

# 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

### ビカルタミド錠80mg「明治」

BICALUTAMIDE Tablets 80mg「MEIJI」

ビカルタミド錠

### ビカルタミドOD錠80mg「明治」

BICALUTAMIDE OD Tablets 80mg「MEIJI」

ビカルタミド口腔内崩壊錠

剤形	錠：フィルムコート錠 OD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 80 mg			
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	薬価基準収載年月日	発売年月日
薬価基準収載・発売年月日	錠	2009年1月14日	2009年5月15日	2009年5月15日
	OD錠	2016年2月15日	2016年6月17日	2016年6月17日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元： <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a>			

本 IF はビカルタミド錠 80mg「明治」2015年1月改訂（第7版）、ビカルタミド OD錠 80mg「明治」2019年9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「医薬品に関する情報」<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 ー日本病院薬剤師会ー

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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（<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-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 判、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。
- ②IF 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]

- ①IF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。
- ②IF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. 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
  - (1) 和 名…………… 2
  - (2) 洋 名…………… 2
  - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
  - (1) 和名(命名法)…………… 2
  - (2) 洋名(命名法)…………… 2
  - (3) ステム…………… 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…………… 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
  - (1) 外観・性状…………… 4
  - (2) 溶解性…………… 4
  - (3) 吸湿性…………… 4
  - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 4
  - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
  - (6) 分配係数…………… 4
  - (7) その他の主な示性値…………… 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…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形…………… 5
  - (1) 剤形の区別、外観及び性状…………… 5
  - (2) 製剤の物性…………… 5
  - (3) 識別コード…………… 5
  - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
  - (1) 有効成分(活性成分)の含量…………… 5
  - (2) 添加物…………… 5
  - (3) その他…………… 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 8

7. 溶出性…………… 8
8. 生物学的試験法…………… 15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 15
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 15
11. 力価…………… 15
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 15
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 15
14. その他…………… 15

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 16
2. 用法及び用量…………… 16
3. 臨床成績…………… 16
  - (1) 臨床データパッケージ…………… 16
  - (2) 臨床効果…………… 16
  - (3) 臨床薬理試験…………… 16
  - (4) 探索的試験…………… 16
  - (5) 検証的試験…………… 16
    - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 16
    - 2) 比較試験…………… 16
    - 3) 安全性試験…………… 16
    - 4) 患者・病態別試験…………… 17
  - (6) 治療的使用…………… 17
    - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験…………… 17
    - 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…………… 17

## 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…………… 18
2. 薬理作用…………… 18
  - (1) 作用部位・作用機序…………… 18
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 18
  - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 20

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 21
  - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 21
  - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 21
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 21
  - (4) 中毒域…………… 24
  - (5) 食事・併用薬の影響…………… 24
  - (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…………… 24
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 24
  - (1) 解析方法…………… 24
  - (2) 吸収速度定数…………… 24

(3) バイオアベイラビリティ	24
(4) 消失速度定数	24
(5) クリアランス	24
(6) 分布容積	24
(7) 血漿蛋白結合率	25
3. 吸 収	25
4. 分 布	25
(1) 血液－脳関門通過性	25
(2) 血液－胎盤関門通過性	25
(3) 乳汁への移行性	25
(4) 髄液への移行性	25
(5) その他の組織への移行性	25
5. 代 謝	25
(1) 代謝部位及び代謝経路	25
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	25
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	25
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	25
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	25
6. 排 泄	25
(1) 排泄部位及び経路	25
(2) 排泄率	26
(3) 排泄速度	26
7. トランスポーターに関する情報	26
8. 透析等による除去率	26

**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	27
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	27
5. 慎重投与内容とその理由	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27
7. 相互作用	27
(1) 併用禁忌とその理由	28
(2) 併用注意とその理由	28
8. 副作用	28
(1) 副作用の概要	28
(2) 重大な副作用と初期症状	28
(3) その他の副作用	29
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	29
(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	29
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	29
9. 高齢者への投与	29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30
11. 小児等への投与	30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
13. 過量投与	30
14. 適用上の注意	30

15. その他の注意	30
16. その他	30

**IX. 非臨床試験に関する項目**

1. 薬理試験	31
(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	31
(2) 副次的薬理試験	31
(3) 安全性薬理試験	31
(4) その他の薬理試験	31
2. 毒性試験	31
(1) 単回投与毒性試験	31
(2) 反復投与毒性試験	31
(3) 生殖発生毒性試験	31
(4) その他の特殊毒性	31

**X. 管理的事項に関する項目**

1. 規制区分	32
2. 有効期間又は使用期限	32
3. 貯法・保存条件	32
4. 薬剤取扱い上の注意点	32
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	32
(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)	32
(3) 調剤時の留意点について	32
5. 承認条件等	32
6. 包 装	32
7. 容器の材質	33
8. 同一成分・同効薬	33
9. 国際誕生年月日	33
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
11. 薬価基準収載年月日	33
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	33
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	33
14. 再審査期間	33
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	34

**XI. 文 献**

1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35

**XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	36

**XIII. 備 考**

その他の関連資料	40
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ビカルタミドは、英国で開発された非ステロイド性抗アンドロゲン剤である。本邦では、1999年に前立腺癌治療剤として普通錠の輸入承認が取得され、発売以来広く使用されている。

ビカルタミド錠80mg「明治」は、明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）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、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2009年（平成21年）1月に承認を取得、2009年5月に発売に至った。

ビカルタミドOD錠80mg「明治」は、Meiji Seika ファルマ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2016年（平成28年）2月に承認を取得し、2016年6月に発売に至った。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

①ビカルタミド錠80mg「明治」は、ヒト前立腺癌由来細胞移植マウス（*in vivo*）で抗腫瘍効果が確認されている。

（18～19頁参照）

②ビカルタミド錠80mg「明治」は、イヌ（*in vivo*）において、抗アンドロゲン作用が確認されている。（20頁参照）

③1日1回1錠経口投与の前立腺癌治療剤である。

④副作用

重大な副作用（頻度不明）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、心筋梗塞があらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ビカルタミド錠80mg「明治」

ビカルタミドOD錠80mg「明治」

#### (2) 洋名

BICALUTAMIDE Tablets 80mg「MEIJI」

BICALUTAMIDE OD Tablets 80mg「MEIJI」

#### (3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「明治」

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ビカルタミド（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

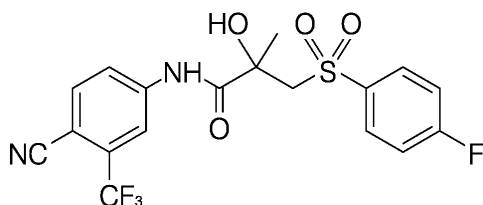
Bicalutamide（JAN）

#### (3) ステム

-lutamide : non-steroid antiandrogens<sup>1)</sup>

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 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

本品のメタノール溶液（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（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

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254 nm）







カラム：内径4.6 mm、長さ25 cmのステンレス管に5 μmの液体クロマトグラフィー用フルオロシリル化シリカゲルを充てんする。

移動相：トリフルオロ酢酸試液/アセトニトリル

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	剤形	色	外形			重量 (mg)	識別コード の表示部位
			表	裏	側面		
ビカルタミド錠80mg「明治」	フィルムコート錠	白色				210	錠剤、PTPシート
			直径7.6mm		厚さ 4.3mm		
ビカルタミドOD錠80mg「明治」	素錠	白色～ 微黄白色				300	錠剤、PTPシート
			直径10.1mm		厚さ 2.9mm		

#### (2) 製剤の物性

溶出性：「IV.7. 溶出性」の項参照

#### (3) 識別コード

販売名	識別コード
ビカルタミド錠80mg「明治」	MS002
ビカルタミドOD錠80mg「明治」	MS111

#### (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、ビカルタミド80 mg含有

#### (2) 添加物

販売名	添加物
ビカルタミド錠 80mg「明治」	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6000、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ
ビカルタミド OD 錠 80mg「明治」	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、アセスルファムカリウム、アスパルテム（L-フェニルアラニン化合物）、フマル酸ステアリルナトリウム 香料

(3) その他

該当資料なし

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

ビカルタミド錠80mg「明治」

①加速試験<sup>2)</sup>

安定性	保存形態	保存条件	保存期間	試験項目	試験結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	PTP(ピロー包装品)	40℃ 75%RH	6ヵ月	性状	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
				確認試験	適合	適合
				製剤均一性	適合	適合
				溶出率(%)	93.7~95.9	92.2~93.4
				含量 (対表示量(%))	99.9~100.4	100.1~100.8

包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、ビカルタミド錠80mg「明治」は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。

② 苛酷試験<sup>3)</sup>

安定性	保存形態	保存条件	保存期間	試験項目	試験結果	
					試験開始時	試験終了時
温度	無包装	40℃ 遮光、気密	3ヵ月	性状	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
				硬度(N)	130	125
				溶出率(%)	92.0	94.0
				含量(対表示量(%))	99.3	100.2
湿度	無包装	25℃ 75%RH 遮光、開放	3ヵ月	性状	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
				硬度(N)	130	96
				溶出率(%)	92.0	93.0
				含量(対表示量(%))	99.3	100.6
光	無包装	室温(25~30℃) 気密 曝光(D65ランプ)	120万 lux・hr	性状	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠
				硬度(N)	130	132
				溶出率(%)	92.0	92.5
				含量(対表示量(%))	99.3	100.1

ビカルタミド錠80mg「明治」を無包装状態で40℃（遮光、気密）、25℃75%RH（遮光、開放）の条件下に3ヵ月保存、あるいは120万lux・hr（気密）に曝光した場合、性状、硬度、溶出率、含量に変化は認められなかった。

ビカルタミドOD錠80mg「明治」<sup>4)</sup>

安定性	保存形態	保存条件	保存期間	試験項目	試験結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	PTP(ピロー包装品)	40℃ 75%RH	6ヵ月	性状	白色の素錠	白色の素錠
				確認試験	適合	適合
				製剤均一性	適合	適合
				溶出率(%) <sup>*1</sup>	89.4~90.3	82.3~83.4
				含量(対表示量(%))	100.1~100.3	100.4~100.9

\*1：毎分75回転、60分間の溶出率は70%以上（本剤の規格）

包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75%、6ヵ月）の結果、ビカルタミドOD錠80mg「明治」は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。

## 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

＜生物学的同等性試験ガイドラインに基づく溶出試験＞

ビカルタミド錠80mg「明治」<sup>5)</sup>

（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日)、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 医薬審発第786号(平成13年5月31日)

試験条件

試験方法：日本薬局方（JP15）一般試験法 溶出試験法（パドル法）

試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

試験液： 試験液①：日局溶出試験法の第1液（pH1.2）（ポリソルベート80 1%添加）

試験液②：薄めたMcIlvaineの緩衝液（pH4.0）（ポリソルベート80 1%添加）

試験液③：日局溶出試験法の第2液（pH6.8）（ポリソルベート80 1%添加）

試験液④：水

回転数：毎分50回転（試験液①、②、③、④）

毎分100回転（試験液②）

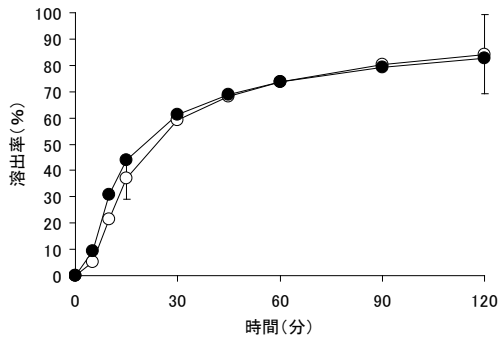
判定基準：試験液①：標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の時点において試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲内であり、規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内である。

試験液②、③：標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲内である。

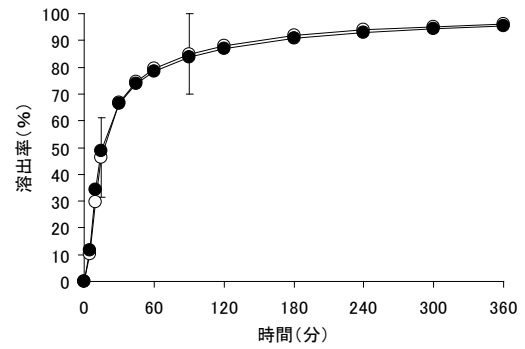
試験液④：標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の時点及び規定された試験時間の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲内である。

結果：各試験条件におけるビカルタミド錠80mg「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の同等性が確認された。

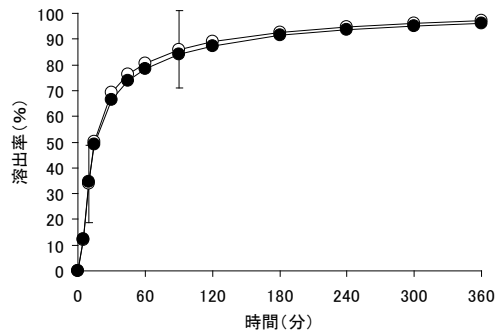
試験液①：pH1.2（ポリソルベート80 1%添加）  
50回転



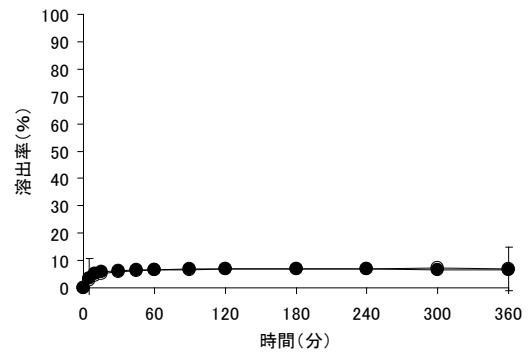
試験液②：pH4.0（ポリソルベート80 1%添加）  
50回転



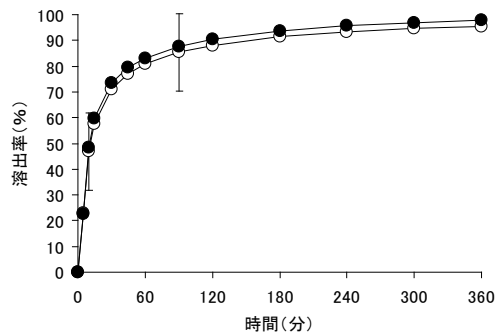
試験液③：pH6.8（ポリソルベート80 1%添加）  
50回転



試験液④：水  
50回転



試験液②：pH4.0（ポリソルベート80 1%添加）  
100回転



● ビカルタミド錠 80mg「明治」  
○ 標準製剤（錠剤、80 mg）  
□：判定時点における同等性判定基準範囲  
n=12

図 ビカルタミド錠80mg「明治」の溶出挙動における同等性  
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表 ビカルタミド錠80mg「明治」の溶出挙動における同等性  
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				平均溶出率(%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	ビカルタミド錠 80mg「明治」	標準製剤 (錠剤、80 mg)	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50回転	①pH1.2	15分	44.0	37.0	適合
			120分	82.6	84.2	適合
		②pH4.0	15分	48.9	46.3	適合
			90分	83.9	84.9	適合
		③pH6.8	10分	34.8	33.8	適合
			90分	84.0	85.9	適合
	④水	5分	3.6	2.7	適合	
		360分	6.7	7.0	適合	
	毎分 100回転	②pH4.0	10分	48.3	46.9	適合
	90分		87.7	85.4	適合	

(n=12)

#### ビカルタミドOD錠80mg「明治」<sup>6)</sup>

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」)

#### 試験条件

試験方法：日本薬局方(JP16) 一般試験法 溶出試験法(パドル法)

試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃

試験液：試験液①：pH1.2(日局溶出試験第1液)

試験液②：pH4.0(薄めたMcIlvaineの緩衝液(0.05 mol/Lリン酸水素二ナトリウムと0.025 mol/Lクエン酸を用いてpH4.0に調整))

試験液③：pH6.8(日局溶出試験第2液)

試験液④：水

試験液⑤：1.0%(w/v)ポリソルベート80添加 pH1.2(日局溶出試験第1液)

試験液⑥：1.0%(w/v)ポリソルベート80添加 pH4.0(薄めたMcIlvaineの緩衝液(0.05 mol/Lリン酸水素二ナトリウムと0.025 mol/Lクエン酸を用いてpH4.0に調整))

試験液⑦：1.0%(w/v)ポリソルベート80添加 pH6.8(日局溶出試験第2液)

回転数：毎分50回転(試験液①～⑦)、毎分75回転(試験液①～⑦)、毎分100回転(試験液⑥)

#### 判定基準

試験液①～④(毎分75回転)：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±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

試験液⑤～⑦(毎分75回転)：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%の範囲にあるか、又はf2関数の値

は42以上である。

試験液①～④（毎分50回転）：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±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

試験液⑤、⑦（毎分50回転）：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±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

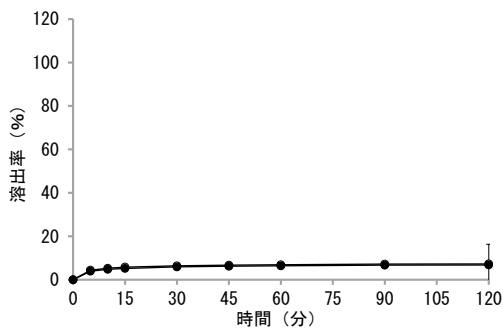
試験液⑥（毎分50回転）：標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。

試験液⑥（毎分100回転）：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%の範囲にあるか、又はf2関数の値は42以上である。

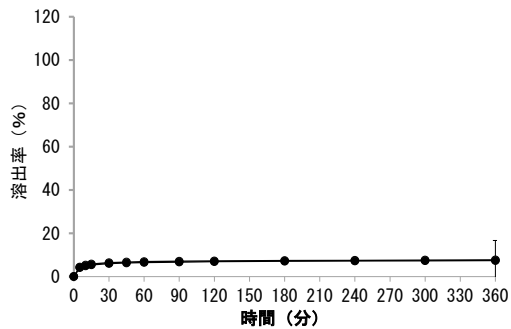
結果：各試験条件におけるビカルタミドOD錠80mg「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された。



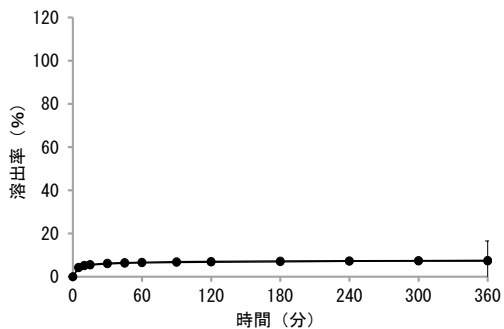
試験液①：pH1.2（日局溶出試験第1液）  
75回転



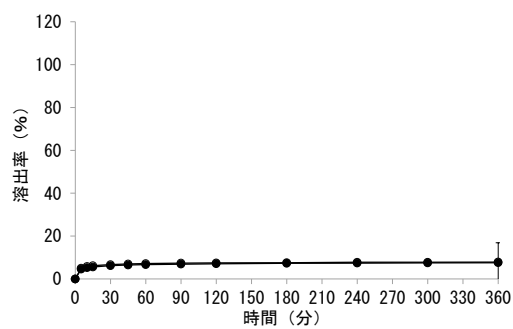
試験液②：pH4.0（薄めたMcIlvaineの緩衝液）  
75回転



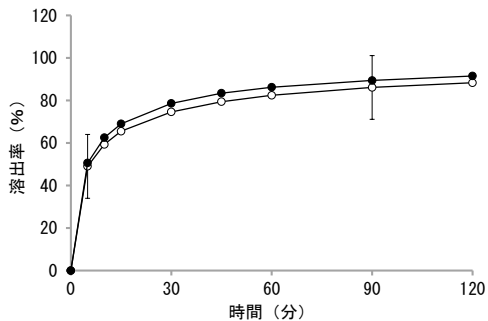
試験液③：pH6.8（日局溶出試験第2液）  
75回転



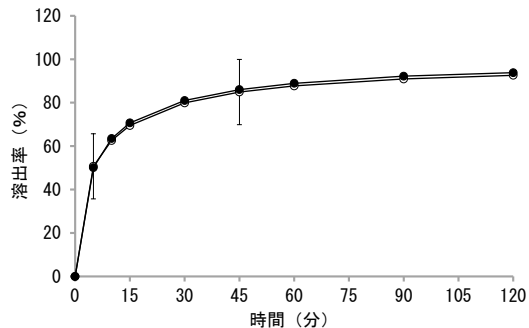
試験液④：水  
75回転



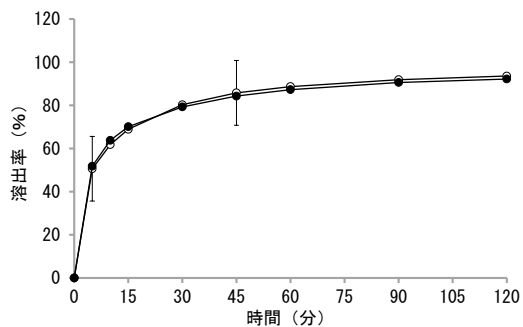
試験液⑤：1.0%（w/v）ポリソルベート80添加  
pH1.2（日局溶出試験第1液） 75回転



試験液⑥：1.0%（w/v）ポリソルベート80添加  
pH4.0（薄めたMcIlvaineの緩衝液） 75回転



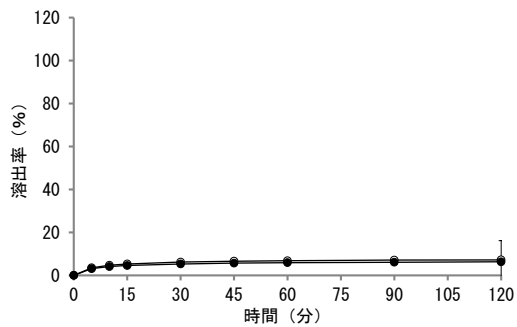
試験液⑦：1.0%（w/v）ポリソルベート80添加  
pH6.8（日局溶出試験第2液） 75回転



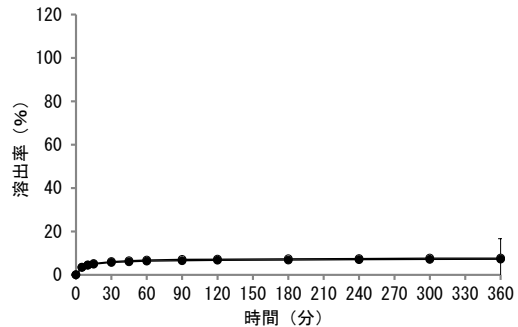
● ビカルタミド OD錠 80mg 「明治」  
○ 標準製剤（OD錠、80 mg）  
□：判定時点における類似性判定基準範囲  
n=12

図 ビカルタミドOD錠80mg「明治」の溶出挙動における類似性  
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

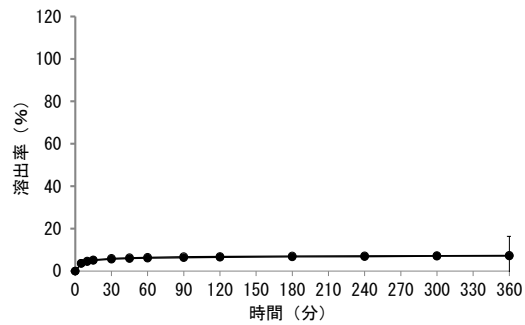
試験液①：pH1.2（日局溶出試験第1液）  
50回転



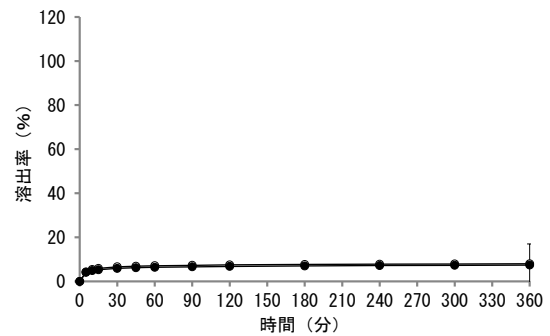
試験液②：pH4.0（薄めたMcIlvaineの緩衝液）  
50回転



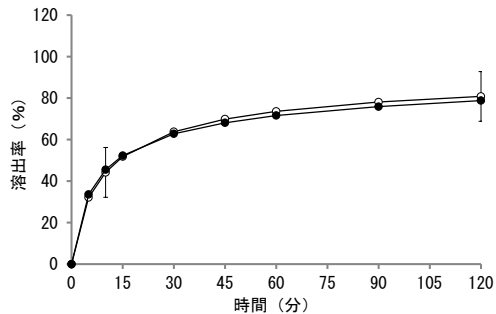
試験液③：pH6.8（日局溶出試験第2液）  
50回転



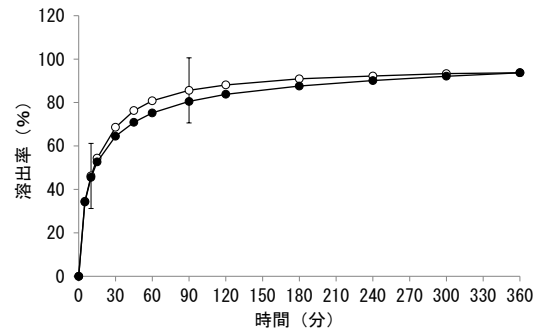
試験液④：水  
50回転



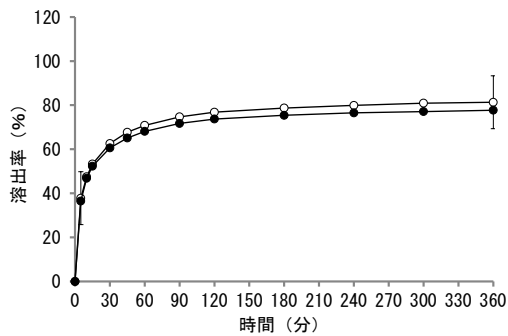
試験液⑤：1.0% (w/v) ポリソルベート80添加  
pH1.2（日局溶出試験第1液） 50回転



試験液⑥：1.0% (w/v) ポリソルベート80添加  
pH4.0（薄めたMcIlvaineの緩衝液） 50回転



試験液⑦：1.0% (w/v) ポリソルベート80添加  
pH6.8（日局溶出試験第2液） 50回転



試験液⑧：1.0% (w/v) ポリソルベート80添加  
pH4.0（薄めたMcIlvaineの緩衝液） 100回転

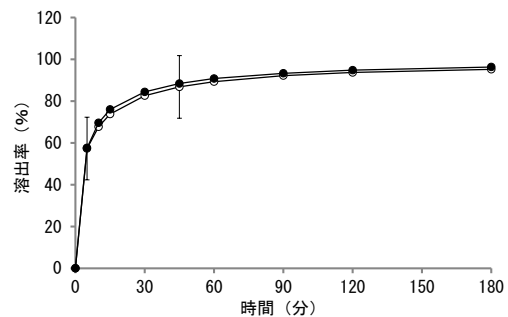


図 ビカルタミド0D錠80mg「明治」の溶出挙動における類似性  
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表 ビカルタミドOD錠80mg「明治」の溶出挙動における類似性  
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

方法	試験条件			平均溶出率(%)		判定
	回転数	試験液	判定時点	ビカルタミドOD錠 80mg「明治」	標準製剤 (OD錠、80 mg)	
溶出試験 (パドル法)	毎分 75回転	①pH1.2	120分	6.8	7.3	適合
		②pH4.0	360分	7.4	7.7	適合
		③pH6.8	360分	7.2	7.6	適合
		④水	360分	7.6	7.9	適合
		⑤1.0%ポリソルベ ート80添加pH1.2	5分	50.6	49.0	適合
			90分	89.4	86.1	
		⑥1.0%ポリソルベ ート80添加pH4.0	5分	50.1	50.7	適合
			45分	86.0	84.9	
	⑦1.0%ポリソルベ ート80添加pH6.8	5分	51.8	50.6	適合	
		45分	84.3	85.8		
	毎分 50回転	①pH1.2	120分	6.3	7.2	適合
		②pH4.0	360分	7.2	7.7	適合
		③pH6.8	360分	7.1	7.4	適合
		④水	360分	7.4	8.0	適合
		⑤1.0%ポリソルベ ート80添加pH1.2	10分	45.5	44.2	適合
			120分	78.8	80.8	
		⑥1.0%ポリソルベ ート80添加pH4.0	10分	45.5	46.2	適合
			90分	80.5	85.6	
	⑦1.0%ポリソルベ ート80添加pH6.8	5分	36.5	37.8	適合	
		360分	77.7	81.3		
	毎分 100回転	⑥1.0%ポリソルベ ート80添加pH4.0	5分	57.6	57.3	適合
45分			88.4	86.8		

(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（極大吸収波長269～273 nm）

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

ビカルタミド錠80mg「明治」

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外可視吸光度計（測定波長：270 nm）

カラム：内径4.6 mm、長さ75 mmのステンレス管に3 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

移動相：水/テトラヒドロフラン/アセトニトリル混液（13：4：3）

ビカルタミドOD錠80mg「明治」

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光度計（測定波長：270 nm）

カラム：内径4.6 mm、長さ75 mmのステンレス管に3 $\mu$ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

移動相：水/テトラヒドロフラン/アセトニトリル混液（3：1：1）

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

ビカルタミド錠80mg「明治」を40℃、75%RHの条件で6ヵ月保存した結果、類縁物質プロフェイル及び量に変化は認められず合計で0.2%以下であり、経時的に増加する夾雑物は確認されなかった。

ビカルタミドOD錠80mg「明治」を40℃、75%RHの条件で6ヵ月保存した結果、検出された本品の類縁物質は全て「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成15年6月24日 医薬審発第0624001号）及び『「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」の改定について』（平成18年7月3日 薬食審査発第0703004号）における報告の必要な閾値（0.1%）以下であり、経時的な増加は認められなかった。

## 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80 mgを1日1回、経口投与する。

ビカルタミドOD錠80mg「明治」

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

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<sup>7)</sup>

抗アンドロゲン作用 トリフルオロメチルフェニル系（フルタミド）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

前立腺癌はアンドロゲンによるホルモン刺激に依存することが特色である。ビカルタミドは非ステロイド性アンドロゲン受容体遮断薬であり、アンドロゲン受容体を拮抗的に阻害することにより効果を発揮する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ① 抗腫瘍効果（マウス）<sup>8)</sup>

ビカルタミド錠80mg「明治」（試験製剤）について、標準製剤（錠剤、ビカルタミドとして80 mg）を比較対照として、アンドロゲン受容体陽性のヒト前立腺癌由来細胞株として汎用されているLNCaP.FGC（LNCaP）細胞をSCIDマウスの皮下に移植した *in vivo*モデルを用いて、抗腫瘍効果を検討した。試験は、移植翌日から試験製剤または標準製剤を25 mg/kgの用量で2日に1回計25日間経口投与する群と溶媒対照群とを設けた。各群の腫瘍体積を投与開始後週に2回計測した。

その結果、試験製剤投与により、投与開始後14日目で腫瘍の体積は溶媒対照群に比較して有意に低値を示した。その後、溶媒対照群では腫瘍の著明な増殖がみられたのに対して、試験製剤投与群では試験終了の25日まで増殖抑制効果は継続し、剖検時における腫瘍の重量も有意な低値を示した。また、終了時の血漿中の前立腺特異抗原（PSA）のレベルも試験製剤投与群では溶媒対照群に比較して低下した。

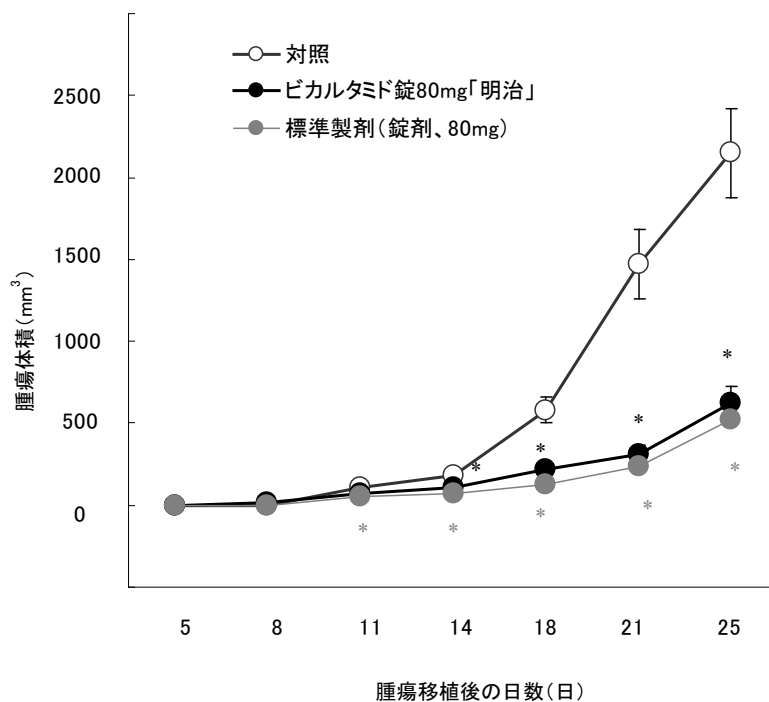


図1 LNCaP.FGC移植マウスにビカルタミド製剤の懸濁液を経口投与後の腫瘍体積  
 n=9-11, mean ± SEM., \*: P < 0.01 (同じ日数での対照群に対し), Dunnett型多重比較検定

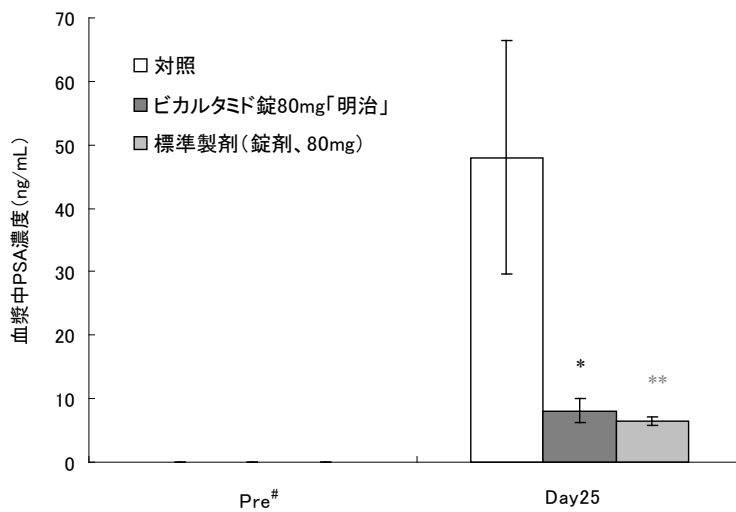


図2 LNCaP.FGC移植マウスにビカルタミド製剤の懸濁液を経口投与後の血漿中PSA濃度  
 n=9-11, mean ± SEM.  
 \*, \*\*: p < 0.05, 0.01 (対照群に対し), Dunnett型多重比較検定  
 #: 検出限界未満 (ELISA)



## ②抗アンドロゲン作用（イヌ）<sup>9)</sup>

ビカルタミド錠80mg「明治」（試験製剤）について、標準製剤（錠剤、ビカルタミドとして80 mg）を比較対照として、抗アンドロゲン作用を検討し、併せて薬物の血中濃度を測定した。

5歳以上のイヌに1日1回1錠（ビカルタミド80mg）15日間経口投与し、超音波診断装置を用いた前立腺体積の測定、前立腺の組織学的検査、血中のテストステロン及びビカルタミド濃度の測定を実施した。

その結果、試験製剤の投与により投与8日目の前立腺体積は有意に減少し、投与15日目で著明に縮小した。組織学的検査では前立腺の縮小に伴う異常所見は認められず、血中テストステロン濃度も投与前と投与15日目で有意差は認められなかった。薬物のトラフ血中濃度は、投与を経るに従って経時的に増加した。

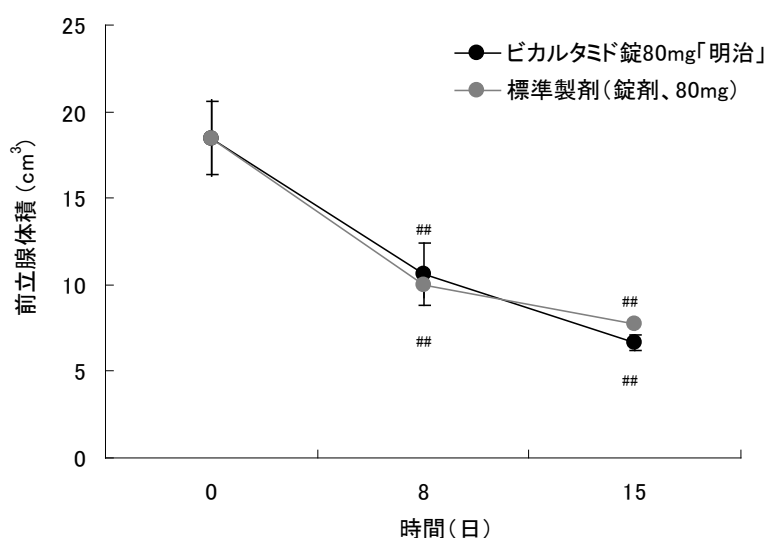


図3 イヌにビカルタミド製剤を経口投与後の前立腺体積

n=5, mean ± SEM.

## : p < 0.01 (同じ群での0日目に対し), Dunnett型多重比較検定

### (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

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>

ビカルタミド錠80mg「明治」<sup>10)</sup>

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日)、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 医薬審発第786号(平成13年5月31日))

ビカルタミド錠80mg「明治」と標準製剤を、2剤2期のクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ビカルタミドとして80 mg)健康成人男子に水150 mLとともに絶食単回経口投与した。第I期と第II期の休薬期間は21日間とした。投与前、投与2、4、8、12、16、20、24、36、48、72、168及び336時間後の計13時点に採血を行いLC/MS法にて血中未変化体濃度(R-ビカルタミド濃度)を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~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。

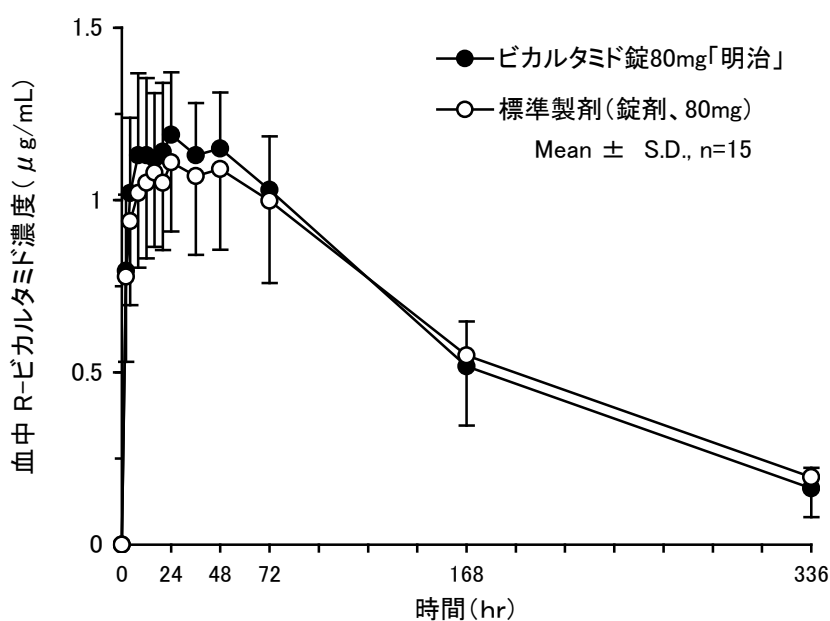


図 ビカルタミド製剤(80 mg錠)を絶食単回経口投与時の血中R-ビカルタミド濃度推移

表 薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>t</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ビカルタミド錠 80mg 「明治」	15	210.5±33.8	1.27±0.18	29.3±19.6	100.2±16.0
標準製剤 (錠剤、80 mg)	15	211.2±59.7	1.19±0.24	31.7±19.3	111.6±23.3

(Mean±S. D.)

血中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>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。

#### ビカルタミドOD錠80mg「明治」<sup>11)</sup>

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日)、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 医薬審発第786号(平成13年5月31日)、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「明治」と標準製剤を、2剤2期のクロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ビカルタミドとして80 mg)健康成人男子に水あり、水なし服用条件下において絶食単回経口投与した。第I期と第II期の休薬期間は42日間以上とした。投与前、投与3、6、9、12、24、36、40、48、72時間後、1週後、2週後及び3週後の計13時点で採血を行いLC/MS/MS法にて血漿中未変化体濃度(R-ビカルタミド濃度)を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~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。

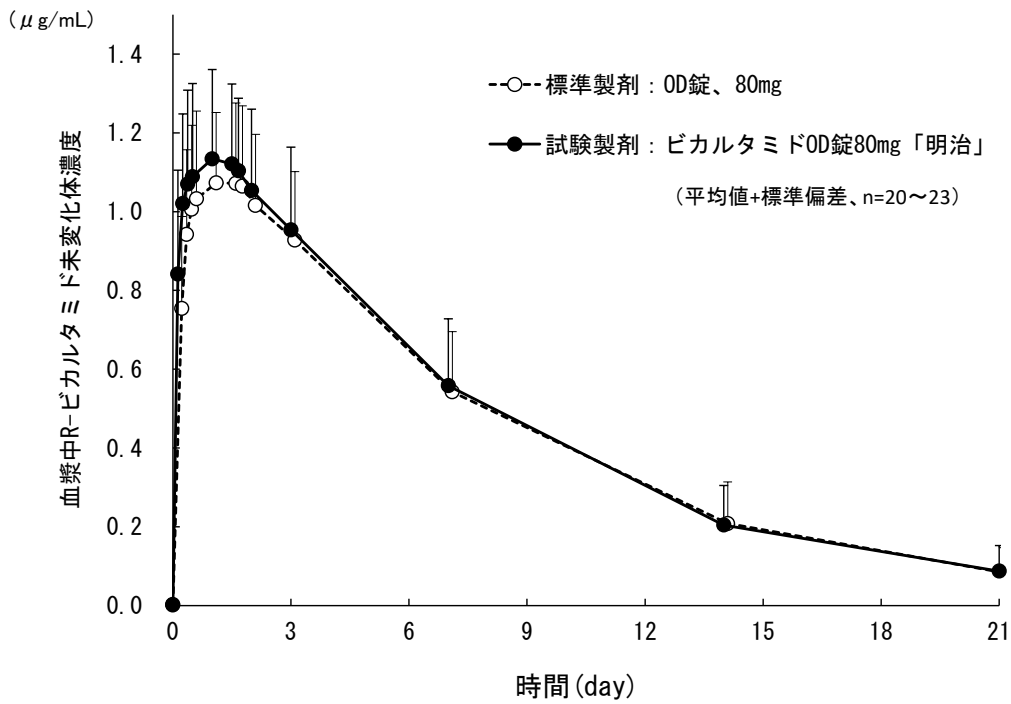


図 ビカルタミド製剤 (80 mgOD錠) を絶食単回経口投与時の血漿中R-ビカルタミド濃度推移 (水あり服用)

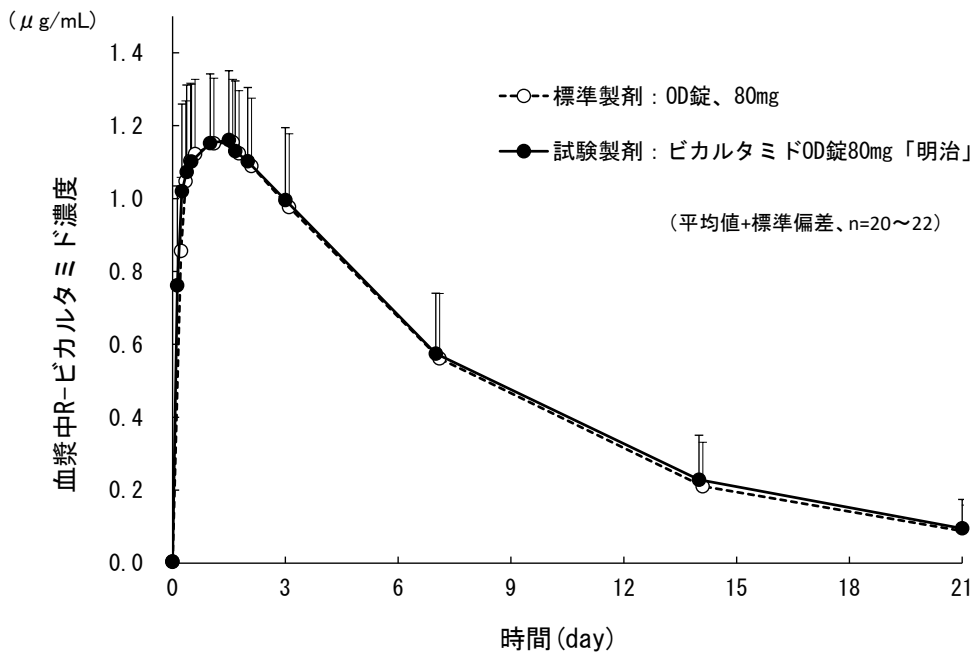


図 ビカルタミド製剤 (80 mgOD錠) を絶食単回経口投与時の血漿中R-ビカルタミド濃度推移 (水なし服用)

表 薬物動態パラメータ

		被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
			AUC <sub>t</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
水あり服用	ビカルタミド OD 錠 80mg「明治」	23	237.5±65.2	1.17±0.23	27.8±13.1	118.7±30.5
	標準製剤 (OD 錠、80 mg)	23	227.6±55.2	1.13±0.20	28.5±15.7	117.6±34.6
水なし服用	ビカルタミド OD 錠 80mg「明治」	22	246.4±60.6	1.21±0.21	27.2±12.2	123.6±46.1
	標準製剤 (OD 錠、80 mg)	22	240.8±61.8	1.21±0.19	28.1±12.4	118.3±42.6

(Mean±S. D.)

血漿中濃度並びにAUC、C<sub>max</sub>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

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

(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

該当資料なし

(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

肝臓でほぼ完全に代謝を受ける。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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

該当資料なし

(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。]

### 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

ビカルタミドOD錠80mg「明治」

「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) 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。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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。

### (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)、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

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、 $\gamma$ -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

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

**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

副作用	
(2) その他の副作用	
種類 \ 頻度	頻度不明
皮膚	そう痒、発疹、発汗、皮膚乾燥、脱毛、多毛、光線過敏症
過敏症	血管浮腫、蕁麻疹

## 9. 高齢者への投与

### 高齢者への投与

ビカルタミド製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

女性への投与は禁忌となっている。（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」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。（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」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

##### 適用上の注意

##### ビカルタミド錠80mg「明治」

##### 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。]

##### ビカルタミドOD錠80mg「明治」

##### 1) 服用時：

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本剤は寝たまゝの状態では、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

##### 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

該当資料なし

## Ⅷ. 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<sup>12)</sup>

ビカルタミド錠80mg「明治」を、2000 mg/kg（ビカルタミドとして）の用量で雄ラット（Cr1:CD (SD)、5週齢、5匹/群）に単回経口投与し、生死及び急性期の毒性徴候について検討した。その結果、死亡は認められず、一般状態の変化も認められなかった。体重は対照群と同様に推移した。試験15日目の剖検では、いずれの群にも異常は認められなかった。

以上より、本試験条件における、ビカルタミド錠80mg「明治」の最小致死量は、2000 mg/kgを上回る量であった。

(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

復帰突然変異試験（Ames 試験）<sup>13)</sup>

ビカルタミド原薬について、遺伝子突然変異誘発能の有無を代謝活性化系（S9 mix）存在下及び非存在下で *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *Escherichia coli* WP2uvrA を用いてプレインキュベーション法により検討した。その結果、ビカルタミド原薬は、ラット肝 S9 mix の有無に関わらず、全 5 菌株の復帰変異コロニー数を陰性対照値の 2 倍以上に増加させなかったことから、陰性と判定された。したがって、本試験条件下において、ビカルタミド原薬は突然変異誘発能を示さないと考えられた。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：ビカルタミド錠80mg「明治」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

ビカルタミドOD錠80mg「明治」 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ビカルタミド 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に最終年月表示）（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

貯法：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）

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

ビカルタミド錠80mg「明治」

くすりのしおり：有り

患者向け資材：服薬指導箋「ビカルタミド錠80mg「明治」をお飲みになる方へ」

「XIII 備考 その他の関連資料」の項参照

ビカルタミドOD錠80mg「明治」

くすりのしおり：有り

患者向け資材：服薬指導箋「ビカルタミドOD錠80mg「明治」をお飲みになる方へ」

「XIII 備考 その他の関連資料」の項参照

#### (3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ビカルタミド錠80mg「明治」

PTP包装：30錠（10錠×3シート）

100錠（10錠×10シート）

ビカルタミドOD錠80mg「明治」

PTP包装：30錠（10錠×3シート）

## 7. 容器の材質

ビカルタミド錠80mg「明治」

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

ピロー：ポリプロピレン

外箱：紙

ビカルタミドOD錠80mg「明治」

PTP：環状ポリオレフィン、アルミ箔

外箱：紙

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：カソデックス®錠80mg

同効薬：フルタミド

## 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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ビカルタミド錠80mg「明治」	2009年1月14日	22100AMX00118000
ビカルタミドOD錠80mg「明治」	2016年2月15日	22800AMX00228000

## 11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ビカルタミド錠80mg「明治」	2009年5月15日
ビカルタミドOD錠80mg「明治」	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「明治」	119178301	4291009F1187	620009423
ビカルタミドOD錠80mg「明治」	125027501	4291009F2108	622502701

## 17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances (WHO) 2011
- 2) ビカルタミド錠80mg「明治」の安定性に関する資料（社内資料），2009
- 3) ビカルタミド錠80mg「明治」の苛酷試験に関する資料（社内資料），2009
- 4) ビカルタミドOD錠80mg「明治」の安定性に関する資料（社内資料），2015
- 5) ビカルタミド錠80mg「明治」の溶出性に関する資料（社内資料），2009
- 6) ビカルタミドOD錠80mg「明治」の溶出性に関する資料（社内資料），2015
- 7) 薬剤分類情報閲覧システム<<http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2019/8/29アクセス)
- 8) 倉田靖ほか：診療と新薬，46(2)：191-195，2009
- 9) 打田光宏ほか：診療と新薬，46(2)：196-201，2009
- 10) ビカルタミド錠80mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料（社内資料），2009
- 11) ビカルタミドOD錠80mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料（社内資料），2015
- 12) ビカルタミド錠80mg「明治」の経口投与による雄ラットを用いる単回投与毒性試験（社内資料），2009
- 13) ビカルタミド原薬の細菌を用いる復帰突然変異試験（社内資料），2009

## 2. その他の参考文献

承認申請に際し、準拠または参考とした通知名

- ・医薬品の承認申請について 薬食発第0331015号(平成17年3月31日)
- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日)
- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 医薬審発第786号(平成13年5月31日)
- ・医薬品の承認申請について 薬食発1121第2号(平成26年11月21日)



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外における発売状況は以下の通りである。(2019年8月時点)

国名	販売名
米国	CASODEX他
欧州	Casodex 50mg Film-coated Tablets, Casodex 150mg Film-coated Tablets他

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦において女性への投与は以下のとおり禁忌となっており、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

#### 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。]

	分類
FDA: Pregnancy Category	X (2015年2月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	D (2019年6月)

参考: 分類の概要

FDA: Pregnancy Category

X: Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits.

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

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.

## (2) 小児等に関する情報

本邦において小児への投与は以下のとおり禁忌となっており、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

### 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。]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2017年10月)	<p>USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of CASODEX in pediatric patients have not been established.</p> <p>CASODEX (bicalutamide) orodispersible tablet was studied in combination with ARIMIDEX (anastrozole) orodispersible tablet in an open-label, non-comparative, multi-center study that assessed the efficacy and safety of this combination regimen over 12 months in the treatment of gonadotropin-independent precocious puberty in boys with familial male-limited precocious puberty, also known as testotoxicosis. Patients were enrolled in the study if they had a baseline age <math>\geq</math> 2 years and a diagnosis of testotoxicosis based on clinical features of progressive precocious puberty, symmetrical testicular enlargement, advanced bone age, pubertal levels of serum testosterone, prepubertal pattern of gonadotropin secretion following a GnRH stimulation test, and absence of other clinical and biochemical causes of testosterone excess. Thirteen out of the 14 patients enrolled completed 12 months of combination treatment (one patient was lost to follow-up). If central precocious puberty (CPP) developed an LHRH analog was to be added. Four patients were diagnosed with CPP during the 12-month study and received LHRH analog treatment and 2 additional patients were diagnosed at the end of the 12 months and received treatment subsequently. Mean <math>\pm</math> SD characteristics at baseline were as follows: chronological age: <math>3.9 \pm 1.9</math> years; bone age <math>8.8 \pm 2.5</math>; bone age/chronological age ratio: <math>2.06 \pm 0.51</math>; growth rate (cm/yr): <math>10.81 \pm 4.22</math>; growth rate standard deviation score (SDS): <math>0.41 \pm 1.36</math>.</p> <p>The starting CASODEX dose was 12.5 mg. CASODEX was titrated in each patient until steady-state R-bicalutamide (the active isomer of bicalutamide) trough plasma concentration reached 5-15 mcg/mL, which is the range of therapeutic concentrations achieved in adults with prostate cancer following the administration of the currently approved CASODEX dose of 50 mg. The starting daily dose of anastrozole was 0.5 mg. Anastrozole was independently titrated in each patient until it reached at steady-state a serum estradiol concentration of <math>&lt;10</math> pmol/L (2.7 pg/mL). The following ascending doses were used for</p>

CASODEX: 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, and 100 mg. For anastrozole there were two ascending doses: 0.5 mg and 1 mg. At the end of the titration phase, 1 patient was on 12.5 mg CASODEX, 8 patients were on 50 mg CASODEX, and 4 patients were on 100 mg CASODEX; 10 patients were on 0.5 mg anastrozole and 3 patients were on 1 mg anastrozole. In the majority of patients, steady-state trough concentrations of R-bicalutamide appeared to be attained by Day 21 with once daily dosing. Steady-state trough plasma anastrozole concentrations appeared to be attained by Day 8.

The primary efficacy analysis of the study was to assess the change in growth rate after 12 months of treatment, relative to the growth rate during the  $\geq 6$  months prior to entering the study. Pre-study growth rates were obtained retrospectively. There was no statistical evidence that the growth rate was reduced during treatment. During CASODEX/ARIMIDEX treatment the mean growth rate (cm/yr) decreased by 1.6 cm/year, 95%CI (-4.7 to 1.5) p=0.28; the mean growth rate SDS decreased by 0.1 SD, 95%CI (-1.2 to 1.0) p=0.88. Table 2 shows descriptive data for growth rates for the overall population and for subgroups defined by history of previous treatment for testotoxicosis with ketoconazole, spironolactone, anastrozole or other aromatase inhibitors.

Table 2. Growth rates

End point	Analysis population	Pre-study Mean	Change from pre-study to 12 months			%patients with growth reduction <sup>1</sup>
			Mean	Median	(Min, Max)	
Growth rate (cm/yr)	All treated (n=13)	10.8	-1.6	-2.8	(-7.4, 8.4)	9/13 (69%)
	PT <sup>2</sup> (n=6)	10.3	-0.2	-2.6 <sup>3</sup>	(-7.2, 8.4)	4/6 (67%)
	NPT <sup>3</sup> (n=7)	11.2	-2.8	-2.8	(-7.4, 1.1)	5/7 (71%)
Growth rate (SD units)	All treated (n=13)	0.4	-0.1	-0.4	(-2.7, 3.5)	9/13 (69%)
	PT <sup>2</sup> (n=6)	-0.1	+0.7	-0.2 <sup>3</sup>	(-1.6, 3.5)	4/6 (67%)
	NPT <sup>4</sup> (n=7)	0.8	-0.7	-0.4	(-2.7, 0.5)	5/7 (71%)

<sup>1</sup> Change compared to pre-study growth rate

<sup>2</sup> PT = Previous treatment for testotoxicosis with ketoconazole, spironolactone, anastrozole or other aromatase inhibitors

<sup>3</sup> Median calculated as midpoint of 3rd and 4th ranked observations

<sup>4</sup> NPT = no previous treatment for testotoxicosis with ketoconazole, spironolactone, anastrozole or other aromatase inhibitors

Total testosterone concentrations increased by a mean of 5 mmol/L over the 12 months of treatment from a baseline mean of 10 mmol/L. Estradiol concentrations were at or below the level of quantification (9.81 pmol/L) for 11 of 12 patients after 12 months of treatment. Six of the 12 patients started treatment at an estradiol concentration below the level of quantification.

There were no deaths, serious adverse events, or discontinuations due to adverse events during the study. Of the 14 patients exposed to study treatment, 13 (92.9%) experienced at least one adverse

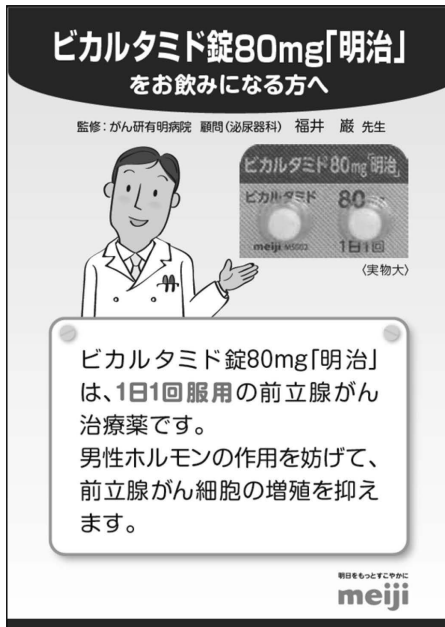
	<p>event. The most frequently reported (&gt;3 patients) adverse events were gynecomastia (7/14, 50%), central precocious puberty (6/14, 43%), vomiting (5/14, 36%), headache (3/14, 21%), pyrexia (3/14, 21%) and upper respiratory tract infection (3/14, 21%). Adverse reactions considered possibly related to bicalutamide by investigators included gynecomastia (6/14, 43%), central precocious puberty (2/14, 14%), breast tenderness (2/14, 14%), breast pain (1/14, 7%), asthenia (1/14, 7%), increased alanine aminotransferase [ALT] (1/14, 7%), increased aspartate aminotransferase [AST] (1/14, 7%), and musculoskeletal chest pain (1/14, 7%). Headache was the only adverse reaction considered possibly related to anastrozole by investigators. For the patient who developed elevated ALT and AST, the elevation was &lt;3X ULN, and returned to normal without stopping treatment; there was no concomitant elevation in total bilirubin.</p>
<p>英国の添付文書 (2018年2月)</p>	<p>Contraindications Casodex is contraindicated in females and children.</p>

### XIII. 備考

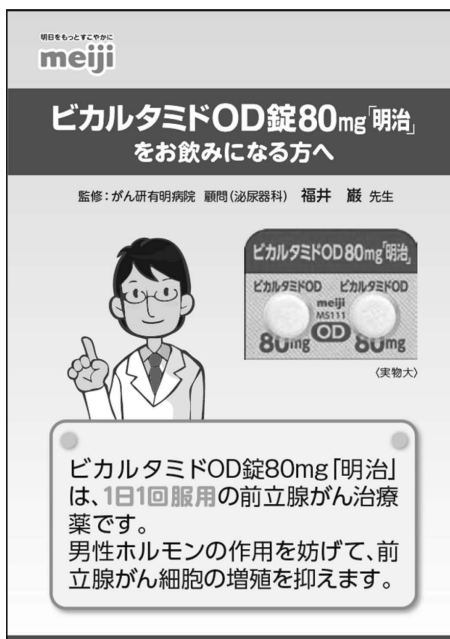
その他の関連資料

患者向け資料：服薬指導箋

- ・ ビカルタミド錠80mg「明治」をお飲みになる方へ（表紙）



- ・ ビカルタミドOD錠80mg「明治」をお飲みになる方へ（表紙）



# MEMO

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# MEMO

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

製造販売元

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFBC012608