

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2013に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

<p>5α還元酵素阻害薬 前立腺肥大症治療薬 デュタステリドカプセル</p> <h1>アボルブカプセル0.5mg</h1> <h2>Avolve Capsules 0.5mg</h2>
--

剤形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋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
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（9:00～17:45/土日祝日及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 https://gskpro.com

本IFは2021年8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.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、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

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。
- ②IF 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「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）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「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 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 2013」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

「IF 記載要領 2013」においては、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ある。

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があり、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、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。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
1. 開発の経緯	1	14. その他	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	9
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	10
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	10
2. 一般名	2	(2) 臨床効果	10
(1) 和名(命名法)	2	(3) 臨床薬理試験	13
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 探索的試験	13
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	13
3. 構造式又は示性式	2	(6) 治療的使用	21
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名(命名法)	3	VI. 薬効薬理に関する項目	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
7. CAS登録番号	3	2. 薬理作用	22
III. 有効成分に関する項目	4	(1) 作用部位・作用機序	22
1. 物理化学的性質	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	22
(1) 外観・性状	4	(3) 作用発現時間・持続時間	24
(2) 溶解性	4		
(3) 吸湿性	4	VII. 薬物動態に関する項目	25
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	1. 血中濃度の推移・測定法	25
(5) 酸塩基解離定数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	25
(6) 分配係数	4	(2) 最高血中濃度到達時間	25
(7) その他の主な示性値	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(4) 中毒域	28
3. 有効成分の確認試験法	5	(5) 食事・併用薬の影響	28
4. 有効成分の定量法	5	(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	29
IV. 製剤に関する項目	6	2. 薬物速度論的パラメータ	30
1. 剤形	6	(1) 解析方法	30
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	(2) 吸収速度定数	31
(2) 製剤の物性	6	(3) バイオアベイラビリティ	31
(3) 識別コード	6	(4) 消失速度定数	31
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	6	(5) クリアランス	31
2. 製剤の組成	6	(6) 分布容積	31
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(7) 血漿蛋白結合率	31
(2) 添加物	6	3. 吸収	32
(3) その他	6	4. 分布	32
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(1) 血液-脳関門通過性	32
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	32
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(3) 乳汁への移行性	32
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	(4) 髄液への移行性	32
7. 溶出性	7	(5) その他の組織への移行性	33
8. 生物学的試験法	7	5. 代謝	34
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(1) 代謝部位及び代謝経路	34
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	34
11. 力価	8	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	35
12. 混入する可能性のある夾雑物	8		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	35	3. 貯法・保存条件	54
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	36	4. 薬剤取扱い上の注意点	54
6. 排泄	36	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	54
(1) 排泄部位及び経路	36	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	54
(2) 排泄率	36	(患者等に留意すべき必須事項等)	54
(3) 排泄速度	37	(3) 調剤時の留意点について	54
7. トランスポーターに関する情報	37	5. 承認条件等	54
8. 透析等による除去率	37	6. 包装	55
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	38	7. 容器の材質	55
1. 警告内容とその理由	38	8. 同一成分・同効薬	55
2. 禁忌内容とその理由	38	9. 国際誕生年月日	55
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	55
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39	11. 薬価基準収載年月日	55
5. 重要な基本的注意とその理由	39	12. 効能又は効果追加、用法及び用量	55
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40	変更追加等の年月日及びその内容	55
(1) 合併症・既往歴等のある患者	40	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日	55
(2) 腎機能障害患者	40	及びその内容	55
(3) 肝機能障害患者	41	14. 再審査期間	55
(4) 生殖能を有する者	41	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	55
(5) 妊婦	41	16. 各種コード	56
(6) 授乳婦	41	17. 保険給付上の注意	56
(7) 小児等	41	X I. 文献	57
(8) 高齢者	42	1. 引用文献	57
7. 相互作用	42	2. その他の参考文献	57
(1) 併用禁忌とその理由	42	X II. 参考資料	58
(2) 併用注意とその理由	42	1. 主な外国での発売状況	58
8. 副作用	43	2. 海外における臨床支援情報	59
(1) 重大な副作用と初期症状	43	(1) 妊婦に関する海外情報	59
(2) その他の副作用	43	(2) 小児等に関する記載	60
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46	X III. 備考	61
10. 過量投与	46	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を	61
11. 適用上の注意	46	行うにあたっての参考情報	61
12. その他の注意	47	(1) 粉碎	61
(1) 臨床使用に基づく情報	47	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ	61
(2) 非臨床試験に基づく情報	48	の通過性	61
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	49	2. その他の関連資料	61
1. 薬理試験	49		
(1) 薬効薬理試験	49		
(2) 副次的薬理試験	49		
(3) 安全性薬理試験	49		
(4) その他の薬理試験	49		
2. 毒性試験	50		
(1) 単回投与毒性試験	50		
(2) 反復投与毒性試験	50		
(3) 生殖発生毒性試験	51		
(4) その他の特殊毒性	53		
X. 管理的事項に関する項目	54		
1. 規制区分	54		
2. 有効期間又は使用期限	54		

略語一覧

5AR : 5 α -reductase 5 α 還元酵素

AUA-SI : American Urological Association-Symptom Index

CI : 信頼区間

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 前立腺体積

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 5α 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 型及び 2 型の 5α 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及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及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。2014 年 9 月現在、世界 100 ヶ国以上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、プラセボ又は本剤 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 型及び 2 型の 5α 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。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照）
2. 前立腺肥大症の適応症を有する、日本初かつ唯一の 5α 還元酵素阻害薬である。
3. 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）。また、重大な副作用として肝機能障害、黄疸があらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用」の項参照）

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）

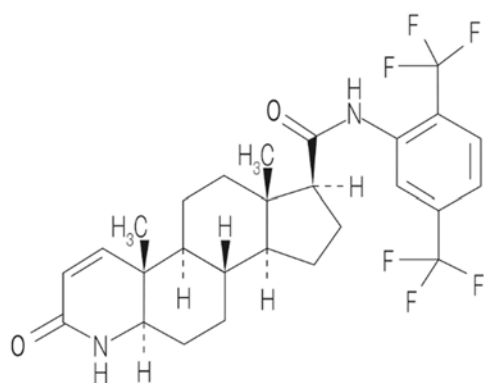
Dutasteride（JAN）

dutasteride（INN）

(3) ステム

tetosterone 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



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₃₀F₆N₂O₂

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, セナトリウム塩溶液 (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°C/95%RH)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 242~250°C

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

$pka_1=14.50\pm 0.70$ 、 $pka_2=12.96\pm 0.70$ (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)

(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°C/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°C/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 ヶ月保存した後、保存条件を 30°C/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、外観及び性状

販売名	アボルブカプセル 0.5mg
剤形・性状	淡黄色不透明の軟カプセル剤
形状 (全長×厚さ)	 約 19.3mm×約 6.6mm
質量	599mg

(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

販売名	アボルブカプセル 0.5mg
有効成分	1 カプセル中 デュタステリド 0.5mg

(2) 添加物

販売名	アボルブカプセル 0.5mg
添加剤	中鎖モノ・ジグリセリド、ジブチルヒドロキシトルエン、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、レシチン

(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

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°C/ 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°C/ 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°C/25°C ^{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°C	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、デュタステリド含量、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、デュタステリド含量、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°C/25°C：-20°Cで1週間保存した後、25°C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)

該当資料なし

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. 注意が必要な容器・外観が特殊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

5. 効能又は効果に関連する注意

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体積 30mL 以上の患者を対象とした。[17.1.1、17.1.2 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体積 30mL 以上であり、30mL 未満の患者での使用経験はない（「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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

< 国内第Ⅱ相試験 >¹⁾

国内で実施された前立腺体積 30mL 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体積の減少が認められた。本剤 0.5mg はプラセボに比し、前立腺体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。

前立腺体積の投与前後の変化

		プラセボ (n=70)	0.05mg ^{注)} (n=67)	0.5mg (n=70)	2.5mg ^{注)} (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 (mL)、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)

副作用発現頻度は、本剤 0.05mg で 6% (4/70 例)、本剤 0.5mg で 15% (11/71 例) 及び本剤 2.5mg で 13% (9/69 例) であった。主な副作用は、本剤 0.05mg で勃起不全 3% (2/70 例)、本剤 0.5mg でリビドー減退 4% (3/71 例)、勃起不全 3% (2/71 例) 及び射精障害 3% (2/71 例)、本剤 2.5mg で勃起不全 4% (3/69 例) 及びリビドー減退 1% (1/69 例) であった。（「1. 効能又は効果」の項 5. 効能又は効果に関連する注意参照）

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

1) 塚本泰司ほか：泌尿紀要，2009；55（4）：209-214.

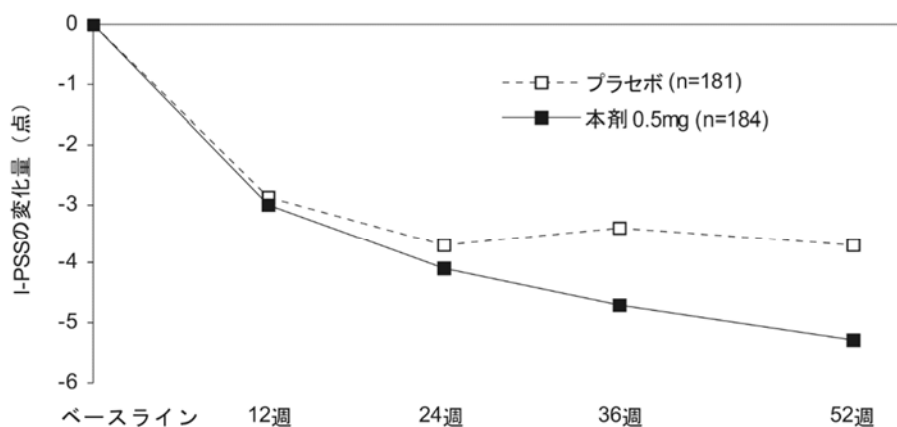
<国内第Ⅲ相試験>²⁾

国内で実施された前立腺体積 30mL 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、前立腺体積を有意に減少させた。

I-PSS、最大尿流率及び前立腺体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	
前立腺体積 (mL)	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	

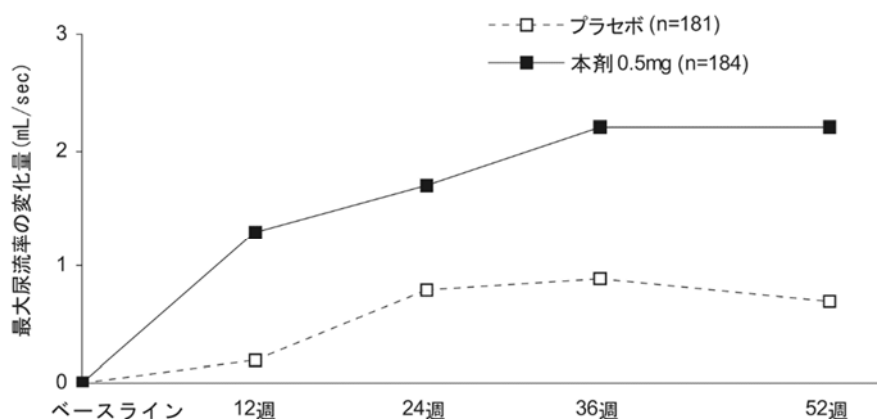
変化率及び変化量は線形モデルによる調整済み平均値
p 値 (vs.プラセボ、線形モデルによる t 検定)



変化量は線形モデルによる調整済み平均値

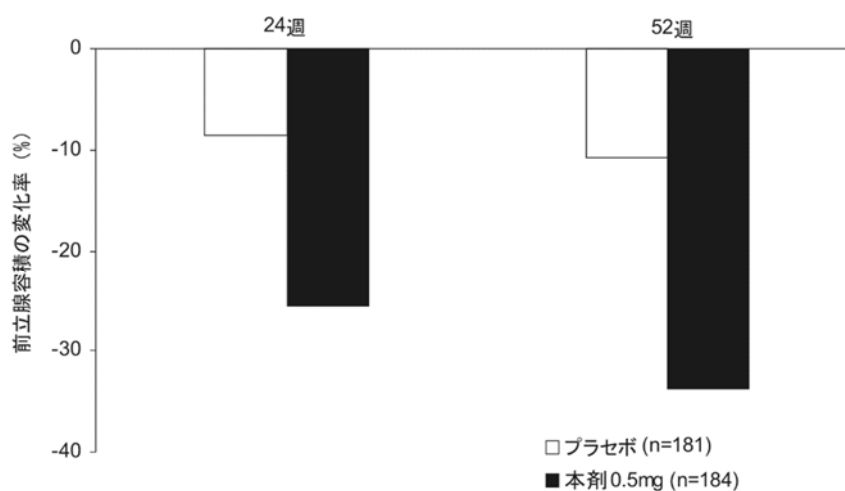
I-PSS のベースラインからの変化量の推移

V. 治療に関する項目



変化量は線形モデルによる調整済み平均値

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

前立腺体積のベースラインからの変化率の推移

副作用発現頻度は、本剤 0.5mg で 6% (12/193 例) であった。主な副作用は、勃起不全 2% (4/193 例)、浮動性めまい 1% (2/193 例) 及びリビドー減退 1% (2/193 例) であった。（「1. 効能又は効果」の項 5. 効能又は効果に関連する注意参照）

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

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

(3) 臨床薬理試験

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又は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又は本剤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。

社内資料：国内第I相試験

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

<国内第II相試験>¹⁾

前立腺肥大症患者を対象に、本剤0.05mg、0.5mg、2.5mg又はプラセボを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"> ・前立腺体積 PV \geq 30mL (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	<p>観察期間：4週間以内 投与期間：24週間</p> <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 <p>追跡期間：16週間</p>
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 (mL)				
	平均值	45.7	44.4	45.4	41.0
	標準偏差	20.2	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					
平均值	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)					
平均值	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)					

結果	安全性			
	副作用の発現率（いずれかの投与群で発現率 \geq 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。

1) 塚本泰司ほか：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"> 前立腺体積 PV\geq30mL（経直腸的超音波検査） American Urological Association-Symptom Index AUA-SI\geq12 最大尿流率 Qmax\leq15mL/sec（排尿量\geq125mL）
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 残尿量$>$250mL PSA$<$1.5ng/mL 又は$>$10.0ng/mL（PSA$>$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

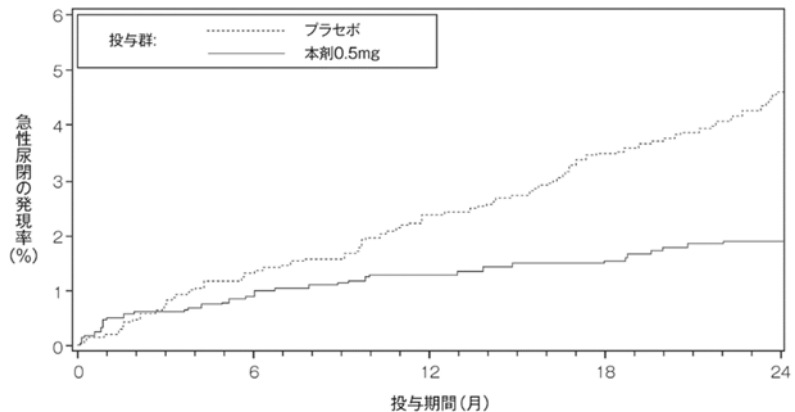
結果

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。

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)



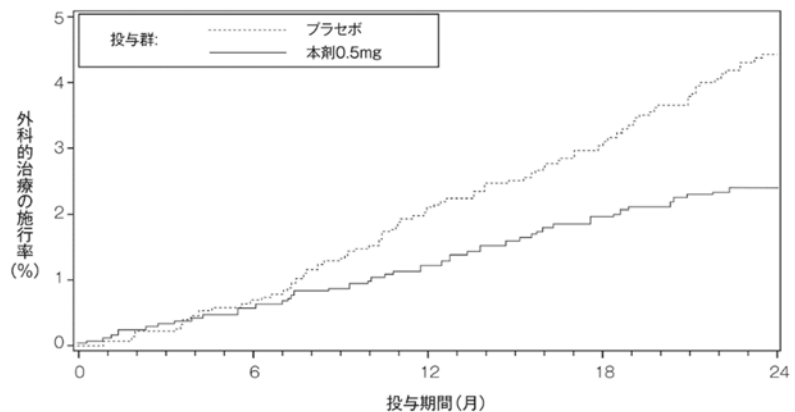
急性尿閉の発現率 (Kaplan-Meier 法)

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。

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)



外科的治療の施行率 (Kaplan-Meier 法)

結果	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%）	
倦怠感及び疲労	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塩酸塩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/又はタムスロシン塩酸塩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又はタムスロシン塩酸塩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、タムスロシン塩酸塩0.4mg単独療法群989例）が完了。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 前立腺体積 PV \geq 30mL（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	観察期間：4週間（プラセボ1日1回投与） 治療期間：4年間 <ul style="list-style-type: none"> 併用療法群：本剤0.5mg（1日1回）、タムスロシン塩酸塩0.4mg（1日1回） 本剤0.5mg単独療法群：本剤0.5mg（1日1回）、タムスロシン塩酸塩プラセボ（1日1回） タムスロシン塩酸塩0.4mg単独療法群：本剤プラセボ（1日1回）、タムスロシン塩酸塩0.4mg（1日1回） 追跡期間：16週間
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又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

V. 治療に関する項目

結果	<p><u>主要評価</u> 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。 投与 4 年後における急性尿閉の発現又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塩酸塩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又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> 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塩酸塩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>																																																	
	<p><u>安全性</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 20%;">併用療法 (N=1610)</th> <th style="width: 20%;">本剤 0.5mg 単独療法 (N=1623)</th> <th style="width: 30%;">タムスロシン塩酸塩 0.4mg 単独療法 (N=1611)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>発現例数 (%)</td> <td style="text-align: center;">28%</td> <td style="text-align: center;">21%</td> <td style="text-align: center;">19%</td> </tr> <tr> <td>勃起不全</td> <td style="text-align: center;">9%</td> <td style="text-align: center;">7%</td> <td style="text-align: center;">5%</td> </tr> <tr> <td>逆行性射精</td> <td style="text-align: center;">4%</td> <td style="text-align: center;"><1%</td> <td style="text-align: center;">1%</td> </tr> <tr> <td>リビドー減退</td> <td style="text-align: center;">4%</td> <td style="text-align: center;">3%</td> <td style="text-align: center;">2%</td> </tr> <tr> <td>射精不能</td> <td style="text-align: center;">3%</td> <td style="text-align: center;"><1%</td> <td style="text-align: center;"><1%</td> </tr> <tr> <td>精液量減少</td> <td style="text-align: center;">2%</td> <td style="text-align: center;"><1%</td> <td style="text-align: center;"><1%</td> </tr> <tr> <td>リビドー消失</td> <td style="text-align: center;">2%</td> <td style="text-align: center;">1%</td> <td style="text-align: center;">1%</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td style="text-align: center;">2%</td> <td style="text-align: center;"><1%</td> <td style="text-align: center;">2%</td> </tr> <tr> <td>乳房腫大</td> <td style="text-align: center;">2%</td> <td style="text-align: center;">2%</td> <td style="text-align: center;"><1%</td> </tr> <tr> <td>乳頭痛</td> <td style="text-align: center;">1%</td> <td style="text-align: center;"><1%</td> <td style="text-align: center;"><1%</td> </tr> <tr> <td>乳房圧痛</td> <td style="text-align: center;">1%</td> <td style="text-align: center;">1%</td> <td style="text-align: center;"><1%</td> </tr> </tbody> </table>				併用療法 (N=1610)	本剤 0.5mg 単独療法 (N=1623)	タムスロシン塩酸塩 0.4mg 単独療法 (N=1611)	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%
	併用療法 (N=1610)	本剤 0.5mg 単独療法 (N=1623)	タムスロシン塩酸塩 0.4mg 単独療法 (N=1611)																																															
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%																																															

注) タムスロシン塩酸塩の承認された用法及び用量：通常、成人にはタムスロシン塩酸塩として 0.2mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

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 ・ 前立腺癌を合併している、あるいは疑われる患者 ・ 残尿量\geq250mL（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	<p><u>主要評価</u> よくみられた副作用（いずれかの投与群で発現例\geq2 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 週間投与において安全性に関する新たな問題は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;"><u>副作用（いずれかの投与群で発現例\geq2 例）</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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%)	0
	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																									

		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)	
結果	ベースライン (mL)					
	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					
	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 (mL/sec)						
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						

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

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）

a) 使用成績調査（終了）⁶⁾

調査目的	使用実態下での本剤の有効性及び安全性の問題点又は疑問点の有無を把握すること。
調査方式	中央登録方式
症例数	安全性解析対象症例数：1,188 例、有効性解析対象症例数：773 例
調査期間等	調査期間：平成 22 年（2010 年）12 月～平成 25 年（2013 年）6 月 観察期間：本剤投与開始から 1 年間
主な調査結果	<p><u>安全性</u> 安全性解析対象 1,188 例のうち、62 例に 70 件の副作用がみられ、本調査で認められた主な副作用は報告件数の多い順に「浮動性めまい」、「女性化乳房」及び「勃起不全」各 5 例、「便秘」及び「肝機能異常」各 4 例等であった。副作用発現割合は 5.2%（62/1,188 例）であった。</p> <p><u>有効性</u> 有効性解析対象 773 例のうち、本剤投与前後の国際前立腺症状スコア（以下、「I-PSS」）が比較可能な症例における I-PSS の変化量の平均値は、投与 6 ヶ月後が-5.4、投与 12 ヶ月後が-6.5 であった。</p>

6) 社内資料：アボルブカプセル 0.5mg 再審査報告書（2018 年 11 月 8 日）

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

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⁷⁾。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、 5α 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^{8) 9)}。

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¹⁰⁾。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¹¹⁾、前立腺肥大症の発症にはアンドロゲンが必須であり¹⁰⁾、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¹²⁾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。

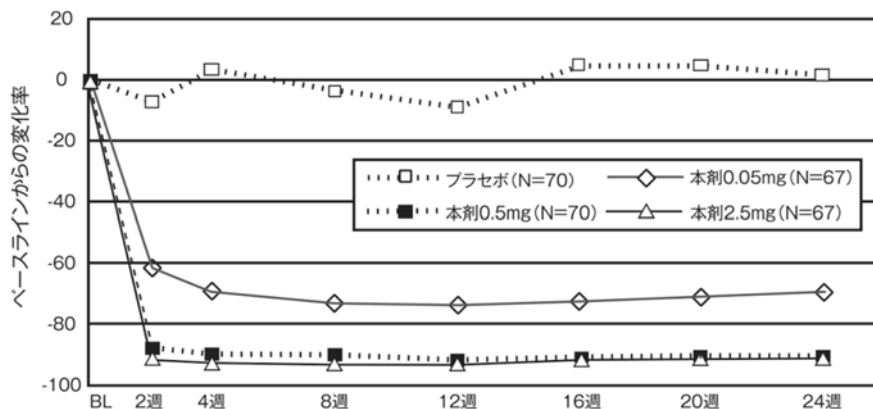
5α 還元酵素には1型及び2型の2つのアイソザイムが存在し、前立腺にはその両方が発現しているが¹³⁾、デュタステリドは 5α 還元酵素の両アイソザイムを阻害し、前立腺組織中のDHT濃度を低下させることにより、前立腺体積を減少させる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトにおける成績

a) 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。



血清中DHT濃度の変化率の推移（調整済み平均値）

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。

b) 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。

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ときの
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

a) 5 α 還元酵素阻害作用

In vitro においてデュタステリドは、ヒト 1 型及び 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 及び 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¹⁴⁾。

b) 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。

VI. 薬効薬理に関する項目

c) 前立腺縮小作用及び重量増加抑制作用

ラットにデュタステリド 0.01~1mg/kg/日又は 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¹⁵⁾。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 及び 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。

(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。

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

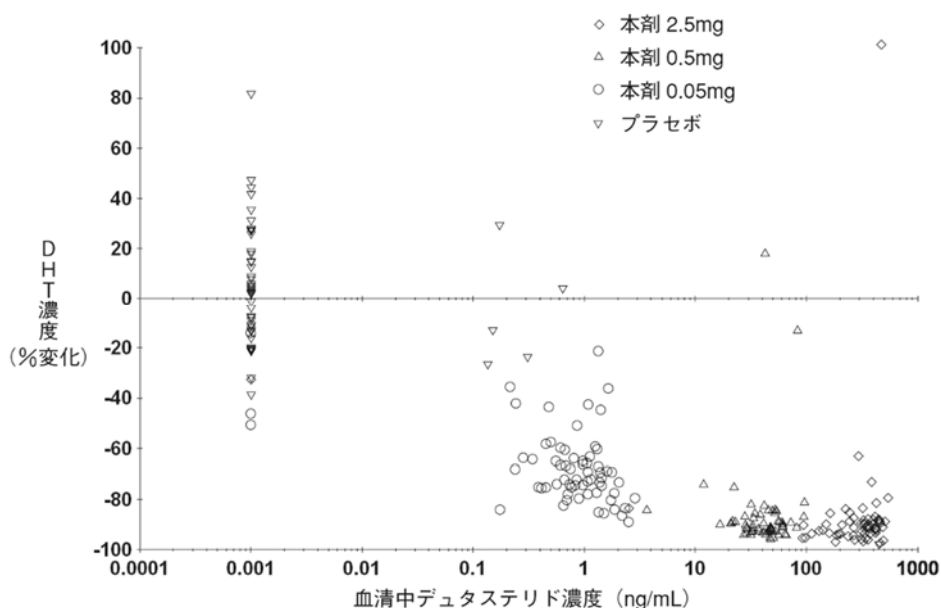
注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

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。



日本人前立腺肥大症患者に本剤を反復経口投与したとき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 100%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。

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

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

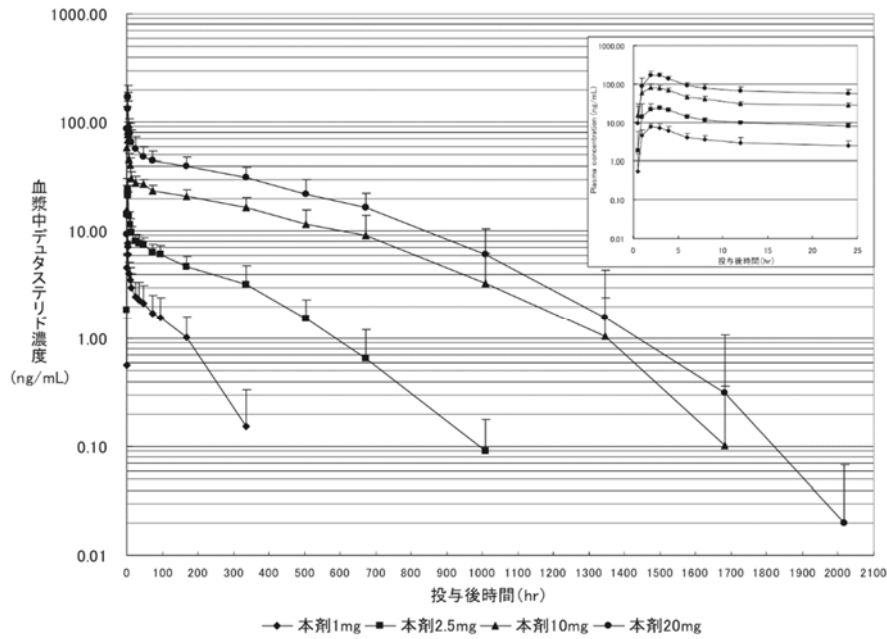
単回投与試験

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 (Cmax) に達し、みかけの分布容積 (Vd/F) は 232~298L であった。Cmax 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。

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薬物動態パラメータ

用量 (mg)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	tmax (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



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)

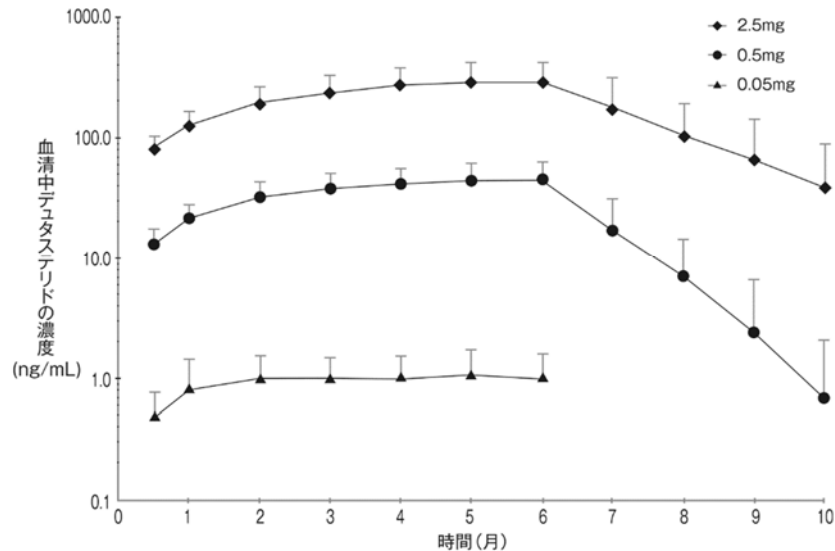
注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

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。

(注) 0.05mg の投与終了後は定量下限未満



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。

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、この変化は臨床に影響を与えるものではない。

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ときの薬物動態パラメータ

年齢群	例数	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	tmax (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)、tmax 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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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、この変化は臨床上影響を与えるものではない。

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。

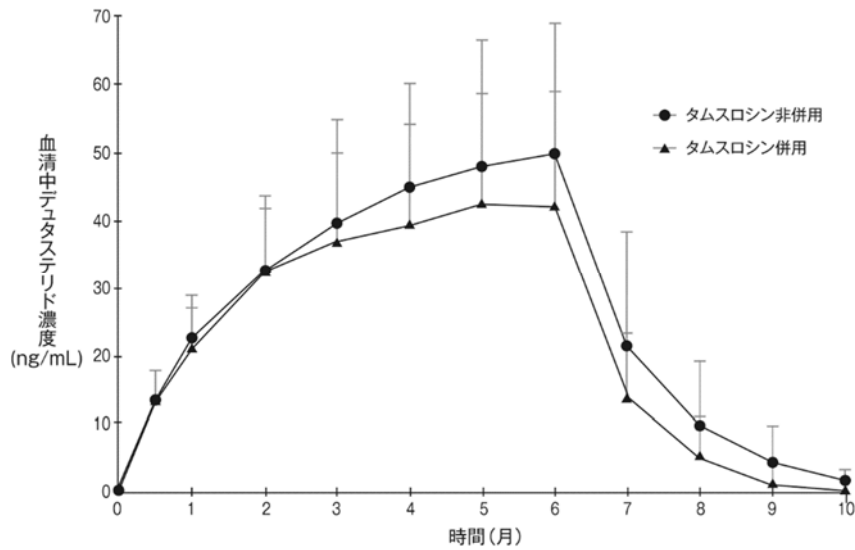
2) 併用薬の影響

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塩酸塩 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塩酸塩 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塩酸塩の併用の有無に関連した一定の傾向を認めず、タムスロシン塩酸塩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。

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塩酸塩 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 (タムスロシン塩酸塩併用/ デュタステリド単独)
	タムスロシン塩酸塩併用	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)



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ときのタムスロシン塩酸塩 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。

<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、 α_1 受容体遮断薬であるテラゾシン塩酸塩及びタムスロシン塩酸塩と本剤 0.5mg あるいは 5mg と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。

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

(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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

<参考>

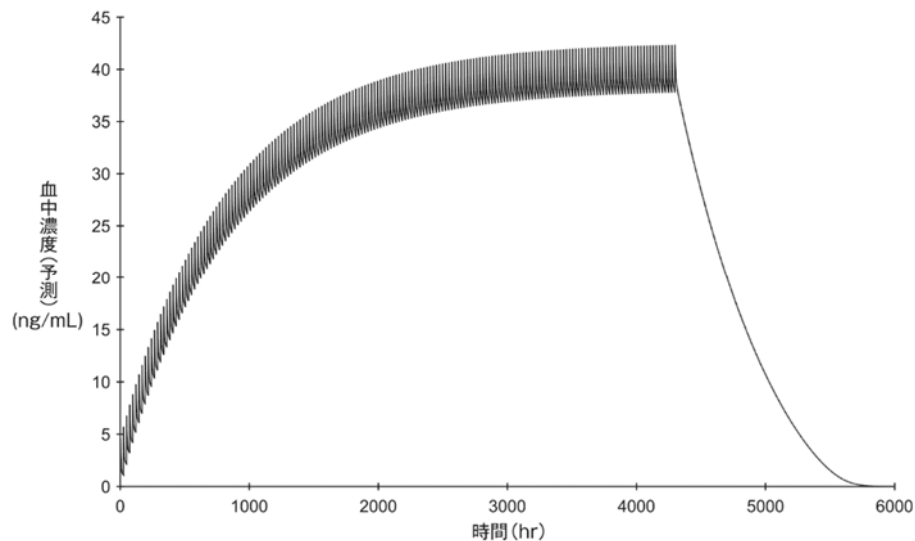
日本人健康成人男性を対象とした単回投与試験の結果から得られた非線形薬物動態パラメータを下記に示す。

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 消失及び線形消失を伴う 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
見かけの分布容積 (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

日本人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。



本剤 0.5mg を 1 日 1 回 180 日 (約 6 ヶ月) 間反復経口投与したとき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¹⁶⁾、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 147 例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。

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%	—	—
Vmax/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])^{0.2}

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

「(1) 解析方法」の項参照

(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 (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

「(1) 解析方法」の項参照

(5) クリアランス

「(1) 解析方法」の項参照

(6) 分布容積

「(1) 解析方法」の項参照

(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 (2000ng/mL) のヒト血清蛋白結合率は 99.8% と高く、血清アルブミン、 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。また、これらの蛋白に対する結合率は 20~2000ng/mL の範囲で線形であった (限外ろ過法)。

VII. 薬物動態に関する項目

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 : 遊離及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ときの 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。

注) 本剤の承認された用法及び用量 : 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。

4. 分布

健康成人に本剤 1~20mg を単回経口投与したとき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。

注) 本剤の承認された用法及び用量 : 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。

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

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。

外国人健康成人男性に本剤 0.5mg を反復経口投与したときの 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

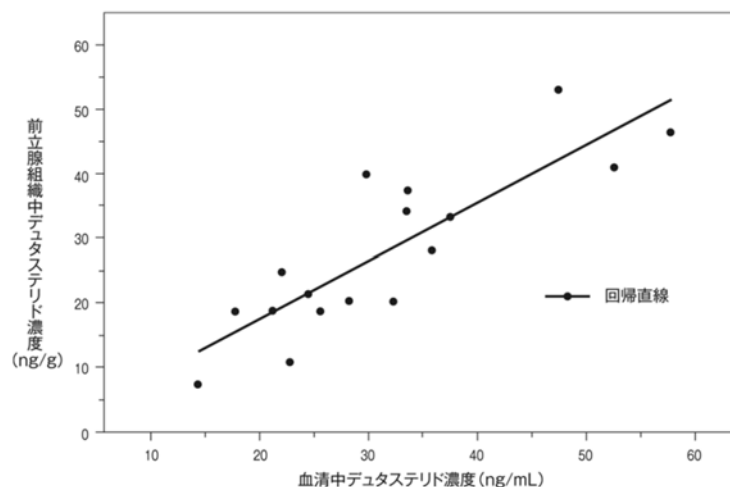
<外国人のデータ>

前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復投与し、血清中及び投与 3 ヶ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とき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。

外国人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 3 ヶ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 ヶ月 (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



外国人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 3 ヶ月間反復経口投与したときの
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)

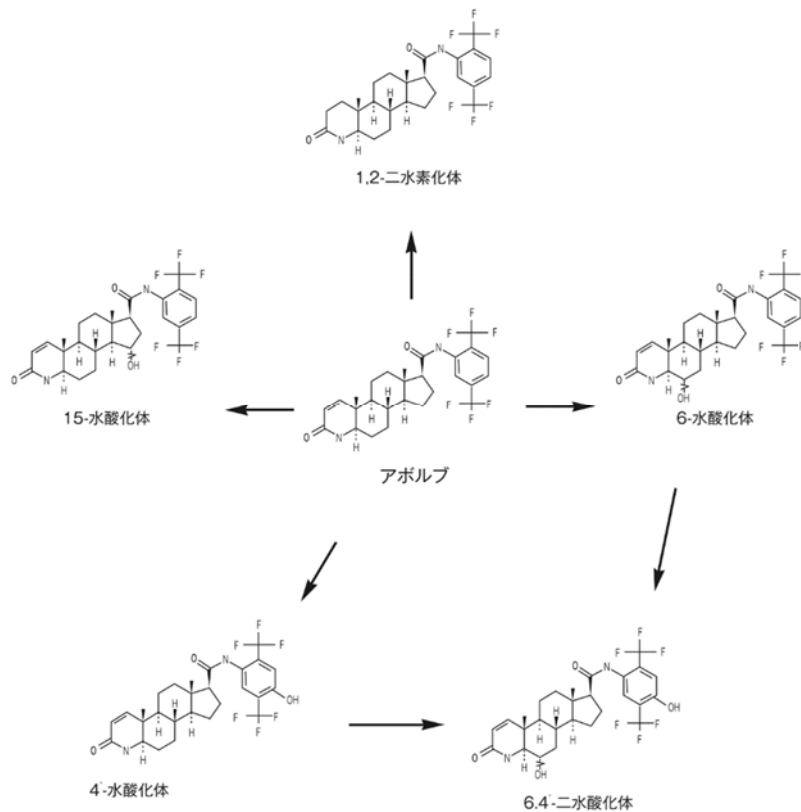
5. 代謝

(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：

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。



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。

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

In vitro 試験において、デュタステリドは CYP1A2、2C9 及び 2D6 活性を阻害しなかったが、CYP2C19 及び 3A4 活性を阻害し、 IC_{50} は $50\mu M$ であった。

In vitro 試験において、デュタステリドは PXR 活性化による CYP3A4 誘導能を示さなかった。

(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 IC_{50} 値で抑制した。

本剤 0.05mg、0.5mg 及び 2.5mg を反復経口投与したとき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及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。

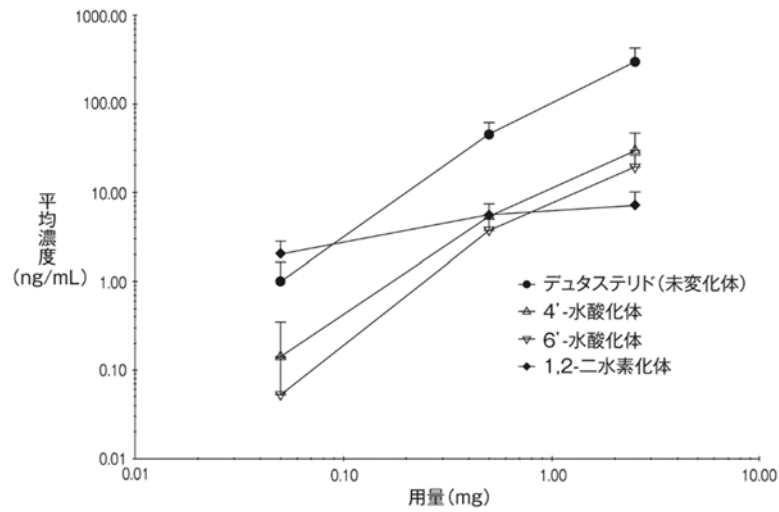
日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg 及び 2.5mg を 24 週間反復経口投与した
定常状態における血清中デュタステリド及び代謝物濃度とその濃度比

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

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

VII. 薬物動態に関する項目



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とき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)

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

(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。
健康成人に本剤 1~20mg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間以内の尿中に未変化体は検出されなかった。

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

(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。

外国人健康成人男性に本剤 0.5mg を反復経口投与したとき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. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

8. 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

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、有効成分及び添加剤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
添加剤	中鎖モノ・ジグリセリド、ジブチルヒドロキシトルエン、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、レシチン

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 女性 [8.1、9.5、9.6 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（「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（5）妊婦、（6）授乳婦」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。次世代では、0.05mg/kg/日以上投与群で雄胎児・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/日以上投与群で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（尿道が腹側面に開口）が認められた。また、30mg/kg/日以上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（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項8.1参照）。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**2.3 小児等 [8.1、9.7 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（「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（7）小児等」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すること（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1 参照）。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**2.4 重度の肝機能障害のある患者 [9.3.1 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（「6. 特定の背景を有する患者に関する注意（3）肝機能障害患者」の項参照）。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」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

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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 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。[2.2、2.3、9.5-9.7 参照]

（解説）

ウサギに本薬を 8 又は 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、ラット及びウサギの胚・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、女性及び小児は本剤の投与はしないこと（「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.2 及び 2.3 参照）。

加えて、経皮吸収のデータや毒性所見及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、直ちに石鹼と水で洗わせるよう指導すること。

8. 重要な基本的注意

8.2 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。

8. 重要な基本的注意

8.3 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。

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 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¹⁷⁾。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 ヶ月までには投与前値に戻ることが確認されている。

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

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。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。[2.4 参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（重度の肝機能障害のある患者を除く）

本剤は主に肝臓で代謝される。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。
[16.4.1 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。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（「2. 禁忌内容とその理由」の項2.4参照）。

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。[2.2、8.1 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（「2. 禁忌内容とその理由」の項2.2、「5. 重要な基本的注意とその理由」の項8.1参照）。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

女性には投与しないこと。本剤が乳汁中に移行するかは不明である。[2.2、8.1 参照]

（解説）

本剤の乳汁移行に関するデータは得られていない（「2. 禁忌内容とその理由」の項2.2、「5. 重要な基本的注意とその理由」の項8.1参照）。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等には投与しないこと。小児等に対する適応はなく、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[2.3、8.1 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ため、本剤を小児等には投与しないこと（「2. 禁忌内容とその理由」の項2.3、「5. 重要な基本的注意とその理由」の項8.1参照）。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。[16.4.1 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
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等 [16.7.1 参照]	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」の項参照）。

<参考>添付文書 16. 薬物動態 16.7 薬物相互作用より抜粋

16.7.1 CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

(1) *In vitro* 試験において、デュタステリドの酸化的代謝は CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾールによって阻害された。[10.2 参照]

(2) CYP3A4 阻害薬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り本剤のクリアランスが低下した（外国人データ）。[10.2 参照]

「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。

8. 副作用

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

肝機能障害（1.5%）、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。

(解説)

本剤で黄疸を伴う肝機能障害の副作用症例が報告されたため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		蕁麻疹	アレルギー反応、発疹、癢痒症、限局性浮腫、血管性浮腫
精神神経系	リビドー減退	浮動性めまい	抑うつ気分、味覚異常
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	精巣痛、精巣腫脹
皮膚			脱毛症（主に体毛脱落）、多毛症
消化器		腹部不快感	下痢
その他		倦怠感	血中 CK 増加

(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。また、国内外において「精巣痛」「精巣腫脹」が、国内において「浮動性めまい」「味覚異常」「腹部不快感」「下痢」「倦怠感」の報告が集積されたため追記した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時 期	承認時迄の 状 況	使用成績調査	
		累 計	
調査施設数	49	118	
調査症例数	403	1,188	
副作用等の発現症例数	44	62	
副作用等の発現件数	52	70	
副作用等の発現症例率	10.92%	5.22%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)		3	(0.25%)
*直腸癌		1	(0.08%)
*前立腺癌		1	(0.08%)
*腎細胞癌		1	(0.08%)
代謝及び栄養障害		3	(0.25%)
*高カリウム血症		1	(0.08%)
*食欲減退		2	(0.17%)
精神障害	7 (1.74%)	3	(0.25%)
*不眠症		1	(0.08%)
リビドー減退	7 (1.74%)	1	(0.08%)
*気力低下		1	(0.08%)
神経系障害	4 (0.99%)	6	(0.51%)
浮動性めまい	3 (0.74%)	5	(0.42%)
味覚異常		1	(0.08%)
*頭痛	1 (0.25%)		
耳及び迷路障害	1 (0.25%)		
*耳鳴	1 (0.25%)		
心臓障害		1	(0.08%)
*動悸		1	(0.08%)
血管障害	2 (0.50%)		
*高血圧	1 (0.25%)		
*ほてり	1 (0.25%)		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (0.25%)		
*発声障害	1 (0.25%)		
胃腸障害	3 (0.74%)	14	(1.18%)
腹部不快感	1 (0.25%)	3	(0.25%)
*腹痛		1	(0.08%)
*上腹部痛		2	(0.17%)
*便秘	1 (0.25%)	4	(0.34%)
*胃食道逆流性疾患		1	(0.08%)
*悪心	1 (0.25%)	2	(0.17%)
*嘔吐		1	(0.08%)
肝胆道系障害	4 (0.99%)	4	(0.34%)
肝機能異常	4 (0.99%)	4	(0.34%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

時 期	承認時迄の 状 況		使用成績調査	
			累 計	
皮膚及び皮下組織障害	1	(0.25%)	5	(0.42%)
*湿疹			1	(0.08%)
*爪の障害			1	(0.08%)
そう痒症			1	(0.08%)
発疹			1	(0.08%)
蕁麻疹	1	(0.25%)	1	(0.08%)
腎及び尿路障害			6	(0.51%)
*膀胱結石			1	(0.08%)
*排尿困難			1	(0.08%)
*尿意切迫			1	(0.08%)
*頻尿			2	(0.17%)
*尿閉			1	(0.08%)
生殖系及び乳房障害	21	(5.21%)	17	(1.43%)
乳房痛	1	(0.25%)	2	(0.17%)
射精障害	4	(0.99%)	1	(0.08%)
女性化乳房	3	(0.74%)	5	(0.42%)
乳頭痛	1	(0.25%)	1	(0.08%)
*陰茎縮小			1	(0.08%)
*前立腺炎			1	(0.08%)
乳房不快感	1	(0.25%)		
*会陰痛			1	(0.08%)
勃起不全	13	(3.23%)	5	(0.42%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1	(0.25%)	2	(0.17%)
*無力症			1	(0.08%)
倦怠感	1	(0.25%)	1	(0.08%)
臨床検査	5	(1.24%)	4	(0.34%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1	(0.08%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1	(0.08%)
*血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.50%)		
*血中尿素増加	1	(0.25%)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	(0.08%)
*ヘマトクリット減少			1	(0.08%)
*ヘモグロビン減少			1	(0.08%)
肝機能検査異常	1	(0.25%)		
*残尿量増加			1	(0.08%)
肝機能検査値上昇	1	(0.25%)		

*使用上の注意から予測できない副作用

(MedDRA/J Version 20.0 にて集計)

「承認時迄の状況」は、MedDRA/16.1 の LLT でコード化され、MedDRA/J/20.0 で集計した。

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

（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、更には穿孔をおこした結果、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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.2 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。

（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、カプセルを嚙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。

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

15.1.1 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及び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。

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.2 市販後において、本剤を投与された患者で男性乳癌が報告されている。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及び国内外市販後の自発報告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。

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.3 白人を主体とした50～75歳の男性8231例（生検により前立腺癌が陰性かつPSA値2.5～10.0ng/mL）を対象とした4年間の国際共同試験（日本人57例を含む）において、Modified Gleason Score^{注)} 8～10の前立腺癌の発現率がプラセボ群（0.5%）に対し本剤群（1.0%）において高かった（相対リスク2.06 [95%信頼区間：1.13～3.75]）との報告がある^{18)～20)}。

注) 組織学的悪性度の指標

（解説）

前立腺癌の発現リスクが高い男性を対象とし、前立腺生検で検出される前立腺癌の発現リスク減少に対する本剤の有効性及び安全性を評価することを目的とした国際共同試験（REDUCE試験）を実施した（日本人57例を含む）^{18)・19)}。

Modified Gleason Scoreが8～10の前立腺癌の発現率はプラセボ群及び本剤群ともに低かったものの、その発現率はプラセボ群と比較して本剤群で高い²⁰⁾との結果が示されたので、この結果を「15.1 臨床使用に基づく情報」の項に記載した。

なお、本剤の効能又は効果は「前立腺肥大症」であり、前立腺癌の発現リスク減少に関連する効能又は効果については、国内外で承認を取得していない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.2 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、ドーパミン作動薬及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及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。

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、 $3.3\mu\text{g/mL}$ 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 45ng/mL ）の約 70 倍であることから、臨床上、重篤な有害事象を発現する可能性は低いと考えられた。

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	心拍数、血圧、心電図に及ぼす影響	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
	イヌ摘出プルキンエ線維標本における影響	雌雄ビーグル犬 プルキンエ線維標本	<i>in vitro</i>	0.4、1.2、 $3.3\mu\text{g/mL}$	$3.3\mu\text{g/mL}$ 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。

単回投与毒性試験一覧表

動物種	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 又は 14	>2000
ラット	経口	0 (注射用水) 0 (媒体) 1500	2 又は 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みられ、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又は低値、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。

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 \geq 10mg/kg/日：体重増加量・摂餌 量低値 \geq 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 \geq 10mg/kg/日：精巣上体重量低値、精囊・ 前立腺萎縮 雌 \geq 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：精巣上体上皮空胞化、甲状 腺 C 細胞過形成 雄 \geq 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 \geq 3mg/kg/日：卵巣重量低値 \geq 0.5mg/kg/日：前立腺・精巣上体萎縮、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/日以上全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又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。精巣及び精子濃度・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/日以上高用量群でみられた。0.05mg/kg/日以上投与群では、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

IX. 非臨床試験に関する項目

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/日以上での投与群で認められた。F₁ 出生児では 0.05mg/kg/日以上で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。

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 又は 24 週前～最長 31 週間+休業 3、6、又は 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

(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、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋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

有効期間：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

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

20. 取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。

8. 重要な基本的注意（抜粋）

8.1 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、直ちに石鹼と水で洗うこと。[2.2、2.3、9.5-9.7 参照]

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1 参照

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項 14.1.1 参照

14.1.2 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。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意」の項 14.1.2 参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

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 (PTP) ×3]
90 カプセル [10 カプセル (PTP) ×9]

7. 容器の材質

アボルブカプセル 0.5mg PTP : ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : ザガーロカプセル 0.1mg、0.5mg
同 効 薬 : クロルマジノン酢酸エステル、アリルエストレノール

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

再審査結果通知年月日 2018 年 12 月 20 日
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでの
いずれにも該当しない。

14. 再審査期間

8 年 (2017 年 7 月 6 日満了)

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。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販 売 名	HOT (9桁) 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

1. 本製剤の効能又は効果は、「前立腺肥大症」であること。
2. 本製剤が「男性における男性型脱毛症」の治療目的で処方された場合には、保険給付の対象としないこととする。

X I . 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) 社内資料：アボルブカプセル0.5mg再審査報告書（2018年11月8日）
- 7) 高橋伸也ほか：日本臨床. 1994 ; 52 : 809-814.
- 8) 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.
- 9) Russell DW, et al. : Annu Rev Biochem. 1994 ; 63 : 25-61.
- 10) 平岡保紀ほか：薬局. 2000 ; 51 : 995-998.
- 11) 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.
- 12) Lahtonen R, et al. : J Endocrinol. 1983 ; 99 : 409-414.
- 13) Pelletier G, et al. : J Urol. 1998 ; 160 : 577-582.
- 14) Tian G, et al. : Biochemistry. 1995 ; 34 : 13453-13459.
- 15) Bramson HN, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1997 ; 282 (3) : 1496-1502.
- 16) Gisleskog PO, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1999 ; 47 : 53-58.
- 17) 前立腺癌診療ガイドライン 2012年版、日本泌尿器科学会編（2012）
- 18) Andriole GL, et al. : N Engl J Med. 2010 ; 362 (13) : 1192-1202.
- 19) Akaza H, et al. : Jpn J Clin Oncol. 2011 ; 41 (3) : 417-423.
- 20) Theoret MR, et al. : N Engl J Med. 2011 ; 365 (2) : 97-99.

2. その他の参考文献

- 使用成績調査：柳田幸子ほか：泌尿器外科. 2015 ; 28 (7) : 1271-1280.

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

デュタステリドは、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、欧州を含む世界100カ国以上で承認を取得している（2014年9月現在）。

主要国における承認状況を表に示す。

主要国における承認等の状況（2015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	剤形：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
英国	Avodart	2003年 1月17日		

本邦における承認された効能又は効果及び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

前立腺肥大症

6. 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。

米国及び英国における添付文書中の効能又は効果は以下のとおりである。

国名	米国
販売名	AVODART (dutasteride) Soft Gelatin Capsules
承認年月	2001年11月
剤形・含量	0.5-mg soft gelatin capsules
効能又は効果	AVODART is a 5 alpha-reductase inhibitor indicated for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) in men with an enlarged prostate to: <ul style="list-style-type: none"> • improve symptoms, • reduce the risk of acute urinary retention, and • reduce the risk of the need for BPH-related surgery. AVODART in combination with the alpha-adrenergic antagonist, tamsulosin, is indicated for the treatment of symptomatic BPH in men with an enlarged prostate. Limitations of Use: AVODART is not approved for the prevention of prostate cancer.
用法及び用量	Monotherapy: 0.5 mg once daily. Combination with tamsulosin: 0.5 mg once daily and tamsulosin 0.4 mg once daily. Dosing considerations: Swallow whole. May take with or without food.

(2020年1月)

国名	英国
販売名	Avodart 0.5 mg soft capsules.
承認年月	2003年1月
剤形・含量	Capsules, soft. Each capsule contains 0.5 mg dutasteride.

効能又は効果	Treatment of moderate to severe symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH). Reduction in the risk of acute urinary retention (AUR) and surgery in patients with moderate to severe symptoms of BPH.
用法及び用量	Avodart can be administered alone or in combination with the alpha-blocker tamsulosin (0.4mg). <i>Adults (including elderly):</i> The recommended dose of Avodart is one capsule (0.5 mg) taken orally once a day. The capsules should be swallowed whole and not chewed or opened as contact with the capsule contents may result in irritation of the oropharyngeal mucosa. The capsules may be taken with or without food. Although an improvement may be observed at an early stage, it can take up to 6 months before a response to the treatment can be achieved. No dose adjustment is necessary in the elderly. <i>Renal impairment</i> The effect of renal impairment on dutasteride pharmacokinetics has not been studied. No adjustment in dosage is anticipated for patients with renal impairment. <i>Hepatic impairment</i> The effect of hepatic impairment on dutasteride pharmacokinetics has not been studied so caution should be used in patients with mild to moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, the use of dutasteride is contraindicated.

(2020年3月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

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。[2.2、8.1 参照]

9.6 授乳婦

女性には投与しないこと。本剤が乳汁中に移行するかは不明である。[2.2、8.1 参照]

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	X (2021年4月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：An Australian categorisation of drug use in pregnancy

X：Drugs which have such a high risk of causing permanent damage to the fetus that they should not be used in pregnancy or when there is a possibility of pregnancy.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

小児等には投与しないこと。小児等に対する適応はなく、小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[2.3、8.1 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年1月)	AVODART is not indicated for use in pediatric patients. Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
英国の SPC (2020年3月)	Avodart is contraindicated in : - women and children and adolescents.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

特になし

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1