
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

フルタミド製剤

オダイン[®]錠 125mg

Odyne[®] Tablets 125mg

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	オダイン錠 125mg : 1 錠中にフルタミド 125mg を含有
一般名	和名 : フルタミド (JAN) 洋名 : Flutamide (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 : 2008年 3月13日 (販売名変更による) 薬価基準収載年月日 : 2008年 6月20日 (販売名変更による) 販売開始年月日 : 1994年12月 5日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社 医薬品情報センター TEL 0120-505-282 (フリーダイヤル) FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本 I F は 2021 年 10 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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

(2020年4月改訂)

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(<http://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て、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

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 7
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 9
5. 臨床成績 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 25
2. 薬理作用 25

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 31
2. 薬物速度論的パラメータ 32
3. 母集団（ポピュレーション）解析 33
4. 吸収 33
5. 分布 34
6. 代謝 36
7. 排泄 37
8. トランスポーターに関する情報 37
9. 透析等による除去率 37
10. 特定の背景を有する患者 37
11. その他 37

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 38
2. 禁忌内容とその理由 38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 38
5. 重要な基本的注意とその理由 38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 38
7. 相互作用 39
8. 副作用 40
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 46
10. 過量投与 46
11. 適用上の注意 46
12. その他の注意 46

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 47
2. 毒性試験 49

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 52
2. 有効期間 52
3. 包装状態での貯法 52
4. 取扱い上の注意 52
5. 患者向け資材 52
6. 同一成分・同効薬 52
7. 国際誕生年月日 52
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 52
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 52
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 52
11. 再審査期間 52
12. 投薬期間制限に関する情報 53
13. 各種コード 53
14. 保険給付上の注意 53

XI. 文献

1. 引用文献 54
2. その他の参考文献 54

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 55
2. 海外における臨床支援情報 55

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 56
2. その他の関連資料 56

略語一覧

An	androgen	アンドロゲン
AnR (+)	androgen receptor positive	アンドロゲン受容体陽性
AnR (-)	androgen receptor negative	アンドロゲン受容体陰性
AUC	area under the serum concentration-time curve	血中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the serum concentration-time curve from zero to infinity.	無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
CMA	chlormadinone acetate	クロルマジノン酢酸エステル
C _{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CPA	cyproterone acetate	酢酸サイプロテロン
CR	complete response	完全奏効 (腫瘍が完全に消失した状態)
DES	diethylstilbestrol	ジエチルスチルベストロール
DHT	dihydrotestosterone	ジヒドロテストステロン
E ₂	estradiol	エストラジオール
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
K _a	absorption rate constant	吸収速度定数
K _{el}	elimination rate constant	消失速度定数
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LH-RH	luteinizing hormone releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
QOL	quality of life	クオリティ オブ ライフ (肉体的、精神的、社会的、経済的、すべてを含めた生活の質)
PAP	prostatic acid phosphate	前立腺性酸性フォスファターゼ (前立腺腫瘍マーカー)
PR	partial response	部分奏効 (腫瘍の長径の和が 30%以上減少した状態)
PRL	prolactin	プロラクチン
PS	performance status	パフォーマンスステータス (全身状態の指標)
PSA	prostatic specific antigen	前立腺特異抗原 (前立腺腫瘍マーカー)
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
T	testosterone	テストステロン
T _{1/2}	half-life	半減期
TE	testosterone enanthate	エナント酸テストステロン
T _{max}	time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TP	testosterone propionate	プロピオン酸テストステロン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯^{1,2)}

フルタミドは 1967 年米国の Baker らにより各種アニリドの一化合物として合成された。

米国シェリング社の Neri らは、当時の最も強力な抗アンドロゲン剤である酢酸サイプロテロン (CPA) を比較対照とし、CPA と同等以上の抗アンドロゲン作用を有し、他のホルモン作用のない化合物の探索を行った。フルタミドはこの探索研究においてみいだされた。

米国シェリングープラウ社はフルタミドを前立腺癌に対するホルモン療法剤として開発するため、1970 年 6 月から非臨床試験を、1971 年 9 月から臨床試験を開始した。その結果、本剤は抗男性ホルモン療法として使用される合成女性ホルモン剤のジエチルスチルベストロール (DES) と同程度の有効性を示し、米国で 1989 年に前立腺癌の承認を受けた。

一方、国内では前立腺癌に対して受容体レベルのみで作用する純粋な抗アンドロゲン剤がないことから、日本化薬株式会社は本剤の開発は意義あるものと考え、1986 年 7 月米国シェリングープラウ社と導入契約を締結し、非臨床試験は 1987 年 4 月、臨床試験は 1987 年 7 月に開始し、1994 年 10 月に製造販売承認を取得した。

その後、2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号厚生省医薬安全局長 (当時) 通知「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づき販売名に含量の表示を含めることとし、2008 年 3 月 13 日に「オダイン錠 125mg」として承認された。

6,192 例の市販後調査を実施し、再審査申請を行った結果、2008 年 12 月薬事法第 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。

2. 製品の治療学的特性

(1) 非ステロイド性の抗アンドロゲン作用を有し、アンドロゲンとアンドロゲン受容体との複合体形成を阻害することにより抗腫瘍効果を示す。

(VI. 2. (1) 作用部位・作用機序を参照)

(2) 体内で速やかに代謝され OH-フルタミドとなり、抗アンドロゲン作用および抗腫瘍効果を示す。

(VI. 2. (1) 作用部位・作用機序を参照)

(3) 前立腺癌に対して、抗アンドロゲン作用により抗腫瘍効果を示す。

(VI. 2. (1) 作用部位・作用機序を参照)

(4) 血清中のテストステロン濃度を低下させず、抗アンドロゲン作用により臨床効果を示す。

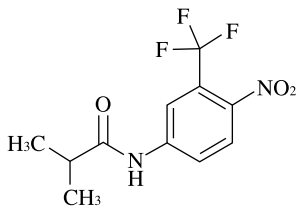
(IX. 1. (2) 安全性薬理試験を参照)

(5) 総症例 6,393 例 (承認時 201 例、市販後調査 6,192 例) における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 29.0%であり、主なものは女性型乳房 2.9%、食欲不振 2.0%、下痢 1.7%、悪心・嘔吐 1.1%、AST (GOT) 上昇 13.2%、ALT (GPT) 上昇 13.2%、 γ -GTP 上昇 5.9%、LDH 上昇 3.8%、A1-P 上昇 3.1%、赤血球減少 1.8%、ヘモグロビン値低下 1.5%、ヘマトクリット値低下 1.5%などであった。〔再審査終了時〕

I. 概要に関する項目

	重大な副作用として、重篤な肝障害（頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）、心不全、心筋梗塞（頻度不明）が認められている。 (Ⅷ. 8. 副作用を参照)
3. 製品の製剤学的特性	特になし
4. 適正使用に関して周知すべき特性	特になし
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	オダイン [®] 錠 125mg
(2) 洋名	Odyne [®] Tablets 125mg
(3) 名称の由来	特になし
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	フルタミド (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Flutamide (JAN) flutamide (INN)
(3) ステム (stem)	非ステロイド性抗アンドロゲン剤: -lutamide
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	分子式: C ₁₁ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ 分子量: 276. 21
5. 化学名 (命名法) 又は本質	2-Methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]propanamide (IUPAC)
6. 慣用名、別名、略 号、記号番号	治験番号: NK601 略号: FLU

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール (95) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

フルタミドの各種溶媒に対する溶解性実測結果

溶媒名	本品1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1.3 ~ 1.4	溶 け や す い
ジメチルスルホキシド	1.4 ~ 1.5	溶 け や す い
メ タ ノ ー ル	3.1 ~ 3.7	溶 け や す い
エ タ ノ ー ル (95)	3.2 ~ 4.6	溶 け や す い
ジエチルエーテル	16.3 ~ 22.2	やや溶けやすい
水	10000以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

フルタミドは、40℃ 75%RH の条件下、開放状態で6箇月間保存したとき、すべての試験結果 (性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、含量) が規格内の変動であったことから、吸湿性はないと判断した。

(4) 融点 (分解点)、 沸点、凝固点³⁾

融点 : 109~113℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

オクチルアルコールと水又は各種 pH の Britton-Robinson 緩衝液 (pH2、6、10) を用いて測定した結果、水相の pH に関係なく約 3700 であった。

(7) その他の主な示性値³⁾

赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験するときの、主な吸収波数とその帰属は、3365 cm^{-1} : N-H の伸縮振動、2985 cm^{-1} : CH₃ の伸縮振動、1720 cm^{-1} : C=O の伸縮振動、1610 cm^{-1} : ベンゼン環 C-C の伸縮振動、1545 cm^{-1} : NO₂ の伸縮振動、1520 cm^{-1} : アミドⅡの N-H の変角振動、1340 cm^{-1} : NO₂ の伸縮振動、1315 cm^{-1} : ベンゼン環につく C-N の伸縮振動、1245 cm^{-1} : アミドⅡの C-N の伸縮振動、1145 cm^{-1} : C-F の伸縮振動、865 cm^{-1} 及び 840 cm^{-1} : 1, 2, 4-三置換ベンゼン環 C-H の面外変角振動である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性⁴⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温、なりゆき湿度 暗所	ガラス瓶 密栓	42箇月	規格内
苛酷試験	温度 80℃、なりゆき湿度 暗所	ガラス瓶 密栓	3日	規格内
	40℃、なりゆき湿度 暗所	ガラス瓶 密栓	6箇月	規格内
	湿度 40℃、75%RH 暗所	ガラス瓶 開放	6箇月	6箇月で、3ロット中 1ロットの含量が規 格外(0.3%増加)と なった。他の評価項 目は規格内であっ た。
	光 白色蛍光灯 1000 lux 25℃、なりゆき湿度	シャーレ*	900時間	曝光面にわずかな黄 色化が認められた が、全試験項目で規 格内であった。
近紫外線蛍光灯** 25℃、なりゆき湿度	シャーレ*	48時間		

試験項目：性状、確認試験、融点、純度試験、乾燥減量、含量
 *ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆ったガラス製シャーレ
 **近紫外線蛍光灯（東芝FL20SBL）下約30cmの位置に曝光保存

3. 有効成分の確認試験法、定量法³⁾

確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル法

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		オダイン錠 125mg
剤形		淡黄色の素錠
外形	表面	
	側面	
大きさ	直径	8.5mm
	厚さ	約 4.0mm
質量		0.235g

(3) 識別コード

表示部位：錠剤表面

表示内容：NK 7205

(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	オダイン錠 125mg
有効成分	1錠中フルタミド 125mg
添加剤	無水乳糖、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

(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

N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミン

N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

2-メチル-*N*-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド

6. 製剤の各種条件下における安定性⁴⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、75%RH 暗所	最終製品*1	36箇月	規格内	
加速試験	40℃、75%RH 暗所	最終製品*1	6箇月	規格内	
苛酷試験	温度	65℃、なりゆき湿度 暗所	ガラス瓶 密栓	30日	崩壊時間の短縮、溶出率の低下が認められたが、全試験項目で規格内であった。
	湿度	40℃、75%RH 暗所	ガラス瓶 開放	6箇月	崩壊時間の短縮が認められたが、全試験項目で規格内であった。
	光	白色蛍光灯 1000 lux 25℃、なりゆき湿度	シャーレ*2	900時間	曝光面の黄色化が認められたが、全試験項目で規格内であった。
			着色PTP包装		規格内
		近紫外線蛍光灯*3 25℃、なりゆき湿度	シャーレ*2	48時間	曝光面の黄色化が認められたが、全試験項目で規格内であった。
			着色PTP包装		規格内

試験項目：性状、確認試験、崩壊試験、溶出試験、含量

*1 着色PTP包装/アルミラミネートガゼット袋/白色紙箱

*2 ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆ったガラス製シャーレ

*3 近紫外線蛍光灯（東芝FL20SBL）下約30cmの位置に曝光保存

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

日局一般試験法の溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行った結果、平均溶出率は90.8%（83.6～98.2%）であった。

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

40錠 [10錠 (PTP) ×4]
100錠 [10錠 (PTP) ×10]

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTPシート：ポリ塩化ビニル（PVC）フィルム、アルミニウム箔 ピロー包装：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム
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	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	通常成人にはフルタミドとして1回125mgを1日3回、食後に経口投与する。なお、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	<p><第Ⅰ相試験></p> <p>前立腺癌患者を対象にフルタミドを1日（単回投与試験）あるいは4週間（連日投与試験）、1日3回食後に経口投与し、前期第Ⅱ相試験の試験用量を検討した。</p> <p>投与量 単回投与試験：125、250、375、500mg（1日3回分服） 連日投与試験：375、750、1125、1500mg（1日3回分服）</p> <p>その結果、フルタミドの副作用、臨床検査値異常は認容されるものであり、可逆的であったことから前期第Ⅱ相試験の試験用量は、375mg/日から1125mg/日まで の範囲で設定することが望ましいと考えられた。</p> <p><前期第Ⅱ相試験></p> <p>内分泌療法未治療及び既治療の前立腺癌患者を対象にフルタミドを12週間、1日3回食後に経口投与し、治療効果、安全性及び血清ホルモン値変動を評価項目として、臨床用量が検討された。</p> <p>投与量 内分泌療法未治療例：90、375、750、1125mg/日（1日3回分服） 内分泌療法既治療例：375、750mg/日（1日3回分服）</p> <p>その結果、内分泌療法未治療例に対する至適用量は375mg/日と結論され、内分泌療法既治療例においても、本用量は病巣部位に対する効果、病巣に由来する臨床症状の改善を期待できる用量と結論された。</p>
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

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

第 I 相臨床試験

<試験の概要>

目的

前期第 II 相試験での用量を設定する。

対象

病理学的に前立腺癌と診断された症例

登録症例 単回投与試験：12 例 連日投与試験：14 例

有効性評価症例：連日投与試験の適格完全例 12 例

安全性評価症例：適格例 24 例

投与方法

投与経路 経口投与、毎日 1 日 3 回食後に服用

投与期間 単回投与試験：1 日

連日投与試験：4 週間

投与量 単回投与試験：125、250、375、500mg（1 日 3 回分服）

連日投与試験：375、750、1125、1500mg（1 日 3 回分服）

評価項目

副作用、血中ホルモン濃度に及ぼす影響、薬物動態、治療効果

<結果>

1) 安全性

単回投与試験では副作用症状及び臨床検査値異常を認めなかった。連日投与試験においては 1500mg/日群の 1 例のみに悪心・嘔吐、食欲不振及び胃部不快感等の副作用を認めた。症状は軽度から中等度であり、投薬中止により回復した。臨床検査値は、750mg/日以上で肝機能検査値の上昇が認められた。GOT 又は GPT は 750、1125mg/日群で 3 例中 1 例に grade 1、1500mg/日群で 3 例中 1 例に grade 1、2 例に grade 2 の異常が見られた。

2) 血中ホルモン濃度に及ぼす影響

LH 濃度：375mg/日群で有意な上昇が認められた。

FSH、PRL、T、DHT 濃度には有意な変動は認めなかった。

3) 有効性

連日投与群の各群において 3 例中 2 例に PR 例を認めた。

<結論>

①フルタミドの副作用、臨床検査値異常は認容されるものであり、可逆的であった。

②前期第 II 相試験の試験用量は、375mg/日から 1125mg/日までの範囲で設定することが望ましい。

(3) 用量反応探索試験⁵⁾

前期第Ⅱ相臨床試験

<試験の概要>

目的

- ①内分泌療法未治療の前立腺癌症例に対する臨床用量を設定する。
- ②内分泌療法既治療の前立腺癌症例に対する臨床用量を設定する。

対象

病理組織学的に前立腺癌と診断された Stage C 又は D の症例。

全登録症例数：165 例

有効性評価症例（適格完全例）：125 例（内分泌療法未治療例：95 例、内分泌療法既治療例：30 例）

安全性評価症例（適格例）：149 例（内分泌療法未治療例 106 例、内分泌療法既治療例 43 例）

投与方法

投与経路：経口投与 毎日 1 日 3 回食後に服用。

投与期間：12 週間

投 与 量：内分泌療法未治療例：90、375、750、1125mg/日（1 日 3 回分服）
 内分泌療法既治療例：375、750mg/日（1 日 3 回分服）

評価項目

- ①治療効果：原発巣、骨・軟部組織転移巣、腫瘍マーカー（PAP）、PS
- ②安全性
- ③血清ホルモン値変動

評価基準

前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準

日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準の附表「副作用記載様式」

<結果>

1) 効果

<内分泌療法未治療例>

①総合効果

	投与量 (mg/日)	効果判定				H検定*	完全例奏効率 (%)	χ ² 検定
		CR	PR	NC	PD			
総合効果	90	0	0	13	9	p<0.01	0/22 (0)	p<0.01
	375	0	20	16	5		20/41 (48.8)	
	750	0	8	6	3		8/17 (47.1)	
	1125	0	7	6	2		7/15 (46.7)	

*Kruskal-Wallis 法

V. 治療に関する項目

②病巣部位・マーカー別効果

評価項目	投与量 (mg/日)	効果判定				適格完全例 奏効率(%)	検定*
		CR	PR	NC	PD		
前立腺原発巣	90	0	2	20	0	2/22 (9.1)	NS
	375	1	14	26	0	15/41 (36.6)	
	750	0	4	12	1	4/17 (23.5)	
	1125	1	5	9	0	6/15 (40.0)	
骨転移巣	90	0	0	10	6	0/16 (0)	NS
	375	0	6	22	5	6/33 (18.2)	
	750	0	1	7	1	1/9 (11.1)	
	1125	1	2	6	1	3/10 (30.0)	
軟部組織転移巣 (リンパ、肺、 その他)	90	0	0	4	1	0/5 (0)	NS
	375	0	2	4	0	2/6 (33.3)	
	750	0	0	0	0	0/0 (—)	
	1125	0	0	0	0	0/0 (—)	
PAP	90	1	3	8	5	4/17 (23.5)	p<0.01
	375	12	18	3	1	30/34 (88.2)	
	750	5	3	3	1	8/12 (66.7)	
	1125	8	2	1	1	10/12 (83.3)	

*Kruskal-Wallis法 NS: not significant

③PS に対する効果

評価項目	投与量 (mg/日)	改善	不変	増悪	改善率(%)	検定*
PS	90	3	8	1	3/12 (25.0)	NS
	375	8	9	1	8/18 (44.4)	
	750	1	9	0	1/10 (10.0)	
	1125	5	4	0	5/9 (55.6)	

*Kruskal-Wallis法 NS: not significant

<内分泌療法既治療例>

①総合効果

	投与量 (mg/日)	効果判定				U検定*	完全例奏効率 (%)	χ ² 検定
		CR	PR	NC	PD			
総合効果	375	0	2	4	9	NS	2/15 (13.3)	NS
	750	0	1	1	13		1/15 (6.7)	

*Wilcoxon 順位和検定 NS: not significant

②病巣部位・マーカー別効果

評価項目	投与量 (mg/日)	効果判定				適格完全例 奏効率(%)	検定*
		CR	PR	NC	PD		
前立腺原発巣	375	0	1	13	0	1/14 (7.1)	NS
	750	0	0	11	2	0/13 (0)	
骨転移巣	375	0	1	9	3	1/13 (7.7)	NS
	750	1	0	4	6	1/11 (9.1)	
軟部組織転移巣	375	0	0	2	1	0/ 3 (0)	NS
	750	0	0	1	4	0/ 5 (0)	
PAP	375	1	1	2	8	2/12 (16.7)	NS
	750	0	1	3	11	1/15 (6.7)	

*Wilcoxon 順位和検定 NS : not significant

③PS に対する効果

評価項目	投与量 (mg/日)	改善	不変	増悪	改善率(%)	検定*
PS	375	3	11	0	3/14 (21.4)	p<0.01
	750	1	5	7	1/13 (7.7)	

*Wilcoxon 順位和検定 NS : not significant

2) 安全性

内分泌療法未治療例及び既治療例を合わせて解析した。

①自他覚的副作用

副作用発現症例は用量に依存して増加した。最も高頻度に見られた症状は女性型乳房であり、その発現頻度は 14.8~27.5%であった。ポテンツの低下が 375mg/日以上用量で 5.9~7.5%の頻度で見られた。悪心・嘔吐の発現頻度は 2.5~5.9%であり、375mg/日群の 1 例では grade 2 の症状により投与が中止された。下痢の頻度は 750mg/日群以下の用量では低かったが、1125mg/日群では 17.6%と高く、症状の程度も Grade 3 以上と高かった。

V. 治療に関する項目

自他覚的副作用症状

項目	90mg/日	375mg/日	750mg/日	1125mg/日
解析対象例数	27	65	40	17
副作用症状発現例数	4 (14.8%)	17 (26.2%)	13 (32.5%)	8 (47.1%)
女性型乳房	4 (14.8%)	14 (21.5%)	11 (27.5%)	4 (23.5%)
ポテンツ低下	—	4 (6.2%)	3 (7.5%)	1 (5.9%)
悪心・嘔吐	—	2 (3.1%)	1 (2.5%)	1 (5.9%)
下痢	—	1 (1.5%)	—	3 (17.6%)
食欲不振	—	—	1 (2.5%)	—
フラッシング	—	—	—	1 (5.9%)
ふらつき	—	—	—	1 (5.9%)
めまい	—	1 (1.5%)	—	—
立ちくらみ	—	—	1 (2.5%)	—

②臨床検査値異常

臨床検査値異常発現症例数は、90mg/日群で27例中2例(7.4%)、375mg/日群で65例中13例(20.0%)、750mg/日群で40例中10例(25.0%)、1125mg/日群で17例中8例(47.1%)と用量に依存して増加した。発現頻度が高い検査値異常はトランスアミナーゼの上昇であり、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇の発現頻度は90mg/日群で共に3.7%、375mg/日群で12.3%及び10.8%、750mg/日群で共に12.5%、1125mg/日群で共に41.2%であった。

臨床検査値異常

項目	90mg/日	375mg/日	750mg/日	1125mg/日
解析対象例数	27	65	40	17
検査値異常発現例数	2 (7.4%)	13 (20.0%)	10 (25.0%)	8 (47.1%)
白血球減少	—	1 (1.5%)	—	1 (5.9%)
Hb 値の低下	—	—	1 (2.5%)	1 (5.9%)
AST(GOT)の上昇	1 (3.7%)	8 (12.3%)	5 (12.5%)	7 (41.2%)
ALT(GPT)の上昇	1 (3.7%)	7 (10.8%)	5 (12.5%)	7 (41.2%)
ALPの上昇	1 (3.7%)	3 (4.6%)	1 (2.5%)	1 (5.9%)
尿蛋白陽性	—	—	—	1 (5.9%)
赤血球数減少	—	1 (1.5%)	2 (5.0%)	2 (11.8%)
Ht 値の低下	—	—	2 (5.0%)	2 (11.8%)
血清総蛋白低下	—	1 (1.5%)	—	1 (5.9%)
LDHの上昇	—	—	2 (5.0%)	—
γ-GTPの上昇	2 (7.4%)	4 (6.2%)	4 (10.0%)	4 (23.5%)
尿糖陽性	—	1 (1.5%)	—	—
尿沈渣異常	—	—	1 (2.5%)	—

3) 血清ホルモン濃度に対する影響

フルタミドの投与によりテストステロン、ジヒドロテストステロン、LH（黄体形成ホルモン）、FSH（卵胞刺激ホルモン）値はともに有意な上昇を認めたが、これらの上昇は大部分が正常値範囲内の変動であった。

<結論>

有効性と安全性の成績から、内分泌療法未治療例に対する至適用量は375mg/日と結論された。また、内分泌療法既治療例においても、本用量は病巣部位に対する効果、病巣に由来する臨床症状の改善を期待できる用量と考えられた。

<承認された用法及び用量>

通常成人にはフルタミドとして1回125mgを1日3回、食後に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験⁶⁾

後期第Ⅱ相臨床試験

<試験概要>

目的

未治療前立腺癌症例に対するフルタミドの有効性、概括安全度及び有用度を、CMAを対照薬として2重盲検比較試験により検討する。

対象

病理組織学的に前立腺癌と診断されたStage C又はDの症例

未治療例（内分泌療法、化学療法、放射線療法及び手術療法などの治療歴のない症例）

適格例：100例（本剤：52例、CMA：48例）

完全例：87例（本剤：47例、CMA：40例）

投与方法

フルタミド群：375mg/日（125mg錠を1回1錠、1日3回）

CMA群：100mg/日（25mg錠を1回2錠、1日2回）

投与期間：12週間

評価項目

①治療効果：原発巣、骨・軟部組織転移巣、腫瘍マーカー（PAP、PSA）

②副作用

③血清ホルモン値変動（LH、FSH、PRL、T、DHT、E₂）

評価基準

前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準

日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準の附表「副作用記載様式」

V. 治療に関する項目

<結果>

1) 効果

①総合効果（完全例）

腫瘍 マーカー	薬剤	効果判定			U検定	完全例奏効率 PR/例数(%)	検定*
		PR	NC	PD			
PAP	フルタミド	20	15	12	NS	20/47 (42.6)	NS
	CMA	18	18	4		18/40 (45.0)	
PSA	フルタミド	23	13	11	NS	23/47 (48.9)	NS
	CMA	18	18	4		18/40 (37.5)	

* χ^2 -test を用いた。 NS: not significant

②病巣部位別効果（適格例）

項目		薬剤 (症例数)	効果判定				奏効率(%)	検定*1
			CR	PR	NC	PD		
病巣	前立腺	フルタミド(48)	2	10	33	3	12/48 (25.0)	NS
		CMA(44)	0	6	37	1	6/44 (13.6)	
	骨	フルタミド(33)	0	4	23	6	4/33 (12.1)	NS
		CMA(26)	0	3	20	3	3/26 (11.5)	
	軟部 組織	フルタミド(16)	6	5	4	1	11/16 (68.8)	NS
		CMA(5)	2	1	1	1	3/5 (60.0)	
腫瘍 マーカー	PAP	フルタミド(41)	15	14	4	8	29/41 (70.7)	*2
		CMA(35)	22	9	2	2	31/35 (88.6)	
	PSA	フルタミド(48)	18	24	4	2	42/48 (87.5)	NS
		CMA(42)	16	20	4	2	36/42 (85.7)	

*1 検定には χ^2 -test 及び U-test を用いた。

*2 U-test $p < 0.05$

NS: not significant

2) 安全性

①自他覚的副作用

発現症例数は、フルタミド群で 21.1% (11/52)、CMA 群で 18.8% (9/48) であり、両群間に差はなかった。女性型乳房の発現はフルタミド群で 15.4% (8/52)、CMA 群で 2.1% (1/48) とフルタミド群で有意に多かった。他に低頻度に見られた症状として、フルタミド群でポテンツの低下、圧痛、食欲不振、下痢が、CMA 群でポテンツの低下、体熱感、発熱、食欲不振、下痢、薬疹、倦怠感が見られた。これらの症状は大部分が軽度であり、可逆的であった。副作用症状により休薬又は中止となった症例は、フルタミド群ではなかったが、CMA 群で 2 例（下痢 2 例、薬疹 1 例）が見られた。

自他覚的副作用症状

項目	フルタミド群	CMA 群	検定*
解析対象例数	52	48	
副作用症状発現例数	11 (21.2%)	9 (18.8%)	NS
女性型乳房	8 (15.4%)	1 (2.1%)	p<0.05
ポテンツ低下	1 (1.9%)	1 (2.1%)	NS
体熱感	0	1 (2.1%)	NS
発熱	0	1 (2.1%)	NS
圧痛	1 (1.9%)	0	NS
食欲不振	1 (1.9%)	1 (2.1%)	NS
下痢	1 (1.9%)	2 (4.2%)	NS
薬疹	0	1 (2.1%)	NS
倦怠感	0	1 (2.1%)	NS

* χ^2 -test を用いた。 NS: not significant

②臨床検査値異常

発現症例数は、フルタミド群で 19.2% (10/52)、CMA 群で 18.8% (9/48) であり、両群間で差はみられなかった。両薬剤とも GOT、GPT 値異常の発現が多く見られ、フルタミド群では 1 例が投与を中止された。また、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇、が両群とも 2~3 例に LDH 上昇、BUN 上昇及び尿蛋白陽性が両群ともに各 1 例に見られた。これら異常変動は大部分が Grade2 以下であり、可逆的な変動であった。

臨床検査値異常

項目	フルタミド群	CMA 群	検定*
解析対象例数	52	48	
検査値異常発現例数	10 (19.2%)	9 (18.8%)	NS
白血球数減少	0	1 (2.1%)	NS
GOT の上昇	7 (13.5%)	3 (6.3%)	NS
GPT の上昇	6 (11.5%)	4 (8.3%)	NS
ALP の上昇	2 (3.8%)	2 (4.2%)	NS
BUN の上昇	1 (1.9%)	1 (2.1%)	NS
尿蛋白の陽性	1 (1.9%)	1 (2.1%)	NS
赤血球の減少	1 (1.9%)	0	NS
LDH の上昇	1 (1.9%)	1 (2.1%)	NS
γ -GTP の上昇	2 (3.8%)	3 (6.3%)	NS
A/G 異常	0	1 (2.1%)	NS

* χ^2 -test を用いた。 NS: not significant

<結論>

フルタミドは未治療の前立腺癌に対し CMA と同様の効果を示した。また、安全性でも CMA と同様の認容性を示した。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験	「V. 3. (6) 治療的使用」を参照
(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 ^{7, 8)}	<p>第Ⅲ相臨床試験(市販後臨床試験)</p> <p><試験の概要></p> <p><u>目的</u></p> <p>未治療進行前立腺癌(臨床病期D)を対象に、LH-RHアゴニストの単独群、フルタミド250mg/日又は375mg/日を併用する2群を設定し、生存期間を主要評価項目として3群による無作為化比較試験により、フルタミドの有効性、安全性を検討する。</p> <p><u>試験デザイン</u></p> <p>多施設共同無作為化比較試験</p> <p><u>対象</u></p> <p>未治療前立腺癌患者(Stage D)</p> <p>【主な選択基準】</p> <ul style="list-style-type: none">・病理組織学的に前立腺癌と確認された病期Dの症例・前治療のない症例・測定可能病変又は評価可能病変を有する患者・主要臓器の機能に高度な障害のない患者 <p>【主な除外基準】</p> <ul style="list-style-type: none">・合併症を有する患者・活動性の重複癌のある患者 <p><u>投与方法</u></p> <p>第Ⅰ群：LH-RHアゴニスト+オダイン錠(250mg/日) 毎日1回1錠(125mg)を朝・夕食後の2回経口投与する。</p> <p>第Ⅱ群：LH-RHアゴニスト+オダイン錠(375mg/日) 毎日1回1錠(125mg)を毎食後の3回経口投与する。</p> <p>第Ⅲ群：LH-RHアゴニスト</p> <p>投与期間：2年間</p> <p>オダイン錠</p> <p>250mg群 毎日1回1錠(125mg)を朝・夕食後の2回経口投与する。 375mg群 毎日1回1錠(125mg)を毎食後の3回経口投与する。</p> <p>LH-RHアゴニスト：4週に1回皮下投与する。</p>

評価項目

- ・ 主要評価項目：生存期間
- ・ 副次的評価項目
 - 1) 再燃までの期間
 - 2) 安全性：有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査値異常）
 - 3) 抗腫瘍効果：投与開始 12 週後の効果及び投与期間中の最大効果
 - 4) 主観的效果：転移病巣に起因する疼痛、原発巣に由来する排尿障害に基づく症状、P.S.、体重
 - 5) QOL

評価基準

前立腺癌の非観血的治療効果判定基準第 2 版
 日本癌治療学会薬物有害反応判定基準

症例数

目標症例数：360 例目標
 登録症例数：167 例 有効性解析例数：160 例

<結果>

評価項目	薬剤投与群	本剤とLH-RHアゴニストとの併用投与群	LH-RHアゴニスト単独投与群	検定結果
全生存期間 中央値 95%信頼区間		(107例) 1841日 1594日～	(53例) 1530日 1124日～	Log-Rank P=0.2053 G. Wilcoxon P=0.0869
非再燃期間 中央値 95%信頼区間		(107例) 572日 401日～1094日	(53例) 334日 243日～417日	Log-Rank P=0.0021 G. Wilcoxon P=0.0013
抗腫瘍効果（総合判定） 奏効率 95%信頼区間		70.1% (75/107例) 60.5%～78.6%	49.1% (26/53例) 35.1%～63.2%	χ^2 検定 P=0.0094
安全性（副作用発現症例率） 自覚症状・他覚所見 臨床検査値異常		42.2% (46/109例) 60.6% (66/109例)	30.2% (16/53例) 52.8% (28/53例)	χ^2 検定 P=0.1400 P=0.3502

なお、本剤 375mg/日投与と 250mg/日投与の間には、上記評価項目において差はなかった。

<承認された用法及び用量>

通常成人にはフルタミドとして 1 回 125mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

V. 治療に関する項目

奏効率（副次評価項目）

各試験群の12週時における抗腫瘍効果は、下表のとおりだった。

	投与群	症例数	CR	PR	NC	PD	判定不能	CR率	奏効率 (CR+PR)	95%信頼区間	検定結果 (χ^2 検定)
総合判定	併用投与群	107	2	63	17	4	21	1.9%	60.7%	50.8%~70.0%	p=0.0639
	単独投与群	53	0	24	11	7	11	0.0%	45.3%	31.6%~59.6%	
前立腺	併用投与群	107	6	27	60	0	14	5.6%	30.8%	22.3%~40.5%	p=0.0001
	単独投与群	53	0	2	46	0	5	0.0%	3.8%	0.5%~13.0%	
骨転移巣	併用投与群	89	4	23	45	4	13	4.5%	30.3%	21.0%~41.0%	p=0.2864
	単独投与群	42	1	8	23	4	6	2.4%	21.4%	10.3%~36.8%	
PSA	併用投与群	107	76	28	0	0	3	71.0%	97.2%	92.0%~99.4%	p=0.0094
	単独投与群	52*	11	34	1	2	4	21.2%	86.5%	74.2%~94.4%	

各試験群の最大抗腫瘍効果は、下表のとおりだった。

	投与群	症例数	CR	PR	NC	PD	判定不能	CR率	奏効率 (CR+PR)	95%信頼区間	検定結果 (χ^2 検定)
総合判定	併用投与群	107	2	73	12	8	12	1.9%	70.1%	60.5%~78.6%	p=0.0094
	単独投与群	53	0	26	11	10	6	0.0%	49.1%	35.1%~63.2%	
前立腺	併用投与群	107	7	42	47	0	11	6.5%	45.8%	36.1%~55.7%	p=0.0021
	単独投与群	53	1	10	37	0	5	1.9%	20.8%	10.8%~34.1%	
骨転移巣	併用投与群	89	10	27	35	4	13	11.2%	41.6%	31.2%~52.5%	p=0.0881
	単独投与群	42	2	9	23	4	4	4.8%	26.2%	13.9%~42.0%	
PSA	併用投与群	107	84	21	0	0	2	78.5%	98.1%	93.4%~99.8%	p=0.0030
	単独投与群	52*	15	30	1	3	3	28.8%	86.5%	74.2%~94.4%	

併用投与群：フルタミドとLH-RHアゴニストとの併用投与群

単独投与群：LH-RH単独投与群

*53例中1例は、投与前、投与後ともに正常値であったことから集計から除外し、52例で解析を行った。

V. 治療に関する項目

副作用（日本癌治療学会副作用記載様式に準拠して判定した）

主な副作用、グレード3以上の副作用、及び臨床検査値異常は、以下のとおりだった。

症状	試験群	症例数	副作用					
			Grade (%)				発現例数	発現率%
			1	2	3	4		
下痢	併用投与群	109	7 (6.4)	1 (0.9)	—	—	8	7.3
	単独投与群	53	—	—	—	—	—	—
倦怠感	併用投与群	109	8 (7.3)	1 (0.9)	—	—	9	8.3
	単独投与群	53	2 (3.8)	—	—	—	2	3.8
鼻咽頭炎	併用投与群	109	—	—	—	—	—	—
	単独投与群	53	—	—	—	—	—	—
背部痛	併用投与群	109	1 (0.9)	—	—	—	1	0.9
	単独投与群	53	—	1 (1.9)	—	—	1	1.9
掻痒症	併用投与群	109	4 (3.7)	1 (0.9)	—	—	5	4.6
	単独投与群	53	—	—	—	—	—	—
頻尿	併用投与群	109	—	—	—	—	—	—
	単独投与群	53	1 (1.9)	—	—	—	1	1.9
ほてり	併用投与群	109	10 (9.2)	2 (1.8)	—	—	12	11.0
	単独投与群	53	3 (5.7)	1 (1.9)	—	—	4	7.5

併用投与群：フルタミドと LH-RH アゴニストとの併用投与群

単独投与群：LH-RH 単独投与群

V. 治療に関する項目

症状	試験群	症例数	副作用							
			Grade (%)				発現例数	発現率%	Grade3以上	
			1	2	3	4			発現例数	発現率%
食欲不振	併用投与群	109	2 (1.8)	1 (0.9)	—	1 (0.9)	4	3.7	1	0.9
	単独投与群	53	—	—	1 (1.9)	—	1	1.9	1	1.9
熱感	併用投与群	109	1 (0.9)	—	1 (0.9)	—	2	1.8	1	0.9
	単独投与群	53	2 (3.8)	—	—	—	2	3.8	—	—
肝機能異常	併用投与群	109	1 (0.9)	—	1 (0.9)	—	2	1.8	1	0.9
	単独投与群	53	—	—	—	—	—	—	—	—
高血糖	併用投与群	109	—	1 (0.9)	1 (0.9)	—	2	1.8	1	0.9
	単独投与群	53	—	—	—	—	—	—	—	—
単麻痺	併用投与群	109	—	—	—	—	—	—	—	—
	単独投与群	53	—	—	—	1 (1.9)	1	1.9	1	1.9
多汗症	併用投与群	109	1 (0.9)	—	1 (0.9)	—	2	1.8	1	0.9
	単独投与群	53	1 (1.9)	—	—	—	1	1.9	—	—
高血圧	併用投与群	109	1 (0.9)	—	—	—	1	0.9	—	—
	単独投与群	53	—	—	1 (1.9)	—	1	1.9	1	1.9

併用投与群：フルタミドと LH-RH アゴニストとの併用投与群

単独投与群：LH-RH 単独投与群

V. 治療に関する項目

検査項目	試験群	症例数	副作用								
			Grade 分類 なし	Grade (%)				発現 例数	発現 率%	Grade3以上	
				1	2	3	4			発現 例数	発現 率%
赤血球数 減少	併用 投与群	108	11 (10.2)	-	-	-	-	11	10.2	-	-
	単独 投与群	52	3 (5.8)	-	-	-	-	3	5.8	-	-
ヘモグロ ビン減少	併用 投与群	108	10 (9.3)*	1 (0.9)	1 (0.9)	-	-	12	11.1	-	-
	単独 投与群	52	2 (3.8)*	-	-	-	-	2	3.8	-	-
ヘマトクリッ ト減少	併用 投与群	108	12 (11.1)	-	-	-	-	12	11.1	-	-
	単独 投与群	52	3 (5.8)	-	-	-	-	3	5.8	-	-
AST (GOT) 増加	併用 投与群	108	-	24 (22.2)	8 (7.4)	5 (4.6)	-	37	34.3	5	4.6
	単独 投与群	52	-	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	-	5	9.6	1	1.9
ALT (GPT) 増加	併用 投与群	108	-	24 (22.2)	13 (12.0)	5 (4.6)	-	42	38.9	5	4.6
	単独 投与群	52	-	6 (11.5)	1 (1.9)	1 (1.9)	-	8	15.4	1	1.9
γ-GTP増加	併用 投与群	107	24 (22.4)	-	-	-	-	24	22.4	-	-
	単独 投与群	52	6 (11.5)	-	-	-	-	6	11.5	-	-
LDH増加	併用 投与群	108	12 (11.1)	-	-	-	-	12	11.1	-	-
	単独 投与群	52	8 (15.4)	-	-	-	-	8	15.4	-	-
ALP増加	併用 投与群	107	-	10 (9.3)	3 (2.8)	3 (2.8)	3 (2.8)	19	17.8	6	5.6
	単独 投与群	52	-	3 (5.8)	3 (5.8)	4 (7.7)	-	10	19.2	4	7.7
血中コレス テロール 増加	併用 投与群	106	5 (4.7)	-	-	-	-	5	4.7	-	-
	単独 投与群	52	5 (9.6)	-	-	-	-	5	9.6	-	-
血中トリグ リセリド 増加	併用 投与群	105	7 (6.7)	-	-	-	-	7	6.7	-	-
	単独 投与群	52	13 (25.0)	-	-	-	-	13	25.0	-	-
尿中ブドウ 糖陽性	併用 投与群	107	8 (7.5)	-	-	-	-	8	7.5	-	-
	単独 投与群	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿沈渣異常	併用 投与群	101	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	単独 投与群	49	-	-	-	-	-	-	-	-	-

併用投与群：フルタミドと LH-RH アゴニストとの併用投与群

単独投与群：LH-RH 単独投与群

*Grade 0 だが、施設正常値を逸脱し副作用と判定された症例

V. 治療に関する項目

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

フルタミド類縁物質

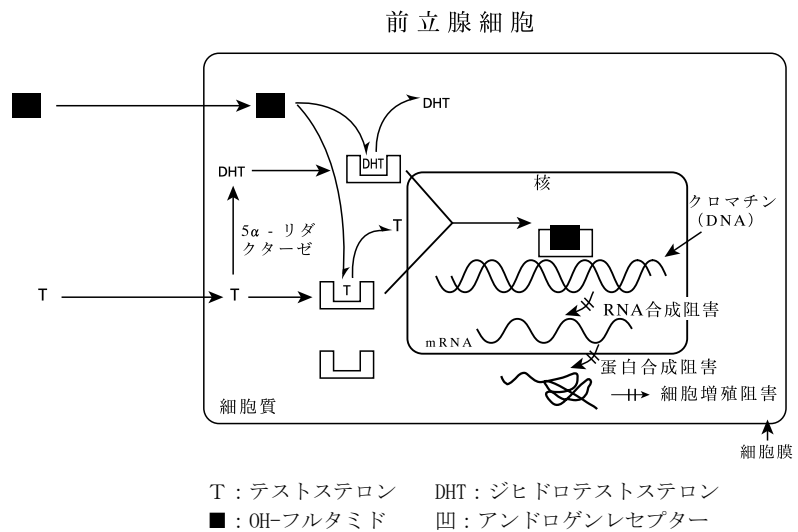
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

前立腺の細胞増殖は、精巣から分泌されているアンドロゲンの一種であるテストステロンが関与していると考えられている。テストステロンは標的器官の細胞膜を自由に通過し細胞内の 5α -リダクターゼにより主にジヒドロテストステロンに還元されアンドロゲンレセプターと結合する。この複合体が核内の DNA 上に存在するアンドロゲンレスポンスエレメントと結合することにより細胞増殖を引き起こすことが知られている。

フルタミドは、生体内で速やかに OH-フルタミドに代謝され前立腺癌組織内に存在するアンドロゲンレセプターに結合して、アンドロゲンレセプターに対するアンドロゲンの結合を阻害することにより抗腫瘍効果を発揮するものと考えられている。推定される作用機序を図に示す。



フルタミドの推定作用機序

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績^{9,10)}

1) AnR (+) ヒト及びラット前立腺癌に対する増殖抑制効果 (マウス)

<方法>

7週齢雄 BALB/cA-nu/nu マウスの背側部皮下にアンドロゲン受容体陽性 (AnR(+)) ヒト前立腺癌 HONDA を、また 6週齢 BALB/cA-nu/nu マウスの背側部皮下に AnR(+)
ラット前立腺癌 R3327-G を移植し、各腫瘍が一定の大きさに達した時点より治療を開始した。HONDA を移植したマウスに対して 50 及び 200mg/kg のフルタミド並びにクロルマジノン酢酸エステル (CMA) をまた、R3327-G を移植したマウスに対して 100、200 及び 400mg/kg のフルタミド並びに 200 及び 400mg/kg の CMA をそれぞれ 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した。また、腫瘍のアンドロゲン依存性を検討するために精巣を摘出した担癌マウスも用いた。

経時的に腫瘍体積を求め、治療開始時の腫瘍体積を 1.0 とした相対腫瘍体積曲線から抗腫瘍効果を検討した (結果①)。また、28 日間投与終了後、精囊及び前立腺を摘出、重量を測定し、担癌マウスの副生殖器官に対する作用についても検討した (結果②)。

<結果>

①HONDA に対して、フルタミドは投与開始後 28 日目の増殖抑制率で、37.4% (50mg/kg)、56.5% (200mg/kg) と用量に依存した増殖抑制効果を示し (図 1)、CMA の 15.6% (50mg/kg)、28.8% (200mg/kg) より強かった。R3327-G に対して、フルタミドは投与開始後 28 日目の増殖抑制率で、36.7% (100mg/kg)、51.5% (200mg/kg)、68.9% (400mg/kg) と用量に依存した増殖抑制効果を示した (図 2)。一方、CMA は 13.9% (200mg/kg)、3.4% (400mg/kg) と増殖抑制効果を示さなかった。

②フルタミドは、HONDA 及び R3327-G 担癌マウスのいずれにおいても副生殖器官の重量を有意に減少させた。この作用は、前立腺癌に対する抑制効果と同様であった。一方、CMA は HONDA 担癌マウスの副生殖器官の重量を有意に減少させたが、R3327-G 担癌マウスの副生殖器官の重量は減少させなかった。

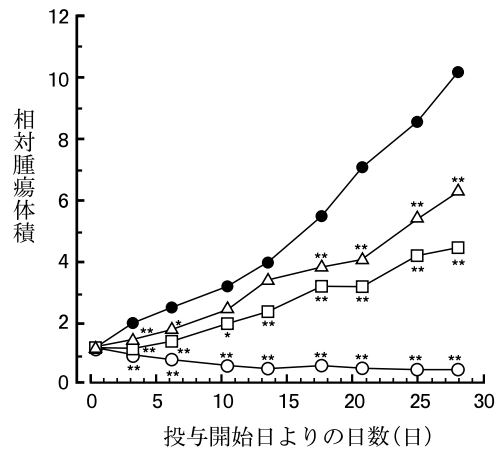


図1. フルタミドの AnR (+) ヒト前立腺癌 HONDA に対する抗腫瘍効果 (n=6)
 対照群 (●)、去勢群 (○)、50mg/kg (△)、200mg/kg (□)
 (**P<0.01, *P<0.05 対照群に対するt検定)

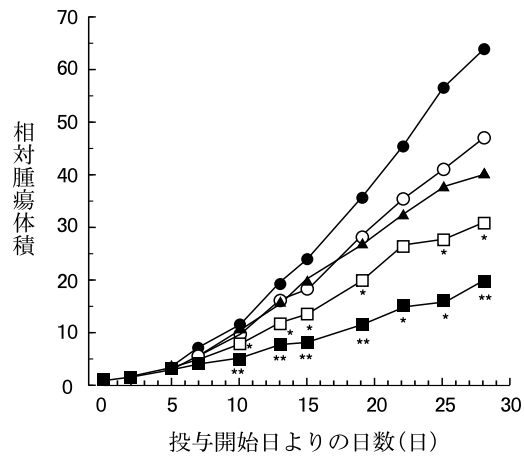


図2. フルタミドの AnR (+) ラット前立腺癌 R3327-G に対する抗腫瘍効果
 (n=4 又は 5)
 対照群 (●)、去勢群 (○)、100mg/kg (▲)、200mg/kg (□)、400mg/kg (■)
 (**P<0.01、*P<0.05 対照群に対するt検定)
 (移植時に25mg/マウスのテストステロンを単回筋肉内に投与した)

VI. 薬効薬理に関する項目

フルタミドの担癌マウス副生殖器官に対する作用

細胞	薬剤	投与量 (mg/kg)	抑制率(%)	
			精囊	前立腺
ヒト前立腺癌 HONDA	フルタミド	50	54.1	28.4
		200	61.6	33.9
	CMA	50	51.4	15.1
		200	65.2	46.1
ラット前立腺癌 R3327-G	フルタミド	100	55.4	43.9
		200	64.9	49.5
		400	73.7	70.5
	CMA	200	-3.9	13.0
		400	32.7	10.0

2) アンドロゲンレセプターへの結合阻害作用 (*in vitro*)

AnR (+) ラット前立腺癌細胞 (R3327-G) を用いて、アンドロゲンレセプターへの合成アンドロゲン剤 ($[^3\text{H}]$ R188) の結合に対するフルタミド、OH-フルタミド、及びCMAの阻害作用をWhole cell uptake法により検討した。フルタミドの主活性代謝物であるOH-フルタミドはジヒドロテストステロン (DHT) の約200倍の濃度で合成アンドロゲン剤 (メチルトリエノロン) のアンドロゲンレセプターに対する結合を50%阻害した。

R3327-G細胞のAnRに対する各薬剤の結合阻害作用

薬剤名	IC ₅₀ (M)	Index
DHT	4.4×10^{-9}	1
T	3.6×10^{-9}	1
フルタミド	1.1×10^{-5}	1/2500
OH-フルタミド	8.2×10^{-7}	1/200
CMA	2.0×10^{-8}	1/5

Index : DHTに対する相対的な結合阻害の強さ

DHT : ジヒドロテストステロン

T : テストステロン

CMA : クロルマジノン酢酸エステル

3) アンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用 (ラット)

<方法>

精巣摘出された3週齢雄SD系ラットを用いて以下の実験を行った。

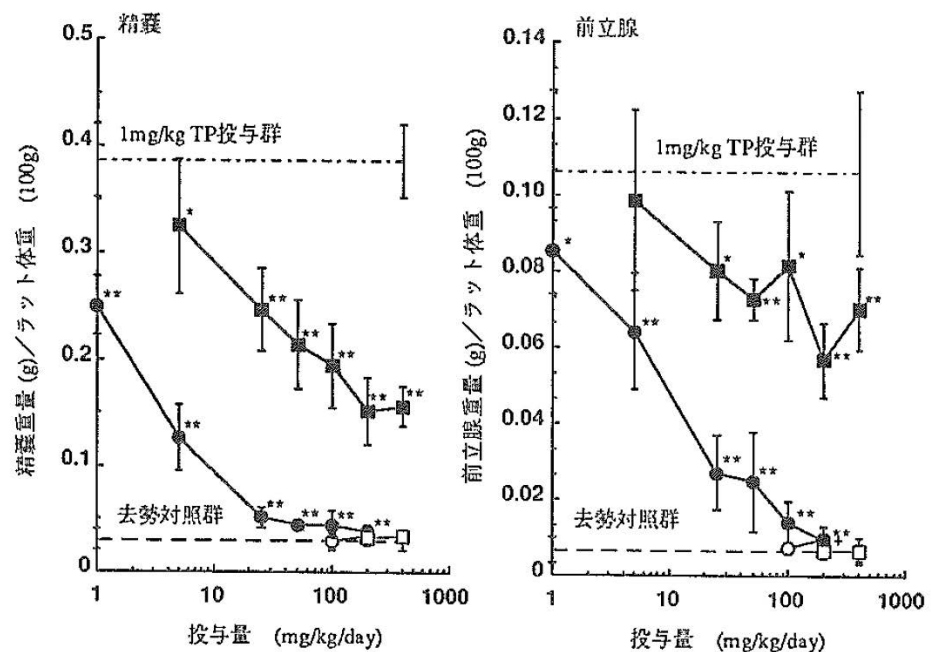
アンドロゲン作用を検討するために、術後1日目より100~200mg/kgのフルタミド又は、200~400mg/kgの酢酸クロルマジノンをそれぞれ14日間反復経口投与した。また、抗アンドロゲン作用を検討するために、術後1日目より14日間、1mg/kgのプロピオン酸テストステロン (TP) を皮下投与し、1~200mg/kgのフルタミド又は5~400mg/kgのCMAを併用した。

ラットを15日目に麻酔下で屠殺し、前立腺及び精囊の重量を測定した。

陽性対照群として、1mg/kgのTPを14日間、反復皮下投与した。

<結果>

フルタミド及び酢酸クロルマジノンは、TPによる副生殖器官の重量増加を有意に抑制し、抗アンドロゲン作用を示したが、両剤ともアンドロゲン作用を示さなかった。



ラットの前立腺及び精囊に対する作用 (n=6 又は 7)
 TP 投与群/●: フルタミド ■: 酢酸クロルマジノン
 TP非投与群/○: フルタミド □: 酢酸クロルマジノン
 平均値±標準偏差 (**p<0.01, *p<0.05: TP投与群に対するt検定)
 (+p<0.05: 去勢対照群に対するt検定)

ラット副生殖器官に対する抗アンドロゲン作用

薬剤	ID ₅₀ 値 (mg/kg)	
	精囊	前立腺
フルタミド	1	6
CMA	74	>400

VI. 薬効薬理に関する項目

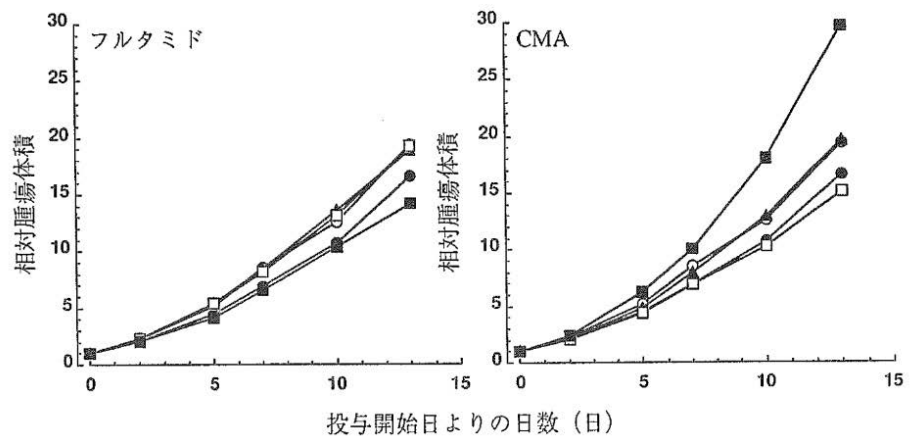
4) アンドロゲン受容体陰性ラット前立腺癌に対する増殖抑制効果 (*in vivo*)

<方法>

6 齢雄 BALB/cA-nu/nu マウスの背側部皮下に (AnR (-)) ラット前立腺癌 R3327-AT-3 を移植し、腫瘍が一定の大きさに達した時点より治療を開始した。100、200、及び 400mg/kg のフルタミド及び CMA をそれぞれ 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。また、この癌の An 依存性を検討するために精巣を摘出したマウスも用いた。

<結果>

去勢群は対照群と同様の増殖を示した。フルタミド及び CMA は増殖抑制効果を示さなかった。



フルタミド及び CMA の AnR (-) ラット前立腺癌 R3327-AT-3 に対する抗腫瘍効果 (n=5)

対照群 (●)、去勢群 (○)、100mg/kg (▲)、200mg/kg (□)、400mg/kg (■)

(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¹¹⁾

<単回投与>

前立腺癌患者の3例にフルタミド 125mg を単回投与したときの血中動態を検討し、未変化体フルタミドと OH-フルタミドの血漿中濃度推移を図 1 に示した。Cmax の平均値は未変化体フルタミド 13.0ng/mL、OH-フルタミド 259.1ng/mL、Tmax の平均値は未変化体フルタミド 1hr、OH-フルタミド 2hr、[AUC]_{0-∞} の平均値は未変化体フルタミド 42ng・hr/mL、OH-フルタミド 3414ng・hr/mL という結果であった。

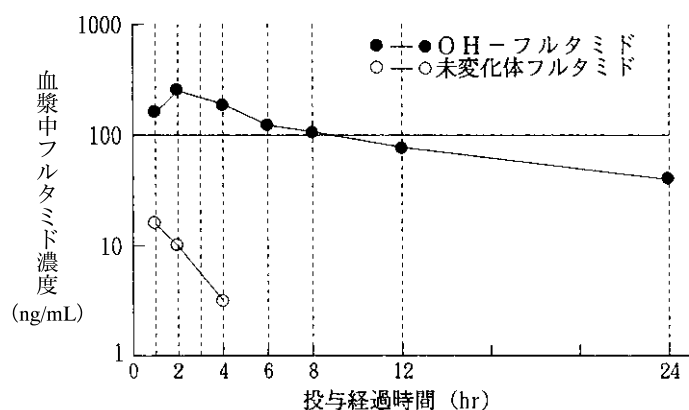


図 1. 血漿中フルタミド濃度推移 (投与量: 125mg、n=3、平均値)

前立腺癌患者にフルタミドを125mg単回経口投与したときの
平均血漿中濃度の薬動学的パラメータ

	投与量	症例数	[AUC] _{0-∞}	Cmax	Tmax	K _a	K _{e1}	t _{1/2}
未変化体フルタミド	125mg	n=3	42	13.0	1.0	1.177	0.489	1.4
OH-フルタミド	125mg	n=3	3414	259.1	2.0	—	0.0499	13.9

[AUC]_{0-∞}: 無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積 (ng・hr/mL)

Cmax: 最高血中濃度 (ng/mL)

K_{e1}: 消失速度定数 (hr⁻¹)

Tmax: 最高血中濃度到達時間 (hr)

t_{1/2}: 半減期 (hr)

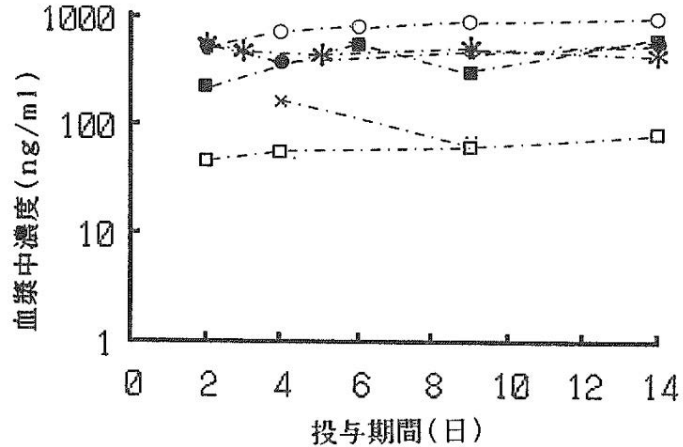
K_a: 吸収速度定数 (hr⁻¹)

VII. 薬物動態に関する項目

<反復投与>

前立腺癌患者に、フルタミド1回125mgを1日3回、14日間反復経口投与し、2、4、9、14日目のフルタミド投与直前に未変化体フルタミド及び主要活性代謝物OH-フルタミドの血漿中濃度を測定した。

OH-フルタミドは、投与開始後2~4日目以降で定常状態に達した。また、未変化体のフルタミドは、全測定時点でほとんど検出されなかった。



フルタミドを前立腺癌患者に1日3回、14日間反復投与したとき、各測定日初回の投与前のOH-フルタミドの血漿中濃度（投与量：125mg、n=6）
患者番号：No. 1 (×)、No. 2 (□)、No. 3 (■)、No. 4 (●)、No. 5 (○)、No. 6 (*)

(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 ノンコンパートメント解析

(2) 吸収速度定数 K_a : 未変化体フルタミド $1.177 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$

(3) 消失速度定数 K_{el} : 未変化体フルタミド $0.489 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$
OH-フルタミド $0.0499 \text{ (hr}^{-1}\text{)}$

(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⁾

単回投与試験

前立腺癌患者にフルタミド 30mg、125mg、250mg、375mg 及び 500mg を単回経口投与（各投与量 n=3）したとき、いずれの投与量においてもフルタミドは速やかに吸収され、活性代謝物 OH-フルタミドとなって血漿中に存在していた。各投与量においてフルタミドは投与後 1~4 時間に C_{max} に達し、OH-フルタミドは投与後 2~4 時間に C_{max} を示した。その後フルタミド及び OH-フルタミドはそれぞれ半減期 1.4~5.1（平均 3.3）時間、4.8~13.9（平均 9.4）時間で血漿中から消失した。OH-フルタミドの C_{max} 及び AUC と投与量の相関係数は、それぞれ 0.857、0.830 となり線形性が認められた。

前立腺癌患者にフルタミドを単回経口投与したときの平均血漿中濃度の薬物動態パラメータ

代謝物	投与量 (mg/ヒト)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	[AUC] _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
フルタミド	30 (n=3)	4.0±3.5	1	—*	—*
	125 (n=3)	13.0±1.4	1	42	1.4
	250 (n=3)	53.8±45.0	4	251	3.9
	375 (n=3)	121.4±170.6	4	835	2.8
	500 (n=3)	156.4±183.6	2	988	5.1
					3.3±1.6
OH-フルタミド	30 (n=3)	48.8±58.4	4	480	4.8
	125 (n=3)	259.1±41.7	2	3414	13.9
	250 (n=3)	959.2±238.5	4	9488	8.6
	375 (n=3)	924.1±575.2	4	12090	12.4
	500 (n=3)	1106.4±600.4	2	13745	7.5
					9.4±3.7

* 2 時間以降検出限界以下のため算出できず。

VII. 薬物動態に関する項目

反復投与試験

前立腺癌患者にフルタミド 125mg (n=1)、250mg (n=2)、375mg (n=1)、500mg (n=3) を 1 日 3 回、28 日間反復経口投与した。初回と最終回では 1 日 1 回投与とし、血漿中濃度を測定した。反復投与により、未変化体フルタミドの C_{max}、AUC に大きな変化はなかったが、OH-フルタミドの C_{max}、AUC はわずかに増加した。半減期はフルタミド、OH-フルタミドとも反復投与による大きな変化は認められなかった。OH-フルタミドの C_{max} 及び AUC と投与量の相関係数は、それぞれ 0.956、0.894 となり線形性が認められた。

前立腺癌患者にフルタミドを 1 日 3 回 28 日間反復経口投与したときの
最終回投与後の平均血漿中濃度の薬物動態パラメータ

代謝物	投与量 (mg/ヒト)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	[AUC] _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
フルタミド	125 (n=1)	6.2	1	39	2.2
	250 (n=2)	20.3	1	264	1.4
	375 (n=1)	250.8	6	1258	3.6
	500 (n=3)	139.1±109.9	2	1047	8.3
					3.9±3.1
OH-フルタミド	125 (n=1)	262.1	4	2911	11.5
	250 (n=2)	1005.1	4	17003	8.4
	375 (n=1)	1446.2	8	25758	7.0
	500 (n=3)	2428.9±209.4	4	33713	7.2
					8.5±2.1

<参考 (ラット)>

バイオアベイラビリティ : 57.1%

吸収部位 : 胃を除く消化管

吸収率 : 91.8%

5. 分布¹⁾

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考 (ラット)>

雄ラットに ¹⁴C-フルタミドを 5mg/kg 単回投与した時の放射線濃度では、血液-脳関門の通過は認められたが、投与後 24 時間には脳内濃度は血漿よりも低かった。

((5) その他の組織への移行性を参照)

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(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

該当資料なし

<参考 (ラット)>

雄ラットに ^{14}C -フルタミドを 5mg/kg 単回投与した時の前立腺組織内放射線濃度は、投与後 2 時間で最高値を示した。最高値はフルタミド換算で血漿中 2.57 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対して、前立腺では 6.16 $\mu\text{g}/\text{g}$ と血漿に比べ前立腺に高濃度に分布した。

 ^{14}C -フルタミドを雄ラットに単回投与したときの臓器・組織内放射能濃度

臓器及び組織	放射能濃度 (フルタミド換算 $\mu\text{g}/\text{g}$ 又は mL)				
	経過時間				
	30分	2時間	8時間	24時間	48時間
血漿	1.90 \pm 0.59	2.57 \pm 0.13	1.96 \pm 0.04	0.29 \pm 0.04	0.08 \pm 0.02
大脳	2.72 \pm 0.77	3.88 \pm 0.21	2.54 \pm 0.19	0.18 \pm 0.04	0.02 \pm 0.01
視床	2.79 \pm 0.84	4.24 \pm 0.36	2.84 \pm 0.17	0.18 \pm 0.04	n. d.
視床下部	2.65 \pm 0.98	3.60 \pm 0.28	2.32 \pm 0.24	0.15 \pm 0.04	n. d.
小脳	2.70 \pm 0.77	3.95 \pm 0.22	2.59 \pm 0.08	0.18 \pm 0.05	n. d.
延髄	3.14 \pm 0.84	4.75 \pm 0.13	3.10 \pm 0.08	0.20 \pm 0.04	n. d.
脊髄	2.52 \pm 0.65	4.92 \pm 0.23	3.24 \pm 0.14	0.20 \pm 0.03	n. d.
下垂体	2.94 \pm 0.95	4.82 \pm 0.78	3.30 \pm 0.34	n. d.	n. d.
心臓	3.54 \pm 0.99	4.86 \pm 0.12	3.36 \pm 0.08	0.35 \pm 0.04	0.06 \pm 0.01
肺	3.06 \pm 0.80	4.70 \pm 0.19	3.22 \pm 0.49	0.39 \pm 0.10	0.10 \pm 0.01
肝臓	9.74 \pm 2.76	12.40 \pm 1.32	9.81 \pm 0.57	3.35 \pm 0.14	1.66 \pm 0.22
腎臓	5.70 \pm 1.44	7.16 \pm 0.26	5.11 \pm 0.31	0.70 \pm 0.07	0.24 \pm 0.01
副腎	6.44 \pm 1.30	9.93 \pm 0.11	6.40 \pm 0.20	0.68 \pm 0.03	0.16 \pm 0.03
精巣	1.42 \pm 0.43	2.94 \pm 0.05	2.20 \pm 0.14	0.21 \pm 0.04	0.03 \pm 0.01
前立腺	3.25 \pm 0.72	6.16 \pm 0.35	4.38 \pm 0.94	0.40 \pm 0.11	0.03 \pm 0.00
精囊	0.86 \pm 0.22	1.87 \pm 0.18	1.42 \pm 0.06	0.16 \pm 0.03	0.03 \pm 0.01
胃	18.03 \pm 9.34	3.81 \pm 0.83	2.42 \pm 0.17	0.20 \pm 0.03	0.05 \pm 0.01
小腸	1.04 \pm 0.31	0.74 \pm 0.24	0.66 \pm 0.22	0.08 \pm 0.07	n. d.
大腸	0.73 \pm 0.22	1.12 \pm 0.40	0.98 \pm 0.52	0.27 \pm 0.14	0.05 \pm 0.01
膀胱	1.63 \pm 0.44	4.19 \pm 2.26	4.67 \pm 2.57	0.25 \pm 0.03	n. d.

注) 投与量 : 5mg/kg 平均値 \pm 標準偏差 (n=3) n. d. : 検出せず

(6) 血漿蛋白結合率

(in vitro)

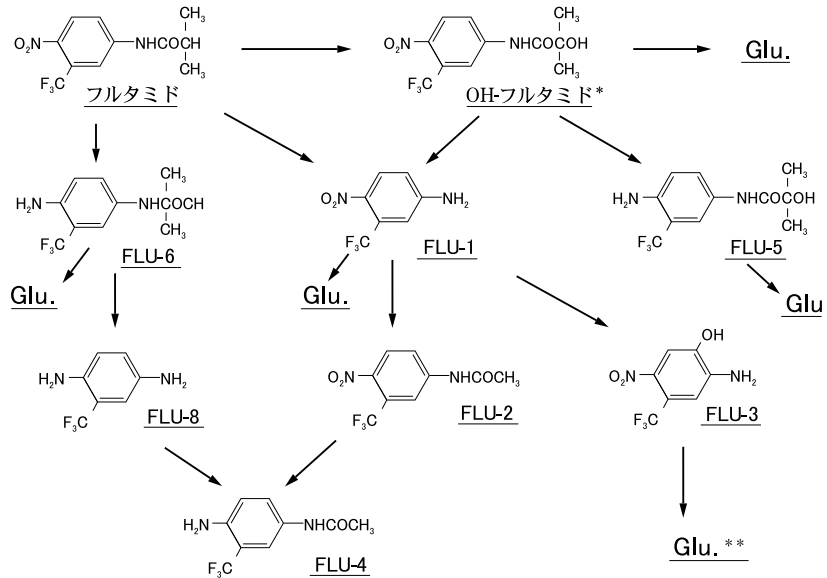
ヒトの血漿(n=3)にフルタミドを 100ng/mL、 ^{14}C -フルタミドを 200ng/mL 添加したときの血漿蛋白との結合率は 99.1%以上であり、OH-フルタミドを 100 又は 1000ng/mL 添加したときの蛋白結合率は 94.1%以上であった。

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝¹¹⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路

前立腺癌患者に、フルタミドを投与したときの尿中代謝物から推定した代謝経路を以下に示す。



フルタミドのヒトにおける推定代謝経路

Glu. : グルクロン酸抱合体、* : 血中主代謝物、**尿中主代謝物
FLU-1～8 : XIII. 備考を参照

前立腺癌患者にフルタミド 125mg を単回投与したときの 24 時間尿中代謝物を定量し、尿中排泄率を求めた。ヒト尿中代謝物は、ほとんどグルクロン酸抱合体の形で存在していた。 β -グルクロニダーゼ水解後の代謝物の量は、FLU-3 ; 26.3 \pm 13.1%、OH-フルタミド ; 6.0 \pm 4.9%、FLU-1 ; 2.6 \pm 2.2%、FLU-5 ; 0.5 \pm 0.5%、FLU-6 ; 0.7 \pm 1.4% で、全投与量に対するこれら代謝物の排泄率の平均は、36.0 \pm 19.5%であった。

(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

活性の有無 : VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績を参照
存在比率 : VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度を参照

7. 排泄 ¹¹⁾	排泄経路：主排泄経路は尿と考えられるが、排泄率は8.6～84.0%と個体差が大きかった。 <参考（ラット）> ラットに ¹⁴ C-フルタミドを単回経口投与（5mg/kg）したとき、投与後120時間までの放射能の累積排泄率は尿に70.2%、糞に24.1%、呼気に0.9%であった。
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

1. 警告

- 1.1 劇症肝炎等の重篤な肝障害による死亡例が報告されているので、定期的（少なくとも1ヵ月に1回）に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.、11.1.1 参照]
- 1.2 AST、ALT、LDH、A1-P、 γ -GTP、ビリルビンの上昇等の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。[8.、11.1.1 参照]
- 1.3 副作用として肝障害が発生する可能性があることをあらかじめ患者に説明するとともに、食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、そう痒、発疹、黄疸等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに受診するよう患者を指導すること。[8.、11.1.1 参照]

【解説】

国内において、8例の死亡に至った重篤な肝障害（劇症肝炎を含む）が報告され、注意を喚起するため設定した。

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 肝障害のある患者 [9.3 参照]
- 2.2 本剤に対する過敏症の既往歴のある患者

【解説】

2.1 「VIII. 1. 警告内容とその理由」の解説を参照すること。

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

重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的（少なくとも1ヵ月に1回）に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.1-1.3、11.1.1 参照]

【解説】

「VIII. 1. 警告内容とその理由」の解説を参照すること。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 薬物過敏症の既往歴のある患者

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 腎機能障害患者 設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害のある患者には投与しないこと。重篤な肝障害に至るおそれがある。
[2.1 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

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら用量に留意して慎重に投与すること。本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者において副作用の発現率及びその程度に差がみられていないが、本剤は主として肝臓で代謝されており、高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多く高い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

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
ワルファリン	ワルファリンの抗凝固作用を増強するとの報告がある。	機序不明

【解説】

外国の添付文書に使用上の注意の記載があるため。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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 重篤な肝障害（頻度不明）

劇症肝炎等の重篤な肝障害（初期症状：食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、そう痒、発疹、黄疸等）があらわれることがある。[1.1-1.3、8. 参照]

11.1.2 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎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し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.3 心不全、心筋梗塞（頻度不明）

【解説】

11.1.1 「VIII. 1. 警告内容とその理由」の解説を参照すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
肝臓	AST上昇、ALT上昇	γ-GTP上昇、Al-P上昇	LDH上昇	ビリルビン上昇
内分泌系	女性型乳房(22.2%)	ポテンツ低下		
消化器		悪心・嘔吐、下痢	食欲不振	胸やけ、胃痛、胃部不快感、口渇
血液			白血球減少	貧血、血小板減少
腎臓			BUN上昇、尿蛋白陽性	クレアチニン上昇
精神神経系			めまい	ふらつき、立ちくらみ、頭痛、脱力感、傾眠、不眠、混乱、うつ状態、不安感、神経過敏症
過敏症				発疹、光線過敏症
皮膚				そう痒
その他			尿糖陽性、血清総蛋白減少	浮腫、全身倦怠感、発熱、潮紅、発汗、味覚障害、血糖値上昇

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

◇項目別副作用一覧

	承認時迄の状況	市販後調査の合計	合計
調査施設数	36	735	760
調査症例数	201	6,192	6,393
副作用等の発現症例数	86	1,770	1,856
副作用等の発現件数	174	3,911	4,185
副作用等の発現症例率(%)	42.79	28.59	29.03

副作用の種類	副作用の種類別発現件数率 (%)		
	承認時迄の状況	市販後調査の合計	合計
皮膚・皮膚付属器障害			
光線過敏性	—	1 (0.02)	1 (0.02)
日光過敏症	—	7 (0.11)	7 (0.11)
日光皮膚炎	—	2 (0.03)	2 (0.03)
肛囲そう痒	—	1 (0.02)	1 (0.02)
湿疹	—	4 (0.06)	4 (0.06)
蕁麻疹	—	2 (0.03)	2 (0.03)
かゆみ ¹⁾	—	25 (0.40)	25 (0.39)
脱毛(症)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
小丘疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
発疹	—	17 (0.27)	17 (0.27)
中毒疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
皮疹	—	4 (0.06)	4 (0.06)
薬疹	—	1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚炎	—	2 (0.03)	2 (0.03)
アレルギー性皮膚炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚変色	—	1 (0.02)	1 (0.02)
皮膚乾燥	—	1 (0.02)	1 (0.02)
毛髪異常成長	—	1 (0.02)	1 (0.02)

1) かゆみ、顔面そう痒症、そう痒感、皮膚そう痒症を合計した

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	副作用の種類別発現件数率 (%)		
	承認時迄の状況	市販後調査の合計	合計
中枢・抹消神経系障害			
嘔声	—	1 (0.02)	1 (0.02)
手指のこわばり	—	1 (0.02)	1 (0.02)
全身痙攣	—	1 (0.02)	1 (0.02)
言語障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
知覚異常	—	1 (0.02)	1 (0.02)
振戦	—	1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	—	4 (0.06)	4 (0.06)
下肢しびれ(感)	—	2 (0.03)	2 (0.03)
口唇しびれ(感)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
手指しびれ(感)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
めまい	1 (0.50)	13 (0.21)	14 (0.22)
立ちくらみ	1 (0.50)	6 (0.10)	7 (0.11)
ふらつき(感)	1 (0.50)	16 (0.26)	17 (0.27)
ふらふら(感)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
自律神経系障害			
起立性低血圧	—	1 (0.02)	1 (0.02)
意識喪失	—	1 (0.02)	1 (0.02)
潮紅	1 (0.50)	2 (0.03)	3 (0.05)
発赤	—	1 (0.02)	1 (0.02)
多汗	—	1 (0.02)	1 (0.02)
異常発汗	—	2 (0.03)	2 (0.03)
寝汗	—	3 (0.05)	3 (0.05)
発汗 ²⁾	—	15 (0.24)	15 (0.23)
冷汗	—	3 (0.05)	3 (0.05)
流涙	—	1 (0.02)	1 (0.02)
視覚障害			
視神経萎縮	—	1 (0.02)	1 (0.02)
視野狭窄	—	1 (0.02)	1 (0.02)
視力異常	—	1 (0.02)	1 (0.02)
緑内障	—	1 (0.02)	1 (0.02)
聴覚・前庭障害			
耳鳴	—	1 (0.02)	1 (0.02)
鼓膜圧迫感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
その他の特殊感覚障害			
異味感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
味覚異常	—	6 (0.10)	6 (0.09)
精神障害			
うつ状態	—	1 (0.02)	1 (0.02)
傾眠	—	2 (0.03)	2 (0.03)
健忘(症)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
神経過敏(症)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
いらいら感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
不眠(症)	—	3 (0.05)	3 (0.05)
人格変化	—	1 (0.02)	1 (0.02)

2) 発汗、発汗亢進を合計した

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	副作用の種類別発現件数率 (%)		
	承認時迄の状況	市販後調査の合計	合計
消化管障害			
胃潰瘍	—	1 (0.02)	1 (0.02)
船酔い症状	—	1 (0.02)	1 (0.02)
悪心・嘔吐 ³⁾	4(1.99)	66 (1.07)	70 (1.09)
ゲップ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
口角炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
下痢	5(2.49)	102 (1.65)	107 (1.67)
口内炎	—	2 (0.03)	2 (0.03)
口渇(口渇感)	—	6 (0.10)	6 (0.09)
肛門不快感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胃もたれ感	—	2 (0.03)	2 (0.03)
胸やけ	—	4 (0.06)	4 (0.06)
食欲不振 ⁴⁾	2(1.00)	124 (2.00)	126 (1.97)
腹痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胃不快感	—	10 (0.16)	10 (0.16)
胃痛	—	2 (0.03)	2 (0.03)
下腹部痛	—	2 (0.03)	2 (0.03)
上腹部痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心窩部不快感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
腹部不快感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
下腹部異和感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心窩部痛	—	3 (0.05)	3 (0.05)
腹部膨満感	—	4 (0.06)	4 (0.06)
血便	—	1 (0.02)	1 (0.02)
タール便	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胃腸障害	—	35 (0.57)	35 (0.55)
肝臓・胆管系障害			
黄疸	—	2 (0.03)	2 (0.03)
肝炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
肝機能異常 ⁵⁾	—	29 (0.47)	29 (0.45)
AST (GOT) 上昇	28(13.93)	818(13.21)	846(13.23)
ALT (GTP) 上昇	26(12.94)	819(13.23)	845(13.22)
脂肪肝	—	1 (0.02)	1 (0.02)
ビリルビン値上昇 ⁶⁾	—	34 (0.55)	34 (0.53)
トランスアミナーゼ(値)上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
LAP上昇	—	2 (0.03)	2 (0.03)
硫酸亜鉛混濁反応異常	—	1 (0.02)	1 (0.02)
γ-GTP上昇	16(7.96)	362 (5.85)	378 (5.91)
代謝・栄養障害			
AL-P上昇	8(3.98)	193 (3.12)	201 (3.14)
AG比異常	—	3 (0.05)	3 (0.05)
血中クレアチニン上昇	—	13 (0.21)	13 (0.20)
LDH上昇	3(1.49)	238 (3.84)	241 (3.77)
CPK上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)

3) 嘔気、悪心、吐き気、むかつき、嘔吐、悪心・嘔吐を合計した

4) 食欲不振、食思不振、食欲喪失を合計した

5) 肝機能異常、肝機能障害、肝障害を合計した

6) 血清ビリルビン上昇、ビリルビン値上昇を合計した

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	副作用の種類別発現件数率 (%)		
	承認時迄の状況	市販後調査の合計	合計
高血糖	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血清コレステロール上昇	—	4 (0.06)	4 (0.06)
脱水(症)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血中コレステロール低下	—	2 (0.03)	2 (0.03)
低蛋白血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血清総蛋白減少	3 (1.49)	12 (0.19)	15 (0.23)
尿糖 ⁷⁾	1 (0.50)	7 (0.11)	8 (0.13)
糖尿病	—	1 (0.02)	1 (0.02)
コリンエステラーゼ上昇	—	1 (0.02)	1 (0.02)
内分泌障害			
女性型乳房 ⁸⁾	46 (22.89)	139 (2.24)	185 (2.89)
心・血管障害(一般)			
虚脱	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血圧低下	—	2 (0.03)	2 (0.03)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害			
心筋梗塞	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心拍数・心リズム障害			
動悸	1 (0.50)	4 (0.06)	5 (0.08)
血管(心臓外)障害			
脳循環不全	—	1 (0.02)	1 (0.02)
肺梗塞	—	1 (0.02)	1 (0.02)
呼吸器系障害			
呼吸困難	—	2 (0.03)	2 (0.03)
肺炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害			
骨髄抑制	—	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球増加(症)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
汎血球減少(症)	—	1 (0.02)	1 (0.02)
貧血	—	62 (1.00)	62 (0.97)
赤血球減少	6 (2.99)	110 (1.78)	116 (1.81)
ヘマトクリット値減少	4 (1.99)	93 (1.50)	97 (1.52)
ヘモグロビン減少	2 (1.00)	97 (1.57)	99 (1.55)
ヘモグロビン血症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
ヘマトクリット値増加	—	1 (0.02)	1 (0.02)
白血球・網内系障害			
白血球減少(症)	2 (1.00)	31 (0.50)	33 (0.51)
白血球増多(症)	—	4 (0.06)	4 (0.06)
血小板・出血凝血障害			
喀血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血小板減少(症)	—	36 (0.58)	36 (0.56)
深在性静脈血栓症	—	1 (0.02)	1 (0.02)
鼻出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
泌尿器系障害			
急性腎不全	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血尿	—	1 (0.02)	1 (0.02)

7) 尿糖、尿糖陽性を合計した

8) 女性型乳房、男性乳房腫大、男性乳房痛を合計した

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用の種類	副作用の種類別発現件数率 (%)		
	承認時迄の状況	市販後調査の合計	合計
腎機能障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
蛋白尿	—	2 (0.03)	2 (0.03)
尿蛋白陽性	2 (1.00)	8 (0.13)	10 (0.16)
尿検査異常	—	1 (0.02)	1 (0.02)
尿変色	—	6 (0.10)	6 (0.09)
膿尿	—	1 (0.02)	1 (0.02)
排尿障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
BUN上昇	1 (0.50)	51 (0.82)	52 (0.81)
夜間頻尿	—	1 (0.02)	1 (0.02)
頻尿	—	1 (0.02)	1 (0.02)
尿沈渣異常	1 (0.50)	2 (0.03)	3 (0.05)
男性生殖(器) 障害			
乳房硬結	—	1 (0.02)	1 (0.02)
ポテンツ低下	9 (4.48)	24 (0.39)	33 (0.51)
一般的全身障害			
顔面浮腫	—	7 (0.11)	7 (0.11)
眼瞼浮腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸内苦悶感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部圧迫感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸部不快感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胸苦しさ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
前胸部痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
体重減少	—	1 (0.02)	1 (0.02)
体重増加	—	2 (0.03)	2 (0.03)
圧痛	1 (0.50)	0 (0.00)	1 (0.02)
下肢痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)
腰痛	—	3 (0.05)	3 (0.05)
発熱	—	4 (0.06)	4 (0.06)
疲労	—	1 (0.02)	1 (0.02)
易疲労感	—	3 (0.05)	3 (0.05)
けん怠(感)	—	9 (0.15)	9 (0.14)
宿酔	—	1 (0.02)	1 (0.02)
全身けん怠(感)	—	19 (0.31)	19 (0.30)
浮腫	—	13 (0.21)	13 (0.20)
ほてり	—	5 (0.08)	5 (0.08)
顔面潮紅	—	19 (0.31)	19 (0.30)
全身熱感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
下肢浮腫	—	10 (0.16)	10 (0.16)
手掌浮腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)
筋力低下	—	1 (0.02)	1 (0.02)
脱力(感)	—	2 (0.03)	2 (0.03)
効果不良	—	1 (0.02)	1 (0.02)
熱感	—	2 (0.03)	2 (0.03)
抵抗機構障害			
かぜ症候群	—	2 (0.03)	2 (0.03)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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¹²⁾

設定されていない

<参考(米国の添付文書)>

125mg カプセル

In animal studies with flutamide alone, signs of overdose included hypoactivity, piloerection, slow respiration, ataxia, and/or lacrimation, anorexia, tranquilization, emesis, and methemoglobinemia.

Clinical trials have been conducted with flutamide in doses up to 1500 mg per day for periods up to 36 weeks with no serious adverse effects reported. Those adverse reactions reported included gynecomastia, breast tenderness, and some increases in SGOT. The single dose of flutamide ordinarily associated with symptoms of overdose or considered to be life-threatening has not been established.

Flutamide is highly protein bound and is not cleared by hemodialysis. As in the management of overdosage with any drug, it should be borne in mind that multiple agents may have been taken. If vomiting does not occur spontaneously, it should be induced if the patient is alert. General supportive care, including frequent monitoring of the vital signs and close observation of the patient, is indicated.

(2015年12月)

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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】

PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」(平成8年3月27日 日薬連発第240号)に則り、設定した。

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

本剤の投与により尿が琥珀色又は黄緑色を呈することがある。

(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

一般薬理¹³⁾

フルタミドはその抗アンドロゲン作用により 3~10mg/kg の低用量から血清中 LH、FSH 及びテストステロンを増加させたが、その他の性ホルモン系に対しては著しい作用を示さなかった。また、それ以外に認められたいづれの作用も、1 回の推定臨床投与量 2.5mg/kg の 10 倍以上の高用量での作用であった。

また、活性代謝物の OH-フルタミドはフルタミドとほぼ同様に、呼吸循環器系、自律神経系及び平滑筋並びに血液系に対して顕著な作用を示さなかった。

試験項目	使用動物 (例数)	投与経路 用量(mg/kg 又はM)	結果	
1. 中枢神経系に及ぼす影響				
(1) 一般症状観察	マウス (10)	p. o. 30, 100, 300	+	100、300mg/kg で腹臥姿勢、群居行動欠如、自発運動減少、歩行失識、正向反射鈍化、体温低下
(2) 自発運動量	マウス (10)	p. o. 30, 100, 300	+	100、300mg/kg で運動量減少
(3) 麻酔強化作用 (ヘキシバルビタール麻酔)	マウス (10)	p. o. 30, 100, 300	+	100、300mg/kg で麻酔時間延長
(4) 抗けいれん作用				
1) ペンテトラゾールけいれん	マウス (10)	p. o. 30, 100, 300	+	100、300mg/kg で間代性、強直性伸展けいれん及び死亡の出現率を抑制
2) 最大電撃けいれん	マウス (10)	p. o. 30, 100, 300	-	
(5) 鎮痛作用(酢酸ライジング法)	マウス (10)	p. o. 30, 100, 300	+	100、300mg/kg でライジング数減少
(6) 筋弛緩作用(懸垂試験)	マウス (10)	p. o. 30, 100, 300	-	
(7) 運動協調性(回転棒試験)	マウス (10)	p. o. 30, 100, 300	-	
(8) 体温(正常体温)	マウス (10) ウサギ (5)	p. o. 10, 30, 100, 300 p. o. 30, 100, 300	+	30、100、300mg/kg で体温低下
(9) 抗アポモルフィン作用	マウス (10)	p. o. 30, 100, 300	+	30、100、300mg/kg でアポモルフィン作用の延長
(10) 抗セロトニン作用	マウス (10)	p. o. 30, 100, 300	+	100、300mg/kg で首振り運動抑制
(11) 抗メタンフェタミン作用	マウス (10)	p. o. 30, 100, 300	-	
(12) 脳波(自発脳波)	ウサギ (3)	p. o. 30, 100, 300	-	
(13) 脊髄反射	ネコ (♂♀3)	p. o. 10, 30, 100	-	

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	使用動物 (例数)	投与経路 用量(mg/kg又はM)	結果
2. 呼吸・循環器系に及ぼす影響			
(1) 呼吸数、血圧、心拍数、心電図及び血流量に対する作用(麻酔下)	イヌ (♂♀5) イヌ (♂♀3)	i. v. 1, 3, 10 i. d. 10, 30, 100	+ - 3、10mg/kgで呼吸数、心拍数、血流量を一過性に増加。10mg/kgでQT間隔軽度短縮
(2) 摘出右心房に対する作用(収縮力、拍動数)	モルモット (6)	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	+ 10 ⁻⁴ Mで収縮力及び心拍動数低下、全例で洞停止
3. 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響			
(1) 摘出回腸			
1) メサコリン収縮に対する作用	モルモット (5)	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	+ 10 ⁻⁴ Mで75~100%収縮高減少
2) ヒスタミン収縮に対する作用	モルモット (5)	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	+ 10 ⁻⁴ Mで52~100%収縮高減少
3) 単独作用	モルモット (10)	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	+ 10 ⁻⁴ Mで6例停止張力減少、3例一過性の収縮
(2) 摘出輸精管			
1) ノルアドレナリン収縮に対する作用	ラット (5)	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	+ 10 ⁻⁴ Mで55~68%収縮高減少
2) 単独作用	ラット (5)	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	-
(3) 摘出胃底条片に対する作用			
1) セロトニン収縮に対する作用	ラット (5)	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	+ 10 ⁻⁴ Mで94~100%収縮高減少
2) 単独作用	ラット (5)	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	+ 10 ⁻⁴ Mで静止張力減少
4. 消化器系に及ぼす影響			
(1) 炭末輸送能	マウス (10)	p. o. 30, 100, 300	-
5. 水及び電解質代謝に及ぼす影響			
(1) 尿量及び尿中電解質	ラット (6)	p. o. 30, 100, 300	+ 100、300mg/kgでNa ⁺ , Cl ⁻ 排泄量減少、300mg/kgで尿量減少
(2) 腎機能	イヌ (♂♀3)	i. d. 10, 30, 100	± 30、100mg/kgで尿排泄速度、腎糸球体ろ過値、尿中Na ⁺ 、血中Na ⁺ 及びCl ⁻ 量、ろ過率減少傾向、100mg/kgで尿中Cl ⁻ , K ⁺ 量減少傾向
6. その他			
(1) 血液凝固	ラット (6)	p. o. 30, 100, 300	
1) プロトロンビン時間 (PT)			-
2) 活性化部分トロンボプラスチン (APTT)			+ 300mg/kgで延長
(2) 血小板凝集能	ウサギ (4)	p. o. 30, 100, 300	- コラーゲン、ADP減少
(3) 溶血試験	ラット (5)	<i>in vitro</i> 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	-

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	使用動物 (例数)	投与経路 用量(mg/kg又はM)	結果	
(4) 血清中ホルモン及びグルコース				
1) インシュリン	ラット (7)	p. o. 30, 100, 300× 3日間	+	100, 300mg/kg で減少
2) グルコース			+	300mg/kg で増加
3) テストステロン		p. o. 1, 3, 10, 30, 100, 300×3日間	+	3, 10, 30mg/kg で増加、 300mg/kg で減少傾向
4) LH			+	10, 30mg/kg で増加、 300mg/kg で減少傾向
5) FSH			+	10, 30, 100mg/kg で増加、 300mg/kg で減少傾向
(5) エストロゲン作用	マウス (♀10)	p. o. 30, 100, 300× 3日間	-	
(6) 性周期に対する作用	ラット (♀8)	p. o. 30, 100, 300× 7日間	+	100, 300mg/kg で発情期 の出現を抑制
(7) プロゲステロン作用	ウサギ (♀6)	p. o. 30, 100, 300× 5日間	-	

＋：有意又は明らかに作用あり、±：傾向あり、－：作用なし
動物は原則として雄を使用

(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¹⁴⁾

LD₅₀ 値はラットの経口投与の雄で 1078mg/kg、雌で 787mg/kg、腹腔内投与の雄で 347～417mg/kg、雌で 289～347mg/kg、イヌの経口投与の雄で 2000mg/kg 以上であった。

単回投与毒性 (LD₅₀mg/kg)

動物	投与経路	性別	経口	腹腔内
	ラット (SD系、5週齢)		♂	1078mg/kg
	♀	787mg/kg	289 ~ 347mg/kg	
イヌ (ビーグル犬、6～9箇月齢)	♂	> 2000mg/kg	—	

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験^{15,16)}

1) フルタミドは雄動物のみに投与した。フルタミドによる主要な毒性変化は、ラット及びイヌとも雄性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺及び精のう）の萎縮性変化であった。そのほか、赤血球系検査値の軽度な低下が見られた。ラットでは精巣の間細胞と下垂体前葉細胞に増殖又は肥大性変化が認められ、52 週間投与では良性の間細胞腫も認められた。これらはいずれも抗アンドロゲン作用に関連したものと考えられた。また、ラット、イヌとも肝機能検査値の異常、肝重量の増加及び肝細胞の肥大がいずれも軽度な変化として認められた。そのほか、ラットでは腎機能に、イヌの慢性毒性では消化管及びリンパ組織に軽度な影響が認められた。以上の毒性変化はラットの精巣における変化を除き、13 週間の休薬による回復性が確認された。

<無影響量>

フルタミドの無影響量はラット及びイヌの亜急性毒性試験（13 週間反復投与）でそれぞれ 0.75mg/kg、0.0075mg/kg 未満、ラット及びイヌの慢性毒性試験（52 週間反復投与）でそれぞれ 0.075mg/kg、0.0075mg/kg 未満であった。これらは臨床用量（1 日量）である 7.5mg/kg に比べて低値であったが、75mg/kg 以下で発現した主な毒性は薬効である抗アンドロゲン作用に関連した変化で、そのほかの変化についても重篤なものは見られなかった。

反復投与毒性試験における無影響量

動物	投与経路	性別	亜急性毒性試験 (経口)	慢性毒性試験 (経口)
ラット (SD系、5週齢)		♂	無影響量： 0.75mg/kg	無影響量： 0.075mg/kg
イヌ (ビーグル犬、6～9箇月齢)		♂	無影響量： 0.0075mg/kg未満	無影響量： 0.0075mg/kg未満

(3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験の結果、陰性と判断された。

(4) がん原性試験

変異原性が陰性であり、1971 年以来多くの国で使用されているが、二次発がんに関する報告はないことから実施しなかった。

- (5) 生殖発生毒性試験¹⁷⁾ フルタミドは男性患者に限定して使用されることから、雄動物のみに投与した。本試験では雄動物及びその生殖能力に対する影響、雄動物と交配した無処置雌動物の胎児及び出生児に及ぼす影響を検討した。
- 雄ラットの生殖能力試験
雄親動物では体重増加の抑制、前立腺、精巣上体及び精のうの萎縮性変化、精巣重量の増加が見られた。また、生殖能に対する影響では授胎率の低下がみられた。雌親動物の検査では雄親動物に起因すると思われる着床前死亡率の増加傾向、着床数及び生存児数の減少が見られ、その結果、妊娠期間中の母動物の体重増加の抑制が認められた。胎児及び出生児に催奇形性などは認められなかった。これらの変化は、休薬した雄親動物と交配した例ではいずれも認められず、休薬による雄親動物の生殖能の回復性が見られた。
- (6) 局所刺激性試験 本剤は内服剤であり、注射及び点眼等による局所への適用が考えられないことから当該試験を実施しなかった。
- (7) その他の特殊毒性
- 1) 抗原性
モルモット及びウサギを用いた試験の結果から陰性と判断された。
 - 2) 代謝物、分解生成物及び原薬混在物の毒性
雄ラットを用いた血漿中主代謝物 (OH-フルタミド)、分解生成物 (FLU-1) 及び原薬混在物 (FLU-9) の急性毒性試験において、LD₅₀ 値はそれぞれ 198~296mg/kg (i. p.)、1231mg/kg (p. o.)、2000mg/kg 以上 (p. o.) であった。OH-フルタミドの毒性はフルタミドに比べわずかに強く、FLU-1 の毒性はほぼ同等であった。FLU-9 の毒性は弱かった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	(1) 製剤：オダイン錠 125mg 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること (2) 有効成分：フルタミド 劇薬															
2. 有効期間	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	該当資料なし															
5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり その他の患者向け資料：・知りたい！前立腺がん ・オダイン錠を服用されている方へ ・オダイン錠 125mg をお飲みになる方へ https://mink.nipponkayaku.co.jp/															
6. 同一成分・同効薬	同効薬：クロルマジノン酢酸エステル ビカルタミド															
7. 国際誕生年月日	1981年12月31日															
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	<table border="1"> <thead> <tr> <th>履歴</th> <th>製造販売承認 年月日</th> <th>承認番号</th> <th>薬価基準収載 年月日</th> <th>販売開始年月日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>旧販売名 オダイン錠</td> <td>1994年10月5日</td> <td>(06AM)第1450号</td> <td>1994年12月2日</td> <td>1994年12月5日</td> </tr> <tr> <td>販売名変更 オダイン錠 125mg</td> <td>2008年3月13日</td> <td>22000AMX00883</td> <td>2008年6月20日</td> <td>2008年6月</td> </tr> </tbody> </table>	履歴	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 オダイン錠	1994年10月5日	(06AM)第1450号	1994年12月2日	1994年12月5日	販売名変更 オダイン錠 125mg	2008年3月13日	22000AMX00883	2008年6月20日	2008年6月
履歴	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 オダイン錠	1994年10月5日	(06AM)第1450号	1994年12月2日	1994年12月5日												
販売名変更 オダイン錠 125mg	2008年3月13日	22000AMX00883	2008年6月20日	2008年6月												
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	再審査結果公表年月日 2008年12月19日 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第14条第2項 第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。															
11. 再審査期間	1994年10月5日～2000年10月4日（終了）															

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
オダイン錠 125mg	4291005F1057	4291005F1057	109222601	620006876

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) R Neri, et al. : A biological profile of a nonsteroidal antiandrogen, SCH13521 (4'-nitro-3'-trifluoromethyl-isobutyranilide) *Endocrinol.* 1972 ; 91 : 427-437 (PMID: 4264731)
- 2) R Neri, et al. : Anti-androgenicity of flutamide and its metabolite Sch 16423. *Biochem. Soc. Trans.* 1979 ; 7 : 565-569 (PMID: 1177425)
- 3) 第18改正日本薬局方 2021 : 1513-1514, 2448
- 4) 八尋富雄ほか フルタミドの物理的・化学的性質および製剤の安定性. *化学療法の領域* 1995 ; 11(6) : 1172-1176
- 5) 阿曾佳郎ほか 非ステロイド性抗アンドロゲン剤フルタミドの前立腺癌患者に対する第II相試験. *泌尿紀要* 1993 ; 39(4) : 391-403
- 6) Hideyuki Akaza, et al. : A Randomized Phase II Trial of Flutamide vs Chlormadinone Acetate in Previously Untreated Advanced Prostatic Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1993 ; 23 : 178-185 (PMID: 7688829)
- 7) 再審査資料 : 第III相臨床試験 (市販後臨床試験)
- 8) Hiroshi Kanetake, et al. : *Jpn J Cancer Chemother* 2014 ; 41(13) : 2591-2597 (PMID: 25596054)
- 9) 黒岩俊介ほか 非ステロイド性抗アンドロゲン剤フルタミドの各種前立腺癌に対する *in vitro* 及び *in vivo* 抗腫瘍効果. *基礎と臨床* 1995 ; 29(4) : 887-897
- 10) 黒岩俊介ほか 非ステロイド性抗アンドロゲン剤フルタミド及びその活性代謝物のホルモン作用. *基礎と臨床* 1995 ; 29(4) : 877-885
- 11) 浅川紀子ほか 前立腺癌治療薬フルタミドの体内動態. *化学療法の領域* 1995 ; 11(7) : 1418-1427
- 12) PDR 45 EDITION 1991 : P1989
- 13) 曾根敬子ほか 非Steroid性抗Androgen剤Flutamide (2-Methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl) phenyl] Propanamide) の一般薬理作用. *応用薬理* 1992 ; 44(5) : 523-545
- 14) 根田公一ほか Flutamide のラットおよびイヌにおける単回投与毒性試験. *応用薬理* 1993 ; 45(2) : 135-140
- 15) 和田 浩ほか Flutamide の雄ラットにおける52週間経口投与毒性試験および回復性試験. *応用薬理* 1993 ; 45(2) : 141-162
- 16) 岡崎啓幸ほか Flutamide の雄イヌにおける52週間経口投与毒性試験および回復性試験. *応用薬理* 1993 ; 45(2) : 163-186
- 17) 石田 茂ほか Flutamide の経口投与による雄ラットの生殖能力試験. *応用薬理* 1993 ; 45(2) : 187-199

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国では一部、承認状況が異なる国がある。

効能・効果：前立腺癌

用法・用量：通常成人にはフルタミドとして1回125mgを1日3回、食後に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

主な発売状況

国名	販売名	会社名	承認年	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
米 国	EULEXIN	Schering-Plough Corporation	1989	カプセル剤	125mg/ カプセル	前立腺癌の局所に限局されたステージB ₂ 、C及び転移のあるD ₂ に対するLHRH アゴニストとの併用療法。	1日3回2カプセルずつを8時間間隔で服用。1日総量750mg。
フランス	EULEXINE	SCHERING-PLOUGH	1986	錠剤	250mg/錠	転移性前立腺癌	治療継続中に1回1錠、1日3回。なるべく8時間毎に服用。
英 国	Flutamide	Mylan	1997	錠剤	250mg/錠	テストステロン効果の抑制がみられる進行性前立腺癌	1回1錠、1日3回、8時間ごとに服用。できれば食後に服用。

2021年11月現在

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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

(1) 粉砕

該当資料なし

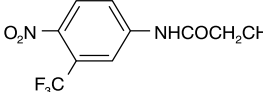
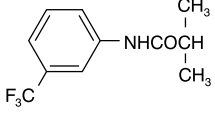
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

フルタミド及び類縁物質の略号一覧表

略号	化学名	構造式	由来
フルタミド (一般名)	2-メチル-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド		原薬
OH-フルタミド	2-ヒドロキシ-2-メチル-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド		代謝物
FLU-1	4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニルアミン		代謝物 原薬混在物 分解生成物
FLU-2	N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド		代謝物 原薬混在物
FLU-3	2-アミノ-5-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェノール		代謝物
FLU-4	N-[4-アミノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド		代謝物
FLU-5	2-ヒドロキシ-2-メチル-N-[4-アミノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド		代謝物
FLU-6	2-メチル-N-[4-アミノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド		代謝物
FLU-7	N-[4-アミノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド		代謝物
FLU-8	2-(トリフルオロメチル)-1,4-フェニレンジアミン		代謝物

略号	化学名	構造式	由来
FLU-9	N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド		原薬混在物
FLU-10	2-メチル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド		合成中間体



文献請求 No.	ODY-10-B
----------	----------

2021 年 11 月作成

日本化薬 医療関係者向け情報サイト

<https://mink.nipponkayaku.co.jp/>