

日本標準商品分類番号
874291

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

前立腺癌治療剤

劇薬、処方箋医薬品\*

	錠80mg	OD錠80mg
承認番号	23100AMX00208	23100AMX00209
*薬価収載	2019年6月	2019年6月
*販売開始	2019年6月	2019年6月

# ビカルタミド錠80mg「DSEP」

# ビカルタミドOD錠80mg「DSEP」

BICALUTAMIDE TABLETS, OD TABLETS「DSEP」

ビカルタミド製剤

※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。]

**【組成・性状】**

1. 組成

1錠中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ビカルタミド錠80mg「DSEP」	ビカルタミド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」	ビカルタミド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. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
ビカルタミド錠80mg「DSEP」	フィルムコーティング錠	白色				EP B 80
			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				d80 EPB
			約10	約3.0	約300	

**【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、休業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1回80mgを1日1回、経口投与する。

**〈用法・用量に関連する使用上の注意〉**

(OD錠のみ)

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

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

#### 4. 副作用

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(頻度は先発品の添付文書による)

##### (1) 重大な副作用

- 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(0.5%未満)：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、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(0.5%未満)：白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎(0.1%未満)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 心不全、心筋梗塞(0.1%未満)：心不全、心筋梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

##### (2) その他の副作用

	5%以上	0.1%～5%未満	0.1%未満
内分泌	乳房腫脹	乳房圧痛、ほてり	
生殖器		勃起力低下	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇、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

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

#### 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。
- OD錠は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

##### (2) 薬剤交付時：

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

#### 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】

#### 1. 血漿中濃度

##### (1) 健康成人における血漿中濃度

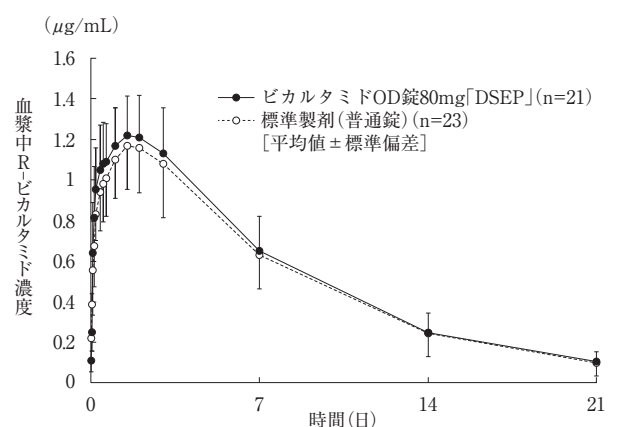
健康成人男子にビカルタミドOD錠80mg「DSEP」又は標準製剤(普通錠)をクロスオーバー法にて空腹時に単回経口投与した。R-ビカルタミド(活性体)の血漿中濃度は、投与後36時間に最高値を示し、消失半減期は4.9～5.2日であった。また、ビカルタミドOD錠80mg「DSEP」と標準製剤(普通錠)は生物学的に同等であった<sup>1)</sup>。

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

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

平均値 ± 標準偏差 [T<sub>max</sub>は中央値(範囲)]

図 ビカルタミドOD錠80mg「DSEP」(水なし)及び標準製剤(普通錠)を単回経口投与したときの血漿中R-ビカルタミド濃度推移



##### (2) OD錠を水とともに投与したときの血漿中濃度

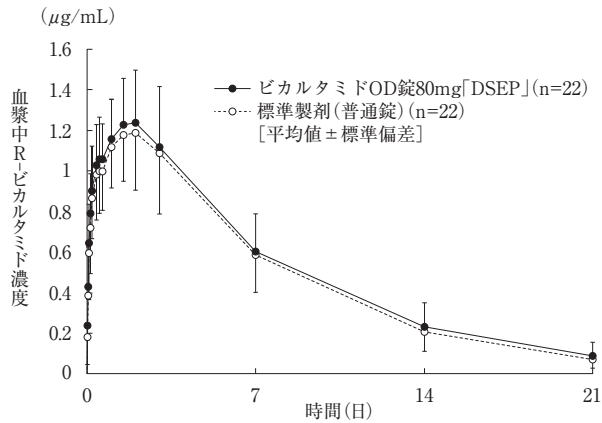
健康成人男子にビカルタミドOD錠80mg「DSEP」を水とともに空腹時単回経口投与し、クロスオーバー法にて標準製剤(普通錠)と比較したところ、両製剤は生物学的に同等であった<sup>1)</sup>。

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

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

平均値 ± 標準偏差 [T<sub>max</sub>は中央値(範囲)]

図 ビカルタミドOD錠80mg「DSEP」(水と服用)及び標準製剤(普通錠)を単回経口投与したときの血漿中R-ビカルタミド濃度推移



(3) 前立腺癌患者における血漿中濃度

前立腺癌患者にビカルタミド80mgを単回経口投与したとき、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(1.5-1.7µg/mL, n=3)であった<sup>2)</sup>。また、80mgの用量で1日1回反復経口投与したとき、血漿中R-ビカルタミド濃度は約8週で定常状態(18µg/mL, n=37)に達した<sup>3)</sup>。さらに、反復投与時の血漿中濃度推移から推定したみかけの消失半減期は8.4日であった<sup>2)</sup>。なお、定常状態における血漿中S-ビカルタミド(非活性体)濃度はR-ビカルタミド濃度の1%以下であった。

(4) 年齢及び腎機能の影響(外国人によるデータ)

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<sup>4)</sup>。

(5) 肝機能の影響(外国人によるデータ)

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<sup>5)</sup>。

2. 代謝及び排泄(外国人によるデータ)

ヒトにおけるビカルタミドの代謝は、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<sup>6)</sup>。

3. 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<sup>7)</sup>。

4. チトクロームP450に及ぼす影響

本薬は*in vitro*試験で、チトクロームP450酵素(CYP3A4)を阻害し、またそれより程度は低い、他のチトクロームP450酵素(CYP2C9、2C19、2D6)に対しても阻害作用を示すとの報告がある。海外臨床試験において、ビカルタミド150mgまで投与された患者で、アンチピリン代謝に関与するチトクロームP450酵素に対しほとんど影響は認められていない<sup>8)</sup>。ビカルタミドは臨床の場で通常併用される薬剤とは相互作用を示す可能性は低いと考えられる。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験

承認時までに国内47施設で総計197例について実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は次のとおりである<sup>2)3)9)10)</sup>。

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

また、未治療進行前立腺癌患者(病期C/D)を対象とした本剤と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<sup>11)12)</sup>。

	本剤及び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 <sup>注1)</sup> 率(投与12週時)	79.4% (81/102例)	38.6% (39/101例)	<0.001 (27.6-52.0)	-
PSA正常化 <sup>注1)</sup> までの期間(中央値)	8.1週	24.1週	<0.001 (2.77-5.66)	3.96
奏効率(投与12週時)	77.5% (79/102例)	65.3% (66/101例)	0.063 (-0.3-24.1)	-
TTTF <sup>注2)</sup> (中央値)	117.7週	60.3週	<0.001 (0.38-0.77)	0.54
TTP <sup>注3)</sup> (中央値)	未到達	96.9週	<0.001 (0.26-0.63)	0.40

注1) PSA ≤ 4 ng/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)

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例を対象とした本剤150mg/日<sup>注)</sup>による無作為化プラセボ対照二重盲検比較臨床試験が実施されている。本剤投与群全体で無増悪生存率は有意に改善した(HR=0.79、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本剤投与群では、統計学的な有意差はないもののプラセボ群と比較して全生存率の減少傾向が認められた(HR=1.16、95%信頼区間0.99-1.37)<sup>13)</sup>(追跡期間中央値7.4年時点)。

注)本邦における承認用法用量は80mg/日である。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍効果

*in vitro*試験において、アンドロゲン刺激によるヒト前立腺腫瘍細胞(LNCaP)及びマウス乳腺腫瘍細胞(Shionogi S115)の増殖を抑制した<sup>14)15)</sup>。一方、*in vivo*試験(ラット)において、移植されたアンドロゲン依存性ラット前立腺腫瘍(Dunning R3327)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<sup>16)</sup>。

2. アンドロゲン受容体との結合能

ラット及びヒト前立腺アンドロゲン受容体に対する結合能は、ジヒドロテストステロンの約2%であった<sup>17)</sup>。

3. 作用機序

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、临床上、本剤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。

【有効成分に関する理化学的知見】

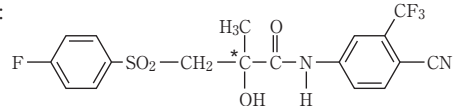
一般名: ビカルタミド (Bicalutamide)

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

分子式: 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

構造式:



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

融点: 192~197°C

分配係数: 2.35(水-オクタノール系)

## 【取扱い上の注意】

### 安定性試験<sup>18)</sup>

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

## 【包装】

ビカルタミド錠80mg「DSEP」

(PTP)30錠、 100錠、 28錠  
(14錠×2)

ビカルタミドOD錠80mg「DSEP」

(PTP)30錠、 100錠

## 【主要文献】

- 1) 鷲尾兼寿ほか：医学と薬学. 2013;70(2):277-284
- 2) 古武敏彦ほか：泌尿器科紀要. 1996;42(2):143-153
- 3) 古武敏彦ほか：泌尿器科紀要. 1996;42(2):155-168
- 4) Cockshott I D, et al. : Eur Urol 1990;18(Suppl 3):10-17
- 5) Furr B J A, et al. : Hormone Dependent Cancer, Pasqualini, J.R. and Katzenellenbogen, B.S. (Eds), Marcel Dekker, New York. 1996;397-424
- 6) McKillop D, et al. : Xenobiotica. 1993;23(11):1241-1253
- 7) Cockshott I D, et al. : Xenobiotica. 1991;21(10):1347-1355
- 8) Kaisary A, et al. : Anti-Cancer Drugs. 1996;7:54-59
- 9) 古武敏彦ほか：泌尿器外科. 1996;9(3):243-256
- 10) 古武敏彦ほか：泌尿器外科. 1996;9(4):343-355
- 11) Usami M, et al. : Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007;10(2):194-201
- 12) Akaza H, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2004;34(1):20-28
- 13) McLeod D G, et al. : BJU Int. 2006;97(2):247-254
- 14) Veldscholte J, et al. : Biochemistry. 1992;31:2393-2399
- 15) Darbre P D, et al. : J Steroid Biochem. 1990;36(5):385-389
- 16) Furr B J A, et al. : Excerpta Med Int Cong Series. 1994;1064:157-175
- 17) Furr B J A : Eur Urol. 1996;29(Suppl 2):83-95
- 18) 社内資料：安定性に関する資料

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
TEL : 0120-100-601

製造販売元

**第一三共エスファ株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1

販売提携

**第一三共株式会社**

東京都中央区日本橋本町3-5-1



Daiichi-Sankyo

AOZ86A