

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

前立腺肥大症治療剤

パーセリン[®]錠 25mg

Perselin[®] Tablets 25mg

アリルエストレノール錠

剤形	素錠
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	1錠中アリルエストレノール 25.0mg 含有
一般名	和名：アリルエストレノール（JAN） 洋名：Allylestrenol（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2006年6月16日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2006年12月8日（販売名変更による） 発売年月日：1990年9月18日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： MSD株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.msd.co.jp/hcp/home.aspx

本IFは2010年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は A4 判、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。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ①IF 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。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4
4. 製剤の各種条件下における安定性	4
5. 調製法及び溶解後の安定性	5
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	5
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	6
11. 力価	6
12. 混入する可能性のある夾雑物	6
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	6
14. その他	6
V. 治療に関する項目	7
1. 効能又は効果	7
2. 用法及び用量	7
3. 臨床成績	7
VI. 薬効薬理に関する項目	9
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9

2. 薬理作用	9
VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 薬物速度論的パラメータ	11
3. 吸収	12
4. 分布	13
5. 代謝	13
6. 排泄	14
7. 透析等による除去率	15
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
1. 警告内容とその理由	16
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
7. 相互作用	16
8. 副作用	17
9. 高齢者への投与	20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	20
15. その他の注意	20
16. その他	20
IX. 非臨床試験に関する項目	21
1. 薬理試験	21
2. 毒性試験	21
X. 管理的事項に関する項目	23
1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	23
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	24

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	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
16. 各種コード	24
17. 保険給付上の注意	24
XI. 文 献	25
1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25
XII. 参考資料	26
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26
XIII. 備 考	27
その他の関連資料	27

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アリルエストレノールはオランダ・オルガノン社（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, N. J., U. S. A.）において開発された合成ゲスターゲン剤で C-3 位に酸素結合を欠く点に特徴を有する 19-nor-steroid である。

1960 年、アリルエストレノールによる妊娠維持作用が確認され、スイスで承認されて以来、世界 61 カ国で市販されており、本邦においても 1961 年に三共株式会社（現第一三共株式会社）において承認が取得され、機能性子宮出血、切迫流早産、習慣性流早産等を適応症として、ゲスタノン[®]錠が販売されていた。

一方、1965 年 Geller によって前立腺肥大症に対するゲスターゲン剤の有用性が報告されて以来、抗アンドロゲン作用を有するゲスターゲン剤の研究が幅広く進められた結果、その有用性が確認された。

本邦ではクロルマジノン酢酸エステル製剤（錠剤）、オキシンドロン及びゲストノロンカプロン酸エステル製剤（注射剤）が承認されており、また、本剤においても 1978 年から行われた薬理試験でクロルマジノン酢酸エステルと同程度の抗アンドロゲン作用が確認された。さらに二重盲検比較試験において有効性とより高い安全性が確認され、前立腺肥大症に対する本剤の有用性が認められ、1990 年 6 月 29 日に承認された。

承認後、4 年間にわたり使用成績調査を行い、497 施設より 4,804 例の症例を収集した結果、本剤は有効性並びに安全性の両面より見て有用性が高いことが確認され、1996 年に再審査申請を行った結果、1998 年 3 月薬事法第 14 条 2 項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

医療事故防止を目的として、「パーセリン錠 25」から「パーセリン錠 25mg」に販売名変更の申請を行い、2006 年 6 月 16 日に承認され、2006 年 12 月 8 日付官報（厚生労働省告示第 649 号）にて薬価収載された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は前立腺に直接作用し、臨床的には前立腺肥大症に伴う自覚症状（排尿困難、残尿感及び夜間頻尿等）及び他覚的所見（残尿量、尿流量）の改善のみならず、前立腺の肥大抑制及び肥大結節の縮小効果が認められており、また、前立腺肥大症患者の性機能に及ぼす影響について検討した二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められている。総症例 5,116 例中 169 例（3.30%）に副作用が認められた。その主なものは、性欲減退・ポテンツ低下・インポテンスなど（1.25%）、LDH 上昇（0.29%）、AST（GOT）上昇（0.22%）、ALT（GPT）上昇（0.20%）、貧血（0.20%）等であった。[再審査終了時]

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 : パーセリン[®]錠 25mg

(2) 洋名 : Perselin[®]Tablets 25mg

(3) 名称の由来 : Perselin

P=Prostate : 「前立腺」の頭文字

per=hypertrophy : 肥大

selin=senile : 老人(性)の、老齢のために起こる

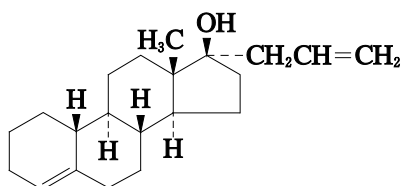
2. 一般名

(1) 和名 (命名法) : アリルエストレノール (JAN)

(2) 洋名 (命名法) : Allylestrenol (JAN)

(3) ステム : estrogens : -estr

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₁H₃₂O

分子量 : 300.48

5. 化学名 (命名法)

17 α -Allyl-17 β -hydroxy-estr-4-ene (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AE (略号)

Org AL-25 (治験番号)

7. CAS登録番号

432-60-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性

エタノール (95)、アセトン、クロロホルム又は1,4-ジオキサンに極めて溶けやすく、メタノール又はジエチエーテルに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：78～81℃

(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 $[\alpha]_D^{20}$: +37～40° (乾燥後、0.2g、クロロホルム、20mL、200mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

「硫酸による呈色反応」による

4. 有効成分の定量法

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

錠剤（素錠）

製品名	アリルエストレノールの含有量	剤形 (色・形状)	外形 (識別コード)	外形等
パーセリン錠 25mg	1錠中 25.0mg	白色の素錠	表 GK7 裏 ☆ORGANON	  重さ (mg) ・ 直径 (mm) ・ 厚さ (mm) 125 7.1 3.2

(2) 製剤の物性

崩壊試験：日局一般試験法 崩壊試験法 (1) 錠剤の試験に適合する。

(3) 識別コード

GK7 ☆ORGANON (錠剤に刻印表示)

GK7 パーセリン 25mg (PTP シートの表面に表示)

パーセリン 25mg Perselin25mg (PTP シートの耳に表示)

(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

1錠中アリルエストレノールを 25.0mg 含有

(2) 添加物

バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、トコフェロール、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、乳糖水和物

(3) その他

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

本剤を片面ポリ塩化ビニルフィルム、片面アルミニウム箔のプレススルーパック (PTP) を用い、室温で 64 ヶ月及び 40℃・相対湿度 75%の条件で 3 ヶ月間経時安定性試験を行った結果、いずれの保存方法においても開始時と比較して、外観、崩壊試験にほとんど変化はなく、また、含量低下もほとんど認められなかった。

(1)長期保存試験 (PTP 包装)

含量：アシルエストレノール

条件：室温 25℃、湿度 50・60%RH

	開始時	18 ヶ月	25 ヶ月	35 ヶ月	52 ヶ月	64 ヶ月
外観	適合	適合	適合	適合	適合	適合
色調	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量	100.0%	98.8%	100.5%	100.6%	101.1%	98.6%

(社内資料)

(2)無包装状態における安定性

含量：アシルエストレノール

保存条件		性状	含量	硬度	崩壊試験
40℃	3 ヶ月	変化なし	3~4%低下*	約 10%上昇*	変化なし
25℃・75%	3 ヶ月	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
120 万ルクス累積		変化なし	4~8%低下*	約 10%上昇*	変化なし

*：変化あるが、規格内で問題なし

(社内資料)

(3)粉砕後における経時安定性試験結果 (褐色瓶保存)

含量：アシルエストレノール

条件：室温、褐色瓶保存

ロット		粉砕直後	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
A	外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
	含量 (%)	99.2	99.3	99.8	99.0
B	外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
	含量 (%)	100.0	98.6	99.6	98.8
C	外観	白色	変化なし	変化なし	変化なし
	含量 (%)	99.7	98.4	99.2	100.5

(社内資料)

(4)粉砕後における経時安定性試験結果 (透明ガラス瓶保存)

含量：アシルエストレノール

条件：室温、透明ガラス瓶保存

ロット	粉砕直後	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月	8 ヶ月
A	100.2%	101.1%	99.8%	101.0%	99.5%
B	99.1%	99.8%	99.1%	99.1%	99.3%
C	98.1%	98.8%	98.8%	100.2%	99.8%

(社内資料)

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

〈方法〉 日局一般試験法 溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

〈条件〉 回転数：100rpm

試験液：1w/v%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液

〈結果〉 10分後の溶出率が50%以上、20分後の溶出率が80%以上

平衡溶出率は約90～95%

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) 「呈色反応」による

(2) 日局一般試験法「薄層クロマトグラフィー」による

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー（内部標準法）」による

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

前立腺肥大症

2. 用法及び用量

通常、成人にはアリルエストレノールとして1回25mg（1錠）を1日2回経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果^{1)~10)}

- 1) 前立腺肥大症患者を対象とした二重盲検比較試験により、また、前立腺肥大症患者の性機能に及ぼす影響について検討した二重盲検比較試験により、本剤の有用性が認められた。
- 2) 前立腺肥大症患者を対象として、国内65施設で実施された臨床試験成績は、効果判定例数181例中、改善例数97例で、改善率（中等度改善以上）は53.6%であった。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験¹⁾

前立腺肥大症患者122例を対象に本剤25mg/日投与群、50mg/日投与群および対照としてクロルマジノン酢酸エステル50mg/日投与群の3群にて比較試験を行った。改善効果で本剤25mg/日投与群は膀胱底挙上と前立腺縮小効果で本剤50mg/日投与群に劣り、総合判定でも改善率はやや低いものであった。一方、安全性では、本剤25mg/日投与群で優れた結果が得られたが、本剤50mg/日投与群と対照群には差はみられなかったことより、本剤の臨床至適用量は50mg/日と結論された。

(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⁸⁾

前立腺肥大症の患者152例を対象に本剤50mg/日（1日2回25mg）と、対照薬としてクロルマジノン酢酸エステル50mg/日（1日2回25mg）を12～16週間投与の二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

3) 安全性試験^{9, 10)}

前立腺肥大症の患者124例を対象に本剤50mg/日と対照薬であるクロルマジノン酢酸エステル50mg/日を12週間投与し、性機能に対する影響についてエレクトメータおよび問診票による二重盲検比較試験にて検討し、本剤の安全性、有用性が認められた。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

使用成績調査

平成2年6月より平成6年6月の4年間に、全国497施設より4,804症例について収集した。

有効性の評価が可能であった4,749例について全般改善度を6段階とした評価が行われ、改善以上が2,440例（66.9%）で、承認時の中等度改善51.7%よりもやや高かったが、承認時の治験施設と同一施設での成績には差は見られなかった。

安全性については副作用発現率は2.66%で、承認時迄の調査13.14%の約1/5であった。未知の副作用として発現した主要な副作用は貧血、白血球減少、女性型乳房、発汗、高血糖、中性脂肪上昇、胃部不快感等であり、既に使用上の注意に追加記載されている。

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

クロルマジノン酢酸エステル

オキシンドロン

ゲストノロンカプロン酸エステル等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

1) 作用部位

アリルエストレノールは前立腺肥大症に対し、前立腺の肥大抑制又は肥大結節の縮小効果が認められており、その作用機序は前立腺において直接アンドロゲンと競合拮抗することによると考えられている。

アンチアンドロゲン作用

① 外因性アンドロゲンへの拮抗作用

幼若去勢ラットにテストステロンを投与した実験で、本剤の投与により、アンドロゲン標的臓器である前立腺及び精のうの発育肥大が抑制されることが認められ、その抑制効果は用量依存的である。

② 内因性アンドロゲンへの拮抗作用

成熟ラットによる実験で、本剤の投与により前立腺及び精のう重量を減少させることが認められている。

2) 作用機序

① 前立腺細胞内に選択的に取込まれ、アンチアンドロゲン作用を示す。

② 血中テストステロンの前立腺細胞内への選択的取込み阻害作用を示す。

③ テストステロンから5 α -ジヒドロテストステロン(5 α -DHT)への還元阻害作用を示す。

④ 5 α -DHT・サイトソールレセプター複合体形成阻害作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁾

アンチアンドロゲン作用(去勢ラットでの実験)

去勢ラットにテストステロンプロピオン酸エステル(TP) 100 μ g/日を7日間連続皮下注射すると同時に、アリルエストレノール(AE)又はクロルマジノン酢酸エステル(CMA)を経口投与し検討した結果、前立腺腹葉を指標とした時、TPのホルモン効果はAE2mg投与で軽度の抑制が見られ、投与量の増加とともに有意となり、用量依存性が認められた。また、精のうを指標にした時、2mg投与で有意な重量減少が認められた。

また、CMAの効果と対比検討の結果、AEはCMAとほぼ同程度の直接的アンチアンドロゲン作用を有するものと判定した。

1) 前立腺内へのアリルエストレノールの取込み

ラットに³H-AE(50 μ Ci/16 μ g)を腹腔内投与し、剖検した結果、前立腺は腹葉、背側葉とも30分後血清の2~3倍の放射能を示し、特に腹葉はその後の経時的推移が緩徐であり、4時間後では、血清の3.5倍を示し、血清放射能が全く消失した21時間後においても、明らかな残留が認められた。

2) 前立腺内への血中テストステロンの選択的取込み阻害作用

去勢ラットにAE2mg/bodyを³H-テストステロンの投与と同時に、30分前及び150分前に投与し、³H-テストステロン取込みに対する影響を検討した結果、AE投与群はいずれも³H-テストステロンの前立腺内への取込みを20~30%程度抑制した。

3) テストステロンから 5 α -DHT への還元阻害作用

前立腺細胞内に存在する 5 α -還元酵素によるテストステロンから活性型の 5 α -DHT 生成代謝に及ぼす AE の影響をラット、*in vitro* で検討した結果、AE 添加により 5 α -DHT 生成量は減少し、エストラジオール 17 β と同様テストステロンから 5 α -DHT への還元を阻害した。

4) 5 α -DHT・サイトソールレセプター複合体形成阻害作用

去勢ラットの前立腺腹葉を用い、*in vitro* で AE、CMA のサイトソールレセプター・5 α -DHT 結合能の阻害効果を検討した結果、阻害率はほぼ同程度であった。

(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

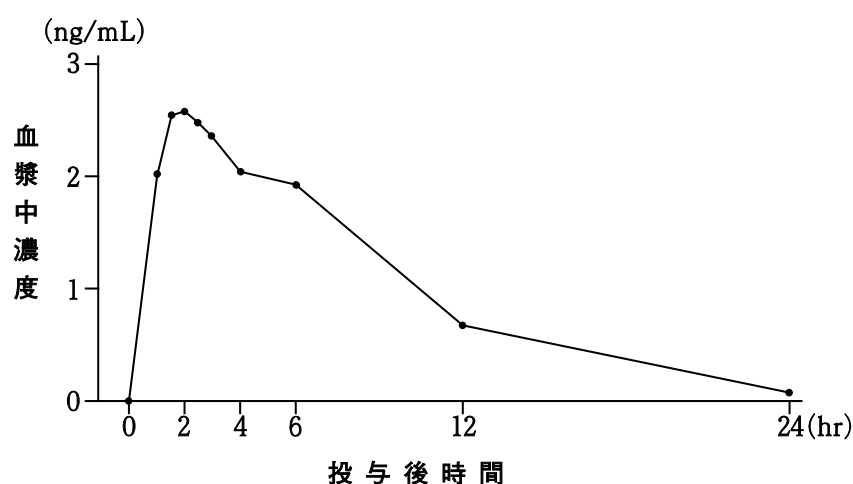
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人 5 例にア Ril エストレノール 25mg を 1 回経口投与した場合、投与後約 2 時間で最高値に達し、半減期は約 10 時間であり、投与後 48 時間にはほぼ血漿中から消失した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

25mg 経口投与時（単回投与）の血漿中濃度



パラメータ 投与量	AUC (ng/mL・hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
25mg (1錠)	25.9	2.9	2.7	10.7

(科学技術研究所)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収¹²⁾

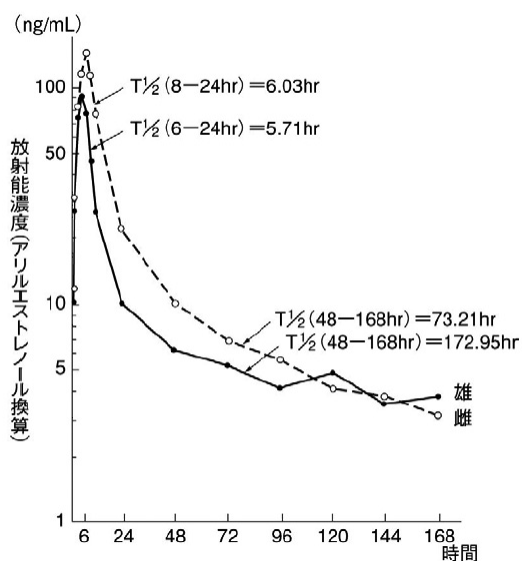
該当資料なし

<参考：動物データ>

雌雄ラットに ³H-アリルエストレノール 1mg/kg を絶食下経口投与した時の血液中濃度（全血）の推移及び半減期は次図に示すとおりである。

雄では投与後 6 時間に、雌では投与後 8 時間にそれぞれ最高濃度（雄 91.49ng/mL、雌 145.39ng/mL：アリルエストレノール換算）を示し、以後 168 時間まで雌雄とも漸減し、投与後 192 時間には雌雄とも検出限界以下となった。

血液中放射能濃度の推移 (n=3)



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

該当しない

(3) 乳汁への移行性

該当しない

(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¹²⁾

該当資料なし

<参考：動物データ>

雄ラットに ³H-アリルエストレノール 1mg/kg を経口投与した結果、すべての組織で投与後 6 時間で最高濃度に達し、肝、消化管及び副腎で高濃度を示した。白色脂肪は他の組織に比較して消失が緩慢であった。

5. 代謝

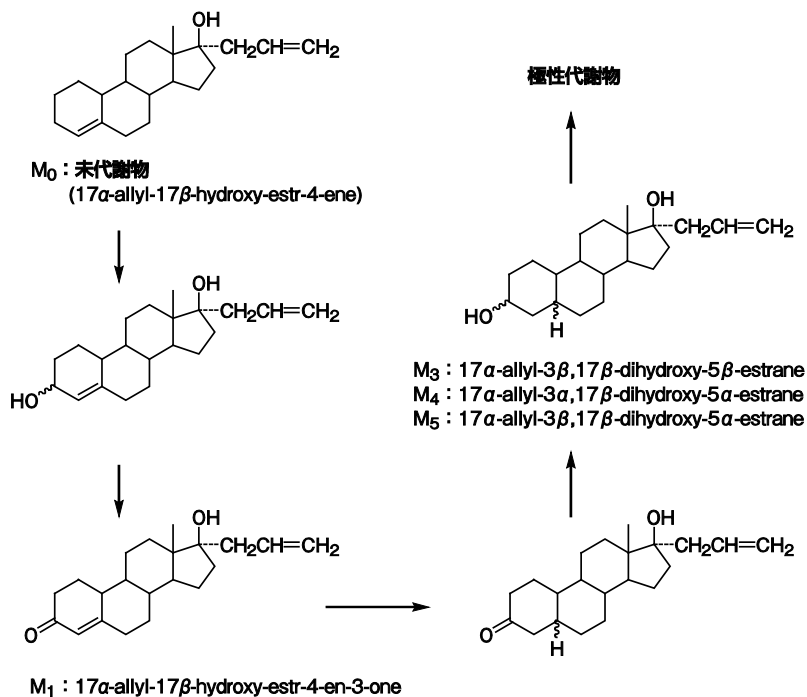
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：動物データ>

ラットに ³H-アリルエストレノール 1mg/kg を経口投与し、投与後 6 時間における血漿（雌では 8 時間）、24 時間までに排泄された尿及び 48 時間までに排泄された胆汁を TLC で分析した結果、雄の血漿中に未変化体 (M₀) 11.9%、主要な代謝物 3 α -OH-5 α -H 体 (M₄) 3.4%が、雌ではそれぞれ 5.0%、1.4%が認められた。また、雌雄ラットの尿及び胆汁中には酵素処理の有無に拘わらず未変化体及び予想代謝物はほとんど認められず、それらよりも極性の高い代謝物が大部分を占めた。これらの結果並びに天然プロゲステロンや類似合成ステロイドの代謝研究からアリルエストレノールの推定代謝経路は次のように考えられる。 (社内資料)

アリルエストレノールの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路¹²⁾

該当資料なし

<参考：動物データ>

ラットに ³H-アリルエストレノール 1mg/kg を経口投与したときの尿及び糞中への排泄率は、投与後 24 時間までに尿中に雄 21.1%、雌 20.8%、糞中に雄 52.8%、雌 48.2%、合計で雄 73.9%、雌 69.0%と大半が 24 時間以内に排泄された。投与後 96 時間では尿中に雄 23.3%、雌 24.3%、糞中に雄 68.0%、雌 67.9%と糞中排泄が多く、合計では雄 91.3%、雌 92.2%と雌雄の差はなかった。

胆汁中への排泄は、投与後 2 時間までは雌雄とも認められず、4 時間後にはじめて雄 0.4%、雌 0.5%が排泄された。24 時間後の排泄率は雄で 9.4%、雌で 13.6%となり、投与後 48 時間ではそれぞれ 16.3%、20.3%が排泄された。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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 [肝機能障害の増悪があらわれることがある。]

（解 説）

黄体ホルモン剤共通の注意事項

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

次の患者には慎重に投与すること

- (1) 心疾患・腎疾患の患者又はその既往歴のある患者 [ナトリウム又は体液の貯留があらわれることがある。]
- (2) ポルフィリン症の患者 [黄体ホルモンでポルフィリン及びその代謝物の排泄遅延により症状を悪化させることが報告されており、本剤においても症状を悪化させるおそれがある。]

（解 説）

黄体ホルモン剤共通の注意事項

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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。

（解 説）

前立腺肥大症に対する薬物療法は対症療法であり、初期の効果が得られない場合は漫然と継続すべきではなく、手術等他の適切な処置への切り替えが必要であると考えられる。

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

(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)

総症例 5,116 例中 169 例 (3.30%) に副作用が認められた。その主なものは、性欲減退・ポテンツ低下・インポテンスなど (1.25%)、LDH 上昇 (0.29%)、AST (GOT) 上昇 (0.22%)、ALT (GPT) 上昇 (0.20%)、貧血 (0.20%) 等であった。[再審査終了時]

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

	副作用の頻度		
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過 敏 症 ^{注1)}			発疹 蕁麻疹
肝 臓 ^{注2)}		AST (GOT) 上昇 ALT (GPT) 上昇 LDH 上昇 ビリルビン値上昇	肝機能障害
電解質代謝 ^{注2)}	浮腫 体重増加		
生 殖 器		インポテンス ポテンツ低下 性欲減退	
血 液		貧血 白血球減少	
内 分 泌			女性型乳房 男性乳房痛
循 環 器			動悸 息切れ
消 化 器	食欲不振 嘔吐	胸やけ	胃部不快感 吐き気
精 神 神 経 系			めまい
糖 代 謝			高血糖 尿糖
脂 質 代 謝			中性脂肪上昇
腎 臓			BUN 上昇
そ の 他			発汗 熱感 倦怠感

注 1) 投与を中止すること。

注 2) 観察を十分に行い、減量又は休薬等の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

パーセリン錠 25mg の安全性は承認時の 312 例と使用成績調査 4,804 例、合計 5,116 例について検討され、169 例 (3.30%) に副作用が認められた。

対象	時期	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計 (平成 2 年 6 月 29 日～ 平成 6 年 6 月 28 日)	計
調査施設数		65	497	543
調査症例数 A		312	4804	5116
副作用発現症例数 B		41	128	169
副作用発現件数		46	161	207
副作用発現症例率 (B/A × 100) (%)		13.14	2.66	3.30
副作用の種類	副作用発現症例又は件数 (%)			
皮膚・皮膚付属器障害		2 (0.64)	7 (0.15)	9 (0.18)
湿疹		1 (0.32)	1 (0.02)	2 (0.04)
蕁麻疹		1 (0.32)	—	1 (0.02)
寝汗		—	2 (0.04)	2 (0.04)
発汗		—	1 (0.02)	1 (0.02)
日光過敏症		—	1 (0.02)	1 (0.02)
日光皮膚炎		—	1 (0.02)	1 (0.02)
色素沈着		—	1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害		2 (0.64)	6 (0.12)	8 (0.16)
ふらつき感		1 (0.32)	—	1 (0.02)
めまい		1 (0.32)	3 (0.06)	4 (0.08)
頭痛		—	2 (0.04)	2 (0.04)
頭重 (感)		—	1 (0.02)	1 (0.02)
不随意運動		—	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害		1 (0.32)	7 (0.15)	8 (0.16)
不眠		1 (0.32)	—	1 (0.02)
性欲減退		—	4 (0.08)	4 (0.08)
リビドー減退		—	2 (0.04)	2 (0.04)
眠気		—	1 (0.02)	1 (0.02)
消化管障害		4 (1.28)	8 (0.17)	12 (0.23)
胸やけ		3 (0.96)	2 (0.04)	5 (0.10)
口渇感		1 (0.32)	—	1 (0.02)
胃腸障害		—	2 (0.04)	2 (0.04)
胃不快感		—	3 (0.06)	3 (0.06)
腹部膨満感		—	1 (0.02)	1 (0.02)
吐き気		—	1 (0.02)	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害		2 (0.64)	22 (0.46)	24 (0.47)
Z T T 上昇		1 (0.32)	—	1 (0.02)
AST (GOT) 上昇		1 (0.32)	10 (0.21)	11 (0.22)
ALT (GPT) 上昇		1 (0.32)	9 (0.19)	10 (0.20)
肝機能障害		—	4 (0.08)	4 (0.08)
ビリルビン値上昇		—	6 (0.12)	6 (0.12)
黄疸指数上昇		—	1 (0.02)	1 (0.02)
肝機能異常		—	1 (0.02)	1 (0.02)

副作用の種類	副作用発現症例又は件数 (%)		
代謝・栄養障害	1 (0.32)	21 (0.44)	22 (0.43)
総コレステロール上昇	1 (0.32)	—	1 (0.02)
ALP上昇	—	3 (0.06)	3 (0.06)
LDH上昇	—	15 (0.31)	15 (0.29)
尿糖	—	1 (0.02)	1 (0.02)
高血糖	—	1 (0.02)	1 (0.02)
中性脂肪上昇	—	3 (0.06)	3 (0.06)
内分泌障害	7 (2.24)	6 (0.12)	13 (0.25)
乳房着色	3 (0.96)	—	3 (0.06)
乳房硬結	2 (0.64)	—	2 (0.04)
男性乳房痛	1 (0.32)	2 (0.04)	3 (0.06)
髭はえず	1 (0.32)	—	1 (0.02)
女性型乳房	—	4 (0.08)	4 (0.08)
心拍数・心リズム障害	2 (0.64)	4 (0.08)	6 (0.12)
動悸	2 (0.64)	2 (0.04)	4 (0.08)
不整脈	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心悸亢進	—	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害	1 (0.32)	2 (0.04)	3 (0.06)
息切れ	1 (0.32)	1 (0.02)	2 (0.04)
鼻汁	—	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害	—	10 (0.21)	10 (0.20)
貧血	—	10 (0.21)	10 (0.20)
白血球・網内系障害	—	5 (0.10)	5 (0.10)
白血球減少	—	5 (0.10)	5 (0.10)
血小板・出血凝血障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血小板増多(症)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
泌尿器系障害	—	7 (0.15)	7 (0.14)
BUN上昇	—	4 (0.08)	4 (0.08)
蛋白尿	—	2 (0.04)	2 (0.04)
血中クレアチニン上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
夜間頻尿	—	1 (0.02)	1 (0.02)
男性生殖(器)障害	22 (7.05)	36 (0.75)	58 (1.13)
性欲・ポテンツ低下	19 (6.09)	—	19 (0.37)
ポテンツ低下	3 (0.96)	12 (0.25)	15 (0.29)
インポテンス	—	17 (0.35)	17 (0.33)
陰萎	—	3 (0.06)	3 (0.06)
勃起不能	—	4 (0.08)	4 (0.08)
一般的全身障害	1 (0.32)	4 (0.08)	5 (0.10)
熱感	1 (0.32)	1 (0.02)	2 (0.04)
疲労感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部圧迫感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
さむけ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
全身倦怠感	—	1 (0.02)	1 (0.02)

(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

3. 副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

	副作用の頻度		
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過 敏 症 ^{注1)}			発疹 蕁麻疹

注1) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

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。]。

(解 説)

誤飲の要因として、外出のため慌てて服用、会話をしながら服用など、服用の際の注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている¹³⁾。

また、PTPシートの誤飲により非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている¹⁴⁾。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス 経口 > 640mg/kg (LD₅₀)

(社内資料)

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性 (最大無作用量、回復試験)

(ラット 0.3・1・10・30mg/kg/日 4週経口)

10mg/kg 以上の投与群において、精巣上体、精のう、精巣及び前立腺の重量減少とこれらの臓器における肉眼的あるいは組織学的な萎縮性変化が認められた。無影響量は 1mg/kg と推察した。

(社内資料)

イヌにアリルエストレノール 500mg/kg/日 12 週間強制経口投与した結果、試験期間中、死亡例はなく、一般状態では試験開始初期に嘔吐、興奮、多動の所見が見られた。これらの所見は、投薬時期を食後から食前に切り替えたところ消失した。体重推移、摂餌量、血液学的所見、血清生化学的所見、尿検査、いずれにおいても異常と思われる所見は認められず、病理組織学的所見にのみ、雄で無精子症 (精巣)、雌で排卵抑制が観察された。

2) 慢性毒性 (最大無作用量)

(ラット 1・5.5・30mg/kg/日 53 週経口)

5.5mg/kg 以上の投与群において、精巣上体、精のう及び前立腺の重量減少が、また、30mg/kg 投与群において、精巣の重量減少、体重増加抑制並びに白血球及びコレステロールの軽度減少が認められた。これらの変化は投与期間中あるいは 1 ヶ月の回復試験により回復性が示唆された。無影響量は 1mg/kg と推察した。

(社内資料)

(3) 生殖発生毒性試験

(雄ラット 1・3・10mg/kg/日 交尾前 63 日間経口)

非投与の雌ラットと交配させた実験で、10mg/kg 投与群において本剤の薬理作用（ホルモン作用）に基づくものと考えられる精巣、精巣上皮及び前立腺の重量減少が認められた以外には、一般状態、交尾率、受精率等を含めて特記すべき異常所見は認められていない。

(社内資料)

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：パーセリン錠 25mg

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

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

パーセリン錠 25mg：100錠（PTP）

500錠（PTP）

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アランドール錠 25

エルモラン錠 25

コバレノール錠 25

サルミコール錠 25

ペリアス錠 25mg

メイエストン錠 25

同効薬：クロルマジノン酢酸エステル

オキシンドロン

ゲストノロンカプロン酸エステル

9. 国際誕生年月日

1990年6月29日（フランス）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2006年6月16日

承認番号：21800AMX10432000

11. 薬価基準収載年月日

2006年12月8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

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

再審査結果通知年月日：1998年3月12日

内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない

14. 再審査期間

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

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
パーセリン錠 25mg 100錠、500錠	105388301	2479003F2140	620004549

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 志田 圭三ほか：基礎と臨床、**19**, 7341-7350 (1985) 《200004453N》
- 2) 岩井 省三ほか：診療と新薬、**22**, 3113-3118 (1985) 《200004454N》
- 3) 仲田 浄治郎ほか：診療と新薬、**23**, 436-442 (1986) 《200004455N》
- 4) 田島 惇ほか：泌尿器科紀要、**32**, 477-485 (1986) 《200004456N》
- 5) 郡 健二郎ほか：泌尿器科紀要、**32**, 486-492 (1986) 《200004457N》
- 6) 大山 正明ほか：泌尿器科紀要、**32**, 649-659 (1986) 《200004458N》
- 7) 大森 弘之ほか：西日本泌尿器科、**51**, 697-705 (1989) 《200004459N》
- 8) 志田 圭三ほか：泌尿器科紀要、**32**, 625-648 (1986) 《200004460N》
- 9) 熊本 悦明ほか：泌尿器科紀要、**36**, 213-226 (1990) 《200004461N》
- 10) 熊本 悦明ほか：泌尿器科紀要、**36**, 227-244 (1990) 《200004462N》
- 11) 山中 英寿ほか：泌尿器科紀要、**29**, 1133-1145 (1983) 《200004452N》
- 12) 江角 凱夫ほか：基礎と臨床、**20**, 4628-4634 (1986) 《200004463N》
- 13) 黒山 政一ほか：病院薬学、**23**, 424-430 (1997) 《200101780N》
- 14) 藤田 浩志ほか：救急医学、**16**, 363-365 (1992) 《200101781N》

2. その他の参考文献

志田 圭三：アンチアンドロゲンに関する基礎的、臨床的研究—前立腺腫瘍（肥大と癌）のアンドロゲン依存性とアンチアンドロゲン剤の応用—、ホルモンと臨床、**28**, 899-928 (1980)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

韓国、インド（1996年8月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料