

# 市販直後調査

平成21年9月～平成22年3月

2009年9月作成

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

## 新医薬品の「使用上の注意」の解説

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）

5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬

前立腺肥大症治療薬

**アボルブ<sup>®</sup>カプセル0.5mg**

**Avolve<sup>®</sup> Capsules 0.5mg**

デュタステリドカプセル

### 【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 $\alpha$ 還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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]
- (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]
- (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）。]

グラクソ・スミスクライン株式会社

## はじめに

この度、前立腺肥大症治療薬として、「アボルブ®カプセル 0.5mg（一般名：デュタステリド）」が加わることになりました。本剤は GlaxoWellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）で開発された前立腺肥大症治療薬であり、2001 年 11 月に米国で初めて承認され、2009 年 3 月現在 85 カ国以上で前立腺肥大症の治療薬として承認されています。

本剤は  $\Delta^1$ -4-azasteroid 骨格を有する 5 $\alpha$  還元酵素阻害薬であり、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 $\alpha$  還元酵素の阻害を介して、肥大した前立腺を縮小させることにより前立腺肥大症の治療効果を示すと考えられています。

実際に、本邦及び海外で実施した臨床試験の結果から、前立腺肥大症の治療に対する本剤の有効性及び安全性が確認されました。

以上より、本剤は前立腺肥大症の治療における選択肢の一つとして有用であると考えられます。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項などを製品添付文書の「使用上の注意」の項目に応じて解説致しました。本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

## 目次

効能・効果	3
用法・用量	3
禁忌	4
効能・効果に関連する使用上の注意	10
用法・用量に関連する使用上の注意	12
使用上の注意	
1. 慎重投与	14
2. 重要な基本的注意	16
3. 相互作用	18
4. 副作用	20
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
6. 小児等への投与	22
7. 適用上の注意	22
8. その他の注意	24

### **【効能・効果】**

前立腺肥大症

### **【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。

**【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  $5\alpha$  還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者

⇒ 禁忌 (1)

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

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ります。また、交叉過敏反応の発現を考慮し、他の 5 $\alpha$  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ました。

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 $\alpha$  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、本剤を投与しないでください。

<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ます。

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]
- (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]

### ⇒ 禁忌 (2)

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ました。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ります。したがって、女性には本剤を投与しないでください。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

### < 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ました。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ました。

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ませんでした。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）が認められました。また、30mg/kg/日以上以上の投与群では頬骨癒合がみられました。

### ⇒ 禁忌 (3)

本剤は小児等に対して適応を有しておりません。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おりませんので、本剤を小児等には投与しないでください。（「小児等への投与」の項参照）

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してください。（「重要な基本的注意 (1)」の項参照）

**【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）。〕

### ⇒ 禁忌 (4)

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ります。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でください。

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おられません（「慎重投与」の項参照）。

**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）。〕

⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意

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、記載しました。

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ありません（「臨床成績」の項参照）。

**【臨床成績】より一部抜粋**

**1. 第Ⅱ相試験**

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。

**表-1 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

(注) 本剤の承認用量は1日1回0.5mgである

**2. 第Ⅲ相試験**

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-2 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

#### **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りますので、カプセルは嚙んだり開けたりせずに服用させること。
- (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ヵ月間の治療が必要である。

### ⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (1)

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ります。本剤を服用する際には、カプセルを嚙んだり開けたりせずそのまま服用するよう指導をお願い致します。

### ⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (2)

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ました。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ます。

## 【使用上の注意】

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

肝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）。〕

### ⇒ 1. 慎重投与

本剤は主に肝臓で代謝され、半減期は約 3～5 週間と長い薬剤です。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でください。〔禁忌 (4)〕の項参照。

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ません。

## 【使用上の注意】

### 2. 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）。
  
- (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。
  
- (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 ヶ月後に PSA 値を約 50%減少させる。したがって、本剤を 6 ヶ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 ヶ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。

### ⇒ 2. 重要な基本的注意 (1)

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ます。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でください。（「禁忌 (2)、(3)」の項参照）

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ご指導をお願いします。

### ⇒ 2. 重要な基本的注意 (2)

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ります。

### ⇒ 2. 重要な基本的注意 (3)

PSA は前立腺癌のスクリーニングに広く使用されておりますが、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ります。

国内臨床試験において、個人差はありますが 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 週まで維持されました。

PSA は一般的に 4.0ng/mL 以上の場合、更なる評価が必要となります<sup>1)</sup>。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は、投与 6 ヶ月以降に 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ます。

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ます。

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さら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、慎重に評価するようお願い致します。

なお、PSA 値は本剤投与終了後 6 ヶ月までには投与前値に戻ることが確認されています。

1) 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）

## 【使用上の注意】

### 3. 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）。

**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
<b>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤</b> 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。

### ⇒ 3. 相互作用（併用注意）

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ります。

なお、これら薬剤との薬物相互作用試験は実施されていませんが、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ました（「薬物動態」の項参照）。

#### **【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）。

## 【使用上の注意】

### 4. 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）。

以下のような副作用があらわれた場合には、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 <sup>注1)</sup>
過敏症		蕁麻疹	アレルギー反応 <sup>注2)</sup> 、発疹 <sup>注2)</sup> 、 そう痒症 <sup>注2)</sup> 、限局性浮腫 <sup>注2)</sup> 、 血管浮腫 <sup>注2)</sup>
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	

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

⇒ 4. 副作用

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ました。

また、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ています。以下に、国内臨床試験において本剤が投与された403例中に認められた副作用の一覧表を示します。

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

## 【使用上の注意】

### 5. 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。]
- (2) 本剤が乳汁中に移行するかは不明である。

### 6. 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。]

### 7. 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。]

### ⇒ 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)、(2)

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ました。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ります。したがって、女性には本剤を投与しないでください。(「禁忌 (2)」の項参照)

なお、本剤の乳汁移行に関するデータは得られておりません。

### ⇒ 6. 小児等への投与

本剤は小児等に対して適応を有しておりません。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おりませんので、本剤を小児等には投与しないでください。(「禁忌 (3)」の項参照)

### ⇒ 7. 適用上の注意

本剤は PTP 包装の薬剤です。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ます。

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をお願い致します。

## 【使用上の注意】

### 8. 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。
  
- (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。

### ⇒ 8. その他の注意 (1)

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ありませんが、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ました。

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ませんでした。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す。

### ⇒ 8. その他の注意 (2)

本剤は女性に適応される薬物ではありませんが、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ります。

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 $\alpha$ 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ませんでした。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ます。

## 【使用上の注意】

### 8. 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。

(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 ヶ月）、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。

### ⇒ 8. その他の注意 (3)

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ました。

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ませんでした。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ました。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ます。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ます。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ませんでした。

また、マウスでは、がん原性を示唆する変化は認められませんでした。

### ⇒ 8. 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すが、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ました。

# アボルブ<sup>®</sup>カプセル0.5mg

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	アボルブカプセル0.5mg
	洋名	Avolve Capsules0.5mg
一般名	和名	デュタステリド
	洋名	Dutasteride
承認番号		22100AMX01821000
承認年月		2009年7月
薬価収載		2009年9月
販売開始		2009年9月
規制区分		劇薬、処方せん医薬品

## 【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 $\alpha$ 還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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]
- (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]
- (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)。]

組成・性状	1. 組成																	
	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																
	2. 性状 本剤は淡黄色不透明の長楕円形の軟カプセル剤であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。																	
	販売名	識別コード																
	アボルブカプセル0.5mg	GX CE2																
		外形 																
		質量 599mg																
効能・効果	前立腺肥大症																	
	<b>効能・効果に関連する使用上の注意</b> 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)。】																	
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。																	
	<b>用法・用量に関連する使用上の注意</b> (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。 (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ヵ月間の治療が必要である。																	
使用上の注意	1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 肝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)。] 2. 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)。 (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。 (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。 3. 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)。 <b>併用注意(併用に注意すること)</b> <table border="1" data-bbox="319 1635 861 1724"> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> <tr> <td>CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル等</td> <td>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。</td> <td>CYP3A4による本剤の代謝が阻害される。</td> </tr> </table>		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。										
	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。																
	4. 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)。 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table border="1" data-bbox="319 1836 861 1993"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明<sup>注1)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>蕁麻疹</td> <td>アレルギー反応<sup>注2)</sup>、発疹<sup>注2)</sup>、掻痒症<sup>注2)</sup>、限局性浮腫<sup>注2)</sup>、血管浮腫<sup>注2)</sup></td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>リビドー減退</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>生殖系及び乳房障害</td> <td>勃起不全、乳房障害(女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感)</td> <td>射精障害</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>	過敏症		蕁麻疹	アレルギー反応 <sup>注2)</sup> 、発疹 <sup>注2)</sup> 、掻痒症 <sup>注2)</sup> 、限局性浮腫 <sup>注2)</sup> 、血管浮腫 <sup>注2)</sup>	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	
	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>															
過敏症		蕁麻疹	アレルギー反応 <sup>注2)</sup> 、発疹 <sup>注2)</sup> 、掻痒症 <sup>注2)</sup> 、限局性浮腫 <sup>注2)</sup> 、血管浮腫 <sup>注2)</sup>															
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																
	5. 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。] (2) 本剤が乳汁中に移行するかは不明である。 6. 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。] 7. 適用上の注意 <b>薬剤交付時:</b> 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。] 8. 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。 (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、本剤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。 (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。 (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。																	

## **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

カスタマー・ケア・センター :  0120-561-007

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