

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

前立腺肥大症・癌治療剤
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
クロルマジノン酢酸エステル徐放錠プロスタール錠[®]25
PROSTAL[®] TABLETSプロスタール[®]L錠50mg
PROSTAL[®]-L TABLETS

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・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	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
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 販売元：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 https://www.asaka-pharma.co.jp/medical/index.html			

本 IF は 2023 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・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MR等へのインタビューにより利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、**「XIII. 備考」**に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	13
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	13
2. 製品の治療学的特性	1	13
3. 製品の製剤学的特性	2	2. 薬理作用	13
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	18
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 血中濃度の推移	18
6. RMPの概要	2	2. 薬物速度論的パラメータ	20
II. 名称に関する項目	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
1. 販売名	3	4. 吸収	20
2. 一般名	3	5. 分布	20
3. 構造式又は示性式	3	6. 代謝	21
4. 分子式及び分子量	3	7. 排泄	22
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. トランスポーターに関する情報	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 透析等による除去率	22
III. 有効成分に関する項目	4	10. 特定の背景を有する患者	22
1. 物理化学的性質	4	11. その他	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	23
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 警告内容とその理由	23
IV. 製剤に関する項目	6	2. 禁忌内容とその理由	23
1. 剤形	6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
2. 製剤の組成	7	23
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
4. 力価	7	23
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	5. 重要な基本的注意とその理由	23
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	7. 相互作用	25
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	8. 副作用	25
9. 溶出性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
10. 容器・包装	9	10. 過量投与	31
11. 別途提供される資材類	9	11. 適用上の注意	31
12. その他	9	12. その他の注意	31
V. 治療に関する項目	10	IX. 非臨床試験に関する項目	32
1. 効能又は効果	10	1. 薬理試験	32
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. 毒性試験	32
3. 用法及び用量	10		
4. 用法及び用量に関連する注意	11		
5. 臨床成績	11		

X. 管理的事項に関する項目	34
1. 規制区分.....	34
2. 有効期間.....	34
3. 包装状態での貯法	34
4. 取扱い上の注意	34
5. 患者向け資材	34
6. 同一成分・同効薬	34
7. 国際誕生年月日	34
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	34
9. 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	35
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	35
11. 再審査期間.....	35
12. 投薬期間制限に関する情報.....	35
13. 各種コード.....	35
14. 保険給付上の注意	35
X I. 文献.....	36
1. 引用文献.....	36
2. その他の参考文献	37
X II. 参考資料	38
1. 主な外国での発売状況.....	38
2. 海外における臨床支援情報.....	38
X III. 備考.....	39
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報.....	39
2. その他の関連資料	39

略語表

略語	略語の内容
Al-P	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸転移酵素)
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸転移酵素)
AUC	薬物血清中濃度-時間曲線下面積 (Area Under the Curve)
BALB/c 系マウス	腫瘍、炎症、自己免疫などの研究分野で最もよく用いられるマウス
BUN	尿素窒素
CMA	クロルマジノン酢酸エステル
C _{max}	最高血清中濃度
CYP	チトクロームP
dds 系マウス	クローズドコロニー系マウスの一つ
5 α -DHT	5 α アルファ-ジヒドロテストステロン
ECG	心電図検査 (electrocardiogram)
FSH	卵胞刺激ホルモン
IC ₅₀	50%結合阻害濃度
Leu	リユープロレリン酢酸塩
LH	黄体形成ホルモン
SD 系ラット	一般毒性試験に多用されるラット (Sprague-Dawley 系)
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血清中濃度到達時間
Wistar 系ラット	Philadelphia (USA)の Wistar 研究所を起源とするラット 優れた繁殖特性を活かして生殖毒性、催奇形性、バイオアッセイ試験などに用いられる

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、前立腺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。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (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。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (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。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

<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。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (2) 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。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

<プロスタール錠 25>

特になし

<プロスタールL錠 50mg>

- (1) 「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。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	—
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

設定されていない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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)

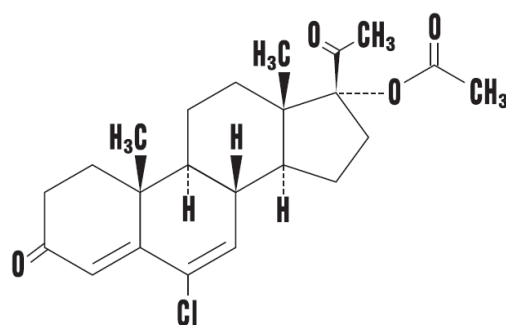
Chlormadinone Acetate (JAN)

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) 又は本質

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

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	5×10^{-2}
メタノール	5×10^{-3}
エタノール	5×10^{-3}
水	1×10^{-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)	規格内
40℃、75%RH	6 カ月	シャーレ (開放)	規格内
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、定量法

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 の確認定量法

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






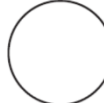
1. 剤形

(1) 剤形の区別

プロスタール錠 25 : 素錠

プロスタール L 錠 50mg : 徐放性フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	プロスタール錠 25			プロスタール L 錠 50mg		
剤形	微黄色素錠			微黄色徐放性フィルムコーティング錠		
外形	表	側面	裏	表	側面	裏
						
	直径 8.0mm 厚さ 3.1mm 質量 200mg			直径約 9.2mm 厚さ約 4.6mm 質量約 283mg		

(3) 識別コード

販売名	プロスタール錠 25	プロスタール L 錠 50mg
識別コード	TZ276	TZ326

識別コードは錠剤表面、PTP シート裏面に表示

(4) 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/cm² (20 回の平均値)

崩壊時間 : 13 分 (6 回の平均値)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	プロスタール錠 25	プロスタール L 錠 50mg
成分・含量	1 錠中 日局クロルマジノン酢酸エステル 25mg	1 錠中 日局クロルマジノン酢酸エステル 50mg

2) 添加剤

販売名	プロスタール錠 25	プロスタール L 錠 50mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、クロスカルメロースナトリウム、メタクリル酸コポリマーS、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、グリセリン脂肪酸エステル、酸化チタン、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

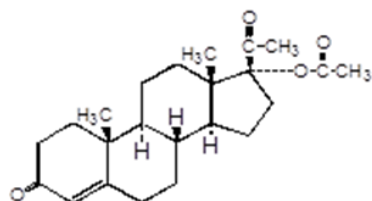
該当しない

4. 力価

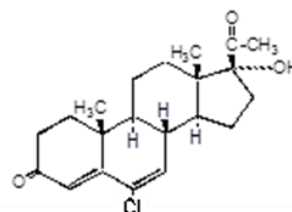
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

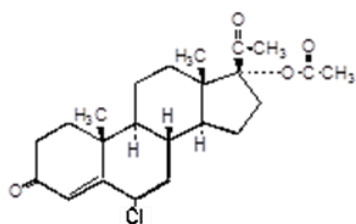
クロルマジノン酢酸エステルの合成工程で微量混入する可能性のある副生物及び予想される分解物は以下のとおりである。



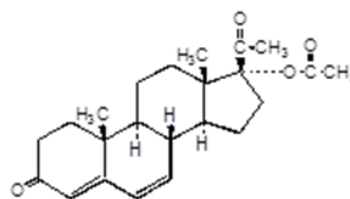
17α-acetoxy-4-pregnen-3,20-dione



6-chloro-17α-hydroxy-4,6-pregnadien-3,20-dione



17α-acetoxy-6α-chloro-4-pregnen-3,20-dione



17α-acetoxy-4,6-pregnadien-3,20-dione

6. 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	PTP	規格内
40℃	6 カ月	PTP	規格内
室温、90%RH	24 カ月	PTP	規格内
60 万 Lux・hr	—	気密容器	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量

<プロスタール 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	規格内
60℃	1 カ月	バラ	規格内
40℃、75%RH	6 カ月	PTP+アルミピロー	規格内
120 万 Lux・hr	—	気密容器	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

<プロスタール錠 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

表示量	溶出規格		実測値
	規定時間	溶出率	
25mg	90分	75%以上	94～104%

<プロスターール錠 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）により試験を行うとき、次の溶出規格に適合する。

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%

表示量	溶出規格		実測値
	規定時間	溶出率	
50mg	20分	15～45%	84～98%
50mg	40分	50～70%	76～92%
50mg	90分	70～90%	81～91%

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

プロスターール錠 25 : 100錠 [10錠(PTP)×10]

: 500錠 [10錠(PTP)×50]

プロスターールL錠 50mg : 100錠 [10錠(PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<プロスターール錠 25>

PTP 包装	PTP シート	ポリ塩化ビニル、アルミニウム
	バンドシール	ポリプロピレン

<プロスターールL錠 50mg>

PTP 包装	PTP シート	ポリ塩化ビニル、アルミニウム
	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、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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

但し、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. 効能又は効果に関連する注意

<プロスタール錠 25>

5. 効能又は効果に関連する注意

<前立腺肥大症>

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。

<プロスタールL錠 50mg>

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<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 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 を1日2回食後に経口投与する。

なお、症状に応じ適宜増減する。

<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 を1日1回食後経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

<プロスタール錠 25>

7. 用法及び用量に関連する注意

<前立腺肥大症>

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。

<プロスタールL錠 50mg>

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<プロスタール錠 25>

国内第Ⅲ相試験

<前立腺肥大症>

①二重盲検比較試験

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（1日2錠、16週間）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)¹⁾、69.2% (27/39)²⁾であった。

②一般臨床試験

1回1錠、1日2回投与した結果、有効率は59.7% (92/154)であった³⁾⁻¹⁰⁾。

<前立腺癌>

③一般臨床試験

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¹¹⁾。

<プロスターールL錠 50mg>

国内第Ⅲ相試験

①二重盲検比較試験

排尿障害を訴える前立腺肥大症患者を対象に、本剤（50mg）1日1回1錠投与の効果についてクロルマジノン酢酸エステル25mg錠1日2回2錠投与を対照として（16週間投与）、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。副作用発現頻度は21.8%（24/110例）で、主な副作用はインポテンス及び性欲低下12.8%（14/110例）であった¹²⁾。

	主治医判定	委員会判定
本剤（50mg）1日1回1錠	70.5%（62/88例）	77.3%（58/75例）
25mg錠1日2回2錠	55.7%（49/88例）	65.2%（43/66例）

②一般臨床試験

排尿障害を訴える前立腺肥大症患者に1錠を1日1回朝食後に12～16週間投与した結果、総合判定における有効率は65.8%（50/76例）であった。副作用発現頻度は8.9%（7/79例）で、インポテンス5.1%（4/79例）、性機能の低下3.8%（3/79例）であった^{13)・15)}。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

「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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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

(フルタミド、ビカルタミド等)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

テストステロンの前立腺への選択的取込み阻害作用及び 5α -ジヒドロテストステロン (5α -DHT) とアンドロゲン受容体との結合阻害作用によりアンチアンドロゲン作用を示す。また視床下部-下垂体系の抑制作用及び精巣でのテストステロン合成抑制作用により血中テストステロン低下作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

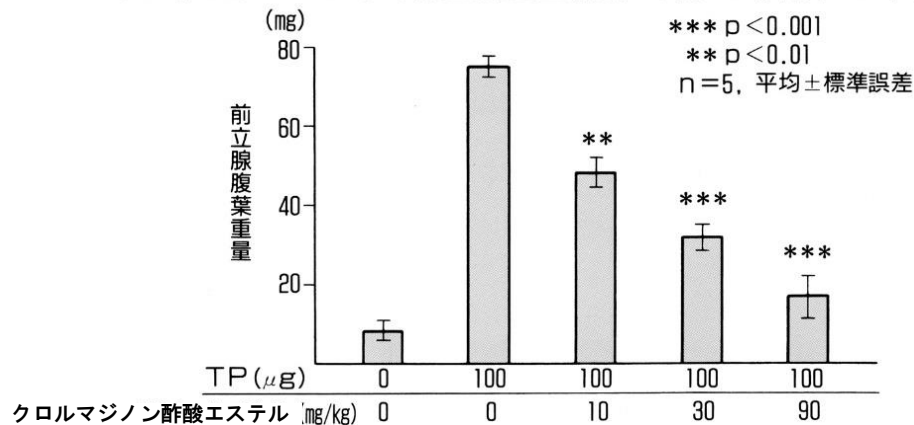
アンチアンドロゲン作用（直接的抗前立腺作用）

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 16)・18)。

・外因性アンドロゲン拮抗作用（Wistar 系雄ラット）

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。

テストステロンによる前立腺重量増加に対する作用(ラット)

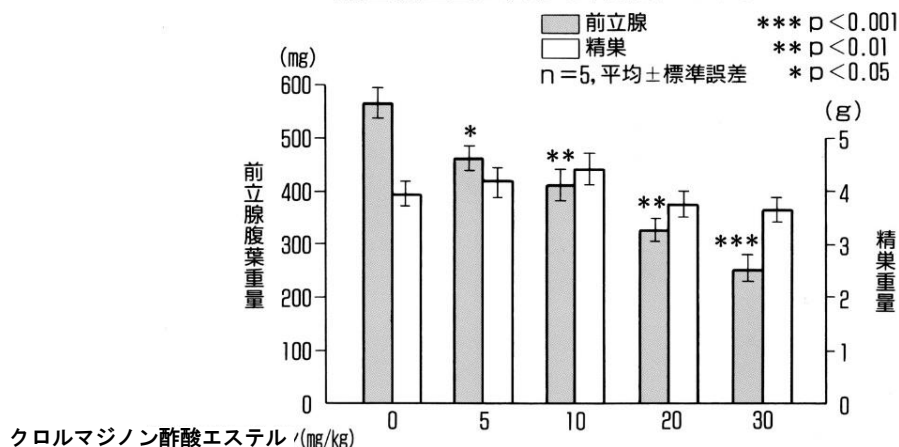


②内因性アンドロゲンに拮抗して、前立腺を萎縮させる（前立腺肥大症・癌患者 16)・19)、Wistar 系雄ラット 17)）。

・内因性アンドロゲン拮抗作用（Wistar 系雄ラット）

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。

前立腺重量に対する作用(ラット)

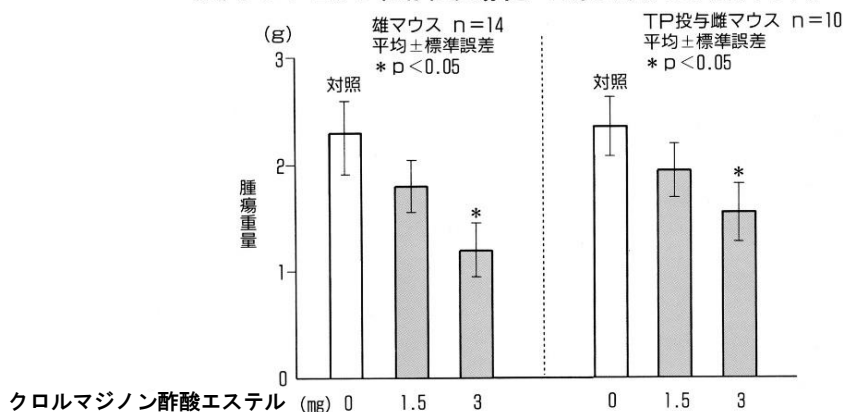


③アンドロゲン依存性腫瘍 (S-115) の増殖を抑制する (dds 系雌雄マウス 17)。

- ・アンドロゲン依存性腫瘍の増殖抑制作用 (dds 系雌雄マウス)

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。

移植アンドロゲン依存性腫瘍(S-115)に対する作用(マウス)

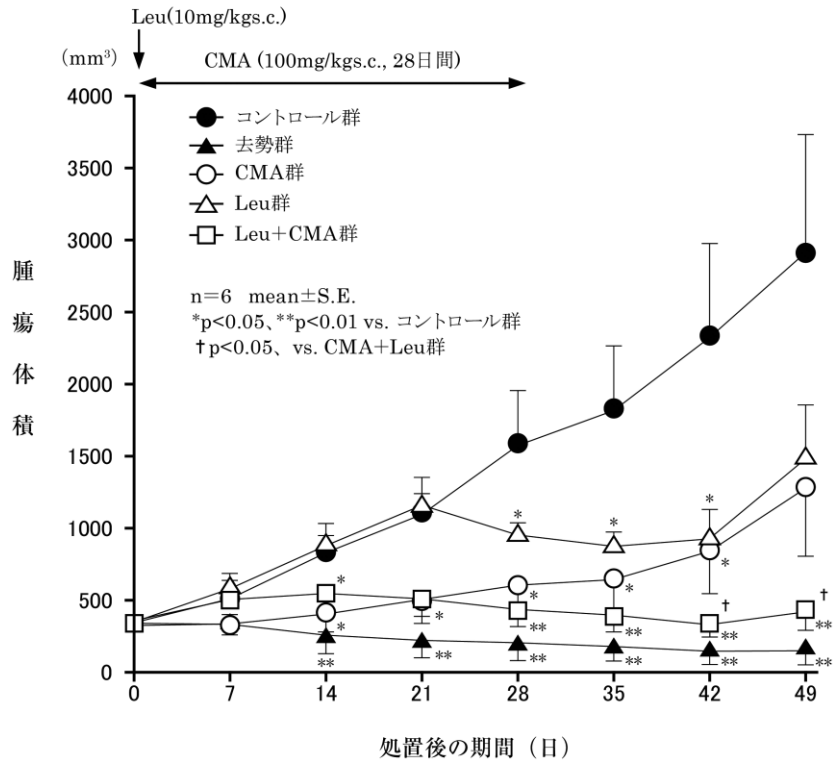


④アンドロゲン依存性ヒト前立腺癌 (CWR22) の増殖を抑制する (BALB/c 系雄ヌードマウス 20)。

- ・ヒト前立腺癌 (CWR22) の増殖抑制作用 (ヌードマウス)

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)



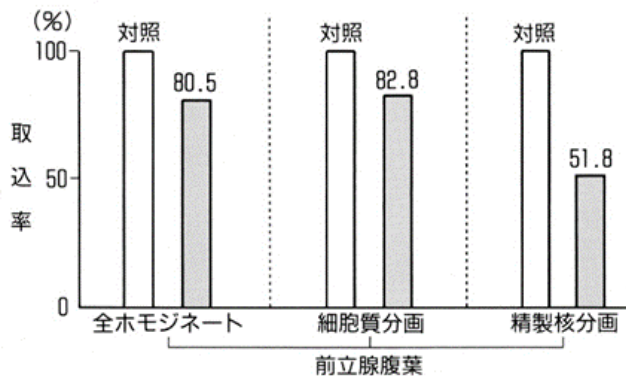
テストステロン作用発現に対する阻害作用

- 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¹⁶⁾)。 (「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- 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¹⁶⁾)。
 - ・前立腺内へのテストステロン取込み阻害作用 (ラット)¹¹⁾

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 [³H] -テストステロン 120 μ Ci/1 μ g を静脈内投与し、前立腺内に取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(³H)-テストステロン取込みに対する作用(ラット)

n=4, 平均



③5 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^{16,21)}。

・アンドロゲン受容体結合阻害作用 (*in vitro*)

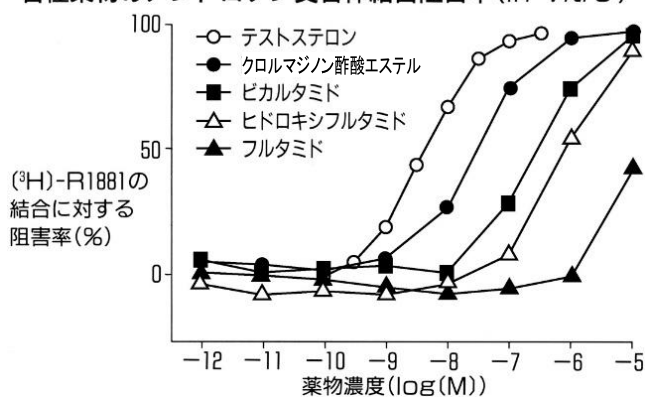
去勢 24 時間後の雄ラットの前立腺より得たアンドロゲン受容体試料に、放射性リガンドの合成アンドロゲン [³H]-R1881 と、薬物（テストステロン、クロルマジノン酢酸エステル、ビカルタミド、ヒドロキシフルタミド、フルタミドのうち 1 種）を加えインキュベーションした後、放射活性を測定した。その結果、クロルマジノン酢酸エステルは、合成アンドロゲン [³H]-R1881 のアンドロゲン受容体への結合に対して阻害作用を示し、IC₅₀*値を基準にすると、その作用はビカルタミドの約 10 倍、ヒドロキシフルタミドの約 23 倍であった。

※IC₅₀：50%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 (IC₅₀)

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

各種薬物のアンドロゲン受容体結合阻害率 (*in vitro*)



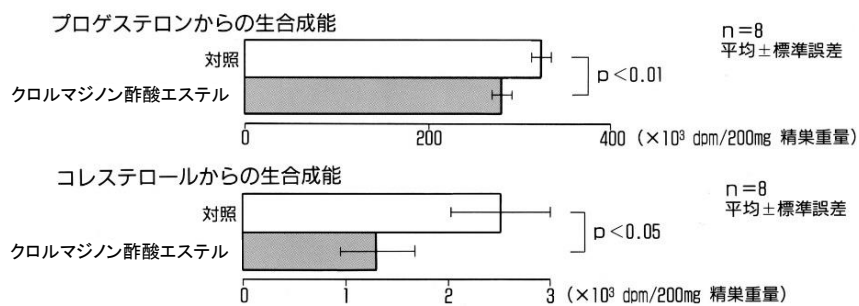
血中テストステロン低下作用

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²²⁾。

・精巣におけるテストステロン生合成抑制作用 (*in vitro*)

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 [¹⁴C]-プロゲステロンまたは [¹⁴C]-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*)



②FSH、LH の分泌は低下傾向を示す（前立腺癌患者^{19),23)}、Wistar 系雄ラット¹⁶⁾）。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

<プロスタール錠 25>

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 (T_{max}) は 3.8 時間、血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は 6.9 時間であった²⁴⁾。

<プロスタールL錠 50mg>

健康成人男性に本剤 1 錠を空腹時に経口投与した結果、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は 5.1 時間、血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は 10.2 時間で、通常のクロルマジノン酢酸エステル錠に比し徐放性の血中濃度推移を示した²⁴⁾。

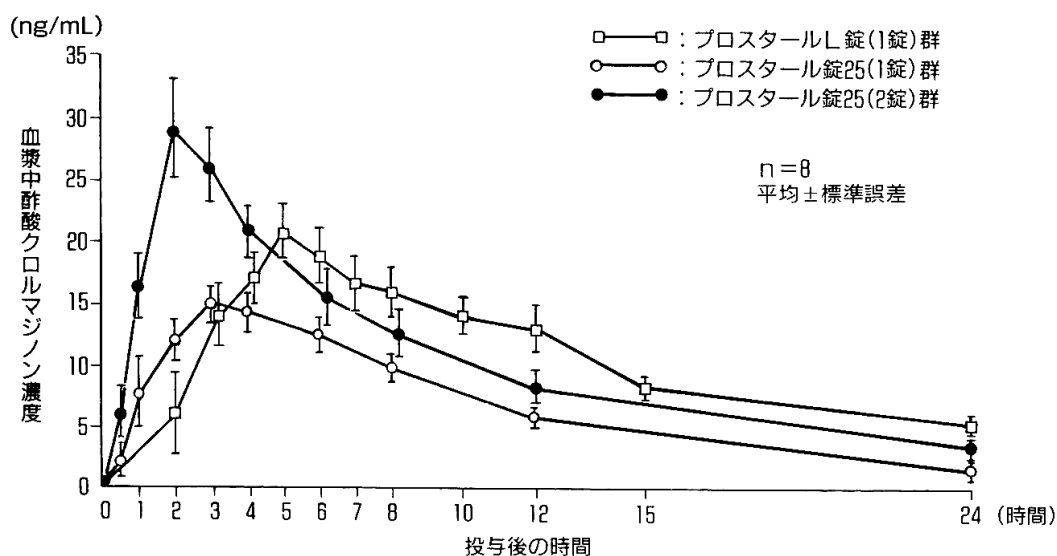
1) 単回投与

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。²⁴⁾

投与群	AUC (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
プロスタール錠 25 1 錠投与群	199.9±18.2	18.8±1.8	3.8±0.6	6.9±0.5
プロスタール錠 25 2 錠投与群	317.8±40.5	31.2±3.1	2.8±0.5	7.8±0.7
プロスタールL錠 50mg 1 錠投与群	352.7±37.5	22.6±2.2	5.1±0.6	10.2±1.1

(健康成人男性 8 例、空腹時経口投与)

血漿中濃度の推移

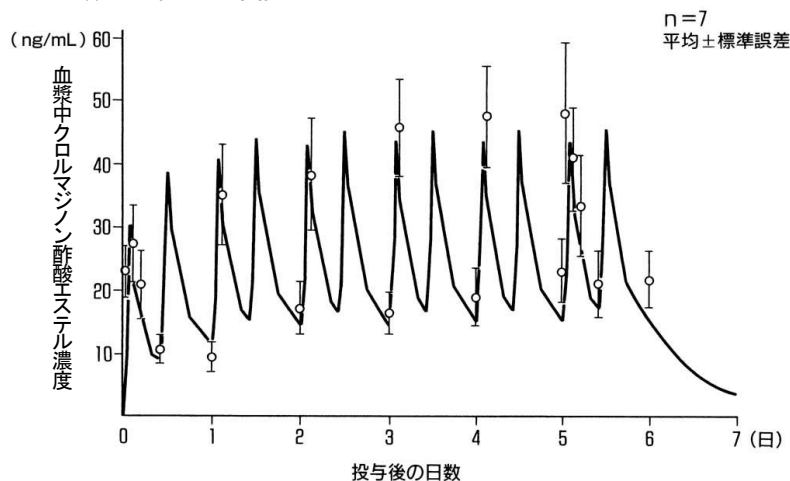


また、摂食時に投与した場合の血漿中濃度は空腹時投与に比し最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) で 1.5~1.8 倍と有意に高く、これは主として食事摂取により刺激された胆汁分泌によるものと考えられた²⁵⁾。

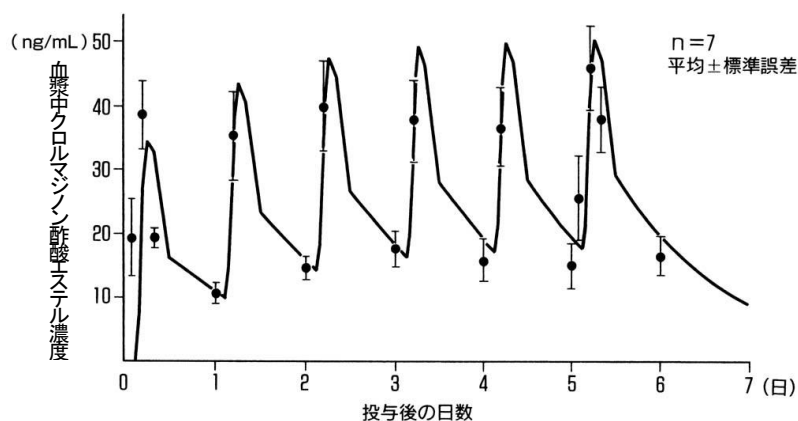
2) 連続投与

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²⁶⁾。

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)



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男性に本剤 1 錠 (25mg) を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 (C_{max}) 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²⁵⁾。

2) 薬物間相互作用

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(2) 吸収部位

胃腸管で吸収され、腸肝循環する。

5. 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²⁷⁾

ヤギに [³H]-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²⁸⁾

Wistar 系雄ラットに [³H]-クロルマジノン酢酸エステル経口投与後の分布は肝臓に最も多く、次に腎臓、副腎、脂肪の順である。

(6) 血漿蛋白結合率

血漿蛋白結合率：約 99% (*in vitro*、平衡透析法)²⁹⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

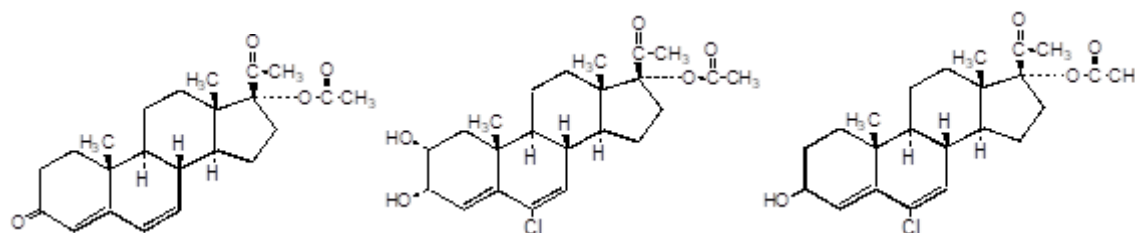
1) 代謝部位

肝臓で代謝され、腸肝循環を受ける。

2) 代謝経路

多種の代謝物が生成され、2位及び3位のヒドロキシ体が多い。

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 α ,3 α -dihydroxy 体、3 β -hydroxy 体などが確認された。



クロルマジノン酢酸エステル

2 α ,3 α -dihydroxy 体

3 β -hydroxy 体

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

3β-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³⁰⁾。

<参考>

活性代謝物の速度論的パラメータ³¹⁾

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
AUC(ng・hr/mL)	104.2±5.5	223.1±21.7
C _{max} (ng/mL)	18.8±1.7	26.2±3.1
T _{max} (hr)	2.5±0.3	6.5±0.5
T _{1/2} (hr)	5.6±0.3	6.4±0.6

7. 排泄

(1) 排泄部位及び排泄経路

尿及び糞中に排泄される。

(2) 排泄率

<プロスタール錠 25>

①前立腺癌患者 6 名に [³H] -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³²⁾。

②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²⁴⁾。

<プロスタール L 錠 50mg>

健康成人男性 8 名に本剤 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²⁴⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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 [9.3.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

<プロスターール錠 25>

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 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。 [11.1.3 参照]

8.2 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るので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行うこと。 [11.1.4 参照]

<前立腺肥大症>

8.3 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。

<プロスターールL錠 50mg>

8. 重要な基本的注意

8.1 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。 [11.1.3 参照]

8.2 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るので、血糖値や尿糖に注意するなど観察を十分に行うこと。 [11.1.4 参照]

8.3 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心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、症状が増悪することがある。

9.1.2 糖尿病患者

耐糖能の低下があらわれることがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な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、症状が増悪することがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害・肝疾患のある患者

投与しないこと。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。 [2.参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

<プロスタール錠 25>

9.8 高齢者

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>

9.8 高齢者

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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 うっ血性心不全（頻度不明）

（解説）

11.1.1 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。

11.1.2 血栓症（脳、心、肺、四肢等）（0.1%未満）

（解説）

11.1.2 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。

11.1.3 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、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。 [8.1 参照]

11.1.4 糖尿病、糖尿病の悪化、高血糖（いずれも頻度不明）

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。 [8.2 参照]

(2) その他の副作用

<プロスタール錠 25>

11.2 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		発疹等	痒痒
肝臓	肝機能異常等		
腎臓		BUN、クレアチニンの上昇等	
電解質代謝	浮腫、体重増加等		
循環器		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) 発現頻度は使用成績調査を含む。

<プロスターールL錠 50mg>

11.2 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、性欲低下等		
過敏症	癢痒	発疹等	
肝臓	肝機能異常等		
腎臓			BUN、クレアチニンの上昇等
電解質代謝	体重増加等	浮腫等	
循環器		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) 発現頻度は使用成績調査を含む。

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 [AST(GOT)・ALT(GPT)の 上昇等]	11 (0.16)	貧 血	1 (0.01)
肝機能障害	4 (0.06)	皮 膚	5 (0.07)
腎 臓	1 (0.01)	発 疹	3 (0.04)
腎機能検査値の異常	1 (0.01)	脱 毛	1 (0.01)
電解質	6 (0.09)	増 毛	1 (0.01)
浮 腫	4 (0.06)	精神・神経系	4 (0.06)
体重増加	2 (0.03)	頭 痛	2 (0.03)
胃 腸	29 (0.43)	めまい	1 (0.01)
悪心・嘔吐	3 (0.04)	眠 気	1 (0.01)
食欲不振	3 (0.04)	泌尿・生殖器	84 (1.23)
心窩部痛	1 (0.01)	ポテンツ低下	75 (1.10)
口 渴	1 (0.01)	頻尿・多尿	5 (0.07)
胃部不快感	9 (0.13)	尿道不快感・下腹部痛	4 (0.06)
下 痢	5 (0.07)	その他	23 (0.34)
便 秘	2 (0.03)	女性型乳房	7 (0.10)
胃腸障害	3 (0.04)	倦怠感	6 (0.09)
舌苔・舌痛	2 (0.03)	微熱・熱感	5 (0.07)
循環器	10 (0.15)	発汗・寝汗	2 (0.03)
心悸亢進・動悸・息切れ	7 (0.10)	嘔 声	1 (0.01)
胸内苦悶	2 (0.03)	肥 満	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・弁膜障害	1 (0.03)
寝汗	4 (0.11)	狭心症発作	1 (0.03)
発汗	3 (0.08)	心拍数・心リズム障害	3 (0.08)
発疹	1 (0.03)	動悸	2 (0.06)
薬疹	1 (0.03)	発作性頻脈	1 (0.03)
中枢・末梢神経系障害	1 (0.03)	呼吸器系障害	1 (0.03)
もうろう状態	1 (0.03)	息切れ	1 (0.03)
その他の特殊感覚障害	1 (0.03)	赤血球障害	19 (0.53)
苦味	1 (0.03)	貧血	17 (0.47)
精神障害	25 (0.69)	赤血球減少	2 (0.06)
性欲減退	25 (0.69)	ヘマトクリット値減少	1 (0.03)
消化管障害	11 (0.30)	ヘモグロビン減少	3 (0.08)
嘔気	1 (0.03)	白血球・網内系障害	2 (0.06)
軟便	1 (0.03)	白血球減少(症)	2 (0.06)
口渇	2 (0.06)	血小板・出血凝血障害	2 (0.06)
口渇感	1 (0.03)	血小板減少(症)	2 (0.06)
食欲不振	1 (0.03)	泌尿器系障害	3 (0.08)
胃不快感	1 (0.03)	膀胱刺激症状	1 (0.03)
胃痛	2 (0.06)	頻尿	1 (0.03)
腹部不快感	1 (0.03)	夜間頻尿	1 (0.03)
胃腸障害	1 (0.03)	男性生殖(器)障害	86 (2.38)
肝臓・胆管系障害	16 (0.44)	インポテンス	83 (2.30)
肝機能異常	1 (0.03)	陰萎	1 (0.03)
肝機能検査異常	3 (0.08)	陰茎疾患	1 (0.03)
肝機能障害	4 (0.11)	射精障害	1 (0.03)
AST(GOT)上昇	5 (0.14)	一般的全身障害	15 (0.42)
ALT(GPT)上昇	6 (0.17)	胸痛	1 (0.03)
ビリルビン値上昇	1 (0.03)	体重増加	4 (0.11)
代謝・栄養障害	6 (0.17)	微熱	4 (0.11)
ALP上昇	1 (0.03)	全身倦怠(感)	2 (0.06)
血糖上昇	1 (0.03)	精力減退	2 (0.06)
血清コレステロール上昇	1 (0.03)	熱感	1 (0.03)
血清脂質増加	1 (0.03)	下腿浮腫	1 (0.03)
低蛋白血症	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]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

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⁺、体液貯留による心不全等に注意が必要である。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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ある。

(解説)

14.1 PTP シートの誤飲防止のため、PTP 製剤に共通の注意事項（平成 22 年 9 月 15 日付 医政総発 0915 第 2 号、薬食総発 0915 第 5 号、薬食安発 0915 第 1 号）として記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外の疫学調査において、クロルマジノン酢酸エステル³³⁾の 6 カ月間の累積投与量が 360mg 超の女性では、360mg 以下の女性と比較して髄膜腫の発生リスクが高く（ハザード比 4.4 (95%信頼区間：3.4-5.8)）、累積投与量の増加に伴い発生リスクが高くなるとの報告がある³³⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

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。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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³⁴⁾。

(3) 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³⁵⁾

LD₅₀

動物種	投与経路		経口 (mg/kg)	皮下 (mg/kg)	腹腔内 (mg/kg)
	dd系マウス	♂		> 15,000	> 10,000
♀			> 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³⁵⁾及び 6、60、600mg/kg/day を6カ月間経口投与³⁶⁾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³⁷⁾。

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³⁸⁾。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験

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³⁹⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験⁴⁰⁾

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応的に増加したが、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⁴¹⁾、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³⁷⁾、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⁴²⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

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 Arthus 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³⁵⁾。

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：プロスタール錠 25

プロスタール L 錠 50mg

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：日本薬局方 クロルマジノン酢酸エステル

該当しない

2. 有効期間

<プロスタール錠 25>

有効期間：5年

<プロスタール L 錠 50mg>

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

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. 患者向け資材

(1) 患者向医薬品ガイド : なし

(2) くすりのしおり : あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：プロスタット錠 25mg、ロステロン錠 25mg

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、リュープロレリン酢酸塩、ピカルタミド、フルタミド

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
プロスタール錠 25	1979年7月9日	15400AMZ00915	1981年9月1日	1981年9月1日
プロスタール L 錠 50mg	2009年6月19日	22100AMX00929	2009年9月25日	1990年8月24日
プロスタール L 錠 (旧販売名)	1990年6月29日	20200AMZ00797	1990年8月24日	

9. 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>

1983年5月27日

効能又は効果追加

前立腺癌

用法及び用量追加

クロルマジノン酢酸エステルとして、1回 50mg 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>

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査

<プロスタール錠 25>

通知年月日：1989年1月4日

再審査結果：承認事項には変更なし

<プロスタールL錠 50mg>

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

11. 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）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
プロスタール錠 25	2478001F2179	2478001F2179	105367802	612470037
プロスタールL錠 50mg	2478001G1143	2478001G114	105371502	620537101
プロスタールL錠 (旧販売名)	2478001G1020	—	—	—

14. 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.1977；8(3)：285-299
- 2) 志田圭三他：ホルモンと臨床.1979；27(10)：1159-1172
- 3) 碓井 亜他：泌尿器科紀要.1981；27(3)：327-333
- 4) 松田 稔他：泌尿器科紀要.1981；27(6)：737-746
- 5) 大見嘉郎他：泌尿器科紀要.1981；27(8)：1011-1015
- 6) 斉藤雅人他：泌尿器科紀要.1981；27(9)：1147-1152
- 7) 棚橋善克他：西日本泌尿器科.1981；43(5)：1077-1083
- 8) 新島端夫他：西日本泌尿器科.1981；43(6)：1323-1328
- 9) 山川義憲他：診療と新薬.1982；19(3)：751-757
- 10) 和志田裕人他：泌尿器科紀要.1983；29(6)：715-725
- 11) 志田圭三他：泌尿器科紀要.1980；26(12)：1553-1574
- 12) 志田圭三他：臨床医薬.1988；4(7)：1145-1164
- 13) 吉田和弘他：診療と新薬.1988；25(6)：1239-1251
- 14) 薄井昭博他：診療と新薬.1988；25(5)：923-930
- 15) 池本 庸他：臨床医薬.1988；4(9)：1723-1729
- 16) 伊藤善一他：日本泌尿器科学会雑誌.1977；68(6)：537-552
- 17) 三枝 衛他：基礎と臨床.1977；11(2)：550-555
- 18) 志田圭三他：日本泌尿器科学会雑誌.1972；63(2)：109-128
- 19) 近藤 厚他：西日本泌尿器科.1974；36(6)：730-739
- 20) 渡辺順一他：泌尿器外科.2007；20(1)：75-81
- 21) 山中英寿他：ホルモンと臨床.1978；26(1)：89-92
- 22) 本間誠次郎他：日本内分泌学会雑誌.1977；53(5)：703-718
- 23) 大橋輝久他：臨床泌尿器科.1977；31(1)：59-63
- 24) 木下裕三他：薬理と治療.1988；16(5)：2079-2091
- 25) 木下裕三他：薬理と治療.1988；16(5)：2093-2108
- 26) 真下 透他：薬理と治療.1988；16(5)：2109-
- 27) 岩村 敏他：基礎と臨床.1977；11(2)：616-619
- 28) 神戸川 明他：基礎と臨床.1977；11(2)：620-628
- 29) 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
- 30) Honma,S.et al.：Chem.Pharm.Bull.1977；25(8)：2019-2031
- 31) 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》
- 32) 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
- 33) Pierre Nguyen, et al.:Utilisation prolongée de l'acétate dechlormadinone et risque de méningiome intracrânien:une étude dcohorte à partir des données du SNDS(Avril 2021 Rapport final)

- 34) 和泉昭弘他：基礎と臨床.1977 ; 11(2) : 556-570
- 35) 臼井哲夫他：基礎と臨床.1977 ; 11(2) : 571-587
- 36) 牧野正雄他：基礎と臨床.1977 ; 11(2) : 588-608
- 37) 臼井哲夫他：応用薬理.1978 ; 15(7) : 1185-1209
- 38) Horiuchi. T.et al : J. Toxicol. Sci.1977 ; 2(2) : 141-147
- 39) 社内資料 《Chlormadinone acetateの突然変異性に関する考察》
- 40) 鈴木 稔他：応用薬理.1978 ; 15(7) : 1211-1233
- 41) 鈴木 稔他：応用薬理.1978 ; 15(5) : 955-960
- 42) 鈴木 稔他：応用薬理.1978 ; 16(1) : 153-178

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

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

<プロスタール錠 25>

参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

<プロスタールL錠 50mg>

徐放性製剤のため、粉碎は勧められない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし