2022 年 3 月（改訂第 19 版）

日本標準商品分類番号
874291

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（1998 年 9 月）に準拠して作成

［一部 2018（2019 年更新版）に準拠］

前立腺癌治療剤

劇薬、処方箋医薬品

ビカルタミド錠

カソデックス®錠80mg

Casodex® Tablet 80mg

ビカルタミド口腔内崩壊錠

カソデックス®OD錠80mg

Casodex® OD Tablets 80mg

剤　　形	錠：フィルムコーティング錠、OD 錠：素錠（口腔内崩壊錠）
規格　・　含量	カソデックス錠・カソデックス OD 錠 ：1 錠中にビカルタミド 80mg を含有する
一　般　名	和名：ビカルタミド　（JAN）（日局） 洋名：Bicalutamide　（JAN）（日局）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	[カソデックス錠 80mg] 製造販売承認年月日　：2006 年 2 月 20 日 薬価基準収載年月日　：2006 年 6 月 9 日 発売年月日　：2006 年 6 月 9 日 **【医薬発第 935 号(平成 12 年 9 月 19 日付)に係る販売名変更前】** 旧販売名：カソデックス錠 製造・輸入承認年月日　：1999 年 3 月 12 日 薬価基準収載年月日　：1999 年 5 月 7 日 発売年月日　：1999 年 5 月 7 日 [カソデックス OD 錠 80mg] 製造販売承認年月日　：2013 年 8 月 15 日 薬価基準収載年月日　：2013 年 12 月 13 日 発売年月日　：2013 年 12 月 13 日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元　アストラゼネカ株式会社

本 IF は 2022 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

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で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目　　次

Ⅰ.概要に関する項目 1

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の特徴及び有用性..... 1

Ⅱ.名称に関する項目 2

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 2

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

Ⅳ.製剤に関する項目 5

1. 剤形..... 5
2. 製剤の組成..... 5
3. 製剤の各種条件下における安定性..... 6
4. 混入する可能性のある夾雑物..... 6
5. 溶出試験..... 6
6. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 6
7. 製剤中の有効成分の定量法..... 7
8. 容器の材質..... 7

Ⅴ.治療に関する項目 8

1. 効能又は効果..... 8
2. 用法及び用量..... 8
3. 臨床成績..... 9

Ⅵ.薬効薬理に関する項目 12

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群..... 12
2. 薬理作用..... 12

Ⅶ.薬物動態に関する項目 14

1. 血中濃度の推移・測定法..... 14
2. 薬物速度論的パラメータ..... 16
3. 吸収..... 18
4. 分布..... 18
5. 代謝..... 19
6. 排泄..... 20
7. 透析等による除去率..... 20

Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 21

1. 警告内容とその理由..... 21
2. 禁忌内容とその理由..... 21
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... 21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... 21
5. 重要な基本的注意とその理由..... 22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... 22
7. 相互作用..... 23
8. 副作用..... 25
9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 32
10. 過量投与..... 32
11. 適用上の注意..... 32
12. その他の注意..... 32

Ⅸ.非臨床試験に関する項目 33

1. 一般薬理..... 33
2. 毒性..... 33

Ⅹ.取扱い上の注意等に関する項目 36

1. 有効期間又は使用期限..... 36
2. 貯法・保存条件..... 36
3. 薬剤取扱い上の注意点..... 36
4. 承認条件..... 36
5. 包装..... 36
6. 同一成分・同効薬..... 36
7. 国際誕生年月日..... 36
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号..... 36
9. 薬価基準収載年月日..... 36
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容..... 37
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... 37
12. 再審査期間..... 37
13. 長期投与の可否..... 37
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード..... 37
15. 保険給付上の注意..... 37

ⅩⅠ.文献 38

1. 引用文献..... 38
2. その他の参考文献..... 38
3. 文献請求先..... 38

ⅩⅡ.参考資料 39

主な外国での発売状況..... 39

ⅩⅢ.備考 40

その他の関連資料..... 40

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

英国ゼネカ社（現アストラゼネカ社）は、1980 年代初期に英国で、抗黄体ホルモン作用を目的として合成した化合物の中に、抗アンドロゲン活性を持つ化合物を得たことから、前立腺癌治療薬としての開発に着目した。忍容性が高く、経口で活性を示し、1 日 1 回投与が可能な非ステロイド性抗アンドロゲン剤の開発を目指し、2000 以上の化合物を合成して検討を行い、1982 年にビカルタミドが選ばれた。

英国においては、1984 年より本剤の非臨床試験が開始され、1986 年より臨床試験が開始、1995 年に進行前立腺癌を適応として承認を受けた。

本邦においては、1991 年より前立腺癌患者を対象として第Ⅰ相試験が開始された。続く前期及び後期第Ⅱ相試験で前立腺癌治療剤としての有用性が確認され、1999 年に輸入承認を受けた。

また、本邦において当初より販売されているビカルタミドの製剤はフィルムコーティング錠であり、高齢者等の嚥下機能が低下している患者では必ずしも飲みやすい製剤とは言えない。そこで新しい服用しやすい製剤について検討を行った結果、2009 年から本邦で水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠の製剤化に取り組み、2013 年 8 月に承認を受けた。

2. 製品の特徴及び有用性

（1） 1 日 1 回 1 錠投与の非ステロイド性抗アンドロゲン剤で、内分泌療法の中心的な薬剤として、15 年を超える臨床実績を有している。

（2） 前立腺癌領域で初めて、服用が容易な口腔内崩壊錠（OD 錠）も採用した。（「Ⅰ. 概要に関する項目　1. 開発の経緯」の項参照）

（3） 高いアンドロゲン受容体親和性（*in vitro*）、抗アンドロゲン活性（ラット）、抗腫瘍効果（ラット）を示す。（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目　2. 薬理作用（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

（4） 臨床病期 C 又は D の未治療進行前立腺癌に対し、単剤投与で 61.0%*1 及び 64.4%*2 の奏効率を示した。（「Ⅴ. 治療に関する項目　3. 臨床成績（1）臨床効果」の項参照）

（5） 未治療進行前立腺癌に対する LH-RH アゴニストとの併用療法（Combined Androgen Blockade: CAB 療法）は、LH-RH アゴニスト単独投与と比較して、腫瘍マーカー（PSA）の正常化までの期間を有意に短縮し、無増悪生存期間と全生存期間を有意に延長した*3。（「Ⅴ. 治療に関する項目 3. 臨床成績（5）治療的使用」の項参照）

（6） 副作用の発現率は 24.2%（951 例/3,927 例）*4

主な副作用：乳房腫脹 211 件（5.4%）、乳房圧痛 193 件（4.9%）、AST 上昇 162 件（4.1%）、ALT 上昇 150 件（3.8%）、Al-P 上昇 118 件（3.0%）、LDH 上昇 89 件（2.3%）、ほてり 88 件（2.2%）、γ-GTP 上昇 84 件（2.1%）、総コレステロール上昇 52 件（1.3%）、勃起力低下 44 件（1.1%）（再審査終了時）

重大な副作用として、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、心筋梗塞が報告されている。（再審査終了時）

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

*1：国内前期第Ⅱ相試験

*2：国内後期第Ⅱ相試験

*3：国内第Ⅲ相試験及び長期追跡調査

*4：承認時及び使用成績調査集計

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

（1） 和　　名　　カソデックス錠 80mg、カソデックス OD 錠 80mg

（2） 洋　　名　　Casodex Tablet 80mg、Casodex OD Tablet 80mg

（3） 名称の由来　　caso　：去勢　　castration

dex　：器用さ　　dexterity

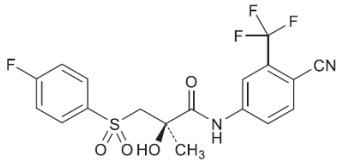
OD　：口腔内崩壊　Orally Disintegrating

2. 一般名

（1） 和名（命名法）　ビカルタミド　　（JAN）（日局）

（2） 洋名（命名法）　Bicalutamide　　（JAN）（日局）

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

$C_{18}H_{14}F_4N_2O_4S$：430.37

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：ICI 176,334

7. CAS 登録番号

90357-06-5

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

（1）外観・性状

本品は白色の粉末又は結晶性の粉末である。

（２）溶解性

本品は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。

（３）吸湿性

25℃/相対湿度 90%の保存条件下で、吸湿性は認められなかった。

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：192～197℃

（５）酸塩基解離定数

塩基のアミド結合と酸のヒドロキシ基の pKa は、それぞれ 1.13 と 11.89 である。

（６）分配係数

分配係数（log P）：2.35（1-オクタノール/水系）

（７）その他の主な示性値

旋光性　本品のアセトン溶液(1→100)は旋光性を示さない。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

測定項目：性状、確認試験、融点、水分、含量、結晶形、分解生成物

安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結　　果
長期保存試験	25℃ 60%RH	36 ヵ月	ファイバードラム中 ポリエチレン製袋	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヵ月	ファイバードラム中 ポリエチレン製袋	変化なし
苛酷試験	60℃	6 ヵ月	透明ガラス瓶（密栓）	変化なし
	25℃ 90%RH	6 ヵ月	透明ガラス瓶（開栓）	変化なし
	室温、可視光及び近紫外線 150 万ルクス･hr	－	ガラスシャーレ	変化なし

4. 有効成分の確認試験法

日局「ビカルタミド」の確認試験法による。

5. 有効成分の定量法

日局「ビカルタミド」の定量法による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

（1）剤形の区別及び性状

剤形：[カソデックス錠] フィルムコーティング錠

[カソデックス OD 錠] 素錠（口腔内崩壊錠）

性状：

販 売 名	外 観				直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)
	表面	裏面	側面	色調			
カソデックス錠 80mg				白色	約 7.6	約 4.3	約 0.21
カソデックス OD 錠 80mg				白色～微黄白色	約 10	約 3.0	約 0.3

（2）製剤の物性

[カソデックス錠] 該当資料なし

[カソデックス OD 錠] 崩壊試験 ：日局崩壊試験法により試験を行うとき適合する。

（3）識別コード

[カソデックス錠] ZNC302：80

[カソデックス OD 錠] AZ303：OD80

2. 製剤の組成

（1）有効成分（活性成分）の含量

1 錠中にビカルタミドを 80mg 含有

（2）添加物

[カソデックス錠] 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、酸化チタンを含有する。

[カソデックス OD 錠] 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を含有する。

3. 製剤の各種条件下における安定性

[カソデックス錠]

測定項目： 性状、確認試験、溶出性、含量、分解生成物、水分

（水分は、長期保存試験及び加速試験のみ測定）

安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結　　果
長期保存試験	25℃	36 ヵ月	PTP 包装	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヵ月	PTP 包装	変化なし
苛酷試験	60℃	6 ヵ月	無包装	変化なし
	25℃ 90%RH	3 ヵ月	無包装	変化なし
	25℃ 白色蛍光灯 150 万ルクス・hr	―	無包装	変化なし

[カソデックス OD 錠]

測定項目：性状、確認試験、溶出性、崩壊性、含量

（確認試験は、長期保存試験及び加速試験のみ測定）

安定性試験	保存条件	保存期間	保存形態	結　　果
長期保存試験	25℃ 60%RH	24 ヵ月	PTP 包装	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	6 ヵ月	PTP 包装	変化なし
苛酷試験	40℃	3 ヵ月	褐色ガラス瓶	変化なし
	25℃ 75%RH	6 ヵ月	無包装	変化なし
	25℃ D65 ランプ 120 万ルクス･hr＋ 200 W･h/m^{2}以上	―	無包装	変化なし

4. 混入する可能性のある夾雑物

製剤特有の分解物は認められていない。

5. 溶出試験

[カソデックス錠]

（方法）日局溶出試験法（パドル法）により試験を行う

条件 ：回転数　　50rpm

試験液　　ラウリル硫酸ナトリウム溶液

（結果）45 分間の溶出率は、80%以上であった。

[カソデックス OD 錠]

（方法）日局溶出試験法（パドル法）により試験を行う

条件 ：回転数　　75rpm

試験液　　1.0%ポリソルベート 80 溶液

（結果）60 分間の溶出率は、70%以上であった。

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸収スペクトル

7. 製剤中の有効成分の定量法

[カソデックス錠]
液体クロマトグラフィーにより定量する。

[カソデックス OD 錠]
液体クロマトグラフィーにより定量する。

8. 容器の材質

[カソデックス錠]　PTP：ポリプロピレン、アルミ箔
[カソデックス OD 錠]　PTP：ポリプロピレン･環状ポリオレフィンフィルム、アルミ箔

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

（1）効能又は効果

前立腺癌

（2）効能又は効果に関連する注意とその理由

5. 効能又は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、休薬又は集学的治療法などの治療法に変更すること。

（解説）

5.1 一般に前立腺癌に対する内分泌療法は高い奏効率を示すが、もともと内分泌療法に抵抗性を有する前立腺癌が約 20%存在するといわれている。

また、本剤 80mg/日投与時の前立腺癌患者に対する奏効率は、前期第Ⅱ相試験では 61.0%、後期第Ⅱ相試験では 64.4%であった。[1)2)]

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、他の適切な処置を考慮する必要がある。

なお、抗腫瘍効果の観察時期は、本剤の国内外の臨床試験及び他の前立腺癌治療薬の臨床試験の投与期間を参考に 12 週後とした。

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、休薬又は集学的治療など治療法を変更する必要がある。

なお、国内での承認時までの臨床試験における副作用による投与中止例は、197 例中 2 例であった。その内訳は、息切れ 1 例、乳房圧痛 1 例であり、これらの例ではそれぞれ投与中止後、消失又は軽快が認められた。[1)3)]

2. 用法及び用量

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。

3. 臨床成績

（1）臨床効果

1）国内臨床試験

承認時までに前立腺癌患者（病期 C/D）を対象として国内 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。[1)2)3)4)]

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	66.6%　(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)

副作用は、本剤の承認用量（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。長期投与試験では 26 例中 12 例（46.2%）に認められ、主な副作用は、乳房腫脹（38.5%）、乳房圧痛（34.6%）等であった。（承認時）

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[注)] 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）（追跡期間中央値 7.4 年時点）。本剤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。[5)]

注）本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は 1 日 1 回 80mg である。

（2）臨床薬理試験：忍容性試験

（第Ⅰ相試験）

前立腺癌患者（臨床病期 C/D）16 例に対して本剤を 12 週間連日投与（1 日 1 回 10～100mg）[注)] した結果、副作用は 16 例中 8 例に認められたが、いずれも軽度であった。臨床検査値、心電図所見においても、臨床上問題となるような異常所見は認められなかった。[4)]

古武敏彦, 他. 泌尿器科紀要. 1996;42(2):143-153

注）本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は 1 日 1 回 80mg である。

（３）探索的試験：用量反応探索試験

（前期第Ⅱ相試験）

前立腺癌患者（臨床病期 C/D）122 例に対して本剤を１日１回 50mg[注)]、80mg 及び 100mg[注)] を 12 週間投与する無作為非盲検試験を実施した。その結果、有効性、安全性において３群間に有意差はみられていないが、80mg 投与群の奏効率がやや高い結果であり、その推奨用量は１日１回 80mg が妥当であると判断された。[1)]

古武敏彦, 他. 泌尿器科紀要. 1996;42(2):155-168

注） 本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は１日１回 80mg である。

（４）検証的試験

1）無作為化平行用量反応試験

前項「（３）探索的試験」を参照すること。

2）比較試験

（後期第Ⅱ相試験）

前立腺癌患者（臨床病期 C/D）109 例に対して本剤１日１回 80mg とクロルマジノン酢酸エステル１日２回 100mg/日の投与期間を 12 週間として二重盲検比較試験を実施した。その結果、本剤は前立腺癌に対して有用な薬剤であると判断された。[2)]

古武敏彦, 他. 泌尿器外科. 1996;9(3):243-256

3）安全性試験

（長期投与試験）

前立腺癌患者（臨床病期 C/D）78 例を対象とし、本剤１日１回 50mg[注)]、80mg 又は 100mg[注)] の 48 週間経口投与による長期投与時の有効性及び安全性について検討した。その結果、本剤は長期にわたる前立腺癌治療に適した薬剤と考えられた。[3)]

古武敏彦, 他. 泌尿器外科. 1996;9(4):343-355

注） 本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は１日１回 80mg である。

4）患者・病態別試験

該当資料なし

（５）治療的使用

1）使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

（市販後臨床試験及び長期追跡調査）

未治療進行前立腺癌患者（病期 C/D）を対象に、本剤あるいはプラセボを無作為化割付し、LH-RH アゴニスト（ゴセレリン酢酸塩あるいはリュープロレリン酢酸塩）との併用による効果を検討した。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検討した主な結果は以下のとおりである。[6)7)8)]

	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[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
全生存 5 年生存率	75.3%	63.4%	Cox 回帰分析：0.0498（0.60-0.99）Log-rank test：0.0425	0.78

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）

TTTF、TTP は追跡期間中央値 127 週、全生存は追跡期間中央値 5.2 年

本試験において、副作用は本剤及び 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。

Usami M, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007;10(2):194-201
Akaza H, et al. Jpn. J Clin Oncol. 2004;34(1):20-28
Akaza H, et al. Cancer. 2009;115(15):3437-3445

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. 薬理学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

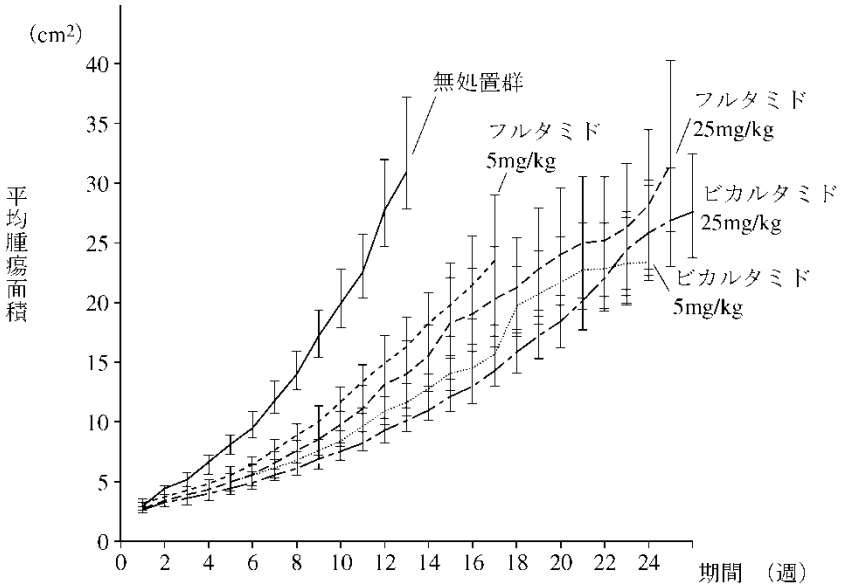
血中に分泌されるアンドロゲンの95%は、精巣で合成されるテストステロンで、5%は副腎由来のアンドロゲンである。副腎由来のアンドロゲンは非活性で、末梢組織や前立腺組織でテストステロンに変換される。前立腺組織に到達したテストステロンは、前立腺細胞内の5α-還元酵素により強力なアンドロゲン活性をもつジヒドロテストステロン（DHT）に変換される。このDHTは、前立腺細胞内のアンドロゲン受容体に結合し、特定の遺伝子の転写活性を亢進させ、結果的に前立腺細胞を増殖させるための一群の蛋白が産生される。

ビカルタミドは、DHTとアンドロゲン受容体との結合を競合的に阻害することにより抗アンドロゲン作用を発揮し、アンドロゲン依存性の臓器（前立腺・精嚢）及び前立腺腫瘍の細胞増殖を抑制する。

（2）薬効を裏付ける試験成績

1）抗腫瘍効果（*in vivo*）

Dunning R3327 前立腺癌移植ラットに対して、ビカルタミド5及び25mg/kgをそれぞれ1日1回反復経口投与を行い、抗腫瘍効果を検討した。ビカルタミド投与群は、無処置群と比較して有意に腫瘍の増殖を抑制し、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。[9]



2）抗腫瘍効果（*in vitro*）

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。[10) 11)]

3）アンドロゲン受容体との結合能 （*in vitro*）

ラット前立腺アンドロゲン受容体を用いた試験で、ビカルタミドは、ジヒドロテストステロン（DHT）の約 50 倍の濃度で合成アンドロゲン（[^{3}H]-R-1881）のアンドロゲン受容体に対する結合を 50%阻害した。また、フルタミドの活性代謝物である OH-フルタミドの約 4 倍のアンドロゲン受容体親和性を示した。[9)]

ラット前立腺アンドロゲン受容体に対する結合作用

薬剤名	IC_{50}（nM）	相対結合親和性（%）
DHT	3.8	100
ビカルタミド	190	2
OH-フルタミド	700	0.5

IC_{50}：[^{3}H]-R-1881 を 50%置換する被験物質の濃度

相対結合親和性：DHT の IC_{50} を 100%として求めた。

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

次項「（3）通常用量での血中濃度」を参照すること。

（3）通常用量での血中濃度

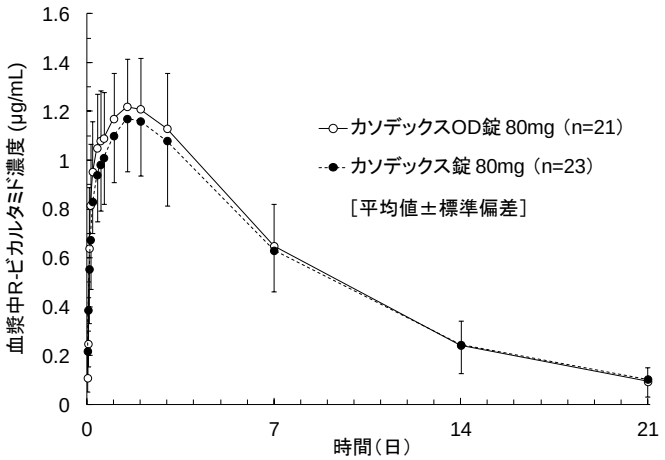
1）健康成人における血漿中濃度（カソデックス OD 錠を水なしで服用した場合）

健康成人男子にカソデックス錠 80mg（水 150mL で服用）又はカソデックス OD 錠 80mg（水なしで服用）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、カソデックス OD 錠はカソデックス錠と生物学的に同等であると考えられた。[12)]

単回経口投与後の R-ビカルタミドの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	n	C_{max} (μg/mL)	t_{max} a) (h)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (日)
カソデックス錠 80mg	23	1.21±0.23	36.0（24.0～72.0）	280±80	5.2±1.4
カソデックス OD 錠 80mg	21	1.26±0.21	36.0（15.0～72.0）	286±69	4.9±1.1

a) 中央値（範囲）



単回経口投与後の血漿中 R-ビカルタミド濃度推移

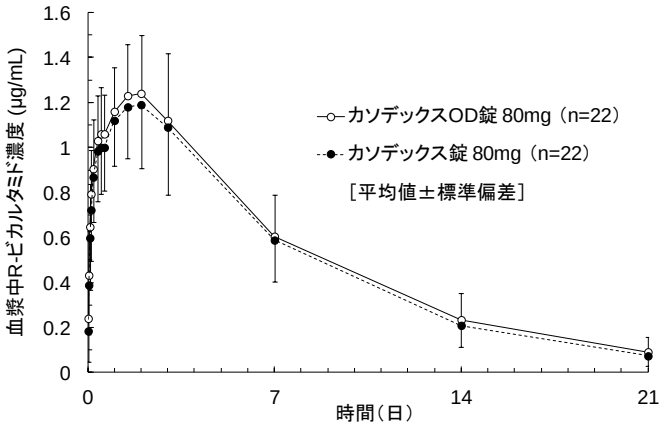
2）健康成人における血漿中濃度（カソデックス OD 錠を水とともに服用した場合）

健康成人男子にカソデックス錠 80mg 又はカソデックス OD 錠 80mg をクロスオーバー法にて空腹時に水 150mL とともに単回経口投与した。R-ビカルタミド（活性体）の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下の通りであった。また、水とともに服用した場合においても、カソデックス OD 錠はカソデックス錠と生物学的に同等であると考えられた。[12)]

単回経口投与後の R-ビカルタミドの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	n	C_{max} (μg/mL)	t_{max} a) (h)	AUC_{∞} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (日)
カソデックス錠 80mg	22	1.25±0.27	36.0（9.0～72.0）	262±78	4.6±0.7
カソデックス OD 錠 80mg	22	1.29±0.25	36.0（5.0～72.0）	277±86	4.8±1.2

a）中央値（範囲）



単回経口投与後の血漿中 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 を食後に単回経口投与したところ、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。[4)]

単回経口投与後の R-ビカルタミドの血漿中濃度（ng/mL）

投与 6 時間後	投与 12 時間後	投与 24 時間後
1507±214	1651±123	1537±235

平均±S.E.　n=3

前立腺癌患者にビカルタミド 80mg を 1 日 1 回食後に反復経口投与したところ、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。[1)]
反復経口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。[4)]

連続経口投与時のR-ビカルタミドの血漿中濃度（ng/mL）

投与4週間後（n=39）	投与8週間後（n=37）	投与12週間後（n=37）
15905±808	18311±1022	18683±1453

平均±S.E.

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）食事の影響

外国人健康男性15例に対し、無作為クロスオーバー試験にてビカルタミド50mg[注)]を単回経口投与し、空腹時又は食後の血中濃度推移をみた。その結果、各条件において活性体であるR-ビカルタミドの時間-血中濃度曲線下面積（AUC）、最高血中濃度到達時間（t_{max}）、血中濃度消失半減期に有意な差はなく、ビカルタミドの生物学的利用率に対する食事による臨床上の影響はなかった。[13)]

注） 本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は1日1回80mgである。

5）年齢及び腎機能の影響

（参考：海外の報告）

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。[14)]

6）肝機能障害患者

（参考：海外の報告）

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。[15)]

（4）中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

（1）吸収速度定数

〈参考〉

*in situ*において、ラット腸管ループ内に1.45μg/mLの濃度でビカルタミドの生理食塩水溶液を注入し、ビカルタミドの腸管吸収速度を測定した結果を下記に示す。[13)]

	吸収速度定数（h^{-1}）
空腸上部	2.98
空腸下部	2.77
回腸下部	2.11
結腸	1.16
平均（小腸）	2.62

（2）バイオアベイラビリティ

〈参考〉

雌雄ラットにビカルタミド（1、10、50、250mg/kg）を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティ（%）を下記に示す。[16)]

（単回、経口投与）

投与量	1 mg/kg	10 mg/kg	50 mg/kg	250 mg/kg
雄性ラット	72.0	71.5	35.7	10.4
雌性ラット	87.5	72.9	30.2	12.0

雄性イヌにビカルタミドの錠剤（0.1、2.5、10 及び 100mg/kg）を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティ（%）を下記に示す。[16)]

（単回、経口投与）

投与量	0.1 mg/kg	2.5 mg/kg	10 mg/kg	100 mg/kg
雄性イヌ	100	66.5±4.0	57.9±15.7	30.7±4.9

（3）消失速度定数

該当資料なし

（4）クリアランス

〈参考〉

雌雄ラットに ^{14}C-ビカルタミド（0.5、2.0mg/kg）を単回静脈内投与したときのクリアランス（mL/min/kg）を下記に示す。[16)]

投与量	0.5 mg/kg	2.0 mg/kg
雄性ラット	0.80	0.79
雌性ラット	0.67	0.61

雄性イヌに ^{14}C-ビカルタミドを単回経口投与（0.1mg/kg）及び単回静脈内投与（0.25、2.5mg/kg）したときのクリアランス（μL/min/kg）を下記に示す。[16)]

投与量	0.1 mg/kg （単回,経口）	0.25 mg/kg （単回,静注）	2.5 mg/kg （単回,静注）
雄性イヌ	74.4±6.6	82.5±2.6	54.6±9.2

（5）分布容積

〈参考〉

雌雄ラットに ^{14}C-ビカルタミド（0.5、2.0mg/kg）を単回静脈内投与したときの分布容積（L/kg）を下記に示す。[16)]

投与量	0.5 mg/kg	2.0 mg/kg
雄ラット	1.23	1.33
雌ラット	1.12	1.29

雄性イヌに ^{14}C-ビカルタミドを単回経口投与（0.1mg/kg）及び単回静脈内投与（0.25, 2.5 mg/kg）したときの分布容積（L/kg）を下記に示す。[16]

投与量	0.1 mg/kg （単回,経口）	0.25 mg/kg （単回,静注）	2.5 mg/kg （単回,静注）
雄性イヌ	0.874±0.033	1.19±0.14	0.852±0.194

（6）血漿蛋白結合率

（参考：海外の報告）

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。[16]

3. 吸収

〈参考〉

吸収部位　：小腸及び大腸（ラット）[13]

吸収率　：経口投与時と静脈内投与時の尿中排泄率を比較し算出したシアノ基標識 ^{14}C-ビカルタミドの吸収率は約 80%であった（ラット、マウス、ウサギ）。[17]

4. 分布

（1）血液－脳関門通過性

〈参考〉

^{3}H-ビカルタミドを雄性ラットに静注し、各組織における投与 1、5、10 時間後放射能濃度を測定したところ、大脳皮質、視床下部における濃度は、投与後 10 時間にわたり、血清中濃度と比較して低く、本剤は血液-脳関門を通過しにくいことが示唆された。[18]

（2）胎児への移行性

該当資料なし

（3）乳汁中への移行性

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

〈参考〉

^{3}H-ビカルタミドを雄性ラットに静注し、血清、下垂体前葉、視床下部、大脳皮質、肺、肝臓、腎臓、精巣、前立腺、精嚢及び脾臓における投与 1、5、10 時間後の組織内放射能濃度を測定した。その結果、大脳皮質、視床下部をのぞく組織において、血清中より高い濃度が認められ、特に肝臓・腎臓等において高濃度に分布した。[18]

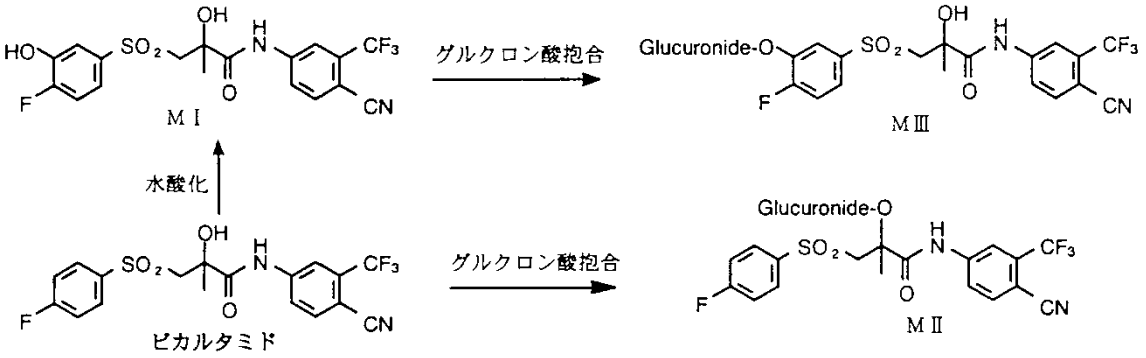
5. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路

（参考：海外の報告）

ビカルタミドは肝臓で高率に代謝され、ヒトにおける本剤の代謝は、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。[19)]

代謝経路（ヒト）



（2）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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。[20)]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。[21)]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。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　7. 相互作用」の項参照

注）　本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は１日１回 80mg である。

（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

〈参考〉

ビカルタミド水酸化体の抗アンドロゲン活性は、ビカルタミドに比し明らかに低かった（ラット、*in vivo*）（社内資料）。

（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

（2）排泄率

（3）排泄速度

（参考：海外の報告）

健康成人男子 5 例に対し、ビカルタミド 50mg を単回経口投与したとき、投与後 9 日までに投与量の 36%が尿中に、43%が糞中に排泄された。総回収率は約 80%であったが、これはビカルタミドの血漿からの消失速度が遅いことによると考えられた。[19)]

注） 本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は 1 日 1 回 80mg である。

7. 透析等による除去率

（1）腹膜透析

該当資料なし

（2）血液透析

該当資料なし

（3）直接血液灌流

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤の投与により過敏症状を呈した患者では再投与により症状が再発するおそれがある。

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。］

（解説）

本剤は、小児に対して使用経験がなく、安全性は確立していない。本剤は、抗アンドロゲン作用により、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。

本剤の毒性試験では、雄ラットの投与試験において生殖器の萎縮が認められている。

また、雌ラットの２年間の経口投与試験においては、子宮に腫瘍性変化が認められている。[22)]

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。］

（解説）

本剤は、女性に対して使用経験がなく、安全性は確立していない。

本剤の毒性試験では、雌ラットの２年間の経口投与試験において、子宮に腫瘍性変化が認められている。また、ラット周産期及び授乳期投与試験において、雄出生児の雌性化が認められている。[22)]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「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注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

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］

（解説）

8.3 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

（2）腎機能障害患者

設定されていない

（3）肝機能障害患者

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］

（解説）

本剤は主に肝臓で代謝される[19]ため、肝障害患者に対して投与した場合、代謝の遅延により、血中濃度が高くなる可能性がある。

海外における臨床報告では、軽度から中等度の肝障害を有する患者（肝硬変、脂肪肝など）にビカルタミド 50mg[注)] を単回経口投与したところ、対照群（肝障害なし）と比較して、消失半減期などの薬物動態に差は認められなかったとの報告があるが[23]、一方、肝障害の患者 14 例（重度の肝障害患者 4 例を含む）に、ビカルタミド 150mg[注)] を投与したところ、対照群と比較して消失半減期が 1.75 倍に延長したと報告されている。[15]

注）本剤の前立腺癌に対する承認されている用法・用量は 1 日 1 回 80mg である。

（4）生殖能を有する者

設定されていない

（5）妊婦

設定されていない

（6）授乳婦

設定されていない

（7）小児等

設定されていない

（8）高齢者

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。

7. 相互作用

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］

（解説）

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 5. 代謝 （2）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種」の項参照

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

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。	*in vitro* 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、*in vitro* 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、*in vitro* 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、*in vitro* 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。

（解説）

クマリン系抗凝血薬：

本剤の血漿蛋白結合率は高く、約 96%と報告されている(*in vitro*)。[16]また、*in vitro* 試験で本剤は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。このため、本剤が血漿蛋白と結合したワルファリンと置換し、遊離のワルファリンを増加させ、抗凝血作用を増強させる可能性が考えられる。[24]

承認時までの国内臨床試験では、2 例にて本剤とワルファリンが併用されていたが、このうち1例において、投与前と比較してプロトロンビン時間の延長が認められた。また、海外臨床試験でも、ワルファリン投与中の患者に本剤を投与した際、プロトロンビン時間が変動した例が認められている。

トルブタミド：

本剤とトルブタミドとの相互作用に関する臨床報告はないが、*in vitro* 試験で本剤がヒトチトクローム P450 によるトルブタミドの代謝を阻害することが認められている。[25]

デキストロメトルファン：

本剤とデキストロメトルファンとの相互作用に関する臨床報告はないが、*in vitro* 試験で本剤がヒトチトクローム P450 によるデキストロメトルファンの代謝を阻害することが認められている。[25]

主に CYP3A によって代謝される薬物：

本剤と CYP3A4 で代謝される薬物との相互作用に関する臨床報告はないが、*in vitro* 試験で本剤は CYP3A4 によるテストステロン 6β-水酸化酸素活性を阻害するとの報告があるため、主に CYP3A4 で代謝される薬物を併用注意薬として設定した。[25]

8. 副作用

副作用の概要

承認時及び使用成績調査における総症例 3,927 例中 951 例（24.2%）に副作用が認められた。主な副作用の内訳は、乳房腫脹 211 件（5.4%）、乳房圧痛 193 件（4.9%）、AST 上昇 162 件（4.1%）、ALT 上昇 150 件（3.8%）、Al-P 上昇 118 件（3.0%）、LDH 上昇 89 件（2.3%）、ほてり 88 件（2.2%）、γ-GTP 上昇 84 件（2.1%）、総コレステロール上昇 52 件（1.3%）、勃起力低下 44 件（1.1%）であった。（再審査終了時）

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。

（1）重大な副作用と初期症状

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、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。［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）

（解説）

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、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。

初期症状：食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、そう痒、発疹、黄疸等

本剤投与後は、定期的な肝機能検査の実施を考慮するとともに、観察を十分に行うこと。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。

11.1.2 白血球減少（1.0%）、血小板減少（1.9%）

白血球減少の初期症状：のどの痛み、発熱、口内炎、からだがだるい等

血小板減少の初期症状：出血しやすい（歯ぐきの出血・鼻血など）、出血が止まりにくい、あおあざができる等

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。

11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）

初期症状：呼吸困難、乾性咳嗽、発熱等

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。

11.1.4 心不全、心筋梗塞（いずれも頻度不明）

心不全、心筋梗塞があらわれることがある。

初期症状：労作時の息切れ、易疲労感、下腿浮腫等の全身うっ血症状、胸痛、ショック等

本剤投与後は、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

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、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		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
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。

◆副作用発現頻度一覧表（承認時及び使用成績調査）

承認時及び使用成績調査における総症例 3,927 例中 951 例（24.2%）に副作用が認められた。主な副作用の内訳は、乳房腫脹 211 件（5.4%）、乳房圧痛 193 件（4.9%）、AST 上昇 162 件（4.1%）、ALT 上昇 150 件（3.8%）、Al-P 上昇 118 件（3.0%）、LDH 上昇 89 件（2.3%）、ほてり 88 件（2.2%）、γ-GTP 上昇 84 件（2.1%）、総コレステロール上昇 52 件（1.3%）、勃起力低下 44 件（1.1%）であった。（再審査終了時）

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計（1999 年 5 月～2005 年 2 月）	合計
調査症例数	197	3730	3927
副作用等の発現症例数	138	813	951
副作用等の発現件数	310	1483	1793
副作用等の発現症例率	70.05%	21.80%	24.22%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 (%)		
感染症および寄生虫症	0 (0.00)	4 (0.11)	4 (0.10)
鼻咽頭炎	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
肺炎	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
尿路感染	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
頚部膿瘍	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	0 (0.00)	40 (1.07)	40 (1.02)
貧血	0 (0.00)	38 (1.02)	38 (0.97)
播種性血管内凝固	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
出血性素因	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
代謝および栄養障害	1 (0.51)	31 (0.83)	32 (0.81)
食欲不振	0 (0.00)	11 (0.29)	11 (0.28)
高コレステロール血症	0 (0.00)	9 (0.24)	9 (0.23)
高 K 血症	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
高尿酸血症	1 (0.51)	1 (0.03)	2 (0.05)
食欲減退	0 (0.00)	4 (0.11)	4 (0.10)
高脂血症	0 (0.00)	6 (0.16)	6 (0.15)
精神障害	11 (5.58)	34 (0.91)	45 (1.15)
抑うつ気分	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
うつ病	0 (0.00)	2 (0.05)	2 (0.05)
不眠症	0 (0.00)	4 (0.11)	4 (0.10)
リビドー減退	11 (5.58)	27 (0.72)	38 (0.97)
神経系障害	1 (0.51)	24 (0.64)	25 (0.64)
味覚消失	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
脳出血	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
脳梗塞	0 (0.00)	5 (0.13)	5 (0.13)
頚腕症候群	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
痴呆	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
浮動性めまい	0 (0.00)	8 (0.21)	8 (0.20)
頭部不快感	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
頭痛	0 (0.00)	4 (0.11)	4 (0.10)
知覚過敏	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
感覚障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)
傾眠	1 (0.51)	0 (0.00)	1 (0.03)
会話障害	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.03)

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計（1999年5月～2005年2月）	合計
眼障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
眼痛	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
心臓障害	0(0.00)	12(0.32)	12(0.31)
狭心症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
心房粗動	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
心不全	0(0.00)	3(0.08)	3(0.08)
心筋梗塞	0(0.00)	3(0.08)	3(0.08)
動悸	0(0.00)	5(0.13)	5(0.13)
血管障害	20(10.15)	73(1.96)	93(2.37)
潮紅	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
高血圧	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
起立性低血圧	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
ほてり	20(10.15)	68(1.82)	88(2.24)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.51)	5(0.13)	6(0.15)
喘息	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
息詰まり	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
呼吸困難	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
間質性肺疾患	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
肺水腫	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
胃腸障害	3(1.52)	48(1.29)	51(1.30)
腹痛	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
上腹部痛	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
便秘	2(1.02)	5(0.13)	7(0.18)
下痢	0(0.00)	6(0.16)	6(0.15)
十二指腸潰瘍	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
変色便	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
胃潰瘍	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
胃炎	0(0.00)	6(0.16)	6(0.15)
胃腸出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
軟便	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
悪心	0(0.00)	14(0.38)	14(0.36)
胃不快感	1(0.51)	6(0.16)	7(0.18)
舌障害	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
上部消化管出血	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
嘔吐	0(0.00)	5(0.13)	5(0.13)
肝胆道系障害	0(0.00)	42(1.13)	42(1.07)
肝機能異常	0(0.00)	31(0.83)	31(0.79)
肝障害	0(0.00)	11(0.29)	11(0.28)

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計（1999年5月～2005年2月）	合計
皮膚および皮下組織障害	3(1.52)	37(0.99)	40(1.02)
薬疹	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
皮膚乾燥	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
湿疹	0(0.00)	4(0.11)	4(0.10)
顔面浮腫	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
多汗症	0(0.00)	8(0.21)	8(0.20)
寝汗	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
そう痒症	2(1.02)	9(0.24)	11(0.28)
発疹	1(0.51)	5(0.13)	6(0.15)
蕁麻疹	0(0.00)	3(0.08)	3(0.08)
全身紅斑	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
全身性そう痒症	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
爪甲縦裂症	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.00)	11(0.29)	11(0.28)
関節痛	0(0.00)	5(0.13)	5(0.13)
背部痛	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
骨痛	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
関節腫脹	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
筋力低下	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
筋痛	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
筋骨格硬直	0(0.00)	4(0.11)	4(0.10)
腎および尿路障害	1(0.51)	11(0.29)	12(0.31)
排尿困難	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血尿	1(0.51)	1(0.03)	2(0.05)
多尿	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
腎不全	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
尿失禁	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
腎機能障害	0(0.00)	6(0.16)	6(0.15)
生殖系および乳房障害	120(60.91)	173(4.64)	293(7.46)
乳房圧痛	95(48.22)	98(2.63)	193(4.91)
女性化乳房	98(49.75)	113(3.03)	211(5.37)
乳頭痛	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
勃起不全	10(5.08)	34(0.91)	44(1.12)
全身障害および投与局所様態	3(1.52)	38(1.02)	41(1.04)
胸痛	1(0.51)	1(0.03)	2(0.05)
悪寒	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
死亡	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
疲労	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
異常感	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
熱感	0(0.00)	6(0.16)	6(0.15)
歩行障害	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
倦怠感	0(0.00)	17(0.46)	17(0.43)
浮腫	0(0.00)	3(0.08)	3(0.08)
末梢性浮腫	0(0.00)	5(0.13)	5(0.13)
発熱	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
口渇	1(0.51)	1(0.03)	2(0.05)

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (1999年5月～2005年2月)	合計
臨床検査	36(18.27)	413(11.07)	449(11.43)
ALT増加	9(4.57)	141(3.78)	150(3.82)
A／G比異常	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
AST増加	7(3.55)	155(4.16)	162(4.13)
血中アミラーゼ増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血中ビリルビン増加	1(0.51)	21(0.56)	22(0.56)
血中コレステロール増加	4(2.03)	48(1.29)	52(1.32)
血中CPK増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血中クレアチニン増加	0(0.00)	11(0.29)	11(0.28)
血中ブドウ糖増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血中LDH増加	2(1.02)	87(2.33)	89(2.27)
血中K増加	0(0.00)	4(0.11)	4(0.10)
血圧上昇	1(0.51)	1(0.03)	2(0.05)
血中Na減少	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
血中トリグリセリド増加	5(2.54)	30(0.80)	35(0.89)
血中尿素増加	1(0.51)	26(0.70)	27(0.69)
血中尿酸増加	0(0.00)	5(0.13)	5(0.13)
Ｃ－反応性蛋白増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
胸部X線異常	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
心電図T波逆転	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
好酸球数増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
γ-GTP増加	2(1.02)	82(2.20)	84(2.14)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.51)	2(0.05)	3(0.08)
ヘマトクリット減少	2(1.02)	13(0.35)	15(0.38)
ヘマトクリット増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
ヘモグロビン減少	1(0.51)	14(0.38)	15(0.38)
肝機能検査値異常	0(0.00)	2(0.05)	2(0.05)
リンパ球数減少	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
単球数増加	3(1.52)	0(0.00)	3(0.08)
好中球数増加	1(0.51)	0(0.00)	1(0.03)
血小板数減少	3(1.52)	9(0.24)	12(0.31)
赤血球数減少	1(0.51)	16(0.43)	17(0.43)
赤血球数増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
体重増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
白血球数減少	1(0.51)	7(0.19)	8(0.20)
白血球数増加	4(2.03)	5(0.13)	9(0.23)
血小板数増加	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
尿潜血陽性	0(0.00)	4(0.11)	4(0.10)
尿中蛋白陽性	2(1.02)	5(0.13)	7(0.18)
トランスアミナーゼ上昇	0(0.00)	1(0.03)	1(0.03)
血中Al-P増加	7(3.55)	111(2.98)	118(3.00)

(MedDRA Ver7.1によりコーディング)

◆副作用発現頻度一覧表（市販後臨床試験）

未治療進行前立腺癌患者を対象に、本剤あるいはプラセボを無作為化割付し、LHRH アゴニスト（ゴセレリン酢酸塩あるいはリュープロレリン酢酸塩）との併用による効果を検討した。本剤と LHRH アゴニストと併用した群（併用療法群）とプラセボを投与した群（去勢単独群）の安全性を検討した結果、両群間に差は認められなかった。

（本剤の服薬期間中央値：106.1 週）

	併用療法群（N=102）		去勢単独群（N=101）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
いずれかの群で 5 例以上に認められた有害事象及び副作用　発現症例（%）				
鼻咽頭炎	29 (28.4)	1 (1.0)	26 (25.7)	1 (1.0)
ほてり	18 (17.6)	17 (16.7)	34 (33.7)	33 (32.7)
背部痛	16 (15.7)	2 (2.0)	13 (12.9)	3 (3.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	12 (11.8)	7 (6.9)	8 (7.9)	3 (3.0)
貧血	11 (10.8)	9 (8.8)	7 (6.9)	6 (5.9)
血中 Al-P 増加	11 (10.8)	11 (10.8)	6 (5.9)	5 (5.0)
関節痛	10 (9.8)	2 (2.0)	6 (5.9)	0 (0.0)
そう痒症	10 (9.8)	1 (1.0)	3 (3.0)	0 (0.0)
γ-GTP 増加	9 (8.8)	5 (4.9)	6 (5.9)	4 (4.0)
ALP 増加	8 (7.8)	3 (2.9)	14 (13.9)	10 (9.9)
AST 増加	8 (7.8)	4 (3.9)	13 (12.9)	11 (10.9)
体重増加	8 (7.8)	6 (5.9)	3 (3.0)	3 (3.0)
湿疹	8 (7.8)	5 (4.9)	3 (3.0)	1 (1.0)
便秘	7 (6.9)	1 (1.0)	12 (11.9)	1 (1.0)
高血圧	6 (5.9)	4 (3.9)	7 (6.9)	0 (0.0)
末梢性浮腫	6 (5.9)	3 (2.9)	5 (5.0)	5 (5.0)
浮動性めまい	6 (5.9)	2 (2.0)	4 (4.0)	0 (0.0)
悪心	6 (5.9)	0 (0.0)	3 (3.0)	1 (1.0)
下痢	5 (4.9)	1 (1.0)	4 (4.0)	0 (0.0)
頭痛	5 (4.9)	1 (1.0)	4 (4.0)	2 (2.0)
白内障	5 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
脊椎症	5 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
感覚減退	5 (4.9)	3 (2.9)	2 (2.0)	1 (1.0)
肺炎	5 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
白血球数増加	5 (4.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
多汗	5 (4.9)	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
夜間頻尿	4 (3.9)	3 (2.9)	5 (5.0)	2 (2.0)
肝機能異常	2 (2.0)	1 (1.0)	7 (6.9)	6 (5.9)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

〈参考〉

〔米国 PDR よりの引用〕

ビカルタミド 200mg/day までの投与量の長期臨床試験が行われ、この用量における忍容性を疑わせる所見はなかった。生命にかかわると考えられる過量投与の症状をきたすビカルタミドの単回投与量は明確になっていない。特別な解毒剤はない。過量投与に対する処置としては対症療法を行う。ビカルタミドの過量投与の管理として、患者の意識があれば、催吐させてもよい。過量投与患者においては、複数の薬物を服用している可能性があることを留意する必要がある。ビカルタミドは蛋白結合率が高く、代謝を受けるため、透析は有用でないと考えられる。バイタルサインを頻繁に監視し、患者を十分に観察するなど一般的な補助療法が適応される。

〔英国 DATASHEET よりの引用〕

現在のところ臨床におけるビカルタミドの過量投与は、報告されていない。
特別な解毒剤はない。過量投与に対する処置としては対症療法を行う。ビカルタミドは蛋白結合率が高く、尿中に未変化体として回収されないため、透析は有用でないと考えられる。
バイタルサインを頻繁に監視するなど一般的な補助療法が適応される。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

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。

〈OD 錠〉

14.1.2 本剤は舌の上に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 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

(解説)

ＰＴＰ包装の誤飲事故防止のため、「ＰＴＰ誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号) に則り、設定した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

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。

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理 [26)]

一般薬理試験として一般症状及び中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸器系、循環器系、消化器系、水及び電解質代謝、内分泌系、血液凝固系、免疫系に対する作用を検討し、次表の試験項目において本剤の作用が認められた。

試験項目	動　　物	実験方法	実験結果
自律神経系及び平滑筋	モルモット（回腸）	*in vitro*	10^{-5}M の高濃度で、ムスカリン受容体に対し弱い拮抗作用を示した。
	ラット（胃底条片）	*in vitro*	10^{-5}M の高濃度で、5-HT_1受容体に対し拮抗作用及び弱い作動作用を示した。
	モルモット（気管鎖）	*in vitro*	10^{-5}M の高濃度で、β_2-アドレナリン受容体に対し弱い作動作用を示した。
	マウス（輸精管）	*in vitro*	10^{-5}M の高濃度で、α_1-アドレナリン受容体に対し拮抗作用を示し、α_2-アドレナリン受容体に対し弱い作動作用を示した。
循環器系　血圧・心拍数・心電図	無麻酔イヌ	14 日間経口投与	50mg/kg 経口投与で、心拍数の増加、P-R 間隔の短縮が認められた。
消化器系　炭末輸送能	マウス	単回経口投与	50mg/kg 経口投与で、炭末輸送能がわずかに増加した。
内分泌系	妊娠ラット	妊娠 9,10 日目に投与	50mg/kg 経口投与で、5 匹中 2 匹にて妊娠が中断し、弱い流産誘発作用が示唆された。

2. 毒性 [27)]

（1）単回投与毒性試験

動　物	性　別	投与経路	概略致死量（mg/kg）
マウス	雌雄	経　口	>2,000
		腹腔内	>2,000
ラット	雌雄	経　口	>2,000
		腹腔内	>2,000
イ　ヌ	雄	経　口	>2,000

（2）反復投与毒性試験

1）亜急性毒性

ラットに25、100、500mg/kg/日を4週間経口投与したところ、毒性学的異常は認められず、無毒性量は500mg/kg/日であった。全用量群で本薬の薬理作用に起因した前立腺、精嚢の萎縮性変化などが認められ、本薬の酵素誘導作用に起因した肝臓重量の増加、軽度の肝臓機能検査値の変化などが認められた。これらの変化は、休薬により回復性が認められた。イヌに25、75、150mg/kg 日を6週間経口投与したところ、全用量群で心電図変化（P-R間隔の短縮）及び心拍数の増加が認められ、無毒性量は25mg/kg/日未満であった。本薬の抗アンドロゲン作用及び酵素誘導作用に起因した変化も全用量群で認められた。

2）慢性毒性

ラットに5、15、75mg/kg/日を12ヵ月間経口投与したところ、全用量群で本薬の薬理作用に起因した前立腺、精嚢の萎縮性変化などが認められ、15、75mg/kg/日投与群で本薬の酵素誘導作用に起因した肝臓重量の増加などが認められた。全用量群で良性甲状腺腺腫及び精巣間質細胞腫の発生が認められた。75mg/kg/日投与群で、24 週間の休薬期間終了時に子宮腺癌の発生が認められた。イヌに1、2.5、50mg/kg/日を12ヵ月間経口投与したところ、2.5、50mg/kg/日投与群で心電図変化（P-R間隔の短縮）が認められた。心臓に病理組織学的変化は認められず、心電図変化は休薬により回復した。本薬の抗アンドロゲン作用に起因した変化が全用量群で認められ、酵素誘導作用に起因した変化が 50mg/kg/日投与群で認められた。

（3）生殖発生毒性試験

雄性ラットに0.25、5、250mg/kg/日投与したところ、5、250mg/kg/日投与群で交尾能・授精能の低下が認められた。ラットの器官形成期に0.1、1、10、250mg/kg/日を経口投与したところ、10、250mg/kg/日を投与した母体から生まれた雄出生児において、肛門-生殖結節距離の減少により示される雌性化がみられた。ラットの周産期及び授乳期に0.1、1、10、250mg/kg/日を経口投与したところ、10、250mg/kg/日投与群の雄出生児において、肛門-生殖結節距離の減少、尿道下裂などの雌性化、生殖能の著しい低下が認められた。

（4）その他の特殊毒性

1）抗原性

モルモット及びその血清を用い、全身性アナフィラキシー試験、受身皮膚アナフィラキシー試験及び接触感作性試験によって抗原性を観察したが、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

2）変異原性

細菌、酵母及び哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験、ラット及びマウスを用いた *in vivo* 試験で、変異原性は認められなかった。

3）がん原性

マウスを用いた2年間のがん原性試験（5、15、75mg/kg/日）において、75mg/kg/日投与群の雄性マウスに肝細胞癌の増加が認められた。雄性マウスにおける肝臓腫瘍に対する無毒性量は15mg/kg/日と推定された。ラットを用いた2年間のがん原性試験（5、15、75mg/kg/日）において、甲状腺、子宮及び精巣に腫瘍性変化が認められた。良性甲状腺腫瘍の発現は、本薬の酵素誘導作用による甲状腺ホルモンクリアランスの促進に起因するものと考えられた。子宮腫瘍及び精巣間質細胞腫は本薬の薬理作用に起因するものと考えられた。

4）局所刺激性

ウサギを用いた皮膚及び眼刺激性試験において、局所刺激性は認められなかった。

Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

3年

（「Ⅳ. 製剤に関する項目 3. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

〈規制区分〉

劇薬、処方箋医薬品[注)] である。

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

〈カソデックス錠 80mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

100錠［10錠（PTP）×10］

28錠［14錠（PTP）×2］

〈カソデックス OD 錠 80mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

100錠［10錠（PTP）×10］

6. 同一成分・同効薬

同効薬：フルタミド

7. 国際誕生年月日

1995年2月23日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

	製造販売承認年月日	承認番号
カソデックス錠 80mg	2006年2月20日	21800AMX10346
＜旧販売名：カソデックス錠＞	1999年3月12日	21100AMY00095
カソデックス OD 錠 80mg	2013年8月15日	22500AMX01532

9. 薬価基準収載年月日

カソデックス錠 80mg　：2006年6月9日

カソデックス OD 錠 80mg　：2013年12月13日

＜旧販売名：カソデックス錠＞
1999年5月7日
（経過措置終了：2007年3月31日）

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

◇カソデックス錠

再審査結果公表年月日：2008年10月3日

再審査結果：『効能・効果』『用法・用量』は承認内容と同じ

12. 再審査期間

◇カソデックス錠　：1999年3月12日～2005年3月11日（満了）

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

15. 保険給付上の注意

該当しない

ＸⅠ. 文献

1. 引用文献

1) [ML-2002-JP-0639] 古武敏彦, 他. 泌尿器科紀要. 1996;42(2):155-168
2) [ML-2002-JP-0504] 古武敏彦, 他. 泌尿器外科. 1996;9(3):243-256
3) [ML-2002-JP-0640] 古武敏彦, 他. 泌尿器外科. 1996;9(4):343-355
4) [ML-2002-JP-0638] 古武敏彦, 他. 泌尿器科紀要. 1996;42(2):143-153
5) [ML-2002-JP-0662] McLeod DG, et al. BJU Int. 2006;97(2):247-254
6) [ML-2002-JP-0107] Usami M, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007;10(2):194-201
7) [ML-2002-JP-0039] Akaza H, et al. Jpn J Clin Oncol. 2004;34(1):20-28
8) [ML-2002-JP-0284] Akaza H, et al. Cancer. 2009;115(15):3437-3445
9) [ML-2002-JP-0636] Furr BJA, et al. Excerpta Med. Int Cong Series. 1994;1064:157-175
10) [ML-2002-JP-0503] Veldscholte J, et al. Biochemistry. 1992;31:2393-2399
11) [ML-2002-JP-0002] Darbre PD, et al. J. Steroid Biochem. 1990;36(5):385-389
12) [ML-2002-JP-0479] 鷲尾兼敏, 他. 医学と薬学. 2013;70(2):277-284
13) [ML-2002-JP-0508] Cockshott ID, et al. Biopharm Drug Dispos. 1997;18(6):499-507
14) [ML-2002-JP-0500] Cockshott ID, et al. Eur Urol. 1990;18(Suppl 3):10-17
15) [ML-2002-JP-0644] Furr BJA, et al. Hormone Dependent Cancer. Pasqualini, JR, Katzenellenbogen BS, (Eds). Marcel Dekker, New York;1996:397-424
16) [ML-2002-JP-0501] Cockshott ID, et al. Xenobiotica. 1991;21(10):1347-1355
17) [ML-2002-JP-0001] Boyle GW, et al. Xenobiotica. 1993;23(7):781-798
18) [ML-2002-JP-0496] Freeman SN, et al. Br J Cancer. 1989;60(5):664-668
19) [ML-2002-JP-0502] McKillop D, et al. Xenobiotica. 1993;23(11):1241-1253
20) [ML-2002-JP-0679] Cockshott ID. Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):855-878
21) [ML-2002-JP-0505] Kaisary A, et al. Anti-Cancer Drugs. 1996;7:54-59
22) [ML-2002-JP-0507] Iswaran TJ, et al. J Toxicol Sci. 1997;22(2):75-88
23) [ML-2002-JP-0499] Cockshott ID, et al. Br J Clin Pharmacol. 1993;36(4):339-343
24) [ML-2002-JP-0646] Blackledge GRP. European Urology. 1997;31(Suppl.2):30－39
25) [ML-2002-JP-0522] 社内資料、ﾋﾞｶﾙﾀﾐﾄﾞのﾋﾄﾁﾄｸﾛｰﾑ P450 に対する阻害作用(*in vitro*) (2003)
26) [ML-2002-JP-0532] 社内資料、一般薬理試験 (2005)
27) [ML-2002-JP-0533] 社内資料、毒性試験 (2005)

2. その他の参考文献

該当資料なし

3. 文献請求先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011　大阪市北区大深町３番１号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

ⅩⅡ. 参考資料

主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

前立腺癌

6. 用法及び用量

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。

国　名	米国
会社名	AstraZeneca
販売名	CASODEX
剤形・規格	白色フィルムコーティング錠。　1錠当たりビカルタミドを50mg含有する。
発売年	1995年
効能・効果	LH-RHアゴニストとの併用によるStageD2の転移前立腺癌の治療
用法・用量	1錠（50mg）1日1回（朝夕いずれか）、食事の摂取にかかわらず服用。毎日同時間に服用すること。カソデックスの投与はLH-RHアゴニストと同時に開始すること。

（米国の添付文書：2017年10月）

国　名	英国
会社名	AstraZeneca
販売名	Casodex 50mg Film-Coated Tablets
剤形・規格	白色フィルムコーティング錠。　1錠当たりビカルタミドを50mg含有する。
発売年	1995年
効能・効果	LH-RHアゴニスト又は除睾術との併用による進行前立腺癌の治療
用法・用量	1錠（50mg）1日1回。カソデックスの投与はLH-RHアゴニスト投与開始の3日以上前に、あるいは除睾術と同時に開始すること。

（英国の添付文書：2020年7月）

国　名	英国
会社名	AstraZeneca
販売名	Casodex 150mg Film-Coated Tablets
剤形・規格	白色フィルムコーティング錠。　1錠当たりビカルタミドを150mg含有する。
発売年	1999年
効能・効果	・局所進行前立腺癌における単独あるいは、全摘術あるいは放射線療法後の即時療法 ・除睾術あるいは他の薬物療法が適切でないかもしくは許容できない局所進行非転移性前立腺癌の治療
用法・用量	1錠（150mg）1日1回。2年以上あるいは病勢進行まで継続すること。

（英国の添付文書：2020年8月）

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし