

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2008に準拠して作成

5 α 還元酵素阻害薬
前立腺肥大症治療薬

アボルブ[®]カプセル0.5mg Avolve[®] Capsules

剤形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	1カプセル中にデュタステリド0.5mgを含有
一般名	和名：デュタステリド（JAN） 洋名：Dutasteride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年 7月7日 薬価基準収載年月日：2009年 9月4日 発売年月日：2009年 9月4日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 プロモーション提携：大鵬薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL 0120-561-007（9:00～18:00／土日祝日および当社休業日を除く） FAX 0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ http://glaxosmithkline.co.jp/medical/

本IFは2010年12月改訂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 <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

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

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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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版、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。

- ② IF 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 「IF 記載要領 2008」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 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 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 2008」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

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	2	8. 生物学的試験法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
		10. 製剤中の有効成分の定量法	9
II. 名称に関する項目		11. 力価	9
1. 販売名	3	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
(1) 和名	3	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
(2) 洋名	3	14. その他	9
(3) 名称の由来	3		
2. 一般名	3	V. 治療に関する項目	
(1) 和名(命名法)	3	1. 効能又は効果	10
(2) 洋名(命名法)	3	2. 用法及び用量	10
(3) ステム	3	3. 臨床成績	11
3. 構造式又は示性式	3	(1) 臨床データパッケージ	11
4. 分子式及び分子量	4	(2) 臨床効果	11
5. 化学名(命名法)	4	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	13
7. CAS登録番号	4	(5) 検証的試験	14
		(6) 治療的使用	19
III. 有効成分に関する項目			
1. 物理化学的性質	5	VI. 薬効薬理に関する項目	
(1) 外観・性状	5	1. 薬理的に関連ある化合物	
(2) 溶解性	5	又は化合物群	20
(3) 吸湿性	5	2. 薬理作用	20
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(1) 作用部位・作用機序	20
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
(6) 分配係数	5	(3) 作用発現時間・持続時間	22
(7) その他の主な示性値	6	(4) その他の作用	22
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6		
3. 有効成分の確認試験法	6	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 有効成分の定量法	6	1. 血中濃度の推移・測定法	23
		(1) 治療上有効な血中濃度	23
IV. 製剤に関する項目		(2) 最高血中濃度到達時間	23
1. 剤形	7	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	24
(1) 剤形の区別、規格及び性状	7	(4) 中毒域	26
(2) 製剤の物性	7	(5) 食事・併用薬の影響	26
(3) 識別コード	7	(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	27
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定な pH 域等	7	2. 薬物速度論的パラメータ	28
2. 製剤の組成	7	(1) コンパートメントモデル	28
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	(2) 吸収速度定数	29
(2) 添加物	7	(3) バイオアベイラビリティ	29
(3) その他	7	(4) 消失速度定数	29
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(5) クリアランス	29
4. 製剤の各種条件下における安定性	8	(6) 分布容積	29
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(7) 血漿蛋白結合率	29
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8	3. 吸収	30
7. 溶出性	8	4. 分布	30
		(1) 血液-脳関門通過性	30

(2) 血液 - 胎盤関門透過性	30
(3) 乳汁への移行性	30
(4) 髄液への移行性	30
(5) その他の組織への移行性	30
5. 代謝	32
(1) 代謝部位及び代謝経路	32
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	32
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	33
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	33
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	34
6. 排泄	34
(1) 排泄部位及び経路	34
(2) 排泄率	34
(3) 排泄速度	34
7. 透析等による除去率	34

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	35
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	35
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	36
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	36
5. 慎重投与内容とその理由	36
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	37
7. 相互作用	38
(1) 併用禁忌とその理由	38
(2) 併用注意とその理由	38
8. 副作用	39
(1) 副作用の概要	39
(2) 重大な副作用と初期症状	39
(3) その他の副作用	39
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	39
(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	40
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	40
9. 高齢者への投与	40
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	40
11. 小児等への投与	41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
13. 過量投与	41
14. 適用上の注意	41
15. その他の注意	42

16. その他	43
---------	----

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	44
(1) 薬効薬理試験	44
(2) 副次的薬理試験	44
(3) 安全性薬理試験	44
(4) その他の薬理試験	44
2. 毒性試験	45
(1) 単回投与毒性試験	45
(2) 反復投与毒性試験	45
(3) 生殖発生毒性試験	46
(4) その他の特殊毒性	48

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	49
2. 有効期間又は使用期限	49
3. 貯法・保存条件	49
4. 薬剤取扱い上の注意点	49
(1) 薬局での取り扱いについて	49
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必要事項等)	49
5. 承認条件等	49
6. 包装	49
7. 容器の材質	49
8. 同一成分・同効薬	50
9. 国際誕生年月日	50
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	50
11. 薬価基準収載年月日	50
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	50
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
14. 再審査期間	50
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
16. 各種コード	50
17. 保険給付上の注意	50

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	51
2. その他の参考文献	51

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	52

Ⅻ. 備考

その他の関連資料	53
----------	----

略語一覧

5ARI : 5 α -reductase inhibitor 5 α 還元酵素阻害薬

AUA-SI : American Urological Association-Symptom Index

CombAT : Combination of Avodart (Avolve) and Tamsulosin

DHT : dihydrotestosterone ジヒドロテストステロン

free/total PSA : 遊離 PSA / 総 PSA

I-PSS: International Prostate Symptom Score 国際前立腺症状スコア

PSA: prostate specific antigen 前立腺特異抗原

PV: prostate volume 前立腺容積

Qmax : maximal urinary flow rate 最大尿流率

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

デュタステリドはグラクソ・ウェルカム社（現グラクソ・スミスクライン社）で開発された Δ^1-4 -アザステロイド骨格を有する5 α 還元酵素阻害薬である。本剤はテストステロンをより活性の高いジヒドロテストステロン（DHT）に変換する1型および2型の5 α 還元酵素を阻害し、テストステロンからDHTへの変換を抑制する。本剤によるDHTの抑制に伴い、肥大した前立腺は縮小し、下部尿路症状の軽減、尿流の改善がもたらされる。

本剤の臨床開発は1994年より海外で開始された。その後、欧米で大規模なプラセボを対照とした3つの第Ⅲ相試験を実施し、前立腺肥大症患者を対象とした本剤0.5mgの1日1回投与の有効性及び安全性が評価された。

米国では、肥大した前立腺を有する男性の前立腺肥大症の治療（症状の改善）を適応症とし、2001年に承認された。さらに、急性尿閉のリスク減少および前立腺肥大症に関連する手術施行の必要性減少についての効能追加が、2002年に承認された。欧州では2001年にスウェーデン当局への承認申請を行い、前立腺肥大症の中等度から重度の症状の治療ならびに前立腺肥大症の中等度から重度の症状を呈する患者における急性尿閉および手術のリスク減少の適応症で2002年に承認された。その他の欧州各国でも相互承認制度下での審査が進められ、順次承認されている。2009年11月現在、世界91カ国で承認を取得している。

本邦においては、1996年より健康成人男性を対象とした臨床薬理試験を開始した。その後、2003年から前立腺肥大症患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験（ARI20005試験）を、さらに引き続き長期投与試験（ARI30016試験）を実施した。ARI20005試験にて本剤の推奨用量は0.5mg（1日1回）であると判断されたため、2006年より第Ⅲ相検証的試験（ARI105326試験）を実施し、プラセボまたは本剤0.5mgの1日1回52週間投与を行い、本剤0.5mg（1日1回）の有効性及び安全性を評価した。

これらの国内臨床試験の結果及び海外臨床試験の結果より、前立腺肥大症の治療における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2008年7月に承認申請を行い、2009年7月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. テストステロンをジヒドロテストステロンへ変換する1型および2型の5 α 還元酵素を阻害し、肥大した前立腺を縮小させ、下部尿路症状を軽減し、尿流を改善する。
2. 前立腺肥大症の適応症を有する、日本初かつ唯一の5 α 還元酵素阻害剤である。
3. 国内臨床試験における副作用発現頻度は10.9%で、その主なものは勃起不全、リビドー減退、乳房障害などであった。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アボルブ[®] カプセル 0.5mg

(2) 洋名

Avolve[®] Capsules 0.5mg

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

デュタステリド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

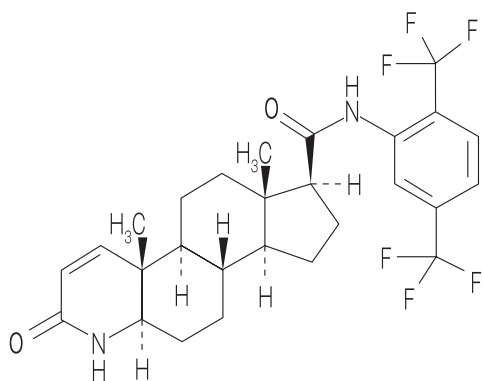
Dutasteride (JAN)

dutasteride (INN)

(3) ステム

androgens/anabolic steroids (アンドロゲン / アナボリックステロイド) : -ster-
testosterone reductase inhibitors (テストステロン還元酵素阻害剤) : -steride

3. 構造式又は示性式



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$

分子量：528.53

5. 化学名（命名法）

N- [2,5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル] -3-オキソ -4-アザ -5 α -アンドロスタ -1-エン -17 β -カルボキサミド（IUPAC）

N- [2,5-Bis (trifluoromethyl) phenyl] -3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

G-1198745、GI-998745、GG-745、GI-198745

7. CAS 登録番号

164656-23-9

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～微黄色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
クロロホルム	>250	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	130	溶けやすい
メタノール	64	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	40	やや溶けやすい
アセトン	47	やや溶けやすい
2-プロパノール	30	やや溶けにくい
中鎖モノ・ジグリセリド	28	やや溶けにくい
アセトニトリル	7	溶けにくい
プロピレングリコール	6	溶けにくい
マクロゴール 400	3	溶けにくい
ラウリル硫酸ナトリウムの 0.1mol/L 塩酸試液溶液 (1 → 50)	0.2	極めて溶けにくい
水	検出されない	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸試液	検出されない	ほとんど溶けない
ポリソルベート 80 溶液 (1 → 1000)	0.004	ほとんど溶けない
ラウリル硫酸ナトリウム溶液 (1 → 50)	0.1	ほとんど溶けない
β -シクロデキストリンスルホブチルエーテル, 七ナトリウム塩溶液 (3 → 10)	0.1	ほとんど溶けない

室温にて測定

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

0.5%未満 (25℃ /95% RH)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：242.0 ~ 250.0℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

pka1=14.50+/-0.70、pka2=12.96+/-0.70 (理論値)

(6) 分配係数

分配係数 (log P)：4.9 (1-オクタノール / 水系、理論値)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度

$[\alpha]_D^{25} +15.0 \sim +25.0^\circ$

2) pH

デュタステリドは水にほとんど溶解しないため、pH は測定されていない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	30℃ /60% RH ^{注1)}	PE 袋 ^{注2)} /HDPE ドラム ^{注3)} (密栓)	60 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃ /75% RH	PE 袋 /HDPE ドラム (密栓)	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 (光)	光照射	ペトリ皿 (曝光)	総照度：120 万 lux・hr 以 上 + 総近紫外放射エネル ギー：200W・hr/m ² 以上	変化なし

測定項目：性状、類縁物質、水分、含量

注1) 48 箇月保存した後、保存条件を 30℃ /65% RH に変更した。

注2) PE 袋：二重のポリエチレン袋+プラスチックタイ

注3) HDPE ドラム：高密度ポリエチレンドラム

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：軟カプセル剤

規格、性状：

販売名	識別コード	外形	質量	色
アボルブカプセル 0.5mg	GX CE2	 全長：約 19.3mm 厚さ：約 6.6mm	599mg	淡黄色不透明

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

カプセル剤表面に GX CE2 と表示

(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 カプセル中にデュタステリド 0.5mg を含有

(2) 添加物

ジブチルヒドロキシトルエン、中鎖モノ・ジグリセリド、ゼラチン、グリセリン、濃グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

(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

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃ / 60% RH	PTP (PVC/PVdC フィルム ^{注2} / アルミニウム箔)	48 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃ / 75% RH	PTP (PVC/PVdC フィルム / アルミニウム箔)	6 ヶ月	ジブチルヒドロキシトルエン含量の低下 溶出性の低下
苛酷試験	温度 -20℃ / 25℃ ^{注1} サイクル	PTP (PVC/PVdC フィルム / アルミニウム箔)	1 ヶ月	変化なし
	光 約 25℃	PTP (PVC/PVdC フィルム / アルミニウム箔) シャーレ (開放) ^{注3}	総照度：120 万 lux・hr 以上 + 総近紫外放射エネルギー：200W・h/m ² 以上	ジブチルヒドロキシトルエン含量の低下 溶出性の低下 (シャーレ (開放) 保存品)

測定項目：性状、デユタステリド含量、純度試験 類縁物質、ジブチルヒドロキシトルエン含量、溶出性、微生物限度試験 (長期保存、加速)、性状、デユタステリド含量、純度試験 類縁物質、ジブチルヒドロキシトルエン含量、溶出性 (苛酷)

注1) -20℃ / 25℃：-20℃で1週間保存した後、25℃で1週間保存する。これを1ヵ月間繰り返した。

注2) PVC/PVdC フィルム：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム

注3) 個々のカプセルが接触しないようシャーレに置き、蓋はしなかった。

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)

該当しない

7. 溶出性

(方法) 日局 溶出試験法、パドル法

条件：回転数 毎分 50 回転

試験液 ラウリル硫酸ナトリウム濃度が 2w/v% となるよう添加した 0.1mol/L 塩酸試液
溶液

(結果) アボルブカプセル 0.5mg の 45 分間の溶出率は 80% 以上であった。

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

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における合成由来物の混在が予想される。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

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

前立腺肥大症

効能・効果に関連する使用上の注意

前立腺が肥大していない患者における有効性及び安全性は確認されていない〔国内臨床試験では前立腺容積 30cc 以上の患者を対象とした（「臨床成績」の項参照）。〕

（解説）

本剤は肥大した前立腺を縮小させることにより治療効果を示すと考えられていることから、記載した。国内臨床試験の本剤の投与対象は前立腺容積 30cc 以上であり、30cc 未満の患者での使用経験はない（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）。

2. 用法及び用量

通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg 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

- (1) カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合があるので、カプセルは噛んだり開けたりせずに服用させること。

（解説）

本剤のカプセル内容物が口腔咽頭粘膜を刺激するとの報告がある。本剤を服用する際には、カプセルを噛んだり開けたりせずにそのまま服用するよう指導すること。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (2) 投与開始初期に改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常 6 ヶ月間の治療が必要である。

（解説）

本邦及び海外で実施された臨床試験において、本剤は投与後 6 ヶ月頃から治療効果が認められている。個々の患者により効果の発現時期は異なるものの、本剤の治療効果を評価するためには、通常 6 ヶ月間は治療を継続する必要があると考えられる。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料 ○：参考資料 -：非検討もしくは評価の対象とせず

	Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	目的・概要
国内	第Ⅰ相	健康成人	-	◎	◎	安全性、薬物動態、食事の影響
	第Ⅱ相	患者	◎	◎	◎	用量設定、有効性、安全性、薬物動態
	第Ⅱ相	患者	◎	◎	◎	長期安全性、薬物動態（上記試験の継続試験）
	第Ⅲ相	患者	◎	◎	-	有効性、安全性
海外	第Ⅰ相	健康成人	-	◎	◎	安全性、薬物動態
	第Ⅰ相	健康成人	-	-	◎	生物学的利用率、高脂肪食の影響
	第Ⅰ相	健康成人	-	-	◎	年齢による影響
	第Ⅰ相	健康成人	-	◎	◎	精液に対する影響、精液中濃度測定
	第Ⅱ相	患者	-	○	○	用量設定、有効性、安全性、薬物動態
	第Ⅲ相	患者	○ ^{注)}	○	-	有効性、安全性
	第Ⅲ相	患者	○ ^{注)}	○	-	有効性、安全性
	第Ⅲ相	患者	○ ^{注)}	○	-	有効性、安全性

患者：前立腺肥大症患者、注)：3試験の併合解析報告書は評価資料

(2) 臨床効果

<第Ⅱ相試験>¹⁾

国内で実施された前立腺容積 30cc 以上の前立腺肥大症患者を対象とした二重盲検比較試験（1日1回24週間経口投与）において、用量依存的な前立腺容積の減少が認められた。本剤 0.5mg はプラセボに比し、前立腺容積を有意に減少させ、I-PSS（国際前立腺症状スコア）及び最大尿流率を有意に改善した。

V. 治療に関する項目

表 前立腺容積の投与前後の変化

		プラセボ (n=70)	0.05mg (n=67)	0.5mg (n=70)	2.5mg (n=67)
投与前	平均値 (SD)	45.7 (20.26)	44.4 (14.22)	45.4 (15.20)	41.0 (13.61)
24 週後	平均値 (SD)	42.1 (21.26)	37.9 (14.72)	34.6 (14.66)	30.7 (11.85)
	変化率 (%)	- 8.7	- 15.5	- 25.3	- 25.6
	p 値	—	0.021	<0.001	<0.001

単位 (cc)、変化率は線形モデルによる調整済み平均値

P 値 (vs. プラセボ、線形モデルによる t 検定)

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

1) 塚本ほか：泌尿器科紀要 2009 ; 55(4), 209-214.

< 第Ⅲ相試験 > ²⁾

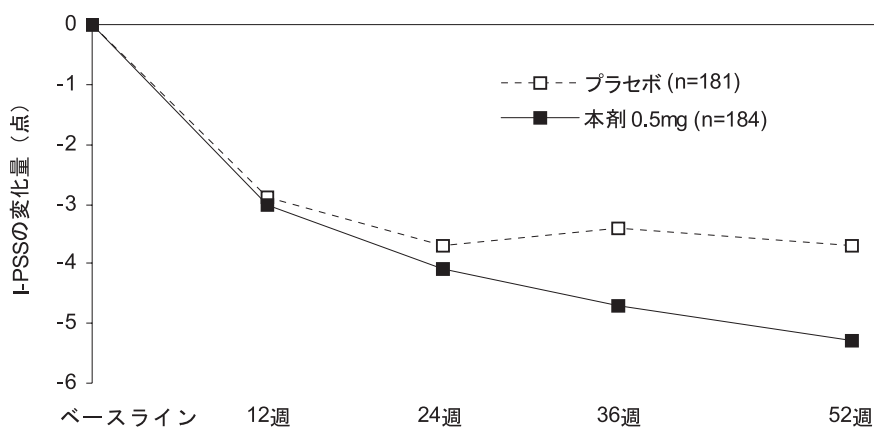
国内で実施された前立腺容積 30cc 以上の前立腺肥大症患者を対象とした二重盲検比較試験 (1 日 1 回 52 週間経口投与) において、本剤 0.5mg はプラセボに比し、I-PSS 及び最大尿流率を有意に改善し、前立腺容積を有意に減少させた。

表 I-PSS、最大尿流率及び前立腺容積の投与前後の変化

評価項目			投与群	プラセボ (n=181)	0.5mg (n=184)	p 値
I-PSS (点)	投与前	平均値 (SD)		16.0 (6.01)	16.6 (6.56)	0.003
	52 週後	平均値 (SD)		12.4 (6.32)	11.1 (6.82)	
		変化量		- 3.7	- 5.3	
最大尿流率 (mL/sec)	投与前	平均値 (SD)		11.2 (4.41)	11.2 (4.13)	<0.001
	52 週後	平均値 (SD)		11.9 (4.82)	13.4 (5.75)	
		変化量		0.7	2.2	
前立腺容積 (cc)	投与前	平均値 (SD)		49.4 (17.16)	50.2 (19.79)	<0.001
	52 週後	平均値 (SD)		44.7 (17.36)	35.1 (19.04)	
		変化率 (%)		- 10.8	- 33.8	

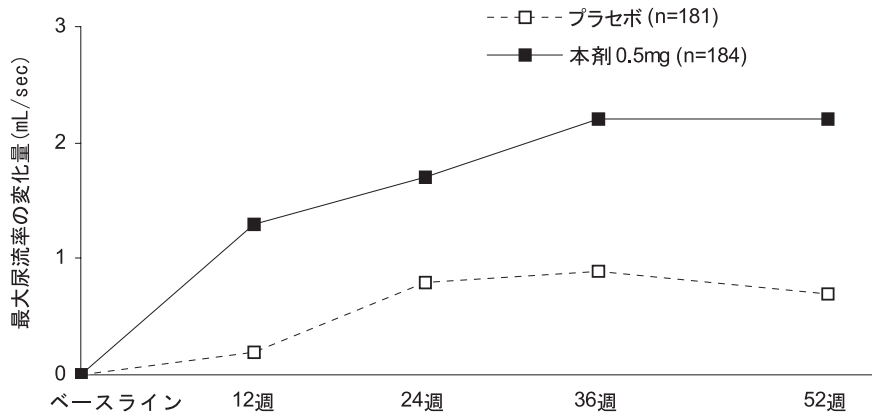
変化率及び変化量は線形モデルによる調整済み平均値

P 値 (vs. プラセボ、線形モデルによる t 検定)



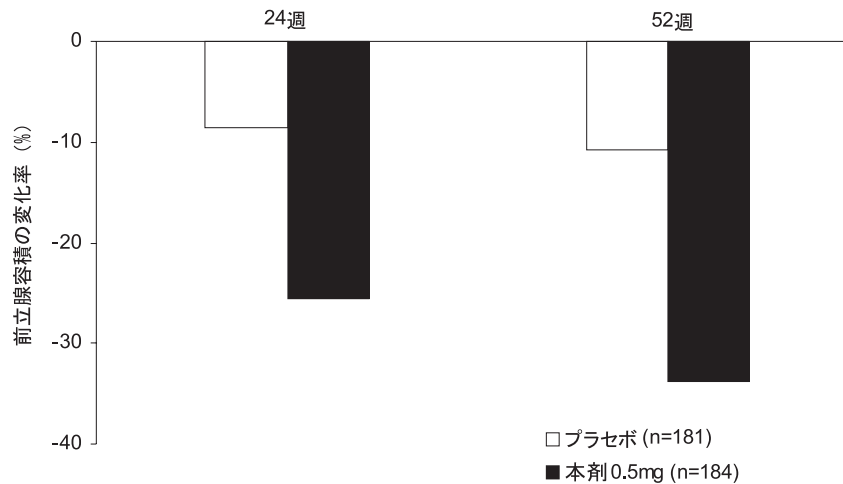
変化量は線形モデルによる調整済み平均値

図 I-PSS のベースラインからの変化量の推移



変化量は線形モデルによる調整済み平均値

図 最大尿流率のベースラインからの変化量の推移



変化率は線形モデルによる調整済み平均値

図 前立腺容積のベースラインからの変化率の推移

2) Tsukamoto T et al: Int J Urol 2009 ; 16 (9) , 745-750

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

40～60歳の健康成人男性を対象に、本剤の忍容性、安全性、薬物動態及び食事による影響等を検討した。本試験は3期に分かれており、I期及びII期は非盲検試験であり、18例に本剤1mgまたは2.5mgを単回投与した。III期は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、16例にプラセボ、本剤10mgまたは本剤20mgを単回投与した。

いずれの投与群においても途中脱落及び中止は認めず、20mgまでの単回投与において忍容性が認められた。また、本剤と因果関係が示唆される副作用を認めず、食事の有無により有害事象の発現に影響を認めなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはデュタステリドとして1回0.5mgを1日1回経口投与する。

社内資料：国内第I相試験

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験¹⁾

前立腺肥大症患者を対象に、本剤 0.05mg、0.5mg、2.5mg またはプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与した結果、本邦における本剤の推奨用量は 0.5mg であると判断された。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応試験				
対象	50 歳以上の前立腺肥大症の患者、284 例が無作為化、244 例が完了				
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・前立腺容積 PV \geq 30cc (経直腸的超音波検査) ・国際前立腺症状スコア I-PSS \geq 8 ・最大尿流率 Qmax \leq 15mL/sec 				
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・残尿量 \geq 250mL (経腹超音波検査) ・前立腺特異抗原 PSA $>$ 4.0ng/mL かつ free/total PSA 比 $<$ 0.150 (ただし、4.0 $<$ PSA \leq 10.0ng/mL で、前立腺癌陰性が確認された患者は組入れ可) 				
試験方法	観察期間：4 週間以内 投与期間：24 週間 <ul style="list-style-type: none"> ・本剤 0.05mg 群：本剤 0.05mg 1 日 1 回投与 ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg 1 日 1 回投与 ・本剤 2.5mg 群：本剤 2.5mg 1 日 1 回投与 ・プラセボ群：プラセボ 1 日 1 回投与 追跡期間：16 週間				
主要評価項目	PV				
副次評価項目	I-PSS、Qmax など				
結果	<u>主要評価</u>				
	投与 24 週における PV のベースラインからの変化率				
		プラセボ (N = 70)	0.05mg (N = 67)	0.5mg (N = 70)	2.5mg (N = 67)
	ベースライン (cc)				
	平均値	45.7	44.4	45.4	41.0
	標準偏差	20.26	14.22	15.20	13.61
	24 週 ^{*1}	(n = 70)	(n = 67)	(n = 70)	(n = 67)
	変化率	-8.7	-15.5	-25.3	-25.6
	群間差	-	-6.8	-16.6	-16.9
	95% CI	-	-12.5, -1.0	-22.0, -11.2	-22.3, -11.4
p 値	-	0.021	$<$ 0.001	$<$ 0.001	
* 1：調整済み平均値 p 値 (vs プラセボ、線形モデルによる t 検定)					
<u>副次評価</u>					
本剤投与 24 週における I-PSS のベースラインからの変化量					
	プラセボ (N = 70)	0.05mg (N = 67)	0.5mg (N = 70)	2.5mg (N = 67)	
ベースライン					
平均値	15.9	17.0	14.6	15.6	
標準偏差	6.33	6.59	5.65	5.95	
24 週 ^{*1}	(n = 70)	(n = 67)	(n = 70)	(n = 67)	
変化量	-4.3	-5.9	-6.5	-7.0	
群間差	-	-1.5	-2.2	-2.6	
95% CI	-	-3.3, 0.2	-3.9, -0.5	-4.4, -0.9	
p 値	-	0.082	0.012	0.003	
* 1：調整済み平均値 p 値 (vs プラセボ、線形モデルによる t 検定)					

本剤投与 24 週における Qmax のベースラインからの変化量				
	プラセボ (N = 70)	0.05mg (N = 67)	0.5mg (N = 70)	2.5mg (N = 67)
ベースライン (mL/sec)				
平均値	11.3	10.9	11.5	11.3
標準偏差	4.54	4.30	3.65	4.10
24 週* ¹	(n = 70)	(n = 67)	(n = 69)	(n = 67)
変化量	1.4	2.6	2.8	3.0
群間差	-	1.2	1.5	1.7
95% CI	-	-0.2, 2.7	0.0, 2.9	0.2, 3.1
p 値	-	0.098	0.047	0.026
* 1: 調整済み平均値 p 値 (vs プラセボ、線形モデルによる t 検定)				
安全性				
副作用の発現率 (いずれかの投与群で発現率 ≥ 3%)				
	プラセボ (N = 72)	0.05mg (N = 70)	0.5mg (N = 71)	2.5mg (N = 69)
発現例数 (%)	8 (11%)	4 (6%)	11 (15%)	9 (13%)
勃起不全	1 (1%)	2 (3%)	2 (3%)	3 (4%)
リビドー減退	0	0	3 (4%)	1 (1%)
射精障害	0	0	2 (3%)	0

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

1) 塚本ほか：泌尿紀要 2009; 55(4), 209-214
(ARI20005 試験)

2) 比較試験

< 外国人のデータ >

ARIA3001 試験 / ARIA3002 試験 / ARIB3003 試験併合成績³⁾

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験及び ARIB3003 試験は、海外において 50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に本剤 0.5mg の 4 年間投与 (2 年間の二重盲検期間と 2 年間の非盲検継続期間) における有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相臨床試験であり、いずれの試験もデザインは類似していた。これら 3 試験の 2 年まで (二重盲検期間) の投与における、急性尿閉及び外科的治療の 2 つの評価項目について事前に計画された併合解析を行った。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、非盲検継続試験
対象	50 歳以上の前立腺肥大症の患者。4325 例が無作為化、2951 例 (プラセボ群:1441 例、本剤 0.5mg 群 1510 例) が 2 年の二重盲検期間を完了。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 前立腺容積 PV ≥ 30cc (経直腸的超音波検査) American Urological Association-Symptom Index AUA-SI ≥ 12 最大尿流率 Qmax ≤ 15mL/sec (排尿量 ≥ 125mL)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 残尿量 > 250mL PSA < 1.5ng/mL または > 10.0ng/mL (PSA > 4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組入れること)
試験方法	観察期間：4 週間 (プラセボ 1 日 1 回投与) 治療期間：(二重盲検期間) 24 ヶ月 <ul style="list-style-type: none"> 本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg (1 日 1 回) プラセボ群：プラセボ (1 日 1 回) 治療期間：(非盲検期間) 24 ヶ月 <ul style="list-style-type: none"> 本剤 0.5mg (1 日 1 回)
主要評価項目	投与 24 ヶ月における急性尿閉の発現率
副次評価項目	投与 24 ヶ月における前立腺肥大症に関連した外科的治療の施行率

V. 治療に関する項目

結果

主要評価

投与 24 ヶ月における急性尿閉の発現率は、プラセボ群で 4.2%、本剤 0.5mg 群で 1.8% であった。24 ヶ月の投与期間を通して、本剤 0.5mg はプラセボと比べて急性尿閉のリスクを 57%減少させた。

表 急性尿閉の頻度

評価項目	プラセボ (N=2158)	本剤 0.5mg (N=2167)	相対リスク減少率 (Log-rank 検定)
急性尿閉 (%、n/N)	4.2 (90/2158)	1.8 (39/2167)	57% (p<0.001)

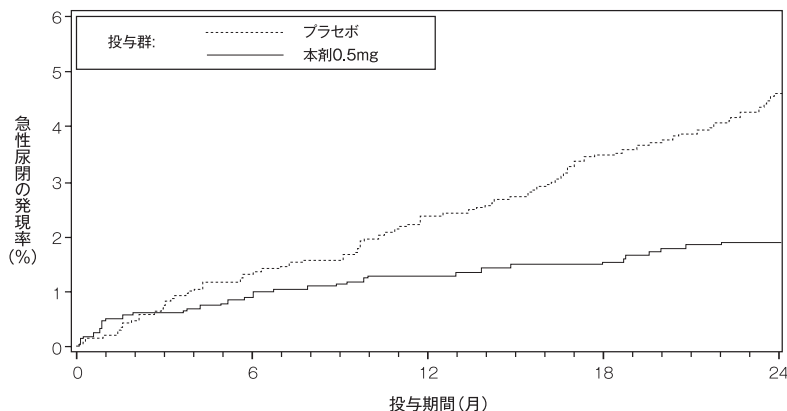


図 急性尿閉の発現率 (Kaplan-Meier 法)

副次評価

投与 24 ヶ月における前立腺肥大症に関連した外科的治療の施行率は、プラセボ群で 4.1%、本剤 0.5mg 群で 2.2%であった。24 ヶ月の投与期間を通して、本剤 0.5mg はプラセボと比べて前立腺肥大症に関連した外科的治療のリスクを 48%減少させた。

表 外科的治療の頻度

評価項目	プラセボ (N=2158)	本剤 0.5mg (N=2167)	相対リスク減少率 (Log-rank 検定)
外科的治療 (%、n/N)	4.1 (89/2158)	2.2 (47/2167)	48% (p<0.001)

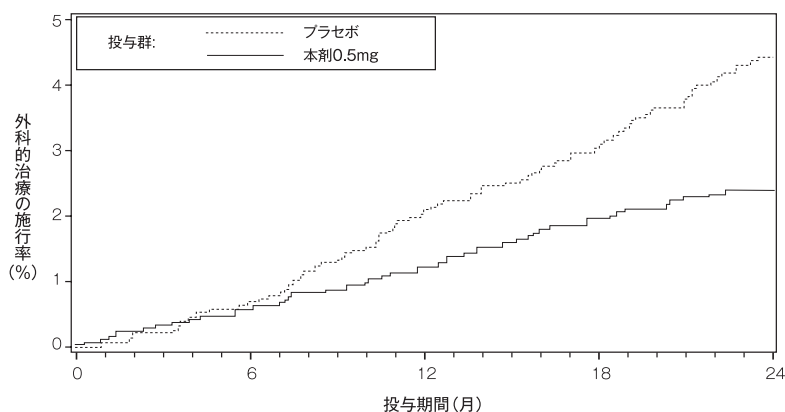


図 外科的治療の施行率 (Kaplan-Meier 法)

安全性

副作用の発現率 (いずれかの投与群で発現率 \geq 1%)

	プラセボ (N = 2158)	本剤 0.5mg (N = 2167)
発現例数 (%)	303 (14%)	412 (19%)
インポテンス	86 (4%)	158 (7%)
リビドー減退	46 (2%)	91 (4%)
女性化乳房	16 (<1%)	50 (2%)
射精障害	17 (<1%)	48 (2%)
倦怠感および疲労	33 (2%)	13 (<1%)

3) Roehrborn CG, et al.: Urology 2002;60, 434-441

< 外国人のデータ >

ARI40005 試験 (CombAT: Combination of Avodart and Tamsulosin) ^{4) 5)}

本剤と、 α 1 受容体遮断薬であるタムスロシンの併用療法による症状の改善に対する有効性及び安全性を、本剤及び/またはタムスロシンの単独療法と比較し評価を行った (2 年目)。さらに、併用療法の臨床転帰 (急性尿閉、前立腺肥大症に関連する外科的治療) に対する有効性を本剤またはタムスロシンの単独療法と比較し評価した (4 年目)。

本試験は国際共同試験であり、35 カ国、446 施設で実施された。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	50 歳以上の前立腺肥大症の患者。4844 例が無作為化、3195 例 (併用療法群:1113 例、本剤 0.5mg 群 1093 例、タムスロシン 0.4mg 単独療法群 989 例) が完了。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 前立腺容積 PV \geq 30cc (経直腸的超音波検査) 国際前立腺症状スコア I-PSS \geq 12 最大尿流率 5mL/sec < Qmax \leq 15mL/sec (排尿量 \geq 125mL) 前立腺特異抗原 PSA \geq 1.5ng/mL
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 残尿量 > 250mL PSA > 10.0ng/mL
試験方法	<p>観察期間: 4 週間 (プラセボ 1 日 1 回投与)</p> <p>治療期間: 4 年間</p> <ul style="list-style-type: none"> 併用療法群: 本剤 0.5mg (1 日 1 回)、タムスロシン 0.4mg (1 日 1 回) 本剤 0.5mg 単独療法群: 本剤 0.5mg (1 日 1 回)、タムスロシンプラセボ (1 日 1 回) タムスロシン 0.4mg 単独療法群: 本剤プラセボ (1 日 1 回)、タムスロシン 0.4mg (1 日 1 回) <p>追跡期間: 16 週間</p>
主要評価項目	投与 2 年後における症状の改善。投与 4 年後における急性尿閉または前立腺肥大症に関連した外科的手術の発現リスクの減少
副次評価項目	投与 4 年後における前立腺肥大症の臨床的な進行のリスクの減少など
結果	<p><u>主要評価</u></p> <p>投与 2 年後において、併用療法群で各単独療法群に比し I-PSS の有意な改善が認められた。</p> <p>投与 4 年後における急性尿閉の発現または前立腺肥大症に関連した手術が施行されるリスクを、併用療法群はタムスロシン単独療法群に比して有意に減少させた。本剤単独療法群と併用療法群では急性尿閉の発現または前立腺肥大症に関連した手術が施行されるリスクは同程度であった。イベント (急性尿閉が発現するまでの時間、前立腺肥大症に関連した手術が施行されるまでの時間) 別に評価した結果は、いずれかのイベントが発現するまでの時間で評価した結果と同様であった。</p> <p><u>副次評価</u></p> <p>投与 4 年後における前立腺肥大症の臨床的な進行が発現するリスクを併用療法群はタムスロシン単独療法群に比して有意に減少させた。事前に規定した多重性に関する指針を考慮した結果、併用療法群と本剤単独投与群の間に有意な差は認められなかった。</p>

V. 治療に関する項目

	安全性			
		併用療法 (N = 1610)	本剤 0.5mg 単独療法 (N = 1623)	タムスロシン 0.4mg 単独療法 (N = 1611)
結果	発現例数 (%)	28%	21%	19%
	勃起不全	9%	7%	5%
	逆行性射精	4%	<1%	1%
	リビドー減退	4%	3%	2%
	射精不能	3%	<1%	<1%
	精液量減少	2%	<1%	<1%
	リビドー消失	2%	1%	1%
	浮動性めまい	2%	<1%	2%
	乳房腫大	2%	2%	<1%
	乳頭痛	1%	<1%	<1%
乳房圧痛	1%	1%	<1%	

4) Roehrborn CG et al.: J Urol 2008; 179, 616-621.

5) Roehrborn CG et al.: Eur Urol 2010; 57,123-131.

3) 安全性試験

用量反応試験（ARI20005 試験）において 24 週間の治療期間を終了した 251 例のうち、161 例を対象として更に 28 週間の治療を継続し、計 52 週間の長期（継続）投与試験を実施した。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（ARI20005 試験からの継続試験）																											
対象	50 歳以上の前立腺肥大症の患者、161 例が組入れ、152 例（プラセボ群：31 例、本剤 0.05mg 群：38 例、本剤 0.5mg 群：49 例、本剤 2.5mg 群：43 例）が完了																											
主な登録基準	・ ARI20005 試験において、20 週間以上の治験薬投与がなされ、治験薬に対する忍容性が確認された患者																											
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ARI20005 試験を中止した患者 ・ ARI20005 試験における服薬率が 75%未満の患者 ・ 前立腺がんを合併している、あるいは疑われる患者 ・ 残尿量 \geq 250mL（経腹超音波検査） 																											
試験方法	投与期間：28 週間 （ARI20005 試験と併せて通算 52 週間の投与期間） <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤 0.05mg 群：本剤 0.05mg 1 日 1 回投与 ・ 本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg 1 日 1 回投与 ・ 本剤 2.5mg 群：本剤 2.5mg 1 日 1 回投与 追跡期間：16 週間																											
主要評価項目	安全性																											
副次評価項目	PV、I-PSS、Qmax など																											
結果	<u>主要評価</u> よく見られた副作用（いずれかの投与群で発現例 \geq 2 例）は勃起不全、肝機能異常及びリビドー減退であり、これらの発現率はプラセボ群に比し本剤群で高かった。本剤は 52 週間投与において良好な忍容性を示し、安全性に関する新たな問題は認められなかった。																											
	<u>副作用</u> （いずれかの投与群で発現例 \geq 2 例） <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ (N = 31)</th> <th>本剤 0.05mg (N = 38)</th> <th>本剤 0.5mg (N = 49)</th> <th>本剤 2.5mg (N = 43)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発現例数 (%)</td> <td>4 (13%)</td> <td>3 (8%)</td> <td>6 (12%)</td> <td>8 (19%)</td> </tr> <tr> <td>勃起不全</td> <td>0</td> <td>1 (3%)</td> <td>1 (2%)</td> <td>3 (7%)</td> </tr> <tr> <td>肝機能異常</td> <td>0</td> <td>1 (3%)</td> <td>2 (4%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>リビドー減退</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (4%)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>					プラセボ (N = 31)	本剤 0.05mg (N = 38)	本剤 0.5mg (N = 49)	本剤 2.5mg (N = 43)	発現例数 (%)	4 (13%)	3 (8%)	6 (12%)	8 (19%)	勃起不全	0	1 (3%)	1 (2%)	3 (7%)	肝機能異常	0	1 (3%)	2 (4%)	0	リビドー減退	0	0	2 (4%)
	プラセボ (N = 31)	本剤 0.05mg (N = 38)	本剤 0.5mg (N = 49)	本剤 2.5mg (N = 43)																								
発現例数 (%)	4 (13%)	3 (8%)	6 (12%)	8 (19%)																								
勃起不全	0	1 (3%)	1 (2%)	3 (7%)																								
肝機能異常	0	1 (3%)	2 (4%)	0																								
リビドー減退	0	0	2 (4%)	0																								

副次評価				
本剤投与 52 週における PV のベースラインからの変化率				
	プラセボ (N = 31)	本剤 0.05mg (N = 38)	本剤 0.5mg (N = 49)	本剤 2.5mg (N = 43)
ベースライン (cc)				
平均値	43.9	42.9	47.4	39.4
標準偏差	13.42	13.83	16.96	9.02
24 週 ^{*1}	(n = 31)	(n = 38)	(n = 49)	(n = 43)
変化率	-16.7	-21.5	-27.9	-28.2
52 週 ^{*1}	(n = 31)	(n = 37)	(n = 48)	(n = 38)
変化率	-20.0	-24.8	-34.6	-36.0
* 1：調整済み平均値				
投与 52 週における I-PSS のベースラインからの変化量				
	プラセボ (N = 31)	本剤 0.05mg (N = 38)	本剤 0.5mg (N = 49)	本剤 2.5mg (N = 43)
ベースライン (cc)				
平均値	15.9	16.7	14.8	15.0
標準偏差	6.28	6.49	5.84	6.13
24 週 ^{*1}	(n = 31)	(n = 38)	(n = 49)	(n = 43)
変化率	-6.2	-6.6	-6.7	-7.6
52 週 ^{*1}	(n = 31)	(n = 37)	(n = 48)	(n = 38)
変化率	-5.6	-7.0	-6.9	-8.6
* 1：調整済み平均値				
投与 52 週における Qmax のベースラインからの変化量				
	プラセボ (N = 31)	本剤 0.05mg (N = 38)	本剤 0.5mg (N = 49)	本剤 2.5mg (N = 43)
ベースライン (cc)				
平均値	11.8	11.4	11.3	11.7
標準偏差	5.10	4.49	3.43	4.03
24 週 ^{*1}	(n = 30)	(n = 37)	(n = 49)	(n = 40)
変化率	2.3	2.7	3.0	3.2
52 週 ^{*1}	(n = 30)	(n = 37)	(n = 48)	(n = 35)
変化率	2.4	2.2	2.2	3.1
* 1：調整済み平均値				

結果

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはデュタステリドとして1回 0.5mg を1日1回経口投与する。

社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験

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）

該当しない

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

フィナステリド

クロルマジノン酢酸エステル、アリルエストレノール、オキシンドロン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

前立腺はアンドロゲンの標的臓器であり、その発生、成長及び機能の維持にはアンドロゲンが必要不可欠である⁶⁾。主に精巣で産生されるアンドロゲンの一つであるテストステロンは前立腺、精囊、外性器などにおいて、5 α 還元酵素により更に強力なアンドロゲンであるDHTに変換される^{7) 8)}。

前立腺肥大症は、前立腺の移行領域に腺腫が発生・増大し、この腺腫の増大により後部尿道が圧迫されて排尿障害を発生する疾患である⁹⁾。前立腺肥大症の発症機序はまだ十分に解明されていないが、去勢した男性や下垂体機能不全症の患者では前立腺肥大症がみられないこと¹⁰⁾、前立腺肥大症の発症にはアンドロゲンが必須であり⁹⁾、前立腺における主要なアンドロゲンはDHTであることから¹¹⁾DHTが前立腺肥大症の発症に関与していると考えられている。

5 α 還元酵素には1型及び2型の2つのアイソザイムが存在し、前立腺にはその両方が発現しているが¹²⁾、デュタステリドは5 α 還元酵素の両アイソザイムを阻害し、前立腺組織中のDHT濃度を低下させることにより、前立腺容積を減少させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトにおける成績

①血清中のDHT濃度低下作用

前立腺肥大症患者に本剤0.05～2.5mgを1日1回反復経口投与したとき、血清中DHT濃度は投与2週までに速やかに低下した。反応は用量依存的であり、投与6ヵ月の0.5mgによる減少は89.7%と2.5mgと同程度で最大であった。

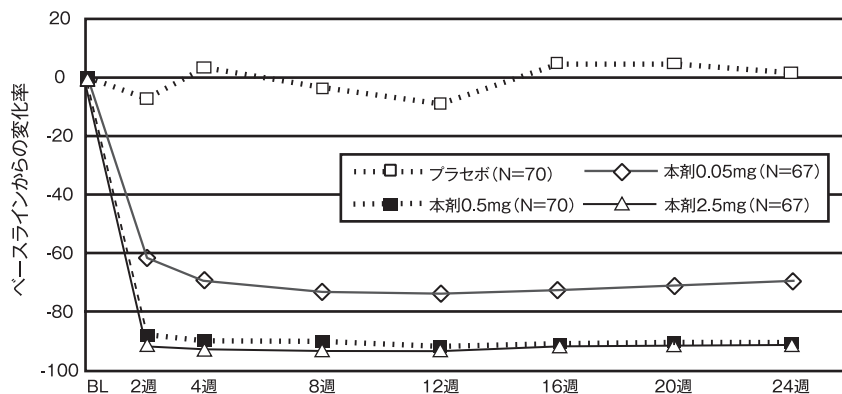


図 血清中DHT濃度の変化率の推移（調整済み平均値）

表 日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg 及び 2.5mg を反復経口投与した
24 週時における血清中 DHT 濃度変化率 (%)

用量 (mg)	例数	DHT 濃度変化率 (%)	
		平均値 ± 標準偏差	調整済み平均値*
プラセボ	70	58.8 ± 277.54	1.4
0.05	67	-65.4 ± 19.59	-69.2
0.5	70	-87.2 ± 16.33	-89.7
2.5	67	-84.7 ± 27.25	-89.7

*：線形モデル (LOCF)

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

②前立腺組織中の DHT 濃度低下作用

<外国人のデータ>

前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与 3 ヶ月の前立腺組織中 DHT 濃度はプラセボ投与と比較して 93%減少した。

表 外国人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 3 ヶ月反復経口投与した時の
血清中及び 3 ヶ月後の前立腺組織中 DHT 濃度

	プラセボ		デュタステリド	
	血清中 (ng/mL)	前立腺組織中 (ng/g)	血清中 (ng/mL)	前立腺組織中 (ng/g)
スクリーニング	339.9 ± 127.28 (15)		481.1 ± 179.07 (13)	
3 ヶ月 (TURP)	348.3 ± 202.40 (15)	3454.2 ± 1167.54 (17)	29.9 ± 14.74 (19)	258.7 ± 212.65 (21)
%変化*	-3.6 ± 24.89 (11)		-92.4 ± 3.65 (12)	

平均値 ± 標準偏差 (例数)、TURP：経尿道的前立腺切除術

*：対応のあるスクリーニング値を用いて算出

2) *In vitro* 及び動物における成績

① 5 α 還元酵素阻害作用 (*in vitro*)

デュタステリドは、ヒト 1 型および 2 型 5 α 還元酵素に対して阻害活性を示し、その IC₅₀ 値 (酵素活性を 50%阻害する薬物濃度) はそれぞれ 0.7 および 0.05nM であった。また、その阻害活性はインキュベーション時間に依存して増強することが示された¹³⁾。

②前立腺組織中の DHT 濃度低下作用

ラットに 0.01 ~ 1mg/kg/ 日を 14 日間反復経口投与することにより、前立腺組織中 DHT 濃度を用量依存的に低下させた。

③前立腺縮小作用および重量増加抑制作用

ラットにデュタステリド 0.01 ~ 1mg/kg/ 日または 1 ~ 100mg/kg/ 日を 14 日間反復経口投与すると、0.01mg/kg/ 日から有意な前立腺重量低下作用を示し、最大低下率は 30 ~ 50%であった¹⁴⁾。また、去勢ラットに 0.1 ~ 10mg/kg/ 日を 7 日間反復経口投与すると、1 および 10mg/kg/ 日でテストステロン投与による前立腺重量の増加を有意に抑制した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

該当資料なし

2) 作用持続時間

該当資料なし

(4) その他の作用

血清中のテストステロンへの影響

前立腺肥大症患者に本剤 0.05 ～ 2.5mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率は投与開始後 2 週には最大反応に達し、投与終了時まで同程度の値で持続した。投与 6 ヶ月の 0.5mg による増加は 18.8% であり、いずれの投与量においても投与前値からの増加がみられた。

表 日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg 及び 2.5mg を反復経口投与した 24 週時における血清中テストステロン濃度変化率 (%)

用量 (mg)	例数	テストステロン濃度変化率 (%)	
		平均値 ± 標準偏差	調整済み平均値*
プラセボ	70	9.7 ± 38.40	3.1
0.05	67	19.7 ± 36.25	11.6
0.5	70	24.2 ± 39.75	18.8
2.5	67	24.0 ± 33.04	21.1

*線形モデル

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

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

本剤 0.05mg、0.5mg 及び 2.5mg を前立腺肥大症患者に反復経口投与したとき、血清中デュタステリドの増加に従って DHT 濃度が減少し、10ng/mL を超える血清中デュタステリドの濃度域では DHT 濃度の変化率は最大（約 -90%）に達した。0.5mg 及び 2.5mg 投与時の血清中デュタステリド濃度は大多数の被験者において 10ng/mL を超えており、DHT 濃度の変化率は最大に達していた。一方で、0.05mg の投与による血清中デュタステリド濃度では DHT 濃度の変化率は -30 ~ -80% 程度と、最大の減少には達していなかった。

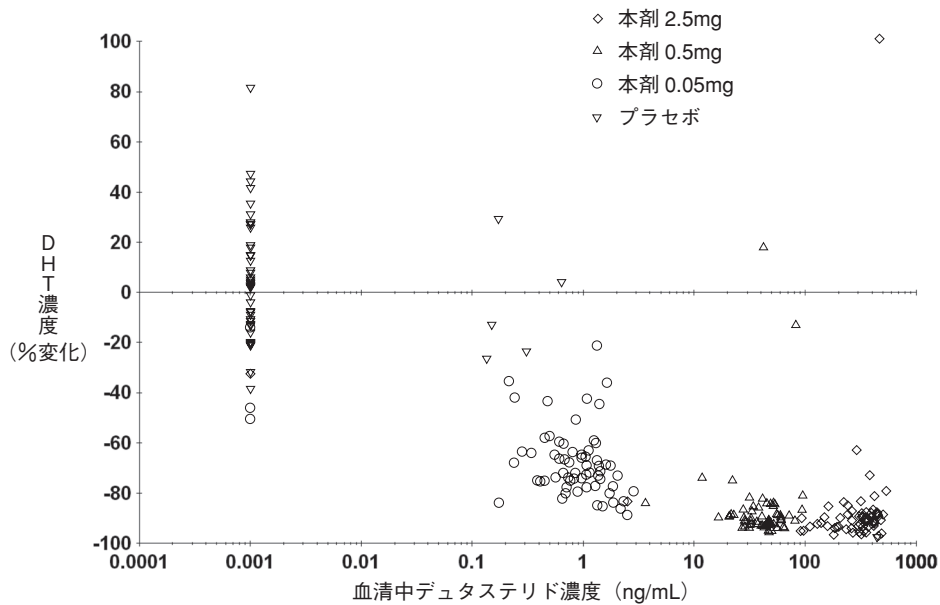


図 日本人前立腺肥大症患者に本剤を反復経口投与した時の定常状態における血清中デュタステリド濃度と DHT 濃度変化率の関係（定量下限未満の濃度データを 0.001ng/mL の位置にプロットした。DHT 濃度変化が 1000% を超えるデータはプロットから除外した。）

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

(2) 最高血中濃度到達時間

次項参照

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男性

単回投与試験

健康成人に本剤1～20mgを単回経口投与したとき、投与後2.0～2.3時間に最高血漿中薬物濃度(C_{max})に達し、みかけの分布容積(Vd/F)は232～298Lであった。 C_{max} は投与量に依存して増加し、終末相の消失半減期($t_{1/2}$)は89～174時間であり、消失は非線形であった。

表 日本人健康成人男性に本剤1～20mgを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd/F (L)
1	7.82 ± 1.37	459.9 ± 219.2	2.33 ± 0.52	89.43 ± 27.55	298.0 ± 94.0
2.5	27.26 ± 7.64	2573.1 ± 795.6	2.17 ± 0.75	156.10 ± 22.32	232.4 ± 48.4
10	87.24 ± 16.27	14633.8 ± 4438.0	2.00 ± 0.63	173.88 ± 57.21	261.6 ± 32.6
20	181.93 ± 24.13	27384.6 ± 8361.0	2.33 ± 0.52	144.94 ± 35.22	283.4 ± 56.8

平均値 ± 標準偏差、n=6

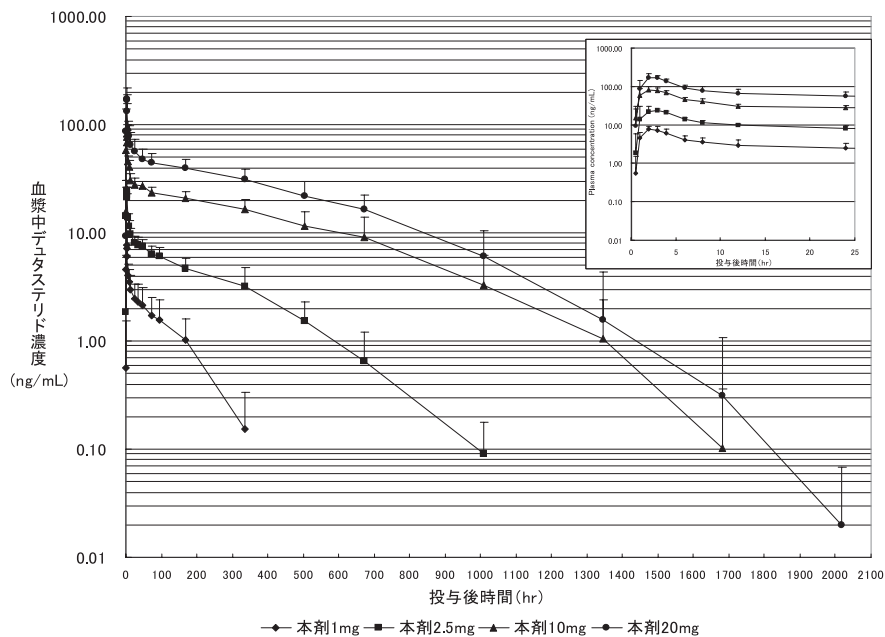


図 日本人健康成人男性に本剤1～20mgを単回経口投与したときの血漿中デュタステリド濃度
(平均値±標準偏差、n=6)

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはデュタステリドとして1回0.5mgを1日1回経口投与する。

2) 前立腺肥大症患者

反復投与試験

前立腺肥大症患者に本剤 0.05 ～ 2.5mg を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与したとき、0.5mg ではおよそ投与 5 ヶ月で定常状態に達し、6 ヶ月での血清中薬物濃度は $44.82 \pm 17.91 \text{ng/mL}$ であった。0.5mg 投与の定常状態における $t_{1/2}$ は 3.4 ± 1.2 週間であり、消失は非線形であった。

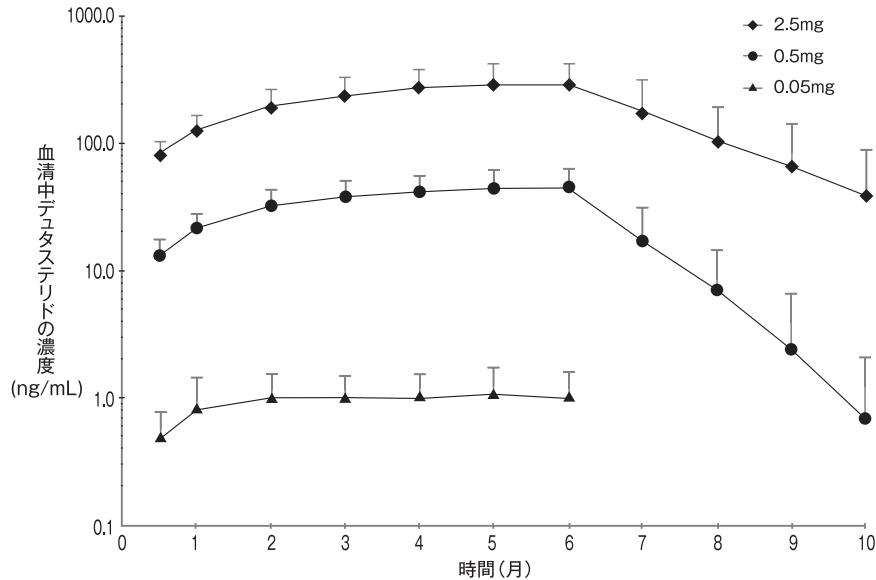


図 日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg 及び 2.5mg を 24 週間反復経口投与した場合の血清中デュタステリド濃度の推移 (平均値 + 標準偏差、n=69 ~ 71)

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

3) 高齢者

単回投与試験

< 外国人のデータ >

24 ～ 87 歳の健康成人に本剤 5mg を単回経口投与したとき、50 ～ 69 歳及び 70 歳以上の年齢群の $t_{1/2}$ は 49 歳以下の年齢群に比べて延長し、 $AUC_{0-\infty}$ は約 20% 増加した。なお、この変化は臨床上影響を与えるものではない。

VII. 薬物動態に関する項目

表 各年齢群の外国人健康成人男性を対象に本剤 5mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

年齢群	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
若年者 (24～49歳)	12	37.27 (33.96-40.89)	3808.95 (3208.25-4522.13)	2.01 (2.00-3.00)	167.91 (134.78-209.19)
壮年者 (50～69歳)	12	42.64 (38.86-46.79)	4592.86 (3868.53-5452.81)	2.00 (1.05-2.00)	261.62 (210.00-325.94)
高齢者 (70歳以上)	12	37.04 (33.76-40.64)	4532.78 (3817.93-5381.48)	2.01 (2.00-3.00)	295.94 (237.54-368.70)

幾何最小二乗平均値 (95% CI)、 t_{max} ではノンパラメトリックに中央値と 95% CI を算出

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人に本剤 2.5mg を食後単回経口投与したとき、薬物動態パラメータに若干の変化を認め、 $AUC_{0-\infty}$ は空腹時投与の 2573 から 2197ng・hr/mL に減少した。なお、この変化は臨床影響を与えるものではない。

表 本剤 2.5mg 投与時の薬物動態に対する食事の影響

投与条件	空腹時投与	食後投与
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	2573.1 ± 795.6	2197.1 ± 632.5
C_{max} (ng/mL)	27.26 ± 7.64	20.67 ± 4.93
t_{max} (hr)	2.17 ± 0.75	3.50 ± 1.64
$t_{1/2}$ (hr)	156.10 ± 22.32	129.60 ± 21.97

平均値 ± 標準偏差、n=6

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

2) 併用薬の影響

前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg、2.5mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与したときの血清中デュタステリド濃度を検討した。本試験はタムスロシン 0.2mg/日の併用を可能としたことから、得られたデータを用いてタムスロシン 0.2mg/日の併用の有無で層別し、血清中デュタステリド濃度を比較した。デュタステリド濃度の比にタムスロシンの併用の有無に関連した一定の傾向を認めず、タムスロシンの併用はデュタステリドの薬物動態に影響を与えなかった。

表 日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg 及び 2.5mg を
反復経口投与した 24 週時のタムスロシン 0.2mg 併用、
非併用例での血清中デュタステリド濃度

用量 (mg)	デュタステリド濃度 (ng/mL)		平均値の濃度比 (タムスロシン併用/ デュタステリド単独)
	タムスロシン併用	デュタステリド単独	
0.05	1.07 ± 0.64 (45)	0.86 ± 0.59 (22)	1.24
0.5	42.0 ± 16.8 (42)	49.9 ± 19.1 (23)	0.84
2.5	298.7 ± 127.8 (43)	295.2 ± 135.3 (19)	1.01

平均値 ± 標準偏差 (例数)

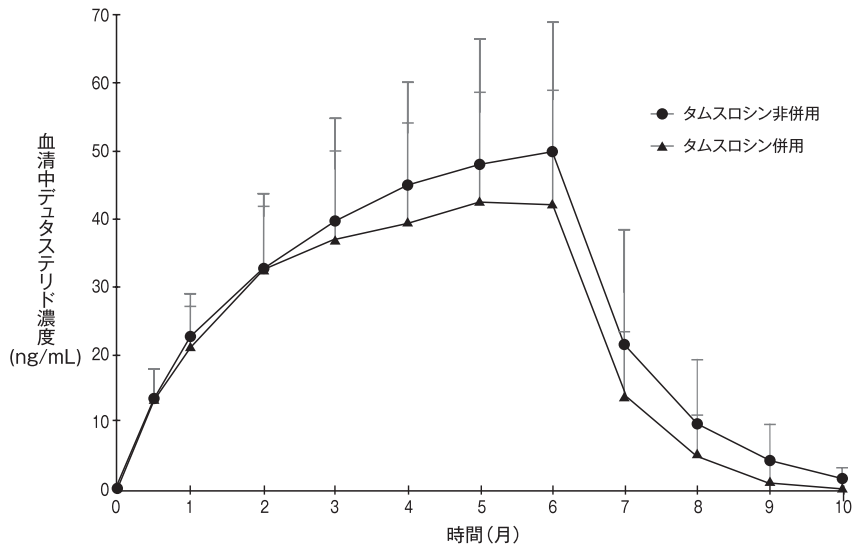


図 日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 24 週間
反復経口投与した時のタムスロシン 0.2mg 併用、非併用例での
血清中デュタステリド濃度推移 (平均値 + 標準偏差、n=6 ~ 46)

注) 本剤の承認された用法・用量：通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

<外国人のデータ>

コレステラミン、ワルファリン、ジゴキシン、 $\alpha 1$ 受容体遮断薬であるテラゾシン及びタムスロシンと本剤の併用投与により薬物相互作用を検討した。この結果、これらの薬剤との間に相互作用は認められなかった。

(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

<外国人のデータ>

前立腺肥大症患者を対象とした用量設定試験のデータを用い、母集団薬物動態解析を実施した。解析には被験者 147 例から得られたデュタステリド濃度を用いた。母集団薬物動態解析の結果、カルシウム拮抗薬との併用により 36% のクリアランスの低下が推定された。なお、薬剤ごとに層別した解析ではベラパミルで 37% の低下、ジルチアゼムで 44% の低下、アムロジピンで 7% の上昇であった。また、体重 1kg の分布容積に与える影響は 1.7% と推定された。

デュタステリドは CYP3A4/5 により代謝され、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 (ベラパミル、ジルチアゼムなど) との併用により血中濃度が上昇する可能性があり、また体重により血中濃度が変化する可能性があるが、これらの因子による血中濃度の変化は DHT 濃度の変化に影響を与えないと考えられる。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

<参考>

健康成人男性を対象とした単回投与試験の結果から得られた非線形薬物動態パラメータを下記に示す。

表 日本人に単回投与したデータによって得られた非線形薬物動態パラメータ

パラメータ	一次吸収で Michaelis-Menten 消失および線形消失を伴う 2 コンパートメントモデル
吸収速度定数 K_a (/h)	2.66
吸収遅延時間 T_{lag} (h)	0.81
中央コンパートメント (1) から末梢 (2) への速度定数 K_{12} (/h)	0.2259
末梢コンパートメント (2) から中央 (1) への速度定数 K_{21} (/h)	0.0749
線形消失速度定数 K_{el} (/h)	0.0047
みかけの分布容積 (中央コンパートメント) V_1/F (L)	86
ミカエリス定数 K_m (ng/mL)	0.96
見かけの最大反応速度 V_{max}/F (mg/hr)	0.0051
見かけの線形消失クリアランス CL_1/F (L/hr)	<u>0.40</u>
見かけのコンパートメント間クリアランス Q/F (L)	<u>19</u>
見かけの分布容積 (中央コンパートメント) V_c/F (L)	86
見かけの分布容積 (末梢コンパートメント) V_p/F (L)	<u>259</u>
定常状態における見かけの分布容積 V_{ss}/F (L)	<u>345</u>

下線：換算値

健康成人男性に単回投与したときの非線形薬物動態パラメータを用いて反復経口投与時の血中薬物濃度をシミュレーションした。本剤を反復経口投与したときの定常状態における血中薬物濃度は約 40ng/mL と予測され、この結果は臨床試験の結果と一致していた。

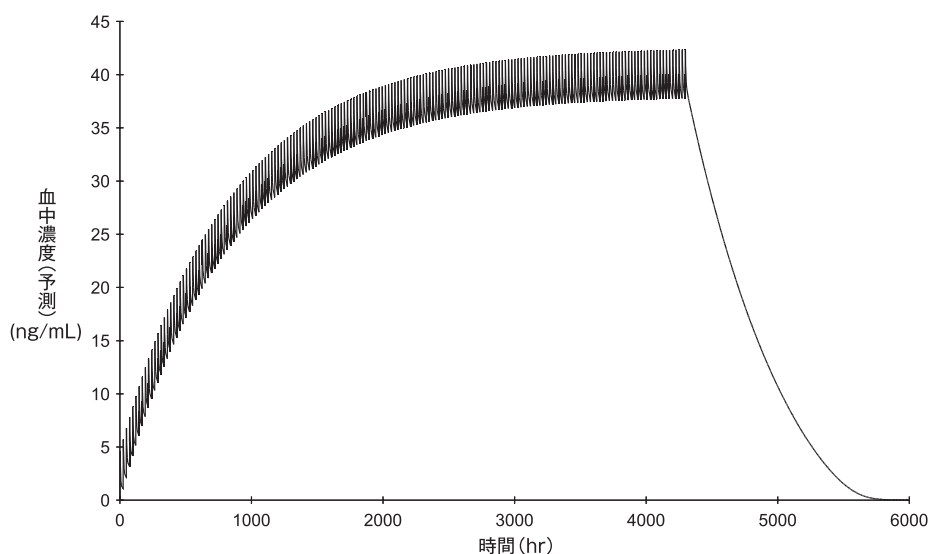


図 本剤 0.5mg を 1 日 1 回 180 日 (約 6 ヶ月) 間
反復経口投与した時の予測血中濃度推移
(国内第 I 相試験の結果を用いたシミュレーション)

<外国人のデータ>

本剤の経口投与時の薬物動態は一次吸収と Michaelis-Menten 消失及び線形消失の混合消失を伴う 2 コンパートメントモデルによって説明されているが¹⁵⁾、海外臨床試験で収集したデュタステリド濃度がトラフ時のみであったことから、母集団薬物動態解析は急速投与で Michaelis-Menten 消失及び線形消失の混合消失を伴う 1 コンパートメントモデルを用いて解析した。前立腺肥大症患者を対象とした反復投与試験 (24 週) の結果から得られた母集団薬物動態パラメータを下記に示す。

表 母集団薬物動態パラメータの推定値

Parameter	Population mean	Standard error of parameter estimate	Inter subject variability, ω	Standard error of variability estimate
CL _{lin} /F (L/hr)	0.35	6%	36%	21%
V/F (L)	490	2%	15%	22%
K _m (ng/mL)	2.14	16%	—	—
V _{max} /F (μg/hr)	5.25	8%	—	—
θ_1 (Ca _{ant} on CL _{lin})	-36%	17%	—	—
θ_2 (CL _{cr} on CL _{lin})	0.38	44%	—	—
θ_3 (weight on V)	1.7%	13%	—	—
Residual variability, δ	13%	18%	—	—

Individual CL_{lin}/F = CL_{lin}/F * (1 + θ_1 * Ca_{ant}) * (CL_{cr}/97 [median]) ^{θ_2}

Individual V/F = V/F * (1 + θ_3 * (weight - 86.3 [median]))

Ca_{ant}: concomitant medication with calcium antagonist, 1 if concomitant calcium antagonist was administered

(2) 吸収速度定数

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論のパラメータ (1) コンパートメントモデルを参照。

(3) バイオアベイラビリティ

<外国人のデータ>

本剤の絶対的バイオアベイラビリティは 59% (90% CI: 40-94%) であった (外国人健康成人男性に 0.5mg を単回経口投与したとき)。

(4) 消失速度定数

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論のパラメータ (1) コンパートメントモデルを参照。

(5) クリアランス

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論のパラメータ (1) コンパートメントモデルを参照。

(6) 分布容積

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論のパラメータ (1) コンパートメントモデルを参照。

(7) 血漿蛋白結合率

<参考>

In vitro 試験においてデュタステリドの血清蛋白結合率は 99.8% と高く、アルブミン、 α_1 -酸性糖蛋白、コルチコステロイド結合グロブリン及び性ホルモン結合グロブリンに対する結合率は、それぞれ 99.0%、96.6%、89.2% 及び 87.6% であった。蛋白結合は 20 ~ 2000ng/mL にわたり線形であった (限外ろ過法)。

VII. 薬物動態に関する項目

表 デュタステリドのヒト血漿蛋白に対する *in vitro* 結合率 (%)

蛋白質	添加濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	デュタステリド濃度 (ng/mL)		
		20	200	2000
ヒト血清アルブミン	40000	$\geq 79.5^{*2}$	$\geq 97.4^{*2}$	99.0
	12100	$\geq 71.3^{*2}$	$\geq 97.1^{*2}$	97.4
	48.8	nr	$\geq 88.3^{*2}$	88.6
	4.08	nr	$\geq 81.2^{*2}$	87.5
α_1 -酸性糖蛋白	8000	$\geq 77.9^{*2}$	97.0	96.6
コルチコステロイド結合グロブリン ^{*1}	40	$\geq 16.9^{*2}$	88.2	89.2
性ホルモン結合グロブリン	3.0	nr	$\geq 86.2^{*2}$	87.6
ヒト血清	74000	$\geq 78.4^{*2}$	$\geq 97.9^{*2}$	99.8

平均値 (n = 3、*1: n = 1)

nr: 遊離および結合型濃度が定量限界未満のため結果なし

*2: 遊離型濃度が定量限界未満のため推定値

3. 吸収

本剤 1 ~ 20mg を単回経口投与した時の t_{\max} は 2.00 ~ 2.33 時間とほぼ一定の値を示し、 C_{\max} はおおむね用量に比例して増加した。 C_{\max} が用量に比例して増加したことからデュタステリドの吸収は線形であり、 t_{\max} の値から吸収は速やかであると考えられる。

4. 分布

健康成人に本剤 1 ~ 20mg を単回経口投与した時のみかけの分布容積 (V_d/F) は 232 ~ 298L であり、用量にかかわらずおおむね一定であった。絶対的バイオアベイラビリティ 59%を用いて計算した分布容積は約 159L と、血液量 (約 5L) 及び総水分量 (約 40L) よりも大きな値であり、組織への移行性が示唆された。

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液 - 胎盤関門透過性

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

1) 精液への移行

< 外国人のデータ >

健康成人に本剤 0.5mg を 1 日 1 回 12 ヶ月 (52 週間) 反復経口投与し、血清中及び精液中デュタステリド濃度を測定した。平均精液中濃度は 24 ~ 28 週で約 3.2ng/mL、48 ~ 52 週で約 3.4ng/mL であり、

もっとも高い被験者の精液中デュタステリド濃度は48～52週の14.04ng/mLであった。デュタステリドの血清から精液への分配は24～28週でおおむね定常状態に達し、血清中濃度に対する精液中濃度の比の平均値は24～28週で10.2%、48～52週で11.5%であった。

表 外国人健康成人男性に本剤0.5mgを反復経口投与した時の24～28週、48～52週時の血清中及び精液中デュタステリド濃度の関係

	測定時期	
	24～28週	48～52週
血清中濃度 (ng/mL)	32.620 ± 15.311 (28)	30.144 ± 12.568 (28)
精液中濃度 (ng/mL)	3.238 ± 2.668 (29)	3.421 ± 2.651 (27)
濃度比 (%) (精液/血清)	10.2 ± 6.7 (26)	11.5 ± 8.5 (27)

平均値±標準偏差 (例数)

2) 前立腺組織への移行

<外国人のデータ>

前立腺肥大症患者に本剤0.5mgを1日1回3ヵ月間反復投与し、血清中及び投与3ヵ月後の前立腺組織中デュタステリド濃度を検討した。本剤を反復経口投与した時の前立腺組織中のデュタステリド濃度は血清中濃度と良く相関していた。

表 外国人前立腺肥大症患者に本剤0.5mgを3ヵ月間反復投与したときの血清中及び前立腺組織中デュタステリド濃度

投与期間	デュタステリド濃度	
	血清中トラフ濃度 (ng/mL)	前立腺組織中 (ng/g)
3ヵ月 (TURP)	30.0 ± 12.43 (19)	28.3 ± 12.13 (20)

平均値±標準偏差 (例数)、TURP：経尿道的前立腺切除術

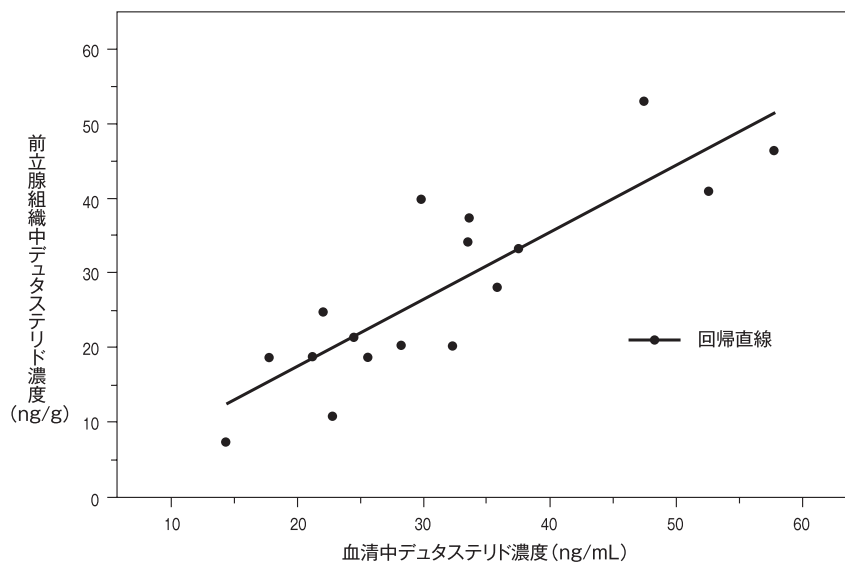


図 2.7.2.2 10 欧米人前立腺肥大症患者に本剤0.5mgを3ヵ月間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度と前立腺組織中濃度の関係 (R²=0.73、n=18)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：デュタステリドは主に肝における代謝によって消失すると考えられる。

代謝経路：

<外国人のデータ>

前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、主な代謝物である 1,2- 二水素化体、4'- 水酸化体、6- 水酸化体が確認された。

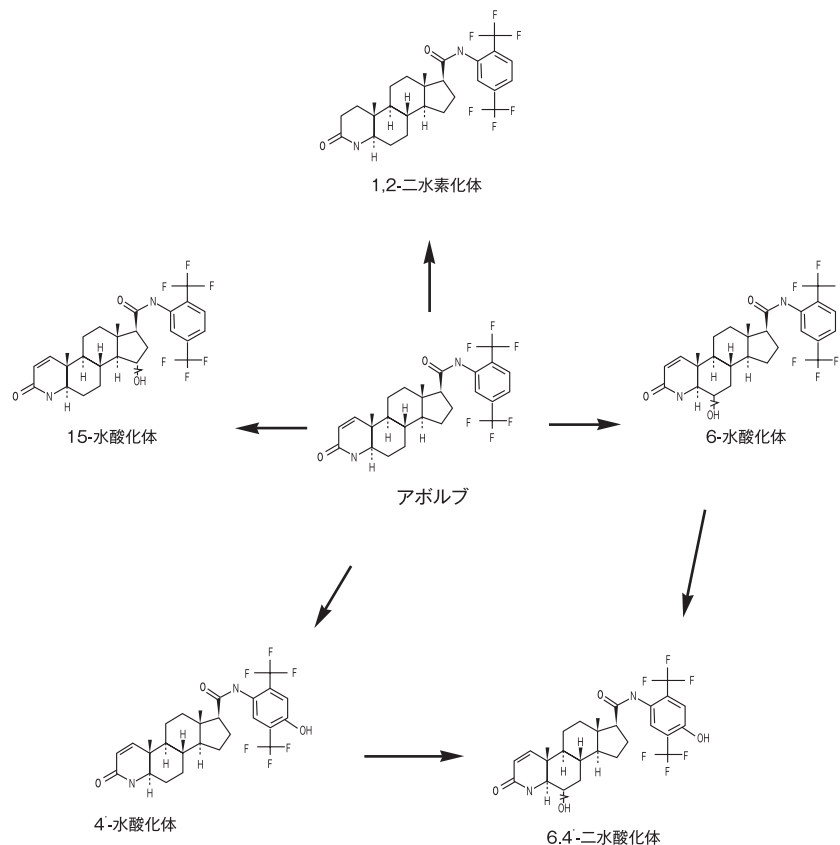


図 デュタステリドの推定代謝経路（血清）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

<参考>

In vitro 試験において、デュタステリドは CYP3A4/CYP3A5 によって水酸化されたが、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 では代謝されなかった。

また、*In vitro* 試験において、本薬の酸化的代謝は CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールによって阻害された。

本剤 0.05mg、0.5mg 及び 2.5mg の反復経口投与の結果より、6- 水酸化体及び 4'- 水酸化体への代謝経路には飽和は生じないが、1,2- 二水素化体への代謝経路は血中デュタステリド濃度の増加に伴って飽和すると考えられた。本剤の代謝において飽和が認められている代謝経路である 1,2- 二水素化体の生成に関与する CYP 分子種は不明であるが、線形の代謝経路である 6- 水酸化体及び 4'- 水酸化体の生成に関与する CYP 分子種は CYP3A4/5 と考えられた。

(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>

In vitro 試験において、デュタステリドのヒト血清中主代謝物である 4'-水酸化体、6-水酸化体及び 1,2-二水素化体は 5AR 阻害作用を示した。4'-水酸化体の活性はデュタステリドの約 1/10 の活性であり、6-水酸化体の活性はデュタステリドと同程度であった。これらの代謝物はデュタステリド同様、時間依存的な 5AR 阻害作用を示した。また、1,2-二水素化体は 5AR に対して時間依存的な阻害作用を示さなかったものの、デュタステリドと同程度の IC50 値で抑制した。

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した時の血清中の未変化体濃度に対する 4'-水酸化体濃度の比は 0.10 ~ 0.14 であり、6-水酸化体では 0.05 ~ 0.08 とデュタステリドの用量および未変化体の濃度にかかわらず同程度であった。一方、1,2-二水素化体の濃度は未変化体の濃度に比例した増加はせず、未変化体濃度が上昇するに従ってその濃度比は 0.05mg での 2.03 から 2.5mg の 0.02 に低下した。

表 日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg 及び 2.5mg を 24 週間反復経口投与した定常状態における血清中デュタステリド および代謝物濃度とその濃度比

用量 (mg)	未変化体	代謝物					
	デュタステリド (ng/mL)	1,2-二水素化体 (ng/mL)	比	4'-水酸化体 (ng/mL)	比	6-水酸化体 (ng/mL)	比
0.05	1.00 ± 0.63 (67)	2.03 ± 0.80 (67)	2.03	0.14 ± 0.21 (67)	0.14	0.05 ± 0.08 (67)	0.05
0.5	44.82 ± 17.91 (65)	5.47 ± 1.90 (65)	0.12	5.28 ± 2.33 (64)	0.12	3.73 ± 1.89 (64)	0.08
2.5	297.61 ± 129.03 (62)	7.14 ± 3.09 (62)	0.02	29.66 ± 16.69 (62)	0.10	19.34 ± 6.98 (57)	0.06

平均値 ± 標準偏差 (例数)、比：平均値による 代謝物 / 未変化体 の値

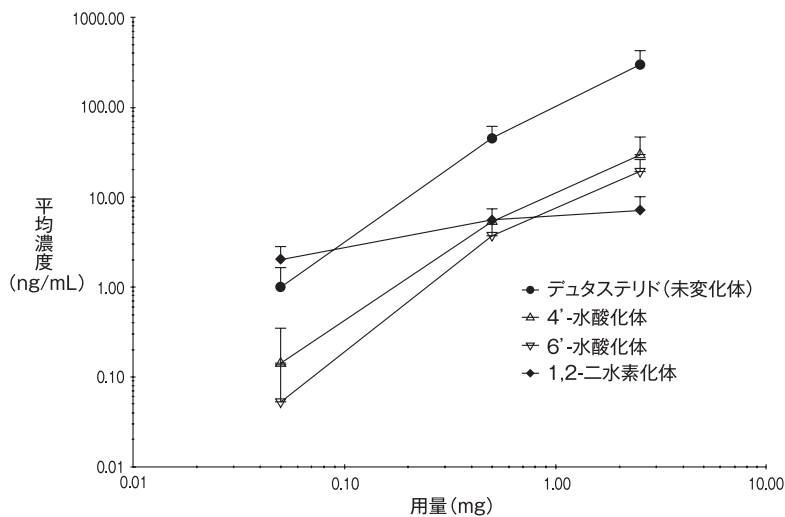


図 2.7.2.28 日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg 及び 2.5mg を 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド及び代謝物濃度 (平均値 + 標準偏差、n=57 ~ 67)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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

デュタステリドは主に代謝物として糞中に排泄される。

(2) 排泄率

<外国人のデータ>

健康成人に本剤 0.5mg を 1 日 1 回 6 ヶ月以上反復経口投与したとき、糞中に約 5%の未変化体が排泄され、関連物質（未変化体 + 代謝物）として約 42%が回収された。尿中への未変化体の排泄は 0.1%未満であり、関連物質の排泄も微量であった。

表 外国人健康成人男性に本剤 0.5mg を反復経口投与した時の定常状態におけるデュタステリド及びデュタステリド関連物質の排泄率

測定物	排泄部位	延べ例数	排泄率 (%)
デュタステリド	尿中	16	0.00 (0.00, 0.06)
	糞中	16	4.8 (1.0, 15.4)
デュタステリド関連物質 (デュタステリド + 代謝物)	糞中	16	42.4 (5.4, 97.2)

中央値（最小値, 最大値）

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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) 本剤の成分及び他の5 α 還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により更に重篤な過敏症状が発現するおそれがある。また、交叉過敏反応の発現を考慮し、他の5 α 還元酵素阻害薬に対する過敏症の既往歴のある患者についても禁忌とした。

本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分及び他の5 α 還元酵素阻害薬に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

＜本剤の成分＞

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

成分・含量	1 カプセル中にデュタステリド 0.5mg を含有
添加物	ジブチルヒドロキシトルエン、中鎖モノ・ジグリセリド、ゼラチン、グリセリン、濃グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(2) 女性〔重要な基本的注意〕及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

（解説）

ラット及びウサギにデュタステリドを経口投与した結果、雄胎児の外生殖器の雌性化が認められた。本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性がある。したがって、女性には本剤を投与しないこと（Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 10. 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」を参照）。

＜胚・胎児発生に関する試験＞

ラットの胚・胎児発生に関する試験（妊娠5～17日経口投与、妊娠0日＝交尾確認日）では、母動物の体重増加量の低値が2.5mg/kg/日以上以上の投与群に、摂餌量の低値および妊娠期間の延長が12.5mg/kg/日以上以上の投与群に認められた。次世代では、0.05mg/kg/日以上以上の投与群で雄胎児・出生児の雌性化（肛門生殖結節間距離の短縮、乳頭発達、尿道下裂あるいは包皮腺拡張）がみられ、2.5mg/kg/日以上以上の投与群では胎児体重の低値、母動物の体重増加抑制に起因した骨化遅延が認められた。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験（妊娠7～29日経口投与又は8～29日経口投与、妊娠1日＝交尾確認日）では、高用量の200mg/kg/日においても母動物に本薬投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。胎児では、0.05mg/kg/日以上以上の投与群で雄胎児に尿道会陰側拡張・偏在および腺包皮層板腹側部開口を特徴とした外生殖器の雌性化が観察され、数例では雌性化のより重度な変化として尿道下裂（尿道が腹側面に開口）が認められた。また、30mg/kg/日以上以上の投与群では頬骨癒合がみられた。なお、本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に直接触れないよう注意すること（Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（1）」を参照）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(3) 小児等 [「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照]

（解説）

本剤は小児等に対して適応を有していない。また、この年齢集団における本剤の有効性及び安全性が確認されていないので、本剤を小児等には投与しないこと（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 11. 小児等への投与」を参照）。

なお、本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に直接触れないよう注意すること（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (1)」を参照）。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

(4) 重度の肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある（「慎重投与」の項参照）。]

（解説）

本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者に投与した場合に本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。肝機能障害のある患者には慎重に投与し、重度の肝機能障害のある患者には本剤を投与しないこと。

なお、国内外の臨床試験において、肝機能障害のある患者における本剤の使用経験はなく、薬物動態は検討されていない（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 5. 慎重投与内容とその理由」を参照）。

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 1. 効能又は効果」を参照。

4. 用法及び用量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 2. 用法及び用量」を参照。

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）

肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝され、半減期は約3～5週間である。肝機能障害のある患者に投与した場合の薬物動態は検討されていない（「薬物動態」の項参照）。]

（解説）

本剤は主に肝臓で代謝され、半減期は約3～5週間と長い薬剤である。肝機能障害のある患者には慎重に投与し、重度の肝機能障害のある患者には本剤を投与しないこと。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 2. 禁忌内容とその理由 (4)」を参照）。

なお、本剤を肝機能障害患者に投与した場合の薬物動態試験は実施していない。

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) 本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと（「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」の項参照）。

(解説)

ウサギに本薬を8または24時間貼付した際の血清中に未変化体が検出され経皮吸収されたことが報告されている。また、毒性試験において、ラットおよびウサギの胚・胎児発生に関する試験で雄胎児の外生殖器の雌性化がみられ、ともに奇形に対する無影響量が求められていないこと、本剤の消失半減期が長いこと（健康成人における単回投与時の $t_{1/2}$ ：89～174時間）から、女性および小児は本剤の投与はしないこと（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 2. 禁忌内容とその理由 (2)、(3)」を参照）。加えて、経皮吸収のデータや毒性所見および本剤の消失半減期が長いことを勘案して、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に直接触れないよう注意させ、漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗わせるよう指導すること。

重要な基本的注意

- (2) 本剤投与前に直腸診や他の前立腺癌の検査を実施すること。また、本剤投与中においても定期的にこれらの検査を実施すること。

(解説)

本剤は、血清前立腺特異抗原（PSA）に影響を与えるため、本剤投与前後に前立腺癌の検査を実施し前立腺癌の有無を確認する必要がある。

重要な基本的注意

- (3) 本剤は、血清前立腺特異抗原（PSA）に影響を与えるので、以下の点に注意すること。
- 1) PSA値は、前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標である。一般に、PSA値が基準値（通常、4.0ng/mL）以上の場合には、更なる評価が必要となり、前立腺生検の実施を考慮に入れる必要がある。なお、本剤投与中の患者で、本剤投与前のPSA値が基準値未満であっても、前立腺癌の診断を除外しないように注意すること。
 - 2) 本剤は、前立腺癌の存在下であっても、投与6ヵ月後にPSA値を約50%減少させる。したがって、本剤を6ヵ月以上投与している患者のPSA値を評価する際には、測定値を2倍した値を目安として基準値と比較すること。なお、PSA値は、本剤投与中止後6ヵ月以内に本剤投与開始前の値に戻る。
 - 3) 本剤投与中におけるPSA値の持続的増加に対しては、前立腺癌の発現や本剤の服薬不遵守を考慮に含め、注意して評価すること。
 - 4) 本剤投与中において、free/total PSA比は一定に維持されるので、前立腺癌のスクリーニングの目的で% free PSAを使用する場合には、測定値の調整は不要である。

(解説)

PSAは前立腺癌のスクリーニングに広く使用されているが、本剤は血清PSAに影響を与えるため、PSA値を評価する際には注意する必要がある。

国内臨床試験において、個人差はあるがPSA値は本剤0.5mg投与後24週でベースラインから約50%減少し、その減少は大きな変動なく投与後52週まで維持された。

PSAは一般的に4.0ng/mL以上の場合、更なる評価が必要となる¹⁶⁾。本剤投与中の患者に対し、前立腺

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

癌をスクリーニングする際には、投与6ヵ月以降にPSA値を2倍した値を目安として、基準値と比較する必要があると考えられる。

一方、free/total PSA比（遊離PSA／総PSA比）については、国内臨床試験において本剤投与により大きな変動は認められなかったため、本剤投与中の患者に対し、前立腺癌をスクリーニングする際にfree/total PSA比の補正は必要ないと考えられる。

PSAは前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標であり、一般にPSA値が基準値を上回った場合には更なる評価が必要となることから、本剤投与中におけるPSA値の持続的増加に対しては、前立腺癌の発現や本剤の服薬不遵守を考慮に含めて、慎重に評価すること。

なお、PSA値は本剤投与終了後6ヵ月までには投与前値に戻る事が確認されている。

7. 相互作用

本剤は、主としてCYP3A4で代謝される（「薬物動態」の項参照）。

(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
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A4による本剤の代謝が阻害される。

（解説）

本剤は主としてCYP3A4で代謝されるため、CYP3A4阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから、併用する場合には注意する必要がある。

なお、これら薬剤との薬物相互作用試験は実施されていないが、前立腺肥大症患者を対象とした海外臨床試験の結果を用いた母集団薬物動態解析において、CYP3A4阻害作用を有するカルシウム拮抗薬（ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩）との併用により、本剤のクリアランスの低下が示された（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (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」を参照）。

【薬物動態】6. 薬物相互作用より抜粋

(1) CYP3A4阻害作用を有する薬剤

本薬の酸化的代謝はCYP3A4阻害剤であるケトコナゾールによって阻害された（*in vitro*試験）。CYP3A4阻害剤と本剤の薬物相互作用試験は実施されていないが、臨床試験で血漿中薬物濃度が測定された患者データの母集団薬物動態解析の結果、ベラパミル塩酸塩又はジルチアゼム塩酸塩との併用による本剤のクリアランスの低下が示された（外国人のデータ）。

「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」も参照のこと。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

国内臨床試験において、調査症例403例中44例(10.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全13例(3.2%)、リビドー減退7例(1.7%)、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）6例(1.5%)であった（承認時）。

(解説)

国内臨床試験に基づき、臨床検査値異常を含む副作用（本剤との因果関係が否定されていない有害事象）の発現頻度を算出した。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

以下のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症		蕁麻疹	アレルギー反応 ^{注2)} 、発疹 ^{注2)} 、そう痒症 ^{注2)} 、限局性浮腫 ^{注2)} 、血管浮腫 ^{注2)}
精神障害	リビドー減退		
生殖系及び乳房障害	勃起不全、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）	射精障害	
皮膚			脱毛症（主に体毛脱落） ^{注3)} 、多毛症 ^{注3)}

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
注2) 海外での頻度：0.01%未満
注3) 海外での頻度：0.1%未満

(解説)

海外添付文書の記載を参考として、国内臨床試験において多く認められた副作用、注意喚起が必要な副作用を記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本邦承認時までの国内臨床試験において、本剤が投与された403例中に認められた本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用という）を次に示す。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表 国内臨床試験において認められた副作用一覧

調査症例数	403 例
副作用発現症例数	44 例
副作用発現症例率	10.9%

副作用名	発現例数（発現率）
勃起不全	13（3.2%）
リビドー減退	7（1.7%）
乳房障害*	6（1.5%）
肝機能異常	4（1.0%）
射精障害	3（0.7%）
浮動性めまい	3（0.7%）
肝機能検査値異常	2（0.5%）
血中乳酸脱水素酵素増加	2（0.5%）
ほてり	1（0.2%）
悪心	1（0.2%）
胃不快感	1（0.2%）
血中尿素増加	1（0.2%）
倦怠感	1（0.2%）
高血圧	1（0.2%）
耳鳴	1（0.2%）
頭痛	1（0.2%）
発声障害	1（0.2%）
便秘	1（0.2%）
蕁麻疹	1（0.2%）

* 女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感

(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
再審査結果通知後に記載予定。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法
該当資料なし

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 女性には投与しないこと。[ラット及びウサギにデュタステリドを経口投与した結果、雄胎児の外生殖器の雌性化がみられ、本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性が示唆された。]

（解説）

ラット及びウサギにデュタステリドを経口投与した結果、雄胎児の外生殖器の雌性化が認められた。本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性がある。したがって、女性には本剤を投与しないこと（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 2. 禁忌内容とその理由（2）」を参照）。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（2）本剤が乳汁中に移行するかは不明である。

（解説）

本剤の乳汁移行に関するデータは得られていない。

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等には投与しないこと。[小児等に対する適応はなく、安全性及び有効性は確立されていない。]

（解説）

本剤は小児等に対して適応を有していない。また、この年齢集団における本剤の有効性及び安全性が確認されていないため、本剤を小児等には投与しないこと。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 2. 禁忌内容とその理由（3）」を参照）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

適用上の注意

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。]

（解説）

本剤はPTP包装の薬剤である。PTPシートの誤飲により、鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こした結果、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。

したがって、本剤を患者へ交付する際は、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

15. その他の注意

その他の注意

- (1) 海外臨床試験において、18～52歳の健康成人（本剤群：27例、プラセボ群：23例）を対象に、52週間の投与期間及び24週間の投与後追跡期間を通して、本剤0.5mg/日の精液特性に対する影響を評価した。投与52週目における総精子数、精液量及び精子運動率の投与前値からの平均減少率（プラセボ群の投与前値からの変化で調整）は、それぞれ23%、26%、18%であり、精子濃度及び精子形態への影響は認められなかった。本剤群における総精子数の投与前値からの平均減少率は、24週間の追跡期間後においても23%のままであった。しかしながら、いずれの評価時期においても、全ての精液パラメータの平均値は正常範囲内であり、事前に規定した臨床的に重要な変動（30%）には至らなかった。また、本剤群の2例において、投与52週目に投与前値から90%を超える精子数の減少が認められたが、追跡24週目には軽快した。本剤の精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義をもつかは不明である。

（解説）

精子形成におけるジヒドロテストステロンの役割は明らかではないが、本剤の精子形成に対する影響を考察する上での参考として、本剤の精液パラメータへの影響について検討した海外臨床試験成績を記載した。

本試験における精液パラメータ（総精子数、精子濃度、精液量、精子運動率及び精子形態）の成績より、本剤投与後の精子形成に臨床的に重要な変動は認められなかった。しかしながら、本剤の精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義をもつかは不明である。

その他の注意

- (2) アカゲザルの器官形成期にデュタステリドを2010ng/匹/日まで静脈内投与した結果、2010ng/匹/日群（本剤を服用した男性の精液5mLを介して100%吸収されると仮定した場合に、体重50kgの女性が曝露される推定最大曝露量の186倍に相当する）の雌胎児1例に、本薬投与との関連性は不明であるが、卵巣・卵管の不均衡発達が認められた。

（解説）

本剤は女性に適応される薬物ではないが、ウサギで経皮吸収されることが確認されていること、臨床用量でヒト精液中に最高14ng/mLの濃度で検出されていることから、妊娠初期あるいは妊娠している可能性のある女性が、カプセルから漏れた薬剤に接触あるいは精液を介して偶発的に曝露された場合に、男子胎児の外生殖器の発達が阻害される可能性がある。

しかしながら、精液を介した曝露に関しては、精液中（精液量：5mL）の未変化体が子宮及び膣粘膜より100%吸収されると仮定した際の女性（50kg）における曝露量の約186倍（2010ng/匹/日）を、5 α 還元酵素のアミノ酸配列及び生化学的特性がヒトと類似しているアカゲザルの器官形成期に静脈内投与しても、雄胎児の雌性化は認められなかった。また、本剤はヒト血漿中及び精液中蛋白との結合率が高く（>96%）、子宮・膣からの吸収量が低下することが考えられることから、精液を介した子宮曝露によりヒト男子胎児の外生殖器の発達に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

その他の注意

- (3) ラットのがん原性試験において、高用量（臨床用量における曝露量の約141倍）投与時に精巣間細胞腫の増加がみられた。しかしながら、精巣間細胞腫及び過形成の発現に起因するラットの内分泌機構のヒトへの外挿性が低いことから、ヒトに精巣間細胞腫を発現させる危険性は低いと考えられている。なお、マウスのがん原性試験においては、デュタステリドに関連すると考えられる腫瘍の発生は認められなかった。

（解説）

ラット及びマウスにおいて、2年間経口投与によるがん原性試験を実施した。

ラットでは、7.5mg/kg/日では有意な腫瘍の発現頻度の増加はみられなかったが、53mg/kg/日（臨床曝露量の約141倍）で精巣間細胞腫の発現頻度の増加がみられ、視床下部-下垂体-精巣軸を介した循環黄体形成ホルモン（LH）量の上昇に起因した二次的影響と考えられた。循環LH量を上昇させ、長期投与によりラットの精巣間細胞腫の発現率を増加させる薬物（抗アンドロゲン、ドーパミン作動薬およびカルシウムチャンネル拮抗薬等）については、これらの薬物に対するヒトの感受性はラットに比べ量的に低く（ラットの間細胞当たりのLH受容体数はヒトの14倍）、ヒトの精巣間細胞腫の自然発生は極めて稀であることから、ヒトへの外挿性は低く、精巣間細胞腫発現の危険性は低いとされている。したがって、本薬においてもヒト精巣間細胞腫の発現率を増加させる危険性は低いと考えられる。一方、雌においては、高用量（臨床曝露量の約162倍）においても本薬に起因すると考えられる腫瘍および過形成の発現頻度の増加は認められなかった。

また、マウスでは、がん原性を示唆する変化は認められなかった。

その他の注意

(4) デュタステリドと男性乳癌の発現との関連性は不明である。なお、2～4年間の海外臨床試験(4325例)において3例の乳癌が報告された。このうち、デュタステリドが投与された症例では2例(曝露期間10週間、11ヵ月)、プラセボのみが投与された症例では1例報告されている。国内臨床試験での報告はない。

（解説）

デュタステリドと男性乳癌の発現との関連性は不明であるが、前立腺肥大症患者を対象とした海外臨床試験において男性乳癌が報告されたため、本項にその旨の情報を記載した。

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 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

副次的薬理試験としてステロイド代謝酵素及び胆汁酸合成系酵素に対する影響を検討した。その結果、デュタステリドはステロイド代謝酵素の一つである 3β -hydroxy- Δ^5 -steroid dehydrogenase/3-keto- Δ^5 -steroid isomerase (3β -HSD) 及び胆汁酸合成系酵素の一つである 3β -hydroxy- Δ^5 - C_{27} -steroid oxido-reductase (C_{27} -HSD) に対して、ほとんど阻害作用を示さなかった。さらに、アンドロゲン、エストロゲン及びプロゲステロンの3種の性ホルモン受容体への親和性について検討したところ、デュタステリドはこれらの性ホルモン受容体への親和性を示さなかった。

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討し、その結果の概略を下表に示した。デュタステリドは中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対して *in vivo* 試験では影響を示さなかった。イヌ摘出プルキンエ線維を用いた検討では、 $3.3\ \mu\text{g}/\text{mL}$ で活動電位に影響が認められたものの、この薬物濃度はヒトにおける定常状態での血清中デュタステリド濃度（約 $45\text{ng}/\text{mL}$ ）の約70倍であることから、临床上、重篤な有害事象を発現する可能性は低いと考えられた。

表 安全性薬理試験一覧

試験項目	動物種 / 系統など	投与経路	用量	結果
中枢神経系	雄 Han Wistar ラット	経口	11、33、112mg/kg	行動及び一般症状に影響なし
	雄ビーグル犬	経口	11、30、100mg/kg	行動及び一般症状に影響なし
心血管系	雄ビーグル犬	経口	2.5、7.5、25mg/kg	心拍数、動脈圧及び心電図に影響なし
	雌雄ビーグル犬 プルキンエ線維標本	<i>in vitro</i>	0.4、1.2、 $3.3\ \mu\text{g}/\text{mL}$	$3.3\ \mu\text{g}/\text{mL}$ で活動電位持続時間（APD ₆₀ 、APD ₉₀ ）の短縮及び最大脱分極速度の低下が認められた。
呼吸系	雄ビーグル犬	経口	2.5、7.5、25mg/kg	呼吸数及び一般状態に影響なし

(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

マウス及びラットの単回経口投与毒性試験における概略の致死量は、それぞれ 2000 及び 1500mg/kg 超であった。イヌにおける検討では、概略の致死量は 100mg/kg/ 日超であった。マウス、ラット及びイヌともに本薬の薬理作用（5AR 阻害作用）に起因した精囊あるいは前立腺の萎縮が観察された。

表 単回投与毒性試験一覧表

動物種 / 系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	観察期間 (日)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	0 (注射用水) 0 (媒体) 2000	2 または 14	> 2000
ラット	経口	0 (注射用水) 0 (媒体) 1500	2 または 14	> 1500
イヌ	経口	0 (媒体)、3、15、 100	8 (8 日間投与)	> 100

媒体：0.1% Tween80/Polyethylene glycol(PEG)400

(2) 反復投与毒性試験

ラットでは 26 週間まで、イヌでは 53 週間までの反復経口投与試験を実施した。ラット及びイヌともに、反復経口投与により曝露量は概して投与量増加の割合を下回って増加し、ラットでは雄のほうが高い曝露量を示したが、イヌでは明らかな性差は認められなかった。本薬は反復投与により血清中未変化体は蓄積性を示したが、投与 4 週までには定常状態に達した。本薬の薬理作用による DHT 低下に起因すると考えられる変化として、雄ではラットの 2mg/kg/ 日以上及びイヌの 0.5mg/kg/ 日以上で前立腺萎縮が見られ、ラットでは精囊萎縮も認められた。また、ラットの 10mg/kg/ 日以上で精巣上体重量の低値及びイヌの 0.5mg/kg/ 日以上では精巣上体上皮萎縮・空胞化が認められた。ラット及びイヌともに精巣には特記すべき変化は認められなかった。雌では、ラットの 2.5mg/kg/ 日以上で子宮重量の低値傾向または低値、10mg/kg/ 日以上で卵巣の重量低値及び萎縮、卵胞囊胞数及び発情間期動物数の増加がみられ、イヌでは 0.5mg/kg/ 日以上で黄体期への移行動物数の増加ならびに乳腺発達及び分泌物増加、3mg/kg/ 日以上で子宮粘膜上皮空洞化、内膜過形成及び囊胞形成が認められた。長期反復投与毒性試験における無毒性量は、ラットでは雄 50mg/kg/ 日、雌 30mg/kg/ 日と推定され、イヌでは雌雄ともに 3mg/kg/ 日と推定された。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表 反復投与毒性試験一覧表

動物種	投与経路、 期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	経口、 5週間	0 (注射用水) 0 (媒体 ^a)、 雄：2、10、500 雌：2、10、100	雄 10、 雌 2	雄 500、雌 100mg/kg/日：円背位、 被毛汚染 雄 500、雌 ≥ 10mg/kg/日：体重増加量・摂餌量低値 ≥ 2mg/kg/日：精囊・前立腺萎縮、 卵巣・子宮重量低値、黄体数減少、 発情間期動物数増加
	経口、 26週間	0 (媒体 ^b) 雄：10、50、500 雌：2.5、12.5、30	雄 50、 雌 30	雄 500mg/kg/日：活動性低下、消瘦、 切迫屠殺、体重増加量低値 雄 ≥ 10mg/kg/日：精巢上体重量低 値、精囊・前立腺萎縮 雌 ≥ 12.5mg/kg/日：子宮重量低値、 発情間期動物数増加
イヌ	経口、 26週間	0 (媒体 ^b)、 0.5、5、50	雄、雌ともに 5	雄 50mg/kg/日：重篤な一般状態の 変化（前肢震え・伸展、正向反射 消失）、切迫屠殺 雄 50mg/kg/日：精巢上体上皮空胞 化、甲状腺 C 細胞過形成 雄 ≥ 0.5mg/kg/日：前立腺萎縮
	経口、 53週間	0 (媒体 ^b)、 0.5、3、 50/10 (投与 43 日より 10) ^c	雄、雌ともに 3	雄 50/10mg/kg/日：重篤な一般状 態の変化（協調運動失調、振戦、 痙攣）、切迫屠殺 雌 ≥ 3mg/kg/日：卵巣重量低値 ≥ 0.5mg/kg/日：前立腺・精巢上体 萎縮、子宮内膜過形成、乳腺発達、 下垂体前葉色素嫌性細胞肥大、甲 状腺重量高値・濾胞上皮細胞空胞 化

a：0.1% Tween80/Polyethylene glycol (PEG) 400

b：0.5% hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

c：一般状態の悪化により、投与 43 日目より 10mg/kg/日に減量

(3) 生殖発生毒性試験

ラットの雄受胎能試験では、0.05mg/kg/日以上すべての本薬投与群に用量及び投与期間に応じた受胎率の低下がみられ、副生殖器の萎縮を伴ったが、いずれの変化も回復性または回復傾向を示した。また、10mg/kg/日以上投与群では交尾率の低下が投与 24 週の交配時に認められた。精巢及び精子濃度・運動性に本薬投与による影響は認められなかった。雄親動物に対する無毒性量は 0.05mg/kg/日未満であった。雌受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、2.5mg/kg/日以上投与群で雌親動物の体重増加量の低値及び雄胎児の雌性化（肛門生殖結節間距離の短縮）がみられ、0.05mg/kg/日以上投与群では胎児体重の低値が認められた。雌親動物に対する無毒性量は 0.05mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は 0.05mg/kg/日未満であった。

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、母動物の体重増加量の低値が 2.5mg/kg/日以上投与群に、摂餌量の低値及び妊娠期間の延長が 12.5mg/kg/日以上投与群に認められた。また、2.5mg/kg/日

以上の投与群では胎児体重の低値、母動物の体重増加抑制に起因した骨化遅延が認められた。母動物に対する無毒性量は0.05mg/kg/日、次世代に対する無毒性量は0.05mg/kg/日未満であった。一方、ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、200mg/kg/日においても母動物に本薬投与に起因すると考える影響は認められなかった。胎児では、頬骨癒合が30mg/kg/日以上の高用量群でみられた。0.05mg/kg/日以上以上の投与群では、雄胎児に尿道会陰側拡張・偏在及び腺包皮層板腹側部開口を特徴とした外生殖器の雌性化が観察され、数例では雌性化のより重度な変化として尿道下裂が認められた。母動物に対する無毒性量は200mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は0.05mg/kg/日未満であった。サルの胚・胎児発生に関する静脈内投与試験では、2010ng/匹/日においても母動物及び胎児毒性は発現しなかった。

ラットの出生前及び出生後発生ならびに母体の機能に関する試験では、F₀ 母動物の体重増加量の低値及び妊娠期間の延長が2.5mg/kg/日以上以上の投与群で認められた。F₁ 出生児では0.05mg/kg/日以上以上の雄に外生殖器の雌性化（肛門生殖結節間距離短縮）がみられ、2.5mg/kg/日以上では尿道下裂の増加、尿道下裂が原因と考えられる交尾率及び受胎率の低下、ならびに精囊及び前立腺の慢性炎症の発現率増加が認められた。また、2.5mg/kg/日以上では、乳頭発達、精囊及び前立腺の小型化・重量低値も観察された。母動物及びF₁ 雌出生児に対する無毒性量は0.05mg/kg/日、F₁ 雄出生児に対する無毒性量は0.05mg/kg/日未満であった。

表 生殖発生毒性試験一覧表

試験系	動物種	投与経路（投与期間）	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
雄受胎能	ラット	経口 (交配3、6、12または24週前～最長31週間＋休薬3、6、または14週間)	0 (媒体 ^a)、0.05、10、50、500	親動物：10 (一般毒性) 0.05 未満 (生殖能)
雌受胎能 及び 初期胚発生	ラット	経口 (交配4週前～妊娠6日)	0 (媒体 ^a)、0.05、2.5、12.5、30	親動物：2.5 (一般毒性) 0.05 (生殖能) 胎児：0.05 未満
胚・胎児 発生	ラット	経口 (妊娠5～17日)	0 (媒体 ^a)、0.05、4/2.5 ^b 、20/12.5 ^b 、50/30 ^b	親動物：0.05 胎児：0.05 未満
	ウサギ	経口 (妊娠7～29日)	0 (媒体 ^a)、100/30 ^b 、400/100 ^b 、800/200 ^b	親動物：200 胎児：0.05 未満
	ウサギ (無影響量 検討)	経口 (妊娠8～29日)	0 (媒体 ^a)、0.05、0.4、3、30	雄胎児 0.05 未満
	アカゲザル	静脈内 (妊娠20～100日)	0ng/匹/日 (媒体 ^c) 400、780、1325、2010	親動物：2010ng/匹/日 胎児：2010ng/匹/日
出生前・後 発生及び母 体機能	ラット	経口 (妊娠5日～分娩後21日)	0 (媒体 ^a)、0.05、4/2.5 ^b 、20/12.5 ^b 、50/30 ^b	親動物：0.05 F ₁ 雄出生児：0.05 未満 F ₁ 雌出生児：0.05

a : 0.5% hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

b : 投与初日 / 投与2日以降 (未変化体の消失半減期が長いことから、定常状態に達する時間を短縮させるために投与初日に導入用量を投与)

c : 30% sulfobutylether-β-cyclodextrin

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラットを用いた小核試験により遺伝毒性を検討した結果、いずれの試験においても陰性を示したことから、本薬は遺伝毒性を有していないと考えられた。

2) がん原性

マウス及びラットの2年間(104週間)経口投与によるがん原性試験を実施した。マウス及びラットともに、曝露量を維持するために投与量を1～3回にわたり減量した(ラットの高用量群の雄では37週から2週間投与を中止)。その結果、マウスでは雌の250mg/kg/日で肝細胞腺腫の発現頻度の増加がみられたが、肝細胞癌の発現率は背景値の範囲内であり、群間差がなかったこと、雄マウス及びラットでは同様の現象がみられなかったことなどから、肝細胞腺腫の発現頻度の増加は偶発と考えられ、がん原性を示唆する変化ではないと考えられた。雄では500mg/kg/日まで、有意な腫瘍の発現頻度の増加は認められなかった。ラットでは、53mg/kg/日で精巣間細胞腫の発現頻度の増加がみられ、視床下部-下垂体-精巣軸を介した循環黄体形成ホルモン(LH)量の上昇に起因した二次的影響と考えられたがヒトへの外挿性は低いことが知られていることから、本薬においてもヒト精巣間細胞腫の発現率を増加させる危険性は低いと考えられた。一方、雌では高用量群の15mg/kg/日においても本薬に起因すると考えられる腫瘍及び過形成の発現頻度の増加は認められなかった。以上より、本薬はヒトに対して懸念されるがん原性は有していないと考えられた。

3) 代謝物の毒性

本薬のヒト血清中主代謝物(4'-水酸化体、1,2-二水素化体及び6-水酸化体)のうち、合成可能であった4'-水酸化体及び1,2-二水素化体について実施した細菌を用いた復帰突然変異試験において代謝活性化の有無にかかわらず陰性を示した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アボルブカプセル 0.5mg 劇薬、処方せん医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：デュタステリド 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年（包装に使用期限を表示、安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存（光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

取扱い上の注意

本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹼と水で洗うこと。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意（1）」も参照のこと。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必要事項等）

取扱い上の注意

本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹼と水で洗うこと。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意（1）」も参照のこと。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」を参照。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アボルブカプセル 0.5mg：30カプセル（10カプセル×3）PTP

7. 容器の材質

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：なし

9. 国際誕生年月日

2001年11月20日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2009年7月7日

承認番号：22100AMX01821000

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月4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

8年（2009年7月7日～2017年7月6日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬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 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
アボルブ [®] カプセル 0.5mg	119276601	2499011M1027	621927601

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 塚本泰司ほか. 泌尿紀要 2009 ; 55 (4) , 209-214.
- 2) Tsukamoto T et al.: Int J Urol 2009 ; 16 (9) , 745-750
- 3) Roehrborn CG, et al.: Urology 2002;60 434-441.
- 4) Roehrborn CG, et al.: J Urol 2008; 179: 616-621.
- 5) Roehrborn CG et al.: Eur Urol 2010; 57,123-131.
- 6) 高橋伸也ほか. 日本臨床 1994 , 5 2:809-814.
- 7) 奥田 九一郎. 性腺ホルモン. In: 上代淑人, editor. ハーパー・生化学. 原書 23 版. 東京: 丸善株式会社, 1993:591-606.
- 8) Russell DW, et al. Annu Rev Biochem.1994;63:25-61.
- 9) 平岡 保紀ほか. 薬局 . 2000;51:995-958.
- 10) Griffiths K. Molecular control of prostate growth. In: Kirby R et al, editor. Textbook of benign prostatic hyperplasia 1st ed. Oxford:Isis Medical Media Ltd, 1996:23-55.
- 11) Lahtonen R, et al. J Endocrinol. 1983;99:409-414.
- 12) Pelletier G, et al. J Urol. 1998;160:577-582.
- 13) Tian G, et al. Biochemistry 1995; 34: 13453-13459.
- 14) Bramson HN et al. J Pharmacol Exp Ther. 1997; 282 (3) : 1496-1502.
- 15) Gisleskog PO, et al. Br J Clin Pharmacol. 1999; 47: 53-58.
- 16) 前立腺癌診療ガイドライン 2006 年版、日本泌尿器科学会編 (2006)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2001年11月20日に米国で前立腺肥大症治療薬として初めて承認され、2009年11月現在、91カ国で承認を取得している。

主要国における承認状況を表に示す。

表 主要国における承認等の状況（2009年11月現在）

国／地域名	販売名	承認年月日	剤形・含量	適応症
米国	Avodart	2001年 11月20日	剤型：ソフトゼラチンカプセル 含量：1カプセル中にデュタステリド0.5mgを含有する	前立腺肥大症**
スウェーデン	Avodart/Avolve/Duagen/Dutasterid GlaxoSmithKline*	2002年 7月19日		
英国	Avodart/Zyferor*	2003年 1月17日		
ドイツ	Avodart/Duagen/Avolve/Dutasterid GlaxoSmithKline*	2003年 1月28日		
カナダ	Avodart	2003年 7月22日		

*：Avodart 以外は当該国において未発売

**：米国及び英国における効能・効果（米国では2002年10月及び2008年6月に効能追加取得）
（米国）

単独療法

AVODART は肥大した前立腺を有する男性の症候性前立腺肥大症の治療を適応とする。

- ・症状の改善
- ・急性尿閉のリスク減少
- ・前立腺肥大症に関連する手術施行の必要性減少

α 遮断薬との併用

AVODART は α 遮断薬であるタムスロシンとの併用において、肥大した前立腺を有する男性の症候性前立腺肥大症の治療を適応とする。

（英国）

前立腺肥大症の中等度から重度の症状の治療。

前立腺肥大症の中等度から重度の症状を呈する患者における急性尿閉及び手術のリスク減少。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

その他の関連資料

製造販売元 [資料請求・問い合わせ先]

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

TEL：0120-561-007(9:00～18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047(24時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

プロモーション提携

大鵬薬品工業株式会社

〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27

<http://www.taiho.co.jp>

AOXCIF01-D1012D

10.12.99Y046B-SJ

改訂年月 2010年12月