

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（1998 年 9 月）に準拠して作成

前立腺癌治療剤

劇薬
処方箋医薬品

オダイン[®]錠 125mg

Odyne[®] Tab. 125mg
フルタミド製剤

剤形	裸錠
規格・含量	1錠中にフルタミド 125mg を含有
一般名	和名：フルタミド 洋名：flutamide
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：2008年3月13日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：1994年12月5日
開発・製造販売 ・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
担当者の連絡 先・電話番号 ・FAX番号	☎

本 I F は 2014 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用下さい

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の特徴及び有用性……………1

II 名称に関する項目

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

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

IV 製剤に関する項目

1. 剤形……………6
2. 製剤の組成……………6
3. 製剤の各種条件下における安定性……………7
4. 混入する可能性のある夾雑物……………7
5. 溶出試験……………7
6. 製剤中の有効成分の確認試験法……………8
7. 製剤中の有効成分の定量法……………8
8. 容器の材質……………8
9. その他……………8

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………9
2. 用法及び用量……………9
3. 臨床成績……………9

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……………12
2. 薬理作用……………12

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………15
2. 薬物速度論的パラメータ……………16
3. 吸収……………16
4. 分布……………17
5. 代謝……………18
6. 排泄……………18
7. 透析等による除去率……………19

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……………20
2. 禁忌内容とその理由……………20
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由……………20
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由……………20
5. 慎重投与内容とその理由……………20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………20
7. 相互作用……………20
8. 副作用……………21
9. 高齢者への投与……………27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………27
11. 小児等への投与……………27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………27
13. 過量投与……………27
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）……………28
15. その他の注意……………28
16. その他……………28

IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…………… 29
2. 毒性…………… 31

X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限…………… 33
2. 貯法・保存条件…………… 33
3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 33
4. 承認条件…………… 33
5. 包装…………… 33
6. 同一成分・同効薬…………… 33
7. 国際誕生年月日…………… 33
8. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 33
9. 薬価基準収載年月日…………… 33
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の
年月日及びその内容…………… 33
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容…………… 34
12. 再審査期間…………… 34
13. 長期投与の可否…………… 34
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード…………… 34
15. 保険給付上の注意…………… 34

XI 文献

1. 引用文献…………… 35
2. その他の参考文献…………… 35
3. 文献請求先…………… 35

XII 参考資料

- 主な外国での発売状況…………… 36

XIII 備考

- その他の関連資料…………… 37

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なった。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ェ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。

2000年12月に再審査申請を行なった結果、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. 製品の特徴及び有用性

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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%、Al-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〕

Ⅱ 名称に関する項目

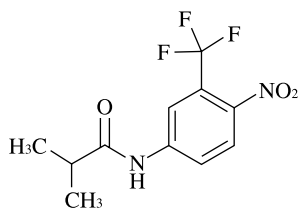
1. 販売名

- (1) 和名 オダイン[®]錠 125mg
(2) 洋名 Odyne[®] Tab. 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
(2) 洋名 (命名法) flutamide (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₁H₁₁F₃N₂O₃
分子量：276.21

5. 化学名 (命名法)

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
2-Methyl-N-[4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl]propanamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：NK601

7. CAS登録番号

57-85-2

Ⅲ 有効成分に関する項目

1. 有効成分の 規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色の結晶性の粉末である。

(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 1 g 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、すべての試験結果に変化が認められず、安定であった。（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

該当しない。

(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（pH 2、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} : CH_3 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} : NO_2 の伸縮振動、1520 cm^{-1} : アミドⅡの N-H の変角振動、1340 cm^{-1} : NO_2 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

3. 有効成分の各種条件下における安定性⁴⁾

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存	室温、なりゆき湿度、暗所	42ヵ月	ガラス瓶密栓	変化なし
苛酷	80℃、なりゆき湿度、暗所 40℃、なりゆき湿度、暗所	3日 6ヵ月	ガラス瓶密栓	
加湿	40℃、湿度75%、暗所	6ヵ月	ガラス瓶開放	
光安定性	白色蛍光灯（1000 lux）、 25℃、なりゆき湿度	900時間	シャーレ*	経時的な曝光面のわずかな黄色化が認められたが、性状は規格に適合していた。その他の試験結果に変化が認められず安定であった。
	近紫外線蛍光灯**、 25℃、なりゆき湿度	48時間	シャーレ*	

*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

4. 有効成分の確認試験法³⁾

- (1) 本品のエタノール（95）溶液（1→50000）につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はフルタミド標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品につき、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を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はフルタミド標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

5. 有効成分の定量法³⁾

本品及びフルタミド標準品を乾燥し、その約40mgずつを精密に量り、それぞれをメタノールに溶かし、正確に25mLとする。これらの液5mLずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液5mLを正確に加えた後、メタノールを加えて50mLとし、試料溶液及び標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液10μLにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク高さに対するフルタミドのピーク高さの比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{フルタミド (C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{) の量 (mg) = } W_S \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

W_S : フルタミド標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液 テストステロンのメタノール溶液（9→10000）

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：内径3.9mm、長さ30cmのステンレス管に10μmの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：メタノール/0.05mol/Lリン酸二水素カリウム試液混液（7：4）

流量：フルタミドの保持時間が約12分になるように調整する。

システム適合性

システムの性能：標準溶液 10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、フルタミド、内標準物質の順に溶出し、その分離度は2.0以上である。




システムの再現性：標準溶液 10 μ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、内標準物質のピーク高さに対するフルタミドのピーク高さの比の相対標準偏差は1.0%以下である。

IV 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

- 1) 淡黄色の裸錠
- 2) 1錠あたりフルタミドを125mg含有する裸錠。

販売名	表直径 (mm)	裏	断面厚さ (mm)	質量 (g)
オダイン錠125mg	 8.5		 約4.0	0.235

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

NK 7205

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中フルタミドを125mg含有。

(2) 添加物

添加物として乳糖水和物、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Na、ステアリン酸Mgを含有。

3. 製剤の各種条件下における安定性⁴⁾

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存	25℃、75%RH、暗所	36ヵ月	最終製品*	変化なし
苛酷	65℃、なりゆき湿度、暗所	30日	ガラス瓶密栓	崩壊時間の短縮傾向並びに溶出率のわずかな低下が認められたが、その他の試験結果に変化は認められなかった。
加湿	40℃、75%RH、暗所	6ヵ月	ガラス瓶開放	経時的な崩壊時間の短縮が認められたが、その他の試験結果に変化は認められなかった。
光安定性	白色蛍光灯 (1000 lux)、 25℃、なりゆき湿度	900時間	シャーレ**	経時的な曝光面の黄色化が認められたが、わずかであり、性状は規格に適合していた。その他の試験結果に変化は認められず、安定であった。
	近紫外線蛍光灯***、 25℃、なりゆき湿度	48時間	シャーレ**	
	白色蛍光灯 (1000 lux)、 25℃、なりゆき湿度	900時間	着色PTP包装品	変化なし
	近紫外線蛍光灯***、 25℃、なりゆき湿度	48時間	着色PTP包装品	

*着色PTP包装/アルミラミネートガゼット袋/白色紙箱

**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

4. 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] アセトアミドおよび2-メチル-*N*- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] プロパンアミドが微量含まれる。

5. 溶出試験

日局一般試験法の溶出試験法第2法 (パドル法) により試験を行う。
平均溶出率は 86.8%~94.4%であった。

IV 製剤に関する項目

6. 製剤中の有効成分 の確認試験法

- (1) 本品を粉末とし、その 0.02 g (フルタミド 0.01 g に対応する量) にジメチルホルムアミド 50mL を加え、振り混ぜた後、ろ過する。このろ液 2 mL をとり、ジメチルホルムアミドを加えて 10mL とする。この液 5 mL にテトラエチルアンモニウムヒドロキシド試液 1 滴を加えるとき、液は黄色を呈する。
- (2) 本品を粉末とし、その 0.02 g (フルタミド 0.01 g に対応する量) にエタノール 100mL を加え、振り混ぜた後、ろ過する。このろ液 5 mL に塩酸 5 mL を加え、水浴中で 5 分間加熱した液は芳香族第一アミンの定性反応を呈する。
- (3) 本品を粉末とし、その 0.04 g (フルタミド 0.02 g に対応する量) にエタノール・水混液 (20 : 1) 20mL を加え、振り混ぜた後、ろ過する。このろ液 2 mL にエタノールを加えて 100mL とした液につき、吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 292~297nm に吸収の極大を示す。

7. 製剤中の有効成分 の定量法

本品 20 個以上をとり、粉末とする。その約 0.2 g [フルタミド約 0.1 g に対応する量] を量り、メタノール・水混液を加え、数分間激しく振り混ぜた後、メタノールを加えて遠心分離する。上澄液を内標準溶液に加えた後、メタノールを加えて試料溶液とする。別にフルタミド標準品を五酸化リンを乾燥剤として 60°C で減圧乾燥し、その約 0.02 g を量り、メタノールを加え、この液を内標準溶液に加えた後、メタノールを加えて標準溶液とする。試験溶液及び標準溶液につき、次の条件で液体クロマトグラフ法により試験を行い、内標準物質のピーク高さに対するフルタミドのピーク高さの比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\begin{aligned} & \text{フルタミド (C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{) の量 (mg)} \\ & = \text{フルタミド標準品の量 (mg)} \times \frac{Q_T}{Q_S} \times 5 \end{aligned}$$

8. 容器の材質

PTP : PVC、アルミシート : アルミ

9. その他

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果

前立腺癌

2. 用法及び用量

通常成人にはフルタミドとして1回 125mg（本剤1錠）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。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{5,6)}

臨床試験成績のまとめ

- 1) 375mg/日の用量における奏効率は前期第Ⅱ相臨床試験（腫瘍マーカーPAP採用）で48.8%、後期第Ⅱ相臨床試験（腫瘍マーカーPSA採用）で48.9%であった。
- 2) 年齢、PS、分化度、病期等が異なっても、ほぼ同程度の効果が得られた。
- 3) 病巣部位別効果では、腫瘍マーカーに対する効果が最も高く、次いで軟部組織転移巣>前立腺原発巣>骨転移巣の順で効果が高かった。
- 4) 内分泌療法既治療例に対する奏効率は10.0%（30例中PR3例）であり、内分泌療法未治療例に比べて低かった。

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験

該当しない

(3) 探索的試験：用量 反応探索試験⁷⁾

第Ⅰ相臨床試験において、有効性を認め、かつ、副作用を認めなかった375mg/日の用量から自他覚的副作用を認めず、grade 1までの臨床検査値異常を認めた1, 125mg/日の用量の範囲で本剤の有効性及び安全性を検討することが望ましいと結論された。

注) 本剤の前立腺癌に対して承認されている用法・用量は、フルタミドとして1回125mg（本剤1錠）を1日3回である。

V 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量

反応試験⁵⁾

2) 比較試験⁶⁾

前期第Ⅱ相臨床試験

下表、第Ⅱ相臨床試験の一覧表参照。

後期第Ⅱ相臨床試験

下表、第Ⅱ相臨床試験の一覧表参照。

試験の区分		前期第Ⅱ相臨床試験 (用量設定試験)			後期第Ⅱ相臨床試験 (二重盲検比較試験)		
対象症例		内分泌療法未治療例			未治療例		
施設数		36施設			35施設		
用量		375mg/日			375mg/日		
背景因子		評価 対象 症例	CR+PR 例数	奏効率 (%)	評価 対象 症例	CR+PR 例数	奏効率 (%)
分化 度	高分化	6	4	66.7	3	2	66.7
	中分化	24	11	45.8	22	12	54.5
	低分化	11	5	45.5	22	9	40.9
病 期	C	9	4	44.4	12	8	66.7
	D	32	16	50.0	35	15	42.9
病 巣 (観 測 不 備 例 を 含 む)	前立腺原発部位	41	15	36.6	48	12	25.0
	骨転移巣	33	6	18.2	33	4	12.1
	軟部組織転移巣	6	2	33.3	16	11	68.8
	*腫瘍マーカー (PAP) (PSA)	34	30	88.2	48	42	87.5
完全例の総合効果		41	20	48.8	47	23	48.9

*腫瘍マーカーは前期第Ⅱ相臨床試験でPAPを、後期第Ⅱ相臨床試験でPSAを採用

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

再審査終了時における副作用の発現状況についてVIII-8(2)参照。

〔市販後の第Ⅲ相臨床試験〕

未治療の進行前立腺癌（臨床病期 D）を対象に、本剤（375mg/日投与又は 250mg/日投与）と LH-RH アゴニストとの併用投与群と LH-RH アゴニスト単独投与群の比較が行われた。

薬剤投与群 評価項目	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。

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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フルタミド類縁物質

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5 α -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、主に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、アンドロゲンの作用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。

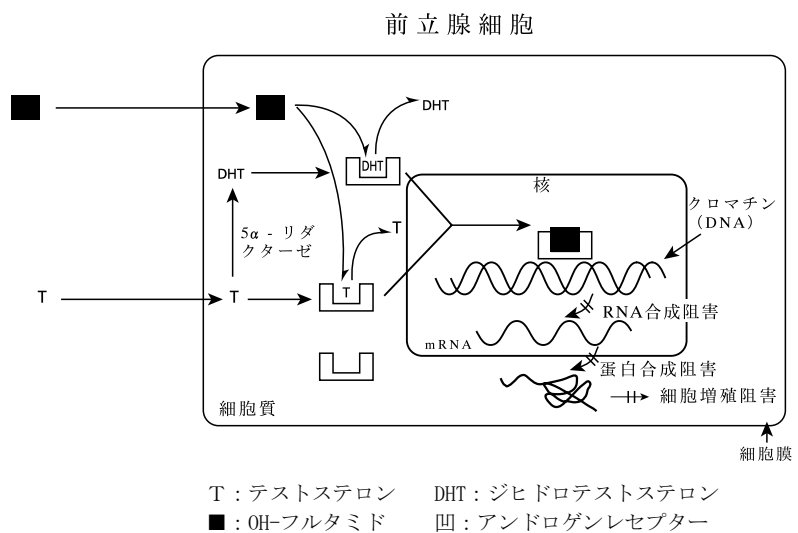


図 フルタミドの推定作用機序

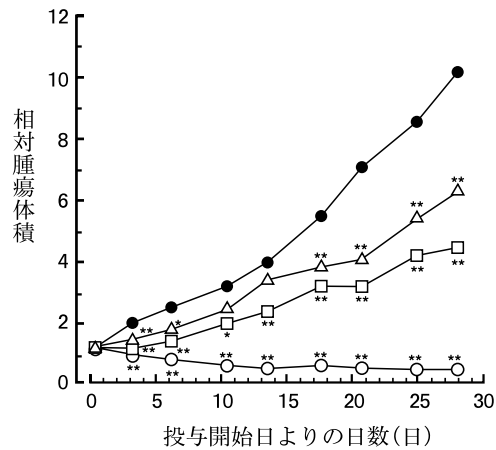
(2) 薬効を裏付ける試験成績^{8,9)}

1) ノードマウス可移植ヒト前立腺癌 HONDA 及びラット前立腺癌

R3327-G を用いて in vivo 薬理試験を行った。

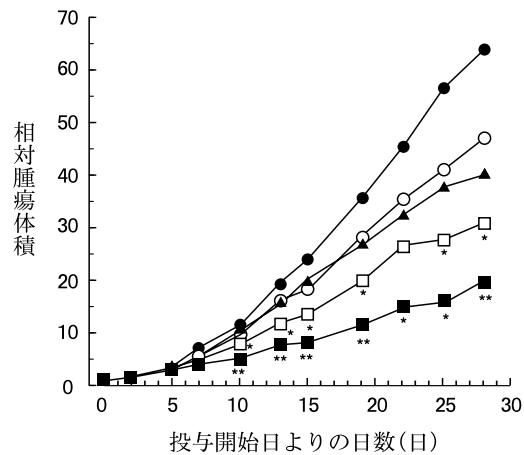
<結果>フルタミドは AnR (+) ヒト前立腺癌 HONDA (図 1) 及びラット前立腺癌 R3327-G (図 2) に対して、用量に依存した増殖抑制効果を示した。

フルタミドの投与方法は、HONDA を移植したマウスに対して 50 及び 200mg/kg を、また、R3327-G を移植したマウスに対して 100, 200 及び 400mg/kg をそれぞれ 1 日 1 回 28 日間反復経口投与した。



対照群 (●)、去勢群 (○)、50mg/kg (△)、
200mg/kg (□) (n = 6)
(** P < 0.01, * P < 0.05 対照群に対する T 検定)

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



対照群 (●)、去勢群 (○)、100mg/kg (▲)、200mg/kg (□)、
400mg/kg (■)、(n = 4 又は 5)
(** 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)

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

2) アンドロゲンレセプターとの結合能 (in vitro)

ラット前立腺癌細胞 (R3327-G) 中のアンドロゲンレセプターを用いた試験において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。(表 1)

表 1. 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

- フルタミドは CMA に比べて強い in vivo 抗腫瘍効果及び抗アンドロゲン作用を示した。すなわち、フルタミドは CMA に比べて AnR (+) 前立腺癌細胞に対して強い in vivo 増殖抑制効果を示した。また、フルタミドは CMA に比べて精巣摘出ラットに外因性 TP を投与したときの副生殖器官並びに担癌マウスの副生殖器官の重量を強く抑制した。一方、フルタミド及び CMA は AnR (-) 前立腺癌細胞には効果を示さなかった。
- フルタミド及び OH-フルタミドの An の AnR への結合に対する阻害作用は CMA に比べて弱かった。また、フルタミド及び OH-フルタミドの AnR (+) 前立腺癌に対する in vitro 増殖阻害作用も CMA より弱かった。

CMA : クロルマジノン酢酸エステル

AnR (+) : アンドロゲンレセプター陽性

AnR (-) : // 陰性

TP : プロピオン酸テストステロン

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法¹⁰⁾

- 前立腺癌患者の3例にフルタミドの血中動態の検討を行い、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。(GC/MS-SIM及びGC-ECD法で測定)

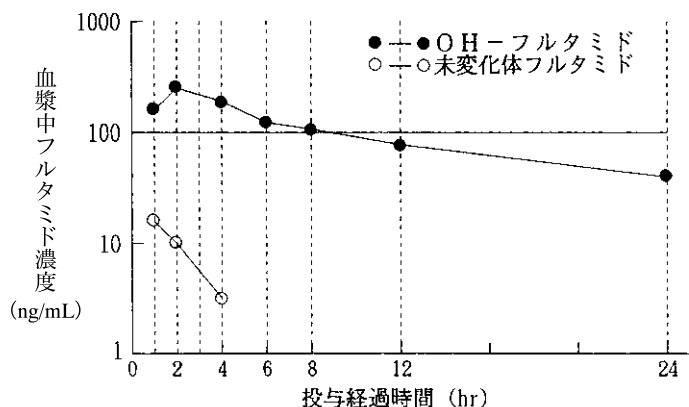


図1 血漿中フルタミド濃度推移 (投与量: 125mg, n=3, 平均値)

- 125mg 単回経口投与で C_{max} 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、 T_{max} の平均値は未変化体フルタミド 1 hr、OH-フルタミド 2 hr、 $[AUC]_{0-\infty}$ 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。

表1. 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	$[AUC]_{0-\infty}$	C_{max}	T_{max}	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

$[AUC]_{0-\infty}$: 血漿中濃度が0になるまでの血漿中濃度-時間曲線下面積 (ng・hr/mL)
 C_{max} : 最高血中濃度 (ng/mL) K_{e1} : 消失速度定数 (hr^{-1})
 T_{max} : 最高血中濃度到達時間 (hr) $T_{1/2}$: 消失期の半減期 (hr)
 K_a : 吸収速度定数 (hr^{-1})

(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

1時間 (OH-フルタミド、2時間)

(3) 通常用量での血中濃度

VII-1 参照

VII 薬物動態に関する項目

(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 吸収速度定数	K_a : 未変化体フルタミド 1.177 (hr^{-1})
(2) バイオアベイラビリティ	VII-1 参照
(3) 消失速度定数	K_{el} : 未変化体フルタミド 0.489 (hr^{-1}) OH-フルタミド 0.0499 (hr^{-1})
(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) 血漿蛋白結合率 ¹⁰⁾	in vitro ヒトの血漿に ^{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%で、OH-フルタミドを 1000ng/mL 添加したときの蛋白結合率は 93.6%であった。(GC-ECD 法で測定)
3. 吸収	該当資料なし

4. 分布

〈参考〉¹⁰⁾

雄ラットに¹⁴C-フルタミドを5 mg/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 μ g/mLに対して、前立腺では6.16 μ g/gと血漿に比べ前立腺に高濃度に分布した。

表2. ¹⁴C-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 μ g/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
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.
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 巢	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: 5 mg/kg, 平均値 \pm 標準偏差 (n=3), n. d.: 検出せず。

- | | |
|---------------------|--------|
| (1) 血液-脳関門通過性 | 該当資料なし |
| (2) 胎児への移行性 | 該当しない |
| (3) 乳汁中への移行性 | 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 | 該当資料なし |

VII 薬物動態に関する項目

5. 代謝¹⁰⁾

- (1) 代謝部位及び代謝経路
- (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
- (4) 代謝物の活性の有無及び比率
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

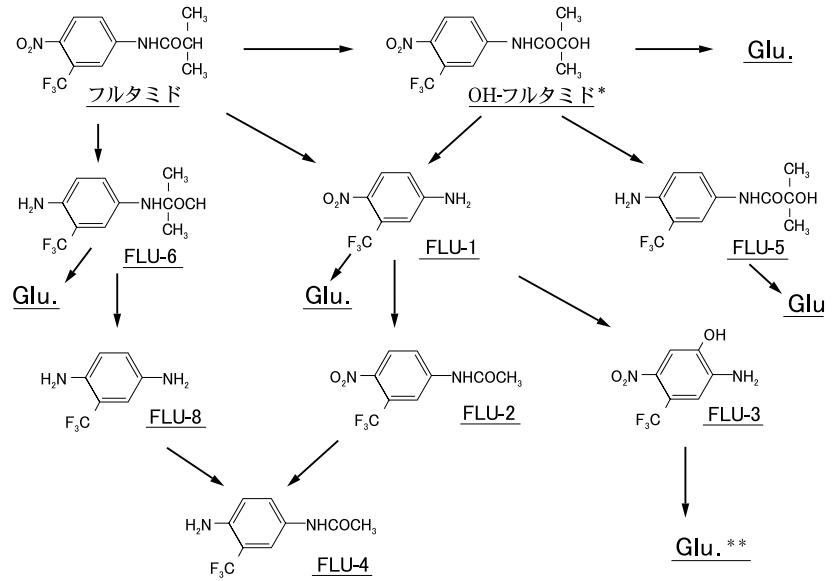


図 2. フルタミドのヒトにおける推定代謝経路

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 : 略号一覧表参照 (VIII 備考 p 34)

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 GC-ECD 及び GC/MS を用いて同定し、また GC-ECD 及び GC-FID 法で定量し、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。遊離形の代謝物として FLU-1、フルタミド、OH-フルタミドがわずかに認められ、主体代謝物は FLU-3 であった。

投与量における代謝率は 37.6% であった。

表 3. フルタミドを前立腺癌患者に単回経口投与したときの尿中代謝物及び排泄率

投与量	代謝物 (対投与量%)					合計
	FLU-1	OH-フルタミド	FLU-3	FLU-5	FLU-6	
125mg n=1	3.0	4.6	29.5	0.5	0.0	37.6

6. 排泄¹⁰⁾

- (1) 排泄部位
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

尿、糞、呼気 (ラット)

該当資料なし

〈参考〉

ラットに ¹⁴C-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。

該当資料なし

7. 透析等による除去率	該当資料なし
(1) 腹膜透析	
(2) 血液透析	
(3) 直接血液灌流	

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

【警告】

- (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。
- (2) AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、Al-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。
- (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、全身けん怠感、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。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 肝障害のある患者
[重篤な肝障害に至るおそれがある。]
- (2) 本剤に対する過敏症の既往歴のある患者

3. 効能・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・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2) ワルファリン投与中の患者
[「7. 相互作用」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

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

相互作用

併用注意 (併用に注意すること)

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。]

(理由) 外国の添付文書に使用上の注意の記載があるため。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

〈概要〉

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%、Al-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]

1) 重大な副作用と
初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) 重篤な肝障害 (0.5%) : 劇症肝炎等の重篤な肝障害 (初期症状 : 食欲不振、悪心・嘔吐、全身けん怠感、そう痒、発疹、黄疸等) があらわれることがあるので、定期的 (少なくとも 1 ヶ月に 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。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。
- 2) 間質性肺炎 (0.1%未満) : 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。
- 3) 心不全、心筋梗塞 (頻度不明) : 心不全、心筋梗塞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。

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) その他の副作用

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ-GTP上昇、LDH上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇
内分泌	女性型乳房	ポテンツ低下
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢	胸やけ、胃痛、胃部不快感、口渇
血液	貧血	白血球減少、血小板減少
腎臓		クレアチニン上昇、BUN上昇、尿蛋白陽性
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		浮腫、全身けん怠感、発熱、潮紅、発汗、味覚障害、血糖値上昇、尿糖陽性、血清総蛋白減少

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	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)
GOT上昇	28(13.93)	818(13.21)	846(13.23)
GPT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			
ALP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)

(3) 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
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	該当資料なし
9. 高齢者への投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>高齢者への投与</p> <p>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。しかし、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ので、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> </div>
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 ¹¹⁾	<p><米国の添付文書></p> <p>臨床試験では1日あたり1500mgまでの用量のフルタミドを最長36週間投与したところ、重大な副作用は報告されなかった。フルタミドの単回投与に伴って、過剰投与の症状や、生命をおびやかすと思われるような症状が通常起きるかどうかは明らかになっていない。</p> <p>フルタミドは大部分が蛋白質と結合しているので、過剰投与に対する処置として透析を行っても役に立たない。あらゆる薬物の過剰投与に対する手段と同様に、多数の薬物が摂取されたかもしれないという点に留意すべきである。もし自発的に嘔吐が起きないときには、患者に意識があれば嘔吐を引き起こすべきである。生命徴候について頻繁に監視し、患者に対して十分な観察を含む一般的な補助手当てが適応される。</p>

VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

15. その他の注意

その他の注意

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。

16. その他

IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理¹²⁾

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。

オダイン 一般薬理作用

試験項目	使用動物 (例数)	投与経路	用量 (mg/kg 又は M)	作用
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	+
(2) 自発運動量	マウス(10)	p. o.	30, 100, 300	+
(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	+
(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	+
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	+
(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)	p. o.	10, 30, 100, 300	+
	ウサギ(5)	p. o.	30, 100, 300	-
(9) 抗アポモルフィン作用	マウス(10)	p. o.	30, 100, 300	+
(10) 抗セロトニン作用	マウス(10)	p. o.	30, 100, 300	+
(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	-
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)	i. v.	1, 3, 10	+
	イヌ(♂♀3)	i. d.	10, 30, 100	-
(2) 摘出右心房に対する作用 (収縮力、拍動数)	モルモット(6)	in vitro	10 ⁻⁷ , 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)	作用
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)	in vitro	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	+
2) ヒスタミン収縮に対する作用	モルモット(5)	in vitro	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	+
3) 単独作用	モルモット(10)	in vitro	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	+
(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)	in vitro	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	+
2) 単独作用	ラット(5)	in vitro	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	-
(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)	in vitro	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	+
2) 単独作用	ラット(5)	in vitro	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	+
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	+
(2) 腎機能	イヌ(♂♀3)	i. d.	10, 30, 100	±
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)				+
(2) 血小板凝集能	ウサギ(4)	p. o.	30, 100, 300	-
(3) 溶血試験	ラット(5)	in vitro	$10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}$	-
(4) 血清中ホルモン及びグルコース	ラット(7)	p. o.		
1) インシュリン		}	30, 100, 300×3日間	+
2) グルコース				+
3) テストステロン		}	1, 3, 10, 30, 100, 300×3日間	+
4) LH				+
5) FSH				+
(5) エストロゲン作用	マウス(♀10)	p. o.	30, 100, 300×3日間	-

試験項目	使用動物 (例数)	投与経路	用量 (mg/kg 又は M)	作用
(6) 性周期に対する作用	ラット(♀8)	p. o.	30, 100, 300×7日間	+
(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

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験¹³⁾

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)	♂		1078	347 ~ 417
	♀		787	289 ~ 347
イヌ (ビーグル犬、6～9箇月齢)	♂		> 2000	—

(2) 反復投与毒性試験^{14, 15)}

- 雄動物のみに 13 週間投与した。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た。
- 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反復投与毒性①でそれぞれ 0.075mg/kg、0.0075mg/kg 未満、ラット及びイヌの反復投与毒性②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。

IX 非臨床試験に関する項目

反復投与毒性 (mg/kg) における無影響量

動物	投与経路	性別	反復投与毒性① (経口)	反復投与毒性② (経口)
ラット (SD系、5週齢)		♂	無影響量：0.75	無影響量：0.075
イヌ (ビーグル犬、6～9箇月齢)		♂	無影響量：0.0075未満	無影響量：0.075未満

(3) 生殖発生毒性試験¹⁶⁾

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する為に雄動物のみに投与した (ラット)。

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。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性

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。

2) 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。

3) 局所刺激性

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。

4) 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 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	使用期限 3年 (PTPシート及び外箱に表示)
2. 貯法・保存条件	遮光、室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点	〈規制区分〉 (1) 注意－医師等の処方箋により使用すること (2) 本剤は劇薬、処方箋医薬品
4. 承認条件	該当しない
5. 包装	40錠、100錠、500錠、84錠、210錠
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	〈製造販売承認年月日〉 オダイン錠 125mg 2008年3月13日 〈参考〉 オダイン錠として 1994年10月5日 〈承認番号〉 オダイン錠 125mg 22000AMX00883 〈参考〉 オダイン錠として (06AM) 第1450号
9. 薬価基準収載年月日	2008年6月20日
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない

X 取扱い上の注意等に関する項目

11. 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 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。
12. 再審査期間	1994年10月5日～2000年10月4日（終了）
13. 長期投与の可否	投与期間の上限が設けられている医薬品に該当しない。
14. 厚生労働省薬価基準 掲載医薬品コード	4291005F1057
15. 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. : Abiological profile of a nonsteroidal antiandrogen, SCH13521 (4'-nitro-3'-trifluoromethyl-isobutyranilide) *Endocrinol.*, 91 : 427-437, 1972
- 2) R. Neri, et al. : Anti-androgenicity of flutamide and its metabolite Sch 16423. *Biochem. Soc. Trans.*, 7 : 565-569, 1979.
- 3) 第15改正日本薬局方 第二追補解説書 : C-356-360, 2009.
- 4) 八尋富雄他 : 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* 11(6), 1172-1176, 1995.
- 5) 阿曾佳郎他 : 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に対する治療効果第II相用量設定試験. *泌尿紀要* 39(4), 391-403, 1993.
- 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* 23 : 178-185, 1993.
- 7) 阿曾佳郎他 : 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おける第I相試験. *泌尿紀要* 39(4), 381-389, 1993.
- 8) 黒岩俊介他 : 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* 29(4), 887-897, 1995.
- 9) 黒岩俊介他 : 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* 29(4), 877-885, 1995.
- 10) 浅川紀子他 : 前立腺癌治療薬フルタミドの体内動態. *化学療法の領域* 11(7), 1418-1427, 1995.
- 11) PDR 45 EDITION P1989, 1991.
- 12) 曾根敬子他 : 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* 44(5), 523-545, 1992.
- 13) 根田公一他 : 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* 45(2), 135-140, 1993.
- 14) 和田 浩他 : 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* 45(2), 141-162, 1993.
- 15) 岡崎啓幸他 : 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* 45(2), 163-186, 1993.
- 16) 石田 茂他 : Flutamide の経口投与による雄ラットの生殖能力試験. *応用薬理* 45(2), 187-199, 1993.

2. その他の参考文献

特になし

3. 文献請求先

日本化薬株式会社 医薬事業本部 営業本部 医薬品情報センター
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
(TEL) 0120-505-282 (フリーダイヤル)

XII 参考資料

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（本剤1錠）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。
ド イ ツ	Fugere1	Essex Pharma GmBH	1983	錠剤	250mg/錠	テストステロンの影響が見られる進行性前立腺癌 治療の初期段階として、LH-RHアナログとの併用投与、またはアンドロゲン遮断を目的とした精巣切除術との併用治療。あるいは、すでにLH-RHアナログ治療を受けている患者、または精巣除去術を施行している患者への投与。抗アンドロゲン治療の効果がないか、治療への耐性はないが同種の治療が必要な患者への投与。	1回1錠、1日3回（1日量合計750mg）。なるべく食後に服用。

2010年9月現在

XIII 備考

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
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
----------	--------

日本化薬医薬品情報
<http://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2014年9月作成
ODY-10-DAI-201409-8-1-00