

# 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

前立腺癌治療剤  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物カプセル

# エストサイト<sup>®</sup>カプセル156.7mg

Estracyt<sup>®</sup> Capsules

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬 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	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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年3月22日（販売名変更） 薬価基準収載年月日：2007年6月15日（販売名変更） 販売開始年月日：1984年4月5日
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 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.nippon-shinyaku.co.jp/">https://med.nippon-shinyaku.co.jp/</a>

本 I F は2022年9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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・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利用者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、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、IF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

IF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。IF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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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IF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、IFを利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

<b>I. 概要に関する項目</b>		<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	8
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	8
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量.....	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性....	1	4. 用法及び用量に関連する注意.....	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 臨床成績.....	8
6. RMPの概要.....	1		
		<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
<b>II. 名称に関する項目</b>		1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	
1. 販売名.....	2	.....	10
2. 一般名.....	2	2. 薬理作用.....	10
3. 構造式又は示性式.....	2		
4. 分子式及び分子量.....	2	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	1. 血中濃度の推移.....	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	2. 薬物速度論的パラメータ.....	11
		3. 母集団（ポピュレーション）解析..	12
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		4. 吸収.....	12
1. 物理化学的性質.....	3	5. 分布.....	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	6. 代謝.....	13
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	7. 排泄.....	14
		8. トランスポーターに関する情報....	14
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		9. 透析等による除去率.....	14
1. 剤形.....	5	10. 特定の背景を有する患者.....	14
2. 製剤の組成.....	5	11. その他.....	15
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	5		
4. 力価.....	5	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6	1. 警告内容とその理由.....	16
6. 製剤の各種条件下における安定性....	6	2. 禁忌内容とその理由.....	16
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	.....	16
9. 溶出性.....	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	
10. 容器・包装.....	7	.....	16
11. 別途提供される資材類.....	7	5. 重要な基本的注意とその理由.....	16
12. その他.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	
		.....	16
		7. 相互作用.....	17

8. 副作用.....	18	XII. 参考資料	
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	22	1. 主な外国での発売状況.....	29
10. 過量投与.....	22	2. 海外における臨床支援情報.....	29
11. 適用上の注意.....	22	XIII. 備考	
12. その他の注意.....	22	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.....	31
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>		2. その他の関連資料.....	31
1. 薬理試験.....	23		
2. 毒性試験.....	24		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>			
1. 規制区分.....	26		
2. 有効期間.....	26		
3. 包装状態での貯法.....	26		
4. 取扱い上の注意.....	26		
5. 患者向け資材.....	26		
6. 同一成分・同効薬.....	26		
7. 国際誕生年月日.....	26		
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 ...	26		
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 .....	26		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	26		
11. 再審査期間.....	27		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	27		
13. 各種コード.....	27		
14. 保険給付上の注意.....	27		
<b>XI. 文献</b>			
1. 引用文献.....	28		
2. その他の参考文献.....	28		

# 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 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。

## 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

## 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料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

該当しない

### (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

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)

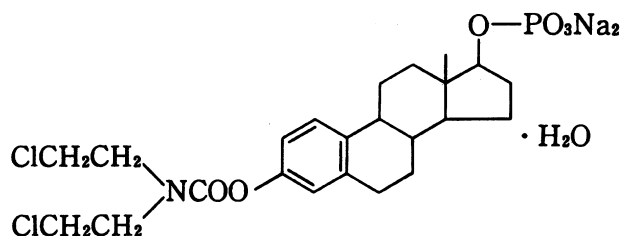
#### (2) 洋名 (命名法)

Estramustine Phosphate Sodium Hydrate (JAN)

#### (3) ステム

antineoplastic, alkylating agents, ( $\beta$ -chloroethyl) amine derivatives (抗腫瘍、アルキル化剤、  
( $\beta$ -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) 又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: EMP、Estramustine phosphate

記号番号: KES-504

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°C (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa<sub>1</sub>=4.47、pKa<sub>2</sub>=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）

試験方法	保存		結果
	条件	期間	
長期保存試験	25°C	12 ヶ月	規格内
	室温	12 ヶ月	規格内
苛酷試験	37°C	3 ヶ月	規格内
	50°C	1 ヶ月	規格内

測定項目：分解値、外観、TLC

### ② 湿度（上部開放シャーレ、恒温恒湿器中）

試験方法	保存		結果
	条件	期間	
苛酷試験	25°C・75%RH	1 ヶ月	規格外の変化を認めた

測定項目：分解値、外観、TLC

### ③ 光（蛍光灯下、室温、ポリエチレン袋（可視光線透過率：70%））

試験方法	保存		結果
	条件	期間	
苛酷試験	600lux・hr	6 ヶ月	規格内

測定項目：分解値、外観、TLC

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：①硫酸に溶かした液は帯黄緑色を呈し、緑色の蛍光を発する。〔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。

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

硬カプセル剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

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					

#### (3) 識別コード

Ⓢ 401 (カプセル及び PTP シートに表示)

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (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

販売名	エストラサイトカプセル 156.7mg
有効成分	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)
添加剤	軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム (カプセル本体) 酸化チタン、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

#### (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

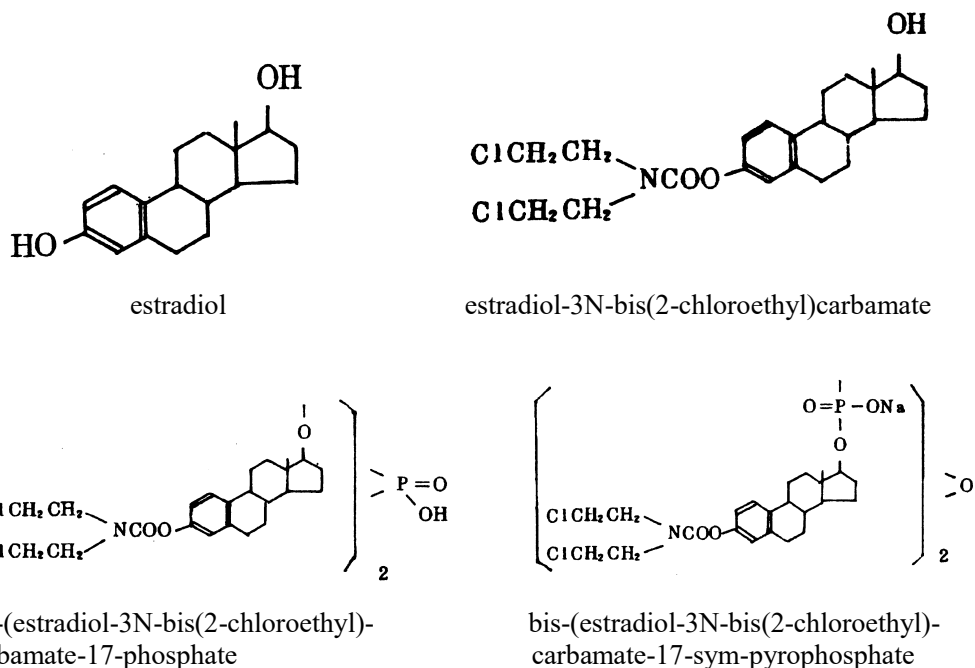
該当しない

### 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

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。



## 6. 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°C, 60%RH, 暗所	PTP/AL包装品 (乾燥剤入り) a)	36ヵ月	規格内 <sup>b)</sup>
加速試験	40°C, 75%RH, 暗所	PTP/AL包装品 (乾燥剤入り) a)	6ヵ月	規格内 <sup>c)</sup>
苛酷試験	25°C, 60%RH, 暗所	PTP包装 (ピロー開封後)	6ヵ月	規格内 <sup>d)</sup>
	40°C, 75%RH, 暗所	PTP包装 (ピロー開封後)	1ヵ月	規格内 <sup>d)</sup>
			2ヵ月	水分値で規格外の変化を認めた <sup>d)</sup>
	25°C, 60%RH, 暗所	無包装	2週間	水分値で規格外の変化を認めた <sup>d)</sup>
	40°C, 75%RH, 暗所	無包装	2週間	全ての測定項目で規格外の変化を認めた <sup>d)</sup>
	総照度 120 万 Lux・hr	PTP包装 (ピロー開封後)	-	規格内 <sup>e)</sup>

a : ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン複合フィルム及びアルミニウム箔により PTP 包装したシートを乾燥剤とアルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルムでピロー包装したもの

b : 測定項目 ; 性状、確認試験、純度試験、水分、溶出性、定量

c : 測定項目 ; 性状、確認試験、純度試験 類縁物質、水分、製剤均一性、溶出性、定量

d : 測定項目 ; 性状、純度試験、水分、溶出性、定量

e : 測定項目 ; 性状、純度試験、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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法 パドル法（シンカーを用いる）」による

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）

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

30 カプセル [10 カプセル (PTP) ×3]

100 カプセル [10 カプセル (PTP) ×10]

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル・ポリ塩化ビニリデン・ポリエチレン複合フィルム、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

該当しない

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果  
前立腺癌

2. 効能又は効果に関連する注意  
設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(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  
設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ  
該当しない

(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

国内臨床試験

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 ヶ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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。

総合効果（3 ヶ月後判定）

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<sup>3)</sup>。

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%

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

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

- 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  $5\alpha$ -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)<sup>4)</sup>及びラット DMBA 誘発乳癌<sup>5)</sup>の増殖抑制効果、Ehrlich 腹水癌及び Sarcoma180 移植マウス<sup>6)</sup>並びに腹水肝癌 (AH66、AH41C) 移植ラット<sup>7)</sup>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<sup>8),9)</sup>。

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<sup>10)</sup>。

##### 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<sup>11)</sup>。

##### ③ 抗前立腺作用

内因性及び外因性アンドロゲンに拮抗して、ラット前立腺重量の抑制、前立腺 DNA、RNA 含量の低下を示すほか、前立腺クエン酸水和物、果糖含量の低下、 $5\alpha$ -リダクターゼ活性の低下が認められている<sup>12),13)</sup>。

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<sup>14)</sup>。

#### (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

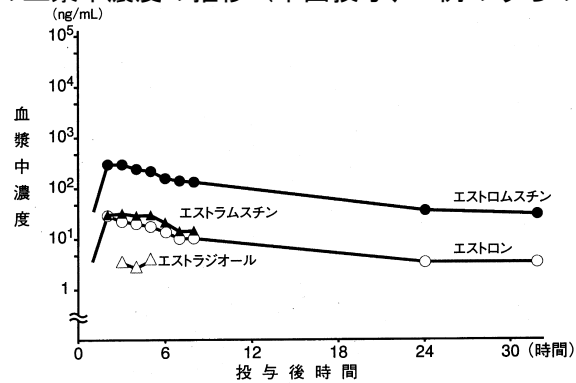
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### ① 単回投与

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<sup>15)</sup>。(外国人データ)

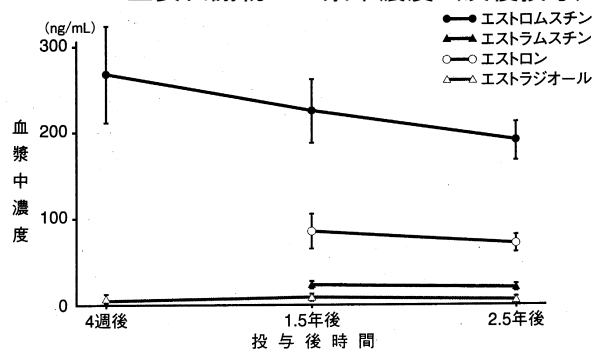
活性代謝物の血漿中濃度の推移（単回投与、4例のうちの1例の患者）



##### ② 反復投与

前立腺癌患者7例にエストラムスチンリン酸エステル1日560mgを2年半にわたり投与し、4週後、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<sup>15)</sup>。(外国人データ)

主要代謝物の血漿中濃度（反復投与）



#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

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

前立腺癌患者に  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ -エストラムスチンリン酸エステル 14mg を単回経口投与し、 $^3\text{H}$  と  $^{14}\text{C}$  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<sup>16)</sup>。(外国人データ)

### 5. 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（「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照）<sup>17)</sup>。
- (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<sup>18)</sup>。
- (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>

$^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ -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、 $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$  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、肝臓をしのご高濃度分布を示した<sup>17)</sup>。

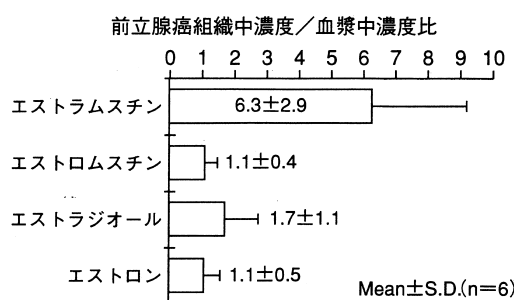
② 前立腺サイトソールに対する親和性

<参考>

去勢ラットに  $^3\text{H}$ -エストラムスチン (本剤の脱リン酸代謝物) 75 $\mu\text{Ci}$  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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。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  $^3\text{H}$ -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<sup>21)</sup>。

③ 主要代謝物の前立腺癌組織中濃度及び血漿中濃度

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<sup>22)</sup>。(外国人データ)



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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

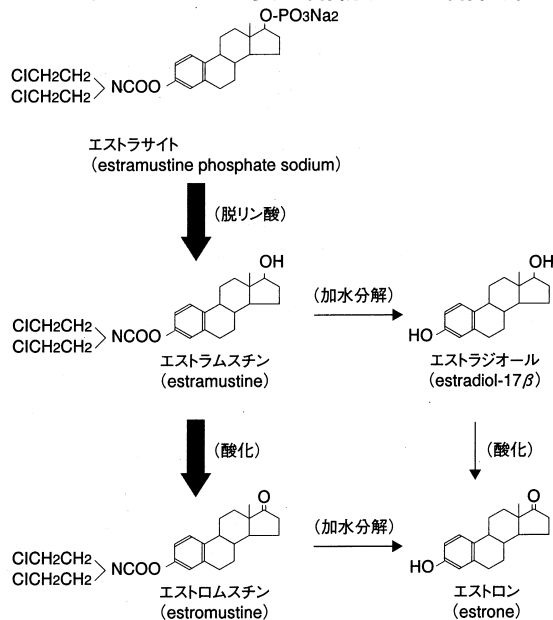
(1) 代謝部位及び代謝経路

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<sup>23)</sup>。(外国人データ) 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 位が部分酸化を受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<sup>23),24)</sup>。

また、ヒト前立腺組織を<sup>3</sup>H-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<sup>24)</sup>。

### エストラサイトの主要代謝物及び代謝経路 (ヒト)



#### (2) 代謝に關与する酵素 (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

該当資料なし

### 7. 排泄

前立腺癌患者 3 例にエストラジオール 6、7 位に<sup>3</sup>H、カルバメート結合部に<sup>14</sup>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<sup>3</sup>H 及び<sup>14</sup>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<sup>16)</sup>。(外国人データ)

### 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

該当資料なし

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）

2.1 本剤の成分、エストラジオール又はナイトロジェンマスタードに対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。]

2.3 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

2.4 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。]

2.5 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注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8.重要な基本的注意

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。 [9.1.4、9.3.2、11.1.5 参照]

### 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

##### 9.1 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

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。

##### 9.1.2 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。

##### 9.1.3 糖尿病患者

十分な管理を行いながら投与すること。血糖値を上昇させるおそれがある。

##### 9.1.4 血液障害のある患者（重篤な血液障害のある患者を除く）

血液障害を悪化させるおそれがある。 [8.参照]

#### (2) 腎機能障害患者

##### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害を悪化させたとの報告がある。 [2.3参照]

9.3.2 肝障害のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)

肝障害を悪化させたとの報告がある。 [8.参照]

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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。

(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

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら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。

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

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE 阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩 イミダプリル塩酸塩 アラセプリル [11.1.3 参照]	血管浮腫	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。

<解説>

<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、エストロムスチンの血漿中濃度を測定した。その結果、Lag time\* と T<sub>max</sub> に関しては水より牛乳と食物の方が時間が長くなり、C<sub>max</sub> と AUC<sub>(0-32)</sub> に関しては水より牛乳と食物の方が低くなった<sup>25)</sup>。

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 <sub>max</sub> (ng・mL <sup>-1</sup> )	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 <sub>max</sub> (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 <sub>1/2</sub> (hr)	水	14	28	23	15	24	11	19 (7)
AUC <sub>(0-32)</sub> (ng・hr・mL <sup>-1</sup> )	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、ハム 25g、トマト 30g、マーメイド<sup>®</sup> 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

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 血栓塞栓症

血栓性静脈炎、脳血栓、肺血栓、脳梗塞（いずれも頻度不明）等があらわれることがある。

11.1.2 心筋梗塞、心不全、狭心症（いずれも頻度不明）

11.1.3 血管浮腫（頻度不明）

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。[10.2参照]

11.1.4 胸水（頻度不明）

11.1.5 肝機能障害（頻度不明）、黄疸（0.5%）

[8.参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液		貧血、白血球減少	血小板減少、白血球増多
肝臓		AST、ALT 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
循環器		高血圧	心悸亢進
消化器	食欲不振（23.2%）、	悪心・嘔吐、腹痛、下痢	口渇

	消化不良		
乳房	女性化乳房 (71.2%)		
皮膚			発疹、そう痒
呼吸器		息切れ	
その他		胸痛、頭痛、疲労	発熱、性欲減退、味覚異常、全身倦怠感

<参考情報>

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時まで	承認時以降*	計
調査症例数	401	2002	2403
副作用等発現症例数	268	627	895
副作用等発現件数	446	970	1416
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	
<b>皮膚・皮膚付属器官障害</b>	—	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)
<b>筋・骨格系障害</b>	—	1 (0.05)	1 (0.04)
関節痛	—	1 (0.05)	1 (0.04)
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	—	1 (0.05)	1 (0.04)
めまい	—	1 (0.05)	1 (0.04)
<b>精神・神経系障害</b>	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)
<b>消化管障害</b>	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)

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	
腹部膨満感	—	1 (0.05)	1 (0.04)
<b>肝臓・胆管系障害</b>	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)
<b>代謝・栄養障害</b>	—	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 <sup>注)</sup> の上昇	—	2 (0.10)	2 (0.08)
低カルシウム血症	—	1 (0.05)	1 (0.04)
<b>内分泌障害</b>	—	—	—
女性化乳房 <sup>注)</sup>	—	—	—
<b>心・血管障害（一般）</b>	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)
<b>心筋・心内膜・心膜・弁膜障害</b>	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)
<b>心拍数・心リズム障害</b>	1 (0.25)	20 (1.00)	21 (0.87)
心悸亢進	1 (0.25)	20 (1.00)	21 (0.87)
<b>血管（心臓外）障害</b>	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)
<b>呼吸器系障害</b>	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)



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	
咳	—	1 (0.05)	1 (0.04)
<b>赤血球障害</b>	15 (3.74)	112 (5.59)	127 (5.29)
貧血	15 (3.74)	112 (5.59)	127 (5.29)
<b>白血球・網内系障害</b>	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)
<b>血小板・出血凝血障害</b>	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)
<b>泌尿器系障害</b>	—	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)
<b>男性生殖（器）障害</b>	—	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)
<b>一般的全身障害</b>	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を除外して評価した。

	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)

## 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

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 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ある。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

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。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## 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」の項参照

#### (2) 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<sup>26)</sup>。

##### 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、BaCl<sub>2</sub> 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<sup>-5</sup>M 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局限され、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<sup>+</sup>及び Cl<sup>-</sup>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<sup>-6</sup>~10<sup>-5</sup>M の濃度でも影響をおよぼさなかった。

#### (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

LD<sub>50</sub>(mg/kg)<sup>26)</sup>

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<sup>27)~29)</sup>

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) 遺伝毒性試験

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<sup>30)</sup>。

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 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<sup>18)</sup>。

### (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

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<sup>31)</sup>。

## 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

3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20.取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

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

### 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	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 エストラサイトカプセル	1983年5月27日	(58AM 輸)第54号	1984年3月17日	1984年4月5日
販売名変更 エストラサイトカプセル 156.7mg	2007年3月22日 (代替新規承認)	21900AMX00716000	2007年6月15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

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

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。

11. 再審査期間

6年：1983年5月27日～1989年5月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

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

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 高安 久雄ほか：西日泌尿. 1980; 42 (4): 715-31
- 2) Watanabe, H., *et al.* : The Prostate. 1981; 2: 155-61
- 3) 高安 久雄ほか：西日泌尿. 1982; 44 (3): 889 -99
- 4) Wakisaka, M., *et al.* : Urol. Res. 1979; 7: 291-8
- 5) Fredholm, B., *et al.* : Acta Pharmacol. Toxicol. 1974; 35, suppl.1: 28
- 6) 尾崎 正邦ほか：薬理と治療. 1980; 8 (10): 3707-10
- 7) 佐藤 博：薬理と治療. 1980; 8 (10): 3695-9
- 8) 由井 康雄：日泌尿会誌. 1979; 70 (1): 28-45
- 9) 岡田 謙一郎ほか：泌尿紀要. 1981; 27 (5): 565-75
- 10) Müntzing, J., *et al.* : Urology. 1977; 10 (5): 439-44
- 11) Hartley-Asp, B. : The Prostate. 1984; 5: 93-100
- 12) Yamanaka, H., *et al.* : Invest. Urol. 1977; 14 (5): 400-4
- 13) 山中 英寿ほか：ホルモンと臨床. 1981; 29 (4): 477-85
- 14) 高橋 秀寿ほか：日大医誌. 1980; 39 (12): 975-81
- 15) Gunnarsson, P. O., *et al.* : Urology. 1984; 23 (6): 22-7
- 16) Forshell, G. P., *et al.* : Invest. Urol. 1976; 14 (2): 128-31
- 17) 杉山 信ほか：医薬品研究. 1980; 11 (4): 588-610
- 18) 野村 彰ほか：応用薬理. 1980; 20 (6): 1211-7
- 19) Yamanaka, H., *et al.* : Acta. Urol. Jap. 1981; 27 (3): 243-50
- 20) Björk, P., *et al.* : Cancer Res. 1982; 42: 1935-42
- 21) Fritjofsson Å., *et al.* : Presented at 13th. Intern. Congr. Chemother., Vienna, August 28(1983)
- 22) Norlén, B. J., *et al.* : J. Urol. 1988; 140: 1058-63
- 23) Dixon, R., *et al.* : Res. Comm. Chem. Pathol. Pharm. 1980; 27 (1): 17-29
- 24) Kadohama, N., *et al.* : New York State J. Med. 1979; 79: 1005-9
- 25) Gunnarsson, P. O., *et al.* : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990; 38: 189-93
- 26) 野村 忠敬ほか：応用薬理. 1980; 20 (6): 1141-60
- 27) 鷺見 信好ほか：応用薬理. 1981; 21 (2): 211-41
- 28) 鷺見 信好ほか：応用薬理. 1981; 21 (4): 549-86
- 29) 鷺見 信好ほか：応用薬理. 1980; 20 (5): 757-802
- 30) 浜洲 泰久ほか：薬理と治療. 1980; 8 (11): 3979-85
- 31) 野村 彰ほか：薬理と治療. 1980; 8 (10): 3701-6

### 2. その他の参考文献

該当資料なし



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び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。

#### 4. 効能又は効果

前立腺癌

#### 6. 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。

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

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.

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」の項は設定されていない。

(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 (2021年4月)	<b>Posology and method of administration</b> Children Estracyt should not be administered to children.

本邦における使用上の注意「9.7 小児」の項は設定されていない。

## 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。

#### (1) 粉碎

エストラサイトカプセル 156.7mg を粉碎し、熱条件化、湿度条件下、および光条件下における安定性試験と、水に対する溶解性試験を行った。結果は以下の通りである。

安定性試験条件および結果

		条件	保存条件	結果
通常		6°C、30 ヶ月	気密ガラス瓶	規格内
		15°C、30 ヶ月	気密ガラス瓶	規格内
		25°C、12 ヶ月	気密ガラス瓶	規格内
		室温、9 ヶ月	気密ガラス瓶	規格内
苛酷	熱	37°C、3 ヶ月	気密ガラス瓶	規格内
		50°C、1 ヶ月	気密ガラス瓶	規格外の変化を認めた
	湿度	25°C/53%RH、1 ヶ月	上部開放シャーレ	規格外の変化を認めた
		25°C/75%RH、1 ヶ月	上部開放シャーレ	規格外の変化を認めた
	光	室温、600Lux・hr (蛍光灯下)、3 ヶ月	ポリエチレン袋 (可視光線透過率：70%)	規格内

測定項目：外観、分解値、溶状、TLC

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

条件：エストラサイトカプセルを約 55°C の温湯 20mL に入れ、5 分または 10 分放置後に攪拌

結果：10 分以内に崩壊した。崩壊した懸濁液は、8Fr 経管チューブを通過し、流路を洗浄後の注入器内・チューブ内に残存物はなかった。

### 2. その他の関連資料

該当資料なし