

前立腺肥大症・癌治療剤

処方箋医薬品[※]

プロスタール錠25

PROSTAL[®] TABLETS

クロルマジノン酢酸エステル錠

承認番号	15400AMZ00915
薬価収載	1981年9月
販売開始	1981年9月
効能追加 (前立腺癌)	1983年5月
再審査結果	1989年1月




貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

重篤な肝障害・肝疾患のある患者
[代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある.]

【組成・性状】

販 売 名	プロスタール錠25		
成分・含量	1錠中 日局クロルマジノン酢酸エステル 25mg		
添 加 物	カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物		
剤 形	微黄色素錠		
外 形	表	側 面	裏
			
	直径8.0mm	厚さ3.1mm	重量200mg
識別コード	TZ276		

【効能・効果】

前立腺肥大症
前立腺癌
ただし、転移のある前立腺癌症例に対しては、他療法による治療の困難な場合に使用する。

【用法・用量】

前立腺肥大症
クロルマジノン酢酸エステルとして、1回25mg(1錠)を1日2回食後に経口投与する。
前立腺癌
クロルマジノン酢酸エステルとして、1回50mg(2錠)を1日2回食後に経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 心疾患、腎疾患又はその既往歴のある患者
[ナトリウムや体液の貯留により、これらの症状が増悪することがある.]
 - 糖尿病患者
[耐糖能の低下があらわれることがある.]
- 重要な基本的注意
 - 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害による死亡例が報告されているので、投与開始後3カ月までは少なくとも1カ月に1回、それ以降も定期的に肝機能検査を行うこと。
 - 前立腺肥大症に使用する場合は次の点に留意すること。
 - 本剤による前立腺肥大症に対する治療は、根治療法ではないことに留意し、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、手術療法等他の適切な処置を考慮すること。
 - 投与期間は16週間を基準とし、期待する効果が得られない場合には、以後漫然と投与を継続しないこと。
 - ポテンツ低下等があらわれた場合、治療上の有益性を考慮の上、必要に応じ休業又は他の療法への変更を行うこと。
- 副作用
承認時及び市販後の使用成績調査において、前立腺肥大症では6,809例中154例(2.3%)の副作用が報告され、主なものはポテンツ低下(1.1%)、消化管障害(0.4%)、肝臓・

胆管系障害(0.2%)等であった。また、前立腺癌では996例中84例(8.4%)の副作用が報告され、主なものは女性型乳房(3.0%)、肝臓・胆管系障害(1.5%)、浮腫(1.3%)等であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

- うっ血性心不全(0.1%未満)：うっ血性心不全があらわれることがあるので、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。
- 血栓症(0.1%未満)：血栓症(脳、心、肺、四肢等)があらわれることがあるので、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。
- 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害、黄疸(ともに0.1%未満)：本剤投与1～2カ月後に劇症肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、投与開始後3カ月間は少なくとも1カ月に1回、それ以降も定期的に肝機能検査を行い、悪心・嘔吐、食欲不振、全身倦怠感等の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。
- 糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖(いずれも頻度不明)：糖尿病、糖尿病の悪化あるいは高血糖があらわれることがあり、昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されているので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行い、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) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
生殖 器	インポテンス等	性欲低下等	
過 敏 症 ^{注1)}		発疹等	痒痒
肝 臓 ^{注2)}	肝機能異常等		
腎 臓 ^{注3)}		BUN、クレアチニンの上昇等	
電解質代謝 ^{注4)}	浮腫、体重増加等		
循 環 器 ^{注3)}		動悸、心悸亢進、胸内苦悶、息切れ等	
血 液		貧血	
消 化 器	胃部不快感等	悪心、便秘、下痢、食欲不振、口渴等	嘔吐、腹痛等
精神神経系		頭痛、眠気等	
泌 尿 器		頻尿、尿道不快感、下腹部痛等	
脂質代謝			中性脂肪の上昇
内 分 泌	女性型乳房		血中FSH、LH、テストステロン値の低下、プロラクチン値の上昇
皮 膚		脱毛	
そ の 他		倦怠感、微熱、発汗、肥満	

注1) 発現した場合には投与を中止すること。
注2) 肝機能検査値に注意するなど観察を十分に行い、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。
注3) 発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注4) 観察を十分に行い、発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

高齢者への投与の際には用量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。

[一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、血中濃度が持続するおそれがある。]

5. 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)。

6. その他の注意

ラット、ウサギ及びイヌにおいて精子形成異常が認められるという報告がある。

また、副腎皮質はラット及びイヌでは萎縮するという報告があるが、モルモットでは萎縮しないという報告がある。

【薬物動態】

健康成人男性に本剤1錠(25mg)を空腹時に経口投与した結果、最高血中濃度到達時間(Tmax)は3.8時間、血中濃度半減期(T_{1/2})は6.9時間であった¹⁾。また、摂食時に投与した場合の血中濃度は空腹時投与に比し最高血中濃度(Cmax)及び血中濃度-時間曲線下面積(AUC)で有意に高く、これは主として食事摂取により刺激された胆汁分泌によると考えられた²⁾。

【臨床成績】

1. 前立腺肥大症

- (1) 排尿困難の改善と肥大結節の縮小効果を指標にした2種の二重盲検比較試験において、有用性が認められた。有効率はそれぞれの試験において66.7%(32/48)³⁾、69.2%(27/39)⁴⁾であった。
- (2) 一般臨床試験における有効率は59.7%(92/154)であった⁵⁻¹²⁾。

2. 前立腺癌¹³⁾

多施設共同一般臨床試験で、100mg/日投与を中心とし3カ月以上経過観察がなされた186例での有効率は、63.4%〔このうち病期A～Dの未治療における有効率は67.1%(114/170)〕であった。

【薬効薬理】

1. クロルマジノン酢酸エステルは、アンチアンドロゲン作用(直接的抗前立腺作用)を有し、前立腺の肥大抑制作用、萎縮作用及びアンドロゲン依存性腫瘍の増殖抑制作用を示す。

- (1) 外因性アンドロゲンに拮抗して、前立腺の肥大を抑制する。(去勢Wistar系雄ラット¹⁴⁻¹⁶⁾)
- (2) 内因性アンドロゲンに拮抗して、前立腺を萎縮させる。(前立腺肥大症・癌患者^{14,17)}、Wistar系雄ラット¹⁵⁾)
- (3) アンドロゲン依存性腫瘍(S-115)の増殖を抑制する。(dds系雌雄マウス¹⁵⁾)
- (4) アンドロゲン依存性ヒト前立腺癌(CWR22)の増殖を抑制する。(BALB/c系雄ヌードマウス¹⁸⁾)

2. クロルマジノン酢酸エステルは、次の作用機序で抗前立腺腫瘍効果を発現する。

- (1) 直接作用(テストステロン作用発現に対する阻害作用)―主たる作用―
 - 1) 前立腺内に選択的に取り込まれ、前立腺細胞レベルで抗前立腺作用をあらわす。(Wistar系雄ラット¹⁴⁾)
 - 2) 前立腺におけるテストステロンの選択的取込みを阻害する。(去勢Wistar系雄ラット¹⁴⁾)
 - 3) 5 α -ジヒドロテストステロンとレセプターとの結合を阻害する。(去勢SD系雄ラット；前立腺腹葉細胞^{14,19)})
- (2) 間接作用(血中テストステロン低下作用)―補足的作用―
 - 1) 精巣におけるテストステロンの生合成を抑制する。(Wistar系雄ラット；精巣ホモジネート²⁰⁾)
 - 2) FSH, LHの分泌は低下傾向を示す。(前立腺癌患者^{17,21)}、Wistar系雄ラット¹⁴⁾)

【有効成分に関する理化学的知見】

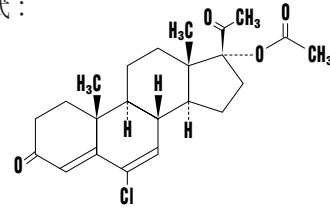
一般名：クロルマジノン酢酸エステル

Chlormadinone Acetate [JAN]

化学名：6-Chloro-3, 20-dioxopregna-4, 6-dien-17-yl acetate

分子式：C₂₃H₂₉ClO₄

化学構造式：



分子量：404.93

融点：211～215℃

性状：白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

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

【包装】

プロスターール錠25： 100錠(10錠×10)
500錠(10錠×50、バラ)
700錠(14錠×50)
1,000錠(10錠×100)

【主要文献】

- 1) 木下裕三 他：薬理と治療，**16**：2079，1988
- 2) 木下裕三 他：薬理と治療，**16**：2093，1988
- 3) 志田圭三 他：臨床薬理，**8**：285，1977
- 4) 志田圭三 他：ホルモンと臨床，**27**：1159，1979
- 5) 碓井 亜 他：泌尿器科紀要，**27**：327，1981
- 6) 松田 稔 他：泌尿器科紀要，**27**：737，1981
- 7) 大見嘉郎 他：泌尿器科紀要，**27**：1011，1981
- 8) 斉藤雅人 他：泌尿器科紀要，**27**：1147，1981
- 9) 棚橋善克 他：西日本泌尿器科，**43**：1077，1981
- 10) 新島端夫 他：西日本泌尿器科，**43**：1323，1981
- 11) 山川義憲 他：診療と新薬，**19**：751，1982
- 12) 和志田裕人 他：泌尿器科紀要，**29**：715，1983
- 13) 志田圭三 他：泌尿器科紀要，**26**：1553，1980
- 14) 伊藤善一 他：日本泌尿器科学会雑誌，**68**：537，1977
- 15) 三枝 衛 他：基礎と臨床，**11**：550，1977
- 16) 志田圭三 他：日本泌尿器科学会雑誌，**63**：109，1972
- 17) 近藤 厚 他：西日本泌尿器科，**36**：730，1974
- 18) 渡辺順一 他：泌尿器外科，**20**：75，2007
- 19) 山中英寿 他：ホルモンと臨床，**26**：89，1978
- 20) 本間誠次郎 他：日本内分泌学会雑誌，**53**：703，1977
- 21) 大橋輝久 他：臨床泌尿器科，**31**：59，1977

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

あすか製薬株式会社 くすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

製造販売元

あすか製薬株式会社

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社

大阪府中央区道修町四丁目1番1号