立腺癌が男性悪性腫瘍の中で占める割合は高く、1943年に Huggins が提唱した抗男性ホルモン療法は、癌治療における初めての保存療法であり、画期的成果を収めた。以来多くの研究が重ねられ、エストラサイトは 1963年スウェーデンの Aktiebolaget Leo(A.B. Leo)社・K.B.Högberg 等によって初めて合成され、1966年以降、欧州を中心とした諸国において、基礎、臨床研究が重ねられた。わが国において前立腺癌は、生活様式の欧米化、人口動態の高齢化、更には診断法の発達による潜在癌の発見などにより、急速な罹患率の上昇が認められる悪性腫瘍の一つである。弊社は A.B. Leo 社と連携し、さらに精細な基礎検討ならびに臨床研究を重ね、本剤の安全性と有効性について客観的な評価を加えた結果、1983年5月27日「エストラサイトカプセル」の販売名で承認された。1983年5月27日～1989年5月26日に市販後調査を実施して再審査申請を行い、1990年9月に薬事法第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再審査結果を得た。2007年3月に医療事故防止対策のための販売名変更により「エストラサイトカプセル」は「エストラサイトカプセル 156.7mg」として新たな製造販売承認を得て現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① マイクロチューブルの構築阻害により殺細胞作用を示す (*in vitro*)。
- ② 抗アンドロゲン作用を示す (ラット、ヒト)。
- ③ 前立腺癌組織に高濃度に集積する (ラット、ヒト)。
- ④ 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)。
重大な副作用として、血栓塞栓症、心筋梗塞、心不全、狭心症、血管浮腫、胸水、肝機能障害、黄疸が認められている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エストラサイトカプセル 156.7mg

(2) 洋名

Estracyt Capsules 156.7mg

(3) 名称の由来

Estradiol(エストラジオール)+cytostatic(細胞増殖抑制性の)より命名

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物 (JAN)

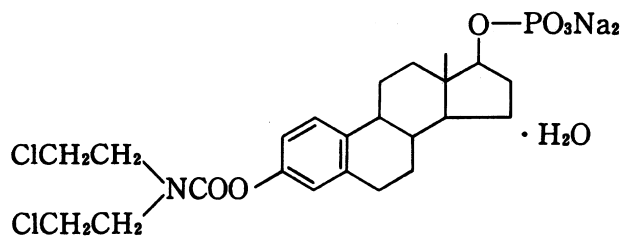
(2) 洋名(命名法)

Estramustine Phosphate Sodium Hydrate (JAN)

(3) ステム

antineoplastic, alkylating agents, (β -chloroethyl) amine derivatives (抗腫瘍、アルキル化剤、 β -クロロエチル) アミン誘導体) : -mustine

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{NNa}_2\text{O}_6\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量 : 582.36

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略名 : EMP、Estramustine phosphate

記号番号 : KES-504

7. CAS登録番号

52205-73-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

溶 媒	日局による溶解性の表現
水	溶けやすい
メタノール	溶けやすい
酢酸(100)	溶けやすい
エタノール(95)	ほとんど溶けない
アセトン	ほとんど溶けない
酢酸エチル	ほとんど溶けない
クロロホルム	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

225～230℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=4.47、pKa₂=8.13（測定法：滴定法）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

pH：水溶液（1→200）において 9.0～10.5

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +11.0 \sim +13.0^\circ$ （0.5g、水、25mL、100mm、脱水物換算）

紫外線吸収： $\lambda_{\max} = 269\text{nm}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 14.6$)（メタノール溶液）

$\lambda_{\max} = 276\text{nm}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 14.6$)（メタノール溶液）

$\lambda_{\max} = 268\text{nm}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 15.2$)（水溶液）

$\lambda_{\max} = 275\text{nm}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 14.7$)（水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

① 温度（気密ガラスビン）

【試験項目】 分解値、外観、溶状、TLC

試験方法	保存		結果
	条件	期間	
長期保存試験	6℃	30 ヶ月	適合
	15℃	30 ヶ月	適合
	25℃	12 ヶ月	適合
	室温	9 ヶ月	適合
苛酷試験	37℃	3 ヶ月	適合
	50℃	1 ヶ月	不適合

② 湿度（上部開放シャーレ、恒温恒湿器中）

【試験項目】 分解値、外観、溶状、TLC

試験方法	保存		結果
	条件	期間	
苛酷試験	25℃・53%RH	1 ヶ月	不適合
	25℃・75%RH	1 ヶ月	不適合

③ 光（蛍光灯下、室温、ポリエチレン袋（可視光線透過率：70%））

【試験項目】 分解値、外観、溶状、TLC

試験方法	保存		結果
	条件	期間	
苛酷試験	600 ルクス	3 ヶ月	適合

3. 有効成分の確認試験法

- ① 硫酸に溶かした液は帯黄緑色を呈し、緑色のけい光を発する。〔ステロイド骨格の確認〕
- ② 日局「一般試験法 赤外吸収スペクトル測定法 臭化カリウム錠剤法」による。
- ③ 日局「一般試験法 紫外可視吸光度測定法」による。
- ④ 日局「一般試験法 定性反応 ナトリウム塩」及び日局「一般試験法 定性反応リン酸塩（正リン酸塩）」による。

4. 有効成分の定量法

日局「一般試験法 滴定終点検出法」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：硬カプセル剤

性状：

外形	側面	色調	全長 (mm)	外径 (mm)	重量 (mg)
		白色	19.0	6.5	329
カプセル号数：1号					

(2) 製剤の物性

(3) 識別コード

 401 (カプセル及び PTP シートに表示)

(4) pH、浸透圧、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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。

(2) 添加物

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
(カプセル本体) 酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、ゼラチン

(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

試験	保存条件	保存形態	期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH, 暗所	PTPアルミニウム袋 乾燥剤入り (ビロー包装)	36ヵ月	適合
加速試験	40℃, 75%RH, 暗所	PTPアルミニウム袋 乾燥剤入り (ビロー包装)	6ヵ月	適合
苛酷試験	25℃, 60%RH, 暗所	PTP包装 (ビロー開封後)	6ヵ月	適合
	40℃, 75%RH, 暗所	PTP包装 (ビロー開封後)	1ヵ月	適合
			2ヵ月	不適合
	25℃, 60%RH, 暗所	無包装	2週間	不適合
	40℃, 75%RH, 暗所	無包装	2週間	不適合
	総照度120万Lux・hr	PTP包装 (ビロー開封後)	—	適合

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)

該当資料なし

7. 溶出性

〔方法〕 日局「一般試験法 溶出試験法 パドル法 (シンカーを用いる)」により試験を行った。

条件：回転数 50rpm

試験液 水

〔結果〕 溶出率 85%以上 (溶出開始 15 分後)

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

有効成分の確認試験法①及び②を準用する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

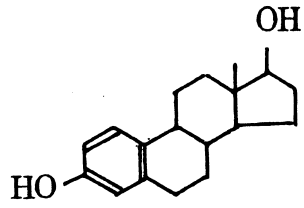
日局「一般試験法 液体クロマトグラフィー」による。

11. 力価

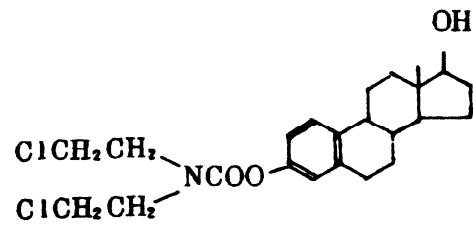
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

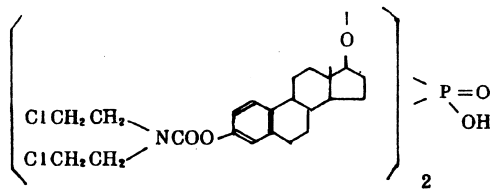
合成過程上混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。



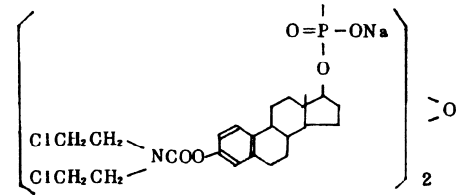
estradiol



estradiol-3N-bis(2-chloroethyl)carbamate



bis-(estradiol-3N-bis(2-chloroethyl)-
carbamate-17-phosphate



bis-(estradiol-3N-bis(2-chloroethyl)-
carbamate-17-sym-pyrophosphate

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

前立腺癌

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当しない

（2）臨床効果

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 カ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¹⁾。

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²⁾。

総合効果（3 カ月後判定）

対象 \ 効果*	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³⁾。

長期投与における治療効果

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

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

3) 安全性試験

「(2) 臨床効果長期投与における治療効果」の項参照

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

1983年5月27日から1989年5月26日まで2,053例について使用成績調査を行った。有効性については、評価対象となった前立腺癌患者2,000症例において、「有効」以上(有効率)は56.5%、「改善」以上(改善率)は50.0%であった。未治療、既治療群別にみると有効率及び改善率は、未治療群では81.5%及び70.8%に達するが、既治療群では47.4%及び39.1%であった。

一方、安全性について評価対象となったのは2,002症例であり、副作用の発現が認められたのは627症例に970件、発現症例率は31.3%で、副作用の種類としては食欲不振(175件、8.7%)、浮腫(149件、7.4%)、貧血(112件、5.6%)、肝機能異常(59件、3.0%)及び女性化乳房が主なものであった。

女性化乳房に関しては、本剤投与前あるいは投与中に除睾術、または本剤投与中に抗男性ホルモン療法を行った症例は除外し、両療法非適応症例777症例を調査対象としたが、179症例(23.0%)に発現を認めた。

有用性の調査は改善評価の症例で実施されたが、評価対象となった1,655症例中、「有用」以上は1,165症例(70.4%)であり、その内、「極めて有用」は296症例(17.9%)であった。

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

- エストロゲン剤 : エチニルエストラジオール
抗アンドロゲン剤 : クロルマジノン酢酸エステル、フルタミド、ビカルタミド
LH-RH アゴニスト : リュープロレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩
紡錘糸形成阻害剤 : ビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物は、卵胞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カルバメート結合させた化合物である。

本剤の主要代謝物であるエストラムスチンは、前立腺癌細胞中に多く存在する *estramustine binding protein* に結合して癌組織に集積され、マイクロチューブルの重合を阻害する事により殺細胞作用を発揮する。また、代謝物であるエストラジオールは、性腺刺激ホルモン (LH)、テストステロンの生合成及び 5α -リダクターゼを阻害し、抗アンドロゲン作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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)⁴⁾及びラット DMBA 誘発乳癌⁵⁾の増殖抑制効果、Ehrlich 腹水癌及び Sarcoma180 移植マウス⁶⁾並びに腹水肝癌 (AH66、AH41C) 移植ラット⁷⁾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。^{8),9)}

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。¹⁰⁾

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。¹¹⁾

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、 5α -リダクターゼ活性の低下が認められている。^{12),13)}

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。¹⁴⁾

(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

<参考>海外のデータ

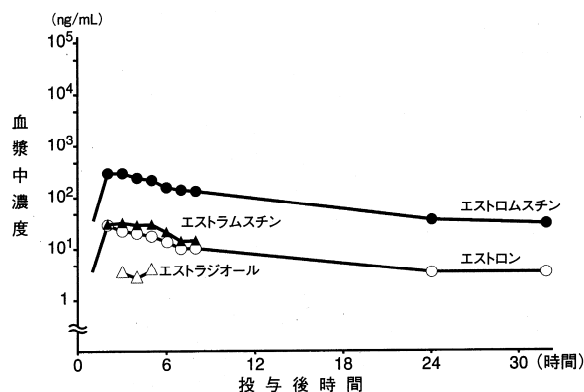
前立腺癌患者 4 例にエストラムスチンリン酸エステル 420mg を単回経口投与後、主代謝物エストロムスチンの最高血中濃度到達時間は 2.2 ± 0.2 時間であった。¹⁵⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与

<参考>海外のデータ

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。¹⁵⁾

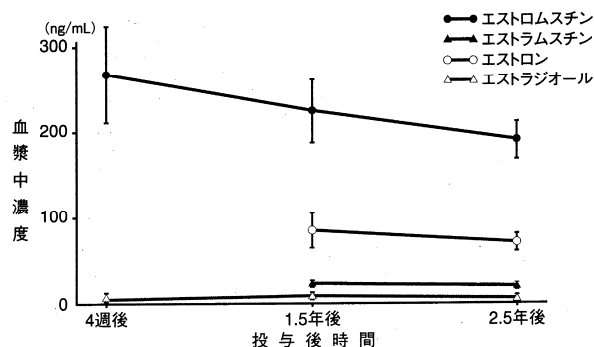


活性代謝物の血漿中濃度の推移(単回投与、4例のうちの1例の患者)

② 反復投与

<参考>海外のデータ

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 70~560mg を 2 年半にわたり投与し、4 週後、1 年半後、2 年半後の主要代謝物の血漿中濃度をラジオイムノアッセイにより測定したところ、有意な変化は認められなかった。¹⁵⁾



主要代謝物の血漿中濃度(反復投与)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

<参考>海外のデータ

前立腺癌患者に³H, ¹⁴C-エストラムスチンリン酸エステル 145 mgを単回経口投与し、³H と ¹⁴C の血中放射活性を測定した。エストラムスチンリン酸エステルは、投与後主に腸管から速やかに吸収され、血中放射活性は 2~4 時間で最高値に達した。以後徐々に減少し、24 時間後においても高い血中濃度を維持した。血中濃度曲線より、本剤の吸収率は約 75%であった。¹⁶⁾

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

<参考>

ラットの実験においてわずかに通過すると考えられる（「(5) その他の組織への移行性」を参照すること）。¹⁷⁾

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>

雌雄ラットの妊娠前及び妊娠初期経口投与試験において、2.0mg/kg で着床前における受精卵の死亡、着床数ならびに生存胎児数に有意な差をみたが、体重、性比、外形、内臓及び骨格には異常はみられなかった。¹⁸⁾

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

① 組織内分布

<参考>

³H、¹⁴C-エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物 40mg/kg を雄性ラットに経口投与した後の各組織中の分布は、³H、¹⁴C とも投与後 4 時間で最高濃度を示し、以後緩やかに消失した。投与後 24 時間までは肝臓>前立腺>副腎>腎臓>脾臓等に高く、睾丸、脳は比較的低かった。前立腺については、以後極めて緩徐な消失を示し、48 時間後では血漿の 30～50 倍となり、肝臓をしのぐ高濃度分布を示した。¹⁷⁾

② 前立腺サイトソールに対する親和性

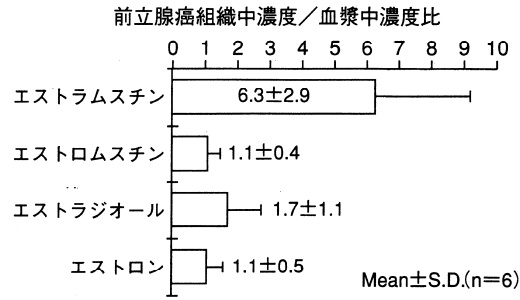
<参考>

去勢ラットに ³H-エストラムスチン(本剤の脱リン酸代謝物) 75 μ Ci を腹腔内投与し、前立腺腹葉における細胞内分布を経時的に測定したところ、サイトソール分画に最も強い放射活性がみられた。¹⁹⁾ ヒト前立腺良性腫瘍組織においても、エストラムスチンに特異的に結合するタンパク質(EMBP : estramustine binding protein)の存在が認められた。²⁰⁾ さらに、ヒトの前立腺癌組織と前立腺良性腫瘍組織のサイトソール分画における ³H-エストラムスチンの放射活性を調べたところ、前立腺癌組織には前立腺良性腫瘍の約 3 倍の放射活性が認められた。²¹⁾

③ 主要代謝物の前立腺癌組織中濃度及び血漿中濃度

<参考>海外のデータ

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ラ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。²²⁾



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

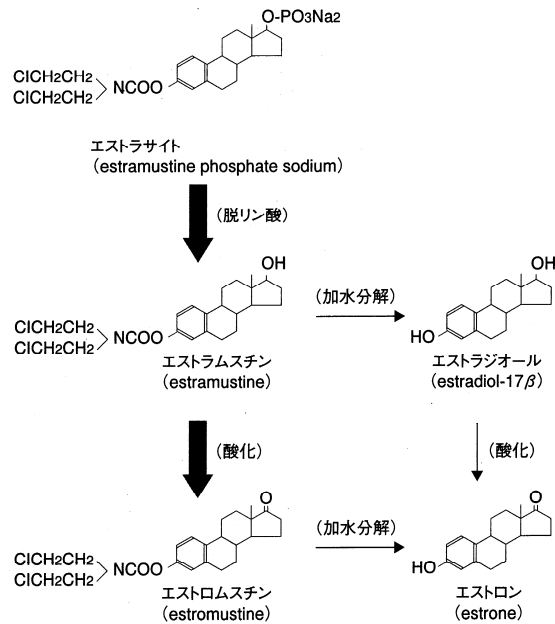
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>海外のデータ

エストラムスチンリン酸エステルを投与中の前立腺癌患者にエストラムスチンリン酸エステル 7.5mg/kg を経口投与した際の血漿中代謝物を検討したところ、エストロムスチンが主代謝物、次いでエストロン、エストラムスチン、エストラジオールの順に多かった。²³⁾本剤は、経口投与により腸管壁及び血漿中で脱リン酸化され、肝通過時に 17 位が部分酸化をうけてエストロムスチンとなり、さらにカルバメート結合が加水分解されエストロンが生じるとともに、酸化を受けなかったエストラムスチンからはエストラジオールが生じると考えられている。^{23), 24)}

また、ヒト前立腺組織を ³H-エストラムスチン存在下に培養し、代謝物の濃度推移を検討した結果、前立腺においてはカルバメート結合開裂による代謝物(エストラジオール及びエストロン)が経時的に増加することが認められた。²⁴⁾



エストラムサイトの主要代謝物及び代謝経路 (ヒト)

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(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

<参考>海外のデータ

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 ^{14}C 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 ^{14}C 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、その主排泄経路は胆汁を介する糞中排泄であった。¹⁶⁾

(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」を参照すること。

(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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

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。]

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与

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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE 阻害剤 エナブ [®] リルマレイン酸塩 イダブ [®] リル塩酸塩 アラセプロ [®] 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。

<参考>海外のデータ

カルシウムが本剤の体内薬物動態に与える影響について検討するため、低カルシウム水、牛乳、カルシウムの少ない一般的な朝食のそれぞれと共に、エストラムスチンリン酸エステル 420mg を未治療前立腺癌患者 6 例に経口投与し、エストラムスチンの血漿中濃度を測定した。その結果、Lag time* と T_{max} に関しては水より牛乳と食物の方が時間が長くなり、C_{max} と AUC₍₀₋₃₂₎ に関しては水より牛乳と食物の方が低くなった。²⁵⁾

カルシウムがエストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物の体内薬物動態に与える影響

パラメータ		患者 No.						Mean(S.D.)
		1	2	3	4	5	6	
Lag time*(hr)	水	0.67	0.53	0.33	0.67	0.67	0.67	0.6 (0.1)
	牛乳	4.0	1.5	3.0	2.0	4.0	3.0	2.9 (1.0)
	食物	2.0	1.5	0.67	1.0	1.5	2.0	1.4 (0.5)
C _{max} (ng·mL ⁻¹)	水	510	404	840	585	485	740	594 (167)
	牛乳	61	127	160	408	205	117	179 (122)
	食物	328	299	238	385	223	470	324 (93)
T _{max} (hr)	水	3.0	1.5	2.0	2.0	2.0	3.0	2.3 (0.6)
	牛乳	5.0	5.0	5.0	4.0	10.0	5.0	5.7 (2.2)
	食物	5.0	5.0	3.0	4.3	3.9	6.0	4.5 (1.0)
t _{1/2} (hr)	水	14	28	23	15	24	11	19 (7)
AUC ₍₀₋₃₂₎ (ng·hr·mL ⁻¹)	水	4450	2500	5170	3970	2780	5610	4080 (1260)
	牛乳	504	1060	1410	2220	2360	1400	1490 (700)
	食物	2480	3020	2430	2610	1390	3660	2600 (750)

水：エストラムスチンリン酸エステル 420mg + 低カルシウム水 200mL

牛乳：エストラムスチンリン酸エステル 420mg + 牛乳（カルシウム含量 120mg/100mL）200mL

食物：エストラムスチンリン酸エステル 420mg + 一般的な朝食（パン 2 切れ、マーガリン 10g、火腿 25g、トマト 30g、マーメイド[®] 15g、カルシウム除去水 200mL）

*：血漿中エストラムスチン濃度が測定可能濃度になるまでの時間

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

(3) 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、白血球增多等	
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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象	時期		計
	承認時まで	承認時以降*	
調査施設数	24	404	419
調査症例数	401	2,002	2,403
副作用等発現症例数	268	627	895
副作用等発現件数	446	970	1,416
副作用等発現症例率(%)	66.83	31.32	37.25

* : 使用成績調査の累計 (1983.5.27~1989.5.26)

副作用等の種類	副作用等発現症例数(件数)率(%)		計
	承認時まで	承認時以降	
皮膚・皮膚付属器官障害	—	13(0.65)	13(0.54)
発疹	—	7(0.35)	7(0.29)
そう痒	—	4(0.20)	4(0.17)
剥脱性皮膚炎	—	1(0.05)	1(0.04)
脱毛	—	1(0.05)	1(0.04)
筋・骨格系障害	—	1(0.05)	1(0.04)
関節痛	—	1(0.05)	1(0.04)
中枢・末梢神経系障害	—	1(0.05)	1(0.04)
めまい	—	1(0.05)	1(0.04)
精神・神経系障害	1(0.25)	2(0.10)	3(0.12)
眠気	—	1(0.05)	1(0.04)
性欲減退	1(0.25)	1(0.05)	2(0.08)
消化管障害	176(43.89)	226(11.29)	402(16.73)
食欲不振	93(23.19)	175(8.74)	268(11.15)
悪心	14(3.49)	27(1.35)	41(1.71)
腹痛	17(4.24)	26(1.30)	43(1.79)
消化不良	31(7.73)	13(0.65)	44(1.83)
胃腸障害	—	12(0.60)	12(0.50)
嘔吐	3(0.75)	10(0.50)	13(0.54)
下痢	17(4.24)	10(0.50)	27(1.12)
便秘	—	2(0.10)	2(0.08)
口内炎	—	1(0.05)	1(0.04)
口渇	1(0.25)	1(0.05)	2(0.08)
腹部膨満感	—	1(0.05)	1(0.04)
肝臓・胆管系障害	22(5.49)	63(3.15)	85(3.54)
肝機能異常	20(4.99)	59(2.95)	79(3.29)
黄疸	2(0.50)	5(0.25)	7(0.29)
AST (GOT) 上昇	—	5(0.25)	5(0.21)
ALT (GPT) 上昇	—	5(0.25)	5(0.21)

(続き)

副作用等の種類	副作用等発現症例数(件数)率(%)		計
	承認時まで	承認時以降	
代謝・栄養障害	—	6(0.30)	6(0.25)
低蛋白血症	—	3(0.15)	3(0.12)
血清トリグリセリドの上昇	—	2(0.10)	2(0.08)
低カルシウム血症	—	1(0.05)	1(0.04)
内分泌障害	163(40.65)	179(8.94)	342(14.23)
女性化乳房 ^{注)}	163(40.65)	179(8.94)	342(14.23)
心・血管障害 (一般)	3(0.75)	28(1.40)	31(1.29)
高血圧	—	19(0.95)	19(0.79)
高血圧悪化	3(0.75)	6(0.30)	9(0.37)
心不全	—	4(0.20)	4(0.17)
心不全悪化	—	2(0.10)	2(0.08)
STの低下	—	2(0.10)	2(0.08)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	8(2.00)	10(0.50)	18(0.75)
心筋梗塞	—	6(0.30)	6(0.25)
心筋梗塞悪化	5(1.25)	—	5(0.21)
狭心症	—	3(0.15)	3(0.12)
狭心症悪化	2(0.50)	2(0.10)	4(0.17)
心筋虚血悪化	1(0.25)	—	1(0.04)
心拍数・心リズム障害	1(0.25)	20(1.00)	21(0.87)
心悸亢進	1(0.25)	20(1.00)	21(0.87)
血管 (心臓外) 障害	3(0.75)	3(0.15)	6(0.25)
脳梗塞	—	2(0.10)	2(0.08)
脳血管障害	—	1(0.05)	1(0.04)
脳血栓悪化	2(0.50)	—	2(0.08)
肺血栓悪化	1(0.25)	—	1(0.04)
呼吸器系障害	3(0.75)	8(0.40)	11(0.46)
胸膜滲出液	1(0.25)	5(0.25)	6(0.25)
息切れ	2(0.50)	3(0.15)	5(0.21)
咳	—	1(0.05)	1(0.04)
赤血球障害	15(3.74)	112(5.59)	127(5.29)
貧血	15(3.74)	112(5.59)	127(5.29)
白血球・網内系障害	4(1.00)	24(1.20)	28(1.17)
白血球増多	1(0.25)	14(0.70)	15(0.62)
白血球減少	3(0.75)	10(0.50)	13(0.54)
血小板・出血凝血障害	1(0.25)	22(1.10)	23(0.96)
血小板減少	1(0.25)	21(1.05)	22(0.92)
抗凝固因子減少	—	1(0.05)	1(0.04)

(続き)

副作用等の種類	副作用等発現症例数(件数)率(%)		計
	承認時まで	承認時以降	
泌尿器系障害	—	5(0.25)	5(0.21)
BUN上昇	—	2(0.10)	2(0.08)
血中クレアチニン上昇	—	1(0.05)	1(0.04)
低リン酸血症	—	1(0.05)	1(0.04)
腎機能異常	—	1(0.05)	1(0.04)
頻尿	—	1(0.05)	1(0.04)
男性生殖(器)障害	—	2(0.10)	2(0.08)
男性会陰痛	—	1(0.05)	1(0.04)
勃起力減退	—	1(0.05)	1(0.04)
一般的全身障害	46(11.47)	170(8.49)	216(8.99)
浮腫	38(9.48)	149(7.44)	187(7.78)
倦怠感	—	11(0.55)	11(0.46)
胸痛	3(0.75)	5(0.25)	8(0.33)
脱力感	—	2(0.10)	2(0.08)
顔面潮紅	—	2(0.10)	2(0.08)
のぼせ	—	1(0.05)	1(0.04)
発熱	1(0.25)	1(0.05)	2(0.08)
悪寒	—	1(0.05)	1(0.04)
頭痛	2(0.50)	1(0.05)	3(0.12)
季肋部痛	—	1(0.05)	1(0.04)
疲労	2(0.50)	—	2(0.08)

器官別大分類の数値は発現症例数(症例数率)、個々の副作用等の数値は発現件数(件数率)をそれぞれ示す。

注)女性化乳房

(本剤投与前あるいは投与中に除睾術、又は本剤投与中に抗男性ホルモン療法を行った症例は除外した。)

	副作用等発現症例数(件数)率(%)		計
	承認時まで	承認時以降	
調査症例数	229	777	1,006
発現症例数	163(71.18)	179(23.04)	342(34.00)

(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
該当しない

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

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

9. 高齢者への投与

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

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。

14. 適用上の注意

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。]

15. その他の注意

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。

16. その他

特になし

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

各種実験動物において、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物の一般薬理作用を検討した。²⁶⁾

① 中枢神経系

720mg/kg p.o.の高用量で、自発運動量、正常体温、睡眠-覚醒周期（以上ラット）及び自発性脳波（ウサギ）に対し影響をおよぼさなかった。また、鎮痛作用（マウス）、解熱作用、睡眠延長作用、抗痙攣作用及び筋弛緩作用（以上ラット）も認められなかった。

② 呼吸・循環器系

呼吸、血圧、心拍数(以上ウサギ)、摘出心(モルモット)、血流(ウサギ)に対して、720mg/kg p.o.の高用量で血圧の軽度低下、adrenaline 及び nor-adrenaline による血圧上昇の増強がみられた以外、著明な影響は認められなかった。

③ 自律神経系

各種摘出平滑筋(ラット、モルモット)の acetylcholine、histamine、serotonin、BaCl₂ 及び noradrenaline 収縮、摘出腸管運動(ウサギ)、小腸輸送能、唾液分泌、瞳孔(以上ラット)に対し、著明な作用はみられなかったが、摘出子宮運動(ラット)に対して非妊娠、妊娠子宮とも 10⁻⁵M 適用で軽度の振幅抑制、トーンスの下降をもたらした。

④ 性ホルモン様作用

・エストロゲン作用

卵巣を摘出した幼若雌性ラットの子宮重量を 0.2mg/kg p.o.から用量依存的に増加させた。この作用は、estradiol benzoate と同程度、diethylstilbestrol diphosphate の約 1/8 であった。

・幼若雄性ラットの生殖器発育抑制作用

18~180mg/kg p.o.で幼若雄性ラットの前立腺及び精巣重量を有意に減少させて生殖器の発育抑制作用を示し、明らかな抗アンドロゲン作用が認められた。

⑤ その他の作用

- ・ 18~1800mg/kg p.o.ではほぼ用量依存的にラット胃粘膜障害を惹起したが、その障害は前胃のみに限局され、diethylstilbestrol diphosphate 8~800mg/kg p.o.に比較して軽微であった。
- ・ 36~90mg/kg p.o.でカラゲニンによるラット足蹠浮腫の抑制、18~540mg/kg p.o.で抗利尿作用（特に Na⁺及び Cl⁻排泄抑制）を、また、720mg/kg p.o.で一過性の血糖上昇を示したが、いずれも diethylstilbestrol diphosphate に比べ弱いものであった。
- ・ ラット血漿を用いた血液凝固、線溶系及び血小板凝集能には 10⁻⁶~10⁻⁵M の濃度でも影響をおよぼさなかった。

(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(mg/kg)²⁶⁾

動物種 \ 投与経路	性	経口	皮下	静脈内
マウス	雄	>12000	6900	380
	雌	>12000	5200	395
ラット	雄	5700	9800	245
	雌	5400	9000	208
ウサギ	雄	5655	—	—
イヌ	雄	>3000	—	—
	雌	>3000	—	—

(2) 反復投与毒性試験^{27)~29)}

動物種	投与方法 投与期間	投与量 (mg/kg/day)	結果
ラット	5週間反復経口投与後、回復期間を設けて検討	10、100、1000	貧血、リンパ球数の減少、血小板数の増加、血糖及び無機リンの減少等を認め、病理学的には前立腺萎縮、肝細胞脂肪化、脾臓のヘモジデリン沈着、髄外造血増加とリンパ濾胞の萎縮及び生殖器等に変化を認めたが、その回復性は比較的良好であった。
	26週間反復経口投与後、回復期間を設けて検討	4、20、100	一般症状として脱毛、体重増加抑制等、血液学的には貧血、リンパ球数減少、血小板数増加、血糖減少、血清カルシウム、グロブリン増加等、病理学的にはリンパ系組織、肝、腎、副腎、生殖器、脳下垂体、骨髄等に、それぞれ変化を認めた。これらの所見は休薬により良好な回復を示した。
サル	3ヵ月反復経口投与で検討	14、140	嘔吐等の消化器症状、貧血、リンパ球数の減少、血清総蛋白、A/G比、コレステロール、血糖、カルシウム等の減少等を、病理学的には肝及び副腎皮質細胞の肥大、胸腺及び雄生殖器の萎縮、骨髄造血細胞増生等を認めた。

(3) 生殖発生毒性試験

雌雄ラットの妊娠前及び妊娠初期経口投与試験において 2.0mg/kg で妊娠率の有意な低下を認めた。¹⁸⁾

(4) その他の特殊毒性

① 抗原性試験

モルモットにおける各種抗原性試験でアナフィラキシー反応は陰性であり、血清中抗体も認められなかった。³⁰⁾

② 変異原性試験 (*in vitro*)

Ames法による各種菌株(*S. typhimurium*, *E. coli*)を用いた試験において突然変異原性はみられなかった。³¹⁾

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 劇薬、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)

有効成分 : 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年

3. 貯法・保存条件

遮光した気密容器、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

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項)

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP : 30 カプセル、100 カプセル

7. 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン複合層、アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : ビアセチルカプセル 156.7mg (大正薬品工業 - 日本化薬)、プロエスタカプセル
156.7mg (シオノケミカル - 日本ケミファ)

同効薬 : エチニルエストラジオール、クロルマジノン酢酸エステル、フルタミド、ビカルタミド

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 : 2007年3月22日 (販売名変更に伴う承認)

承認番号 : 21900AMX00716000

製造販売一部変更承認年月日 : 2013年4月25日 (貯法変更)

11. 薬価基準収載年月日

2007年6月15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

2013年4月25日（貯法変更）

「遮光した気密容器、冷所保存（2～15℃）」から「遮光した気密容器、室温保存」に変更

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2,053例の使用成績調査を実施し、1989年8月に再審査申請を行った結果、1990年9月5日再審査結果通知番号(021)第075号により薬事法第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再審査結果を得た。

14. 再審査期間

1983年5月27日～1989年5月26日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤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 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
エストラサイトカプセル 156.7mg	109045101	4219003M1054	620004939

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 高安 久雄ほか : 西日泌尿, **42** (4), 715 (1980)
- 2) Watanabe, H., et al. : *The Prostate*, **2**, 155 (1981)
- 3) 高安 久雄ほか : 西日泌尿, **44** (3), 889 (1982)
- 4) Wakisaka, M., et al. : *Urol. Res.*, **7**, 291 (1979)
- 5) Fredholm, B., et al. : *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **35**, suppl.1, 28 (1974)
- 6) 尾崎 正邦ほか : 薬理と治療, **8** (10), 3707 (1980)
- 7) 佐藤 博 : 薬理と治療, **8** (10), 3695 (1980)
- 8) 由井 康雄 : 日泌尿会誌, **70** (1), 28 (1979)
- 9) 岡田 謙一郎ほか : 泌尿紀要, **27** (5), 565 (1981)
- 10) Müntzing, J., et al. : *Urology*, **10** (5), 439 (1977)
- 11) Hartley-Asp, B. : *The Prostate*, **5**, 93 (1984)
- 12) Yamanaka, H., et al. : *Invest. Urol.*, **14** (5), 400 (1977)
- 13) 山中 英寿ほか : ホルモンと臨床, **29** (4), 477 (1981)
- 14) 高橋 秀寿ほか : 日大医誌, **39** (12), 975 (1980)
- 15) Gunnarsson, P. O., et al. : *Urology*, **23** (6), 22 (1984)
- 16) Forshell, G. P., et al. : *Invest. Urol.*, **14** (2), 128 (1976)
- 17) 杉山 信ほか : 医薬品研究, **11** (4), 588 (1980)
- 18) 野村 彰ほか : 応用薬理, **20** (6), 1211 (1980)
- 19) Yamanaka, H., et al. : *Acta. Urol. Jap.*, **27** (3), 243 (1981)
- 20) Björk, P., et al. : *Cancer Res.*, **42**, 1935 (1982)
- 21) Fritjofsson Å., et al. : Presented at 13th. Intern. Congr. Chemother., Vienna, August 28(1983)
- 22) Norlén, B. J., et al. : *J. Urol.*, **140**, 1058 (1988)
- 23) Dixon, R., et al. : *Res. Comm. Chem. Pathol. Pharm.*, **27** (1), 17 (1980)
- 24) Kadohama, N., et al. : *New York State J. Med.*, **79**, 1005 (1979)
- 25) Gunnarsson, P. O., et al. : *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **38**, 189 (1990)
- 26) 野村 忠敬ほか : 応用薬理, **20** (6), 1141 (1980)
- 27) 鷺見 信好ほか : 応用薬理, **21** (2), 211 (1981)
- 28) 鷺見 信好ほか : 応用薬理, **21** (4), 549 (1981)
- 29) 鷺見 信好ほか : 応用薬理, **20** (5), 757 (1980)
- 30) 野村 彰ほか : 薬理と治療, **8** (10), 3701 (1980)
- 31) 浜洲 泰久ほか : 薬理と治療, **8** (11), 3979 (1980)

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

[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。

国名	販売名 剤形	会社名	効能・効果	用法・用量（抜粋）
米国	Emcyt カプセル剤	Pfizer	転移性および/ または進行性前立腺癌	1日14mg/kg（体重10kgあたり1カプセル）を3～4回に分けて経口投与する。食事の1時間前あるいは2時間後に水で服用する。牛乳、乳製品及びカルシウムを多量に含有する食物あるいは薬剤（カルシウム含有制酸剤等）と同時に服用すべきでない。
英国	Estracyt カプセル剤	Pfizer	通常のエストロゲン（スチルベストロール、リン酸ポリエストラジオール等）による治療または精巣摘除術に対して不応性または再燃した前立腺癌	成人及び高齢者 1～10 カプセル/日を経口投与する。食事の1時間前または2時間後に服用する。牛乳、乳製品と同時に服用すべきでない。開始用量は4～6カプセル/日を分割して投与する。その後、効果及び消化器系への忍容性により調整する。 小児 小児には投与すべきでない。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

オーストラリア分類は以下のとおりである。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D (2013年4月)

参考：分類の概要

Category 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) 小児等に関する記載

英国のSPCにおける「小児等への投与」の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
英国のSPC (2013年1月)	Posology and method of administration Children Estracyt should not be administered to children.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし