

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 2013 に準拠して作成

前立腺癌治療剤

ビカルタミド錠80mg「NP」

ビカルタミドOD錠80mg「ニプロ」

BICALUTAMIDE TABLETS, OD TABLETS

剤形	錠 80mg「NP」 OD 錠 80mg「ニプロ」	錠剤（フィルムコーティング錠） 錠剤（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	1錠中 ビカルタミド 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 薬価基準収載・発売年月日	ビカルタミド錠 80mg「NP」 製造販売承認年月日：2009年 1月 14日 薬価基準収載年月日：2009年 5月 15日 発売年月日：2009年 5月 15日 ビカルタミドOD錠 80mg「ニプロ」 製造販売承認年月日：2016年 2月 15日 薬価基準収載年月日：2016年 6月 17日 発売年月日：2016年 6月 17日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL:0120-226-898 FAX:06-6375-0177 医療関係者向けホームページ http://www.nipro.co.jp/	

本 I F は 2017 年 5 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

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

I F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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F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I F記載要領2008が策定された。

I F記載要領2008では、I F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-I F）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-I Fが提供されることとなった。

最新版のe-I F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（<http://www.info.pmda.go.jp/>）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-I F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-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI F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、I F記載要領の一部改訂を行いI F記載要領2013として公表する運びとなった。

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

【I F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。
- ②I F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「I F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。

[I Fの作成]

- ①I F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。
②I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのI F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，「I F記載要領2013」と略す）により作成されたI F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。

[I Fの発行]

- ①「I F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，「I F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I Fが改訂される。

3. I Fの利用にあたって

「I F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I F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，I Fの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やI F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，I F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，I F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，I F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

I F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。I F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，I F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. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 4
2. 製剤の組成 4
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 5
5. 調製法及び溶解後の安定性 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 6
7. 溶出性 6
8. 生物学的試験法 13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 13
10. 製剤中の有効成分の定量法 13
11. 力価 13
12. 混入する可能性のある夾雑物 13
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 13
14. その他 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 15
2. 用法及び用量 15
3. 臨床成績 15

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 17
2. 薬理作用 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 18
2. 薬物速度論的パラメータ 20
3. 吸収 21
4. 分布 21
5. 代謝 22
6. 排泄 22
7. トランスポーターに関する情報 22
8. 透析等による除去率 22

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 23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 23
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 23
5. 慎重投与内容とその理由 23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 23
7. 相互作用 24
8. 副作用 24
9. 高齢者への投与 26
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 26
11. 小児等への投与 26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 26
13. 過量投与 26
14. 適用上の注意 26
15. その他の注意 26
16. その他 26

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 27
2. 毒性試験 27

X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	28	14. 再審査期間	29
2. 有効期間又は使用期限	28	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
3. 貯法・保存条件	28	16. 各種コード	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	28	17. 保険給付上の注意	30
5. 承認条件等	28	XI. 文献	
6. 包装	28	1. 引用文献	31
7. 容器の材質	29	2. その他の参考文献	31
8. 同一成分・同効薬	29	XII. 参考資料	
9. 国際誕生年月日	29	1. 主な外国での発売状況	32
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	29	2. 海外における臨床支援情報	32
11. 薬価基準収載年月日	29	XIII. 備考	
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	29	その他の関連資料	33
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及び その内容	29		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ビカルタミドは、ステロイド骨格を持たない細胞質アンドロゲン受容体の拮抗薬である¹⁾。

1錠中にビカルタミドを80mg含有するビカルタミド錠80mg「NP」は、ニプロファーマ(株)が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2009年1月に承認を取得、2009年5月に販売を開始した。2014年2月には、製造販売承認をニプロ(株)が承継した。

また、1錠中にビカルタミドを80mg含有するビカルタミドOD錠80mg「ニプロ」は、ニプロ(株)がビカルタミド口腔内崩壊錠としては初の後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2016年2月に承認を取得、2016年6月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

○ビカルタミドは、男性ホルモンの作用発現を抑え、アンドロゲン依存性臓器(前立腺・精囊)及び前立腺腫瘍の細胞増殖を抑制する非ステロイド性の抗アンドロゲン剤である。

○臨床的には、1日1回投与で前立腺癌に有用性が認められている。

○(ビカルタミドOD錠80mg「ニプロ」)

水なしでの服用も可能な口溶けのよい口腔内崩壊錠であり、十分な硬度(85N)を有する。また、オレンジ風味で甘味のある製剤である。

PTPシートには、「一般名・剤形・含量・屋号」を1錠ごとに表示し、また「GS1コード・識別コード」を1スリットごとに表示した。

○重大な副作用としては、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、心筋梗塞があらわれることがある(頻度不明)。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名 : ビカルタミド錠 80mg 「NP」

ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」

(2) 洋 名 : BICALUTAMIDE TABLETS

BICALUTAMIDE OD TABLETS

(3) 名称の由来 : ビカルタミド錠 80mg 「NP」

有効成分であるビカルタミドに剤形及び含量を記載し、社名である NIPRO から「NP」を付した。

ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」

有効成分であるビカルタミドに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

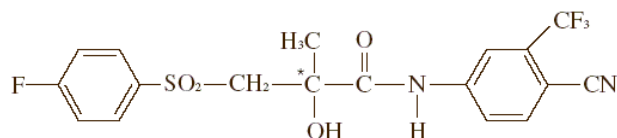
2. 一般名

(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 : 不明

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)

(*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

該当資料なし

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～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

アセトン又は *N, N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：190～195℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

メタノール溶液（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

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

4. 有効成分の定量法

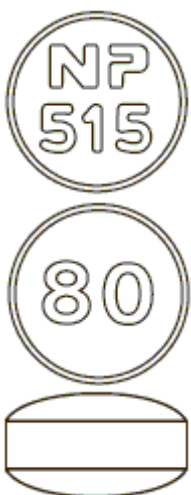
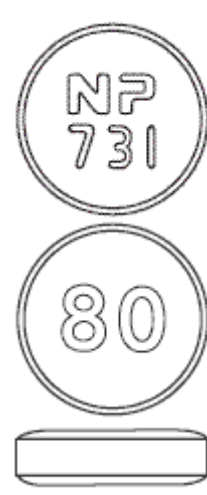
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

- 1) 区別：ビカルタミド錠 80mg 「NP」 錠剤（フィルムコーティング錠）
 ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」 錠剤（素錠：口腔内崩壊錠）
- 2) 外観及び性状：下記表に記載

販売名		ビカルタミド錠 80mg 「NP」	ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」
外形			
形状		白色のフィルムコーティング錠	白色～微黄白色の素錠 (口腔内崩壊錠)
大きさ	直径 (mm)	7.6	10.0
	厚さ (mm)	4.3	2.9
	重量 (mg)	210	300
識別コード		NP-515	NP-731

- (2) 製剤の物性：該当資料なし
- (3) 識別コード：上記表に記載
- (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等：該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中 ビカルタミド 80mg

(2) 添加物

ビカルタミド錠 80mg 「NP」

乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、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、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ

ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」

無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、
ヒプロメロース、カルメロース、軽質無水ケイ酸、アセスルファミカリウ
ム、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、香料、フマル酸ステア
リルナトリウム

(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

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①ビカルタミド錠 80mg 「NP」²⁾

PTP 包装：包装形態 (ポリプロピレン・アルミ箔 (ポリプロピレン袋))

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状 (白色の円形のフィルムコーティング錠)	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験 (15.0%以下)	適合	—	—	適合
溶出試験 (45 分間の溶出率：80%以上)	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	99.9~ 100.4	100.1~ 100.5	99.9~ 100.1	100.5~ 101.1

(n=3)

②ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」³⁾

PTP 包装：包装形態 (ポリプロピレン・環状ポリオレフィンフィルム、アルミ箔)

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状 (白色~微黄白色の素錠)	適合	適合	適合	適合
確認試験	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験 (15.0%以下)	適合	—	—	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合
溶出試験 (60 分間の溶出率：70%以上)	適合	適合	適合	適合
含量 (95.0~105.0%)	100.1~ 100.3	99.7~ 100.0	100.2~ 100.5	100.4~ 100.9

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験 (40℃、相対湿度 75%、6 カ月) の結果、通常の市場流通下において、3 年間安定であることが推測された。

長期保存試験

試験条件：25℃、60%RH

ビカルタミド錠 80mg 「NP」⁴⁾

PTP 包装：包装形態（ポリプロピレン・アルミ箔（ポリプロピレン袋））

項目及び規格	試験開始時	6 か月後	12 か月後	24 か月後	36 か月後
性状（白色の円形のフィルムコーティング錠）	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
製剤均一性試験（15.0%以下）	適 合	—	—	—	適 合
溶出試験（45 分間の溶出率：80%以上）	適 合	適 合	適 合	適 合	適 合
含量（95.0～105.0%）	100.4～ 100.8	99.9 ～100.9	100.4～ 101.2	100.6～ 101.2	99.7 ～100.0

(n=3)

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

溶出挙動における類似性

①ビカルタミド錠 80mg 「NP」⁵⁾

（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号」）

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の量：900mL

試験条件	回転数 (rpm)	試験液
1	50	pH1.2 = 日本薬局方崩壊試験第1液
2	50	pH4.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液
3	50	pH6.8 = 日本薬局方崩壊試験第2液
4	50	水
5	50	pH1.2 (1%ポリソルベート 80 添加)
6	50	pH4.0 (1%ポリソルベート 80 添加)
7	50	pH6.8 (1%ポリソルベート 80 添加)
8	100	pH4.0 (1%ポリソルベート 80 添加)

判定基準：試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。すべての溶出試験条件において、以下の基準に適合するとき、同等とする。

1) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達する場合

① 標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。又は、15 分において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にある。

② 標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：

標準製剤の平均溶出率が 60%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にある。又は f2 関数の値は 45 以上である。

③ 上記以外の場合：

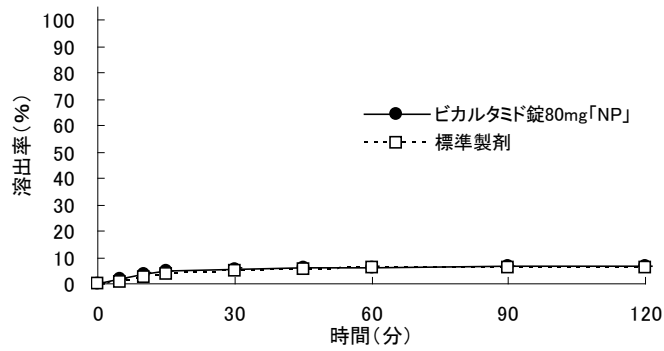
標準製剤の平均溶出率が 40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 \pm 15%の範囲にある。又は f2 関数の値は 45 以上である。

2) 標準製剤の平均溶出率が規定された試験時間以内に 85%に達しない場合

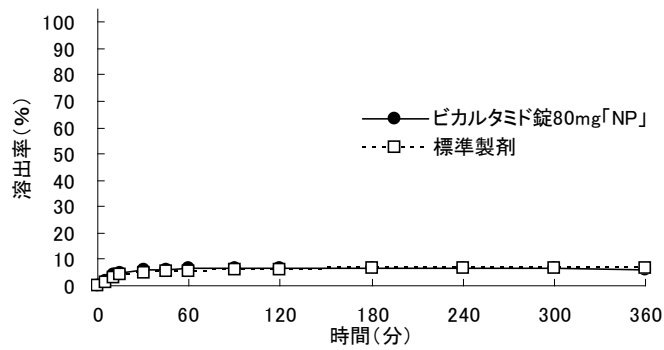
標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間における平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 \pm a%の範囲にある。a は、溶出率が 50% 以上の場合には 15、50%未満の場合には 8 とする。又は f2 関数の値は溶出率が 50%以上の場合には 50 以上、50%未満の場合には 55 以上である。

試験結果：各試験条件において、ビカルタミド錠 80mg「NP」と標準製剤の溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。

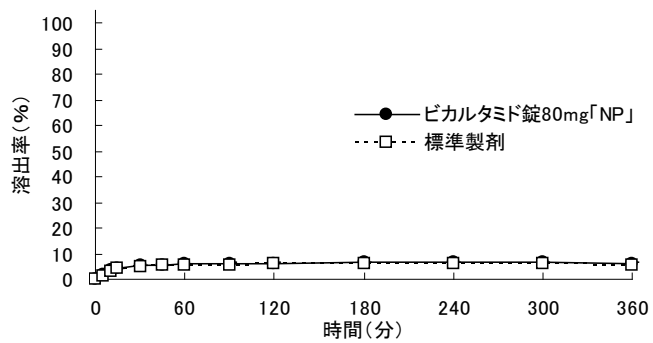
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



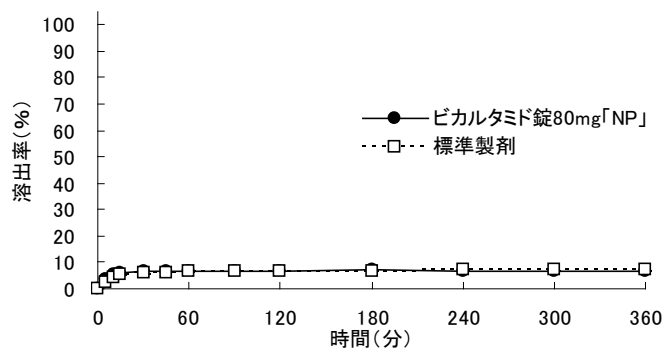
試験液 pH4.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



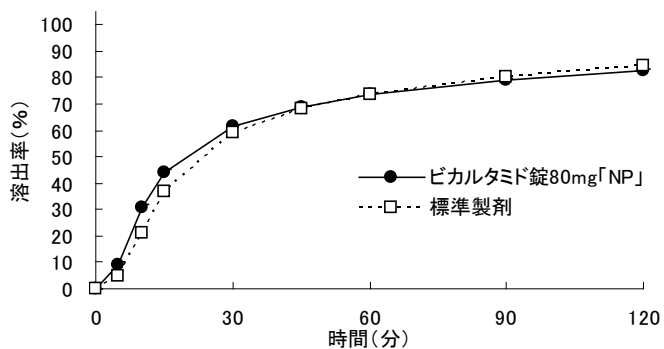
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



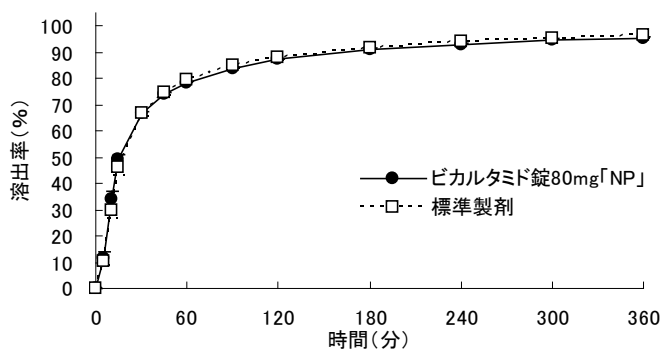
試験液 水 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



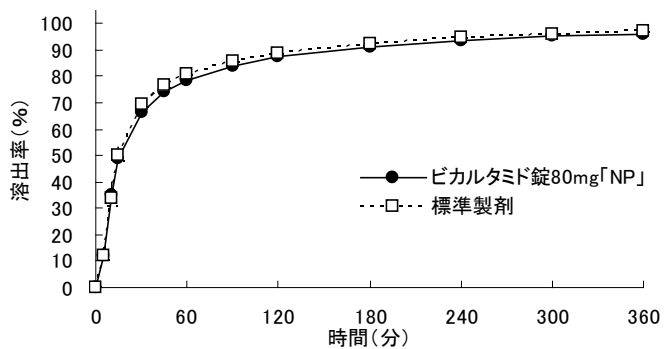
試験液 pH1.2 (1%ポリソルベート 80 添加) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



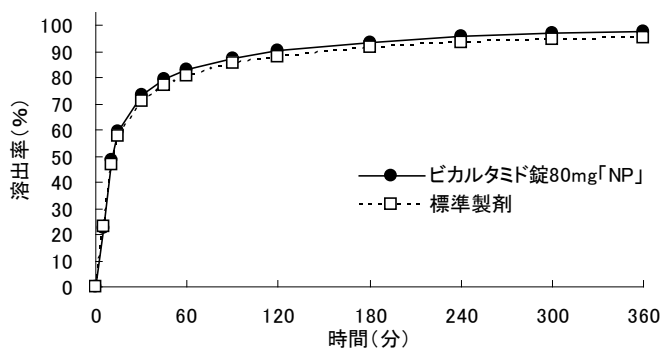
試験液 pH4.0 (1%ポリソルベート 80 添加) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 (1%ポリソルベート 80 添加) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH4.0 (1%ポリソルベート 80 添加、100回転) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



②ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」⁶⁾

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン:平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」)

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法（パドル法）

試験条件

試験液の温度：37±0.5℃

試験液の量：900mL

試験条件	回転数 (rpm)	試験液
1	75	pH1.2=日本薬局方溶出試験第 1 液
2	75	pH4.0=薄めた McIlvaine の緩衝液
3	75	pH6.8=日本薬局方溶出試験第 2 液
4	75	水
5	75	pH1.2 (1%ポリソルベート 80 添加)
6	75	pH4.0 (1%ポリソルベート 80 添加)
7	75	pH6.8 (1%ポリソルベート 80 添加)
8	100	pH4.0 (1%ポリソルベート 80 添加)

判定基準：試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

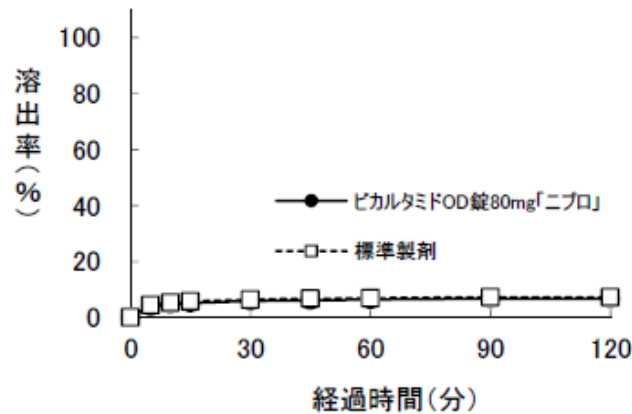
- ①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
- ②標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合：標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
- ③標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：以下のいずれかの基準に適合する。
 - a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
 - b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された

試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にある。

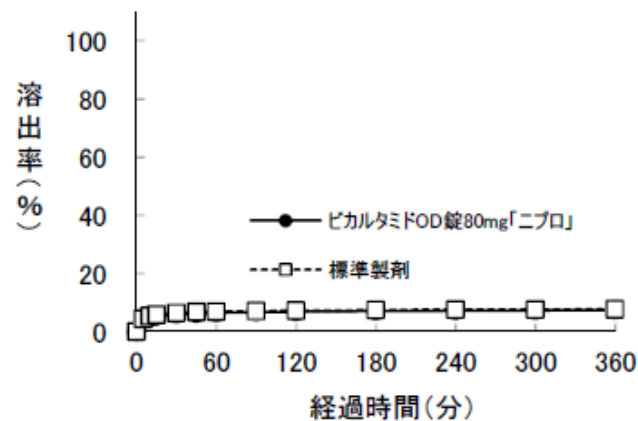
- c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にある。

試験結果：各試験条件において、ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」と標準製剤の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

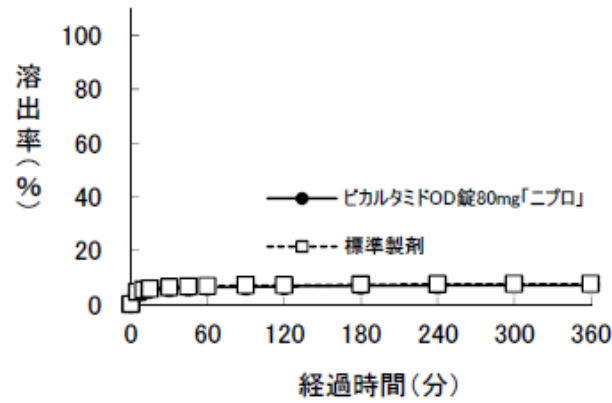
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



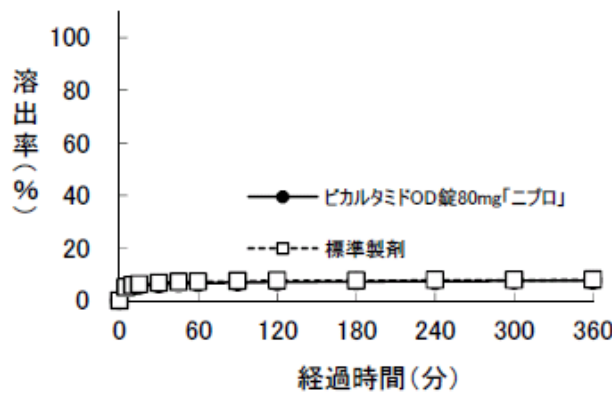
試験液 pH4.0 における平均溶出曲線 (mean \pm S. D.、n=12)



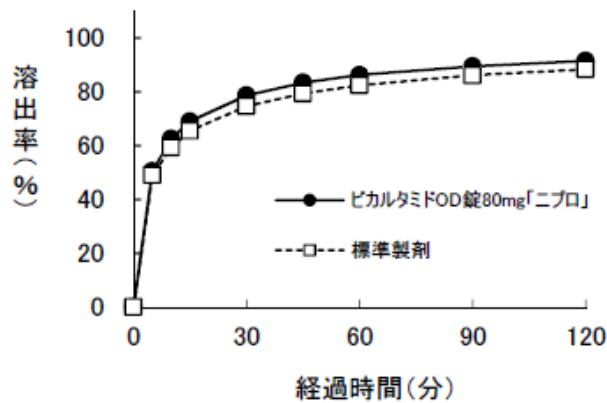
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



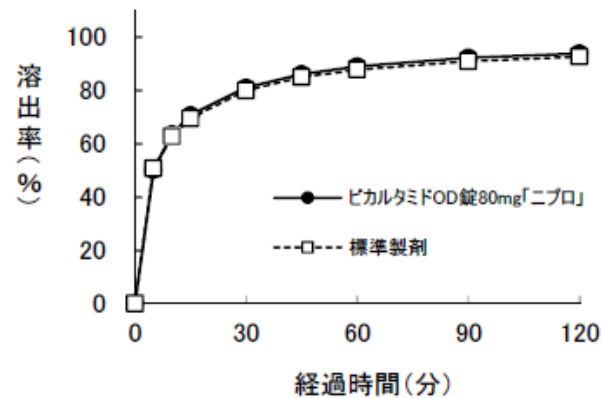
試験液 水 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



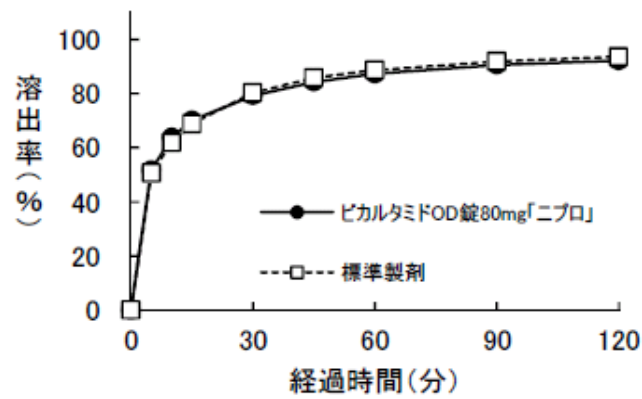
試験液 pH1.2 (1.0%ポリソルベート 80 添加) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



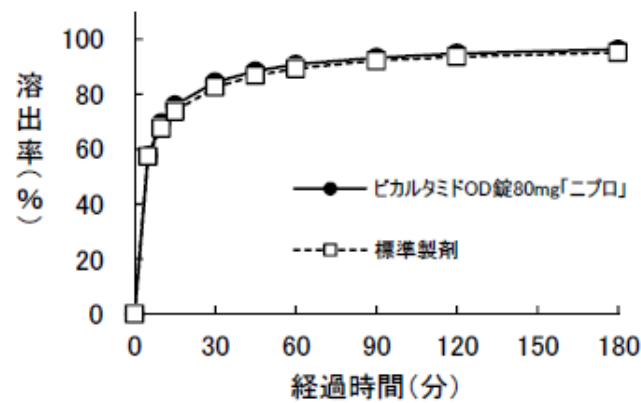
試験液 pH4.0 (1.0%ポリソルベート 80 添加) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 (1.0%ポリソルベート 80 添加)における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH4.0 (1.0%ポリソルベート 80 添加、100rpm)における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



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

紫外可視吸光度測定法

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

該当資料なし

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

該当しない

V. 治療に関する項目

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。
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。

2. 用法及び用量

通常、成人にはビカルタミドとして 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〉

ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」の注意事項

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。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目」の「14. 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

該当しない

（2）臨床効果

該当資料なし

（3）臨床薬理試験

該当資料なし

（4）探索的試験

該当資料なし

（5）検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

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

(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)

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試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フルタミド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁷⁾

本剤は、リガンドの結合とその結果起こるアンドロゲン受容体の細胞質から核への移行を阻害する。ステロイド性の薬剤とは異なり、テストステロンの下垂体－視床下部軸 pituitary-hypothalamic axis へのネガティブフィードバックを妨害し、その結果として血清テストステロンのレベルが上昇するので、性欲、性的能力低下は少ない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人男子にビカルタミド錠 80mg 「NP」 1 錠（ビカルタミドとして 80mg、n=15）を絶食時に経口投与した時の T_{max} は約 29.3 時間⁵⁾、ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」 1 錠（ビカルタミドとして 80mg、水あり投与 n=23、水なし投与 n=22）を絶食時に水あり及び水なしで経口投与した時の T_{max} は、それぞれ約 27.8 時間及び約 27.2 時間⁶⁾であった。

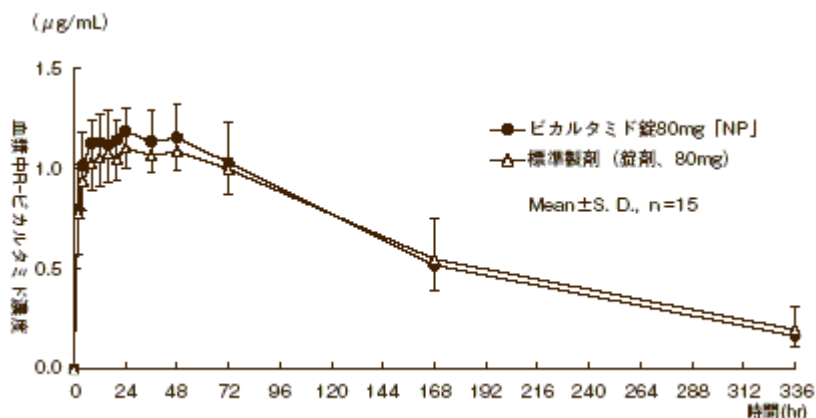
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験ガイドライン

①ビカルタミド錠 80mg 「NP」⁵⁾

（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令：平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日付医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号」）

ビカルタミド錠 80mg 「NP」と標準剤のそれぞれ 1 錠（ビカルタミドとして 80mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して LC/MS 法により血漿中 R-ビカルタミド濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ($AUC_{0-336hr}$ 、 C_{max}) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→336hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ビカルタミド錠 80mg「NP」	210.5±33.8	1.3±0.2	29.3±19.6	100.2±16.0
標準製剤 (錠剤、80mg)	211.2±59.7	1.2±0.2	31.7±19.3	111.6±23.3

(Mean±S. D., n=15)

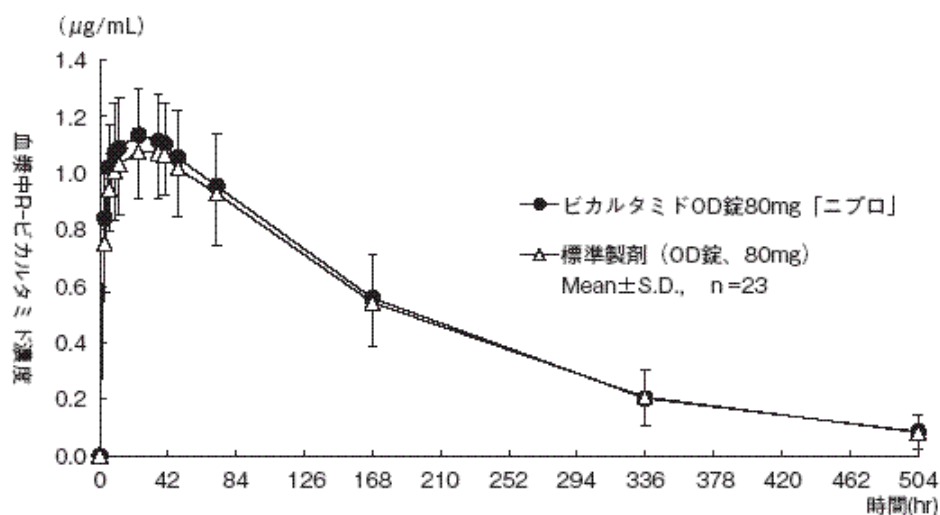
生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

②ビカルタミド OD 錠 80mg「ニプロ」⁶⁾

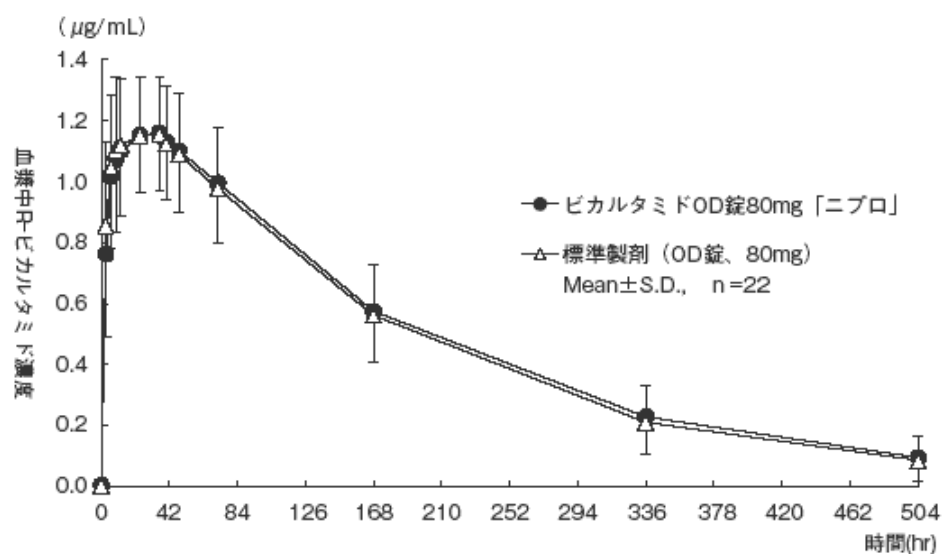
(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン:平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

ビカルタミド OD 錠 80mg「ニプロ」と標準製剤のそれぞれ1錠(ビカルタミドとして80mg)を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に経口投与して LC/MS/MS 法により血漿中 R-ビカルタミド濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_{0→504hr}、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

(1) 水あり投与



(2) 水なし投与



		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0→504hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
水あり投与	ビカルタミドOD錠 80mg「ニプロ」	237.54 ±65.16	1.1746 ±0.2271	27.8 ±13.1	118.67 ±30.45
	標準製剤 (OD錠、80mg)	227.64 ±55.20	1.1333 ±0.2010	28.5 ±15.7	117.64 ±34.57
水なし投与	ビカルタミドOD錠 80mg「ニプロ」	246.38 ±60.56	1.2106 ±0.2130	27.2 ±12.2	123.63 ±46.11
	標準製剤 (OD錠、80mg)	240.84 ±61.83	1.2051 ±0.1901	28.1 ±12.4	118.28 ±42.60

(水あり投与 Mean ± S. D., n=23)

(水なし投与 Mean ± S. D., n=22)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

①ビカルタミド錠 80mg 「NP」

健康成人単回経口投与

投与量	80mg (n=15)
kel (/hr)	0.007063±0.001003

(Mean±S. D.)

②ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」

健康成人単回経口投与(水あり投与)

投与量	80mg (n=23)
kel (/hr)	0.00618±0.00145

(Mean±S. D.)

健康成人単回経口投与(水なし投与)

投与量	80mg (n=22)
kel (/hr)	0.00628±0.00196

(Mean±S. D.)

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

主として肝薬物代謝酵素CYP3A4を阻害する。

(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

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路⁷⁾

胆汁と尿に排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

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 [本剤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、本剤の毒性試験（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 [本剤の毒性試験（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。]

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

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）

肝障害のある患者 [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。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- 1) 他社が実施した外国の臨床試験において、ビカルタミド製剤投与例でビカルタミド製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

本剤は、主として肝薬物代謝酵素 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

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
クマリン系抗凝血剤 ・ワルファリン	クマリン系抗凝血剤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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）

(1) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、A1-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

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

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

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。

(3) その他の副作用

種類\頻度	頻度不明
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、Al-P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、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

該当資料なし

(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

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項

「8. 副作用」の項 を参照。

9. 高齢者への投与

他社が実施した臨床試験成績から、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

女性への投与は禁忌となっている（「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）。

11. 小児等への投与

小児への投与は禁忌となっている（「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

1) 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。]

2) 服用時（ビカルタミド OD錠 80mg「ニプロ」）

(1) 本剤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) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. 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

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)
- (2) 副次的薬理試験
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (4) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 生殖発生毒性試験
該当資料なし
- (4) その他の特殊毒性
該当資料なし

7. 容器の材質

ビカルタミド錠 80mg 「NP」

ポリプロピレン、アルミ箔

ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」

ポリプロピレン・環状ポリオレフィンフィルム、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カソデックス錠 80mg、同 OD 錠 80mg（アストラゼネカ） 他

同 効 薬：フルタミド 等

9. 国際誕生年月日

該当しない

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

ビカルタミド錠 80mg 「NP」

製造販売承認年月日：2009年1月14日

承認番号：22100AMX00119000

[注]2014年2月28日に製造販売承認を承継

ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」

製造販売承認年月日：2016年2月15日

承認番号：22800AMX00287000

11. 薬価基準収載年月日

ビカルタミド錠 80mg 「NP」：2009年5月15日

ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」：2016年6月17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、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁） 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ビカルタミド錠 80mg「NP」	119037301	4291009F1080	620009413
ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」	125071801	4291009F2094	622507101

17. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 田中千賀子 他編集：NEW 薬理学、改訂第5版：p. 228、南江堂
- 2) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性（長期保存）試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 7) 高折修二 他監訳：グッドマン・ギルマン薬理書(下)、第11版：p. 1777(2007)、
廣川書店

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

該当資料なし

〈参考〉

女性への投与は禁忌となっている（「III.安全性に関する項目」の「2.禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照）。

	分類
FDA : Pregnancy Category	X (2011年)
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2017年)

参考：分類の概要

FDA：

X: Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities OR there is positive evidence of fetal risk based on adverse reaction reports from investigational or marketing experience, or both, AND the risk of the use of the drug in a pregnant woman clearly outweighs any possible benefit (for example, safer drugs or other forms of therapy are available).

オーストラリアの分類：

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

【MEMO】

ニフ.ロ株式会社
大阪市北区本庄西3丁目9番3号