

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

前立腺癌治療剤

	錠80mg「KN」	OD錠80mg「KN」
承認番号	22100AMX00035000	22800AMX00345000
薬価収載	2009年5月	2016年6月
販売開始	2009年5月	2016年6月

劇薬、処方箋医薬品注)

ビカルタミド錠80mg「KN」
*** * ビカルタミドOD錠80mg「KN」**


BICALUTAMIDE Tablets 80mg「KN」・OD Tablets 80mg「KN」
ビカルタミド錠・口腔内崩壊錠

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【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おそれがある。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。]

【組成・性状】

品名	ビカルタミド錠80mg「KN」	ビカルタミドOD錠80mg「KN」
成分・含量	1錠中、ビカルタミド80mg含有	1錠中、ビカルタミド80mg含有
添加物	乳糖水和物、ポビドン、クロスポビドン、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400	D-マンニトール、クロスポビドン、ポビドン、ヒプロメロースフタル酸エステル、タウマチン、カルメロース、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、スクラロース、L-メントール、ステアリン酸マグネシウム
性状	白色円形のフィルムコート錠	白色～微黄白色の素錠(口腔内崩壊錠)
大きさ	直径：約7.6mm 厚さ：約4.4mm 重量：約210mg	直径：約8.6mm 厚さ：約3.9mm 重量：約230mg
外形		
識別コード	KN195	ビカルOD 80 KN

【効能・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。

【用法・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>**

(OD錠のみ)

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
肝障害のある患者[本剤は肝臓ではほぼ完全に代謝を受けるため、定常状態時の血中濃度が高くなる可能性がある。]
2. 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。
3. 相互作用
本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4を阻害する。
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸：**劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、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。
- 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。
- 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。
- 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。

(2) その他の副作用

	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

5. 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。

6. 適用上の注意

** (1) 服用時 (OD錠のみ)：

- OD錠は舌の上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。

2) OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

(2) 薬剤交付時：

P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること。[P T P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。]

7. その他の注意

外国において、呼吸困難が発現したとの報告がある。

【薬物動態】

<生物学的同等性試験>

1. ビカルタミド錠80mg「KN」

ビカルタミド錠80mg「KN」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ビカルタミド80mg)健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中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、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(図1、表1)。¹⁾

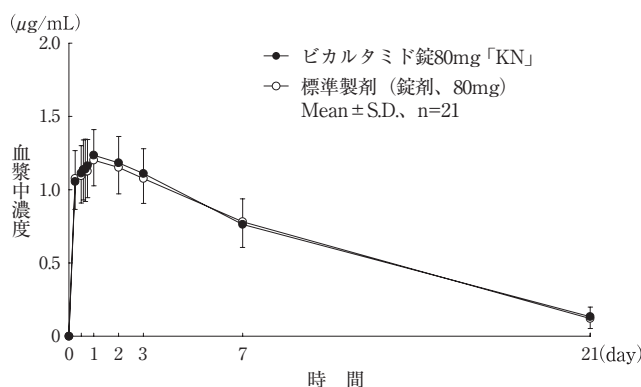


図1 R-ビカルタミドの血漿中濃度推移

表1 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-50h} (µg·h/mL)	Cmax (µg/mL)	tmax (h)	t _{1/2} (day)
ビカルタミド錠80mg「KN」	320.65 ± 63.43	1.26 ± 0.21	21.7 ± 3.8	6.1 ± 1.5
標準製剤 (錠剤, 80mg)	318.37 ± 63.57	1.22 ± 0.21	20.9 ± 4.7	5.8 ± 1.7

(Mean ± S.D., n=21)

** 2. ビカルタミドOD錠80mg「KN」

ビカルタミドOD錠80mg「KN」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ビカルタミド80mg)健康成人男性に水あり及び水なしで絶食単回経口投与して血漿中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、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(図2、図3、表2)。²⁾

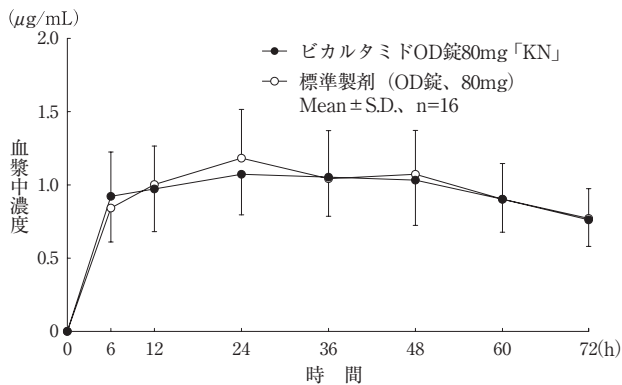


図2 R-ビカルタミドの血漿中濃度推移 (水あり)

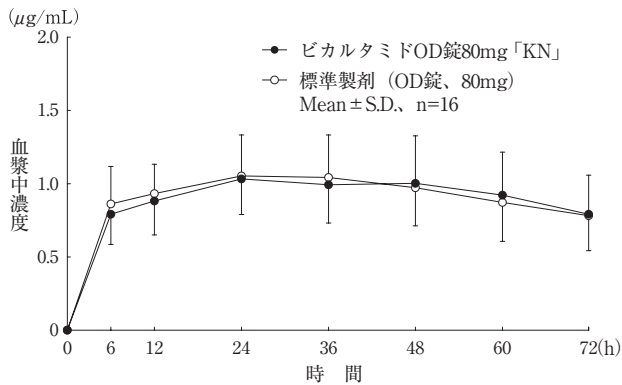


図3 R-ビカルタミドの血漿中濃度推移 (水なし)

表2 薬物動態パラメータ

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0-72h} (µg·h/mL)	C max (µg/mL)	tmax (h)	t _{1/2} (h)
水あり	ビカルタミドOD錠80mg「KN」	67.26 ± 16.71	1.19 ± 0.31	31.5 ± 8.6	89.3 ± 52.7
	標準製剤 (OD錠、80mg)	68.81 ± 16.92	1.22 ± 0.33	30.0 ± 12.4	68.3 ± 32.9
水なし	ビカルタミドOD錠80mg「KN」	64.70 ± 17.09	1.11 ± 0.28	36.0 ± 10.7	95.8 ± 49.7
	標準製剤 (OD錠、80mg)	65.34 ± 16.79	1.11 ± 0.27	32.3 ± 10.5	104.5 ± 62.4

(Mean ± S.D., n=16)

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。

【薬効薬理】

1. 抗アンドロゲン作用

*in vitro*試験において、ジヒドロテストステロン誘発によるアンドロゲン受容体の転写活性を濃度依存的に抑制した。
*in vivo*試験において、テストステロン誘発による去勢ラットの前立腺重量増加を用量依存的に抑制した。³⁾

2. 抗腫瘍効果

ヒト前立腺癌細胞(LNCaP)をヌードマウスに移植した *in vivo*試験において、去勢群と同程度の腫瘍増殖抑制作用を示した。³⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビカルタミド (Bicalutamide)

化学名：(RS)-N-[4-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[4-fluorophenyl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-methylpropanamide

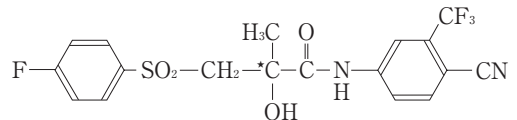
分子式：C₁₈H₁₄F₄N₂O₄S

分子量：430.37

性状：白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
アセトン及びN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリル及びメタノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。
メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

融点：190～195℃

構造式：



【取扱い上の注意】

** <安定性試験>

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、75%RH、6ヵ月)の結果、ビカルタミド錠80mg「KN」及びビカルタミドOD錠80mg「KN」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。⁴⁾

【包装】

ビカルタミド錠80mg「KN」 P T P：30錠 100錠

**ビカルタミドOD錠80mg「KN」 P T P：30錠 100錠

【主要文献】

- 1) 橋本利和ほか：医学と薬学、61(2)、181(2009)
- **2) 小林化工株式会社・社内資料(生物学的同等性試験)
- 3) 渡辺順一ほか：泌尿器外科、21(12)、1629(2008)
- 4) 小林化工株式会社・社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。


小林化工株式会社 安全管理部

〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15

☎ 0120-37-0690 TEL 0776-73-0911

FAX 0776-73-0821

製造販売元

 **小林化工株式会社**
福井県あわら市矢地5-15

(Z.3.7)002