

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

前立腺癌治療剤

劇薬、処方箋医薬品

日本薬局方 ビカルタミド錠

ビカルタミド錠 80mg「DSEP」

BICALUTAMIDE TABLETS「DSEP」

ビカルタミド口腔内崩壊錠

ビカルタミドOD錠 80mg「DSEP」

BICALUTAMIDE OD TABLETS「DSEP」

剤 形	ビカルタミド錠 80mg「DSEP」：フィルムコーティング錠 ビカルタミドOD錠 80mg「DSEP」：素錠（口腔内崩壊錠）
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（日局）80mg ビカルタミドOD錠 80mg「DSEP」：1錠中ビカルタミド（日局）80mg
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	製造販売承認年月日：2019年2月15日
薬価基準収載・販売開始年月日	薬価基準収載年月日：2019年6月14日 販売開始年月日：2019年6月14日
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： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本IFは2023年7月改訂（第2版）の電子添文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－

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、「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 は日常業務の要請を受けて、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ぬ。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。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関する周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
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	4
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	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 効能	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
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 ¹⁾	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関する注意	8
5. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移	13
2. 薬物速度論的パラメータ	15
3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
4. 吸収	16
5. 分布	17
6. 代謝	17
7. 排泄	18

8. トランスポーターに関する情報	18
9. 透析等による除去率	18
10. 特定の背景を有する患者	18
11. その他	18
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能又は効果に関する注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関する注意とその理由	19
5. 重要な基本的注意とその理由	19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	20
7. 相互作用	21
8. 副作用	22
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
10. 過量投与	24
11. 適用上の注意	24
12. その他の注意	24
IX. 非臨床試験に関する項目	25
1. 薬理試験	25
2. 毒性試験	25
X. 管理的事項に関する項目	27
1. 規制区分	27
2. 有効期間	27
3. 包装状態での貯法	27
4. 取扱い上の注意	27
5. 患者向け資材	27
6. 同一成分・同効薬	27
7. 国際誕生年月日	27
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	27
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	27
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
11. 再審査期間	28
12. 投薬期間制限に関する情報	28
13. 各種コード	28
14. 保険給付上の注意	28
XI. 文 献	29
1. 引用文献	29
2. その他の参考文献	29
XII. 参考資料	30
1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	30
XIII. 備 考	31
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	31
2. その他の関連資料	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビカルタミド製剤は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ソデックス®錠80mg及びカソデックス®OD錠80mgと原薬、添加剤及び製法等がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックである。第一三共エスファ株式会社が薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき承認申請を行い、2019年2月に承認を取得、2019年6月より販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ビカルタミドは、前立腺腫瘍組織のアンドロゲン受容体に対するアンドロゲンの結合を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。なお、ビカルタミドの抗アンドロゲン活性は実質的にR体によるものであった。
なお、臨床上、ビカルタミドの投与の中止により一部の患者でAWS(antiandrogen withdrawal syndrome)をみることがある。（「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照）
- (2) 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、心筋梗塞が設定されている。（「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 原薬、添加剤及び製法等は、カソデックス®錠80mg及びカソデックス®OD錠80mgとそれぞれ同一である。
(「I.1.開発の経緯」の項を参照)
- (2) 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」の表示を識別し易くしている。
- (3) 薬剤取り違え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。

4. 適正使用に関する周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

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

ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」

ビカルタミドOD錠 80mg 「DSEP」

(2)洋名

BICALUTAMIDE TABLETS 「DSEP」

BICALUTAMIDE OD TABLETS 「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)

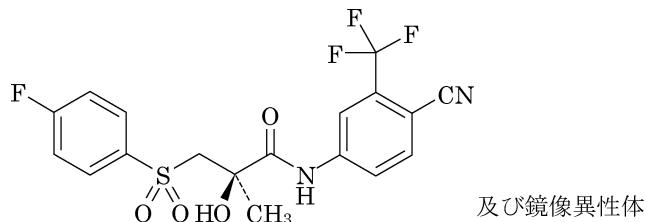
(2)洋名(命名法)

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



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₈H₁₄F₄N₂O₄S

分子量 : 430.37

5. 化学名(命名法)又は本質

(2RS)-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

該当資料なし

III. 有効成分に関する項目

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

白色の粉末又は結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

(2)溶解性

本品はアセトンに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3)吸湿性

25°C/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°C

(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：アセトン溶液(1→100)は旋光性を示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

測定項目：性状、確認試験、融点、水分、含量、結晶形、分解生成物

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C 60%RH	36 カ月	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°C 75%RH	6 カ月	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°C	6 カ月	透明ガラス瓶(密栓)	変化なし
	25°C 90%RH	6 カ月	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、定量法

確認試験法：日本薬局方「ビカルタミド」の確認試験法による。

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法又はATR法)

定量法：日本薬局方「ビカルタミド」の定量法による。

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

ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」：フィルムコーティング錠

ビカルタミド OD80mg 「DSEP」：素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			直径 (mm)	厚さ (mm)	質量 (mg)
ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」	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」	素錠 (口腔内崩壊錠)	白色～ 微黄白色			
			約 10	約 3.0	約 300

(3) 識別コード

ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」 : EP B 80 (刻印)

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

(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	有効成分	添加剤
ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」	1錠中 ビカルタミド（日局）80mg	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」	1錠中 ビカルタミド（日局）80mg	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 热量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力 値

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雜物

製剤特有の分解物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」

測定項目：性状、確認試験、溶出性、含量、分解生成物、水分（水分は、長期保存試験及び加速試験のみ測定）

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C	36 カ月	PTP 包装	変化なし
加速試験	40°C 75%RH	6 カ月	PTP 包装	変化なし
苛 酷 試 験	60°C	6 カ月	無包装	変化なし
	25°C 90%RH	3 カ月	無包装	変化なし
	25°C、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」

測定項目：性状、確認試験、溶出性、崩壊性、含量（確認試験は、長期保存試験及び加速試験のみ測定）

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C 60%RH	36 カ月	PTP 包装	変化なし
加速試験	40°C 75%RH	6 カ月	PTP 包装	変化なし
苛 酷 試 験	40°C	3 カ月	褐色ガラス瓶	変化なし
	25°C 75%RH	6 カ月	無包装	変化なし
	25°C、D65 ランプ 120 万 Lux·hr+ 200W·h/m ² 以上	—	無包装	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 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。

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

該当資料なし

(2)包 装

〈ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」〉

(PTP) 100錠 (10錠×10)

〈ビカルタミドOD錠 80mg 「DSEP」〉

(PTP) 100錠 (10錠×10)

(3)予備容量

該当しない

(4)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

個 裝 箱： 紙

11.別途提供される資材類

該当資料なし

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. 効能又は効果に関する注意

5. 効能又は効果に関する注意

5.1 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。

5.2 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。

解説：

5.1 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、ビカルタミド 80mg/日投与時の前立腺癌患者に対する奏効率は、先発品の前期第Ⅱ相試験では 61.0%、先発品の後期第Ⅱ相試験では 64.4% であった^{2,3)}。

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、先発品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。

5.2 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、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、先発品の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^{2,4)}。

3. 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。

4. 用法及び用量に関する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

17.1.1 国内臨床試験

承認時までに前立腺癌患者（病期 C/D）を対象として国内 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^{2,3,4,5)}。

試験名	投与量	投与期間	症例数	有効率（部分奏功以上）
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)

副作用は、ビカルタミドの承認用量（80mg/日）において、第 I 相試験で 3 例中 3 例（100.0%）に認められ、主な副作用は、乳房圧痛（66.7%）、乳房腫脹（33.3%）、ほてり（33.3%）であった。前期第 II 相試験では 41 例中 25 例（61.0%）に認められ、主な副作用は、乳房圧痛（41.5%）、乳房腫脹（36.6%）、ほてり（12.2%）等であった。後期第 II 相試験では 59 例中 38 例（64.4%）に認められ、主な副作用は、乳房圧痛（33.9%）、乳房腫脹（33.9%）、性欲減退（11.9%）等であった。長期投与試験では 26 例中 12 例（46.2%）に認められ、主な副作用は、乳房腫脹（38.5%）、乳房圧痛（34.6%）等であった。（承認時）

また、未治療進行前立腺癌患者（病期 C/D）を対象としたビカルタミドと LH-RH アゴニストとの併用療法と LH-RH アゴニスト単独療法を比較した国内第 III 相二重盲検比較試験の成績は次のとおりである。

	ビカルタミド及び LH-RH アゴニスト併用	LH-RH アゴニスト単独	P 値 (95%信頼区間)	ハザード比
PSA 正常化 ^{注1)} 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 ^{注1)} までの期間（中央値）	8.1 週	24.1 週	<0.001 (2.77-5.66)	3.96
奏功率 (投与 12 週時)	77.5% (77/102 例)	65.3% (66/101 例)	0.063 (-0.3-24.1)	
TTTF ^{注2)} (中央値)	117.7 週	60.3 週	<0.001 (0.38-0.77)	0.54
TTP ^{注3)} (中央値)	未到達	96.9 週	<0.001 (0.26-0.63)	0.40

注 1) PSA \leq 4ng/mL

注 2) TTTF : Time to treatment failure (治療成功期間)

注 3) TTP : Time to progression (無増悪期間)

本試験において、副作用はビカルタミド及び LH-RH アゴニスト併用療法群で 66.7% に認められ、主な副作用は、ほてり（16.7%）、血中アルカリフィオスファターゼ増加（10.8%）、貧血（8.8%）等であった^{6,7)}。

17.1.2 海外臨床試験

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 例を対象としたビカルタミド 150mg/日^{注4)}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。ビカルタミド投与群全体で無増悪生存率は有意に改善した（HR=0.79、95%信頼区間 0.73-0.85、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=0.99、95%信頼区間 0.91-1.09、P=0.89）。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ビカルタミド投与群では、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=1.16、95%信頼区間 0.99-1.37）（追

V. 治療に関する項目

跡期間中央値 7.4 年時点)。ビカルタミド投与群で認められた主な有害事象は、乳房痛 (73.6%、2962/4022 例) 及び女性化乳房 (68.8%、2766/4022 例) 等であった⁸⁾。

注 4) 本邦における承認用法用量は 80mg/日である。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

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

該当資料なし

(7)その他

該当資料なし

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

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

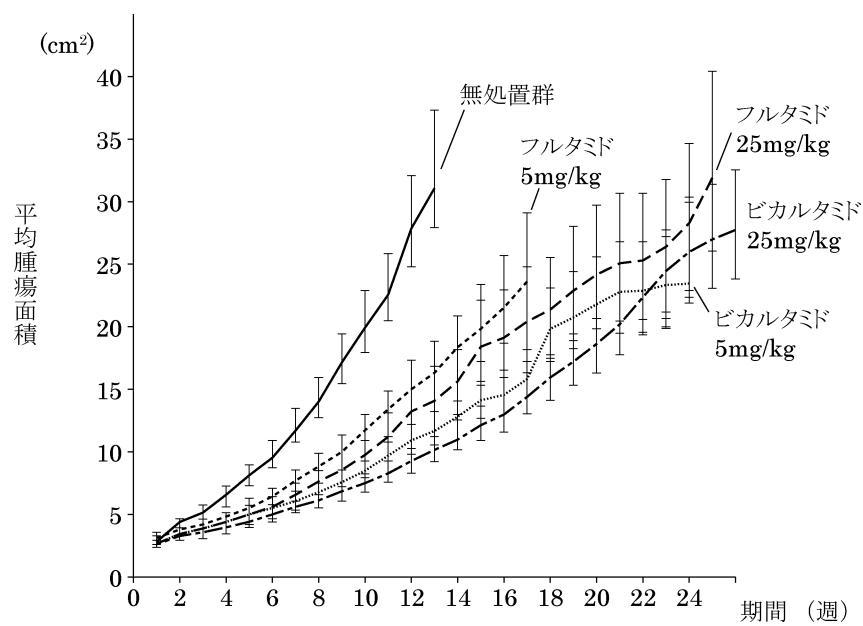
(1)作用部位・作用機序

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 5α -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。また、血漿中テストステロン及びLHの上昇の程度はごく僅かであった⁹⁾。



2) アンドロゲン受容体との結合能 (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([³H]-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⁹⁾。

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 ₅₀ (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

IC₅₀ : [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 IC₅₀ 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

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

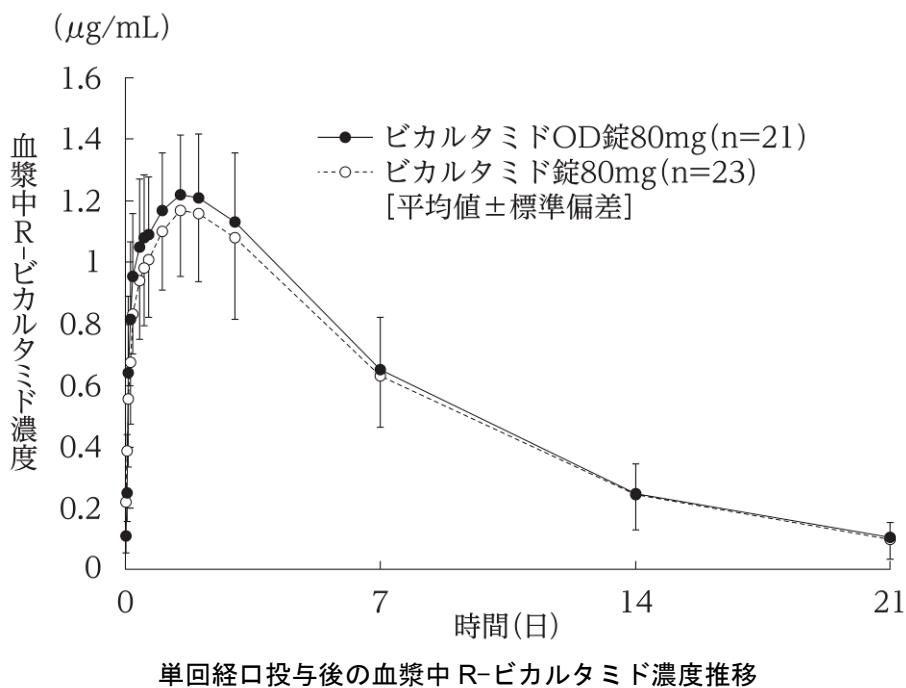
1) 健康成人における血漿中濃度

健康成人男子にビカルタミド錠 80mg 又はビカルタミド OD 錠 80mg (水なし) 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、ビカルタミド錠と OD 錠は生物学的に同等であった¹⁰⁾。

ビカルタミド錠 80mg 及びビカルタミド OD 錠 80mg (水なし) 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 _{max} (μ g/mL)	T _{max} (hr)	AUC _∞ (μ g·h/mL)	t _{1/2} (日)
ビカルタミド錠 80mg	23	1.21±0.23	36.0(24.0～72.0)	280±80	5.2±1.4
ビカルタミド OD 錠 80mg	21	1.26±0.21	36.0(15.0～72.0)	286±69	4.9±1.1

平均値±標準偏差 [T_{max}は中央値 (範囲)]



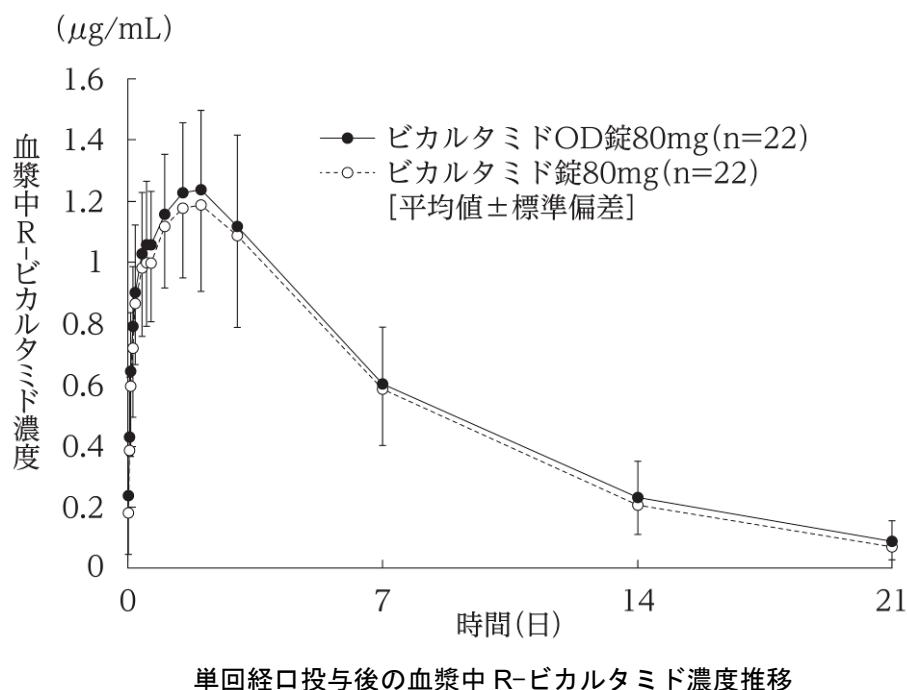
2) OD 錠を水とともに投与したときの血漿中濃度

健康成人男子にビカルタミド OD 錠 80mg 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ビカルタミド錠 80mg と比較したところ、両製剤は生物学的に同等であった¹⁰⁾。

ビカルタミド錠 80mg 及びビカルタミド OD 錠 80mg (水と服用) 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	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	AUC _∞ (μ g·h/mL)	t _{1/2} (日)
ビカルタミド錠 80mg	22	1.25±0.27	36.0(9.0~72.0)	262±78	4.6±0.7
ビカルタミド OD 錠 80mg	22	1.29±0.25	36.0(5.0~72.0)	277±86	4.8±1.2

平均値±標準偏差 [Tmaxは中央値 (範囲)]



3) 前立腺癌患者における血漿中濃度

i) 単回経口投与

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 μ g/mL、n=3) であった²⁾。

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±235
平均±S.E. n=3		

ii) 反復投与

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 μ g/mL n=37) に達した²⁾。

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²⁾。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) 性別の影響

該当資料なし

5) 腎機能障害患者への投与

反復投与時の血漿中濃度は、年齢あるいはクレアチニンクリアランスとの間に相関関係を示さなかった¹¹⁾（外国人データ）。

6) 肝障害患者への投与

肝機能障害患者では、R-ビカルタミドの消失半減期が長くなる傾向が認められている¹²⁾（外国人データ）。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事

該当資料なし

2) 併用薬

「VIII.7.相互作用」の項を参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

<参考：ラット>¹³⁾

*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 ⁻¹)
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)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

<参考：ラット及びイヌ>¹⁴⁾

雌雄ラットに ¹⁴C-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

VII. 薬物動態に関する項目

雄性イヌに ^{14}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 ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{kg}$) 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

(5)分布容積

該当資料なし

＜参考：ラット＞¹⁴⁾

雌雄ラットに ^{14}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
雄ラット	1.23	1.33
雌ラット	1.12	1.29

雄性イヌに ^{14}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, 2.5mg/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

(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)吸収部位

該当資料なし

＜参考：ラット＞¹³⁾

小腸及び大腸

(2)吸収率

該当資料なし

＜参考：ラット、マウス、ウサギ＞¹⁵⁾

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 ^{14}C -ビカルタミドの吸収率は約 80% であった。

5. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>¹⁶⁾

³H-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) 隨液への移行性

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>¹⁶⁾

³H-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、視床下部をのぞく組織において、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。

(6) 血漿蛋白結合率

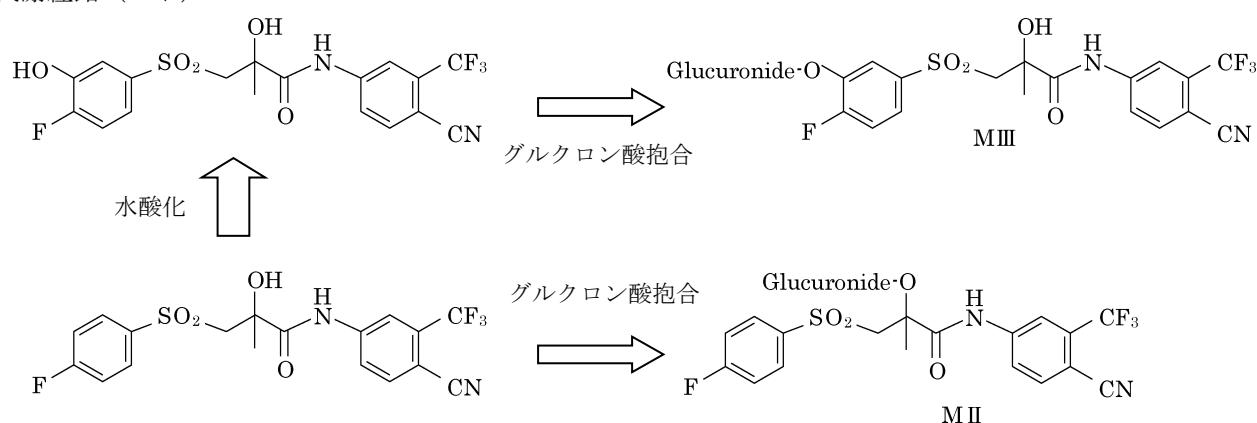
in vitro におけるヒト血漿蛋白結合率（ラセミ体）は 96% であった¹⁴⁾（外国人データ）。

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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¹⁷⁾（外国人データ）。

代謝経路（ヒト）



VII. 薬物動態に関する項目

(2)代謝に関する酵素(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

＜参考：ラット＞

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*）。

7. 排 泌

(1)排泄部位及び経路

健康成人男子 5 例に対し、¹⁴C-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¹⁷⁾（外国人データ）。

(2)排泄率

「VII.7.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

「VII.7.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

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

16.6.1 年齢及び腎機能の影響

反復投与時の血漿中濃度は、年齢あるいはクレアチニンクリアランスとの間に相関関係を示さなかった¹¹⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害患者では、R-ビカルタミドの消失半減期が長くなる傾向が認められている¹³⁾（外国人データ）。

[9.3 参照]

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。〕

2.3 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：2.1 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。

2.2 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¹⁸⁾。

2.3 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¹⁸⁾。

3. 効能又は効果に関する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関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

8.1 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。

8.2 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。

8.3 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的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。〔11.1.1 参照〕

解説：

8.3 「VIII. 8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項を参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(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

本剤は肝臓で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。[16.6.2 参照]

解説：

9.3 本剤は主に肝臓で代謝される¹⁷⁾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¹⁹⁾、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²⁰⁾。

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

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊娠

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

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。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が、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。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 を阻害する。 [16.7 参照]

(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
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、シクロスボリン、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 6 β -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¹⁴⁾ (*in vitro*)。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²¹⁾。先発品の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、先発品の海外臨床試験でも、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、先発品の *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、先発品の *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、先発品の *in vitro* 試験で本剤は CYP3A4 によるテストステロン 6 β -水酸化酵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²¹⁾。

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 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎、AST、ALT、Al-P、 γ -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。 [8.3 参照]

11.1.2 白血球減少（1.0%）、血小板減少（1.9%）

11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）

11.1.4 心不全、心筋梗塞（いずれも頻度不明）

解説：

11.1.1 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、AST、ALT、Al-P、 γ -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、恶心・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。

11.1.2 白血球減少、血小板減少

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。

11.1.3 間質性肺炎

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。

11.1.4 心不全、心筋梗塞

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つ血症状、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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
内分泌	乳房腫脹(44.7%)、乳房圧痛(46.6%)、ほてり			
生殖器	勃起力低下			
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、	γ -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		傾眠	頭痛、めまい、不眠、抑うつ状態
循環器			心電図異常	
消化器		便秘	口渴	食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、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		総コレステロール上昇、中性脂肪上昇	さむけ	貧血、浮腫、倦怠感、無力症、疲労、高血糖、体重増加・減少

注) 副作用頻度は承認時までの国内臨床試験を基に集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

設定されていない

＜参考＞

〔米国 PDR よりの引用〕

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 よりの引用〕

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。

11.適用上の注意

14.1 薬剤交付時

＜製剤共通＞

14.1.1 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。

＜OD 錠＞

14.1.2 本剤は舌の上にの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。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

解説：

14.1.1 一般的留意事項として記載している。本剤には PTP (Press Through Package) 包装の仕様があるので、日薬連第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。近年 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ので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

12.その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

外国において、呼吸困難が発現したとの報告がある。

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

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ビカルタミド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^{-5} 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^{-5} M の高濃度で、5-HT ₁ 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^{-5} M の高濃度で、 β_2 -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^{-5} M の高濃度で、 α_1 -アドレナリン受容体に対し拮抗作用を示し、 α_2 -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。

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。全用量群でビカルタミドの薬理作用に起因した前立腺、精嚢の萎縮性変化などが認められ、ビカルタミド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。ビカルタミド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 カ月間経口投与したところ、全用量群でビカルタミドの薬理作用に起因した前立腺、精嚢の萎縮性変化などが認められ、15, 75mg/kg/日投与群でビカルタミド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 カ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变化は認められず、心電図変化は休薬により回復した。ビカルタミド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)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

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、ビカルタミド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ビカルタミドの薬理作用に起因するものと考えられた。

(5)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。

(6)局所刺激性試験

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。

(7)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。

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

有効期間：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：「XIII.2.その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カソデックス®錠 80mg、カソデックス®OD錠 80mg（アストラゼネカ株式会社）
同 効 薬：フルタミド 等

7. 国際誕生年月日

1995年2月23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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ビカルタミド錠 80mg「DSEP」	2019年2月15日	23100AMX00208000	2019年6月14日	2019年6月14日
ビカルタミドOD錠 80mg「DSEP」	2019年2月15日	23100AMX00209000	2019年6月14日	2019年6月14日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

11.再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

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。

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 (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」	4291009F1276	4291009F1276	1267150010102 (PTP) 100錠 (10錠×10)	622671501
ビカルタミドOD錠 80mg 「DSEP」	4291009F2124	4291009F2124	1267143010102 (PTP) 100錠 (10錠×10)	622671401

販売名	包装	GS1 コード		
		調剤包装コード	販売包装単位コード	元梱包装コード
ビカルタミド錠 80mg 「DSEP」	(PTP) 100錠	04987081782086	14987081188670	24987081188677
ビカルタミドOD錠 80mg 「DSEP」	(PTP) 100錠	04987081782109	14987081188717	24987081188714

14.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：安定性に関する資料
- 2) 古武敏彦 ほか：泌尿器科紀要.1996; 42(2), 155-168
- 3) 古武敏彦 ほか：泌尿器外科.1996; 9(3), 243-256
- 4) 古武敏彦 ほか：泌尿器外科.1996; 9(4), 343-355
- 5) 古武敏彦 ほか：泌尿器科紀要.1996; 42(2), 143-153
- 6) Usami M, et al. : Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007 ; 10 (2) : 194-201
- 7) Akaza H, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2004 ; 34 (1) : 20-28
- 8) McLeod D G, et al. : BJU Int. 2006 ; 97 (2) : 247-254
- 9) Furr, B. J. A., et al. : Excerpta. Med. Int. Cong. Series, 1064, 157-175 (1994)
- 10) 鶯尾兼寿ほか：医学と薬学. 2013 ; 70 (2) : 277-284
- 11) Cockshott I D, et al. : Eur Urol 1990 ; 18 (Suppl 3) : 10-17
- 12) Furr B J A, et al. : Hormone Dependent Cancer, Pasqualini, J.R. and Katzenellenbogen, B.S. (Eds) , Marcel Dekker, New York. 1996 ; 397-424
- 13) Cockshott, I. D., et al. : Biopharm. Drug Dispos., 18(6), 499-507 (1997)
- 14) Cockshott, I. D., et al. : Xenobiotica , 21(10), 1347-1355 (1991)
- 15) Boyle, G. W., et al. : Xenobiotica , 23(7), 781-798 (1993)
- 16) Freeman, S. N., et al. : Br. J. Cancer, 60(5), 664-668 (1989)
- 17) McKillop, D., et al. : Xenobiotica , 23(11), 1241-1253 (1993)
- 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

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)粉碎

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

- ・オーソライズド・ジェネリック医薬品（AG）をご存じですか？
- ・読めばわかる！「オーソライズド・ジェネリック（AG）」
- ・ビカルタミド錠・OD錠「DSEP」を服用される患者さんとご家族の方へ
- ・前立腺がん治療を受ける患者さんとご家族の方へ（冊子）
- ・ビカルタミド錠・OD錠「DSEP」を服用される方へ（冊子）
- ・ビカルタミド錠・OD錠「DSEP」用C-ガードの使用方法
- ・ビカルタミド錠80mg「DSEP」用C-ガード

第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔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
〒103-0027 東京都中央区日本橋 2-13-12
TEL:0120-100-601