

# 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 2013 に準拠して作成

## 前立腺癌治療剤

劇薬、処方箋医薬品

# ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」

# ビカルタミド OD 錠 80mg 「DSEP」

BICALUTAMIDE TABLETS, OD TABLETS 「DSEP」

ビカルタミド製剤

剤形	ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」 : 錠剤（フィルムコーティング錠） ビカルタミド OD 錠 80mg 「DSEP」 : 口腔内崩壊錠（素錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」 : 1 錠中ビカルタミド 80mg を含有 ビカルタミド OD 錠 80mg 「DSEP」 : 1 錠中ビカルタミド 80mg を含有
一般名	和名：ビカルタミド（JAN） 洋名：Bicalutamide（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：2019年2月15日 薬価基準収載年月日：2019年6月14日 発売年月日：2019年6月14日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： <a href="https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php">https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php</a>

本 IF は 2019 年 6 月改訂（第 2 版）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

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。



# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ

(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 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 版、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。

- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」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 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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 2013」においては、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ある。

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、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。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	6
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	6
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	6
(1) 和 名	2	14. その他	6
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	7
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	7
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	7
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	7
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	7
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	8
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	8
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	8
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	8
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	8
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	9
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	9
(1) 外観・性状	3	(6) 治療的使用	9
(2) 溶解性	3	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)	9
(3) 吸湿性	3	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	9
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	10
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	11
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	12
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	12
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	12
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	12
(2) 製剤の物性	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	12
(3) 識別コード	4	(4) 中毒域	14
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び 安定なpH域等	4	(5) 食事・併用薬の影響	14
2. 製剤の組成	4	(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	14
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	2. 薬物速度論的パラメータ	14
(2) 添加物	4	(1) 解析方法	14
(3) その他	4	(2) 吸収速度定数	14
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(3) バイオアベイラビリティ	14
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	(4) 消失速度定数	14
5. 調製法及び溶解後の安定性	5	(5) クリアランス	15
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
7. 溶出性	5		
8. 生物学的試験法	6		

(6) 分布容積.....	15	16. その他.....	28
(7) 血漿蛋白結合率.....	15		
3. 吸 収.....	15	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	29
4. 分 布.....	15	1. 薬理試験.....	29
(1) 血液－脳関門通過性.....	15	(1) 薬効薬理試験.....	29
(2) 血液－胎盤関門通過性.....	16	(2) 副次的薬理試験.....	29
(3) 乳汁への移行性.....	16	(3) 安全性薬理試験.....	29
(4) 髄液への移行性.....	16	(4) その他の薬理試験.....	29
(5) その他の組織への移行性.....	16	2. 毒性試験.....	29
5. 代 謝.....	16	(1) 単回投与毒性試験.....	29
(1) 代謝部位及び代謝経路.....	16	(2) 反復投与毒性試験.....	30
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種.....	16	(3) 生殖発生毒性試験.....	30
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	16	(4) その他の特殊毒性.....	30
(4) 代謝物の活性の有無及び比率.....	16	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	31
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ.....	17	1. 規制区分.....	31
6. 排 泄.....	17	2. 有効期間又は使用期限.....	31
(1) 排泄部位及び経路.....	17	3. 貯法・保存条件.....	31
(2) 排泄率.....	17	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	31
(3) 排泄速度.....	17	(1) 薬局での取扱い上の留意点について.....	31
7. トランスポーターに関する情報.....	17	(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留す べき必須事項等）.....	31
8. 透析等による除去率.....	17	(3) 調剤時の留意点について.....	31
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	18	5. 承認条件等.....	31
1. 警告内容とその理由.....	18	6. 包 装.....	31
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	18	7. 容器の材質.....	31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由.....	18	8. 同一成分・同効薬.....	32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	18	9. 国際誕生年月日.....	32
5. 慎重投与内容とその理由.....	18	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	19	11. 薬価基準収載年月日.....	32
7. 相互作用.....	19	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.....	32
(1) 併用禁忌とその理由.....	19	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	32
(2) 併用注意とその理由.....	19	14. 再審査期間.....	32
8. 副作用.....	20	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	32
(1) 副作用の概要.....	20	16. 各種コード.....	32
(2) 重大な副作用と初期症状.....	20	17. 保険給付上の注意.....	32
(3) その他の副作用.....	21	<b>XI. 文 献</b> .....	33
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧.....	22	1. 引用文献.....	33
(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.....	27	2. その他の参考文献.....	33
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法.....	27	<b>XII. 参考資料</b> .....	34
9. 高齢者への投与.....	27	1. 主な外国での発売状況.....	34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	27	2. 海外における臨床支援情報.....	34
11. 小児等への投与.....	27	<b>XIII. 備 考</b> .....	35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	27	その他の関連資料.....	35
13. 過量投与.....	27		
14. 適用上の注意.....	28		
15. その他の注意.....	28		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ビカルタミドは英国ゼネカ社（現アストラゼネカ社）において創生され、世界 100 ヶ国以上で承認されている非ステロイド性の抗アンドロゲン剤である。本邦では 1999 年より前立腺癌治療剤として上市されている。

ビカルタミド錠 80mg「DSEP」及びビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」は、アストラゼネカ株式会社が製造販売しているカゾデックス錠®80mg 及びカゾデックス®OD 錠 80mg と原薬、添加物及び、製造方法、製造場所がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックであり、第一三共エスファ株式会社が平成 26 年 11 月 21 日付薬食発 1121 第 2 号に基づき承認申請を行い、2019 年 2 月に承認を取得し、2019 年 6 月より販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤はビカルタミド製剤のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic）である。
- (2) 原薬、添加物及び製造方法・製造場所はカゾデックス®錠 80mg/OD 錠 80mg と同一である。
- (3) PTP シートはピッチコントロールを行い、「製品名」「有効成分の含量」「DSEP」「錠剤識別コード」の表示を識別しやすくしている。
- (4) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に GS1 データバー\*を表示している。  
※ 錠 : 1 スリット（2 錠ごと）に 2 つの GS1 データバーを表示。  
OD 錠 : 1 錠ごとの GS1 データバーを表示。
- (5) 重大な副作用として、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、白血球減少、血小板減少、間質性肺炎、心不全、心筋梗塞が報告されている。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和 名

ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」

ビカルタミド OD 錠 80mg 「DSEP」

#### (2)洋 名

BICALUTAMIDE TABLETS 80mg 「DSEP」

BICALUTAMIDE OD TABLETS 80mg 「DSEP」

#### (3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

### 2. 一般名

#### (1)和 名（命名法）

ビカルタミド（JAN）

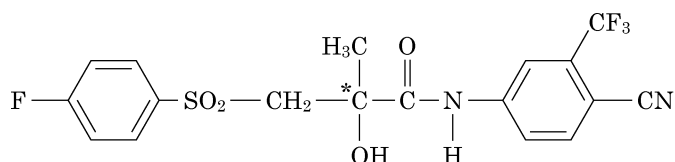
#### (2)洋 名（命名法）

Bicalutamide（JAN）

#### (3)ステム

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



\*不斉炭素

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

分子量：430.37

### 5. 化学名（命名法）

(*RS*)-*N*-[4-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-methylpropanamide (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

### 7. CAS 登録番号

90357-06-5



## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

白色の粉末である。

## (2) 溶解性

アセトン及びテトラヒドロフランに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）及びジクロロメタンに溶けにくく、水及びジエチルエーテルにほとんど溶けない。

## (3) 吸湿性

25℃/相対湿度 90%の保存条件下で、吸湿性は認められなかった。

## (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：192～197℃

## (5) 酸塩基解離定数

塩基のアミド結合と酸のヒドロキシ基の pKa は、それぞれ 1.13 と 11.89 である。

## (6) 分配係数

分配係数（log P）：2.35（水・オクタノール系）

## (7) その他の主な示性値

旋光性：ビカルタミドはラセミ体であり、旋光性を示さない

吸光度：紫外可視吸収スペクトルの吸収極大波長は 269～273nm

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	36 ヶ月	ファイバードラム中 ポリエチレン製袋	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	ファイバードラム中 ポリエチレン製袋	変化なし
苛酷試験	60℃	6 ヶ月	透明ガラス瓶（密栓）	変化なし
	25℃ 90%RH	6 ヶ月	透明ガラス瓶（開栓）	変化なし
	室温、可視光及び近紫外線 150 万 Lux・hr	—	ガラスシャーレ	変化なし

## 3. 有効成分の確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 液体クロマトグラフィー


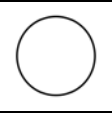
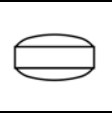


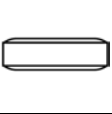
## 4. 有効成分の定量法

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、外観及び性状

販売名	有効成分	剤形	色	外形		
				直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
ビカルタミド錠 80mg「DSEP」	1錠中 ビカルタミド80mg を含有	フィルム コーティング錠	白色			
				約 7.6	約 4.3	約 206
ビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」	1錠中 ビカルタミド80mg を含有	素錠 (口腔内崩壊錠)	白色～ 微黄白色			
				約 10	約 3.0	約 300

## (2) 製剤の物性

該当資料なし

## (3) 識別コード

ビカルタミド錠 80mg「DSEP」 : EP B 80 (表面 刻印)

ビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」 : d80 EPB (表面 刻印)

d80 EPB (裏面 刻印)

## (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錠中にビカルタミドを 80mg 含有

## (2) 添加物

ビカルタミド錠 80mg「DSEP」

乳糖水和物、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 300、酸化チタン

ビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」

ヒプロメロース、カルメロースカルシウム、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、カルメロース、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、含水二酸化ケイ素、オレンジ油、ステアリン酸マグネシウム

## (3) その他

該当しない

## 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<sup>1)</sup>

最終包装製品を用いた長期保存試験（25℃、3年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、ビカルタミド錠 80mg「DSEP」及びビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

## ビカルタミド錠 80mg「DSEP」

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃	36 ヶ月	PTP 包装	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし
苛酷試験	60℃	6 ヶ月	無包装	変化なし
	25℃ 90%RH	3 ヶ月	無包装	変化なし
	25℃、白色蛍光灯 150 万 Lux・hr	—	無包装	変化なし

## ビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	36 ヶ月	PTP 包装	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヶ月	PTP 包装	変化なし
苛酷試験	40℃	3 ヶ月	褐色ガラス瓶	変化なし
	25℃ 75%RH	6 ヶ月	無包装	変化なし
	25℃、D65 ランプ 120 万 Lux・hr+ 200W・h/m <sup>2</sup> 以上	—	無包装	変化なし

## 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）

該当資料なし

## 7. 溶出性

## ビカルタミド錠 80mg「DSEP」

【方法】：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

条件：回転数 50rpm

試験液 ラウリル硫酸ナトリウム溶液

【結果】：45 分間の平均溶出率は、80%以上であった。

## ビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」

【方法】：日局一般試験法「溶出試験法パドル法」による。

条件：回転数 75rpm

試験液 1.0%ポリソルベート 80 溶液

【結果】：60 分間の平均溶出率は、70%以上であった。

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### 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

紫外線可視吸収スペクトル

##### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

##### 11. 力 価

該当しない

##### 12. 混入する可能性のある夾雑物

製剤特有の分解物は認められていない。

##### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

##### 14. その他

## V. 治療に関する項目

ビカルタミド錠 80mg「DSEP」・ビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」は臨床試験を実施していない。臨床試験成績に関する記載はカソデックス<sup>®</sup>錠 80mg・カソデックス<sup>®</sup>OD 錠 80mg のインタビューフォーム等から引用した。

### 1. 効能又は効果

前立腺癌

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤による治療は、根治療法ではないことに留意し、本剤投与 12 週後を抗腫瘍効果観察のめどとして、本剤投与により期待する効果が得られない場合、あるいは病勢の進行が認められた場合には、手術療法等他の適切な処置を考慮すること。

(設定理由)

一般に前立腺癌に対する内分泌療法は高い奏効率を示すが、もともと内分泌療法に抵抗性を有する前立腺癌が約 20%存在するといわれている。また、本剤 80mg/日投与時の前立腺癌患者に対する奏効率は、前期第Ⅱ相試験では 61.0%、後期第Ⅱ相試験では 64.4%であった<sup>2)3)</sup>。

本剤投与により期待する効果が得られない場合、あるいは病勢の進行が認められた場合には、他の適切な処置を考慮する必要がある。なお、抗腫瘍効果の観察時期は、本剤の国内外の臨床試験及び他の前立腺癌治療薬の臨床試験の投与期間を参考に 12 週後とした。

2. 本剤投与により、安全性の面から容認し難いと考えられる副作用が発現した場合は、治療上の有益性を考慮の上、必要に応じ、休薬又は集学的治療法などの治療法に変更すること。

(設定理由)

本剤投与により、安全性の面から容認し難いと考えられる副作用が発現した場合は、治療上の有益性を考慮の上、休薬又は集学的治療など治療法を変更する必要がある。なお、国内での承認時までの臨床試験における副作用による投与中止例は、197 例中 2 例であった。その内訳は、息切れ 1 例、乳房圧痛 1 例であり、これらの例ではそれぞれ投与中止後、消失または軽快が認められた<sup>2)4)</sup>。

### 2. 用法及び用量

通常、成人にはビカルタミドとして 1 回 80mg を 1 日 1 回、経口投与する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

(OD 錠のみ)

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

### 3. 臨床成績

#### (1)臨床データパッケージ

該当資料なし

## (2)臨床効果

## 1) 国内臨床試験

承認時まで国内 47 施設で総計 197 例について実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである<sup>2)3)4)5)</sup>。

試験名	投与量	投与期間	症例数	有効率(部分効果以上)
第 I 相試験	80mg/日	12 週間	3	66.6% (2/3)
前期第 II 相試験	80mg/日	12 週間	41	61.0% (25/41)
後期第 II 相試験	80mg/日	12 週間	59	64.4% (38/59)
長期投与試験	80mg/日	48 週間	26	76.9% (20/26)

2) 海外臨床試験<sup>6)</sup>

海外において、標準治療として経過観察又は根治的治療（放射線療法、前立腺全摘除術）を施行した早期前立腺癌患者 8,113 例を対象とした本剤 150mg/日による無作為化プラセボ対照二重盲検比較臨床試験が実施されている。本剤投与群全体で無増悪生存率は有意に改善した（HR=0.85、95%信頼区間 0.79-0.91、P=0.001）が、全生存率についてはプラセボ群との差は認めなかった（HR=1.01、95%信頼区間 0.94-1.09、P=0.77）。病期別解析において、限局性前立腺癌の経過観察を行った患者における本剤投与群では、統計学的な有意差はないもののプラセボ群と比較して全生存率の減少傾向が認められた（HR=1.15、95%信頼区間 1.00-1.32）（追跡期間中央値 9.7 年時点）。

注）本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は 1 日 1 回 80mg である。

## (3)臨床薬理試験

## （第 I 相試験）

前立腺癌患者（臨床病期 C、D）16 例に対して本剤を 12 週間連日投与（1 日 1 回 10～100mg）した結果、副作用は 16 例中 8 例に認められたが、いずれも軽度であった。

臨床検査値、心電図所見においても、臨床上問題となるような異常所見は認められなかった<sup>5)</sup>。

古武敏彦 他：泌尿器科紀要, 42(2), 143-153 (1996)

注）本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は 1 日 1 回 80mg である。

## (4)探索的試験

## （前期第 II 相試験）

前立腺癌患者（臨床病期 C、D）122 例に対して本剤を 1 日 1 回 50mg、80mg 及び 100mg を 12 週間投与する無作為非盲検試験を実施した。その結果、有効性、安全性において 3 群間に有意差はみられていないが、80mg 投与群の奏効率がやや高い結果であり、その推奨用量は 1 日 1 回 80mg が妥当であると判断された<sup>2)</sup>。

古武敏彦 他：泌尿器科紀要, 42(2), 155-168 (1996)

注）本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は 1 日 1 回 80mg である。

## (5)検証的試験

## 1) 無作為化並行用量反応試験

「V.3.(4)探索的試験」の項を参照

## 2) 比較試験

## （後期第 II 相試験）

前立腺癌患者（臨床病期 C、D）109 例に対して本剤 1 日 1 回 80mg とクロルマジノン酢酸エステル 1 日 2 回 100mg/日の投与期間を 12 週間として二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤は前立腺癌に対して有用な薬剤であると判断された<sup>2)</sup>。

古武敏彦 他：泌尿器外科, 9(3), 243-256 (1996)

## 3) 安全性試験

(長期投与試験)

前立腺癌患者 78 例を対象とし、本剤 1 日 1 回 50mg、80mg または 100mg の 48 週間経口投与による長期投与時の有効性及び安全性について検討した。

その結果、本剤は長期にわたる前立腺癌治療に適した薬剤と考えられた<sup>4)</sup>。

古武敏彦 他：泌尿器外科, 9(4), 343-355 (1996)

注) 本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は 1 日 1 回 80mg である。

## 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）

(国内第Ⅲ相二重盲験比較試験とその後の長期追跡調査)

未治療進行前立腺癌患者（病期 C/D）を対象に、本剤あるいはプラセボを無作為化割付し、LHRH アゴニスト（酢酸ゴセレリンあるいは酢酸リュープロレリン）との併用による効果を検討した。本剤と LHRH アゴニストと併用した群（併用療法群）とプラセボを投与した群（去勢単独群）を比較検討した主な結果は以下のとおりである<sup>7)8)9)</sup>。

	併用療法群 (n=102)	去勢治療単独群 (n=101)	P 値 (95%信頼区間)	ハザード比
PSA 正常化 <sup>※</sup> 率 (投与 12 週時)	79.4% (81/102 例)	38.6% (39/101 例)	< 0.001 (27.6-52.0)	—
PSA 正常化 <sup>※</sup> までの期間 (中央値)	8.1 週	24.1 週	< 0.001 (2.77-5.66)	3.96
奏効率 (投与 12 週時)	77.5% (79/102 例)	65.3% (66/101 例)	0.063 (-0.3-24.1)	—
TTTF <sup>※※</sup> (中央値)	117.7 週	60.3 週	< 0.001 (0.38-0.77)	0.54
TTP <sup>※※※</sup> (中央値)	未到達	96.9 週	< 0.001 (0.26-0.63)	0.40
全生存 5 年生存率	75.3%	63.4%	Cox 回帰分析： 0.0498 (0.60-0.99) Log-Rank test： 0.0425	0.78

※ : PSA ≤ 4ng/mL

※※ : TTTF : Time to treatment failure (治療成功期間)

※※※ : TTP : Time to progression (無増悪期間)

TTTF、TTP は追跡期間中央値 127 週、全生存は追跡期間中央値 5.2 年

Usami, M., et al : Prostate Cancer Prostatic Dis., 10(2), 194-201 (2007)

Akaza, H., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 34(1), 20-28 (2004)

Akaza, H., et al. : Cancer, 115(15), 3437-3445 (2009)

## 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

フルタミド、エンザルタミド、クロルマジノン酢酸エステル

## 2. 薬理作用

## (1)作用部位・作用機序

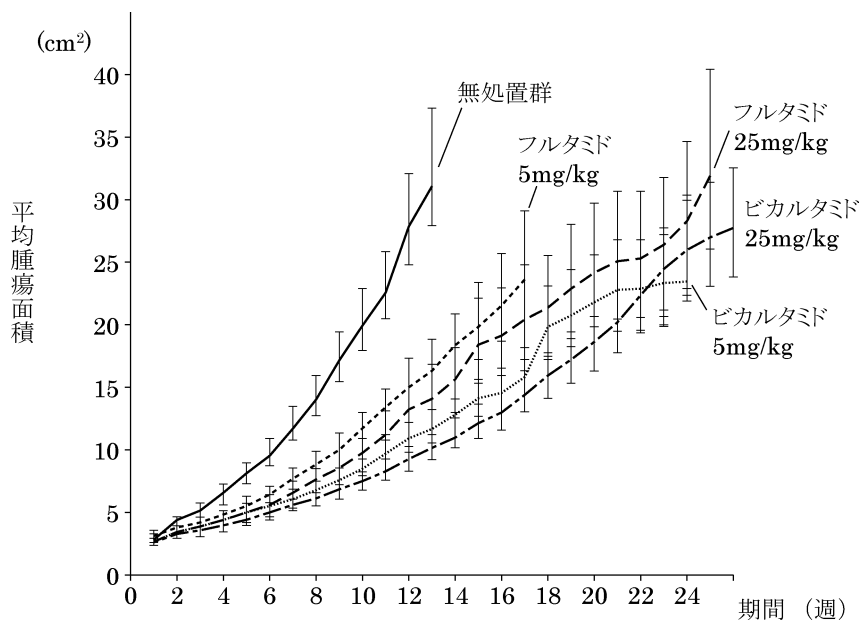
血中に分泌されるアンドロゲンの95%は、精巣で合成されるテストステロンで、5%は副腎由来のアンドロゲンである。副腎由来のアンドロゲンは非活性で、末梢組織や前立腺組織でテストステロンに変換される。前立腺組織に到達したテストステロンは、前立腺細胞内の5 $\alpha$ -還元酵素により強力なアンドロゲン活性をもつジヒドロテストステロン(DHT)に変換される。このDHTは、前立腺細胞内のアンドロゲン受容体に結合し、特定の遺伝子の転写活性を亢進させ、結果的に前立腺細胞を増殖させるための一群の蛋白が産生される。

ビカルタミドは、DHTとアンドロゲン受容体との結合を競合的に阻害することにより抗アンドロゲン作用を発揮し、アンドロゲン依存性の臓器(前立腺・精囊)及び前立腺腫瘍の細胞増殖を抑制する。

## (2)薬効を裏付ける試験成績

1) 抗腫瘍効果 (*in vivo*)

Dunning R3327 前立腺癌移植ラットに対して、ビカルタミド5及び25mg/kgをそれぞれ1日1回反復経口投与を行い、抗腫瘍効果を検討した。ビカルタミド投与群は、無処置群と比較して有意に腫瘍の増殖を抑制し、ラットの生存期間を延長させた<sup>10)</sup>。

2) 抗腫瘍効果 (*in vitro*)

ラット前立腺アンドロゲン受容体を用いた試験で、ビカルタミドは、ジヒドロテストステロン(DHT)の約50倍の濃度で合成アンドロゲン([<sup>3</sup>H]-R-1881)のアンドロゲン受容体に対する結合を50%阻害した。また、フルタミドの活性代謝物であるOH-フルタミドの約4倍のアンドロゲン受容体親和性を示した<sup>10)</sup>。



## ラット前立腺アンドロゲン受容体に対する結合作用

薬剤名	IC <sub>50</sub> (nM)	相対結合親和性
DHT	3.8	100
ビカルタミド	190	2
OH-フルタミド	700	0.5

IC<sub>50</sub> : [3H]-R-1881 を 50%置換する被験物質の濃度  
相対結合親和性 : DHT の IC<sub>50</sub> を 100%として求めた。

## (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

ビカルタミド錠 80mg「DSEP」・ビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」は薬物動態を明らかにする基礎試験や臨床試験を実施していない。本章に関する記載はカソデックス®錠 80mg・カソデックス®OD 錠 80mg のインタビューフォーム等から引用した。

## 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

次項「(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

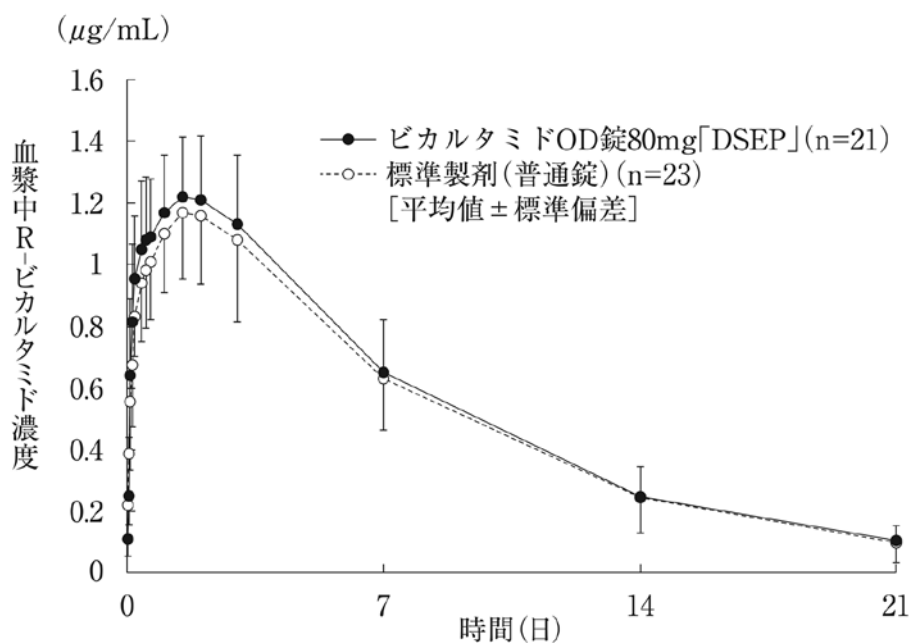
## (3)臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 健康成人男子にビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」又は標準製剤（普通錠）をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与した。R-ビカルタミド（活性体）の血漿中濃度は、投与後 36 時間に最高値を示し、消失半減期は 4.9～5.2 日であった。また、ビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」と標準製剤（普通錠）は生物学的に同等であった<sup>11)</sup>。

ビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」（水なし）及び標準製剤（普通錠）を単回経口投与したときの R-ビカルタミドの薬物動態パラメータ

	n	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (日)
ビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」	21	1.26±0.21	36.0(15.0～72.0)	286±69	4.9±1.1
標準製剤（普通錠）	23	1.21±0.23	36.0(24.0～72.0)	280±80	5.2±1.4

平均値±標準偏差 [T<sub>max</sub>は中央値（範囲）]



単回経口投与後の血漿中 R-ビカルタミド濃度推移

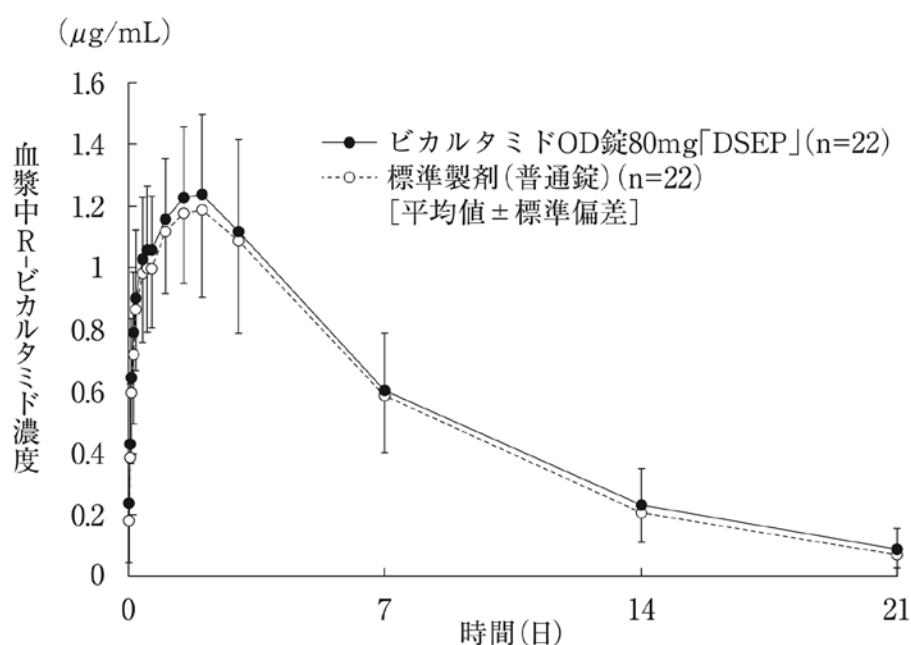
## 2) OD錠を水とともに投与したときの血漿中濃度

健康成人男子にビカルタミド OD錠 80mg「DSEP」を水とともに空腹時単回経口投与し、クロスオーバー法にて標準製剤（普通錠）と比較したところ、両製剤は生物学的に同等であった<sup>1)</sup>。

ビカルタミド OD錠 80mg「DSEP」（水と服用）及び標準製剤（普通錠）を単回経口投与したときのR-ビカルタミドの薬物動態パラメータ

	n	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (日)
ビカルタミド OD錠 80mg「DSEP」	22	1.29±0.25	36.0(5.0~72.0)	277±86	4.8±1.2
標準製剤（普通錠）	22	1.25±0.27	36.0(9.0~72.0)	262±78	4.6±0.7

平均値±標準偏差 [T<sub>max</sub>は中央値（範囲）]



単回経口投与後の血漿中 R-ビカルタミド濃度推移

## 3) 前立腺癌患者における血漿中濃度

前立腺癌患者にビカルタミド 80mg を食後に単回経口投与したところ、投与後 6、12、24 時間の血漿中 R-ビカルタミド（活性体）濃度はほぼ一定（1.5~1.7 $\mu\text{g/mL}$ 、n=3）であった<sup>5)</sup>。

単回経口投与後の R-ビカルタミドの血漿中濃度（ng/mL）

投与 6 時間後	投与 12 時間後	投与 24 時間後
1507±214	1651±123	1537±236

平均±S.E. n=3

前立腺癌患者にビカルタミド 80mg を 1 日 1 回食後に反復経口投与したところ、血漿中 R-ビカルタミド濃度は、約 8 週で定常状態（18 $\mu\text{g/mL}$  n=37）に達した<sup>2)</sup>。

反復経口投与時の血漿中濃度推移から推定したみかけの消失半減期は 8.4 日であった<sup>5)</sup>。なお、定常状態における血漿中 S-ビカルタミド（非活性体）濃度は R-ビカルタミド濃度の 1% 以下であった。

連続経口投与時の R-ビカルタミドの血漿中濃度（ng/mL）

投与 4 週間後 (n=39)	投与 8 週間後 (n=37)	投与 12 週間後 (n=37)
15905±808	18311±1022	18683±1453

平均±S.E.

## (4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響（外国人データ）<sup>12)</sup>

外国人健康男性 15 例に対し、無作為クロスオーバー試験にてビカルタミド 50mg（注：本剤の承認された 1 回用量は 80mg）を単回経口投与し、空腹時又は食後の血中濃度推移をみた。その結果、各条件において活性体である R-ビカルタミドの時間-血中濃度曲線下面積（AUC）、最高血中濃度到達時間（T<sub>max</sub>）、血中濃度消失半減期に有意な差はなく、ビカルタミドの生物学的利用率に対する食事による臨床上的影響はなかった。

## (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)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数<sup>11)</sup>

<参考：動物>

*in situ* において、ラット腸管ループ内に 1.45 μg/mL の濃度でビカルタミドの生理食塩水溶液を注入し、ビカルタミドの腸管吸収速度を測定した結果を下記に示す。

	吸収速度定数 (hr <sup>-1</sup> )
空腸上部	2.98
空腸下部	2.77
回腸下部	2.11
結腸	1.16
平均（小腸）	2.62

(3)バイオアベイラビリティ<sup>13)</sup>

<参考：動物>

雌雄ラットにビカルタミド（1、10、50、250mg/kg）を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティ（%）を下記に示す。

（単回、経口投与）

投与量	1mg/kg	10mg/kg	50mg/kg	250mg/kg
雄性ラット	72.0	71.5	35.7	10.4
雌性ラット	87.5	72.9	30.2	12.0

雄性イヌにビカルタミドの錠剤（0.1、2.5、10 及び 100mg/kg）を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティ（%）を下記に示す。

（単回、経口投与）

投与量	0.1mg/kg	2.5mg/kg	10mg/kg	100mg/kg
雄性イヌ	100	66.5±4.0	57.9±15.7	30.7±4.9

## (4)消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス<sup>13)</sup>

## ＜参考：動物＞

雌雄ラットに <sup>14</sup>C-ビカルタミド (0.5、2.0mg/kg) を単回静脈内投与したときのクリアランス (mL/min/kg) を下記に示す。

投与量	0.5mg/kg	2.0mg/kg
雄性ラット	0.80	0.79
雌性ラット	0.67	0.61

雄性イヌに <sup>14</sup>C-ビカルタミドを単回経口投与 (0.1mg/kg) 及び単回静脈内投与 (0.25、2.5 mg/kg) したときのクリアランス ( $\mu$  L/min/kg) を下記に示す。

投与量	0.1mg/kg (単回、経口)	0.25mg/kg (単回、静注)	2.5mg/kg (単回、静注)
雄性イヌ	74.4±6.6	82.5±2.6	54.6±9.2

(6) 分布容積<sup>13)</sup>

## ＜参考：動物＞

雌雄ラットに <sup>14</sup>C-ビカルタミド(0.5、2.0mg/kg)を単回静脈内投与したときの分布容積(L/kg)を下記に示す。

投与量	0.5mg/kg	2.0mg/kg
雄性ラット	1.23	1.33
雌性ラット	1.12	1.29

雄性イヌに <sup>14</sup>C-ビカルタミドを単回経口投与 (0.1mg/kg) 及び単回静脈内投与 (0.25、2.5 mg/kg) したときの分布容積 (L/kg) を下記に示す。

投与量	0.1mg/kg (単回、経口)	0.25mg/kg (単回、静注)	2.5mg/kg (単回、静注)
雄性イヌ	0.874±0.033	1.19±0.14	0.852±0.194

(7) 血漿蛋白結合率<sup>13)</sup>

## ＜参考：海外＞

*in vitro*におけるヒト血漿蛋白結合率 (ラセミ体) は 96%であった。

3. 吸 収<sup>12) 14)</sup>

## ＜参考：動物＞

吸収部位：小腸及び大腸 (ラット)

吸収率：経口投与時と静脈内投与時の尿中排泄率を比較し算出したシアノ基標識 <sup>14</sup>C-ビカルタミドの吸収率は約 80%であった (ラット、マウス、ウサギ)。

4. 分 布<sup>15)</sup>

## (1) 血液—脳関門通過性

## ＜参考：動物＞

<sup>3</sup>H-ビカルタミドを雄性ラットに静注し、各組織における投与 1、5、10 時間後放射能濃度を測定したところ、大脳皮質、視床下部における濃度は、投与後 10 時間にわたり、血清中濃度と比較して低く、本剤は血液-脳関門を通過しにくいことが示唆された。

## (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

<参考：動物>

<sup>3</sup>H-ビカルタミドを雄性ラットに静注し、血清、下垂体前葉、視床下部、大脳皮質、肺、肝臓、腎臓、精巣、前立腺、精嚢及び脾臓における投与 1、5、10 時間後の組織内放射能濃度を測定した。その結果、大脳皮質、視床下部を除く組織において、血清中より高い濃度が認められ、特に肝臓・腎臓等において高濃度に分布した。

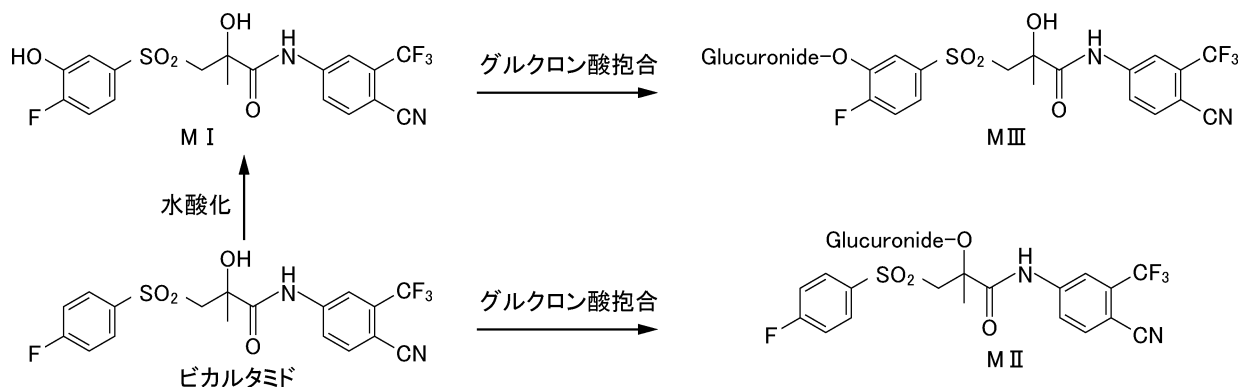
## 5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路<sup>16)</sup>

<参考：海外>

ビカルタミドは肝臓で高率に代謝され、ヒトにおける本剤の代謝は、水酸化及びグルクロン酸抱合であった。血漿中には未変化体が、尿中には未変化体のグルクロン酸抱合体及び水酸化体のグルクロン酸抱合体が、糞中には未変化体及び水酸化体が認められた。ビカルタミド 50mg 経口投与後 9 日目までの累積尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 36%及び 43%であった。

代謝経路（ヒト）

(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種<sup>17)</sup>

本薬は *in vitro* 試験で、チトクローム P450 酵素（CYP3A4）を阻害し、またそれより程度は低いですが、他のチトクローム P450 酵素（CYP2C9、2C19、2D6）に対しても阻害作用を示すとの報告がある。海外臨床試験において、ビカルタミド 150mg まで投与された患者で、アンチピリン代謝に関与するチトクローム P450 酵素に対しほとんど影響は認められていない。ビカルタミドは臨床の場で通常併用される薬剤とは相互作用を示す可能性は低いと考えられる。

## (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

<参考：動物>

ビカルタミド水酸化体の抗アンドロゲン活性は、ビカルタミドに比し明らかに低かった（ラット、*in vivo*）。

## (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

「VII.6.排泄.(3)排泄速度」の項を参照

## (2) 排泄率

「VII.6.排泄.(3)排泄速度」の項を参照

(3) 排泄速度<sup>16)</sup>

<参考：海外>

健康成人男子 5 例に対し、<sup>14</sup>C-ビカルタミド 50mg を単回経口投与したとき、投与後 9 日までに投与量の 36% が尿中に、43% が糞中に排泄された。総回収率は約 80%であったが、これはビカルタミドの血漿からの消失速度が遅いことによると考えられた。

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

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）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 小児 [本薬の薬理作用に基づき、男子小児の生殖器官の正常発育に影響を及ぼす恐れがある。また、本薬の毒性試験（ラット）において、雌性ラットで子宮の腫瘍性変化が認められている。]
3. 女性 [本薬の毒性試験（ラット）において、子宮の腫瘍性変化及び雄児の雌性化が報告されている。]

（解 説）

1. 本剤の投与により過敏症状を呈した患者では再投与により症状が再発するおそれがある。
2. 本剤は、小児に対して使用経験がなく、安全性は確立していない。本剤は、抗アンドロゲン作用により、男子小児の生殖器官の正常発育に影響を及ぼす恐れがある。本剤の毒性試験では、雄ラットの投与試験において生殖器の萎縮が認められている。また、雌ラットの2年間の経口投与試験においては、子宮に腫瘍性変化が認められている<sup>18)</sup>。
3. 本剤は、女性に対して使用経験がなく、安全性は確立していない。本剤の毒性試験では、雌ラットの2年間の経口投与試験において、子宮に腫瘍性変化が認められている。また、ラット周産期及び授乳期投与試験において、雄出生児の雌性化が認められている<sup>18)</sup>。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 本剤による治療は、根治療法ではないことに留意し、本剤投与12週後を抗腫瘍効果観察のめどとして、本剤投与により期待する効果が得られない場合、あるいは病勢の進行が認められた場合には、手術療法等他の適切な処置を考慮すること。
2. 本剤投与により、安全性の面から容認し難いと考えられる副作用が発現した場合は、治療上の有益性を考慮の上、必要に応じ、休薬又は集学的治療法などの治療法に変更すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

（OD錠のみ）

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

肝障害のある患者 [本剤は肝臓ではほぼ完全に代謝を受けるため、定常状態時の血中濃度が高くなる可能性がある。]



## (解 説)

本剤は主に肝臓で代謝される<sup>16)</sup>ため、肝障害患者に対して投与した場合、代謝の遅延により、血中濃度が高くなる可能性がある。

海外における臨床報告では、軽度から中等度の肝障害を有する患者（肝硬変、脂肪肝など）にビカルタミド 50mg を単回経口投与したところ、対照群（肝障害なし）と比較して、消失半減期などの薬物動態に差は認められなかったとの報告があるが<sup>19)</sup>、一方、肝障害の患者 14 例（重度の肝障害患者 4 例を含む）に、ビカルタミド 150mg を投与したところ、対照群と比較して消失半減期が 1.75 倍に延長したと報告されている<sup>20)</sup>。

注) 本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は 1 日 1 回 80mg である。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

## 2. 重要な基本的注意

- (1) 外国の臨床試験において、本剤投与例で本剤との関連性が否定できなかった前立腺癌以外の死亡例が報告されている。そのうち心・循環器系疾患による死亡は 9%未満であり、その主な死因は心不全、心筋梗塞、脳血管障害等であった。これら外国の臨床試験で報告された心・循環器系疾患による死亡率は、対照の去勢術群（16%未満）より低く、高齢者で一般に予期される死亡率の範囲内であったが、本剤を投与する場合は十分に観察を行い、慎重に投与すること。
- (2) 本剤は内分泌療法剤であり、がんに対する薬物療法について十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤による治療が適切と判断される患者についてのみ使用すること。

## 7. 相互作用

## 3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 を阻害する。

## (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

## 3. 相互作用

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
クマリン系抗凝血薬 ワルファリン等	クマリン系抗凝血薬の作用を増強するおそれがある。 プロトロンビン時間を測定する、又は、トロンボテストを実施するなど、血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ、凝固能の変動に注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	<i>in vitro</i> 試験で蛋白結合部位においてワルファリンと置換するとの報告がある。
トルブタミド	トルブタミドの作用を増強するおそれがある。 但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、 <i>in vitro</i> 試験でトルブタミドの代謝を阻害した。
デキストロメトルファン	デキストロメトルファンの作用を増強するおそれがある。 但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、 <i>in vitro</i> 試験でデキストロメトルファンの代謝を阻害した。
主に CYP3A4 によって代謝される薬物 カルバマゼピン、シクロスポリン、トリアゾラム等	主に CYP3A4 によって代謝される薬物の作用を増強するおそれがある。 但し、相互作用に関する報告症例はない。	本剤は、 <i>in vitro</i> 試験で CYP3A4 によるテストステロン 6β-水酸化酵素活性を阻害した。

（解 説）

クマリン系抗凝血薬：

本剤の血漿蛋白結合率は高く、約 96%と報告されている（*in vitro*）<sup>13)</sup>。また、*in vitro* 試験で本剤は蛋白結合部位においてワルファリンと置換するとの報告がある。このため、本剤が血漿蛋白と結合したワルファリンと置換し、遊離のワルファリンを増加させ、抗凝血作用を増強させる可能性が考えられる<sup>21)</sup>。

承認時までの国内臨床試験では、2 例にて本剤とワルファリンが併用されていたが、このうち 1 例において、投与前と比較してプロトロンビン時間の延長が認められた。また、海外臨床試験でも、ワルファリン投与中の患者に本剤を投与した際、プロトロンビン時間が変動した例が認められている。

トルブタミド：

本剤とトルブタミドとの相互作用に関する臨床報告はないが、*in vitro* 試験で本剤がヒトチトクローム P450 によるトルブタミドの代謝を阻害することが認められている。

デキストロメトルファン：

本剤とデキストロメトルファンとの相互作用に関する臨床報告はないが、*in vitro* 試験で本剤がヒトチトクローム P450 によるデキストロメトルファンの代謝を阻害することが認められている。

主に CYP3A によって代謝される薬物：

本剤と CYP3A4 で代謝される薬物との相互作用に関する臨床報告はないが、*in vitro* 試験で本剤は CYP3A4 によるテストステロン 6β-水酸化酸素活性を阻害するとの報告があるため、主に CYP3A4 で代謝される薬物を併用注意薬として設定した。

## 8. 副作用

### (1)副作用の概要

#### 4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。  
（頻度は先発品の添付文書による）

### (2)重大な副作用と初期症状

#### 4. 副作用

##### (1) 重大な副作用

- 1) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（0.5%未満）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、 $\gamma$ -GTP、LDH の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的な肝機能検査の実施を考慮するとともに、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。
- 2) 白血球減少、血小板減少（0.5%未満）：白血球減少、血小板減少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。
- 3) 間質性肺炎（0.1%未満）：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するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 心不全、心筋梗塞（0.1%未満）：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。

(解 説)

**劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（0.5%未満）**

劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTP、LDHの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

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

本剤投与後は、定期的な肝機能検査の実施を考慮するとともに、観察を十分に行うこと。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。

**白血球減少、血小板減少（0.5%未満）**

白血球減少の初期症状：のどの痛み、発熱、口内炎、からだがだるい等

血小板減少の初期症状：出血しやすい（歯ぐきの出血・鼻血など）、出血が止まりにくい、あおあざができる等

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。

**間質性肺炎（0.1%未満）**

初期症状：呼吸困難、乾性咳嗽、発熱等

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。

**心不全、心筋梗塞（0.1%未満）**

心不全、心筋梗塞があらわれることがある。

初期症状：労作時の息切れ、易疲労感、下腿浮腫等の全身うっ血症状、胸痛、ショック等

本剤投与後は、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。

**(3)その他の副作用**

4. 副作用		5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満
(2) その他の副作用				
内 分 泌	乳房腫脹		乳房圧痛、ほてり	
生 殖 器			勃起力低下	
肝 臓			AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、LDH 上昇	
泌 尿 器			腎機能障害（クレアチニン上昇、BUN 上昇）、血尿	夜間頻尿
皮 膚			そう痒、発疹、発汗	皮膚乾燥、脱毛、多毛、光線過敏症
精 神 神 経 系			性欲減退、頭痛、めまい、不眠	抑うつ状態、傾眠
循 環 器				心電図異常
消 化 器			便秘、食欲不振、下痢、悪心、嘔吐	口渇、消化不良、鼓腸放屁、腹痛
筋・骨格系				胸痛、骨盤痛
過 敏 症				血管浮腫、蕁麻疹
そ の 他			貧血、浮腫、総コレステロール上昇、中性脂肪上昇、倦怠感	無力症、疲労、高血糖、体重増加・減少、さむけ

## (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度一覧表（ビカルタミド「DSEP」は臨床試験を実施していない。以下はカソデックス®の承認時及び使用成績調査を引用した）

承認時及び使用成績調査における総症例 3,927 例中 951 例（24.2%）に副作用が認められた。主な副作用の内訳は、乳房腫脹 211 件（5.4%）、乳房圧痛 193 件（4.9%）、AST (GOT) 上昇 162 件（4.1%）、ALT (GPT) 上昇 150 件（3.8%）、Al-P 上昇 118 件（3.0%）、LDH 上昇 89 件（2.3%）、ほてり 88 件（2.2%）、 $\gamma$ -GTP 上昇 84 件（2.1%）、総コレステロール上昇 52 件（1.3%）、勃起力低下 44 件（1.1%）であった。（再審査終了時）

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (1999年 5月～2005年 2月)	合計
調査症例数	197	3730	3927
副作用等の発現症例数	138	813	951
副作用等の発現件数	310	1483	1793
副作用等の発現症例率	70.05%	21.80%	24.22%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症及び寄生虫症	0 (0.00)	4 (0.11)	4 (0.10)
鼻咽頭炎	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
肺炎	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
尿路感染	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
頸部膿瘍	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
血液及びリンパ系障害	0 (0.00)	40 (1.07)	40 (1.02)
貧血	0 (0.00)	38 (1.02)	38 (0.97)
播種性血管内凝固	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
出血性素因	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
代謝及び栄養障害	1 (0.51)	31 (0.83)	32 (0.81)
食欲不振	0 (0.00)	11 (0.29)	11 (0.28)
高コレステロール血症	0 (0.00)	9 (0.24)	9 (0.23)
高K血症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
高尿酸血症	1 (0.51)	1 (0.03)	2 (0.05)
食欲減退	0 (0.00)	4 (0.11)	4 (0.10)
高脂血症	0 (0.00)	6 (0.16)	6 (0.15)
精神障害	11 (5.58)	34 (0.91)	45 (1.15)
抑うつ気分	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
うつ病	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
不眠症	0 (0.00)	4 (0.11)	4 (0.10)
リビドー減退	11 (5.58)	27 (0.72)	38 (0.97)
神経系障害	1 (0.51)	24 (0.64)	25 (0.64)
味覚消失	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
脳出血	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
脳梗塞	0 (0.00)	5 (0.13)	5 (0.13)
頸腕症候群	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
痴呆	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
浮動性めまい	0 (0.00)	8 (0.21)	8 (0.20)
頭部不快感	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
頭痛	0 (0.00)	4 (0.11)	4 (0.10)
知覚過敏	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
感覚障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
傾眠	1 (0.51)	0 (0.00)	1 (0.03)
会話障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (1999年 5月～2005年 2月)	合計
眼障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
眼痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
心臓障害	0 (0.00)	12 (0.32)	12 (0.31)
狭心症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
心房粗動	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
心不全	0 (0.00)	3 (0.08)	3 (0.08)
心筋梗塞	0 (0.00)	3 (0.08)	3 (0.08)
動悸	0 (0.00)	5 (0.13)	5 (0.13)
血管障害	20 (10.15)	73 (1.96)	93 (2.37)
潮紅	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
高血圧	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
起立性低血圧	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
ほてり	20 (10.15)	68 (1.82)	88 (2.24)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.51)	5 (0.13)	6 (0.15)
喘息	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
息詰まり	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
呼吸困難	1 (0.51)	0 (0.00)	1 (0.03)
間質性肺疾患	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
肺水腫	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
胃腸障害	3 (1.52)	48 (1.29)	51 (1.30)
腹痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
上腹部痛	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
便秘	2 (1.02)	5 (0.13)	7 (0.18)
下痢	0 (0.00)	6 (0.16)	6 (0.15)
十二指腸潰瘍	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
変色便	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
胃潰瘍	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
胃炎	0 (0.00)	6 (0.16)	6 (0.15)
胃腸出血	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
軟便	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
悪心	0 (0.00)	14 (0.38)	14 (0.36)
胃不快感	1 (0.51)	6 (0.16)	7 (0.18)
舌障害	1 (0.51)	0 (0.00)	1 (0.03)
上部消化管出血	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
嘔吐	0 (0.00)	5 (0.13)	5 (0.13)
肝胆道系障害	0 (0.00)	42 (1.13)	42 (1.07)
肝機能異常	0 (0.00)	31 (0.83)	31 (0.79)
肝障害	0 (0.00)	11 (0.29)	11 (0.28)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (1999年 5月～2005年 2月)	合計
皮膚及び皮下組織障害	3 (1.52)	37 (0.99)	40 (1.02)
薬疹	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
皮膚乾燥	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
湿疹	0 (0.00)	4 (0.11)	4 (0.10)
顔面浮腫	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
多汗症	0 (0.00)	8 (0.21)	8 (0.20)
寝汗	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
そう痒症	2 (1.02)	9 (0.24)	11 (0.28)
発疹	1 (0.51)	5 (0.13)	6 (0.15)
蕁麻疹	0 (0.00)	3 (0.08)	3 (0.08)
全身紅斑	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
全身性そう痒症	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
爪甲縦裂症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
骨格筋系及び結合組織障害	0 (0.00)	11 (0.29)	11 (0.28)
関節痛	0 (0.00)	5 (0.13)	5 (0.13)
背部痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
骨痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
関節腫脹	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
筋力低下	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
筋痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
筋骨格硬直	0 (0.00)	4 (0.11)	4 (0.10)
腎及び尿路障害	1 (0.51)	11 (0.29)	12 (0.31)
排尿困難	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
血尿	1 (0.51)	1 (0.03)	2 (0.05)
多尿	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
腎不全	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
尿失禁	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
腎機能障害	0 (0.00)	6 (0.16)	6 (0.15)
生殖系及び乳房障害	120 (60.91)	173 (4.64)	293 (7.46)
乳房圧痛	95 (48.22)	98 (2.63)	193 (4.91)
女性化乳房	98 (49.75)	113 (3.03)	211 (5.37)
乳頭痛	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
勃起不全	10 (5.08)	34 (0.91)	44 (1.12)
全身障害及び投与局所様態	3 (1.52)	38 (1.02)	41 (1.04)
胸痛	1 (0.51)	1 (0.03)	2 (0.05)
悪寒	1 (0.51)	0 (0.00)	1 (0.03)
死亡	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
疲労	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
異常感	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
熱感	0 (0.00)	6 (0.16)	6 (0.15)
歩行障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
倦怠感	0 (0.00)	17 (0.46)	17 (0.43)
浮腫	0 (0.00)	3 (0.08)	3 (0.08)
末梢性浮腫	0 (0.00)	5 (0.13)	5 (0.13)
発熱	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
口渇	1 (0.51)	1 (0.03)	2 (0.05)

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (1999年 5月～2005年 2月)	合計
臨床検査	36(18.27)	413(11.07)	449(11.43)
ALT (GPT) 増加	9(4.57)	141(3.78)	150(3.82)
A/G 比異常	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
AST (GOT) 増加	7(3.55)	155(4.16)	162(4.13)
血中アマラーゼ増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血中ビリルビン増加	1(0.51)	21(0.56)	22(0.56)
血中コレステロール増加	4(2.03)	48(1.29)	52(1.32)
血中CPK増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血中クレアチニン増加	0(0.00)	11(0.29)	11(0.28)
血中ブドウ糖増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血中LDH増加	2(1.02)	87(2.33)	89(2.27)
血中K増加	0(0.00)	4(0.11)	4(0.10)
血圧上昇	1(0.51)	1(0.03)	2(0.05)
血中Na減少	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
血中トリグリセリド増加	5(2.54)	30(0.80)	35(0.89)
血中尿素増加	1(0.51)	26(0.70)	27(0.69)
血中尿酸増加	0(0.00)	5(0.13)	5(0.13)
C-反応性蛋白増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
胸部X線異常	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
心電図T波逆転	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
好酸球数増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
γ-GTP増加	2(1.02)	82(2.20)	84(2.14)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.51)	2(0.05)	3(0.08)
ヘマトクリット減少	2(1.02)	13(0.35)	15(0.38)
ヘマトクリット増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
ヘモグロビン減少	1(0.51)	14(0.38)	15(0.38)
肝機能検査値異常	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
リンパ球数減少	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
単球数増加	3(1.52)	0(0.00)	3(0.08)
好中球数増加	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
血小板数減少	3(1.52)	9(0.24)	12(0.31)
赤血球数減少	1(0.51)	16(0.43)	17(0.43)
赤血球数増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
体重増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
白血球数減少	1(0.51)	7(0.19)	8(0.20)
白血球数増加	4(2.03)	5(0.13)	9(0.23)
血小板数増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
尿潜血陽性	0(0.00)	4(0.11)	4(0.10)
尿中蛋白陽性	2(1.02)	5(0.13)	7(0.18)
トランスアミナーゼ上昇	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血中Al-P増加	7(3.55)	111(2.98)	118(3.00)

(MedDRA Ver7.1 によりコーディング)

## 副作用発現頻度一覧表（カソデックス®の市販後臨床試験）

未治療進行前立腺癌患者を対象に、本剤あるいはプラセボを無作為化割付し、LHRH アゴニスト（酢酸ゴセレリンあるいは酢酸リュープロレリン）との併用による効果を検討した。本剤と LHRH アゴニストと併用した群（併用療法群）とプラセボを投与した群（去勢単独群）の安全性を検討した結果、両群間に差は認められなかった。（本剤の服薬期間中央値：106.1 週）

	併用療法群 (n=102)		去勢単独群 (n=101)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
いずれかの群で5例以上に認められた有害事象及び副作用 発現症例(%)				
鼻咽頭炎	29 (28.4)	1 (1.0)	26 (25.7)	1 (1.0)
ほてり	18 (17.6)	17 (16.7)	34 (33.7)	33 (32.7)
背部痛	16 (15.7)	2 (2.0)	13 (12.9)	3 (3.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	12 (11.8)	7 (6.9)	8 (7.9)	3 (3.0)
貧血	11 (10.8)	9 (8.8)	7 (6.9)	6 (5.9)
血中Al-P 増加	11 (10.8)	11 (10.8)	6 (5.9)	5 (5.0)
関節痛	10 (9.8)	2 (2.0)	6 (5.9)	0 (0.0)
そう痒症	10 (9.8)	1 (1.0)	3 (3.0)	0 (0.0)
γ-GTP増加	9 (8.8)	5 (4.9)	6 (5.9)	4 (4.0)
ALP (GPT) 増加	8 (7.8)	3 (2.9)	14 (13.9)	10 (9.9)
AST (GOT) 増加	8 (7.8)	4 (3.9)	13 (12.9)	11 (10.9)
体重増加	8 (7.8)	6 (5.9)	3 (3.0)	3 (3.0)
湿疹	8 (7.8)	5 (4.9)	3 (3.0)	1 (1.0)
便秘	7 (6.9)	1 (1.0)	12 (11.9)	1 (1.0)
高血圧	6 (5.9)	4 (3.9)	7 (6.9)	0 (0.0)
末梢性浮腫	6 (5.9)	3 (2.9)	5 (5.0)	5 (5.0)
浮動性めまい	6 (5.9)	2 (2.0)	4 (4.0)	0 (0.0)
悪心	6 (5.9)	0 (0.0)	3 (3.0)	1 (1.0)
下痢	5 (4.9)	1 (1.0)	4 (4.0)	0 (0.0)
頭痛	5 (4.9)	1 (1.0)	4 (4.0)	2 (2.0)
白内障	5 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
脊椎症	5 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
感覚減退	5 (4.9)	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)
肺炎	5 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
白血球数増加	5 (4.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
多汗	5 (4.9)	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	4 (3.9)	3 (2.9)	5 (5.0)	2 (2.0)
肝機能異常	2 (2.0)	1 (1.0)	7 (6.9)	6 (5.9)



## (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

## 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 9. 高齢者への投与

## 5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者と非高齢者において血漿中濃度及び副作用の発現に差はみられていない。しかし、一般に高齢者では、心・循環器系の機能が低下していることが多く、心・循環器系の有害事象の発現頻度が若年層より高いため、高齢者への投与の際には患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

3. 女性 [本薬の毒性試験（ラット）において、子宮の腫瘍性変化及び雄児の雌性化が報告されている。]

## 11.小児等への投与

## 【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

2. 小児 [本薬の薬理作用に基づき、男子小児の生殖器官の正常発育に影響を及ぼす恐れがある。また、本薬の毒性試験（ラット）において、雌性ラットで子宮の腫瘍性変化が認められている。]

## 12.臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13.過量投与

## ＜参考＞

[米国 PDR から引用]

ビカルタミド 200mg/day までの投与量の長期臨床試験が行われ、この用量における忍容性を疑わせる所見はなかった。生命にかかわると考えられる過量投与の症状をきたすビカルタミドの単回投与量は明確になっていない。特別な解毒剤はない。過量投与に対する処置としては対症療法を行う。ビカルタミドの過量投与の管理として、患者の意識があれば、催吐させてもよい。過量投与患者においては、複数の薬物を服用している可能性があることを留意する必要がある。ビカルタミドは蛋白結合率が高く、代謝を受けるため、透析は有用でないと考えられる。バイタルサインを頻繁に監視し、患者を十分に観察するなど一般的な補助療法が適応される。

[英国 DATASHEET から引用]

現在のところ臨床におけるビカルタミドの過量投与は、報告されていない。

特別な解毒剤はない。過量投与に対する処置としては対症療法を行う。ビカルタミドは蛋白結合率が高く、尿中に未変化体として回収されないため、透析は有用でないと考えられる。バイタルサインを頻繁に監視するなど一般的な補助療法が適応される。

14. 適用上の注意

6. 適用上の注意

(1) 服用時（OD錠のみ）：

- 1) OD錠は舌の上に乗せて唾液を浸潤させ舌で軽くつぶすことにより崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 2) OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

(2) 薬剤交付時：

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

15. その他の注意

7. その他の注意

外国において、呼吸困難が発現したとの報告がある。

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

ビカルタミド錠 80mg「DSEP」・ビカルタミド OD 錠 80mg「DSEP」は薬理や毒性等を明らかにする非臨床試験を実施していない。本章に関する記載はカソデックス®錠 80mg・カソデックス®OD 錠 80mg のインタビューフォーム等から引用した。

## 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

一般薬理試験

一般薬理試験として一般症状及び中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸器系、循環器系、消化器系、水及び電解質代謝、内分泌系、血液凝固系、免疫系に対する作用を検討し、次表の試験項目において本剤の作用が認められた。

試験項目	動物	実験方法	実験結果
自律神経系及び平滑筋	モルモット (回腸)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-5</sup> M の高濃度で、ムスカリン受容体に対し弱い拮抗作用を示した。
	ラット (胃底条片)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-5</sup> M の高濃度で、5-HT <sub>1</sub> 受容体に対し拮抗作用及び弱い作動作用を示した。
	モルモット (気管鎖)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-5</sup> M の高濃度で、β <sub>2</sub> -アドレナリン受容体に対し弱い作動作用を示した。
	マウス (輸精管)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-5</sup> M の高濃度で、α <sub>1</sub> -アドレナリン受容体に対し拮抗作用を示し、α <sub>2</sub> -アドレナリン受容体に対し弱い作動作用を示した。
循環器系 ・ 血圧・心拍数 ・ 心電図	無麻酔イヌ	14日間 経口投与	50mg/kg 経口投与で、心拍数の増加、P-R 間隔の短縮が認められた。
消化器系 ・ 炭末輸送能	マウス	単回経口投与	50mg/kg 経口投与で、炭末輸送能がわずかに増加した。
内分泌系	妊娠ラット	妊娠 9、10 日目に投与	50mg/kg 経口投与で、5 匹中 2 匹にて妊娠が中断し、弱い流産誘発作用が示唆された。

(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

動物	性別	投与経路	概略致死量 (mg/kg)
マウス	雌雄	経口	>2,000
		腹腔内	>2,000
ラット	雌雄	経口	>2,000
		腹腔内	>2,000
イヌ	雄	経口	>2,000

(2)反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットに 25、100、500mg/kg/日を 4 週間経口投与したところ、毒性学的異常は認められず、無毒性量は 500mg/kg/日であった。全用量群で本薬の薬理作用に起因した前立腺、精囊の萎縮性変化などが認められ、本薬の酵素誘導作用に起因した肝臓重量の増加、軽度の肝臓機能検査値の変化などが認められた。これらの変化は、休薬により回復性が認められた。イヌに 25、75、150mg/kg/日を 6 週間経口投与したところ、全用量群で心電図変化 (P-R 間隔の短縮) 及び心拍数の増加が認められ、無毒性量は 25mg/kg/日未満であった。本薬の抗アンドロゲン作用及び酵素誘導作用に起因した変化も全用量群で認められた。

2) 慢性毒性

ラットに 5、15、75mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与したところ、全用量群で本薬の薬理作用に起因した前立腺、精囊の萎縮性変化などが認められ、15、75mg/kg/日投与群で本薬の酵素誘導作用に起因した肝臓重量の増加などが認められた。全用量群で良性甲状腺腺腫及び精巣間質細胞腫の発生が認められた。75mg/kg/日投与群で、24 週間の休薬期間終了時に子宮腺癌の発生が認められた。イヌに 1、2.5、50mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与したところ、2.5、50mg/kg/日投与群で心電図変化 (P-R 間隔の短縮) が認められた。心臓に病理組織学的変化は認められず、心電図変化は休薬により回復した。本薬の抗アンドロゲン作用に起因した変化が全用量群で認められ、酵素誘導作用に起因した変化が 50mg/kg/日投与群で認められた。

(3)生殖発生毒性試験

雄性ラットに 0.25、5、250mg/kg/日投与したところ、5、250mg/kg/日投与群で交尾能・授精能の低下が認められた。ラットの器官形成期に 0.1、1、10、250mg/kg/日を経口投与したところ、10、250mg/kg/日を投与した母体から生まれた雄出生児において、肛門-生殖結節距離の減少により示される雌性化がみられた。ラットの周産期及び授乳期に 0.1、1、10、250mg/kg/日を経口投与したところ、10、250mg/kg/日投与群の雄出生児において、肛門-生殖結節距離の減少、尿道下裂などの雌性化、生殖能の著しい低下が認められた。

(4)その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモット及びその血清を用い、全身性アナフィラキシー試験、受身皮膚アナフィラキシー試験及び接触感作性試験によって抗原性を観察したが、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

2) 変異原性

細菌、酵母及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験、ラット及びマウスを用いた *in vivo* 試験で、変異原性は認められなかった。

3) がん原性

マウスを用いた 2 年間のがん原性試験 (5、15、75mg/kg/日) において、75mg/kg/日投与群の雄性マウスに肝細胞癌の増加が認められた。雄性マウスにおける肝臓腫瘍に対する無毒性量は 15mg/kg/日と推定された。ラットを用いた 2 年間のがん原性試験 (5、15、75mg/kg/日) において、甲状腺、子宮及び精巣に腫瘍性変化が認められた。良性甲状腺腫瘍の発現は、本薬の酵素誘導作用による甲状腺ホルモンクリアランスの促進に起因するものと考えられた。子宮腫瘍及び精巣間質細胞腫は本薬の薬理作用に起因するものと考えられた。

4) 局所刺激性

ウサギを用いた皮膚及び眼刺激性試験において、局所刺激性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：

ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」 : 3年

ビカルタミド OD 錠 80mg 「DSEP」 : 3年

（安定性試験結果に基づく）

## 3. 貯法・保存条件

ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」 : 室温保存

ビカルタミド OD 錠 80mg 「DSEP」 : 室温保存

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：あり

「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

(3)調剤時の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」の項を参照

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包 装

ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」	:	(PTP)	30 錠	
			100 錠	
			28 錠	(14 錠×2)
ビカルタミド OD 錠 80mg 「DSEP」	:	(PTP)	30 錠	
			100 錠	

## 7. 容器の材質

PTP 包装 : 錠 : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔

OD 錠 : ポリプロピレン・環状ポリオレフィンフィルム、アルミニウム箔

化粧箱 : 紙

## X. 管理的事項に関する項目

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カゾデックス®錠 80mg、カゾデックス®OD錠 80mg（アストラゼネカ株式会社）

同効薬：抗アンドロゲン薬（フルタミド、クロルマジノン酢酸エステル等）

### 9. 国際誕生年月日

該当資料なし

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ビカルタミド錠 80mg「DSEP」	2019年2月15日	23100AMX00208000
ビカルタミド OD錠 80mg「DSEP」	2019年2月15日	23100AMX00209000

### 11. 薬価基準収載年月日

2019年6月14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

該当しない

### 14. 再審査期間

該当しない

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

### 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
ビカルタミド錠 80mg「DSEP」	126715001	4291009F1276	622671501
ビカルタミド OD錠 80mg「DSEP」	126714301	4291009F2124	622671401

### 17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料 (安定性)
- 2) 古武敏彦 他 : 泌尿器科紀要, 42(2), 155-168 (1996)
- 3) 古武敏彦 他 : 泌尿器外科, 9(3), 243-256 (1996)
- 4) 古武敏彦 他 : 泌尿器外科, 9(4), 343-355 (1996)
- 5) 古武敏彦 他 : 泌尿器科紀要, 42(2), 143-153 (1996)
- 6) Iversen, P. : BJU International, 105(8)1074-1081(2010)
- 7) Usami, M., et al. : Prostate Cancer Prostatic Dis., 10(2), 194-201(2007)
- 8) Akaza, H., et al. : Jpn. J. Clin. Oncol., 34(1), 20-28 (2004)
- 9) Akaza, H., et al. : Cancer, 115(15), 3437-3445 (2009)
- 10) Furr, B. J. A., et al. : Excerpta. Med. Int. Cong. Series, 1064, 157-175 (1994)
- 11) 鷺尾兼敏 他 : 医学と薬学, 70(2), 277-284(2013)
- 12) Cockshott, I. D., et al. : Biopharm. Drug Dispos., 18(6), 499-507 (1997)
- 13) Cockshott, I. D., et al. : Xenobiotica , 21(10), 1347-1355 (1991)
- 14) Boyle, G. W., et al. : Xenobiotica , 23(7), 781-798 (1993)
- 15) Freeman, S. N., et al. : Br. J. Cancer, 60(5), 664-668 (1989)
- 16) McKillop, D., et al. : Xenobiotica , 23(11), 1241-1253 (1993)
- 17) Kaisary A, et al. : Anti-Cancer Drugs.1996; 7:54-59
- 18) Iswaran, T. J., et al. : J. Toxicol. Sci., 22(2), 75-88 (1997)
- 19) Cockshott, I. D., et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 36(4), 339-343 (1993)
- 20) Furr, B. J. A., et al. : Hormone Dependent Cancer, Pasqualini, J. R. And Katzenellenbogen, B. S. (Eds) , Marcel Dekker, New York, 397-424 (1996)
- 21) Blackledge, G. R. P. : European Urology, 31(Suppl.2), 30-39 (1997)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 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

該当資料なし

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-100-601