

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

前立腺肥大症・癌治療剤

**プロスタール錠25****PROSTAL<sup>®</sup> TABLETS 25**

クロルマジノン酢酸エステル錠

徐放性前立腺肥大症治療剤

**プロスタールL錠50mg****PROSTAL<sup>®</sup>-L TABLETS 50mg**

クロルマジノン酢酸エステル徐放錠

剤形	錠25 : 素錠 L錠50mg : 徐放性フィルムコーティング錠			
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	錠25 : 1錠中 日局クロルマジノン酢酸エステル 25mg L錠50mg : 1錠中 日局クロルマジノン酢酸エステル 50mg			
一般名	和名：クロルマジノン酢酸エステル（JAN） 洋名：Chlormadinone Acetate（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠25	1979年7月9日	1981年9月1日	1981年9月1日
	L錠50mg	2009年6月19日	2009年9月25日	1990年8月24日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：あすか製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html">http://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html</a>			

本 IF は 2014 年 11 月改訂（プロスタール錠 25）及び 2017 年 7 月改訂（プロスタール L 錠 50mg）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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 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 A 4 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。

## 【 I F の作成】

- ① I F 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 I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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 2013」（以下、「 I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

## 【 I F の発行】

- ① 「 I F 記載要領 2013」 は、平成 25 年 10 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、「 I F 記載要領 2013」 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 I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013」 においては、 P D F 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ある。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 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、 I F 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、 I F 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、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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。 I F 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、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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。

(2013 年 4 月改訂・一部変更)

## 目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	12
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	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	12
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	16
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	18
4. 分子式及び分子量	3	4. 分布	18
5. 化学名（命名法）	3	5. 代謝	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	6. 排泄	20
7. CAS登録番号	3	7. トランスポーターに関する情報	20
III. 有効成分に関する項目	4	8. 透析等による除去率	20
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	21
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 警告内容とその理由	21
3. 有効成分の確認試験法	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	21
4. 有効成分の定量法	5	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21
IV. 製剤に関する項目	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21
1. 剤形	6	5. 慎重投与内容とその理由	21
2. 製剤の組成	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	7. 相互作用	22
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 副作用	22
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 高齢者への投与	29
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	29
7. 溶出性	8	11. 小児等への投与	29
8. 生物学的試験法	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	13. 過量投与	29
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	14. 適用上の注意	29
11. 力価	9	15. その他の注意	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	16. その他	30
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9	IX. 非臨床試験に関する項目	31
14. その他	9	1. 薬理試験	31
V. 治療に関する項目	10	2. 毒性試験	31
1. 効能又は効果	10		
2. 用法及び用量	10		
3. 臨床成績	10		

X. 管理的事項に関する項目 .....	34
1. 規制区分 .....	34
2. 有効期間又は使用期限 .....	34
3. 貯法・保存条件 .....	34
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	34
5. 承認条件等.....	34
6. 包装.....	35
7. 容器の材質.....	35
8. 同一成分・同効薬.....	35
9. 国際誕生年月日 .....	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	35
11. 薬価基準収載年月日 .....	36
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 .....	36
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容 .....	36
14. 再審査期間 .....	36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	36
16. 各種コード .....	37
17. 保険給付上の注意 .....	37
X I . 文献.....	38
1. 引用文献 .....	38
2. その他の参考文献.....	39
X II . 参考資料.....	40
1. 主な外国での発売状況 .....	40
2. 海外における臨床支援情報 .....	40
X III . 備考 .....	41



## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

アンドロゲンの作用機序の解明が進み、前立腺は腫瘍化しても、なおかなりのアンドロゲン依存性を保有していることが細胞レベルでも実証された。この所見は、血中アンドロゲンを低下させ、アンドロゲンの作用発現を阻害する去勢やエストロゲン剤投与の効果を理論的に裏付けするだけでなく、アンドロゲン標的臓器に直接作用し、標的臓器でアンドロゲンの作用発現を阻害する薬剤、すなわち、“アンチアンドロゲン剤”の前立腺肥大症・癌治療剤としての有効性を示唆するものであった。

「プロスタール錠 25」(クロルマジノン酢酸エステル錠)は、肥大症及び癌のアンドロゲン依存性の知見に立脚して研究、開発された我が国初の経口アンチアンドロゲン剤である。本剤は主に前立腺に直接作用し、アンドロゲンの前立腺への取込み阻害作用及びレセプターとの結合阻害作用により、抗腫瘍効果を発揮する。前立腺肥大症・癌に対する臨床効果に関しては、すでに多数の施設で検討が加えられ、その有用性が認められている。

また、増加の一途をたどる前立腺肥大症患者の多くは高齢者であり、したがって、より服薬が簡便な1日1回投与の製剤が望まれるようになった。このような状況を鑑み、徐放性製剤開発のための製剤学的な検討に着手し、水に難溶性のクロルマジノン酢酸エステルの徐放化に成功し、徐放性前立腺肥大症治療剤 プロスタール L 錠を開発した。L 錠は薬物速度論的パラメータの検討において、1日1回の投与でプロスタール錠 25 1日2回投与と同等の成績が得られ、また、多施設二重盲検比較試験を含む臨床試験においても前立腺肥大症治療剤としての有用性が認められている。

その後、プロスタール L 錠は医療事故防止対策の一環とした販売名変更により、2009年6月に「プロスタール L 錠 50mg」として承認を取得した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### <プロスタール錠25>

- (1) 前立腺肥大症 (50mg/日投与) においては、主にアンチアンドロゲン作用により肥大結節を縮小し、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する。
- (2) 前立腺癌 (100mg/日投与) においては、アンチアンドロゲン作用と血中テストステロン低下作用との両作用により制癌効果を発揮する。
- (3) 重大な副作用として、うっ血性心不全、血栓症、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖が報告されている。

#### <プロスタール L 錠50mg>

- (1) 主にアンチアンドロゲン作用により肥大結節を縮小し、前立腺肥大症に伴う排尿障害を改善する。
- (2) 「1日1回1錠」と服薬が簡便な徐放性アンチアンドロゲン剤である。
- (3) 重大な副作用として、うっ血性心不全、血栓症、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

プロスタール®錠 25

プロスタール®L錠 50mg

#### (2) 洋名

PROSTAL® TABLETS

PROSTAL®-L TABLETS

#### (3) 名称の由来

前立腺 (Prostatic gland) に作用するという意より命名。

また、プロスタール L 錠の L は徐放製剤 (Long Acting) より命名。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

クロルマジノン酢酸エステル (JAN)

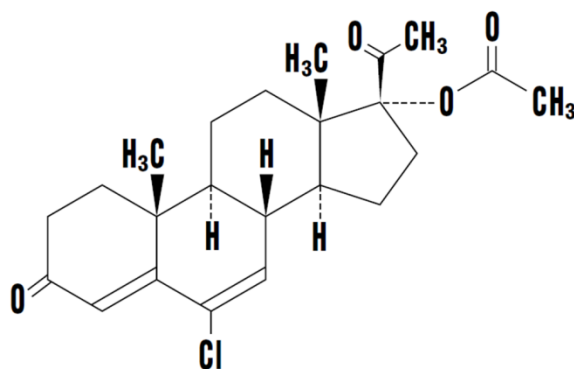
#### (2) 洋名 (命名法)

Chlormadinone Acetate (JAN)、Chlormadinone (INN)

#### (3) ステム

ステロイド、プロゲステロン : gest(x)

### 3. 構造式又は示性式





4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{23}H_{29}ClO_4$

分子量 : 404.93

5. 化学名 (命名法)

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : CMA

プロスタール L 錠 50mg の治験番号 : TZP-61

7. CAS登録番号

302-22-7

### 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～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

クロロホルムに溶けやすく、アセトニトリ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溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶 媒	溶解度 (g/mL)
クロロホルム	1
アセトン	$5 \times 10^{-2}$
メタノール	$5 \times 10^{-3}$
エタノール	$5 \times 10^{-3}$
水	$1 \times 10^{-4}$ 以下

##### (3) 吸湿性

特に吸湿性を有する物質ではない。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：211～215℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-10.0～-14.0° (乾燥後、0.2g、アセトニトリル、10mL、100mm)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
60℃	30日	シャーレ(開放)	変化なし
40℃、75%RH	6カ月	シャーレ(開放)	変化なし
キセノン光下	24時間	シャーレ(開放)	やや着色がみられるが、 TLC、定量値には変化なし

### 3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「クロルマジノン酢酸エステル」の確認試験による。

- (1) *m*-ジニトロベンゼンによる呈色反応
- (2) 加水分解により生成する酢酸エチルのおいの確認
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (4) 炎色反応による Cl の確認

### 4. 有効成分の定量法

日本薬局方「クロルマジノン酢酸エステル」の定量法による。




紫外可視吸光度測定法

#### IV. 製剤に関する項目



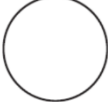
##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別、外観及び性状

###### <プロスタール錠 25>

剤形	微黄色素錠		
外形	表	側面	裏
			
	直径 8.0mm	厚さ 3.1mm	重量 200mg

###### <プロスタールL錠 50mg>

剤形	微黄色徐放性フィルムコーティング錠		
外形	表	側面	裏
			
	直径約 9.2mm	厚さ約 4.6mm	重量 283mg

###### (2) 製剤の物性

###### <プロスタール錠25>

崩壊時間：2～6分

###### <プロスタールL錠50mg>

硬度：14.6kg/cm<sup>2</sup>（20回の平均値）

崩壊時間：13分（6回の平均値）

###### (3) 識別コード

###### <プロスタール錠25>

TZ276（錠剤本体及びPTPの表面・裏面に表示）

###### <プロスタールL錠50mg>

TZ326（錠剤本体及びPTPの表面・裏面に表示）

###### (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

#### <プロスタール錠25>

1錠中 日局クロルマジノン酢酸エステルを25mg含有

#### <プロスタールL錠50mg>

1錠中 日局クロルマジノン酢酸エステルを50mg含有

### (2) 添加物

#### <プロスタール錠25>

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

#### <プロスタールL錠50mg>

カルナウバロウ、グリセリン脂肪酸エステル、クロスカルメロースナトリウム、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロースフタル酸エステル、メタクリル酸コポリマーS、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム

### (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

#### <プロスタール錠25>

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	60 カ月	バラ PTP	変化なし
40℃	6 カ月	バラ PTP	変化なし
室温、90%RH	24 カ月	バラ PTP	変化なし
気密容器	60 万 Lux・hr	バラ	変化なし

<プロスターールL錠50mg>

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	36 カ月	PTP-アルミピロー ポリエチレン瓶	変化なし
60℃	1 カ月	バラ	変化なし
40℃、75%RH	6 カ月	PTP-アルミピロー ポリエチレン瓶	変化なし
気密容器	120 万 Lux・hr	バラ	変化なし

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

<プロスターール錠25>

日本薬局方外医薬品規格第三部「クロルマジノン酢酸エステル錠」の溶出規格（25mg）に適合する。

条件	回転数 50回転/分 試験液 ラウリル硫酸ナトリウム溶液（1→250） 900mL
規格	90分の溶出率が75%以上

<プロスターールL錠50mg>

日本薬局方一般試験法 製剤試験法 溶出試験法（パドル法、シンカー付）により試験を行う。

条件	回転数 100回転/分 試験液 pH 6.4リン酸塩緩衝液 900mL
規格	20分、40分、90分の溶出率がそれぞれ15～45%、50～70%、70～90%

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) *m*-ジニトロベンゼンによる呈色反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

### <プロスタール錠 25>

紫外可視吸光度測定法

### <プロスタールL錠 50mg>

液体クロマトグラフィー

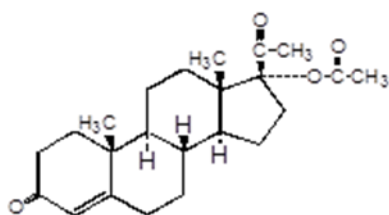
充 填 剤	オクタデシルシリル化シリカゲル (5 $\mu$ m)
展開溶媒	メタノール・水・ジオキサン混液 (68 : 30 : 2)
検 出	紫外吸光光度計 (測定波長 : 285nm)

## 11. 力価

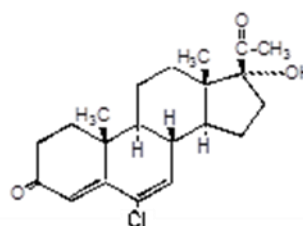
該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

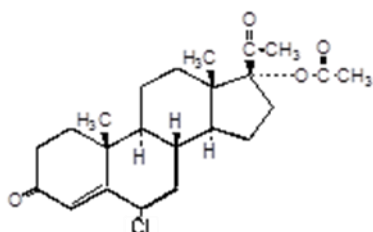
クロルマジノン酢酸エステル合成工程で微量混入する可能性のある副生物及び予想される分解物は以下のとおり。



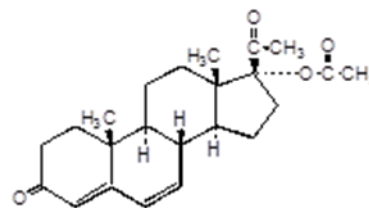
17 $\alpha$ -acetoxy-4-pregnen-3,20-dione



6-chloro-17 $\alpha$ -hydroxy-4,6-pregnadien-3,20-dione



17 $\alpha$ -acetoxy-6 $\alpha$ -chloro-4-pregnen-3,20-dione



17 $\alpha$ -acetoxy-4,6-pregnadien-3,20-dione

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

## 14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### <プロスタール錠 25>

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。

#### <プロスタールL錠 50mg>

前立腺肥大症

### 2. 用法及び用量

#### <プロスタール錠 25>

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。

#### <プロスタールL錠 50mg>

通常、成人にはクロルマジノン酢酸エステルとして1回 50mg（1錠）を1日1回食後経口投与する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床効果

##### <プロスタール錠 25>

前立腺肥大症

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）<sup>1)</sup>、69.2%

（27/39）<sup>2)</sup>であった。また、一般臨床試験における有効率は59.7%（92/154）<sup>3)~10)</sup>であった。

前立腺癌<sup>11)</sup>

多施設共同一般臨床試験で、100mg/日投与を中心とし3カ月以上の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。



<プロスタールL錠 50mg>

1. 排尿障害を訴える前立腺肥大症患者を対象に、プロスタールL錠50mg（1日1回1錠投与）の効果についてプロスタール錠25（1日2回2錠投与）を対照として16週間投与し、二重盲検法で検討した結果、総合判定における有効率は次のとおりであった<sup>12)</sup>。

	主治医判定	委員会判定
プロスタールL錠50mg(1日1回1錠)	70.5% (62/88)	77.3% (58/75)
プロスタール錠25 (1日2回2錠)	55.7% (49/88)	65.2% (43/66)

2. 排尿障害を訴える前立腺肥大症患者に12～16週間投与した一般臨床試験の結果、総合判定における有効率は65.8%（50/76）であった<sup>13)～15)</sup>。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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

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）

「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照

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

アンチアンドロゲン剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用機序：クロルマジノン酢酸エステルは 50mg/日の投与ではアンチアンドロゲン作用（直接的抗前立腺作用）により、前立腺の肥大抑制作用及び縮小作用を示す。また、100mg/日の投与では、アンチアンドロゲン作用と血中テストステロン低下作用の両作用により制癌効果を示す。

#### アンチアンドロゲン作用（直接的抗前立腺作用）

- 1) テストステロンの前立腺への選択的取込み阻害作用（ラット）
- 2) 5 $\alpha$ -DHT（5 $\alpha$ -ジヒドロテストステロン）とレセプターとの結合阻害作用（in vitro）

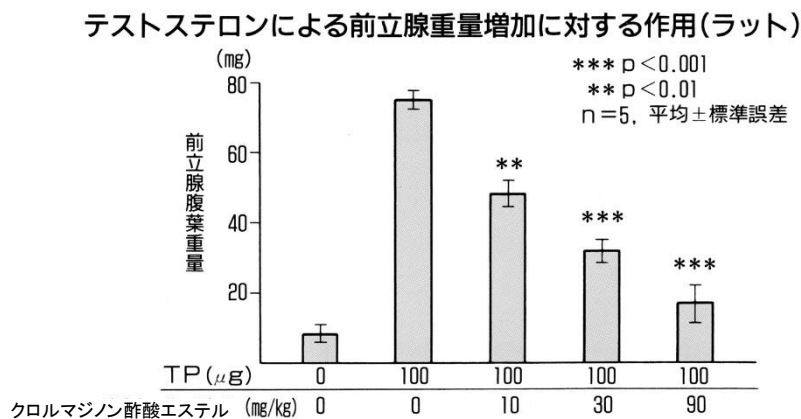
#### 血中テストステロン低下作用（100mg/日投与時）

- 1) 視床下部－下垂体系の抑制作用
- 2) 精巣におけるテストステロン生合成抑制作用（in vitro）

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

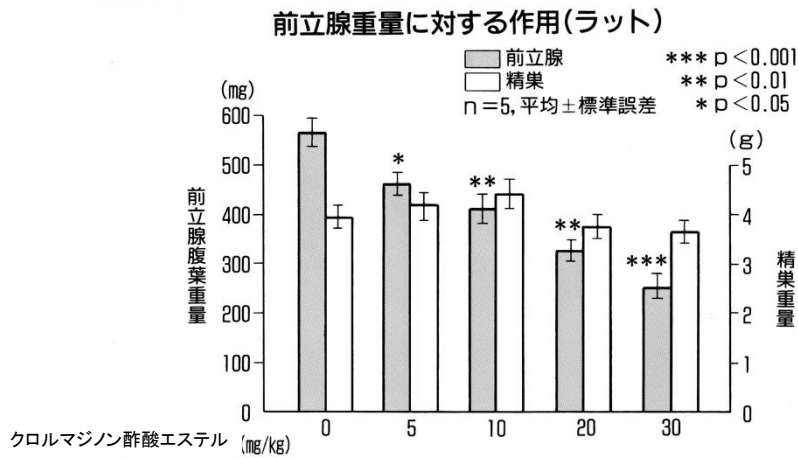
##### 1) 外因性アンドロゲン拮抗作用（ラット）<sup>16)</sup>

去勢雄ラットに 7 日間テストステロンプロピオン酸エステル（TP）を皮下投与及びクロルマジノン酢酸エステルを経口投与し、前立腺の重量を測定した結果、クロルマジノン酢酸エステルはアンドロゲン投与による前立腺重量の増加を用量依存的に抑制した。



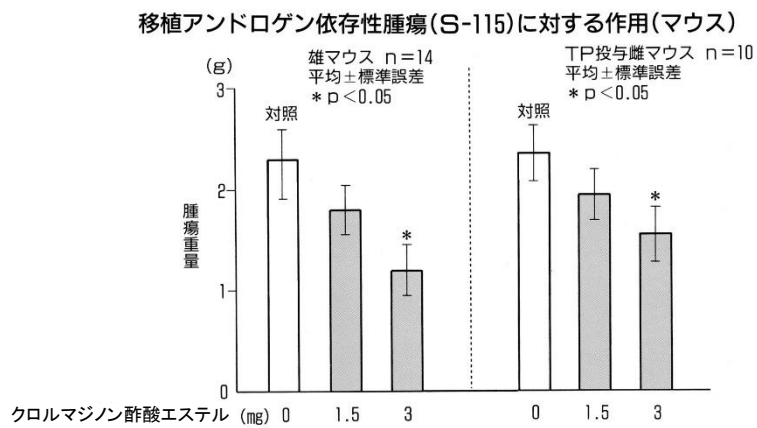
2) 内因性アンドロゲン拮抗作用 (ラット) <sup>16)</sup>

雄ラットにクロルマジノン酢酸エステルを7日間経口投与し、前立腺及び精巣の重量を測定した結果、クロルマジノン酢酸エステルは内因性のアンドロゲンに拮抗し、用量依存的に前立腺を萎縮させたが精巣重量には影響しなかった。



3) アンドロゲン依存性腫瘍の増殖抑制作用 (マウス) <sup>16)</sup>

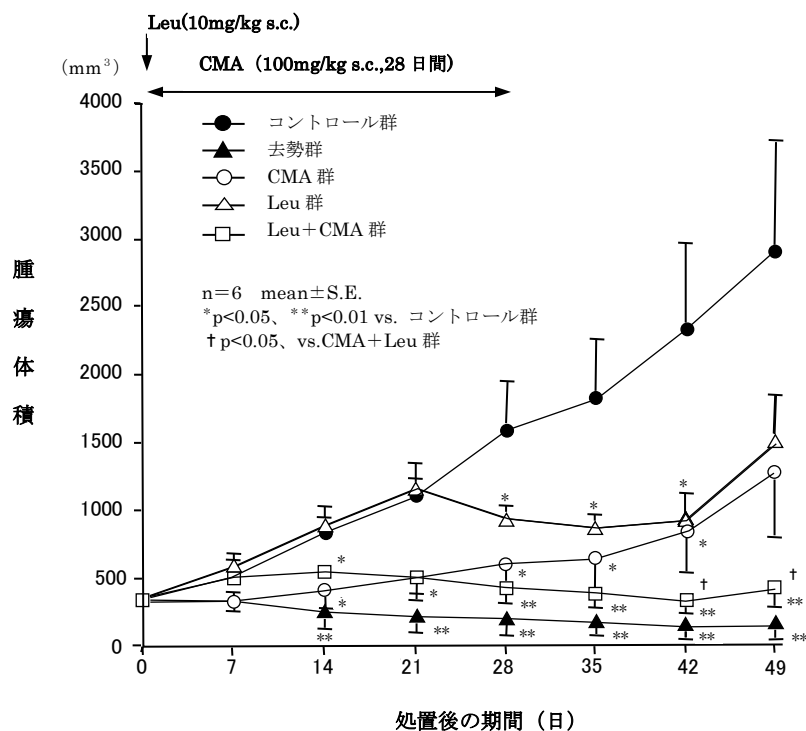
アンドロゲン依存性腫瘍 (S-115) を移植した雄マウスにクロルマジノン酢酸エステルを14日間経口投与し、その腫瘍重量を測定した。また、テストステロンプロピオン酸エステル (TP) 2.5mg を4日毎に皮下投与した雌マウスについても同様に検討した結果、クロルマジノン酢酸エステルは雌雄マウスの S-115 腫瘍の増殖を有意に抑制した。



4) ヒト前立腺癌 (CWR22) の増殖抑制作用 (ヌードマウス) <sup>17)</sup>

ヌードマウス (テストステロン含有インプラントを挿入) にヒト前立腺癌 CWR22 (アンドロゲンレセプターを有する) を移植し、19 日目にインプラントを除去し 4 群に分け各処置を行った。CMA 群 (クロルマジノン酢酸エステルを 28 日間投与)、Leu 群 (リュープロレリン酢酸塩を単回投与、併用群 (CMA と Leu の併用)、去勢、コントロール群の腫瘍重量を測定した結果、CMA 群は 14 日目から有意に腫瘍増殖を抑制し、Leu を併用することで去勢群と同様に 49 日目まで抑制効果は持続した。また、最大腫瘍増殖抑制率は Leu 59.5%、CMA 群 65.0%、併用群 85.5%、去勢群 94.4%であった。

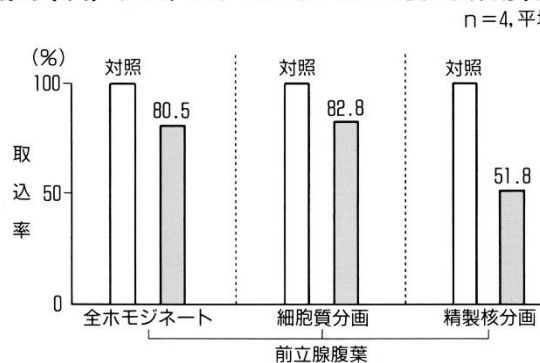
ヒト前立腺癌(CWR22)の増殖抑制作用(ヌードマウス)



5) 前立腺内へのテストステロン取込み阻害作用 (ラット) <sup>18)</sup>

去勢雄ラットにクロルマジノン酢酸エステル 250 μg を腹腔内投与及び [<sup>3</sup>H]-テストステロン 120 μCi/1 μg を静脈内投与し、前立腺内に取り込まれたテストステロン量を対照と比較した結果、クロルマジノン酢酸エステルは前立腺の細胞質分画及び精製核分画におけるテストステロンの取込みを阻害した。

前立腺の(<sup>3</sup>H)-テストステロン取込みに対する作用(ラット)



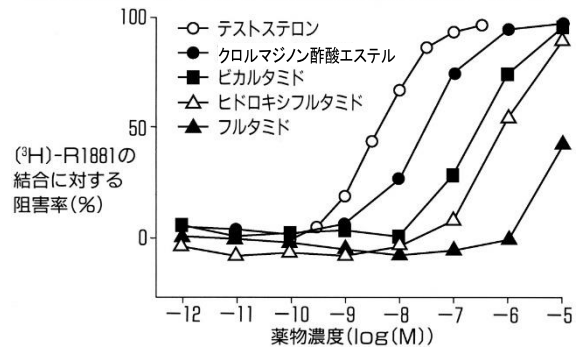
6) アンドロゲン受容体結合阻害作用 (in vitro) <sup>19)</sup>

去勢 24 時間後の雄ラットの前立腺より得たアンドロゲン受容体試料に、放射性リガンドの合成アンドロゲン [<sup>3</sup>H] -R1881 と、薬物 (テストステロン、クロルマジノン酢酸エステル、ビカルタミド、ヒドロキシフルタミド、フルタミドのうち 1 種) を加えインキュベーションした後、放射活性を測定した。その結果、クロルマジノン酢酸エステルは、合成アンドロゲン [<sup>3</sup>H] -R1881 のアンドロゲン受容体への結合に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub>\*値を基準にすると、その作用はビカルタミドの約10倍、ヒドロキシフルタミドの約23倍であった。

※IC<sub>50</sub> : 50%結合阻害濃度

各種薬物のアンドロゲン受容体結合阻害活性 (IC<sub>50</sub>) 各種薬物のアンドロゲン受容体結合阻害率 (in vitro)

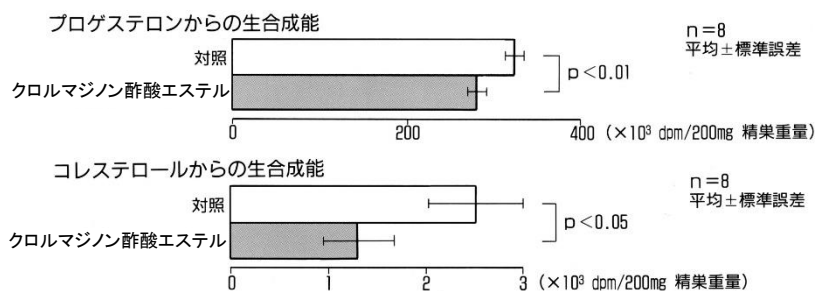
薬物	IC <sub>50</sub> (M)
クロルマジノン酢酸エステル	3.11 × 10 <sup>-8</sup>
ビカルタミド	3.05 × 10 <sup>-7</sup>
ヒドロキシフルタミド	7.16 × 10 <sup>-7</sup>
フルタミド	1.31 × 10 <sup>-5</sup>
テストステロン	4.27 × 10 <sup>-9</sup>



7) 精巣におけるテストステロン生合成抑制作用 (in vitro) <sup>20)</sup>

正常雄ラットにクロルマジノン酢酸エステル 100mg/kg を 4 週間経口投与後、摘出した精巣をホモジネートした。基質として [<sup>14</sup>C] -プロゲステロンまたは [<sup>14</sup>C] -コレステロールを加えインキュベートし、産生されたテストステロンを定量 (比放射能測定) した結果、クロルマジノン酢酸エステルは精巣のテストステロン生合成能をそれぞれ約 16%、約 50%抑制した。

精巣におけるテストステロン生合成に対する作用 (in vitro)



(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

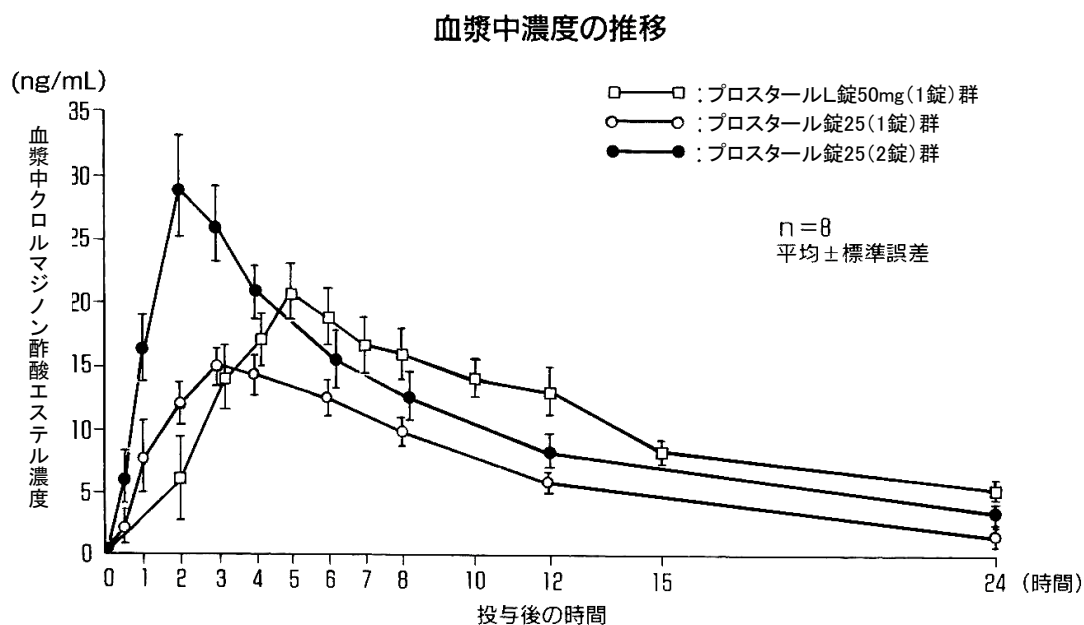
#### (2) 最高血中濃度到達時間

次項 ((3) 臨床試験で確認された血中濃度) の項参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 単回投与試験

健康成人男性にプロスタール錠 25 を 1 錠 (25mg) 又は 2 錠 (50mg)、あるいはプロスタール L 錠 50mg 1 錠 (50mg) を空腹時に単回経口投与した結果、薬物動態パラメータは以下のようになった。



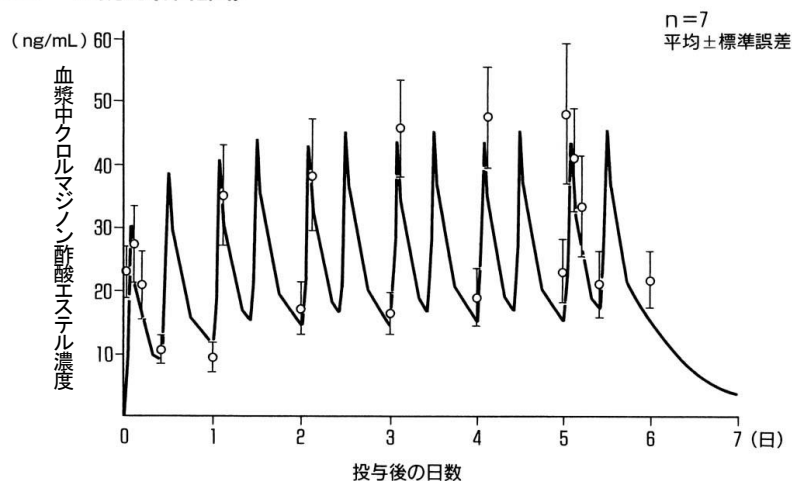
	プロスタール錠25 1錠投与群	プロスタール錠25 2錠投与群	プロスタールL錠50mg 1錠投与群
T <sub>max</sub> (hr)	3.8 ± 0.6	2.8 ± 0.5	5.1 ± 0.6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	18.8 ± 1.8	31.2 ± 3.1	22.6 ± 2.2
T <sub>1/2</sub> (hr)	6.9 ± 0.5	7.8 ± 0.7	10.2 ± 1.1
AUC (ng·hr/mL)	199.9 ± 18.2	317.8 ± 40.5	352.7 ± 37.5

また、摂食時に投与した場合の血漿中濃度は空腹時投与に比し最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) で 1.5~1.8 倍と有意に高く、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ものと考えられた <sup>22)</sup>。

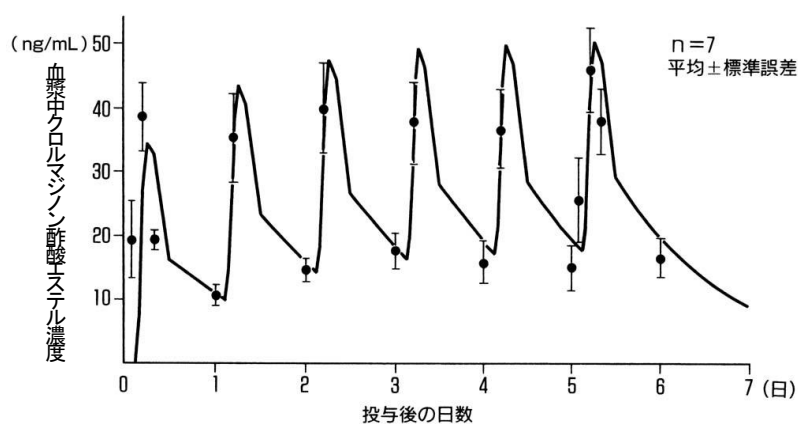
## 連続投与試験

前立腺肥大症患者 7 例にプロスタール錠 25 (1錠を1日2回) またはプロスタール L 錠 50mg (1錠を1日1回) を 6 日間連続経口投与した結果、両薬剤とも連続投与時予測シミュレーションカーブによく一致しており、4~6 日で定常状態に達し、到達時の平均血漿中濃度に差は認められなかった<sup>23)</sup>。

### プロスタール錠25(1日2回)



### プロスタールL錠50mg(1日1回)



#### (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) 解析方法

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<sup>24)</sup>

約 99% (in vitro : 平衡透析法)

## 3. 吸収

胃腸管で吸収され、腸肝循環する。

## 4. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

<参考>動物でのデータ<sup>25)</sup>

ヤギに [<sup>3</sup>H]-クロルマジノン酢酸エステルを静脈内投与したときの乳汁中への総放射能の累積排泄率は3日間で投与量の0.24%を示した。



#### (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

<参考>動物でのデータ<sup>26)</sup>

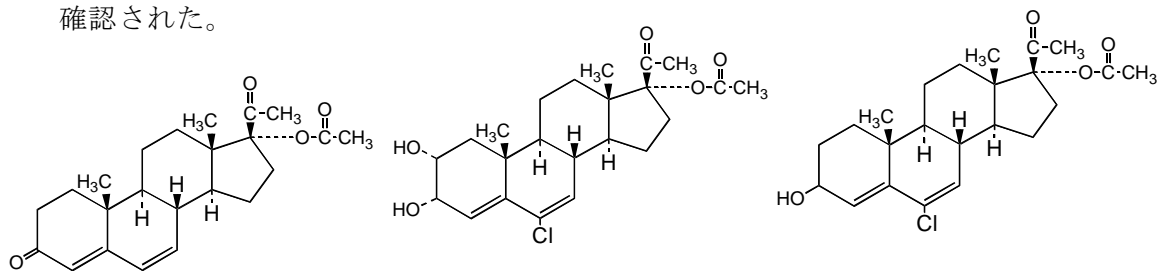
Wistar系雄ラットに [<sup>3</sup>H]-クロルマジノン酢酸エステル経口投与後の臓器分布は肝臓に多く、次いで腎臓、副腎、下垂体、脂肪などに多く分布した。静注後の分布もほぼ同様であった。

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>26)</sup>

肝臓で代謝され、腸肝循環を受ける。

また、前立腺癌患者7例にクロルマジノン酢酸エステルを経口投与した結果、尿、糞から未変化体であるクロルマジノン酢酸エステル、2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihydroxy体、3 $\beta$ -hydroxy体などが確認された。



クロルマジノン酢酸エステル

2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihydroxy体

3 $\beta$ -hydroxy体

#### (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<sup>27)</sup>

3 $\beta$ -hydroxy体は、未変化体であるクロルマジノン酢酸エステルの約0.7倍の活性を認めた。

#### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ<sup>28)</sup>

健康成人男性 (n=6) にプロスタール錠25及びプロスタールL錠50mgを投与した際の3β-hydroxy体のパラメータは以下のとおりである。

	プロスタール錠25 投与時	プロスタールL錠50mg 投与時
Tmax (hr)	2.5±0.3	6.5±0.5
Cmax (ng/mL)	18.8±1.7	26.2±3.1
T <sub>1/2</sub> (hr)	5.6±0.3	6.4±0.6
AUC(ng·hr/mL)	104.2±5.5	223.1±21.7

### 6. 排泄

#### (1) 排泄部位及び経路

尿及び糞中に排泄される。

#### (2) 排泄率

前立腺癌患者 6 名に [<sup>3</sup>H] -クロルマジノン酢酸エステルを 100mg 経口投与したとき、投与 3 日後まで尿中に 11.2%、糞中に 25.7%排泄された<sup>29)</sup>。

#### <プロスタール錠25><sup>21)</sup>

健康成人男性 8 例にプロスタール錠 25 を 1 回 1 錠または 1 回 2 錠経口投与した結果、24 時間までの尿中への未変化体 (クロルマジノン酢酸エステル) の総排泄量はそれぞれ 52.6±8.9 μg、85.5±8.8 μg で投与量の約 0.21%、約 0.17%であった。

#### <プロスタールL錠50mg><sup>21)</sup>

健康成人男性 8 例にプロスタールL錠 50mg 1 錠を経口投与した結果、24 時間までの尿中への未変化体 (クロルマジノン酢酸エステル) の総排泄量は 70.7±9.2 μg で投与量の約 0.14%であった。

#### (3) 排泄速度

該当資料なし

### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 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)

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。]

### 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** (次の患者には慎重に投与すること)

(1) 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。]

(2) 糖尿病患者

[耐糖能の低下があらわれることがある。]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 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。

(2) 前立腺肥大症に使用する場合は次の点に留意すること。

1) 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。

2) 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。

3) 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、必要に応じ休薬又は他の療法への変更を行うこと。

## 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

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### <プロスタール錠25>

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）。

#### <プロスタールL錠50mg>

承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例3,607例中199例（5.52%）の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告された。その主なものはインポテンス（陰萎を含む）（2.33%）、性欲減退（0.69%）、貧血（0.47%）等であった（再審査終了時）。

### (2) 重大な副作用と初期症状

- (1) **うっ血性心不全**（プロスタール錠 25：0.1%未満 プロスタール L 錠 50mg：頻度不明）：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。
- (2) **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。
- (3) **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。
- (4) **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。

(3) その他の副作用

<プロスタール錠25>

	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 <sup>注1)</sup>		発疹等	癢痒
肝臓 <sup>注2)</sup>	肝機能異常等		
腎臓 <sup>注3)</sup>		BUN、クレアチニンの上昇等	
電解質代謝 <sup>注4)</sup>	浮腫、体重増加等		
循環器 <sup>注3)</sup>		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、口渇等	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。

<プロスターールL錠50mg>

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
生殖器	インポテンス、性欲低下等		
過敏症 <sup>注1)</sup>	掻痒	発疹等	
肝臓 <sup>注2)</sup>	肝機能異常等		
腎臓 <sup>注3)</sup>			BUN、クレアチニンの上昇等
電解質代謝 <sup>注4)</sup>	体重増加等	浮腫等	
循環器 <sup>注3)</sup>		動悸、息切れ等	心悸亢進、胸内苦悶等
血液	貧血		
消化器		食欲不振、胃部不快感、口渇等	悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛等
精神神経系			頭痛、眠気等
泌尿器		頻尿等	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	微熱	倦怠感、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) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<プロスタール錠 25>

前立腺肥大症

承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例 6,809 例中 154 例 (2.3%) に副作用 (臨床検査値の異常を含む) がみられ、その主なものはポテンツ低下、肝機能異常、胃部不快感、女性型乳房、心悸亢進等であった。

調査症例数	6809例
副作用発現例数	154例
副作用発現症例率	2.3%
副作用発現件数	178件

副作用の種類	件数(%)	副作用の種類	件数(%)
肝臓	15 (0.22)	血液	1 (0.01)
肝機能検査値の異常	11 (0.16)	貧血	1 (0.01)
[AST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等]		皮膚	5 (0.07)
肝機能障害	4 (0.06)	発疹	3 (0.04)
腎臓	1 (0.01)	脱毛	1 (0.01)
腎機能検査値の異常	1 (0.01)	増毛	1 (0.01)
電解質	6 (0.09)	精神・神経系	4 (0.06)
浮腫	4 (0.06)	頭痛	2 (0.03)
体重増加	2 (0.03)	めまい	1 (0.01)
胃腸	29 (0.43)	眠気	1 (0.01)
悪心・嘔吐	3 (0.04)	泌尿・生殖器	84 (1.23)
食欲不振	3 (0.04)	ポテンツ低下	75 (1.10)
心窩部痛	1 (0.01)	頻尿・多尿	5 (0.07)
口渇	1 (0.01)	尿道不快感・下腹部痛	4 (0.06)
胃部不快感	9 (0.13)	その他	23 (0.34)
下痢	5 (0.07)	女性型乳房	7 (0.10)
便秘	2 (0.03)	倦怠感	6 (0.09)
胃腸障害	3 (0.04)	微熱・熱感	5 (0.07)
舌苔・舌痛	2 (0.03)	発汗・寝汗	2 (0.03)
循環器	10 (0.15)	嗝声	1 (0.01)
心悸亢進・動悸・息切れ	7 (0.10)	肥満	2 (0.03)
胸内苦悶	2 (0.03)		
血圧降下	1 (0.01)		

ゴシックは副作用発現例数を示す。[集計:1984年8月まで]

## 前立腺癌

承認時及び市販後調査の使用成績調査における調査症例996例中84例(8.4%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)がみられ、その主なものは女性型乳房、浮腫、肝機能異常等であった。

調査症例数	996例
副作用発現例数	84例
副作用発現症例率	8.4%
副作用発現件数	103件

副作用の種類	件数 (%)	副作用の種類	件数 (%)
皮膚付属器官障害	3 (0.30)	内分泌障害	30 (3.01)
紅斑性発疹	1 (0.10)	女性型乳房	30 (3.01)
薬疹	1 (0.10)	心・血管障害	7 (0.70)
寝汗	1 (0.10)	ECG異常	4 (0.40)
聴覚前庭障害	1 (0.10)	心不全	2 (0.20)
耳鳴	1 (0.10)	血圧上昇	1 (0.10)
精神障害	1 (0.10)	心拍数・心リズム障害	2 (0.20)
精神的不安定症状	1 (0.10)	心悸亢進	2 (0.20)
不眠	1 (0.10)	血管(心臓外)障害	3 (0.30)
胃腸系障害	1 (0.10)	脳血栓症	2 (0.20)
嘔気	1 (0.10)	脳血管障害	1 (0.10)
肝臓胆管系障害	15 (1.51)	赤血球障害	2 (0.20)
血清AST (GOT) 上昇	2 (0.20)	貧血	2 (0.20)
血清ALT (GPT) 上昇	3 (0.30)	泌尿器系障害	2 (0.20)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.10)	BUN上昇	1 (0.10)
肝機能検査異常	2 (0.20)	血中クレアチニン上昇	1 (0.10)
肝機能異常	5 (0.50)	男性生殖(器)障害	5 (0.50)
肝機能障害	3 (0.30)	陰萎	3 (0.30)
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.10)	性欲減退	2 (0.20)
代謝栄養障害	22 (2.21)	一般的全身障害	3 (0.30)
浮腫	13 (1.31)	微熱	3 (0.30)
体重増加	9 (0.90)		
血糖値上昇	1 (0.10)		
尿糖陽性	2 (0.20)		

ゴシックは副作用発現例数を示す。[集計:1987年5月まで]



<プロスタールL錠 50mg>

前立腺肥大症

承認時及び市販後の使用成績調査（再審査終了時）における調査症例3,607例中199例（5.52%）に副作用（臨床検査値異常を含む）がみられ、その主なものはインポテンス、性欲減退、貧血、肝機能異常、男性乳房痛、女性型乳房等であった。

調査症例数	3607例
副作用発現例数	199例
副作用発現症例率	5.52%
副作用発現件数	233件

副作用の種類	件数 (%)	副作用の種類	件数 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	14 (0.39)	内分泌障害	13 (0.36)
蕁麻疹	1 (0.03)	女性型乳房	7 (0.19)
そう痒(症)	1 (0.03)	男性乳房痛	8 (0.22)
顔面そう痒症	1 (0.03)	心・血管障害(一般)	1 (0.03)
そう痒感	3 (0.08)	高血圧症	1 (0.03)
脱毛(症)	1 (0.03)	心筋・心内膜・心膜	
寝汗	4 (0.11)	・弁膜障害	1 (0.03)
発汗	3 (0.08)	狭心症発作	1 (0.03)
発疹	1 (0.03)	心拍数・心リズム障害	3 (0.08)
薬疹	1 (0.03)	動悸	2 (0.06)
中枢・末梢神経系障害	1 (0.03)	発作性頻脈	1 (0.03)
もうろう状態	1 (0.03)	呼吸器系障害	1 (0.03)
その他の特殊感覚障害	1 (0.03)	息切れ	1 (0.03)
苦味	1 (0.03)	赤血球障害	19 (0.53)
精神障害	25 (0.69)	貧血	17 (0.47)
性欲減退	25 (0.69)	赤血球減少	2 (0.06)
消化管障害	11 (0.30)	ヘマトクリット値減少	1 (0.03)
嘔気	1 (0.03)	ヘモグロビン減少	3 (0.08)
軟便	1 (0.03)	白血球・網内系障害	2 (0.06)
口渇	2 (0.06)	白血球減少(症)	2 (0.06)
口渇感	1 (0.03)	血小板・出血凝血障害	2 (0.06)
食欲不振	1 (0.03)	血小板減少(症)	2 (0.06)
胃不快感	1 (0.03)	泌尿器系障害	3 (0.08)
胃痛	2 (0.06)	膀胱刺激症状	1 (0.03)

腹部不快感	1 (0.03)	頻尿	1 (0.03)
胃腸障害	1 (0.03)	夜間頻尿	1 (0.03)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	<b>16 (0.44)</b>	<b>男性生殖(器)障害</b>	<b>86 (2.38)</b>
肝機能異常	1 (0.03)	インポテンス	83 (2.30)
肝機能検査異常	3 (0.08)	陰萎	1 (0.03)
肝機能障害	4 (0.11)	陰茎疾患	1 (0.03)
AST (GOT) 上昇	5 (0.14)	射精障害	1 (0.03)
ALT (GPT) 上昇	6 (0.17)	<b>一般的全身障害</b>	<b>15 (0.42)</b>
ビリルビン値上昇	1 (0.03)	胸痛	1 (0.03)
<b>代謝・栄養障害</b>	<b>6 (0.17)</b>	体重増加	4 (0.11)
ALP上昇	1 (0.03)	微熱	4 (0.11)
血糖上昇	1 (0.03)	全身倦怠(感)	2 (0.06)
血清コレステロール上昇	1 (0.03)	精力減退	2 (0.06)
血清脂質増加	1 (0.03)	熱感	1 (0.03)
低蛋白血症	1 (0.03)	下腿浮腫	1 (0.03)
尿糖陽性	2 (0.06)		

ゴシックは副作用発現例数を示す。[集計:1994年6月まで]

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

瘙痒、発疹等の過敏症が発現した際には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

<プロスタール錠25>

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。]

<プロスタールL錠50mg>

高齢者への投与の際には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。]

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

該当資料なし

13. 過量投与

多量及び過量投与した場合は本剤の抗アンドロゲン作用、黄体ホルモン様作用等が過大に発現する可能性がある。たとえば Na<sup>+</sup>、体液貯留による心不全等に注意が必要である。

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、更には穿孔をお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

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。

## 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

該当しない

(3) 安全性薬理試験<sup>30)</sup>

クロルマジノン酢酸エステルは腹腔内投与において抗痙攣作用（雄マウス）と軽度の鎮静作用（雄マウス）、摘出臓器（雄モルモット回腸、処女ラット子宮、雄ウサギ空腸）における各種自律神経作動薬に対する拮抗作用を高用量で示し、また、経口投与においては抗炎症作用（雄ラット）が認められるほかは、中枢神経系（雄マウス、雄ラット、雌雄ネコ）、呼吸器系（雌雄イヌ）、循環器系（雄ラット、雌雄イヌ）、その他に対して大量投与してもほとんど作用を示さない。

(4) その他の薬理試験

該当しない

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>31)</sup>

(LD<sub>50</sub>, mg/kg)

動物種		投与経路		
		経口	皮下	腹腔内
dd系マウス	♂	> 15,000	> 10,000	3,000
	♀	> 15,000	> 10,000	4,050
Wistar系ラット	♂	> 10,000	> 10,000	> 5,000
	♀	> 10,000	> 10,000	> 5,000

## (2) 反復投与毒性試験

SD 系ラットにクロルマジノン酢酸エステル 60、300、1500mg/kg/day を 1 カ月間経口投与<sup>31)</sup> 及び 6、60、600mg/kg/day を 6 カ月間経口投与<sup>32)</sup> した結果、雌雄に共通して副腎萎縮、血中 11-ヒドロキシコルチコステロイド減少、血中脂質増加がみられ、雄では体重増加抑制、副性腺萎縮、軽度の精子形成抑制が、雌では体重増加、卵巣萎縮、胸腺萎縮、子宮内膜及び乳腺の増殖が認められた。これらの変化はすべて休薬（1 カ月）により回復した。

またビーグル犬にクロルマジノン酢酸エステル 20、200mg/kg/day を 3 カ月間経口投与した結果、雌雄に共通して尿量、尿中 Na 及び Cl の増加、好中球増加、リンパ球減少、血中脂質増加、血中コルチゾール減少、肝肥大、副腎萎縮、胸腺萎縮、乳腺増殖がみられ、雄では副性腺萎縮、血中テストステロン減少、精子形成抑制が、雌では卵巣萎縮が認められた。これらの変化は休薬（1 カ月）により回復した<sup>33)</sup>。

一方、Hartley 系モルモットに約 5、50、500mg/kg/day を 33 日間混餌投与した結果、副腎、胸腺の抑制、白血球数の減少及び血清コレステロールの上昇は認められなかった<sup>34)</sup>。

## (3) 生殖発生毒性試験

### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>35)</sup>

雄ラットにクロルマジノン酢酸エステル6、60、300mg/kg/day、雌ラットに 0.6、6、60、300mg/kg/dayを経口投与した結果、妊娠前投与では雄の300mg/kgで精子形成障害による不妊交配と偽妊娠がみられ、雌の60mg/kg以上で連続非発情を呈したがこれらは休薬により回復した。また、妊娠初期投与では児体重は用量反動的に増加したが、形態形成には全く異常を示さなかった。

### 2) 器官形成期投与試験

ICR-JCLマウスの器官形成期に皮下でクロルマジノン酢酸エステル1、10、100mg/kg/day、経口で10、100mg/kg/dayを6日間投与した結果、各群で口蓋裂、胚児死亡が<sup>36)</sup>、また、ウサギに 2、8、32mg/kg/dayを12日間経口投与した結果、中等量以上で口蓋裂、開眼症、内臓異常等がみられたが<sup>35)</sup>、ラットに10、100、300mg/kg/dayを12日間経口投与した結果では異常は認められなかった<sup>37)</sup>。

## (4) その他の特殊毒性

### 1) 抗原性試験

雄モルモットにおいて、アナフィラキシーショック症状〔感作量 (mg) - 惹起量 (mg) : 10-100、1-10、0.1-1・皮下投与、10×3回-10、10×3回-1・経口投与〕あるいは A rthus反応〔感作量 (mg) - 惹起量 (mg) : 1×3回-100・皮下投与、10×3回-100・経口投与〕は認められなかった。

また、雄ウサギ (0.1、1mg・皮下投与) 及び雌雄イヌ (200mg/kg・経口投与・1カ月) でのOuchterlony法、IEP、CIEを用いた寒天ゲル内沈降反応において、コントロール血清及び対照群の血清と同様にクロルマジノン酢酸エステル投与群では沈降線の形成が認められず、また、PCA反応もすべて陰性であった<sup>31)</sup>。

## 2) 変異原性試験<sup>38)</sup>

細菌を用いた復帰変異試験、マウス、ラットを用いたin vitro染色体試験及びマウスを用いた優性致死突然変異試験の結果、変異原性は認められなかった。

### Arthus反応

抗原抗体複合体による組織障害をみる反応

### Ouchterlony法

ゲル内拡散法の1つで、抗原、抗体の検出や同定に用いられる方法

### IEP : Immunoelectrophoresis

電気泳動法と免疫拡散法の2つを組み合わせた抗原、抗体の免疫学的分析法

### CIE : Counter Immunoelectrophoresis

免疫電気泳動法の1つで、抗原、抗体の検出や同定に用いられる方法

### PCA反応 : Passive Cutaneous Anaphylaxis反応

受動的皮膚アナフィラキシー反応で、即時型アレルギー反応を起こすIgEの産生を証明する方法

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

<プロスタール錠 25>

使用期限：5年（安定性試験結果に基づく）

<プロスタールL錠 50mg>

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

<プロスタール錠 25>

室温保存

<プロスタールL錠 50mg>

気密容器、室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

プロスタール錠 25 とプロスタールL錠 50mg は、有効成分の含量が異なる上、効能・効果が異なることから、取り違えに注意すること。

### 5. 承認条件等

該当しない



6. 包装

<プロスター錠 25>

100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50、バラ)、700錠 (14錠×50)、1000錠 (10錠×100)

<プロスターL錠 50mg>

100錠 (10錠×10)、500錠 (10錠×50)

7. 容器の材質

<プロスター錠 25>

PTP 包装	PTP	ポリ塩化ビニル、アルミ箔
	バンドシール	ポリプロピレン
バラ包装	瓶	ポリエチレン
	キャップ	ブリキ
	パッキン	ポリエチレン

<プロスターL錠 50mg>

PTP 包装	PTP	ポリ塩化ビニル、アルミ箔
	バンドシール	ポリプロピレン
	ピロー	ポリエステル、ポリエチレン、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：プロスタット錠 25mg、ロンステロン錠 25mg、プレストロン徐放錠 50mg

同効薬：(前立腺肥大症) ゲストノロンカプロン酸エステル、アリルエストレノール  
(前立腺癌) ゴセレリン酢酸塩、リユープロレリン酢酸塩、ピカルタミド、フルタミド

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

<プロスター錠 25>

販売名	承認年月日	承認番号
プロスター錠 25	1979年7月9日	15400AMZ00915000

<プロスターL錠 50mg>

販売名	承認年月日	承認番号
プロスターL錠 50mg	2009年6月19日	22100AMX00929000
プロスターL錠 (旧販売名)	1990年6月29日	20200AMZ00797000

11. 薬価基準収載年月日

<プロスタール錠 25>

販売名	薬価基準収載年月日
プロスタール錠 25	1981年9月1日

<プロスタールL錠 50mg>

販売名	薬価基準収載年月日
プロスタールL錠 50mg	2009年9月25日
プロスタールL錠 (旧販売名)	1990年8月24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

<プロスタール錠 25>

効能・効果追加

前立腺癌 (1983年5月27日)

<プロスタールL錠 50mg>

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<プロスタール錠 25>

再審査

通知年月日：1989年1月4日 (前立腺癌)

再審査結果：承認事項には変更なし

<プロスタールL錠 50mg>

再審査

通知年月日：1998年3月12日

再審査結果：承認事項には変更なし

14. 再審査期間

<プロスタール錠 25>

前立腺癌 4年 [1983年5月27日～1987年5月26日] (終了)

前立腺肥大症 再審査制度以前の承認のため再審査を受けていない

<プロスタールL錠 50mg>

4年 [1990年6月29日～1994年6月28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

<プロスタール錠 25>

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	HOT (9桁) コード	レセプト電算 コード
プロスタール錠 25	2478001F2179	105367802	612470037

<プロスタールL錠 50mg>

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	HOT (9桁) コード	レセプト電算 コード
プロスタールL錠 50mg	2478001G1143	105371502	620537101
プロスタールL錠 (旧販売名)	2478001G1020	—	—

17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 志田 圭三 他：臨床薬理, 8 : 285, 1977
- 2) 志田 圭三 他：ホルモンと臨床, 27 : 1159, 1979
- 3) 碓井 重 他：泌尿器科紀要, 27 : 327, 1981
- 4) 松田 稔 他：泌尿器科紀要, 27 : 737, 1981
- 5) 大見 嘉郎 他：泌尿器科紀要, 27 : 1011, 1981
- 6) 斉藤 雅人 他：泌尿器科紀要, 27 : 1147, 1981
- 7) 棚橋 善克 他：西日本泌尿器科, 43 : 1077, 1981
- 8) 新島 端夫 他：西日本泌尿器科, 43 : 1323, 1981
- 9) 山川 義憲 他：診療と新薬, 19 : 751, 1982
- 10) 和志田 裕人 他：泌尿器科紀要, 29 : 715, 1983
- 11) 志田 圭三 他：泌尿器科紀要, 26 : 1553, 1980
- 12) 志田 圭三 他：臨床医薬, 4 : 1145, 1988
- 13) 吉田 和弘 他：診療と新薬, 25 : 1239, 1988
- 14) 薄井 昭博 他：診療と新薬, 25 : 923, 1988
- 15) 池本 庸 他：臨床医薬, 4 : 1723, 1988
- 16) 三枝 衛 他：基礎と臨床, 11 : 550, 1977
- 17) 渡辺 順一 他：泌尿器外科, 20 : 75, 2007
- 18) 伊藤 善一 他：日本泌尿器科学会雑誌, 68 : 537, 1977
- 19) 五反田 浩太郎 他：診療と新薬, 36 : 277, 1999
- 20) 本間 誠次郎 他：日本内分泌学会雑誌, 53 : 703, 1977
- 21) 木下 裕三 他：薬理と治療, 16 : 2079, 1988
- 22) 木下 裕三 他：薬理と治療, 16 : 2093, 1988
- 23) 真下 透 他：薬理と治療, 16 : 2109, 1988
- 24) 社内資料《Chlormadinone acetate の肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響と蛋白結合性の検討》
- 25) 岩村 敏 他：基礎と臨床, 11 : 616, 1977
- 26) 神戸川 明 他：基礎と臨床, 11 : 620, 1977
- 27) Honma, S., et al : Chem. Pharm. Bull., 25 : 2019, 1977
- 28) 社内資料《ヒトにおけるクロルマジノン酢酸エステル製剤単回経口投与後の活性代謝物 3β-ヒドロキシ体の血漿中濃度推移》
- 29) 社内資料《CMA の体内動態 (第 4 報) Chlormadinone Acetate (CMA) のヒトにおける吸収、血中濃度、排泄および代謝》
- 30) 和泉 昭弘 他：基礎と臨床, 11 : 556, 1977
- 31) 臼井 哲夫 他：基礎と臨床, 11 : 571, 1977
- 32) 牧野 正雄 他：基礎と臨床, 11 : 588, 1977
- 33) 臼井 哲夫 他：応用薬理, 15 : 1185, 1978

- 34) Horiuchi. T., et al : J. Toxicol. Sci., 2 : 141, 1977
- 35) 鈴木 稔 他 : 応用薬理, 15 : 1211, 1978
- 36) 鈴木 稔 他 : 応用薬理, 15 : 955, 1978
- 37) 鈴木 稔 他 : 応用薬理, 16 : 153, 1978
- 38) 社内資料 《Chlormadinone acetate の突然変異性に関する考察》

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### X Ⅲ . 備考

その他の関連資料

該当資料なし