

貯 法：室温保存
有効期間：3年

前立腺癌治療剤
ビカルタミド口腔内崩壊錠
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」

Bicalutamide OD Tablets

承認番号	22800AMX00287
販売開始	2016年6月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」	1錠中 日本薬局方 ビカルタミド 80mg	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)、香料、フマル酸ステアリルナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形・大きさ		
		直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
ビカルタミド OD 錠 80mg 「ニプロ」	白色～微黄白色の素錠(口腔内崩壊錠)	識別コード		
				
		10.0	2.9	300
		NP-731		

4. 効能・効果

前立腺癌

5. 効能・効果に関連する注意

- 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、休業又は集学的治療法などの治療法に変更すること。

6. 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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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]

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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。

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、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。

[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)

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	口渇	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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

14.1.2 本剤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。

14.1.3 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 健康成人

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¹⁾。

表 1 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} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _∞ (μg·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 ±1.5
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)]

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¹⁾。

表2 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	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _∞ (μg·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 [t_{max} は中央値 (範囲)]

(2) 前立腺癌患者

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 及び 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 μg/mL, n=3) であった²⁾。

16.1.2 反復投与

前立腺癌患者にビカルタミド 80mg を 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 (18 μg/mL, n=37) に達した³⁾。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²⁾。

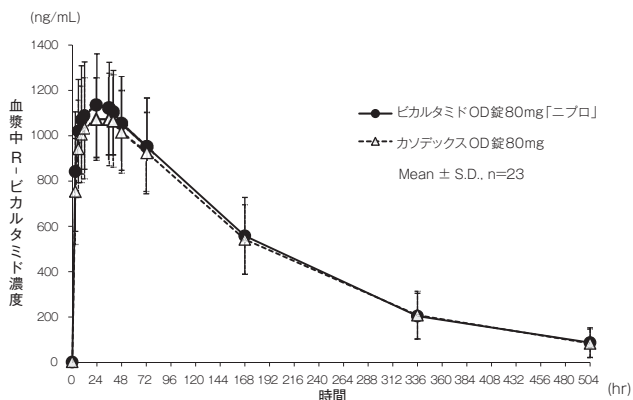
16.1.3 生物学的同等性試験

ビカルタミド OD 錠 80mg「ニプロ」とカソデックス OD 錠 80mg のそれぞれ 1 錠 (ビカルタミドとして 80mg) を、クロスオーバー法により健康成人男子に絶食時に単回経口投与して血漿中 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}、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) ~ 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^{4)、5)}。

薬物動態パラメータ (水あり投与)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→504hr} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
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
カソデックス OD 錠 80mg	227.64 ±55.20	1.1333 ±0.2010	28.5 ±15.7	117.64 ±34.57

(Mean ± S.D., n=23)

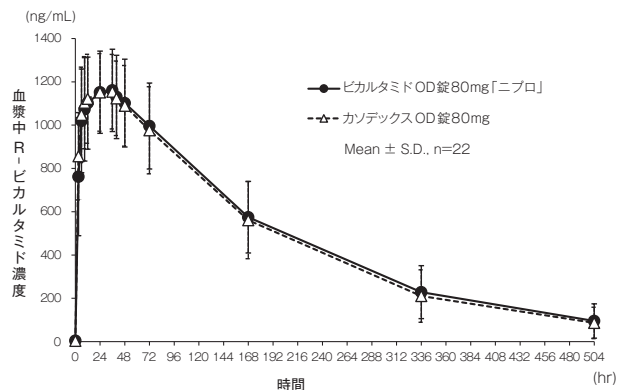


血漿中 R-ビカルタミド濃度推移 (水あり投与)

薬物動態パラメータ (水なし投与)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→504hr} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
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
カソデックス OD 錠 80mg	240.84 ±61.83	1.2051 ±0.1901	28.1 ±12.4	118.28 ±42.60

(Mean ± S.D., n=22)



血漿中 R-ビカルタミド濃度推移 (水なし投与)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

16.3 分布

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⁶⁾。

16.4 代謝

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⁷⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人男子にビカルタミド 50mg を経口投与後 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⁷⁾ (外国人データ)。

16.6 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⁸⁾ (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⁹⁾ (外国人データ)。

[9.3 参照]

16.7 薬物相互作用

ビカルタミドは *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が、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¹⁰⁾。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¹¹⁾。ビカルタミドは臨床の場で通常併用される薬剤とは相相互作用を示す可能性は低いと考えられる。[10. 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

承認時まで前立腺癌患者(病期 C/D)を対象として国内で総計 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^{2), 3), 12), 13)}の概要は次のとおりである。

試験名	投与量	投与期間	症例数	有効率 (部分奏効以上)
第 I 相試験	80mg/日	12 週間	3	66.7%(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、ビカルタミド錠の承認用量(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。(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錠と 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^{14), 15)}の成績は次のとおりである。

	ビカルタミド錠及び 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
奏効率 (投与 12 週時)	77.5% (79/102 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 ≤ 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錠及び 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%)、血中アルカリフォスファターゼ増加(10.8%)、貧血(8.8%)等であった。

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錠 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¹⁶⁾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。

注 4) 本邦における承認用法用量は 80mg/日である。

18. 薬効薬理

18.1 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¹⁷⁾。

なお、临床上、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¹⁸⁾。

18.2 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^{19), 20)}。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²¹⁾。

18.3 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²²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

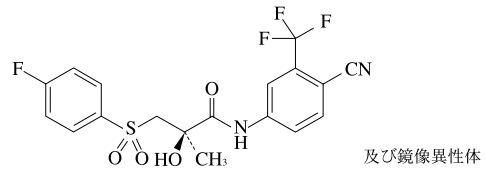
一般名 : ビカルタミド(Bicalutamide)

化学名 : (2*R,S*)-*N*-[4-Cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-methylpropanamide

分子式 : C₁₈H₁₄F₄N₂O₄S

分子量 : 430.37

構造式 :



性状 : ・白色の粉末又は結晶性の粉末である。
・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。
・アセトン溶液(1→100)は旋光性を示さない。
・融点 : 192~197°C
・結晶多形が認められる。

22. 包装

30 錠[10 錠(PTP)×3]

100 錠[10 錠(PTP)×10]

23. 主要文献

- 1) 鷲尾兼寿, 他. 医学と薬学. 2013;70(2):277-284 (L20220001)
- 2) 古武敏彦, 他. 泌尿器科紀要. 1996;42(2):143-153 (L20220002)
- 3) 古武敏彦, 他. 泌尿器科紀要. 1996;42(2):155-168 (L20220003)
- 4) 社内資料 : 生物学的同等性試験(水あり投与)
- 5) 社内資料 : 生物学的同等性試験(水なし投与)
- 6) Cockshott ID, et al. Xenobiotica. 1991;21(10):1347-1355 (L20220004)

- 7) McKillop D, et al. Xenobiotica. 1993;23(11):1241-1253 (L20220005)
- 8) Cockshott ID, et al. Eur Urol. 1990;18(Suppl 3):10-17 (L20220006)
- 9) Furr BJA, et al. Hormone Dependent Cancer. Pasqualini, JR, Katzenellenbogen BS, (Eds). Marcel Dekker, New York;1996:397-424 (L20220007)
- 10) Cockshott ID. Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):855-878 (L20220008)
- 11) Kaisary A, et al. Anti-Cancer Drugs. 1996;7:54-59 (L20220009)
- 12) 古武敏彦, 他. 泌尿器外科. 1996;9(3):243-256 (L20220010)
- 13) 古武敏彦, 他. 泌尿器外科. 1996;9(4):343-355 (L20220011)
- 14) Usami M, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007;10(2):194-201 (L20220012)
- 15) Akaza H, et al. Jpn. J Clin Oncol. 2004;34(1):20-28 (L20220013)
- 16) McLeod DG, et al. BJU Int. 2006;97(2):247-254 (L20220014)
- 17) 第十八改正日本薬局方解説書. 2021:C-4254-C-4262 (L20230983)
- 18) 赤倉功一郎. 排尿障害プラクティス. 2011;19(2):173-177 (L20230984)
- 19) Veldscholte J, et al. Biochemistry. 1992;31:2393-2399 (L20220015)
- 20) Darbre PD, et al. J. Steroid Biochem. 1990;36(5):385-389 (L20220016)
- 21) Furr BJA, et al. Excerpta Med. Int Cong Series. 1994;1064:157-175 (L20220017)
- 22) Furr BJA. Eur Urol. 1996;29(Suppl 2):83-95 (L20220018)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ニプロ株式会社 医薬品情報室
〒566-8510 大阪府摂津市千里丘新町3番26号
TEL 0120-226-898
FAX 050-3535-8939

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



NIPRO

ニプロ株式会社

大阪府摂津市千里丘新町3番26号