

審議結果報告書

平成 21 年 5 月 18 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アボルブカプセル 0.5mg
[一 般 名] デュタステリド
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 7 月 17 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 4 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 21 年 4 月 13 日

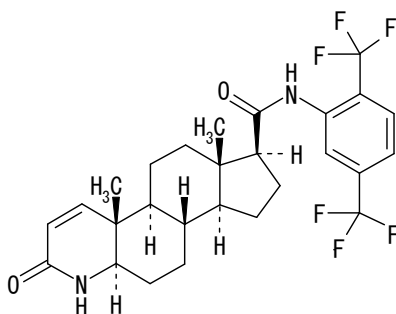
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	アボルブカプセル 0.5mg
[一 般 名]	デュタステリド
[申 請 者]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 7 月 17 日（医薬品製造販売承認申請）
[剤型・含量]	1 カプセル中にデュタステリド 0.5mg を含有
[申請区分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]	

構造式：



分子式：C₂₇H₃₀F₆N₂O₂

分子量：528.53

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

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

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 21 年 4 月 13 日

〔販 売 名〕	アボルブカプセル 0.5mg
〔一 般 名〕	デュタステリド
〔申 請 者〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 7 月 17 日（医薬品製造販売承認申請）

〔審 査 結 果〕

提出された資料から、アボルブカプセル 0.5mg（以下、本薬）の有効性及び安全性は示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）の主要評価項目とされた「投与 52 週における国際前立腺症状スコア（IPSS）のベースライン時からの変化量」において、本薬群でプラセボ群に比し有意な改善が認められたことから、本薬の前立腺肥大症患者における有効性は示されているものと判断した。

安全性については、性機能に関連した副作用（リビドー減退、インポテンス、射精障害等）の発現等に注意を要するものの、本剤は適正に使用されれば、承認の可否に影響するような安全性に関する重大な懸念は認められないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

〔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。

審査報告 (1)

平成 21 年 3 月 10 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アボルブカプセル 0.5mg
〔一 般 名〕	デュタステリド
〔申 請 者〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 7 月 17 日（医薬品製造販売承認申請）
〔剤型・含量〕	1 カプセル中にデュタステリド 0.5mg を含有
〔申請時効能・効果〕	前立腺肥大症の治療及び進行抑制（前立腺容積の減少、症状の軽減、尿流の改善、急性尿閉のリスク減少及び外科的治療の必要性減少）
〔申請時用法・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。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

デュタステリド（以下、本薬）は、米国 Glaxo Wellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）で開発された 5 α 還元酵素阻害薬である。本薬は、テストステロンを、アンドロゲン受容体活性化能がより高く、前立腺の発生と成長に作用するジヒドロテストステロン（DHT）に変換する 1 型及び 2 型の 5 α 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る。

前立腺肥大症に伴う下部尿路症状には、前立腺肥大による機械的閉塞と前立腺平滑筋の過剰収縮による機能的閉塞が関与すると考えられており、本邦の臨床現場では、機械的閉塞に対して抗アンドロゲン薬、機能的閉塞に対して α_1 受容体遮断薬が使用されている。抗アンドロゲン薬は、視床下部－下垂体における中枢抑制に基づくテストステロン低下作用を有することから、勃起障害を引き起こす可能性がある（臨床成人病;31:195-200,2001）。一方、本薬は 5 α 還元酵素を阻害することにより抗アンドロゲン薬と同様に肥大した前立腺を縮小させるが、抗アンドロゲン薬と異なり、中枢抑制作用に基づくテストステロン低下作用が見られず、勃起障害などの副作用が少ない薬剤と考えられる。以上より、申請者は、前立腺肥大症の治療薬として機械的閉塞に有効で、勃起障害などの副作用が少ない 5 α 還元酵素阻害薬を本邦の臨床現場に届ける意義は大きいと考え、本薬の開発に着手したと説明している。

国内では、19 年 月より第 I 相試験が実施され、引き続き 20 年 月より第 II 相試験、20 年 月より長期投与試験、20 年 月より第 III 相試験が実施され、今般、国内外の臨床試験成績の検討に基づき、承認申請がなされた。

海外では、2009 年 3 月現在、85 カ国で承認されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

本薬は、分子式 $C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$ 、分子量 528.53 の 4-アザステロイド化合物であり、水にほとんど溶解せず、3 種の結晶形（ ）、 ～ 及び ）と が確

認められている。製剤化に用いる溶剤に対する溶解性を検討した上で、[]の結晶形が製造用に選択された。

(1) 原薬

1) 原薬の製造方法

原薬の製造工程の概略は、以下の 5 工程から構成されている。なお、第三工程は 2 種類の、製造方法が設定されている。

第一工程（[]の合成工程）

[]に []、[]及び []を []し、その []物を []させた後、[]し、[]を続ける。[]物を []した後、[]した []で []する。[]及び []を合わせ、[]した後、得られた []液を []し、[]を加え []する。[]を []し、[]で []後、[]し []を得る。

第二工程（[]の合成工程）

反応ベッセルに []、[]、[]を []し、これに []を加え、[]物を []した後、[]する。[]を []し、[]と []溶液の混液に加え、この液を []し、[]を []で []後、[]と []を合わせて []する。[]層を []し []で []して []する。[]後、[]層を []し、[]で []後、更に []する。[]を加え、得られた []液を []し、[]を []した後、[]で []する。[]を []に []し、[]して []する。[]液を []し、[]を []後、[]で []し、[]して []を得る。

第三工程（デュタステリドの合成工程）

製造方法 1

[]、[]及び []の []物を []後、[]し、[]の []を加える。さらに、[]及び []を加えて加熱する。[]後、[]して []を []で []する。[]と []を合わせ、[]液で []する。[]層を []し []及び []で []して、[]を加えた後 []する。同様の操作を繰り返して液を []した後、[]を加えて、液を []し、[]又は []を加えて []させる。得られた []液を []して、[]を []し、[]／[]混液（1：1）で []後、更に []で []し、粗デュタステリドを得る。

製造方法 2

[]、[]及び []の []物を []し、[]を加える。[]液を []した後、[]を加え、[]

■及び■を加え、■する。■
■を加えて■した■を■し、■を加えて■させる。得られた■液を■
■して、■を■し、■／■の混液で■後、更に■
■／■の混液で■し、次いで■、■で■して粗デュタステリ
ドを得る。

第四工程（精製工程）

粗デュタステリドを■に■し、■する。■、結晶を■し、■
■で洗浄し、結晶を乾燥して、精製したデュタステリドを得る。

第五工程（包装工程）

精製したデュタステリドをポリエチレン袋に入れる。

なお、第■工程、第■工程、第■工程及び第■工程が重要工程とされ、中間体の管理項目及び管理値、並びに工程管理項目及び管理値が設定されている。

2) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法の試験項目として、性状（肉眼観察）、確認試験（赤外吸収スペクトル測定法（IR）：ペースト法）、旋光度、純度試験（類縁物質（液体クロマトグラフィー（HPLC））及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー（GC））、水分、含量（HPLC）が設定されている。

3) 原薬の安定性

安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。

- ① 長期保存試験（製造方法 1、30℃/60%RH、二重のポリエチレン袋+プラスチックタイ（PE 袋）／高密度ポリエチレン（HDPE）ドラム（密栓）、60 ヲ月）
- ② 長期保存試験（製造方法 2、30℃/65%RH、PE 袋／HDPE ドラム（密栓）、18 ヲ月）
- ③ 加速試験（製造方法 1、40℃/75%RH、PE 袋／HDPE ドラム（密栓）、6 ヲ月）
- ④ 加速試験（製造方法 2、40℃/75%RH、PE 袋／HDPE ドラム（密栓）、6 ヲ月）
- ⑤ 苛酷試験-光に対する影響（総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m² 以上、ペトリ皿（曝光））

性状、純度試験（類縁物質）、水分及び含量が、各試験の全測定時点で測定された。

長期保存試験①及び②、加速試験③及び④、並びに苛酷試験⑤において、いずれの試験項目においても測定開始時と比べて経時的な変化は認められなかった。

以上より、原薬は気密容器に入れ 30℃で保存する限り 5 年間安定であることから、リテスト期間 5 年間を設定した。

(2) 標準物質について

標準物質は、以下の方法で製造された。

本原薬を[]に懸濁し、加熱還流し、冷後、結晶をろ取し、[]で洗淨し、結晶を 90℃以下で乾燥する。

規格及び試験方法として、性状(肉眼観察)、確認試験(IR 及び ^1H -核磁気共鳴スペクトル)、純度試験(類縁物質(HPLC)及び残留溶媒(GC))、水分、純度(マスバランス法)が設定された。

(3) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は、内容薬剤中に、デュタステリド、溶剤(中鎖モノ・ジグリセリド(MDC))及び抗酸化剤(ジブチルヒドロキシルエーテル)を含有し、カプセル剤皮中に、基剤(ゼラチン)、可塑剤(濃グリセリン)及び着色剤(酸化チタン、黄色三二酸化鉄混合物)で構成される淡黄色不透明の長楕円形の軟カプセル剤である。

2) 製剤設計

製剤の処方開発について、原薬であるデュタステリドは水にほとんど溶解しないことから、いくつかの[]剤と[]剤の混液を用いてデュタステリドの溶解性を検討した。その結果、最終的にデュタステリドが高い溶解度を有する溶剤(MDC)を用いた製剤化を検討し、軟カプセル剤の処方確立した。

なお、国内で実施した第Ⅰ相臨床試験では MDC 透明軟カプセル剤、第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験では MDC 淡黄色軟カプセル剤がそれぞれ使用され MDC 透明軟カプセル剤と MDC 淡黄色軟カプセル剤について溶出性が検討されている。なお、市販製剤は MDC 淡黄色軟カプセル剤(0.5mg)である。

3) 製造方法

製剤は下記の 7 工程により製造される。

第一工程(カプセル剤皮液の調製工程)

[]及び[]を[]タンクに入れ、[]しながら[]する。これに[]を加え、[]下及び[]下で[]しながら[]、[]及び[]する。この[]液を[]した[]タンクに移し、[]、[]及び[]を加えて[]になるまで[]する。

第二工程(内容薬剤の調製工程)

[]を[]して[]し、その大部分を[]タンクに入れ、[]下及び[]下に保つ。これに[]を[]しながら加えた後、[]を[]の[]で[]し、[]タンクに加える。残りの[]を[]タンクに加え、[]と[]が[]するまで[]する。これを[]し、[]下で[]した後、

保管タンクに移し、窒素気流下第三工程で使用するまで一定の温度に保つ。

第三工程（カプセル被包成型及び工程）

第工程でししたを、機にし、枚のをする。それぞれののにはを、にはををするををする。第工程で調製したをし、2枚ののに充てんするとに被包成型し、カプセルをから切り離す。

第四工程（乾燥工程）

被包成型したカプセルをで乾燥する。

第五工程（バルク包装工程）

カプセルを外観検査し、ポリエチレン袋又はアルミニウム袋に入れる。

第六工程（包装工程）

Press Through Pack (PTP) 包装機を用い、不透明のポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデン2層フィルムにカプセルを充てんし、アルミニウム箔を加熱シールする。PTP 包装品は紙箱に入れる。

第七工程（包装品の保管工程）

包装品を保管する。

なお、第工程、第工程、第工程及び第工程が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。

4) 製剤の管理

規格及び試験方法の試験項目として、性状（肉眼観察）、確認試験（薄層クロマトグラフィ）、製剤均一性（HPLC）、溶出性、ジブチルヒドロキシトルエン含量（HPLC）、デュタステリド含量（HPLC）が設定されている。

5) 製剤の安定性

安定性試験として、実生産スケールで製造されたロットを用いて下記の試験が実施された。

- ① 長期保存試験（25℃/60%RH、PTP 包装、48 ヶ月）
- ② 加速試験（40℃/75%RH、PTP 包装、6 ヶ月）
- ③ 苛酷試験-温度に対する影響（℃/℃サイクル（℃で保存した後、℃で保存する。これを間繰り返す。）、PTP、）
- ④ 苛酷試験-光に対する影響（約 25℃、PTP 又はシャーレ（開放）、総照度：120 万 lx・h 以

上+総近紫外*放射エネルギー：200W・h/m²以上)

性状及び溶出性は①の開始時、3、6、9、12、18、24、36及び48ヵ月保存時、②の開始時、1、3及び6ヵ月保存時、③の開始時及び1ヵ月保存時、④の開始時及び照射時に測定された。デュタステリド含量及び純度試験（類縁物質）は①の開始時、3、6、9、12、18、24、36及び48ヵ月保存時、②の開始時、1、3及び6ヵ月保存時、④の開始時及び照射時に測定された。ジブチルヒドロキシトルエン含量は①の開始時、12、24、36及び48ヵ月保存時、②の開始時及び6ヵ月保存時、④の開始時及び照射時に測定された。微生物限度試験は①の開始時、12、24、36及び48ヵ月保存時に測定された。

長期保存試験において、いずれの試験項目においても測定開始時と比べて経時的な変化は認められなかった。加速試験においては、全てのロットでジブチルヒドロキシトルエン含量の低下及び1ロットで溶出性の低下が認められたが、規格の範囲内であり、その他の項目では変化は認められなかった。苛酷試験-温度に対する影響においては、変化は認められなかった。苛酷試験-湿度に対する影響においては、ジブチルヒドロキシトルエン含量の低下及びシャーレ（開放）の条件で溶出性の低下が認められたが、規格の範囲内であり、その他の項目では変化は認められなかった。

以上より、製剤は気密容器（PTP包装）で室温保存する限り4年間は安定であることから、有効期間は設定しなかった。

<審査の概要>

(1) 規格及び試験方法について

機構は、原薬の純度試験（類縁物質及び残留溶媒）等の規格値については実測値を踏まえて設定することを求めたところ、申請者は適切に対応した。

(2) 確認試験について

機構は、原薬の確認試験で設定されているIRについて、KBr錠剤法ではなく、ペースト法を選択した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ペースト法で使用する流動パラフィンには飽和脂肪族炭化水素であることから、2900cm⁻¹、1460cm⁻¹及び720cm⁻¹付近にC-H結合に由来する吸収を認める。原薬の製造工程を考慮して、新たに構築されたアミド結合部位に由来する3400cm⁻¹（N-H伸縮振動）、1650cm⁻¹（C=O伸縮振動）及び1350cm⁻¹（C-N伸縮振動）を原薬の特徴的吸収帯と考えており、流動パラフィンに由来する吸収はこれらの検出を妨害するものではない。また、原薬はステロイド骨格内にラクタム構造を有しており、ラクタムに由来する吸収がどの波数に認められるかについては確認していないが、ラクタムはN-H伸縮振動により3200cm⁻¹付近に強い吸収及びC=O伸縮振動により1650cm⁻¹付近（環が6員環以上の場合）に吸収が、それぞれ認められることが知られていることから、これらの吸収帯も流動パラフィンに由来する吸収により妨害を受けるものではないと考えている。さらに、原薬の確認試験は、既に化学構造が確認された標準物質のスペクトルと比較する方法であることから、原薬の特性基に由来する吸収のみを確認するものではなく、物質固有のスペクトルパターンを示す指

紋領域までを比較した上で、同定を行うものである。したがって、ペースト法を用いても、流動パラフィンにより確認が困難となる原薬の特徴的吸収帯は極めて限定的であり、かつ、標準物質のスペクトルとの比較による試験方法であることから、原薬の同定は十分に可能と考える。なお、原薬の規格及び試験方法で逆相分離によるHPLCを含量に設定していることから、含量によっても原薬の確認が行われることになる。

さらに、原薬は催奇形性を有することから、その取扱い方法を厳密に管理する必要があり、曝露の危険性がより少ないペースト法を採用した。

機構は、IR 測定において、KBr 錠剤法では試料調製を開放系で実施することで、粉末の飛散が考えられることから、試験者の安全性の面から好ましくないため、ペースト法を採用することはやむを得ないとする。

以上より、機構は、提出された資料に基づき本薬の品質について審査を行った結果、特段の問題は見られないと判断した。また、提出された安定性試験成績から、製剤の貯法及び有効期間を室温で4年間とすることは妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 5 α 還元酵素 (AR) 阻害作用 (*in vitro*)

①ヒト5ARに対する阻害作用 (添付資料4.2.1.1.1)

本薬及び類薬であるフィナステリドの遺伝子組換えヒト5ARに対する阻害作用を検討した。本薬のヒト1型及び2型5ARに対する50%阻害濃度 (IC₅₀値) は、それぞれ0.7及び0.05nMであり、フィナステリドでは、それぞれ81.0及び0.16nMであった。

②ヒト5AR阻害における見かけの二次反応速度定数 (添付資料4.2.1.1.1)

本薬及びフィナステリドの遺伝子組換えヒト5ARに対する阻害様式及び見かけの二次反応速度定数 (k_3/K_i 値) を検討した。本薬及びフィナステリドはヒト1型及び2型5ARに対して時間依存的な阻害作用を示し、 k_3/K_i 値は、それぞれ 1.8×10^5 及び $6.8 \times 10^5 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ であり、フィナステリドでは、それぞれ 4.0×10^3 及び $2.7 \times 10^5 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ であった。

③ラット5ARに対する阻害作用 (添付資料4.2.1.1.2)

本薬及びフィナステリドの遺伝子組換えラット5ARに対する阻害作用を検討した。本薬及びフィナステリドはラット1型5ARに対してMichaelis-Mentenの式に従った基質との競合的阻害作用を示し、本薬及びフィナステリドの阻害定数 (K_i 値) は、それぞれ0.3及び5.4nMであった。一方、ラット2型5ARに対して本薬及びフィナステリドは時間依存的な阻害作用を示し、本薬及びフィナステリドの K_i 値は、それぞれ0.2及び0.5nMであった。また、本薬及びフィナステリドの k_3/K_i 値は、それぞれ 2.0×10^7 及び $2.2 \times 10^6 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ であった。

④サル前立腺5ARに対する阻害作用 (添付資料4.2.1.1.3)

アカゲザル前立腺より調製した5ARに対する本薬の阻害作用を検討した。本薬はアカゲザ

ル前立腺5ARに対して時間依存的な阻害作用を示し、 K_i 値は2.8nMであり、 k_3/K_i 値は $7.8 \times 10^5 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ であった。

2) 5AR阻害作用 (*in vivo*) (添付資料4.2.1.1.4)

雄 SD ラット (体重 200~225g) を去勢し、4 日後に本薬 10mg/kg あるいはフィナステリド 72mg/kg を経口投与した (n=8)。投与 1、2、4、6、24、48 及び 96 時間後にと殺して前立腺腹葉及び血液を採取した。と殺 30 分前に基質としてテストステロンを 5mg/kg 皮下投与し、組織中及び血清中の DHT 濃度をラジオイムノアッセイにより測定した。本薬は媒体群に比して投与 1 時間後から前立腺組織中 DHT 濃度を有意に低下させ、その作用は投与 96 時間後まで持続した。フィナステリドも投与 1 時間後から前立腺組織中 DHT 濃度を低下させたが、その作用は 24 時間以降には消失した。血清中 DHT 濃度はいずれの被験物質の投与によっても有意な変化を示さなかったものの、低下傾向を示した。

3) 前立腺重量の低下作用

①ラットの前立腺重量に対する作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

雄 SD ラット (体重約 390g) に本薬 (0.01、0.1 及び 1mg/kg/日) あるいはフィナステリド (0.0705、0.705 及び 7.05mg/kg/日 : mol 量換算で本薬 0.1、1 及び 10mg/kg/日に相当) を 14 日間経口投与した (n=8)。14 日目の薬物投与 6 時間後にと殺し、前立腺を摘出して前立腺重量を測定し、前立腺重量を 30%低下させる用量 (ED_{30} 値) を算出した。本薬は媒体群に比して 0.01mg/kg/日以上で前立腺重量を低下させ、その ED_{30} 値は 0.19mg/kg/日であった。また、フィナステリドは 0.0705mg/kg/日以上で前立腺重量を低下させ、その ED_{30} 値は 4.0mg/kg/日であった。

②ラットの前立腺腹葉、精囊、右精巣、肝臓及び副腎重量に対する作用 (添付資料 4.2.1.1.6)

雄 SD ラット (体重 200~225g) に本薬 (1、10 及び 100mg/kg/日) あるいはフィナステリド (0.7、7.2 及び 72mg/kg/日) を 14 日間経口投与し、15 日目にと殺した。前立腺腹葉、精囊、右精巣、肝臓及び副腎を摘出し、器官重量を測定した後、組織学的評価を行った (n=8)。本薬は 1mg/kg/日で前立腺重量を約 50%低下させ、その作用は 10 及び 100mg/kg/日でも同程度であった。フィナステリドは 0.7、7.2 及び 72mg/kg/日で用量依存的な前立腺重量の低下作用を示し、72mg/kg/日で約 60%低下させた。本薬は、フィナステリドと同様に精囊重量を約 60%低下させたが、精巣、肝臓、副腎の重量及び体重には 100mg/kg/日でも影響を示さなかった。なお、いずれの器官においても組織学的変化は認められなかった。

③去勢ラットにおけるテストステロン誘発前立腺重量増加の抑制作用 (添付資料 4.2.1.1.6)

未成熟雄 SD ラット (体重 75~80g) を 6~7 週齢で去勢し、1 週間後から本薬 (0.1、1 及び 10mg/kg/日) (n=8) あるいはフィナステリド (10mg/kg/日) (n=24) を 7 日間経口投与した。毎日の薬物投与 4 時間後にテストステロン (40 μ g/kg/日) を皮下投与した。薬物投与開始後 8 日目にと殺し、摘出した前立腺腹葉及び精囊の器官重量を測定した。テストステロン処置により、前立腺及び精囊の重量は有意に増加した。本薬は 1 及び 10mg/kg/日で、テストステロン処置による前立腺及び精囊の重量増加を媒体群に比して有意に抑制し、両用量での抑制作用は同程度であった。また、本薬 1mg/kg/日での抑制作用はフィナステリド 10mg/kg/日での作用と同程度であった。

4) DHT及びテストステロン濃度に対する作用

①前立腺組織中の DHT 及びテストステロン濃度に対する作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

雄 SD ラット (体重約 390g) に本薬 (0.01、0.1 及び 1mg/kg/日) あるいはフィナステリド (0.0705、0.705 及び 7.05mg/kg/日 : mol 量換算で本薬 0.1、1 及び 10mg/kg/日に相当) を 14 日間経口投与した。14 日目の薬物投与 6 時間後にと殺し、前立腺を摘出し、前立腺組織中の DHT 及びテストステロン濃度をラジオイムノアッセイにより測定した。本薬は用量依存的に前立腺組織中 DHT 濃度を低下させ、0.1mg/kg/日以上用量で媒体群に比して有意差が認められた。また、フィナステリドも用量依存的に前立腺組織中 DHT 濃度を低下させ、すべての用量で媒体群に比して有意差が認められた。

本薬は用量依存的に前立腺組織中テストステロン濃度を増加させ、0.1mg/kg/日以上用量で媒体群に比して有意差が認められた。また、フィナステリドも同様に前立腺組織中テストステロン濃度を上昇させ、7.05mg/kg/日の用量で媒体群に比して有意差が認められた。

②血清中の DHT 及びテストステロン濃度に対する作用 (添付資料 4.2.1.1.5)

雄 SD ラット (体重約 390g) に本薬 (0.01、0.1 及び 1mg/kg/日) あるいはフィナステリド (0.0705、0.705 及び 7.05mg/kg/日 : mol 量換算で本薬 0.1、1 及び 10mg/kg/日に相当) を 14 日間経口投与した。14 日目の薬物投与 6 時間後にと殺し、採血を行った。血清中の DHT 及びテストステロン濃度はラジオイムノアッセイにより測定した。本薬は用量依存的に血清中 DHT 濃度を低下させ、1mg/kg/日の用量で媒体群に比して有意差が認められた。また、フィナステリドも用量依存的に血清中 DHT 濃度を低下させ、7.05mg/kg/日の用量で媒体群に比して有意差が認められた。

本薬及びフィナステリドは、血清中テストステロン濃度に有意な影響を示さなかった。

5) 代謝物のヒト 5AR 阻害作用

本薬のヒト血清中主代謝物 (4'-水酸化体、6 β -水酸化体、1,2-二水素化体) 及び *in vitro* 代謝試験において産生される代謝物 (15 α -水酸化体) について、組換えヒト 1 型 5AR、2 型 5AR に対する阻害作用を検討した。6 β -水酸化体、4'-水酸化体及び 15 α -水酸化体はいずれも時間依存的阻害作用を示し、1 型及び 2 型 5AR に対する 6 β -水酸化体の k_3/K_i 値は本薬未変化体と同程度であった。4'-水酸化体は 1 型及び 2 型 5AR に対して本薬未変化体の約 1/10、15 α -水酸化体は 1 型 5AR に対して約 1/700、2 型 5AR に対して約 1/30 の k_3/K_i 値を示した。1,2-二水素化体は本薬未変化体と異なり時間依存的阻害作用を示さなかった。1 型及び 2 型 5AR に対する 1,2-二水素化体の IC_{50} 値は本薬と同程度であった。

(2) 副次的薬理試験

1) 各種受容体及び酵素に対する作用

①ステロイド代謝系に対する影響 (添付資料 4.2.1.1.1)

ステロイドホルモン合成系酵素の一つである 3 β -hydroxy- Δ^5 -steroid dehydrogenase/3-keto- Δ^5 -steroid isomerase (3 β -HSD) 及び胆汁酸合成系酵素の一つである 3 β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid oxido-reductase (C₂₇-HSD) に対する本薬の阻害作用を検討した。3 β -HSD 及び C₂₇-HSD に対する本薬の IC_{50} 値は、それぞれ 1.1×10^{-5} 及び 1.0×10^{-5} M 以上であり、本薬の両酵素に対する阻害作用は弱かったことから、本薬は 3 β -HSD 及び C₂₇-HSD に作用しないことが示唆された。

②性ホルモン受容体に対する親和性 (添付資料 4.2.1.1.1)

ラット前立腺由来のアンドロゲン受容体、ウシ子宮由来のエストロゲン及びプロゲステロン受容体とそれぞれの特異的リガンドの結合に対する本薬 (10^{-9} 、 10^{-7} 及び 10^{-5} M) の作用を検討した。本薬の最高濃度である 10^{-5} M においてもアンドロゲン、エストロゲン及びプロゲステロン受容体結合に対する阻害作用は認められなかったことから、本薬はアンドロゲン受容体を含む性ホルモン受容体に親和性を示さないことが示唆された。

③各種受容体、イオンチャネル、再取り込み部位及び細胞内情報伝達系に関与する酵素あるいは受容体への親和性 (添付資料 4.2.1.1.1)

イオンチャネル、モノアミン再取り込み部位及び細胞内情報伝達系に関与する酵素あるいは受容体と、それらの特異的リガンドとの結合に対する本薬 (10^{-9} 、 10^{-7} 及び 10^{-5} M) の阻害作用を検討した。本薬は最高濃度である 10^{-5} M においても阻害作用は認められなかったことから、本薬はイオンチャネル、モノアミン再取り込み部位及び細胞内情報伝達系に関与する酵素あるいは受容体に親和性を示さないことが示唆された。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する影響 (添付資料 4.2.1.3.1)

本薬を 11、33 及び 112mg/kg の用量で雄 Han Wistar ラットに経口投与しても一般症状に対して影響を示さなかった (n=3)。また、本薬を 11、30 及び 100mg/kg の用量で雄ビーグル犬に経口投与しても一般症状に対して影響を示さなかった (n=2)。

2) 心血管系に対する影響

①In vivo 試験 (添付資料 4.2.1.3.2)

本薬を 2.5、7.5 及び 25mg/kg の用量で覚醒雄ビーグル犬に経口投与しても動脈圧、心拍数及び心電図に対して影響を示さなかった (n=2)。

②In vitro 試験 (添付資料 4.2.1.3.3)

本薬は 0.4 及び 1.2 μ g/mL の濃度においてビーグル犬の単離プルキンエ線維の活動電位に対して影響を示さなかった。3.3 μ g/mL では活動電位持続時間 (APD₆₀ 及び APD₉₀) の短縮及び最大脱分極速度の低下が認められたが、これらの作用に頻度依存性は認められなかった。

3) 呼吸器系に対する影響 (添付資料 4.2.1.3.2)

本薬を 2.5、7.5 及び 25mg/kg の用量で覚醒雄ビーグル犬に経口投与しても呼吸数に対して影響を示さなかった (n=2)。

<審査の概要>

機構は、ラットの前立腺重量に対する作用において、本薬 0.01、0.1 及び 1mg/kg/日投与で前立腺組織中の DHT 濃度は用量依存的に低下しているが、前立腺重量については用量相関が認められていない理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。5AR 阻害作用を介して用量依存的な DHT 濃度低下作用を示したにもかかわらず、本薬の前立腺重量低下作用が同様の用量依存性を示さない理由としてテストステロンの関与が考えられる。テストステロンはアンドロゲン受容体に対して DHT と同程度の親和性で結合する一方で、DHT と同程度にアンドロゲン受容体を介する遺伝子転写活性を増加させるのに DHT の 10 倍程度の濃度を必要とすることから、DHT よりも

弱いアンドロゲンと考えられている。また、DHT が産生されない 5AR 遺伝子ノックアウトマウス（雄）（2 型又は 1 及び 2 型の両方のノックアウト）においては代償的にテストステロン濃度が上昇しており、出生時に雄性化が認められ、正常マウスより小さいものの前立腺や精嚢が形成されることから、テストステロンがアンドロゲン作用を有することが示されている。したがって、本薬は 5AR 阻害作用を介して効力の強いアンドロゲンである DHT の前立腺組織中濃度を低下させることによって前立腺重量を減少させるが、5AR 阻害作用の結果としてテストステロン濃度は逆に上昇し、前立腺重量を維持する方向に働くため、前立腺重量は本薬の投与前に比べてある程度低下したレベルで留まり、用量依存的な重量低下作用を示さないと推測される。

機構は、申請者の回答を了承した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）吸収（添付資料 4.2.2.2.1/ref～4.2.2.2.21）

1) 経口投与

①単回投与

雌雄マウスに本薬 1、10、100、200 及び 500mg/kg/日を単回経口投与した時の血清中本薬濃度の最高濃度（以下、 C_{max} ）及び投与後 0 時間から無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積（以下、 $AUC_{0-\infty}$ ）は、投与量増加の割合を下回って増加し、各投与量群での曝露量は雌雄で同程度であった。また、血清中未変化体の最高濃度到達時間（以下、 t_{max} ）の平均値は 8～12 時間、消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）の平均値は 42.5～62.6 時間であり、本薬の吸収及び消失は緩やかであると考えられた。雄ラットに本薬 2 及び 500mg/kg、並びに本薬の 3H -標識体 10mg/kg を単回経口投与した時、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量増加に伴い増加した。また、本薬 2、10 及び 500mg/kg 単回経口投与時の血清中未変化体の t_{max} の平均値は 7.49、7.49 及び 31.2 時間、 $t_{1/2}$ の平均値は 15.8、21.5 及び 35.9 時間であり、投与量増加に伴い延長した。一方、バイオアベイラビリティは 58、33 及び 7% であり、投与量増加と共に低下した。雄イスに本薬の ^{14}C -標識体 0.5 及び 50mg/kg を単回経口投与した時、ラットと同様に、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ は投与量増加に伴い延長し、バイオアベイラビリティは投与量増加と共に低下した。また、放射能の AUC が未変化体よりも大きいことから、血清中放射能の一部は代謝物であると考えられた。

②反復投与

雌雄マウスに本薬 1、10、100、200 及び 500mg/kg/日を 82 日間経口投与した時、最終投与 24 時間後の血清中未変化体濃度の平均値は、投与 1 日目より 2.9～10.4 倍に増加した。雄マウスに本薬 0.5mg/kg を 60 日間経口投与した時、投与 24 時間後の血清中未変化体濃度の比較より、0.5mg/kg/日群では投与 31 日に定常状態に達したと考えられた。雄ラットに 2 及び 500mg/kg/日、雌ラットに 2 及び 100mg/kg/日を 30 日間経口投与した時、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量増加の割合を下回って増加し、2mg/kg/日群の雌の曝露量は雄よりも大きく、雌の $t_{1/2}$ は雄よりも長かった。また、雄ラットに本薬 0.5 及び 50mg/kg/日を 60 日間経口投与した時の投与 24 時間後の血清中未変化体濃度推移より、両投与群とも投与 8 日には定常状態に達した

と考えられた。雌雄ラットに本薬 0.5mg/kg/日を 90 日及び 50mg/kg/日を 35 日投与した後、投与 36 日に 250mg/kg/日に増量し 90 日間経口投与した時、投与 90 日の未変化体及び 4'-水酸化体濃度は投与量増加の割合を下回って増加し、曝露量の増加は雌の方が雄よりも大きかった。また、血清中には未変化体よりも低い濃度で 4'-水酸化体が存在することが示された。雌雄イヌに本薬 1、10 及び 100mg/kg/日を 7 日間経口投与し、その後それぞれ 0.5、5 及び 50mg/kg/日を 26 週間経口投与した時、投与 30 日には定常状態に達したと考えられた。定常状態での血清中未変化体濃度は 0.5 及び 5mg/kg/日群では投与量増加にほぼ比例して、5 及び 50mg/kg/日群では投与量増加の割合を下回って増加した。

2) 静脈内投与

雄ラットに本薬 ^{14}C -標識体 1mg/kg、雄イヌに本薬 ^{14}C -標識体 0.1mg/kg を単回静脈内投与した時、 $t_{1/2}$ は 16.3 及び 39.5 時間、クリアランス（以下、CL）は 348 及び 5.00mL/h/kg、定常状態の分布容積（以下、 V_{dss} ）は 6,055 及び 639mL/kg であった。また、胆管カニキュレーション処置をした雄ラット及び雄イヌに本薬 ^{14}C -標識体を投与した時の $t_{1/2}$ は、無処置の雄ラット及び雄イヌと同程度であった。雌雄サルに本薬 3mg/動物/日を 7 日間静脈内投与した時、投与 1 日の CL は雌雄それぞれ 534 及び 830mL/h、 V_{dss} は 25,720 及び 29,553mL であった。また、投与 7 日の曝露量は投与 1 日より大きかった。

3) 経皮投与

雄ウサギに本薬 0.1、2、20 及び 40mg/kg を約 8 時間経皮投与した時、いずれの投与量群でも血清中に未変化体が確認され、投与 24～48 時間後に C_{max} を示した。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量増加の割合にほぼ比例して増加し、2、20 及び 40mg/kg 投与時の $t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 19.5、87.4 及び 79.8 時間であった。

(2) 分布（添付資料 4.2.2.3.1～4.2.2.3.3）

1) 臓器・組織内濃度

雄有色マウスに本薬 ^{14}C -標識体 3.3mg/kg/日を単回経口投与した時の組織内放射能分布について全身オートラジオグラフィーにより検討された。組織内放射能は大部分が最初の測定時点（投与 8 時間後）で最大となった後、投与 336 時間後においても大部分の組織内放射能は定量可能（定量下限：0.02 $\mu\text{g eq/g}$ ）であり、緩やかに消失した。組織内放射能は、消化管内容物を除き、副腎髄質及び副腎皮質で高く、次いで胆嚢内容物、脾臓、肝臓、鼻粘膜、鼠径部脂肪、褐色脂肪での放射能が他の組織より高かった。本薬の 7 日間反復投与後の組織内放射能分布についても、単回投与時と同様に広範に分布した。反復投与後の組織内放射能は、ほとんどの組織で単回投与時の 4 倍以内であったが、副腎髄質及び消化管内容物等で単回投与時よりも低く、また精巣、骨、水晶体及びブドウ膜の一部の時点では単回投与時の 6 倍以上であった。

雄ラットに本薬 ^3H -標識体 2mg/kg を単回経口投与した時、投与 3～6 時間後には消化管内容物及び副腎で組織内放射能が高く、投与 6～24 時間後の組織内放射能は一定であったが、投与 14 日後にはいずれの組織でも定量下限未満であった。

2) 蛋白結合及び血球移行

雌雄ラット及び雄イヌの血漿に本薬 ^3H -標識体の 24.4～16,000ng/mL を添加し、37℃で 90 分間インキュベートした時の放射能の *in vitro* 血漿蛋白結合率が検討され、血漿蛋白結合率は

いずれの濃度でも 99.5%超であった。

雌雄ラット及び雄イヌの血液に本薬³H-標識体の 11.3～16,000ng/mL を添加した時の放射能の血液／血漿比は、雄ラットで 1.38 以上であり、血漿中よりも血球中に分布したが、雌ラット及び雄イヌでは 0.80～1.05 であり、血球中よりも血漿中に分布した。(ヒト生体試料に関する成績は、「(i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要 (2) 臨床薬理」の項参照)。

なお、本申請の適応症は前立腺肥大症であり、男性のみの適用であること、女性に対しては禁忌であることから、胎盤・胎児への移行試験は実施されなかった。

(3) 代謝 (添付資料 4.2.2.4.1～4.2.2.4.15)

1) 血清中代謝物

雄マウスに本薬 0.5 及び 250mg/kg/日を 60 日間反復経口投与した時の血清中には主に未変化体が高濃度 (0.5 及び 250mg/kg/日群でそれぞれ 273 及び 11,969ng/mL)、4'-水酸化体が低濃度 (それぞれ 0.12 及び 6.57ng/mL) 検出された。また、250mg/kg/日を 104 週間経口投与した時の血清中には 1,2-二水素化体及び 6,4'-二水酸化体がわずかに検出された。雄ラットに本薬 0.5 及び 50mg/kg/日を 89 及び 104 週間経口投与した時の血清中には 4'-水酸化体、6,4'-二水酸化体、6-水酸化体、15-水酸化体及び 1,2-二水素化体が検出された。雄イヌに本薬¹⁴C-標識体 0.5mg/kg を単回経口投与した時の血清中放射能の 90%以上は未変化体であり、その他に 1 種類の代謝物が検出された。また、本薬 0.5 及び 10mg/kg/日を 60 日間経口投与した時の血清中には主に未変化体が高濃度 (0.5 及び 10mg/kg/日群でそれぞれ 2,380 及び 19,488ng/mL)、4'-水酸化体が低濃度 (それぞれ 0.17 及び 2.04ng/mL) 検出され、6,4'-二水酸化体及び 1,2-二水素化体も確認された。(代謝物の薬理活性については、「(i) 薬理試験成績の概要 (1) 効力を裏付ける試験」の項参照)

2) 糞中代謝物

雄マウスに本薬 0.5 及び 250mg/kg を 60 日間反復投与した際、糞中には主に未変化体が検出され、代謝物も複数検出された。雄ラットに本薬¹⁴C-標識体の 10mg/kg を単回経口投与後の糞中には主に未変化体が存在し、未変化体及び代謝物の合計 (72.2%、うち未変化体 57.8%) は糞中総排泄率 (75.4%) と同程度であった。雄ラットに本薬 0.5 及び 50mg/kg/日を 60 日間経口投与後の糞中には主に未変化体が存在し、4'-水酸化、6-水酸化等を経たと考えられる複数の代謝物が検出された。雄イヌに本薬 0.5 及び 10mg/kg/日を 60 日間反復経口投与した時、糞中には未変化体及び複数の代謝物が検出された。

3) 胆汁中代謝物

雄イヌ (胆管カニュレーション処置) に本薬¹⁴C-標識体の 0.1mg/kg を単回静脈内投与した時、投与 6 時間後から 168 時間後までの累積胆汁中排泄率は投与量の 12.4%であった。胆汁には主に未変化体が検出され (胆汁中放射能の 35.9%)、未変化体よりも高い極性の代謝物も複数検出された。雄ラット (胆管カニュレーション処置) に本薬¹⁴C-標識体の 1mg/kg を単回静脈内投与した時の胆汁中排泄率及び胆汁中の未変化体割合は雄イヌへの投与時と大きな違いはみられなかった。

4) 肝薬物代謝酵素に及ぼす影響

雌雄ラットに本薬 2、10 及び 500mg/kg/日（雄）及び 2、10 及び 100mg/kg/日（雌）を 32 日間、並びに 10、50 及び 500mg/kg/日（雄）及び 2.5、12.5 及び 30mg/kg/日（雌）を 26 週間経口投与した時の総 CYP 含量、CYP1A 活性、CYP2B 活性、CYP3A 活性及び NADPH チトクローム P450 還元酵素（REDC）活性を検討したところ、雄 2mg/kg/日群の総 CYP 含量、雄 500mg/kg/日群の CYP2B 活性及び雄 500mg/kg/日群の REDC 活性は、媒体群の 1.3～1.5 倍に増加し、雌 100mg/kg/日群の CYP3A 活性が媒体群の 2.4 倍増加し、雌 2.5mg/kg/日群の総 CYP 含量が 1.3 倍増加したが、その他の活性については各投与群でほとんど影響を及ぼさなかった。

雌雄イヌに本薬 0.5、5 及び 50mg/kg/日を 26 週間経口投与した時、雌雄の 50mg/kg/日群の CYP3A 活性が投与量増加に伴い媒体群の 65～87%に減少したが、その他は、各用量群で、総 CYP 含量、CYP1A 活性、CYP2B 活性、CYP3A 活性及び REDC 活性に影響は認められなかった。

(4) 排泄（添付資料 4.2.2.5.1～4.2.2.5.5）

1) 尿糞排泄

雄イヌに本薬 ^{14}C -標識体 0.5 及び 50mg/kg を単回経口投与した時、主排泄経路は糞中であり、投与 15 日後までの回収放射能は、糞中では 79.2 及び 86.3%、尿中には 1.8 及び 0.1%であった。また、本薬 0.1mg/kg を単回静脈内投与した時、主排泄経路も糞中であり、回収放射能（投与量に対する割合、以下同様）は、糞中では 62.4%（投与 15 日後まで）、尿中には 0.6%（投与 14 日後まで）であった。雄ラットに本薬 ^{14}C -標識体 10mg/kg を単回経口投与した時、投与 192 時間後までの総回収放射能（約 98%）のうち、糞中には 75.4%、尿中には 0.4%であった。

2) 胆汁排泄

雄イヌ（胆管カニュレーション処置）に本薬 ^{14}C -標識体 0.1mg/kg を単回静脈内投与した時の、放射能は胆汁中に 24.2%（投与 504 時間後まで）、糞中に 65.6%（投与 552 時間後まで）排泄され、放射能の尿中排泄率は 1%未満であった。また、雄ラット（胆管カニュレーション処置）に本薬 ^{14}C -標識体の 1mg/kg を単回静脈内投与した時も雄イヌへの投与時と大きな違いはみられなかった。

なお、本申請の適応症は前立腺肥大症であり、男性のみの適用であること、女性に対しては禁忌であることから、授乳動物での乳汁移行試験は実施されなかった。

(5) 薬物動態学的相互作用（添付資料 4.2.2.6.1）

雄イヌに、試験 1 日及び 30 日に本薬 0.1mg/kg を静脈内投与し、CYP3A 及び P-糖蛋白質（Pgp）の基質であるベラパミルを試験 28 日から 5mg/kg で 3 日間経口投与した時、本薬単独投与時及びベラパミル併用時における $C_{\max}$ は 181 ± 19.1 及び $184 \pm 7.80 \text{ ng/mL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $15,421 \pm 1427$ 及び $17,063 \pm 2,374 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 39.5 ± 13.5 及び 27.2 ± 5.10 時間であり、ベラパミルの併用による本薬の薬物動態への影響は低いと考えられた。

＜審査の概要＞

機構は、非臨床薬物動態試験成績より、本薬の吸収は緩やかで、体内に広く分布し、緩やかに消失することが示されたと考える。また、血清中未変化体濃度の増加の割合が投与量増加の割合を下回っていたこと、及び用量の増加に伴いバイオアベイラビリティが低下することについて、申請者は、本薬が難水溶性化合物であり、高用量群では消化管内で完全に溶解しなかったことに起因すると説明した。また、申請者は、胆管カニュレーション処置したラットの $t_{1/2}$ が無処置群と同程度であったことから、腸肝循環の寄与は小さいと考えられると説明した。

機構は、本薬は長い消失半減期を有すること、雄マウスへの本薬 ^{14}C -標識体の単回及び反復投与時には投与 336 時間後も大部分の組織に本薬が分布しており、副腎や脾臓等に比較的高く分布していること等から、本薬の蓄積性との関連が考えられる毒性が発現していないか説明した上で、ヒトに長期投与した際に懸念される有害事象について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。副腎については、イヌの 53 週間経口投与毒性試験のみで副腎皮質細胞肥大がみられているものの、高濃度での長期曝露による視床下部一下垂体一性腺／副腎軸を介したホルモン状態及びステロイド産生組織の生理的変動に起因するものとする。また、脾臓については、ラット及びイヌの長期反復経口投与毒性試験で組織学的異常は認められておらず、本薬の長期投与によっても影響を及ぼさないと考える。一方、本薬の蓄積性との関連が考えられる所見として、ラット及びイヌで投与 2 週以降より中枢神経系の変化（自発運動低下、協調運動性失調、振戦あるいは痙攣等）が認められたが、関連する器官・組織の病理組織学的変化も伴わず、非特異的反応と考えられた。また当該変化がみられたときの血清中未変化体濃度はラットで 17,000ng/mL 以上、イヌで 12,600ng/mL 以上とヒト（臨床用量の定常状態における血清中濃度（ C_{ss} ）：約 45ng/mL）よりも高かった。一方、本薬 52 週間投与が行われた国内第Ⅱ相試験（ARI30016 試験）及び第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）において、中枢神経系の有害事象はプラセボ群と本薬群で同程度であった。また、ヒトに長期投与した際に臨床的に問題となる中枢神経系への影響は示唆されなかったことから、非臨床試験で懸念された本薬の蓄積性との関連が考えられる有害事象は臨床的には発現しないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

（iii）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）単回投与毒性試験（添付資料 4.2.3.1.1～4.2.3.1.3）

雌雄マウス及び雌雄ラットでの単回経口投与における、概略の致死量はそれぞれ 2,000 mg/kg 超及び 1,500mg/kg 超と判断された。

イヌでは 8 日間反復経口投与試験の結果より外挿され、概略の致死量は雌雄いずれも 100mg/kg 超と推定された。

（2）反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット（5 及び 26 週間）、イヌ（26 及び 53 週間）が実施された。

本薬は特に記載がない限り、0.5% (w/w) ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) に懸濁して強制経口投与された。

本薬の血清中未変化体の曝露量 (C_{24} 又は C_{ss}) について、ラットでは 10mg/kg/日以下、イヌでは 26 週間投与試験の 5mg/kg/日以下では投与量にほぼ相関して増加したが、それ以上では投与量の増加量を下回り、投与 4 週までに定常状態に達した。曝露量はラットで雌が雄より高く、イヌにおいて性差はみられなかった。ラット 26 週間投与試験の高用量群 (雌) 及びイヌの高用量群 (雌雄) では、投与終了後 (ラット: 4 週間、イヌ: 7 週間) においても血清中未変化体が検出された。

ラット及びイヌにおいて、本薬の血清中未変化体濃度 (C_{24}) が約 15,000~18,000ng/mL を超えたとき、死亡につながる一般状態の悪化 (振戦、虚脱、不安定歩行、自発運動低下等) がみられた。ほとんどの本薬投与群で生殖器への影響として、雄で前立腺、精囊及び精巣上体の萎縮、前立腺分泌物減少等、雌で子宮及び卵巣の萎縮、性サイクルの異常 (発情休止)、子宮内膜過形成等が認められ、本薬の薬理作用 (5 α 還元酵素阻害によるテストステロンの DHT 変換阻害) によると判断されている。その他の毒性所見として、ラットでは体重増加抑制、肝重量増加が、イヌでは肝細胞・下垂体前葉細胞・甲状腺濾胞上皮細胞の肥大等がみられた。当該毒性所見に基づく無毒性量は、ラットでは雄 50mg/kg/日、雌 30mg/kg/日 (26 週間)、イヌでは雌雄とも 3mg/kg/日 (53 週間) であった。ラットの無毒性量における血清未変化体の曝露量 (C_{ss}) は、本薬の臨床投与量 (0.5mg/日) 投与時の C_{mss} の雄で約 16 倍及び雌で約 83 倍であった。同様に、イヌ血清未変化体の曝露量 (C_{24}) については、雄で約 104 倍及び雌で約 181 倍であった。

1) ラット 5 週間反復経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2.1/ref 及び 4.2.3.2.2)

対照群は注射用水及び媒体 (0.1% Tween80/PEG400) を投与、本薬投与群は雄性ラットでは 2、10 及び 500mg/kg/日、雌性ラットでは 2、10 及び 100mg/kg/日を強制経口投与 (10 匹/群) した結果、雌 100mg/kg/日群で一般状態が悪化したため、31 日目で投与を終了した。雄 500 mg/kg/日群で円背位、摂餌量減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 高値、雌 100mg/kg/日群で肝重量増加、10mg/kg/日以上で雄で肝重量増加、雌で体重増加抑制、摂餌量減少等が媒体対照群に比べて有意な変化としてみられた。本薬投与群で胃粘膜上皮の変性・過形成、固有層で好酸球及びリンパ球浸潤等がみられたが、注射用水対照群では認められないこと、本薬投与群で用量相関性がなく、媒体対照群でも同様の所見が認められたことから、これらの変化は媒体の影響と判断されている。雄の前立腺重量低値は投与終了 2 週間後においても回復がみられなかった。肝重量増加については本薬の影響ではなく媒体の影響と考察され、無毒性量は雄 10mg/kg/日、雌 2mg/kg/日と判断された。

2) ラット 26 週間反復経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2.3)

雄性ラットに 0、10、50 及び 500mg/kg/日、並びに雌性ラットに 0、2.5、12.5 及び 30mg/kg/日を投与 (20 匹/群) した結果、雄 500mg/kg/日群で一般状態悪化のため、20 匹中 2 匹が切迫と殺 (投与 18 及び 43 日目) され、1 匹が休薬された (投与 44~56 日目)。雄 500mg/kg/日群の生存例では体重増加抑制、摂餌量減少及び肝重量増加が認められた。雄の前立腺の重量低値及び分泌物減少、雌の子宮重量低値、性サイクルの異常 (発情休止) については投与終了

4 週間後においても回復がみられなかった。無毒性量は雄 50mg/kg/日、雌 30mg/kg/日と判断された。

3) イヌ 26 週間反復経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2.4)

雌雄ビーグル犬に 0、0.5、5 及び 50mg/kg/日に投与 (4 匹/群、定常状態に早く到達させるために投与開始 1 週間は本薬をそれぞれ倍量投与) した結果、50mg/kg/日群で一般状態悪化のため、雄 1 匹が切迫と殺 (投与 21 日目) され、生存例については投与 21 日目以降、1~5 回、最長 14 日間の休薬を行った。雌雄 50mg/kg/日群で甲状腺 C 細胞過形成が認められた。雄 50mg/kg/日群の甲状腺 C 細胞過形成、前立腺の重量低値及び分泌物減少、並びに精巢上体管上皮の空胞化は投与終了 7 週間後においても回復が認められなかった。無毒性量は雌雄いずれも 5mg/kg/日と判断された。

4) イヌ 53 週間反復経口投与試験 (添付資料 4.2.3.2.5)

雌雄ビーグル犬に 0、0.5 及び 3mg/kg/日 (4 匹/群)、並びに 50mg/kg/日 (6 匹/群) に投与 (定常状態に早く到達させるために投与開始 1 週間は本薬をそれぞれ倍量投与) した結果、50mg/kg/日群の 3 匹で一般状態悪化がみられたため、投与 21~27 日に休薬、投与 43 日に 10mg/kg/日に減量された。雌 50→10mg/kg/日群で一般状態悪化のため、各 1 匹が切迫と殺及び休薬 (投与 291~314 日目) された。

50→10mg/kg/日群雄で肝重量増加、雌で甲状腺重量増加、雌雄 3mg/kg/日以上で肝細胞肥大、本薬投与群で下垂体前葉色素嫌性細胞肥大、副腎皮質細胞の肥大及びリポフスチン様色素沈着、甲状腺の重量増加及び濾胞上皮細胞空胞化、雌で乳腺の肥大及び分泌物増加等が認められた。これらの所見は、投与終了 7 週間後までに回復又は回復傾向を示した。下垂体、副腎皮質及び甲状腺への影響は、本薬の薬理作用によるものであり、3mg/kg/日の肝細胞肥大は本薬の毒性ではない軽微な影響であると考察され、無毒性量は雌雄いずれも 3mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.2.1/ref、4.2.3.3.2.2 及び 4.2.3.3.2.3)

細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣細胞株を用いた染色体異常試験では、いずれも陰性と判断された。

ラットを用いた小核試験では、750mg/kg/日以上での雌で多染性赤血球数の有意な減少が認められたが、雌雄いずれも小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に影響はみられず、本薬は小核誘発性を示さないと判断された。

(4) がん原性試験

がん原性試験では、マウス及びラットを用いて、本薬を 0.5% (w/w) HPMC に懸濁して強制経口投与により実施された。本薬の投与量は、反復投与毒性試験の結果を基に設定され、目標曝露量を維持するために適宜減量された。

1) マウスがん原性試験 (添付資料 4.2.3.4.1.2)

雌雄 B6C3F1 マウスに 0 (対照 1)、0 (対照 2)、5→3、50→35 (いずれも 22 週以降減量)、250 及び 500 (雄のみ) mg/kg/日 (60 匹/群) が経口投与された結果、雌で肝細胞腺腫の発現頻度増加が認められ、250mg/kg/日群では有意な差であった (0、5→3、50→35、250mg/kg/

日：6、8、9、15匹）。肝細胞腺腫について、前がん病変及び肝細胞がんの発生率に増加は認められず、B6C3F₁系マウスの文献背景値の2～50%（1990～1996年）（Toxicol Pathol;26:428-41,1998）の範囲内であるとして、本薬との関連性は低いと考察されている。非腫瘍性変化として、本薬投与群の雄で精嚢及び前立腺の小型化及び萎縮が用量相関性に認められた。

2) ラットがん原性試験（添付資料 4.2.3.4.1.3）

雌雄 Wistar ラットに、対照群として 0（対照 1）、0（対照 2）、本薬投与群として雄性ラットに 10→5→3→1.5、50→25→15→7.5（各投与期間：1～44 週、45～60 週、61～84 週、85～104 週）及び 500→350→175→105→53（投与期間：1～36 週、39～44 週、45～60 週、61～84 週、85～104 週、37～38 週は休薬）mg/kg/日、雌性ラットに 2.5→1.3→0.8（投与期間：1～44 週、45～60 週、61～104 週）、12.5→6.3 及び 30→15mg/kg/日（各投与期間：1～44 週、45～104 週）（以下、それぞれ低、中及び高用量群という。）が経口投与（60 匹/群）された。その結果、雄性ラットの高用量群で精嚢間細胞腫及び中用量以上で精嚢間細胞過形成の発現頻度増加、雌性ラットの中用量以上群で乳腺線維腫及び本薬投与群で子宮内膜間質ポリープの発現頻度減少がみられた。

精嚢間細胞腫及び精嚢間細胞過形成の用量相関性の増加については、次のとおり、高用量の本薬投与により、視床下部－下垂体－精嚢軸に影響して LH 濃度を上昇させたことによる二次的影響であると判断されている。①類薬（フィナステリド）のマウス 83 週間経口投与試験の高用量群でもみられており、DHT 低下に伴う二次的な LH 濃度の上昇に起因するとされている（Fundam Appl Toxicol;22:211-9,1994）。②雄性ラットへの 80 日間反復経口投与時ににおいて血清中 LH 濃度が投与前値に比較して約 2.7 倍に上昇している（添付資料 4.2.2.2.10）。

また、ヒトで当該所見が誘発される可能性については、循環 LH 量を上昇させる抗アンドロゲン薬、ドーパミン作動薬及びカルシウムチャネル拮抗薬等はラット精嚢間細胞腫の発現率を増加させるが、ラットに比較してヒトでは精嚢間細胞当たりの LH 受容体数が少なく（約 1/14）、感受性が低いことからヒトへの外挿性は低いとされており（Toxicol Pathol;22:179-86,1994 等）、このような可能性は低いと考察されている。投与終了時における中用量群の曝露量（C₂₄：雄 3,113ng/mL、雌 3,686ng/mL）は臨床投与量（0.5mg/日）の C_{ss} 約 69～82 倍であった。

非腫瘍性変化として、高用量群の雄で精嚢の萎縮又は変性及び水腫、精嚢上体での精子数減少、本薬投与群の雄で精嚢、前立腺、及び精嚢上体の小型化及び萎縮等が用量相関性に認められた。

（5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験ではラット及びウサギにより実施され、本薬は 0.5%（w/w）HPMC に懸濁して強制経口投与された。その他、サルによる静脈内投与試験が実施された。ラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、定常状態に早く到達させるため、本薬の高用量（維持用量の 1.6～4 倍）を単回投与後、維持用量が反復投与されている。ラットを用いた試験における本薬の血清中未変化体の曝露量についてはラット 26 週間反復経口投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.3）と同様の傾向

がみられた。

雄性ラット授胎能に関する試験では、受胎率及び交尾率低下、平均精子数減少が認められた。雌性ラット授胎能に関する試験では、胎児に外奇形が、胚・胎児発生に関する試験では、雄胎児で肛門生殖結節間距離の短縮、尿道下裂等が認められた。

1) 雄性ラット授胎能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1.1）

0、0.05、10、50 及び 500mg/kg/日（48 匹/群）を雄性ラットに交配前 3 週から 29～31 週間経口投与された。投与 3、6、12 及び 24 週目に未処置雌性ラットと交配し、投与 29～30 週目に各群 24～25 匹を剖検し、雄の授胎能に及ぼす影響が検討された。また、本薬の回復性を検討するために、残りの雄性ラット（23～24 匹/群）について、投与 31 週目から、3、6 及び 14 週と休薬した後、各週目に未処置雌性ラットと交配し、雄の授胎能に及ぼす影響が検討された。その結果、50mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量減少及び精巣上体尾部の平均精子数減少、10mg/kg/日以上で交尾率低下、本薬投与群で前立腺の重量低下、小型化及び分泌物減少、精巣上体の重量低下及び上皮空胞化、受胎率低下、膣栓数の低値等が認められた。上記の所見はいずれも休薬期間における検討で回復又は回復傾向が認められた。500mg/kg/日群の投与 6～24 週に交配した未処置雌親動物に、黄体数及び着床数の低値が、同群の F₁ 胎児で生存胎児数の減少がみられたが、本薬の影響ではないと判断されている。

平均精子数減少について、精巣上体重量当たりの精子濃度に投与群間の差がみられなかったこと、精巣に組織学的変化がみられなかったことから、精子形成能の低下によるものではなく、精巣上体重量低下を反映した結果であると考察されている。受胎率低下については、本薬の薬理作用により精囊及び前立腺分泌物が減少し、膣栓の形成が低下したことによる、げっ歯類特有の所見であると考察されている。

無毒性量について、雄親動物は一般毒性 10mg/kg/日、生殖能は 0.05mg/kg/日未満と判断されている。雄動物の精液を介した雌動物への本薬曝露について検討するために、上記の試験において投与 29～30 週に各群雄 12 匹を新たな未処置雌性ラットと交配させ、交尾後 2 時間以内の雌性ラットの本薬の血清中未変化体濃度が測定された。その結果、本薬の血清中未変化体は 10mg/kg/日以上で検出し、濃度について用量相関性がみられた（投与量：10、50、500mg/kg/日、C₂₄：0.6、8.4、17.0ng/mL）。交配により雄性ラットの精液を介して雌性ラットに移行することが確認された。

2) 雌性ラット授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1.2）

0、0.05、2.5、12.5 及び 30mg/kg/日（24 匹/群）を雌性ラットに（交配前 4 週から妊娠 6 日まで）経口投与した。その結果、雌親動物では 12.5mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量減少、2.5mg/kg/日以上で早期吸収胚数の増加が認められたが、性周期、交尾率及び受胎率に本薬の影響はみられなかった。F₁ 胎児の 12.5mg/kg/日群で 3/297 胎児、2.5mg/kg/日群で 2/284 胎児に外脳、二分脊椎、口蓋裂等がみられ、本薬の影響の可能性があると考察されている。F₁ 胎児の 2.5mg/kg/日以上で生存胎児数の減少、雄で肛門生殖結節間距離の短縮、本薬投与群で低体重が認められた。

無毒性量について、雌親動物は一般毒性 2.5mg/kg/日、生殖能は 0.05mg/kg/日、胎児は 0.05mg/kg/日未満と判断されている。

3) ラット胚・胎児の発生及び出生後の発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.1）

0、0.05、4、20 及び 50mg/kg/日 (34 匹/群) を妊娠 5 日に単回経口投与後、それぞれ 0、0.05、2.5、12.5 及び 30mg/kg/日を妊娠 6～17 日に経口投与し、各群 22～24 匹の妊娠動物については、妊娠 20 日に帝王切開後、胚・胎児発生に及ぼす影響を、並びに各群 8～10 匹の妊娠動物については、自然分娩させ出生後の発生に及ぼす影響が検討された。その結果、F₀ 雌の 12.5mg/kg/日以上で摂餌量減少、妊娠期間の延長、2.5mg/kg/日以上で体重増加抑制が認められた。F₁ 胎児の 2.5mg/kg/日以上で低体重、骨化尾椎数の減少及び恥骨不完全骨化等の変異が認められた。30mg/kg/日 群で出生児数の減少及び死産児数の増加、F₁ 出生児の 12.5mg/kg/日以上で停留精巣、精巣の小型化、2.5mg/kg/日以上の雄で乳頭発達、尿道下裂及び包皮腺拡張の増加が認められた。F₁ 胎児について、本薬投与群雄で肛門生殖結節間距離の短縮が認められたが、その他に外奇形及び内臓異常の発現頻度に本薬の影響は認められなかった。

無毒性量について母動物の一般毒性及び生殖能は 0.05mg/kg/日、胎児及び出生児で 0.05mg/kg/日未満と判断されている。

4) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2.3 及び 4.2.3.5.2.4)

0、100、400 及び 800mg/kg/日 (25 匹/群) を妊娠 7 日に単回経口投与後、それぞれ 0、30、100 及び 200mg/kg/日を妊娠 8～29 日に経口投与した結果、本薬の血清未変化体の曝露量は投与量に伴い増加した。30 及び 100mg/kg/日群の各 1 例が流産、各 1 例が一般状態悪化のため切迫と殺された。F₀ 雌の 30 及び 200mg/kg/日群で胎盤重量高値、胎盤の子宮壁への癒着が認められた。F₁ 胎児の本薬投与群の雄で尿道会陰側拡張、腺包皮層板腹側部開口、尿道下裂、頬骨癒合が認められた。30 及び 200mg/kg/日群で食道背方鎖骨下動脈及び前大静脈側肺葉欠損、30mg/kg/日群で肋骨異常、腰椎体過剰等が認められたが、対照群でも同様の変化が認められ、また用量相関性がみられないことから、本薬の影響ではないと判断されている。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能について 200mg/kg/日、胎児については 30mg/kg/日未満と判断されている。

雄胎児に対する本薬の無毒性量を求めるため、0、0.05、0.4 及び 3mg/kg/日を妊娠 8～29 日に経口投与した追加試験が実施されたが、本薬投与群で雄の尿道会陰側拡張、尿道下裂等が認められ無影響量は求められなかった。

5) サル胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2.5)

アカゲザルに 0、400、780、1,325 及び 2,010ng/匹/日 (12 匹/群) が妊娠 20～100 日に静脈内投与された。投与量は、本薬を健康成人に 1 年間投与した際の精液中未変化体濃度の最大値 (14.0ng/mL、ARIA1009 試験) から推定される女性 (体重 50kg と想定) の曝露量と比べて十分乖離していた。その結果、本薬の血清未変化体の曝露量 (C_{5min}) について、780ng/匹/日以上では投与の増加量より高い割合で増加したが、400ng/匹/日群では検出限界付近であった。母動物において、2,010ng/匹/日群の 2 匹で膣出血のため、妊娠 33 及び 71 日目に剖検された結果、子宮頸部に達する重度の前置胎盤が認められた。なお、アカゲザルの前置胎盤の発現頻度は 1.6%と報告されている (Ueberreuter Wissenschaft, 1988:91-9)。本母動物の胎児の外形異常は認められなかった。400ng/匹/日群及び 2,010ng/匹/日群の着床後死亡率は 16.7%であったが、文献背景値内 (17%) である (Am J Primatol;40:41-53,1996) として本薬の影響で

はないと判断されている。

胎児において、2,010ng/匹/日群雌の 1 匹で卵巣・卵管の不均衡発達がみられたが、1 例のみの発現であったことから本薬の影響ではないと判断されている。同群雄で精巣重量の高値傾向及び精嚢重量の低値傾向が認められているが、対照群と有意差はないこと及び正常範囲内の変動であるとして、本薬の影響ではないと判断されている。

無毒性量については、母動物の一般毒性、生殖能及び胎児いずれも 2,010ng/匹/日と判断されている。

6) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3.1）

0、0.05、4、20 及び 50mg/kg/日（34 匹/群）を妊娠 5 日目に単回経口投与後、それぞれ 0、0.05、2.5、12.5 及び 30mg/kg/日を妊娠 6 日～分娩後 21 日目まで経口投与した。その結果、F₀ 雌の 2.5mg/kg/日以上で妊娠期間中の体重増加抑制、妊娠期間の延長が認められた。

離乳前では、F₁ 出生児の 30mg/kg/日群で出産児数及び出生児数減少が認められた。雄 2.5mg/kg/日以上で乳頭発達、雄本薬投与群で肛門生殖結節間距離の短縮が認められ、離乳後も引き続きみられた。

離乳後では雄 F₁ 出生児の 30mg/kg/日群で 1/136 匹、12.5mg/kg/日群で 7/136 匹、2.5mg/kg/日群で 1/136 匹が死亡し、尿道下裂に起因した泌尿生殖器の感染及び炎症が原因と考察されている。雄 12.5mg/kg/日以上で精巣下降不全、雌 12.5mg/kg/日以上で受胎率の低下傾向、雄 2.5mg/kg/日以上で陰茎亀頭包皮分離の遅延、精嚢及び前立腺の重量低下及び慢性炎症、交尾率及び受胎率の低下、交尾成立時間の延長、雌 2.5mg/kg/日以上で、膣開口日短縮、F₂ 出生児数の雄の割合の低下等が認められた。

無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能は 0.05mg/kg/日、F₁ 出生児については雄で 0.05mg/kg/日未満、雌で 0.05mg/kg/日と判断されている。

（6）その他の毒性試験

1) 代謝物に関する毒性試験（添付資料 4.2.3.7.5.1 及び 4.2.3.7.5.2）

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、合成可能な 4'-水酸化体及び 1,2-二水素化体を用いた細菌での復帰突然変異試験ではいずれも陰性と判断された。

本薬のヒト血清中主代謝物は、いずれもラットで同定され、ラットがん原性試験における各代謝物の血清中濃度はヒトの臨床投与量（0.5mg/日）における血清中濃度より高いと推察されることから、いずれの代謝物についても安全性は確認されていると判断された。

2) 不純物について

安全性の確認が必要となる閾値（0.15%）の設定が必要な 9 種類の本薬の不純物については、毒性試験は実施されていないが、本薬の毒性試験結果に基づき、各不純物の安全性について以下のとおり評価される。

イヌの 53 週間反復投与毒性試験の無毒性量 3mg/kg/日（不純物として 0.3～6μg/kg/日）、小核試験で陰性結果が得られた 1,500mg/kg/日（不純物として 150～1,500μg/kg/日）。9 種類の不

純物のうち、GSK-C*及びGSK-G*は含まれていない。)、及びマウスがん原性試験で明確にがん原性が確認されていない 35mg/kg/日（不純物として 10.5～70µg/kg/日）に基づき、それぞれの試験で用いられたバッチに含まれる各不純物含量と、本薬の各不純物の規格上限値（0.2～0.5%）が含まれると仮定した場合の推定曝露量を比較したところ、いずれも臨床使用量において十分な安全域が得られていることが確認された。

<機構における審査の概略>

(1) 本薬の肝臓への影響について

機構は、ラット 5 週間及び 26 週間反復経口投与試験、イヌ 53 週間反復経口投与試験においてみられた肝臓での所見に関し、本薬の影響について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。イヌでは肝細胞肥大がみられ、肝臓に対する本薬の軽微な影響があった可能性があると考えられる。ラット 26 週間反復経口投与試験でみられた肝重量の増加はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及び ALT の高値や病理組織学的変化を伴わず、本薬はラットにおいて肝薬物代謝酵素誘導がないことから、肝臓での変化の原因は不明であるが、本薬投与による影響ではないと考える。ラット 5 週間反復経口投与試験でみられた ALT 及び肝重量の高値について、媒体対照群においても注射用水対照群に比べ高値であったこと、並びに ALT 高値は 26 週間反復経口投与試験ではみられなかったことから、ラット 26 週間及びイヌ 53 週間反復経口投与試験とは異なる媒体(0.1%Tween80/PEG400)の関与が考えられる。

さらに機構は、マウスがん原性試験の高用量（250mg/kg/日）群雌で肝細胞腺腫が有意に増加していることに関し、上記本薬の肝臓への影響の関連性について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。類薬（フィナステリド）のマウスがん原性試験では、250mg/kg/日まで 83 週間経口投与しても肝腫瘍の発現は認められていないことから、5α還元酵素阻害薬は肝腫瘍を惹起しないと考える。また、B6C3F1 マウス雌の肝細胞腺腫発現率の試験実施施設背景値は 0～13.3%（1990～2000 年）だが、米国 National Toxicological Program では 2～61%（1990～2000 年）と、本系統マウスは自然発生的に肝腫瘍が多発する系統であり、本試験の高用量群雌で認められた肝細胞腺腫の発現頻度の増加(25%)は、投与により誘発された可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬のラット及びイヌ反復経口投与試験で肝重量増加及び肝細胞肥大が認められていること、並びに類薬（フィナステリド）で認められなかったマウスがん原性試験の高用量（250mg/kg/日）群雌において肝細胞腺腫の発現頻度が増加していること等より、本薬の肝臓への影響を否定する申請者の考察は、根拠が十分とは考えられない。

本薬投与により、ラットにおいて肝薬物代謝酵素活性が軽度ではあるが増加すること、類薬（フィナステリド）においても、ラットで肝重量増加、イヌで肝細胞空胞化がみられ、更に高用量曝露により肝薬物代謝酵素が誘導されることが明らかになっている（フィナステリド審査報告書）ことより、本薬の高用量あるいは長期間曝露により肝臓に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。

しかしながら、本薬は遺伝毒性を有しないこと、ラットのがん原性試験では肝細胞に増殖

性病変の発現頻度が増加していないこと、マウスは肝臓における発がんプロモータ作用に感受性が高いこと、並びにマウスがん原性試験において肝細胞腺腫の有意な増加がみられない投与群(50→35mg/kg/日)での投与終了時の曝露量(C_{24} :5,041ng/mL)は臨床投与量(0.5mg/日)での C_{ss} の 100 倍以上の乖離があること等より、マウスで認められた所見がヒトで発現する可能性は低いと考える。

(2) サル胚・胎児発生に関する試験について

機構は、サル胚・胎児発生に関する試験における母動物の前置胎盤及び胎児の卵巣・卵管の不均衡発達に関し、本薬の影響について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) 前置胎盤について

本試験において用いられた雌アカゲザル(約4~15歳)には経産例が含まれており、前置胎盤の2匹のうち、1匹は過去に胎盤早期剥離がみられている。ヒトにおいて、前置胎盤のリスク因子の1つとして、子宮内瘢痕形成による着床部位異常が報告(日産婦誌; 59(12):712-715,2007)されており、当該事例でも既往歴の胎盤早期剥離により子宮内に瘢痕が形成され、着床部位の異常により前置胎盤が発生した可能性が考えられる。他の1例の発現機序は不明である。

2) 卵巣・卵管の不均衡発達について

アカゲザルにおける当該事例の文献報告は確認できなかったが、雌の生殖系の発生・分化にはDHTの関与はないことから、本薬のDHT産生抑制作用に起因した影響はないと考える。

機構は、本試験の高用量群でみられた前置胎盤及び胎児の卵巣・卵管の不均衡発達について、溶媒対照群や低用量での発現はなく高用量群のみでみられていること、アカゲザルの発現頻度について、前置胎盤(2/12匹(16%))は文献背景値(1.6%)を上回り、胎児の卵巣・卵管の不均衡発達(1/10匹)は文献報告例が確認されていないこと、並びに当該所見に対する本薬の影響について詳細な検討がなされていないことより、本薬の影響を否定する考察を指示するデータは不足していると考ええる。また、他にアカゲザルを用いた毒性試験がないことや、本試験の高用量群で経産動物が使用されていること等実験結果の評価が困難となっている。したがって、得られているデータに基づく本試験の無毒性量については、前置胎盤の発現は受精卵が着床時に移行したことが原因と考えられることより、母動物の一般毒性及び生殖能2,010ng/匹/日、胎児1,325ng/匹/日と考える。

上記所見については本薬投与との関連性が明確でないものの、1,325ng/匹/日以下の用量ではみられないこと、女性への投与は禁忌であること、精液を介した女性(50kg)での推定曝露量(本薬を健康成人男性に1年間投与した際の精液中未変化体濃度の最大値(14.0ng/kg、ARIA1009試験)、並びにアカゲザルの体重7.73kgに基づく)とアカゲザルの胎児の無毒性量における曝露量には、十分な乖離(100倍以上)があることから、アカゲザルでみられた所見がヒトで直接発現する可能性は低いと考える。

(3) 本薬の精子形成過程への影響について

機構は、ラット 26 週間反復経口投与試験及びラットがん原性試験において認められた精巣上体の重量低下及び精子数の減少に関し、本薬の精子形成過程への影響について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット 26 週間反復経口投与試験において精巣上体での病理組織学的変化はみられなかったが、雄ラットの授胎能試験（投与期間最長 31 週間）において低用量群（0.05mg/kg/日）以上で精巣上体の重量低下及び上皮の空胞化がみられており、本薬の長期投与は精巣上体に影響を及ぼすことが考えられた。一方、雄ラットの授胎能試験の高用量群（500mg/kg/日）においても精巣の病理組織学的変化、並びに精巣上体重量当たりの精子濃度及び精子運動性に影響は認められなかったことから、本薬 500 mg/kg/日の 31 週間経口投与では、精子形成能に影響を及ぼさないと考えられる。

また、ラットがん原性試験における精巣上体での精子数の減少は、高用量群においてのみ認められ、104 週間投与時点での血清未変化体の曝露量（C₂₄：6,338ng/mL）は本薬の臨床投与量（0.5mg/日）投与時の C_{ss} の 100 倍以上であった。

機構は、本薬は精巣での精子形成過程への影響については安全域があると考えるが、精巣上体や前立腺に作用し、精子成熟・貯留過程に影響を及ぼす可能性は高いと考える。しかし、健康成人で一年間本薬 0.5mg/日を投与された海外臨床試験での精液特性に及ぼす影響が添付文書に記載されていること等、情報が適切に提供されていると考える。

（4）イヌ 26 及び 53 週間反復投与試験でみられた内分泌器官への影響について

機構は、イヌ 53 週間反復経口投与試験において低用量群から下垂体、甲状腺及び副腎の内分泌器官への影響が認められることに関し、イヌの下垂体及び甲状腺の 5 α 還元酵素分布のデータがない状況で薬理作用と判断した根拠、並びに添付文書等における情報提供の必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。イヌ 53 週間反復経口投与試験において認められた下垂体、甲状腺及び副腎への影響については、コルチコイド、アンドロゲン等のステロイドホルモンは 5 α 還元酵素の基質となること、本薬投与により、性周期の変動や子宮内膜増殖等、性ホルモンの変動によると考えられる影響がみられていること、さらにラットへの 80 日間反復経口投与時に血清中 LH 濃度の上昇が認められたこと（添付資料 4.2.2.2.10）等から、本薬の長期投与により発生した視床下部－下垂体－性腺/副腎軸を介した一連の生理的変動を反映したものとする。また、一年間健康成人に本薬（0.5mg）を投与した海外臨床試験（ARIA1009 試験）において、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、サイロキシン（T₄）、コルチゾール等に臨床的意義のある変動は認められていないことから、ヒトの内分泌器官に影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、健康成人に本薬（1、2.5、10 及び 20mg）を単回投与した国内臨床試験（745-01 試験）において、TSH、トリヨードサイロニン、T₄、コルチゾール等に臨床的意義のある変動は認められていない。したがって、動物でみられた内分泌器官への影響について、情報提供の必要性は低いと判断する。

機構は、これらの回答を了承した。

（5）催奇形性について

本薬は、胎児の雄性生殖器の分化形成に関与する DHT を阻害することより、雄の胎児が本薬に曝露された場合、催奇形性が誘発される可能性が高い。

提出された生殖発生毒性試験においても、本薬投与群で雄の胎児及び出生児で肛門生殖結節間距離の短縮、尿道下裂、尿道会陰側拡張、精巣の小型化等(添付資料 4.2.3.5.2.1、4.2.3.5.2.3、4.2.3.5.2.4、4.2.3.5.3.1) が認められ、胎児及び出生児の無毒性量は得られていない。一方、雄親動物に本薬を投与した場合には、胎児での催奇形性について明らかな影響は認められず、交配を介した次世代に及ぼす影響は低いと考える。

本薬投与による雄の胎児及び出生児にみられた本薬の催奇形性については、非可逆性であり、その原因が本薬の主薬理作用によることから、ラット及びウサギ等、種特異的なものではなく、ヒトでも誘発される可能性が高い。しかしながら、本薬は、添付文書(案)において女性及び小児には禁忌とされ、さらに、女性及び小児への本薬の接触について具体的な注意喚起をしており、適正に使用される限り、問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学の概要

<提出された資料の概略>

本邦で実施された第 I 相単回投与及び食事の影響試験(745-01 試験)には MDC 透明軟カプセル剤が、第 II 相用量設定試験(ARI20005 試験)、第 II 相長期投与試験(ARI30016 試験)及び第 III 相検証的試験(ARI105326 試験)には、申請製剤である MDC 淡黄色軟カプセル剤が用いられた。また、海外で実施された食事の影響試験(ARIA1004 試験)、薬物相互作用試験(ARIA1010 試験、ARIA1011 試験、ARI10016 試験、ARI10017 試験)、及び高齢者についての検討(ARIA1007 試験)には MDC 透明軟カプセル剤が、絶対的バイオアベイラビリティの検討(ARI10015 試験)には MDC 淡黄色軟カプセル剤が用いられた。

MDC 透明軟カプセル剤と MDC 淡黄色軟カプセル剤は、カプセル剤皮の着色剤(酸化チタン及び黄色三二酸化鉄)の配合の有無を除き、同一の構成成分からなるものである。

(1) ■■■■■ 軟カプセル剤及び ■■■■■ 軟カプセル剤における生物学的同等性(ARI10018 試験、添付資料 5.3.1.2.2、評価資料)

海外において、臨床試験に用いた MDC 軟カプセル剤の高密度ポリエチレンボトル保存品で ■■■■■、■■■■■ 結果、■■■■■ が明らかになった。このことから、欧米人健康成人男性を対象とし、二重盲検、無作為化、2 期クロスオーバー法(休薬期間:最低 4 週間)により、■■■■■ 新しい MDC 淡黄色軟カプセル剤 0.5mg と ■■■■■ MDC 淡黄色軟カプセル剤 0.5mg の生物学的同等性(以下、BE)試験が実施された。

欧米人健康成人男性 22 例に各製剤を単回経口投与した時、 C_{max} は 1.82 ± 0.85 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) 及び $1.66 \pm 0.45 \text{ ng/mL}$ (■■■■■ 製剤及び ■■■■■ 製剤、以下同順)、最終定量時点までの AUC ($AUC_{0-\text{last}}$) は 34.05 ± 33.67 及び $29.51 \pm 22.84 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。幾何最

小二乗平均値¹の比 (■製剤/■製剤) は $C_{\max}$ で 0.98 (90%信頼区間 (以下、90%CI) : 0.88~1.10)、 $AUC_{0-\text{last}}$ で 1.02 (90%CI : 0.84~1.23) であり、両製剤は生物学的に同等であった。

(2) 食事の影響

1) 日本人における食事の影響 (745-01 試験、添付資料 5.3.1.2.1、評価資料)

日本人健康成人男性を対象として、食事の影響を検討する並行群間試験が実施された。日本人健康成人男性に、MDC 透明軟カプセル剤 2.5mg を空腹時及び食後に単回経口投与した時 (空腹時及び食後各 6 例)、 $C_{\max}$ は 27.26 ± 7.64 及び $20.67 \pm 4.93 \text{ ng/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 2573.1 ± 795.6 及び $2197.1 \pm 632.5 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{\max}$ は 2.17 ± 0.75 及び 3.50 ± 1.64 時間、並びに $t_{1/2}$ は 156.10 ± 22.32 及び 129.60 ± 21.97 時間であった。

2) 外国人における食事の影響 (ARIA1004 試験、添付資料 5.3.3.1.1、評価資料)

欧米人健康成人男性を対象として、食事の影響を検討する並行群間試験が実施された。欧米人健康成人男性に MDC 透明軟カプセル剤 0.5mg を空腹時及び食後 (高脂肪食) に単回経口投与した時 (空腹時及び食後各 18 例)、 $C_{\max}$ は 2.32 ± 0.64 及び $2.03 \pm 0.72 \text{ ng/mL}$ 、 AUC_{0-72} は 46.37 ± 18.06 及び $41.96 \pm 24.65 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{\max}$ は 2.83 ± 0.71 及び 4.67 ± 3.38 時間、並びに $t_{1/2}$ は 41.21 ± 14.96 及び 42.51 ± 21.03 時間であった。

(3) 絶対的バイオアベイラビリティ (ARI10015 試験、添付資料 5.3.1.1.1、評価資料)

欧米人健康成人男性を対象とし、非盲検、クロスオーバー試験 (休薬期間 : 4 週間) が実施された。欧米人健康成人男性 5 例に本薬 0.5mg を静脈内持続投与 (2 時間) 及び MDC 淡黄色軟カプセル剤 0.5mg を経口投与した時、 $AUC_{0-\text{last}}$ は 27.88 ± 30.58 及び $18.53 \pm 18.83 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 25.49 ± 25.05 及び 20.72 ± 21.00 時間であった。各製剤の $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値²は、 19.98 及び $11.87 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であり、MDC 淡黄色軟カプセル剤 0.5mg の絶対的バイオアベイラビリティは 0.59 (90%CI : 0.47~0.75) であった。

<審査の概要>

(1) 製剤間の BE について

機構は、MDC 軟カプセル製剤 (透明軟カプセル剤及び淡黄色軟カプセル剤) 剤皮の着色剤の有無が製剤の生物学的同等性に与える影響について申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。両製剤の処方変更の程度は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日 医薬審発第 67 号) によるカプセル剤皮の処方変更水準の B 水準に相当する。これらの製剤の薬物動態を直接比較した試験は存在しないが、透明軟カプセル剤を用いた ARIA2001 試験と淡黄色軟カプセル剤を用いた ARI20005 試験の薬物動態の結果は類似していた。また、両製剤の溶出プロファイルを比較し

¹ 順序、被験者、時期及び処置を変数とした分散分析モデルより求めた

² 順序、被験者、時期及び製剤を変数とした分散分析モデルより求めた

たデータは存在しないが、ラウリル硫酸ナトリウム 2%を含む水を試験液とした透明カプセルの溶出試験、及びラウリル硫酸ナトリウム 2%を含む 0.1mol/L 塩酸試液を試験液とした淡黄色カプセルの溶出試験（液量 900mL、毎分 50 回転、45 分間の溶出率）では、両試験の結果に差を認めず、共に 45 分間において 92%以上が溶出している。さらに、本薬の t_{max} が約 2 時間であり、カプセルの溶解速度が吸収過程での律速ではないと考えられること、本薬がカプセル内で溶剤である MDC に十分に溶解していることを考慮すると、処方の変更が薬物動態に及ぼす影響はほとんどないと推察される。以上、得られている薬物動態の結果の類似性及び製剤学的な観点から、着色剤の有無による薬物動態への影響はないと判断した。

機構は、以下のように考える。申請者の説明は、溶出試験間の試験液の条件が異なること、界面活性剤共存下での成績であり、BE 試験ガイドラインにおける界面活性剤に関する規定とは条件も異なることから、着色剤の有無が製剤の溶出挙動の類似性に影響しない根拠としては不十分である。しかしながら、着色剤の異なる製剤間の BE については、より溶出性に影響を与えると考えられる ████████ の ████████ の有無が異なる製剤間の BE が、ヒトにおける BE 試験により示されていることから、着色剤の有無による溶出性の違いがバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

(2) 本薬のバイオアベイラビリティについて

機構は、AR110015 試験において、絶対的バイオアベイラビリティの最小は 0.4、最大が 0.94 と大きな被験者間の変動が認められたことから、その理由、並びに大きな固体間変動が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の絶対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は 0.47~0.75 であり、平均値 0.59 の -20%~+27%に相当していることから、被験者間に変動が認められるもののその程度は著しく大きなものではないと考える。絶対的バイオアベイラビリティに認められた被験者間の変動の原因は明らかではないが、本薬 0.5mg/日で投与した時の定常状態における血清中本薬濃度はおおむね 10~100ng/mL の範囲であり、血清中本薬濃度が 10ng/mL 程度の値であっても DHT の低下率は 2.5mg/日（本薬の推奨用量の 5 倍）を投与した時と同様で、最大に達していること、及び 0.5mg/日投与時に血清中本薬濃度が 100ng/mL 程度の値であっても、0.5mg/日投与時と安全性が大きく異ならない 2.5mg/日投与時の大部分の被験者の薬物濃度を下回っていることから、0.5mg/日投与の薬物濃度の差異によって本薬による有効性及び安全性上の懸念は生じないと考えられる。

機構は、絶対的バイオアベイラビリティの被験者間での変動は大きいもの、本薬 0.5mg/日投与時に想定される血清中本薬濃度の個体間変動の範囲において、临床上重要な問題が起こる可能性は低いと判断した。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

1) 血漿蛋白結合（添付資料 5.3.2.1.1）

ヒト血清アルブミン（以下、HSA）4.08、48.8、12,100、及び 40,000µg/mL に本薬 ^{14}C -標識体を 2,000ng/mL 添加し、限外ろ過法により蛋白結合率が検討された。HSA に対する結合率

は 87.5、88.6、97.4 及び 99.0%であり、HSA 濃度の低下に伴い低下した。また、 α 1-酸性糖蛋白 8,000 μ g/mL (HSA12,100 μ g/mL と等モル濃度)、コルチコステロイド結合グロブリン 40 μ g/mL (HSA48.8 μ g/mL と等モル濃度)、性ホルモン結合グロブリン 3 μ g/mL (HSA4.08 μ g/mL と等モル濃度) 及びヒト血清 74,000 μ g/mL に本薬 14 C-標識体を 2,000ng/mL 添加した時の蛋白結合率は、それぞれ 96.6、89.2、87.6 及び 99.8%であったことから、本薬の血漿蛋白との結合率は種類ではなく、蛋白濃度に依存すると考えられた。

2) 精液結合 (添付資料 5.3.2.3.1)

2 例の被験者から採取したヒト精液に本薬 14 C-標識体 20、200、2,000 及び 20,000ng/mL を添加した後 37°C で 2.5 時間インキュベートし、限外ろ過法により精液との結合率が検討された。本薬 14 C-標識体 200~20,000ng/mL 添加時における結合率は 96.5~97.4%であり、本薬の添加濃度に依存せず、ほぼ一定であった。

3) *in vitro* 代謝 (添付資料 5.3.2.2.1、5.3.2.2.2)

ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞及び CYP cDNA 発現系ミクロソームにおいて、本薬 14 C-標識体 200 又は 2,000ng/mL を添加し、37°C で 1 時間インキュベーションした時 (ヒト肝細胞は 16~20 時間)、確認された代謝物の量はいずれも添加量の 7%未満であった。さらに、ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP cDNA 発現系において本薬の代謝に関与する CYP 分子種は CYP3A4 及び CYP3A5 であり、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 では代謝されなかった。また、ヒト肝ミクロソームに NADPH の存在下で本薬の 40 又は 400ng/mL を添加した結果、生成された代謝物は 4'-水酸化体が最も多く、以下、6-水酸化体、15-水酸化体及び 6,4'-二水酸化体の順であった。これらの代謝物の生成は CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール (20 μ M) 及びトロレアンドマイシン (1 μ M) によってほぼ阻害された。

4) CYP 阻害作用 (添付資料 5.3.2.2.3、5.3.2.2.4)

CYP 分子種に対する本薬の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。ミクロソームに CYP 分子種の特異的基質であるトルブタミド 100 及び 1,000 μ M (CYP2C9)、(S)-メフェニトイン 40 及び 250 μ M (CYP2C19)、ブフラロール 5 及び 100 μ M (CYP2D6) 及びテストステロン 10 及び 250 μ M (CYP3A4) を添加し、本薬 1.9 μ M (約 1,000ng/mL) 又は特異的阻害剤 (CYP2C9 : スルファフェナゾール (20 μ M)、CYP2C19 : トラニルサイプロミン (50 μ M)、CYP3A4 : トロレアンドロマイシン (50 μ M)、CYP2D6 : キニジン (15 μ M)) の存在下でインキュベートしたところ、本薬及び特異的阻害剤の各 CYP 分子種平均阻害率は、-12~16% 及び 66~84% (CYP2C9)、-2~16% 及び 38~64% (CYP2C19)、-26~5% 及び 68~84% (CYP2D6) 並びに -3~16% 及び 82~97% (CYP3A4) であった。また、ヒト CYP1A2 発現系ミクロソームに CYP1A2 特異的基質である 7-エトキシ-3-シアノクマリン及び本薬 (0.002~5 μ M、約 1~2,640ng/mL) 又はフラフィリン (CYP1A2 特異的阻害剤、0.05~100 μ M) を共にインキュベートしたところ、フラフィリンは濃度依存的に CYP1A2 阻害率の増加が認められたのに対し (IC₅₀ : 1.79 μ M)、本薬はいずれの濃度においても CYP1A2 を阻害しなかった。

5) 蛋白結合に関する *in vitro* 相互作用試験 (添付資料 5.3.2.1.2、5.3.2.1.3)

本薬 (0.5 及び 2.0 μ g/mL) と、蛋白結合率の高い薬物であるワルファリン (2 及び 20 μ g/mL)、ジアゼパム (0.35 及び 3.5 μ g/mL) 並びにフェニトイン (10 及び 20 μ g/mL) との間で、相互に血漿蛋白結合に起因する相互作用が検討された。本薬とワルファリン、ジアゼパム又はフェ

ニトイン併用時では、それぞれ単独投与時と比較して蛋白結合率の変化は見られなかった。また、高い蛋白結合率を示し治療域の狭い薬剤であるアセノクマロール (300ng/mL) 及びフェンプロクモン (1,000ng/mL) とともに本薬 (100 及び 1,000ng/mL) との間に相互に血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。

(2) 健康被験者における薬物動態及び薬力学

日本人健康成人及び患者を対象とした 3 試験 (いずれも評価資料) 及び外国人健康成人及び患者を対象とした 13 試験 (うち 2 試験は参考資料) の成績が提出された。日本人を対象とした試験成績を中心に、主な試験成績を以下に示す。

1) 日本人健康成人男性における単回経口投与 (745-01 試験、添付資料 5.3.1.2.1、評価資料)

日本人健康成人男性 24 例 (各群 6 例) に、本薬 (MDC 透明軟カプセル剤) 1、2.5、10 及び 20mg を空腹時単回経口投与した時、2.00~2.33 時間 (各用量群の平均値) で C_{max} に達した。各用量群の C_{max} は 7.82 ± 1.37 、 27.26 ± 7.64 、 87.24 ± 16.27 及び 181.93 ± 24.13 ng/mL (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) であり、おおむね用量に比例して増加した。一方、 $AUC_{0-\infty}$ は 459.9 ± 219.2 、 $2,573.1 \pm 795.6$ 、 $14,633.8 \pm 4,438.0$ 及び $27,384.6 \pm 8,361.0$ ng·h/mL であり、用量比を上回って増加した。 $t_{1/2}$ は 89.43 ± 27.55 、 156.10 ± 22.32 、 173.88 ± 57.21 及び 144.94 ± 35.22 h であった。また、いずれの用量においても投与後 48 時間までの蓄尿サンプル中に本薬は検出されなかった (検出限界: 5ng/mL)。20mg 投与の 5 例で検討された精液中本薬濃度の血漿中濃度に対する比は 3.61~9.92% の範囲であった。

本薬 1、2.5、10 及び 20mg を単回経口投与した時の最大血清中 DHT 濃度変化率 (%) の平均値は、それぞれ -75.0 (平均 56.0 時間後、以下同様)、-90.4 (60.0 時間後)、-93.8 (144.0 時間後) 及び -96.6 (264.0 時間後) であり、DHT 濃度の投与前置への回復時期は血漿中本薬濃度の消失時期と概ね一致していた。血清中テストステロン濃度の変動は、いずれの用量群においてもプラセボ群と同様であった。

2) 欧米人健康成人男性における単回経口投与 (ARIA1004 試験、添付資料 5.3.3.1.1、評価資料)

欧米人健康成人男性 36 例 (各群 18 例) に、本薬 (MDC 透明軟カプセル剤) 0.5 及び 1mg を空腹時単回経口投与した時、血清中本薬濃度は、投与後約 3 時間で C_{max} に達し、 C_{max} は 2.32 ± 0.64 及び 6.08 ± 1.54 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 67.58 ± 32.53 及び 297.40 ± 139.80 ng·h/mL と用量比を上回って増加した。また、 $t_{1/2}$ は 41.21 ± 14.96 及び 79.43 ± 25.78 時間であった。

本薬 0.5 及び 1mg 投与後の DHT 変化率は両群とも投与 72 時間後で最大となり、DHT 濃度最大変化率の平均値は -49.1 及び -67.7% であり、その後徐々に上昇し、最終測定時点の 672 時間後では -3.6 及び -7.9% であった。また、血清中テストステロン濃度は用量依存的に増加した。

3) 欧米人健康成人男性における単回及び反復経口投与 (ARIA1001 試験、添付資料 5.3.3.1.5、評価資料)

欧米人健康成人男性 40 例 (各群 4 例) に、本薬 (PEG 溶液) 0.01、0.1、1、2.5、5、10、20 及び 40mg を単回経口投与した時、 C_{max} はそれぞれ定量下限未満、 0.58 ± 0.20 、 5.42 ± 0.79 、 14.3 ± 8.81 、 23.9 ± 10.2 、 60.0 ± 7.58 、 76.2 ± 25.8 及び 166.3 ± 60.0 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ定量下

限未満、 4.08 ± 2.21 、 203.4 ± 91.9 、 $1,110 \pm 510$ 、 $2,568 \pm 704$ 、 $13,426 \pm 4,562$ 、 $24,071 \pm 8,867$ 及び $26,776 \pm 5,299 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。また、DHT 濃度最大変化率はそれぞれ -31.4 ± 9.55 、 -37.6 ± 8.50 、 -72.0 ± 11.06 、 -85.1 ± 4.91 、 -86.7 ± 6.66 、 -88.7 ± 2.90 、 -92.4 ± 3.59 及び $-94.7 \pm 5.01\%$ であった。

また、本薬 PEG 溶液 1 及び 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した時、投与 1 日目及び 7 日目の $C_{\max}$ は 1mg 群で 7.55 ± 2.80 及び $18.0 \pm 1.52 \text{ ng/mL}$ 、20mg 群で 133 ± 19.3 及び $320 \pm 35.3 \text{ ng/mL}$ であり、 AUC_{0-24} は 1mg 群で 70.6 ± 5.74 及び $336 \pm 26.7 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ 、20mg 群で $1,601 \pm 222$ 及び $6,579 \pm 788 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。

4) 欧米人健康成人男性における反復経口投与 (ARIA1009 試験、添付資料 5.3.3.1.2、評価資料)

欧米人健康成人男性に、本薬 MDC 淡黄色軟カプセル剤 0.5mg を 1 日 1 回 12 ヶ月間反復経口投与した時、血清中濃度は 24～28 週で $32.620 \pm 15.311 \text{ ng/mL}$ (28 例)、48～52 週で $30.144 \pm 12.568 \text{ ng/mL}$ (28 例)、精液中濃度は 24～28 週で $3.238 \pm 2.668 \text{ ng/mL}$ (29 例)、48～52 週で $3.421 \pm 2.651 \text{ ng/mL}$ (27 例) であり、いずれも 24～28 週でおおむね定常状態に達していた。血清中濃度に対する精液中濃度の比 (精液/血清) は 24～28 週で $10.2 \pm 6.7\%$ (26 例)、48～52 週で $11.5 \pm 8.5\%$ (27 例) であった。投与終了後の $t_{1/2}$ は 3.0 ± 0.78 週間であった。

血清中 DHT 濃度の変化率は投与開始 8 週後には最大に達し、投与開始 24～28 週後及び 48～52 週後での変化率の平均値はそれぞれ -93.1 及び -92.2% (いずれも 24 例) であった。投与終了後 24 週にはおおむね投与前値にまで回復した。また、血清中テストステロン濃度 (平均値) は、投与開始後 24～28 週ではプラセボの 8.5% の増加に対して本薬では 12.9% 増加し、48～52 週にはプラセボの 2.9% に対して本薬では 10.0% 増加した。

5) 欧米人健康成人男性におけるマスバランス (ARIA1012 試験、添付資料 5.3.3.1.3、評価資料)

欧米人健康成人男性 8 例に、本薬 (MDC 淡黄色軟カプセル剤) 0.5mg を 1 日 1 回 12 ヶ月間反復経口投与した時、定常状態 (投与開始後 6～12 ヶ月時) における血清中本薬濃度は $16.1 \sim 78.2 \text{ ng/mL}$ (中央値 38.4 ng/mL)、4'-水酸化体濃度は $2.3 \sim 30.5 \text{ ng/mL}$ (中央値 5.9 ng/mL)、4'-水酸化体/未変化体の濃度比は $0.04 \sim 0.98$ (中央値 0.17) であった。また、24 時間あたりの糞中本薬関連物質 (未変化体+代謝物) 総排泄率は $5.4 \sim 97.2\%$ (中央値 42.4%)、うち糞中への未変化体排泄率は $1.0 \sim 15.4\%$ (中央値 4.8%) であった。糞中の代謝物として 4 つの主代謝物 (4'-水酸化体、6-水酸化体、その他未同定) 及び 6 つのマイナーな代謝物 (未同定) が検出された。一方、尿中への未変化体排泄率は 0.1% 未満であった。

(3) 患者における薬物動態 (薬力学については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)

1) 日本人前立腺肥大症患者における薬物動態 (ARI20005 試験、添付資料 5.3.5.1.1、5.3.3.2.1、評価資料)

日本人前立腺肥大症患者に、本薬 (MDC 淡黄色軟カプセル剤) 0.05、0.5 及び 2.5mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中本薬濃度は、それぞれ投与開始 8 週、20 週、24 週に定常状態に達し、投与開始 24 週後の血清中本薬濃度は、 1.00 ± 0.63 (67 例)、 44.82 ± 17.91 (65 例) 及び $297.61 \pm 129.03 \text{ ng/mL}$ (62 例) であり、用量比を上回って増加した。反復投与終

了直後の $t_{1/2}$ は 0.5mg で 3.4 ± 1.2 週間、2.5mg で 4.6 ± 2.3 週間であり、反復投与終了 16 週後には、本薬 0.05mg 群でいずれも定量下限 (0.1ng/mL) 未満 (27 例)、0.5mg 群で 0.69 ± 1.375 ng/mL (13 例) 及び 2.5mg 群で 32.89 ± 41.868 ng/mL (16 例) となった。24 週間反復経口投与時の血清中本薬濃度に対する代謝物濃度の比は、4'-水酸化体及び 6-水酸化体でそれぞれ 0.10～0.14 及び 0.05～0.08 であり、本薬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。

2) 日本人前立腺肥大症患者における長期投与時の薬物動態 (ARI30016 試験、添付資料 5.3.5.1.2、評価資料)

日本人前立腺肥大症患者に本薬 0.05、0.5 及び 2.5mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与した時、投与開始 52 週後の血清中本薬濃度は、 1.17 ± 0.71 (37 例)、 52.17 ± 23.32 (48 例) 及び 265.78 ± 92.07 ng/mL (38 例) であった。また、投与 52 週時における血清中本薬濃度に対する各代謝物の比は、24 週時と同様の傾向であった。

3) 欧米人前立腺肥大症患者における母集団薬物動態 (添付資料 5.3.3.5.1、参考資料)

欧米人前立腺肥大症患者を対象とした ARIA2001 試験において、本薬 (MDC 透明軟カプセル剤) 0.01、0.05、0.5、2.5 及び 5.0mg 1 日 1 回 24 週間を投与した 147 例の患者から得られた血清中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された。血清中濃度データは、投与 4、8、12、16、20 及び 24 週間後並びに投与終了後 4、8、12 及び 16 週間後に収集された。収集されたデータはトラフ時のみであったことから、本薬の薬物動態は、線形と飽和の消失過程を伴う、静脈内瞬時投与時の 1 コンパートメントモデルを用いて解析された。最終モデルより推定された本薬の薬物動態パラメータの母集団平均値は、線形消失過程のみかけのクリアランス (CL_{lin}/F) が 0.35L/h、みかけの分布容積 (V/F) が 490L であった。また、カルシウム拮抗薬との併用により本薬のクリアランスが 36%低下し、体重 1kg 増加する毎に分布容積が 1.7%増加すると推定された。

4) 欧米人前立腺肥大症患者における薬物動態 (ARI40014 試験、添付資料 5.3.4.2.1、評価資料)

欧米人前立腺肥大症患者に本薬 (MDC 淡黄色軟カプセル剤) 0.5mg を 1 日 1 回 3 ヶ月間反復経口投与した時の投与 1、2、3 ヶ月における血清中本薬のトラフ濃度はそれぞれ 17.5 ± 5.02 (20 例)、 26.2 ± 9.10 (20 例) 及び 30.0 ± 12.43 ng/mL (19 例) であり、投与 3 ヶ月後の前立腺組織中本薬濃度は 28.3 ± 12.13 ng/g (20 例) であった。投与 3 ヶ月後の血清中本薬濃度と前立腺組織中濃度は強い相関関係が認められた ($R^2=0.73$ 、18 例)。

(4) 高齢者における薬物動態 (ARIA1007 試験、添付資料 5.3.3.3.1、評価資料)

若年者 (20 歳～49 歳)、壮年者 (50 歳～69 歳) 及び高齢者 (70 歳以上) に群分けされた欧米人健康成人男性 36 例 (各群 12 例) に、本薬 (MDC 透明軟カプセル剤) 5mg を単回経口投与した時、 C_{max} はそれぞれ 37.7 ± 5.96 、 43.21 ± 7.68 及び 37.41 ± 5.47 ng/mL、 AUC_{0-last} は $3,564.94 \pm 808.44$ 、 $3,733.45 \pm 872.36$ 及び $3,626.31 \pm 669.78$ ng·h/mL であった。また、 $t_{1/2}$ の最小二乗平均値は 167.91、261.62 及び 295.94 時間、 t_{max} の中央値はいずれも 2.0 時間であった。 $t_{1/2}$ に年齢による影響が認められたものの、血清中 DHT 濃度最大変化率は本薬投与 3 日～14 日後で最大となり、それぞれ -87.6 ± 6.33 、 -88.8 ± 2.4 及び $-90.1 \pm 2.42\%$ 、血清中テストステロン濃度の最大増加率はそれぞれ 27.4 ± 26.93 、 31.6 ± 25.58 及び $26.8 \pm 12.61\%$ といずれの年齢群におい

ても同程度であった。

(5) 薬物相互作用

1) タムスロシン (ARI20005 試験、ARIA1011 試験、添付資料 5.3.5.1.1、5.3.3.4.1、評価資料)

日本人前立腺肥大症患者を対象としたARI20005試験において本薬0.05、0.5及び2.5mgを1日1回24週間反復経口投与した時の血清中本薬濃度が、タムスロシン0.2mg/日の併用の有無で層別比較された。タムスロシン併用例及び非併用例での投与24週における血清中本薬濃度は、0.05mg群で 1.07 ± 0.640 (45例) 及び 0.86 ± 0.589 ng/mL (22例)、0.5mg群で 42.01 ± 16.808 (42例) 及び、 49.94 ± 19.076 ng/mL (23例)、2.5mg群で 298.67 ± 127.785 (43例) 及び 295.22 ± 135.319 ng/mL (19例) であった。

欧米人健康成人男性 19 例に、タムスロシン 0.4mg 1 日 1 回 14 日間経口投与した後、7 日間休薬後、本薬 40mg を単回投与、引き続き本薬 0.5mg 1 日 1 回 20 日間経口投与した後、翌日から本薬 0.5mg 及びタムスロシン 0.4mg を併用して 1 日 1 回 14 日間投与した時、本薬の併用投与はタムスロシンの薬物動態に影響を与えなかった。

2) テラゾシン (ARIA1011 試験、添付資料 5.3.3.4.1、評価資料)

欧米人健康成人男性 19 例に、テラゾシン 1～10mg を 14 日間連日漸増投与した後、7 日間休薬後、本薬 40mg を単回投与、引き続き本薬 0.5mg 1 日 1 回 20 日間経口投与した後、翌日から本薬 0.5mg 及びテラゾシン 1～10mg (漸増投与) を併用して 1 日 1 回 14 日間投与した時、本薬の併用投与はテラゾシンの薬物動態に影響を与えなかった。

3) コレスチラミン (ARIA1010 試験、添付資料 5.3.3.4.2、評価資料)

欧米人健康成人男性 24 例 (各群 12 例) に本薬 5mg の単回経口投与、又は本薬単回経口投与 1 時間後にコレスチラミン 12g を併用投与した時、本薬単独投与時とコレスチラミン併用投与時の本薬の薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_{0-72} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$) は同程度であった。

4) ワルファリン (ARIA10016 試験、添付資料 5.3.3.4.3、評価資料)

欧米人健康成人男性 23 例 (本薬群 11 例、プラセボ群 12 例) にワルファリン 5mg 1 日 1 回 3 日間投与した後、4～10 日目に INR1.5～2.0 で安定するまで増量し、11～35 日目に維持用量 (固定用量) を連日投与した。15 日目に本薬 25mg を単回経口投与し、16～35 日目に本薬 0.5mg 又はプラセボを連日経口投与した時、本薬の併用投与はワルファリンの薬物動態及びプロトロンビン時間に影響を及ぼさなかった。

5) ジゴキシン (ARIA10017 試験、添付資料 5.3.3.4.4、評価資料)

欧米人健康成人男性 20 例 (本薬群 9 例、プラセボ群 11 例) に、1～35 日目にジゴキシン 0.25mg を連日経口投与し、15～35 日目に本薬 0.5mg (初回のみ 25mg) 又はプラセボを 1 日 1 回ジゴキシンと併用して連日経口投与した時、本薬の併用投与は、ジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(6) 安全性に関する臨床薬理試験 (QTc 間隔に対する影響の検討 (ARI10019 試験、添付資料 5.3.3.1.4))

欧米人健康成人男性に、本薬 (MDC透明軟カプセル剤) 0.5mg 1 日 1 回 (投与1日目は25mg) 及び5mg 1 日 1 回 (投与1～7日目は40mg) を28日間反復経口投与した時、0.5mg群 (30例) 及

び5mg群（31例）の血清中本薬濃度並びに4'-水酸化体濃度は、 40.35 ± 13.65 及び 521.05 ± 158.60 ng/mL、並びに 3.81 ± 1.96 及び 51.38 ± 27.95 ng/mLであった。

<審査の概要>

(1) マスバランス試験について

機構は、マスバランス試験（ARIA1012 試験）において大きな個体間変動が見られた理由及びその大きな個体間変動が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。総糞中排泄率の検討は、正確な値を得るために定常状態（投与開始6～12ヵ月時）に3日間の入院を2回行って糞を収集したが、延べ16人の糞の回収量には大きな差異が生じていた。3日間の総糞量と本薬関連物質（未変化体+代謝物）の糞中排泄率には関連性が認められることから、総糞中排泄率の大きなばらつきの主な原因は収集された糞の回収量のばらつきによるものと考えられる。したがって、この個体間変動により本薬の有効性及び安全性に影響を受ける可能性はないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬関連物質の糞中排泄率の個体間変動が大きかった理由はある程度理解できるが、4'-水酸化体/未変化体の濃度比にも大きな個体間変動が認められ、中央値0.17に対し、最高では0.98であったことから、*in vitro* ではほとんどみられなかった代謝（本薬の添加量に対し7%未満）が、*in vivo* では寄与する可能性があると考ええる。したがって、代謝を介した薬物相互作用については、次項で検討する。

(2) 薬物相互作用について

本薬は、CYP3A4で代謝されることが示されている一方、本薬とCYP3A4阻害薬との薬物相互作用試験は実施されておらず、現行の添付文書（案）では、欧米人前立腺肥大症患者を対象とした母集団薬物動態解析に基づき、ベラパミル及びジルチアゼムのみ具体的な薬剤名を併用注意薬として記載されていることから、機構は、他のCYP3A4阻害剤及びCYP3A4誘導剤のうち、臨床試験成績及び本薬の*in vitro* 試験成績を踏まえ、併用注意薬として注意喚起すべき薬剤について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。*In vitro* 試験の結果、強力なCYP3A4阻害薬であるトロレアンドマイシン（1μM）又はケトコナゾール（20μM）の添加により本薬の代謝がほぼ阻害された。しかしながら、トロレアンドマイシンについては未承認であること、ケトコナゾールについては本邦で外用薬としてのみ承認されており、*in vitro* 試験に用いた添加量（20μM）は大過剰の量であったことから、臨床で本薬がケトコナゾールと薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられ、添付文書での具体的な薬剤名の記載からは除外した。また、日本人患者を対象とした用量設定試験（ARI20005試験）では、CYP3A4阻害薬を併用禁止薬に設定していたことから、当該試験成績に基づき注意喚起の必要性を判断することはできない。本薬は推奨用量の10倍である5mg/日を6ヵ月間投与した海外第Ⅱ相試験（ARIA2001試験）、本薬の推奨用量の5倍である2.5mg/日を1年間投与した国内長期投与試験（ARI30016試験）においてもその忍容性が認められ、広い安全域が確認されている。したがって、CYP3A4阻害作用を有する薬剤との併用投与により本薬の曝露量の増加が想定されるものの、安全性上の懸念が生じる可能性は低いと想定され、特定のCYP3A4阻害剤との併用について注意喚起

する必要性はないと考える。また、国内第Ⅱ相試験（ARI20005 試験）より、本薬 0.5mg/日投与時にはほぼ完全な DHT 抑制が得られており、0.05mg/日投与の結果から、DHT の抑制は血清中デュタステリド濃度が数 ng/mL を超える範囲で 70%を上回っていたことから、CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との併用によって本薬の線形部分のクリアランスが増加し、血清中本薬濃度が減少したとしても、本薬の有効性に影響を与える可能性は低いと考えられる。なお、海外第Ⅱ相試験（ARIA2001 試験）の結果を用いた母集団薬物動態解析において検討された併用薬の影響については、当該解析報告書が、詳細な情報を含む社内報告書としては作成されておらず、各症例に投与された本薬の用量を把握することはできないものの、本薬のクリアランスが、ジルチアゼムとの併用で 44%減少し、ベラパミルとの併用で 37%減少すると推定されたことから、添付文書（案）においては、得られているデータを提示するとの観点から、併用することにより本薬の薬物動態の変化が懸念されるベラパミル及びジルチアゼムを具体的な薬剤として併用注意の項に記載している。

機構は、以下のように考える。*in vitro* 試験において、本薬の代謝を阻害したケトコナゾールの濃度は大過剰であることから、臨床で薬物相互作用が起こる可能性は低いと申請者は説明しているが、*in vitro* 試験における代謝の寄与とマスバランス試験における代謝の寄与は異なることが示唆されていること、母集団薬物動態解析の結果から、ケトコナゾールより CYP3A4 阻害効果が弱いと考えられるベラパミル及びジルチアゼムと本薬の相互作用が示唆されていることから、*in vitro* 試験成績のみに基づき相互作用の有無を判断することには限界があると考ええる。一方、ベラパミル及びジルチアゼムの併用による影響を推定した母集団薬物動態解析の詳細な手順を確認できる資料は提出されておらず、その妥当性は判断できないこと、本申請に際し CYP3A4 阻害剤との薬物相互作用試験は実施されておらず、CYP3A4 阻害剤との併用による本薬の曝露量増加を定量的に想定することが困難であることから、ベラパミル及びジルチアゼムのみを併用注意とすることは妥当とは考えられず、CYP3A4 阻害薬との併用には注意が必要である旨の注意喚起が必要と考える。添付文書における薬物相互作用に関する具体的な注意喚起及び情報提供の内容については、専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

（3）肝機能障害患者について

本薬は肝臓における薬物代謝によって消失すると考えられていることから、機構は、肝機能障害患者での薬物動態試験が現在までに実施されていない理由及び当該患者での本薬の薬物動態が不明であっても、用量調節を行わないと判断する理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝機能障害患者において本薬の薬物動態の検討を行わなかったが、1) 本薬の 0.5mg/日投与の定常状態における半減期が 3～5 週間であり、定常状態に達するまでに 4～6 ヶ月を要すること、2) 本薬は肝臓で代謝されるため、肝機能障害患者では半減期が長くなる可能性があること、3) 6 ヶ月以上の試験に登録可能な肝機能障害患者が極めて少ないこと、から肝機能障害患者を対象とした臨床試験の実施は困難と考えたためである。しかし、1) 開発段階において、本薬が肝毒性を有する証拠が認められていないこと、2) 本薬は推奨用量の 5 倍である 2.5mg/日を 52 週間投与した国内臨床試験（ARI30016 試験）（添付資料 5.3.5.1.2 参照）及び推奨用量の 10 倍である 5mg/日を 6 ヶ月間投与した海外

臨床試験（ARIA2001 試験）（添付資料 5.3.5.1.4/ref 参照）において忍容性が認められ、広い安全域が確認されていることから、肝機能障害患者における本薬の薬物動態が不明であっても、用量調節を行わなくてよいと考える。

機構は、欧州の添付文書では重度の肝障害患者は禁忌とされていることから、現在の添付文書（案）における慎重投与の記載で十分であるのか、申請者の見解を説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内及び海外臨床試験において、肝機能に関する臨床検査異常値を示した被験者の割合及びベースラインから投与終了時の肝機能に関する臨床検査値の変動について、プラセボ群と本薬群間で臨床的に意義のある差異は認められておらず、海外市販後の情報からは肝機能障害を有する患者において、本薬を投与された前立腺肥大症患者全体における安全性プロファイルとの差異は認められなかったことから、重度の肝機能障害患者を禁忌とするだけのデータは得られていないが、肝機能障害患者に対する臨床試験データがないことを考慮し、本邦の添付文書（案）においては肝機能障害患者に対しては本薬を慎重に投与するよう注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。毒性試験において、ラット 5 週間及び 26 週間反復経口投与試験、イヌ 53 週間反復経口投与試験で肝臓に所見が見られており、本薬の影響について必ずしも因果関係が明らかにされていないことから、申請者の「開発段階において、本薬が肝毒性を有する証拠が認められていない」との主張は不適切である。また、肝機能障害患者において本薬の曝露量が上昇する可能性があり、各国での取り扱いに差は見られるものの欧州の添付文書では、重度の肝機能障害患者は禁忌とされていること、現時点では肝機能障害患者に対する本薬投与に関し、国内外の情報は非常に限られていることから、本邦においても重度の肝機能患者を禁忌とすること、及び市販後調査において肝機能障害を有する患者における副作用を調査することが必要と考えるが、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

今回の申請にあたり、有効性及び安全性の評価資料として、国内試験 4 試験（745-01 試験、ARI20005 試験、ARI30016 試験、ARI105326 試験）の成績、海外第 I 相試験（ARIA1001 試験、ARIA1009 試験、ARI10019 試験）の成績、及び、海外第 III 相試験の併合解析報告書（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験の併合）が提出された。また、参考資料として、海外第 II 相試験（ARIA2001 試験）、海外第 III 相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）、及び本薬と塩酸タムスロシン（以下、タムスロシン）との併用療法に関する海外第 III 相試験（ARI40005 試験）の成績が提出された。このうち主要なものは以下の通りである（薬物動態及び薬力学的作用については「(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要」の項参照）。なお、有害事象名について、国内臨床試験は MedDRA Ver.9.0、海外臨床試験については、GlaxoSmithKline 社の有害事象コード化辞書である MIDAS (Medical Indications Diseases and Symptoms) を用いている。

<提出された資料の概略>

(1) 国内臨床試験成績

1) 第Ⅰ相試験 (745-01 試験、添付資料番号 5.3.1.2.1、治験期間 19■■年■■月～19■■年■■月、評価資料)

本薬の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学的作用及び薬物動態に対する食事の影響の検討を目的として、日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与試験が国内 1 施設で実施された。本試験には、Ⅰ期 [Step1 (本薬 1mg 空腹時投与)、Step2 (本薬 2.5mg 空腹時投与)]、Ⅱ期 [Step3 (本薬 2.5mg 食後 30 分投与)] 及びⅢ期 [Step4 (本薬 10mg 又はプラセボ空腹時投与)、Step5 (本薬 20mg 又はプラセボ空腹時投与)] が設けられ、段階的に検討が進められた。なお、Ⅰ期及びⅡ期は非盲検下で、Ⅲ期は二重盲検下で実施された。

本試験で治験薬が投与された症例は 34 例 (Step1～5 の本薬群各 6 例、Step4 及び 5 のプラセボ群各 2 例) で、全例が試験を完了し、安全性解析対象とされた。

安全性について、治験薬が空腹時に投与された被験者における有害事象の発現件数 (発現被験者数) は、本薬 1mg 群で 19 件 (6 例)、2.5mg 群で 18 件 (5 例)、10mg 群で 33 件 (6 例)、20mg 群で 23 件 (6 例)、プラセボ群で 16 件 (4 例) であり、主な症状は感冒様の症状及び下痢・軟便で、いずれの症状も臨床的に問題となる程度ではなかった。重篤な有害事象は認められなかった。また、本薬 2.5mg が食後投与された 6 例における有害事象の発現件数は 19 件 (6 例) で、本薬との因果関係が示唆される有害事象は認められなかった。バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び呼吸数)、心電図の検査並びに内分泌ホルモン検査値において食後投与を含めたいずれの投与群においても臨床問題となる変動あるいは所見は認められなかった。

2) 第Ⅱ相試験 (ARI20005 試験、添付資料番号 5.3.5.1.1、治験期間 20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料)

前立腺肥大症に対する本薬の有効性、安全性及び薬力学的作用を検討し、日本人の前立腺肥大症治療における本薬の推奨用量を決定することを目的として、本薬 0.05mg、0.5mg、2.5mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間経口投与するプラセボ対照層別無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 25 施設で実施された (目標症例数：各群 60 例、計 240 例)。治験期間として、観察期間は 4 週間以内、治療期間は 24 週間とされ、その後 16 週間の追跡期間が設けられた。なお、本試験では、スクリーニング時におけるタムスロシン使用の有無を層別因子とした層別無作為化が実施された。

対象は、前立腺肥大症と診断された 50 歳以上の男性で、経直腸的超音波検査による前立腺容積 ≥ 30 cc、国際前立腺症状スコア (IPSS) ≥ 8 、及び最大尿流率 (Qmax) ≤ 15 mL/sec (排尿量 ≥ 150 mL) であるものとされた。タムスロシンについては、タムスロシンによる治療を受けている患者では、4 週間以上継続して投薬を受けている患者で、追跡期間終了時まで用法・用量を変更せずに治療を継続する予定であるものとされ、タムスロシンによる治療を受けていない患者では、4 週間以内にタムスロシン等の前立腺肥大症の治療薬の投与を受けていない患者で、追跡期間終了時までタムスロシンを使用しない予定であるものとされた。残尿量 ≥ 250 mL (経腹超音波検査)、及び前立腺特異抗原 (PSA) > 4.0 ng/mL かつ free/total PSA 比 < 0.150 の患者は除外された。

登録された 284 例が無作為化され、このうち投薬を受けた 282 例（プラセボ群：72 例、0.05mg 群：70 例、0.5mg 群：71 例、2.5mg 群：69 例）が安全性解析対象集団とされた。また、治験薬の投与を一度も受けなかった症例及び主要評価項目である前立腺容積の測定値がない症例を除いた 274 例（プラセボ群：70 例、0.05mg 群：67 例、0.5mg 群：70 例、2.5mg 群：67 例）が Full Analysis Set (FAS) とされ、有効性の主要な解析対象集団として採用された。なお、プラセボ群の 14 例（有害事象 9 例、被験者の希望 3 例、その他 2 例）、本薬 0.05mg 群の 5 例（有害事象 3 例、その他 2 例）、0.5mg 群の 9 例（有害事象 3 例、被験者の希望 4 例、来院せず 1 例、治験実施計画書の不遵守 1 例）、2.5mg 群の 10 例（有害事象 7 例、被験者の希望 2 例、その他 1 例）の計 38 例が治療期間中又は追跡期間中に試験を中止した。投与中止に至った有害事象は 22 例（30 件）に認められた（プラセボ群：9 例、本薬 0.05mg 群：3 例、0.5mg 群：3 例、2.5mg 群：7 例）。これらのうち治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は 11 例（15 件）に認められ、その内訳は、プラセボ群の知覚過敏、倦怠感と勃起不全、熱感と浮動性めまいと神経過敏の計 3 例、本薬 0.05mg 群の倦怠感と勃起不全、頭痛の計 2 例、本薬 0.5mg 群の射精障害、勃起不全の計 2 例、本薬 2.5mg 群の女性化乳房、蕁麻疹、浮動性めまい、肝機能異常の計 4 例であった。FAS のうち、タムスロシンは、プラセボ群 45/70 例（64%）、本薬 0.05mg 群 45/67 例（67%）、0.5mg 群 46/70 例（66%）、2.5mg 群 44/67 例（66%）で併用されていた。

有効性について、主要評価項目とされた投与 24 週における前立腺容積のベースライン時からの変化率（調整済み平均値³）はプラセボ群で-8.7%、本薬 0.05mg 群で-15.5%、0.5mg 群で-25.3%、2.5mg 群で-25.6%であり、すべての本薬群でプラセボ群に比し有意な前立腺容積の減少が認められた（表 1 参照）。

表 1 前立腺容積のベースラインから 24 週時までの変化率：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
前立腺容積 (cc)				
ベースライン時の平均値 [標準偏差]	45.7 [20.26]	44.4 [14.22]	45.4 [15.20]	41.0 [13.61]
24 週時の平均値 [標準偏差]	42.1 [21.26]	37.9 [14.72]	34.6 [14.66]	30.7 [11.85]
ベースライン時から 24 週時までの 変化率の調整済み平均値 ³ (%)	-8.7	-15.5	-25.3	-25.6
変化率の調整済み平均値 ³ のプラ セボ群との群間差 [95%CI] (%)	-	-6.8 [-12.5~-1.0]	-16.6 [-22.0~-11.2]	-16.9 [-22.3~-11.4]
p 値	-	p=0.021	p<0.001	p<0.001

LOCF (Last Observation Carried Forward) 法を適用

p 値：本薬各用量群とプラセボ群の前立腺容積の変化率の比較、一般線形モデルによる t 検定（閉検定手順）

有効性の副次評価項目について、投与 24 週における IPSS のベースライン時からの変化量

³ 下記の一般線形モデルより求められた

$\log(\text{測定時点における前立腺容積} / \text{ベースライン時の前立腺容積}) = \text{投与群} + \text{ベースライン時のタムスロシン使用の有無} + \log(\text{ベースライン時の前立腺容積}) + \text{施設グループ}$

(調整済み平均値⁴) は、プラセボ群で-4.3、本薬 0.05mg 群で-5.9、0.5mg 群で-6.5、2.5mg 群で-7.0 であり、本薬 2.5mg 群及び 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な IPSS の減少が認められた (本薬 2.5mg 群 $p=0.003$ 、0.5mg 群 $p=0.012$ 、0.05mg 群 $p=0.082$ 、一般線形モデルによる t 検定 (閉検定手順))。また、投与 24 週における Qmax のベースライン時からの変化量 (調整済み平均値⁴) はプラセボ群で+1.4mL/sec、本薬 0.05mg 群で+2.6mL/sec、0.5mg 群で+2.8mL/sec、2.5mg 群で+3.0mL/sec であり、本薬 2.5mg 群及び 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な Qmax の増加が認められた (本薬 2.5mg 群 $p=0.026$ 、0.5mg 群 $p=0.047$ 、0.05mg 群 $p=0.098$ 、一般線形モデルによる t 検定 (閉検定手順))。

薬力学については、本薬 0.5mg 群及び 2.5mg 群において、血清中 DHT 濃度は投与 2 週から約 90%減少し、その減少は投与 24 週まで維持された。投与 24 週における血清中 DHT 濃度のベースライン時からの変化率 (調整済み平均値⁵) はプラセボ群で+1.4%、本薬 0.05mg 群で-69.2%、0.5mg 群で-89.7%、2.5mg 群で-89.7%であった。また、投与 24 週における血清中テストステロン濃度のベースライン時からの変化率 (調整済み平均値⁵) は、プラセボ群で+3.1%、本薬 0.05mg 群で+11.6%、0.5mg 群で+18.8%、2.5mg 群で+21.1%であった。

安全性について、死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象は 8 例 (12 件) で報告された (プラセボ群：腸炎、腸管閉塞、結腸ポリープと胃癌と肝転移、関節靱帯断裂の計 4 例、本薬 0.05mg 群：尿管ヘルニア、糖尿病の計 2 例、2.5mg 群：再発食道癌、大腸癌とリンパ節転移の計 2 例) が、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

有害事象の発現率は、プラセボ群で 78% (56/72 例)、本薬 0.05mg 群で 79% (55/70 例)、0.5mg 群で 65% (46/71 例)、2.5mg 群で 77% (53/69 例) であり、いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は、下表の通りであった。

表 2 有害事象 (いずれかの投与群で発現率 5%以上)

例数 (%)	プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
鼻咽頭炎	13 (18%)	19 (27%)	18 (25%)	16 (23%)
下痢	7 (10%)	11 (16%)	6 (8%)	10 (14%)
上気道の炎症	3 (4%)	6 (9%)	6 (8%)	5 (7%)
浮動性めまい	6 (8%)	4 (6%)	4 (6%)	5 (7%)
頭痛	4 (6%)	6 (9%)	2 (3%)	3 (4%)
倦怠感	3 (4%)	4 (6%)	2 (3%)	2 (3%)
便秘	2 (3%)	1 (1%)	5 (7%)	3 (4%)
勃起不全	1 (1%)	2 (3%)	4 (6%)	4 (6%)
背部痛	4 (6%)	2 (3%)	3 (4%)	1 (1%)
消化不良	1 (1%)	4 (6%)	0	2 (3%)
上腹部痛	0	2 (3%)	6 (8%)	0
胃不快感	0	4 (6%)	2 (3%)	0

⁴ 下記の一般線形モデルより求められた

変化量 = 投与群+ベースライン時のタムスロシン使用の有無+ベースライン値+施設グループ

⁵ 下記の一般線形モデルより求められた

$\log$ (測定時点の値/ベースライン値) = 投与群+ベースライン時のタムスロシン使用の有無+ $\log$ (ベースライン値)

臨床検査値異常変動の発現率（治験薬投与前に基準範囲内であった被験者のうち、投与後に基準範囲外を示した被験者の割合）は、プラセボ群で 93%（66/71 例）、本薬 0.05mg 群で 94%（65/69 例）、0.5mg 群で 93%（66/71 例）、2.5mg 群で 97%（67/69 例）であった。投与 24 週における PSA の変化率（中央値）はプラセボ群で+1.4%、本薬 0.05mg 群で-20.8%、0.5mg 群で-41.2%、2.5mg 群で-46.0%であった。

3) 長期投与試験（ARI30016 試験、添付資料番号 5.3.5.1.2、治験期間 20 年 月～20 年 月、評価資料）

前立腺肥大症に対する本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、第Ⅱ相試験（ARI20005 試験）参加者のうち 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を対象に、ARI20005 試験の治験薬投与期間（24 週間）終了後、治験薬を引き続き 28 週間投与（ARI20005 試験と併せて通算 52 週間の治療期間）するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 22 施設で実施された。用量は、ARI20005 試験において割付けられた用量（プラセボ又は本薬 0.05mg、0.5mg、2.5mg を 1 日 1 回）が継続された。

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、本試験に 161 例（プラセボ群：31 例、本薬 0.05mg 群：38 例、0.5mg 群：49 例、2.5mg 群：43 例）が移行し、全例が FAS とされ、安全性解析対象集団並びに有効性解析対象集団として採用された。なお、プラセボ群の 1 例（有害事象）、本薬 0.05mg 群の 1 例（被験者の希望）、0.5mg 群の 2 例（被験者の希望 1 例、その他 1 例）、2.5mg 群の 5 例（有害事象 3 例、被験者の希望 1 例、その他 1 例）の計 9 例が治療期間中又は追跡期間中に試験を中止した。中止に至った有害事象はプラセボ群で 1 例、本薬 2.5mg 群で 3 例に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。塩酸タムスロシンは、プラセボ群 18/31 例（58%）、本薬 0.05mg 群 29/38 例（76%）、0.5mg 群 32/49 例（65%）、2.5mg 群 32/43 例（74%）で併用されていた。

有効性について、投与 24 週（本試験移行時）における前立腺容積のベースライン時からの変化率（調整済み平均値⁵⁾）は、プラセボ群で-16.7%、本薬 0.05mg 群で-21.5%、0.5mg 群で-27.9%、2.5mg 群で-28.2%であり、投与 52 週ではプラセボ群で-20.0%、本薬 0.05mg 群で-24.8%、0.5mg 群で-34.6%、2.5mg 群で-36.0%であった。

投与 24 週（本試験移行時）における IPSS のベースライン時からの変化量（調整済み平均値⁶⁾）はプラセボ群で-6.2、本薬 0.05mg 群で-6.6、0.5mg 群で-6.7、2.5mg 群で-7.6 であり、投与 52 週ではプラセボ群で-5.6、本薬 0.05mg 群で-7.0、0.5mg 群で-6.9、2.5mg 群で-8.6 であった。

投与 24 週（本試験移行時）における Qmax のベースライン時からの変化量（調整済み平均値⁶⁾）はプラセボ群で+2.3mL/sec、本薬 0.05mg 群で+2.7mL/sec、0.5mg 群で+3.0mL/sec、2.5mg 群で+3.2mL/sec であり、投与 52 週ではプラセボ群で+2.4mL/sec、本薬 0.05mg 群で+2.2mL/sec、0.5mg 群で+2.2mL/sec、2.5mg 群で+3.1mL/sec であった。

薬力学について、投与 24 週（本試験移行時）における血清中 DHT 濃度のベースライン時からの変化率（調整済み平均値⁵⁾）はプラセボ群で-12.9%、本薬 0.05mg 群で-70.8%、0.5mg

⁶⁾ 下記の一般線形モデルより求められた

変化量 = 投与群 + ベースライン時のタムスロシン使用の有無 + ベースライン値

群で-90.3%、2.5mg 群で-90.7%であり、投与 52 週ではプラセボ群で-12.5%、本薬 0.05mg 群で-69.2%、0.5mg 群で-89.6%、2.5mg 群で-90.5%であった。

投与 24 週（本試験移行時）における血清中テストステロン濃度のベースライン時からの変化率（調整済み平均値⁵）は、プラセボ群で+1.1%、本薬 0.05mg 群で+16.2%、0.5mg 群で+17.8%、2.5mg 群で+22.4%であり、投与 52 週では、プラセボ群で-5.2%、本薬 0.05mg 群で+9.6%、0.5mg 群で+18.1%、2.5mg 群で+14.7%であった。

安全性について、死亡例は報告されなかった。重篤な有害事象は 7 例（プラセボ群：前立腺炎、出血性胃潰瘍、単径ヘルニア及び関節靱帯断裂の計 4 例、本薬 0.5mg 群：胃癌と肝転移、鼻茸の計 2 例、2.5mg 群：胃癌 1 例）で認められたが、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

有害事象の発現率は、プラセボ群で 81%（25/31 例）、本薬 0.05mg 群で 89%（34/38 例）、0.5mg 群で 90%（44/49 例）、2.5mg 群で 86%（37/43 例）であり、いずれかの投与群で発現例が 3 例以上であった有害事象は、下表の通りであった。

表 3 有害事象（いずれかの投与群で発現例 3 例以上）

例数 (%)	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
鼻咽頭炎	10 (32%)	13 (34%)	25 (51%)	21 (49%)
下痢	5 (16%)	7 (18%)	5 (10%)	3 (7%)
上気道の炎症	1 (3%)	5 (13%)	8 (16%)	6 (14%)
背部痛	3 (10%)	4 (11%)	5 (10%)	3 (7%)
湿疹	2 (6%)	5 (13%)	3 (6%)	4 (9%)
浮動性めまい	3 (10%)	1 (3%)	5 (10%)	3 (7%)
関節痛	4 (13%)	2 (5%)	2 (4%)	1 (2%)
頭痛	2 (6%)	4 (11%)	3 (6%)	3 (7%)
発熱	3 (10%)	2 (5%)	0	3 (7%)
便秘	1 (3%)	0	3 (6%)	3 (7%)
勃起不全	0	1 (3%)	2 (4%)	4 (9%)
肝機能異常	0	3 (8%)	2 (4%)	1 (2%)
口渇	1 (3%)	1 (3%)	0	3 (7%)
発疹	0	3 (8%)	0	2 (5%)
胸痛	1 (3%)	0	3 (6%)	0
咳嗽	0	3 (8%)	0	1 (2%)

臨床検査値異常変動の発現率（治験薬投与前に基準範囲内であった被験者のうち、投与後に基準範囲外を示した被験者の割合）は、プラセボ群で 100%（31/31 例）、本薬 0.05mg 群で 97%（37/38 例）、0.5mg 群で 96%（47/49 例）、2.5mg 群で 100%（43/43 例）であった。投与 24 週における PSA のベースライン時からの変化率（中央値）はプラセボ群で 0.0%、本薬 0.05mg 群で-20.4%、0.5mg 群で-43.4%、2.5mg 群で-48.1%であり、投与 52 週における PSA のベースライン時からの変化率（中央値）はプラセボ群で+18.2%、本薬 0.05mg 群で-25.0%、0.5mg 群で-50.8%、2.5mg 群で-52.3%であった。

4) 第Ⅲ相試験（ARI105326 試験、添付資料番号 5.3.5.1.3、治験期間 20 年 月～20 年 月、評価資料）

前立腺肥大症患者を対象に本薬 0.5mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与した際の有効性及び安全性について評価することを目的として、層別無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 26 施設で実施された（目標症例数：各群 150 例、計 300 例）。対象患者は、国内第Ⅱ相試験（ARI20005 試験）の選択、除外基準と同様とされたが、除外基準のうち PSA については、PSA>10ng/mL と規定された。なお、本試験では、スクリーニング時におけるタムスロシン使用の有無を層別因子とした層別無作為化が実施された。

登録された 378 例が無作為化され、このうち治験薬が投与された 377 例（プラセボ群 184 例、本薬群 193 例）が安全性解析対象集団とされた。また、治験薬を 1 カプセルも服用しなかった症例及び主要評価項目である IPSS の測定値がない症例を除いた 365 例（プラセボ群 181 例、本薬群 184 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団として採用された。なお、プラセボ群の 25 例（有害事象 9 例、被験者の希望 5 例、来院せず 1 例、効果不十分 5 例、治験実施計画書の不遵守 2 例、その他 3 例）、本薬群の 30 例（有害事象 16 例、被験者の希望 9 例、効果不十分 3 例、治験実施計画書の不遵守 1 例、その他 1 例）の計 55 例が治療期間中又は追跡期間中に試験を中止した。中止に至った有害事象はプラセボ群で 9 例、本薬群で 16 例に認められ、このうち治験薬との因果関係「あり」と判断されたのは、プラセボ群 3 例（肝機能検査値異常、胃不快感、発疹）、本薬群 4 例（浮動性めまい、乳頭痛、リビドー減退、勃起不全）であった。FAS のうち、塩酸タムスロシンは、プラセボ群 116/181 例（64%）、本薬群 117/184 例（64%）で併用されていた。

有効性について、主要評価項目とされた投与 52 週における IPSS のベースライン時からの変化量（調整済み平均値⁴）はプラセボ群で-3.7、本薬群で-5.3 であり、本薬群でプラセボ群に比し有意な IPSS の減少が認められた（ $p=0.003$ 、一般線形モデルによる t 検定）。

有効性の副次評価項目について、投与 52 週における前立腺容積のベースライン時からの変化率（調整済み平均値³）はプラセボ群で-10.8%、本薬群で-33.8%であり、本薬群でプラセボ群に比し有意な前立腺容積の減少が認められた（ $p<0.001$ 、一般線形モデルによる t 検定）。投与 52 週における Qmax のベースライン時からの変化量（調整済み平均値⁴）はプラセボ群で+0.7mL/sec、本薬群で+2.2mL/sec であり、本薬群でプラセボ群に比し有意な Qmax の増加が認められた（ $p<0.001$ 、一般線形モデルによる t 検定）。

安全性について、死亡例は本薬群の膀胱癌末期 1 例が報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 28 例（プラセボ群：8 例、本薬群：20 例）で報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。このうち、2 例以上に認められた有害事象は脳梗塞（プラセボ群：2 例、本薬群：1 例）、結腸ポリープ（本薬群：3 例）、兎径ヘルニア（プラセボ群：2 例）及び胃癌（プラセボ群：1 例、本薬群：1 例）であった。

有害事象の発現率は、プラセボ群で 90%（166/184 例）、本薬群で 88%（170/193 例）であった。いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎（プラセボ群 42%（78/184 例）、本薬群 41%（80/193 例）、以下同順）、下痢（9%（16/184 例）、10%（19/193 例））、上気道の炎症（8%（14/184 例）、10%（19/193 例））、背部痛（8%（14/184 例）、6%（12/193 例））、便秘（7%（12/184 例）、7%（13/193 例））、湿疹（4%（8/184 例）、7%（14/193 例））、頭痛（6%（11/184 例）、4%（8/193 例））、関節痛（3%（6/184 例）、5%（10/193 例））、胃炎（2%（4/184 例）、5%（10/193 例））であった。

臨床検査値異常変動の発現率（治験薬投与前に基準範囲内であった被験者のうち、投与後に基準範囲外を示した被験者の割合）は、プラセボ群で 90%（166/184 例）、本薬群で 90%（173/192 例）であった。投与 52 週における PSA のベースライン時からの変化率（中央値）はプラセボ群で+6.1%、本薬群で-54.2%であった。

（2）海外臨床試験成績

1) 第 I 相試験（ARIA1001 試験、添付資料番号 5.3.3.1.5、治験期間 19■■年■■月～19■■年■■月、評価資料）

本薬の安全性、忍容性、血清中 DHT 濃度に対する効果及び薬物動態の検討を目的として、健康成人男性を対象とした単回及び反復経口投与試験が英国 1 施設で実施された。Part I では、プラセボ（8 例）又は本薬 0.01mg、0.1mg、1.0mg、2.5mg、5.0mg、10mg、20mg、40mg（各用量 4 例）、フィナステリド 5.0mg（8 例）が単回経口投与された（計 48 例）。Part II では、プラセボ（3 例）、本薬 1.0mg（4 例）、20mg（4 例）又はフィナステリド 5.0mg（4 例）が 1 日 1 回 7 日間反復経口投与された。

安全性について、本薬最大 40mg までの単回投与、20mg/日の 7 日間までの反復投与の忍容性は良好であった。本薬群の有害事象はプラセボ群に比べて多く報告されたが、1 例をこえて報告のあった有害事象は頭痛及び鼻出血（各 2 例）のみであった。治験薬投与といずれの臨床検査値の変動にも明確な関係は認められなかった。臨床的に注目すべき臨床検査値の変動として、本薬 20mg 反復投与の 1 例で、投与終了後 16 週にアミラーゼ及びリパーゼの上昇が認められた。本薬 1.0mg 及び 20.0mg 反復投与群における拡張期及び収縮期血圧の平均値は、投与前と比較して、投与後 72 時間をピークとしたわずかな低下が見られた。死亡例及び有害事象による治験の中止はなかった。重篤な有害事象は、本薬 1mg 反復投与の 1 例で、治験薬投与終了約 1 ヶ月後に吐血による入院が見られたが、本薬との因果関係は否定された。

2) 第 I 相試験（ARIA1009 試験、添付資料番号 5.3.3.1.2、治験期間 19■■年■■月～20■■年■■月、評価資料）

本薬の精液の特性（精子数、精液量、精子濃度、精子運動性及び精子形態）、精液中薬物動態、及び性機能、骨代謝、性腺刺激ホルモン、副腎ステロイド生成に与える影響の検討を目的として、健康成人男性 99 例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が米国 7 施設で実施された（目標症例数：各群 30 例、計 90 例）。プラセボ、本薬 0.5mg 又はフィナステリド 5.0mg が 1 日 1 回 52 週間経口投与された。

本試験では、99 例（プラセボ群 32 例、本薬 0.5mg 群 33 例、フィナステリド 5.0mg 群 34 例）が無作為化されたが、24 例が脱落したため、試験を完了したのは 75 例（プラセボ群 25 例、本薬 0.5mg 群 29 例、フィナステリド 5.0mg 群 21 例）であった。中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例（インポテンス、躁うつ）、本薬群 2 例（インポテンス及び射精量の減少、リビドー減退）、フィナステリド群 3 例（リビドー減退、女性化乳房、精神状態の変化）に認められ、いずれも治験薬との因果関係「あり」と判断された。

安全性の主要評価項目について、24～28 週及び 48～52 週において、フィナステリド群と本薬群のいずれにおいても精子数のベースライン値からの減少が認められた。24～28 週、48

～52 週及び後観察期 20～24 週における精子数のベースライン値からの変化率については、24～28 週のフィナステリド群（-39.6%の精子数の減少）を除いて、臨床上問題となる基準（30%超の変化）に達する変動は認められなかった。また、後観察期 24 週における、精子数のベースライン値からの変化はいずれの投与群においても問題となるものではないと判断された（-2.1%～7.6%の範囲）。

24～28 週及び 48～52 週のフィナステリド群と本薬群の両群の精液量はベースライン値から減少したが、臨床上問題となる基準（30%超の変化）に達する変動は認められなかった。しかし、精液量について、24～28 週では両実薬投与群とプラセボ投与群の間に、48～52 週では本薬群とプラセボ群との間に有意差が認められ（いずれも $p < 0.05$ 、共分散分析（片側有意水準 0.05））、両薬剤投与により精液量が減少することが示唆された。後観察期 20～24 週では、いずれの投与群間においても精液量に大きな差は認められないと判断された（2.3mL～2.6mL の範囲）。

精子濃度は、24～28 週にフィナステリド群で認められた 17.4%の減少を除き、試験中おおむね変動を認めず、臨床上問題となる基準（30%超の変化）に達する変動は認められなかった。後観察期 20～24 週においても大きな変動は認められなかった。

精子運動性については、24～28 週の両実薬投与群と、48～52 週の本薬群でベースライン時に比しわずかな減少が認められたが、いずれも臨床上問題となる基準（精子運動率が 30%未満）には達しなかった。両実薬投与群の精子運動率については、24～28 週、48～52 週及び後観察期 20～24 週のいずれにおいてもプラセボ群と比較して有意差が認められ（いずれも $p < 0.05$ 、共分散分析（片側有意水準 0.05））、両薬剤投与による精子運動率の減少が示唆されたが、臨床上問題となる程度のものではないと判断された。

精子形態については、投与期間の 24～28 週及び 48～52 週、後観察期 20～24 週のいずれの投与群間においても、統計学的に有意な、あるいは臨床上問題となる（正常精子の割合 7.5%未満）精子形態の変化は認められなかったと判断された。

個々の被験者において、臨床上問題となる基準に達する精子パラメータの散発的な異常が認められたが、明らかな傾向は認められなかった。しかし、本薬群の 1 例にベースライン後のすべての時点（24～28 週と後観察期 20～24 週の精子運動性を除く）で精子パラメータの異常が認められた。これらは、本試験で決めた基準値を逸脱しており、臨床上問題であると考えられた。後観察期間の 20～24 週までに、この被験者の精子パラメータは増加したが基準値以下のままであった。

安全性の副次的評価項目の他の生殖ホルモンの変化、骨密度、骨代謝では、12 ヶ月の治験薬投与において臨床上問題となる変化は認められなかった。

死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は、投与期間中のプラセボ群 1 例（慢性〔再発性〕虫垂炎）、フィナステリド群 1 例（軽度の精神状態の変化）、及び事後検査期間（投与終了後 1 週間）のプラセボ群 1 例（重度の胃液の逆流）に認められ、このうちフィナステリド群 1 例は治験薬との因果関係が考えられた。

有害事象の発現率は、プラセボ群 88%（28/32 例）、本薬群 91%（30/33 例）、フィナステリド群 85%（29/34 例）であった。いずれかの投与群で発現率が 10%以上であった有害事象は、感冒（プラセボ群 25%（8/32 例）、本薬群 33%（11/33 例）、フィナステリド群 9%（3/34

例)、以下同順)、頭痛 (9% (3/32 例)、9% (3/33 例)、26% (9/34 例))、女性化乳房 (6% (2/32 例)、9% (3/33 例)、21% (7/34 例))、上気道感染 (19% (6/32 例)、9% (3/33 例)、15% (5/34 例))、リビドー減退 (3% (1/32 例)、6% (2/33 例)、18% (6/34 例))、インフルエンザ (16% (5/32 例)、3% (1/33 例)、15% (5/34 例)) であった。

3) 第 I 相試験 (ARIA10019 試験、添付資料番号 5.3.3.1.4、治験期間 20 年 月～20 年 月、評価資料)

本薬の QT (QTc) 間隔に与える影響の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 3 施設で実施された。プラセボ群では 28 日間プラセボが投与され、本薬 0.5 mg 群では 1 日目は本薬 25mg、2～28 日目は本薬 0.5mg が投与され、本薬 5mg 群では 1～7 日目は本薬 40mg、8～28 日目は本薬 5mg が投与された。本試験では 97 例 (プラセボ群 34 例、本薬 0.5mg 群 31 例、本薬 5mg 群 32 例) が無作為化されたが、11 例が脱落したため、試験を完了したのは 86 例 (プラセボ群 32 例、本薬 0.5mg 群 27 例、5mg 群 27 例) であった。投与中止に至った有害事象は、本薬 0.5mg 投与群の 2 例 (リウマチ因子陽性の関節炎症状の発現 1 例、接触性皮膚炎症状の発現 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

プラセボ群と比較して、本薬 0.5mg 又は 5mg の投与による、QTc 間隔の統計学的に有意な変化は認められなかった。

安全性について、試験中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 5mg 投与の 1 例で、事後検査期間中に、治験薬最終投与後 129 日に重度の胸痛が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

有害事象の発現率は、プラセボ群 47% (16/34 例)、本薬 0.5mg 群 58% (18/31 例)、5mg 群 56% (18/32 例) であった。いずれかの投与群で発現率が 5% 以上であった有害事象は、頭痛 (プラセボ群 12% (4/34 例)、本薬 0.5mg 群 13% (4/31 例)、5mg 群 9% (3/32 例)、以下同順)、耳鼻咽喉のウイルス感染 (6% (2/34 例)、3% (1/31 例)、9% (3/32 例))、倦怠感及び疲労 (6% (2/34 例)、3% (1/31 例)、3% (1/32 例))、耳鼻咽喉の感染 (0% (0/34 例)、6% (2/31 例)、6% (2/32 例))、胃腸徴候及び症状 (3% (1/34 例)、3% (1/31 例)、6% (2/32 例))、咽喉・扁桃の不快感及び疼痛 (0% (0/34 例)、6% (2/31 例)、0% (0/32 例))、胸部症状 (0% (0/34 例)、0% (0/31 例)、6% (2/32 例))、上気道の炎症 (0% (0/34 例)、0% (0/31 例)、6% (2/32 例)) であった。

4) 第 III 相試験 (2 年目の報告書 ARIA3001 試験/5.3.5.1.8、ARIA3002 試験/5.3.5.1.9、ARIB3003 試験/5.3.5.1.10、参考資料、急性尿閉及び外科的治療に関する併合解析報告書 5.3.5.3.1、評価資料、及び安全性併合解析報告書 5.3.5.3.2、参考資料)

本薬 0.5mg の前立腺肥大症患者における有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する目的で、無作為化並行群間比較試験が 3 試験 (ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験) 実施された。各試験において、試験開始後 2 年間の二重盲検期が設けられた。二重盲検下の評価は、ARIA3001 試験では米国 106 施設で 19 年 月～20 年 月、ARIA3002 試験では米国 89 施設で 19 年 月～20 年 月、ARIB3003 試験では米国、英国等計 19 ヶ国

205 施設で 19■■年■■月～20■■年■■月に、それぞれ実施された。有効性の主要評価項目として、二重盲検期の 1 年目には American Urological Association-Symptom Index (AUA-SI) が評価され (目標症例数 (各試験) : 各群 500 例、計 1,000 例)、二重盲検期の 2 年目には急性尿閉の発現が評価された (目標症例数 (3 試験合計) : 各群 1,500 例、計 3,000 例)。なお、AUA-SI は試験毎に評価されたが、急性尿閉の発現は、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験の 3 試験の成績を併合することにより評価することがあらかじめ規定されていた。

各試験における対象は、前立腺肥大症と診断された 50 歳以上の男性で、経直腸超音波検査による前立腺容積 ≥ 30 cc、AUA-SI ≥ 12 、及び Qmax ≤ 15 mL/sec (排尿量 ≥ 125 mL) であるものとされた。残尿量 >250 mL (経腹超音波検査)、及び PSA <1.5 ng/mL 又は PSA >10.0 ng/mL の患者は除外された。また、 α_1 受容体遮断薬を使用していない患者のみが対象とされた。被験者には、4 週間の観察期間の後、プラセボ又は本薬 0.5mg の 1 日 1 回 24 ヶ月間投与が行われた。

ARIA3001 試験では、1440 例が無作為化され、プラセボ群 (720 例) 又は本薬 0.5mg 群 (720 例) に割り付けられた。これらのうち 435 例は二重盲検期間中に試験を中止した。ARIA3002 試験では、1362 例が無作為化され、プラセボ群 (685 例) 又は本薬 0.5mg 群 (677 例) に割り付けられた。これらのうち 459 例は二重盲検期間中に試験を中止した。ARIB3003 試験では、1523 例が無作為化され、プラセボ群 (753 例) 又は本薬 0.5mg 群 (770 例) に割り付けられた。これらのうち 480 例は二重盲検期間中に試験を中止した。いずれの試験においても、おもな中止理由は効果不十分、有害事象及び同意撤回であった。各試験で、無作為化され治験薬の投与を一度でも受けた集団は Intent-to-treat (ITT) 集団とされ、有効性及び安全性の解析対象集団として採用された。

3 試験全体で二重盲検期間中に中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 9% (190/2,158 例)、本薬 0.5mg 群 9% (186/2,167 例) であり、いずれかの投与群で発現率 1% 以上の事象は前立腺癌 (プラセボ群 : 1% (30/2,158 例)、本薬 0.5mg 群 : 1% 未満 (19/2,167 例) 及びインポテンス (プラセボ群 : 1% 未満 (15/2,158 例)、本薬 0.5mg 群 : 1% (24/2,167 例) であった。

有効性について、1 年目の主要評価項目である ITT 集団における AUA-SI に関して、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験及び ARIB3003 試験のいずれの試験についても、投与 12 ヶ月において、本薬 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた。本薬による AUA-SI の減少は投与 24 ヶ月においても認められた (表 4 参照)。

表4 AUA-SIのベースラインからの変化量 (ITT)
(ARIA3001 試験、ARIA3002 試験及び ARIB3003 試験)

	ARIA3001 試験		ARIA3002 試験		ARIB3003 試験	
	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
AUA-SI						
ベースライン時の平均値 [標準偏差]	17.2 [5.98] (n=707)	17.2 [6.00] (n=704)	17.1 [6.29] (n=678)	17.1 [5.98] (n=673)	17.1 [5.96] (n=746)	16.9 [5.95] (n=762)
12 ヶ月時の平均値 [標準偏差]	15.2 [7.07] (n=709)	14.2 [6.97] (n=705)	15.8 [6.98] (n=672)	14.3 [6.87] (n=665)	14.4 [7.35] (n=745)	13.1 [7.10] (n=753)
ベースライン時から 12 ヶ月時までの変化量の調整済み平均値 ⁷ (%)	-2.0	-3.0	-1.2	-2.7	-2.9	-4.1
変化量の調整済み平均値 ⁷ のプラセボ群との群間差 [95%CI] (%)	-	-1.1 [-1.7~-0.4]	-	-1.5 [-2.1~-0.9]	-	-1.2 [-1.8~-0.5]
p 値	-	p<0.001	-	p<0.001	-	p<0.001
24 ヶ月時の平均値 [標準偏差]	15.5 [7.43] (n=709)	13.6 [7.20] (n=705)	16.3 [7.37] (n=672)	14.0 [6.90] (n=665)	14.5 [7.62] (n=745)	12.4 [7.21] (n=753)
ベースライン時から 24 ヶ月時までの変化量の調整済み平均値 ⁷ (%)	-1.6	-3.6	-0.8	-3.0	-2.8	-4.7
変化量の調整済み平均値 ⁷ のプラセボ群との群間差 [95%CI] (%)	-	-1.9 [-2.6~-1.3]	-	-2.2 [-2.8~-1.5]	-	-2.0 [-2.6~-1.3]
p 値	-	p<0.001	-	p<0.001	-	p<0.001

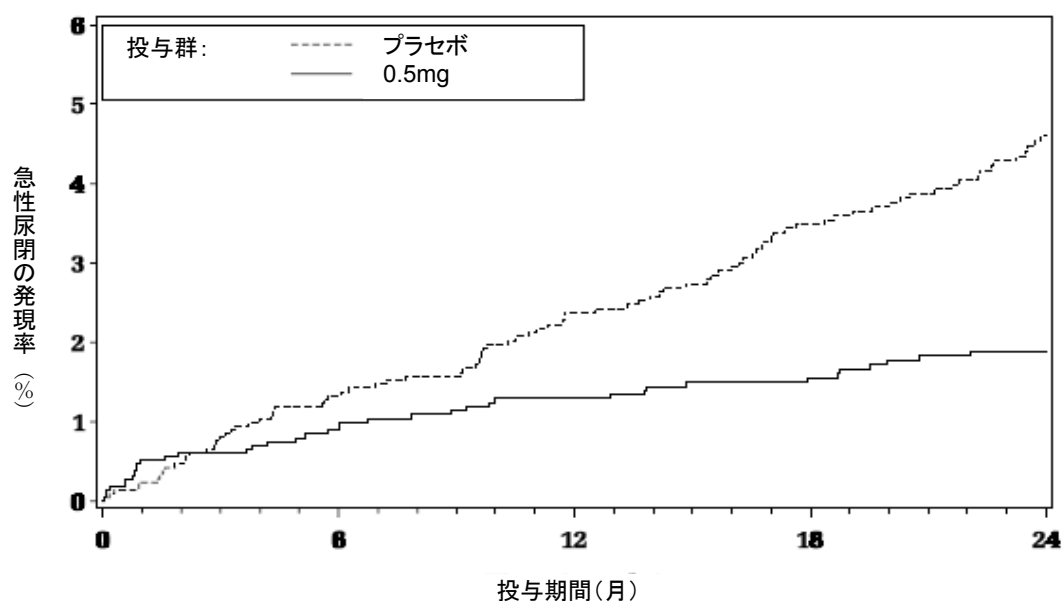
LOCF (Last Observation Carried Forward) 法を適用

p 値: 0.5mg 群とプラセボ群の AUA-SI の変化量の比較、一般線形モデルによる t 検定

2 年目の主要評価項目である、投与 24 ヶ月目までの急性尿閉の発現について (3 試験併合)、本薬 0.5mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた ($p<0.001$ 、試験を層とした層別 Log-rank 検定)。本薬 0.5mg のプラセボに対するハザード比は 0.43 (95%CI : 0.29~0.62) であり、本薬 0.5mg はプラセボに比し急性尿閉のリスクを 57%減少させた (試験を共変量とした Cox proportional hazards model)。投与 24 ヶ月までの急性尿閉の発現率は、プラセボ群で 4.2% (90/2,158 例)、本薬 0.5mg 群で 1.8% (39/2,167 例) であった (下図参照)。

⁷ 以下の一般線形モデルより求められた

AUA-SI の変化量 = 投与群 + ベースライン時の AUA-SI + 施設グループ



プラセボ				
イベント数 (累積)	28	49	70	90
被験者数	2158	2039	1919	1793
本薬 0.5mg				
イベント数 (累積)	19	27	31	39
被験者数	2167	2052	1928	1827

図 急性尿閉の発現に関する Kaplan-Meier 曲線 (ITT)
(ARIA3001 試験、ARIA3002 試験及び ARIB3003 試験の併合)

副次的評価項目とされた 24 ヶ月の投与期間中に施行された前立腺肥大症に関連した外科的治療について (3 試験併合)、本薬 0.5mg のプラセボに対するハザード比は 0.52 (95%CI : 0.37~0.74) であり、本薬 0.5mg はプラセボに比し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 (試験を共変量とした Cox proportional hazards model)。投与 24 ヶ月までの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% (89/2,158 例)、本薬 0.5mg 群で 2.2% (47/2,167 例) であった。

安全性について、2 年間の二重盲検期間中の死亡例は (3 試験併合)、ARIA3001 試験のプラセボ群 3 例、本薬 0.5mg 群 10 例、ARIA3002 試験のプラセボ群 6 例、本薬 0.5mg 群 9 例、ARIB3003 試験のプラセボ群 11 例、本薬 0.5mg 群 7 例の計 46 例に報告されたが、治験薬との因果関係があると判断されたのは、ARIB3003 試験のプラセボ群 1 例における肝機能検査異常と肝細胞癌のみであった。二重盲検期間における重篤な有害事象の発現率は (3 試験併合)、プラセボ群で 14% (301/2,158 例)、本薬 0.5mg 群で 15% (330/2,167 例) と同程度であり、いずれかの投与群で発現率 1%超の事象は前立腺癌 (プラセボ群 : 2% (33/2,158 例)、本薬 0.5mg 群 : 1% (22/2,167 例)) のみであった。治験薬との因果関係「あり」と判断された重篤な有害事象はプラセボ群で 6 例 (卒中発作、前立腺癌、回転性めまい、狭心性不快感、膀胱癌、肝機能検査異常／肝細胞癌)、本薬 0.5mg 群で 3 例 (前立腺癌、皮疹、膵炎) であった。

二重盲検期間における有害事象の発現率は（3 試験併合）、プラセボ群で 75%（1,612/2,158 例）、本薬 0.5mg 群で 77%（1,667/2,167 例）であった。いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は、耳鼻咽喉の感染（プラセボ群 9%（192/2,158 例）、本薬 0.5mg 群 9%（202/2,167 例）、以下同順）、筋骨格痛（10%（222/2,158 例）、9%（186/2,167 例）、耳鼻咽喉のウイルス感染（8%（167/2,158 例）、7%（159/2,167 例）、インポテンス（5%（114/2,158 例）、9%（195/2,167 例）、呼吸器ウイルス感染（7%（150/2,158 例）、8%（171/2,167 例）、高血圧（6%（129/2,158 例）、6%（129/2,167 例）、脂質代謝障害（4%（85/2,158 例）、5%（106/2,167 例）、尿路感染（5%（105/2,158 例）、4%（81/2,167 例）、リビドー減退（3%（60/2,158 例）、5%（103/2,167 例））であった。

臨床検査値異常変動の発現率（治験薬投与前に基準範囲内であった被験者のうち、投与後に基準範囲外を示した被験者の割合）は、各検査項目においてプラセボ群と本薬 0.5mg 群で概して同程度であった。二重盲検期間における本薬 0.5mg 群の PSA のベースラインからの変化率（中央値）は（3 試験併合）、投与 3 ヶ月で-40.5%、投与 6 ヶ月で-46.7%、投与 12 ヶ月で-51.3%、投与 18 ヶ月で-53.6%、投与 24 ヶ月で-55.0%であった。

<機構における審査の概略>

(1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、前立腺肥大症の治療における本薬の臨床的位置付けについて、現在国内で前立腺肥大症の治療薬として使用されている α_1 受容体遮断薬（タムスロシン、ナフトピジル、シロドシン等）及び抗アンドロゲン薬（酢酸クロルマジノン（以下、クロルマジノン）等）との比較や使い分け、併用も含めて説明するように申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。 α_1 受容体遮断薬の作用機序は、膀胱及び前立腺の平滑筋を弛緩させることによる尿道抵抗の緩和（機能的閉塞の緩和）であり、効果が速やかに発現することから、国内で前立腺肥大症の第一選択薬として使用されている。しかしながら、 α_1 受容体遮断薬については、有効性が長期的に持続しない可能性が示唆されており [J Urol;167:1734-9,2002、J Urol;179:616-21,2008]、急性尿閉や外科的治療のリスク減少効果は示されていない [N Engl J Med;349:2387-98,2003]。また、抗アンドロゲン薬は、肥大した前立腺の縮小（機械的閉塞の緩和）作用を有するが、間接的作用として視床下部－下垂体における中枢抑制によるテストステロン低下作用があることから、勃起機能に影響することが知られており、性機能が悪化した被験者の割合は、クロルマジノン群で 65.5%、アリルエストレノール群で 34.5%であったと報告されている [泌尿紀要;36:213-26,1990]。また、ナトリウムや体液の貯留があらわれるため、クロルマジノンとアリルエストレノールは心疾患患者及び腎疾患患者に対して慎重に投与する必要がある。さらに、クロルマジノンは耐糖能の低下があらわれるため、糖尿病患者に対しても慎重に投与する必要がある。

一方、本薬は 5α 還元酵素を阻害し、前立腺を持続的に縮小させることにより、長期的に臨床症状を改善し、急性尿閉のリスク及び外科的治療の必要性も減少させる。また、本薬は抗アンドロゲン薬と同様に肥大した前立腺を縮小させるが、テストステロン濃度を低下させないことから、性機能への影響は抗アンドロゲン薬よりも小さいと考えられている [排尿障害プラクティス;15:196-203,2007]。国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）において 1 年間投与

を行った結果、性機能に関する副作用は、勃起不全のプラセボ群 1 例（1%未満）、本薬群 4 例（2%）、リビドー減退のプラセボ群 0 例、本薬群 2 例（1%）と少なく、概して投与中止に至るものはなかった。

以上を踏まえ、本薬は臨床現場において、単独療法、 α_1 受容体遮断薬との併用療法あるいは α_1 受容体遮断薬への追加療法等、様々な治療方針を提供できる薬剤であると考えられる。

機構は、以下のように考える。本邦の前立腺肥大症患者に対する薬物療法は、生活習慣の改善等で症状の改善が十分ではない軽症又は中等症の患者に対して行われ（国内前立腺肥大症診療ガイドライン 2008 年）、 α_1 受容体遮断薬が第一選択薬とされている。本薬も同様に軽症又は中等症の前立腺肥大症患者に適用されると考えるが、個々の患者により機能的閉塞、前立腺肥大に伴う物理的な尿路の閉塞等の因子が、症状に関係している程度は多様であることから、機能的閉塞に効果を示す α_1 受容体遮断薬とは異なり、前立腺を縮小することにより機械的閉塞を軽減する本薬を本邦の臨床現場に提供する意義はあるものとする。また、作用機序が異なる本薬と α_1 受容体遮断薬とを併用投与することで、より大きな臨床的な改善を得られる対象集団もあると期待されることから、臨床現場において、 α_1 受容体遮断薬と本薬の併用療法も治療の選択肢となりうると考える。また、本薬と抗アンドロゲン薬は、肥大した前立腺を縮小させるという作用には共通点もあるが、本薬は抗アンドロゲン薬と異なりテストステロン濃度を低下させないことから、直接両剤を比較した試験成績はないものの、性機能障害に関連した有害事象の発現が抗アンドロゲン薬よりも少ないことが期待される。海外のガイドラインにおいても、AUA ガイドライン（J Urol;170:530-47,2003）では、本薬は下部尿路症状を有し、前立腺が肥大している患者に適応があるとされ、EAU ガイドライン（Eur Urol;46:547-54,2004）では、本薬は中等度から重度の下部尿路症状を有し、前立腺が肥大している患者（前立腺容積 30~40cc 以上）における治療の選択肢とされており、このことも本薬の臨床的な有用性を支持するものとする。以上のことから、本薬は、前立腺肥大症の治療における新たな選択肢の一つとして本邦の臨床現場に提供する意義はあるものとするが、本薬の臨床的位置付けについては、専門協議の議論も踏まえてさらに検討したい。

（2）有効性について

機構は、本薬の第Ⅲ相臨床試験の有効性の主要評価項目とされた IPSS と他の評価項目（前立腺容積、Qmax、血清中 DHT 濃度）との関連について、国内外臨床試験成績、公表論文等を踏まえて説明するように申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。IPSS と前立腺容積及び Qmax との関連については様々な報告があり [Br J Urol;75:622-30,1995、J Urol;153:1510-15,1995、J Urol;154:1764-9,1995、J Urol;157:2160-5,1997]、一般的には軽度の相関があるとの報告が多い。一方、自覚症状の捉え方には個人差があること、前立腺肥大症の病態は多様であること等の理由から、個々の被験者においてこれらの各項目は必ずしも 1 対 1 で相関しないとの報告もなされている [Prog Med;16:2091-4,1996]。本薬は DHT レベルを減少させることにより、前立腺容積を減少させ、その結果、IPSS の減少、Qmax の増加をもたらすと考えられる。しかし、国内及び海外の第Ⅱ相試験（ARI20005 試験、ARIA2001 試験）において、IPSS の変化量と前立腺容積の変化率

及び IPSS の変化量と DHT の変化率の相関係数を検討した結果、公表論文より予想されたとおり、IPSS と各評価項目との相関は弱いものであった。IPSS の変化量と他の評価項目との相関係数が低値であった理由として、個々の被験者の一時点のみの測定値を指標として各評価項目の関連を説明することの限界があげられた。そのため、より適切にこれらの関連を考察するために、国内第Ⅱ相試験 (ARI20005 試験) について、投与量毎の検討を行ったところ、血清 DHT レベルは用量依存的に減少し、0.5mg 群及び 2.5mg 群でベースライン時に比し約 90% の減少とほぼ完全な DHT 抑制が認められた。また、0.5mg 群及び 2.5mg 群のいずれにおいても、前立腺容積はベースライン時に比し約 25% の減少とほぼ同程度の減少が認められ、さらに、いずれの投与群においても IPSS のベースライン時からの変化量についてプラセボ群に比し有意な減少が認められた。加えて、国内第Ⅱ相試験 (ARI20005 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (ARI105326 試験) 成績について時系列での検討を実施したところ、0.5mg 群及び 2.5mg 群における、血清 DHT レベルは投与 2 週以内にはベースライン時と比較して約 90% 減少し、前立腺容積は投与 6 ヶ月までにはベースライン時と比較して約 25% 減少し、また、0.5mg 群における IPSS のベースラインからの変化量は投与 9 ヶ月までにプラセボ群に比し有意に減少していた。これらの結果より、IPSS の減少は DHT の抑制及び前立腺容積の減少が寄与したものであると推測される。

機構は、以上を踏まえて、本薬の日本人における有効性については、以下のように考える。

申請者の行った国内第Ⅱ相試験 (ARI20005 試験) の用量別の検討、及び国内第Ⅱ相試験 (ARI20005 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (ARI105326 試験) の時系列での検討については、IPSS の減少と、DHT の抑制及び前立腺容積の減少との関係が直接検討されたわけではなく、この結果から本薬投与時の IPSS と他の評価項目 (前立腺容積、Qmax、血清中 DHT 濃度) との関係について、結論を導くことはできないと考える。一方、国内試験において、IPSS の変化量と前立腺容積の変化率及び IPSS の変化量と DHT の変化率の関係が明確とならなかったことについては、前立腺肥大症の病態が多様であること等の要因が影響した可能性があるとも考えられる。以上より、IPSS と他の評価項目 (前立腺容積、Qmax、血清中 DHT 濃度) との関係については依然明確でないものの、日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (ARI105326 試験) において、本薬投与による IPSS の改善が認められたことから、本薬の臨床的な有効性は示されたと判断する。

(3) 効能・効果について

1) 前立腺容積について

機構は、国内第Ⅱ相試験 (ARI20005 試験) 及び長期投与試験 (ARI30016 試験)、並びに国内第Ⅲ相試験 (ARI105326 試験) において、対象患者の選択基準として、「前立腺容積 $\geq$ 30cc」と設定した根拠と妥当性を具体的に説明するように申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。国内外において、前立腺肥大を定義する明確な数値基準は存在しないが、前立腺の大きさは 5 α 還元酵素阻害薬の有効性に影響することが報告されているため [Urology;48:398-405,1996]、先行していた海外臨床試験 (ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験) と同様の、「前立腺容積 $\geq$ 30cc (経直腸超音波検査断層法により測定)」を選択基準として設定した。また、本邦において、近年、病院に来院している下部尿路症状

を有する日本人の前立腺肥大症患者を対象とした調査（n=67）では、経直腸超音波検査断層法により測定された前立腺容積の平均値は 35.0cc であったと報告されている [Int J Urol;14:321-4,2007]。さらに、前立腺容積に関する選択基準を設定していないシロドシンの国内第Ⅲ相試験では、ベースライン時の前立腺容積は平均 35.2～36.0cc であり、上記の報告とほぼ一致していた [BJU Int;98:1019-24,2006]。これらの国内報告より、「前立腺容積≥30cc」という選択基準は日本の臨床現場における患者層と乖離したものではなく、日本人の前立腺肥大症患者を対象とした臨床試験においても妥当であると考えられる。

機構は、海外臨床試験において肥大した前立腺を有する患者の基準として、「前立腺容積≥30cc」を設定した根拠は明確ではないものの、この基準は国内臨床現場の患者層と大きく乖離するものではないとの説明を踏まえると、国内試験における対象患者の選択基準として同様の「前立腺容積≥30cc」を設定したことは了承可能であると考ええる。

さらに、機構は、本薬の臨床試験における選択基準、及び本薬の適用について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、英国では中等度から重度の前立腺肥大症症状の治療とされていることを踏まえて、前立腺容積 30cc 未満の患者に本薬が投与された場合の有効性について、申請者の見解を説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。国内外の臨床試験においては「前立腺容積≥30cc」が選択基準であるため、「前立腺容積<30cc」の患者に対する本薬の有効性データは存在しない。国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）において前立腺容積 30cc 以上の患者をベースライン時の前立腺容積別（40cc 以上、40cc 未満）に検討した結果、投与 52 週目における前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値³）は、前立腺容積 40cc 未満の集団ではプラセボ群-11.8、本薬群-35.7、群間差-23.9%（以下、同順）、前立腺容積 40cc 以上の集団では-10.3、-33.0、-22.7%で、Qmax ベースラインからの変化量（調整済み平均値⁴）は前立腺容積 40cc 未満の集団では+1.0、+2.5、+1.5mL/sec、前立腺容積 40cc 以上の集団では+0.5、+2.1、+1.6mL/sec であり、いずれも両部分集団で同程度であった。一方、IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値⁴）については、前立腺容積 40cc 未満の集団では-3.5、-4.4、-0.9、前立腺容積 40cc 以上の集団では-3.6、-5.8、-2.2 であり、前立腺容積の大きな部分集団（40cc 以上）で群間差が大きい傾向であったが、前立腺容積の小さな部分集団（40cc 未満）においてもプラセボ群に比し本薬群で IPSS の数値上の減少が認められた。個々の患者により、前立腺肥大の下部尿路症状への関与の程度は異なるが、理論的には、前立腺容積が 30cc 以上か否かにかかわらず、前立腺肥大が下部尿路症状に関連している患者に対して本薬は有効であると考えられること、及び上述のように国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）において、前立腺容積の小さな部分集団（40cc 未満）に対しても IPSS、前立腺容積、Qmax の改善が認められたことから、前立腺容積 30cc 未満の患者集団においても、前立腺肥大のある患者に対して本薬は有効であると考ええる。

機構は、本薬の国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）では、前立腺容積が 30cc 以上の患者における本薬の有効性が示され、同試験の前立腺容積別の有効性の検討からは、前立腺容積がより大きい患者で IPSS の改善がより明確にみられる傾向が否定できないこと、及び、前立腺容積を減少させることにより有効性を示すという本薬の作用機序を踏まえると、本薬の効果が期待できる対象は、特に、肥大した前立腺を有する患者と考える。しかしながら、前立

腺容積の測定のための経直腸的超音波検査が、経腹壁的超音波検査と比較すると、簡便に行えるとはいえないこと、また、比較的簡易に行える経腹壁的超音波検査の測定精度が必ずしも高くないことを鑑みると、一律に本薬の投与対象として前立腺の大きさに関する規定を設けることは、臨床現場における本薬の有用性を損なうとも考えられる。また、本薬の適応の可否の判断は、個々の症例において、前立腺容積の他、自覚症状等を踏まえて総合的に判断すべきであることから、効能・効果において必ずしも前立腺の容積を規定する必要はないと判断する。

2) 効能・効果における、「前立腺肥大症の治療及び進行抑制（前立腺容積の減少、症状の軽減、尿流の改善）」との記載について

機構は、申請効能・効果について、「進行抑制」を設定した根拠について、国内臨床試験成績に基づいて説明するように申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）では、投与 52 週目において、前立腺容積、IPSS 及び Qmax のすべての項目でプラセボとの有意差が認められた。前立腺肥大症の「進行抑制」の効能・効果の設定根拠は、主として海外第Ⅲ相試験において示された、本薬による「急性尿閉のリスク減少」及び「外科的治療の必要性減少」という成績によるものであるが、前立腺肥大症の進行は急性尿閉の発現及び外科的治療の適応〔AUA ガイドライン：J Urol;170:530-47,2003、Eur Urol;46:547-54,2004〕のみならず、持続的な前立腺の成長、症状の悪化及び尿流の悪化〔Eur Urol;39:390-9,2001、Urology;61:267-73,2003、J Urol;161:1174-9,1999〕により特徴付けられるとの報告がなされていることから、国内臨床試験における持続的な「前立腺容積の減少」、「症状の軽減」及び「尿流の改善」も疾患の「進行抑制」を支持するものと考えている。

機構は、以下のように考える。提出された資料では、本薬の前立腺肥大症における有効性について「治療」と「進行抑制」とを区別して示されているわけではなく、また、本薬の効果として、これらを区別して示す必要性も認められない。前立腺肥大症治療薬のうち、 α_1 受容体遮断薬は、前立腺容積には影響を及ぼさず、機能的に前立腺肥大症の排尿障害の症状を軽快させることから、効能・効果は、前立腺肥大症に伴う排尿障害とされている。それに対して、前立腺容積の縮小作用を有する本薬は、同様の作用をもつ抗アンドロゲン薬の効能・効果と同様の「前立腺肥大症」とすることが妥当である。なお、申請者が進行抑制の主たる根拠としている「急性尿閉のリスク減少」及び「外科的治療の必要性減少」については、次項で議論する。

3) 効能・効果における、「急性尿閉のリスク減少及び外科的治療の必要性減少」、との記載について

「急性尿閉のリスク減少」及び「外科的治療の必要性減少」については、海外臨床試験では検討されたものの、日本人患者における検討がなされていない。これらを申請効能・効果に含めたことについて、機構は、以下のように考える。

「急性尿閉のリスク減少及び外科的治療の必要性減少」については、前立腺肥大症の治療の中で生じる二次的なメリットであり、本薬の投与が適切な患者集団を示す上では必要とは

考えない。また、前立腺肥大症の外科的治療の適応は、前立腺の大きさ、薬剤の効果が不十分であることに加えて、QOL（排尿状態の満足度等）を含む患者個人の考え方等の主観的な要素も含めて、種々の治療オプションに関するリスク/ベネフィットのバランスから判断されることから、患者の治療方針の選択には国内外差が存在する可能性が考えられる。さらに、「急性尿閉のリスク減少」及び「外科的治療の必要性減少」いずれにおいても、日本人について有効性を示す指標としての検討が全くなされておらず、海外臨床試験結果のみを根拠として効能・効果に記載することの妥当性は示されていない。

以上を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果を「前立腺肥大症」とすることが妥当と考えるが、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量を 1 回 0.5mg 1 日 1 回投与とした設定根拠について、以下のように説明した。

本薬はテストステロンから DHT への変換を抑制することにより、肥大した前立腺を縮小させるため、DHT 抑制の程度が有効性に影響すると考えられる。したがって、国内第Ⅱ相試験（ARI20005 試験）では、DHT を約 50%減少させると予測された 0.05mg を低用量群、DHT をほぼ完全に抑制すると予測された 0.5mg を中用量群、0.5mg を上回る用量である 2.5mg を高用量群と設定し、血清中 DHT 濃度の減少率と前立腺容積の減少率の結果から、前立腺肥大症患者に対する本薬の推奨用量を検討したところ、本薬 0.5mg 以上の投与群で約 90%の血清中 DHT 濃度の減少が認められた。主要評価項目である投与 24 週におけるベースラインからの前立腺容積の変化率は、本薬 0.5mg 群及び 2.5mg 群で同程度であった（調整済み平均値³；本薬 0.05mg 群：-15.5%、0.5mg 群：-25.3%、2.5mg 群：-25.6%）。これらの結果から、本薬 0.5mg 以上の投与で、DHT はほぼ完全に抑制され、肥大した前立腺は縮小することが確認された。また、定常状態における本薬の半減期は 3～5 週間と長いことから、1 回あたりの投与量を増やし、十分な DHT 抑制が得られる血中濃度域を保つことにより、投与間隔を長くすることは理論的に可能である。しかしながら、ピーク/トラフ比を小さくできること及びコンプライアンスを考慮し、「1 日 1 回経口投与」が妥当であると判断した。これらの結果に基づき、国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）における本薬の用法・用量を 1 日 1 回 0.5mg と設定し、本薬の有効性及び安全性について、プラセボを対照に評価した。ARI105326 試験の主要評価項目である投与 52 週における IPSS の変化量（調整済み平均値⁴）は、プラセボ群で-3.7、本薬 0.5mg 群で-5.3 であり、本薬 0.5mg はプラセボに比し IPSS を有意に改善させることが確認された。また、性機能系の有害事象がプラセボ群に比し本薬 0.5mg 群でやや多く認められたものの、本薬 0.5mg はプラセボとほぼ同様の安全性プロファイルを示した。以上より、用法・用量を 1 回 0.5mg 1 日 1 回投与と設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) α_1 受容体遮断薬との併用時における本薬の有効性及び安全性について

機構は、本薬の市販後には、本薬と α_1 受容体遮断薬との併用が多く想定されることから、

本薬と α_1 受容体遮断薬との併用時の有効性及び安全性について検討する必要があると考え、国内臨床試験（ARI20005 試験及び ARI105326 試験）の有効性及び安全性評価について、タムスロシン併用例、及び非併用例で層別した結果を示すように申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。ARI20005 試験及び ARI105326 試験におけるタムスロシン併用の有無別の有効性の結果は、下表の通りであった。

表 5 タムスロシンの併用及び非併用で層別した時の有効性の要約：ARI20005 試験

24 週	タムスロシン併用				タムスロシン非併用			
	プラセボ (N=45)	0.05mg (N=45)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=44)	プラセボ (N=25)	0.05mg (N=22)	0.5mg (N=24)	2.5mg (N=23)
IPSS								
ベースラインからの変化量	-4.4	-4.7	-6.1	-6.9	-4.2	-8.1	-7.3	-7.1
変化量のプラセボとの群間差	-	-0.3	-1.7	-2.6	-	-3.9	-3.1	-2.9
[群間差の 95%CI]	-	[-2.5~-1.9]	[-3.9~-0.4]	[-4.8~-0.4]	-	[-6.8~-0.9]	[-6.0~-0.2]	[-5.8~-0.0]
前立腺容積 (cc)								
ベースラインからの変化率 (%)	-11.9	-19.3	-27.4	-27.9	-6.2	-12.8	-24.5	-24.5
変化量のプラセボとの群間差	-	-7.4	-15.5	-16.0	-	-6.7	-18.3	-18.3
[群間差の 95%CI]	-	[-14.6~-0.2]	[-22.4~-8.6]	[-22.9~-9.1]	-	[-15.6~-2.3]	[-26.5~-10.1]	[-26.7~-9.9]
Qmax (mL/sec)								
ベースラインからの変化量	+1.6	+1.9	+2.4	+2.8	+1.1	+4.3	+3.6	+3.3
変化量のプラセボとの群間差	-	+0.3	+0.8	+1.2	-	+3.2	+2.5	+2.2
[群間差の 95%CI]	-	[-1.5~-2.1]	[-1.0~-2.6]	[-0.6~-3.0]	-	[0.6~-5.9]	[-0.1~-5.0]	[-0.3~-4.8]

調整済み平均値（一般線形モデル）、LOCF 法

表 6 タムスロシンの併用及び非併用で層別した時の有効性の要約：ARI105326 試験

52 週	タムスロシン併用		タムスロシン非併用	
	プラセボ (N=116)	0.5mg (N=117)	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=67)
IPSS				
ベースラインからの変化量	-3.4	-5.1	-4.0	-5.8
変化量のプラセボとの群間差	-	-1.7	-	-1.7
[群間差の 95%CI]	-	[-3.0~-0.4]	-	[-3.7~-0.3]
前立腺容積 (cc)				
ベースラインからの変化率 (%)	-8.3	-32.1	-14.1	-36.1
変化量のプラセボとの群間差	-	-23.7	-	-22.0
[群間差の 95%CI]	-	[-28.5~-19.0]	-	[-29.3~-14.7]
Qmax (mL/sec)				
ベースラインからの変化量	+0.6	+2.3	+1.2	+2.4
変化量のプラセボとの群間差	-	+1.7	-	+1.2
[群間差の 95%CI]	-	[0.8~-2.6]	-	[-0.5~-3.0]

調整済み平均値（一般線形モデル）、LOCF 法

前立腺容積の変化率について、ARI20005 試験及び ARI105326 試験では、タムスロシン併用患者と非併用患者ではほぼ同程度の群間差が得られた。また、IPSS 及び Qmax の変化量について、ARI20005 試験ではタムスロシン併用患者に比べ非併用患者で、やや大きな群間差が得

られたが、症例数が少ないため、本試験のみでタムスロシンの影響についての結論を導くことはできないと考えられる。一方、症例数のより多い ARI105326 試験では、IPSS 及び Qmax の変化量について、タムスロシン併用患者と非併用患者でほぼ同程度の群間差が得られた。以上のように、タムスロシン併用患者と非併用患者の有効性は同程度であると考えられた。

機構は、本薬とタムスロシンの併用時の有効性については、国内臨床試験における限られた症例数における検討から明確な判断を行うことには限界があり、本試験結果から、タムスロシン併用例と非併用例での、本薬の有効性が同程度であるとは判断できないと考える。しかしながら、タムスロシン併用例においても、プラセボ群と比較した、本薬投与に伴う IPSS、前立腺容積、Qmax の改善効果傾向は示されていると考えられ、本薬投与時の臨床的な上乗せ効果は期待できるものと判断する。また、海外臨床試験 (ARI40005 試験の 2 年目の報告書: CombAT 試験、添付資料 5.3.5.1.11) では、本薬 0.5mg とタムスロシン 0.4mg の併用療法の有効性を本薬及びタムスロシンの単独療法と比較した結果、主要評価項目とされた投与 24 ヶ月における IPSS について、併用療法群で各単独療法群に比し有意な改善が認められたことから、タムスロシンの用量が国内承認用量 (0.2mg) よりも多いこと等の相違があり結果の解釈には注意を要するものの、日本の臨床現場における α_1 受容体遮断薬と本薬の併用の有用性を支持するものとする。

また、本薬の市販後には、本薬とタムスロシン以外の α_1 受容体遮断薬との併用も想定されるが、国内における α_1 受容体遮断薬の併用時の検討は、タムスロシンに限られているため、タムスロシン以外の α_1 受容体遮断薬の併用における安全性については、市販後に情報収集を行うことが望ましいと考える (安全性については、次項参照)。

(6) 安全性について

1) 性機能に関連した副作用について

機構は、性機能に関連した副作用 (リビドー減退、インポテンス、射精障害等) について、国内外の臨床試験における発現状況を説明した上で、本薬の投与量、投与期間、患者背景等の特徴をまとめ、性機能関連の副作用発現の危険因子、好発時期等を説明するように申請者に求めた。また、これらの副作用発現時の対策、及び添付文書上の注意喚起の必要性について、申請者の見解を説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験 (ARI105326 試験) における性機能関連の副作用の発現時期別の検討結果では、勃起不全は 24 週以内でプラセボ群 1/184 例 (1%未満)、本薬群 3/193 例 (2%)、以下同順、24 週以降で 0/178 例 (0%)、1/180 例 (1%未満)、リビドー減退は 24 週以内で 0/184 例 (0%)、2/193 例 (1%)、24 週以降で 0/178 例 (0%)、0/180 例 (0%) であり、性機能に関連した副作用は投与後早期に発現することが多いと考えられた。海外試験 (ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験の併合) でも投与 2 年目よりも投与 1 年目に、インポテンス、リビドー減退、射精障害等が多い傾向が見られた。

また、国内第Ⅱ相試験 (ARI20005 試験) では、勃起不全の発現率はプラセボ群及び 0.05mg 群に比べ 0.5mg 群と 2.5mg 群でやや高かったこと、0.5mg 群と 2.5mg 群では同率であったことから、DHT がほぼ完全に抑制される投与量において、これらの副作用が一定の頻度で認め

られると考えられる。患者背景、及びその他の因子についても、性機能に関連する事象の危険因子と予測されるものは認められなかった。国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）では、性機能に関する有害事象は、リビドー減退はプラセボ群で 0/184 例（0%）、0.5mg 群で 2/193 例（1%）、インポテンスはプラセボ群で 2/184 例（1%）、0.5mg 群で 4/193 例（2%）、射精障害はプラセボ群で 3/184 例（2%）、0.5mg 群で 1/193 例（1%未満）に報告されたが、これらのうち重度の事象は認められなかった。一方、性機能に関する事象により中止した被験者はプラセボ群では認められず、0.5mg 群の 2 例（インポテンスの 1 例、リビドー減退／インポテンスの 1 例）の事象は投与中止後に軽快した。以上より、副作用発現時の対策としては必要に応じて投与を中止することが想定されるが、性機能に関連した事象は重度なものではなく、概して投与継続に影響するものではないことから、副作用発現時の対策や添付文書上の注意喚起について、特記する内容は無いと判断している。

機構は、以下のように考える。本薬の投与時には、性機能に関連した副作用（リビドー減退、インポテンス、射精障害等）が発現するリスクを伴うため、本薬の投与前にこれらの副作用について十分な説明を行い、患者の理解を得た上で投与がなされることが必要と考える。添付文書（案）においては、すでに一定の注意喚起がなされており、その内容は妥当なものとするが、国内臨床試験における性機能に関連した副作用に関する情報は必ずしも十分とは言えないため、製造販売後の情報収集についても検討することが望ましいと考える。性機能関連の有害事象の発現に関する製造販売後の情報収集については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

2) α_1 遮断薬併用時の性機能関連の副作用について

機構は、海外で実施された CombAT 試験（ARI40005 試験）における 2 年間の検討では、本薬又はタムスロシンの各単剤投与時に比べて、本薬とタムスロシンの併用投与時に増加した有害事象は、性機能に関連した事象であったこと、及び国内臨床試験（ARI20005 試験及び ARI105326 試験）において、本薬群で性機能関連の有害事象がプラセボ群よりも多いことが示唆されたことを踏まえ、国内で承認されている α_1 受容体遮断薬の種類により、併用時の射精障害等の発現に差異がある可能性について説明し、本薬と α_1 受容体遮断薬との併用に関する注意喚起の必要性について説明するように申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。CombAT 試験（ARI40005 試験）における、性機能に関連した有害事象の発現率及び性機能に関連した有害事象により治験薬投与中止に至った症例の割合は、下表の通りである。

表 7 性機能に関する有害事象：ARI40005 試験（2 年目の報告書）

例数（%）	本薬 0.5mg＋タムスロシン 0.4mg 併用療法（N=1610）		本薬 0.5mg 単独療法（N=1623）		タムスロシン 0.4mg 単独療法（N=1611）	
	発現例	中止例	発現例	中止例	発現例	中止例
射精障害	159（10%）	19（1%）	32（2%）	2（1%未満）	49（3%）	9（1%未満）
インポテンス	132（8%）	21（1%）	118（7%）	13（1%未満）	73（5%）	13（1%未満）
リビドー減退	100（6%）	17（1%）	83（5%）	11（1%未満）	51（3%）	5（1%未満）

以上より、本薬とタムスロシンの併用療法群におけるリビドー減退及びインポテンスの発現率は、本薬単独療法群と同程度であり、タムスロシン単独療法群に比しやや高い結果であった。また、射精障害については本薬単独療法群及びタムスロシン単独療法群に比し、併用療法群で高い発現率であったが、射精障害により中止に至った被験者は併用療法群で 1%と少なく、各単独療法群と同程度の割合であった。本薬とタムスロシンの併用時における射精障害への影響に関しては、精液量の減少（5 α 還元酵素阻害薬）及び膀胱頸部や輸精管の α_1 受容体遮断に伴う射出力の減少（ α_1 受容体遮断薬）による可能性があると考えられる。5 α 還元酵素阻害薬フィナステリドと α_1 受容体遮断薬ドキサゾシンの併用療法を評価した臨床試験 MTOPS においても、併用による射精障害の発現率の増加が認められている [N Engl J Med;349:2387-98,2003]。

本邦のタムスロシン併用の有無別の性機能関連の有害事象については、ARI20005 試験において射精障害は、タムスロシン併用例本薬 0.5mg 群の 2 例（うち投与中止 1 例）、タムスロシン非併用例プラセボ群の 1 例で見られた。また、リビドー減退は、タムスロシン併用例本薬 0.5mg 群の 1 例、タムスロシン非併用例 3 例（本薬 0.5mg 2 例、2.5mg 群 1 例）、インポテンスは、タムスロシン併用例 9 例（プラセボ群 1 例、本薬 0.05mg 群 2 例、0.5mg 3 例、2.5mg 群 3 例、これらのうち投与中止 3 例）、タムスロシン非併用例 2 例（本薬 0.5mg 1 例、2.5mg 群 1 例）で見られた。また、ARI105326 試験において射精障害は、タムスロシン併用例 4 例（プラセボ群 3 例、本薬 0.5mg 群 1 例）、タムスロシン非併用例 0 例で見られた。また、リビドー減退は、タムスロシン併用例本薬 0.5mg 群の 2 例（うち投与中止 1 例）、タムスロシン非併用例 0 例、インポテンスは、タムスロシン併用例 3 例（プラセボ群 2 例、本薬 0.5mg 群 1 例、これらのうち投与中止 1 例）、タムスロシン非併用例本薬 0.5mg 群 3 例（うち投与中止 1 例）で見られた。これらの事象は比較的早期に認められ、ほとんどの被験者で回復あるいは軽快が認められた。また、これらの結果についてタムスロシン併用の有無別で明らかな差異は示唆されなかった。

ARI40005 試験の検討結果より、性機能に関する有害事象のうち、本薬とタムスロシンの併用時のリスクを検討すべき副作用は射精障害であると考えられた。しかし、併用時の射精障害は各薬剤の有害事象プロファイル及び薬理作用から予測されるものであり、治療継続に影響を与えるものではないと判断した。本邦においてタムスロシンの添付文書には、副作用として射精障害（逆行性射精）は記載されておらず、タムスロシンに関する公表論文において [J Urol;144:908-12,1990、J Nippon Med Sch;66:382-7,1999]、射精障害が報告されたものは見られなかった。なお、シロドシン 8mg とタムスロシン 0.2mg を比較した国内第Ⅲ相試験によると、タムスロシン 0.2mg/日群で射精障害が報告されているが、その発現率は 1.6% (3/192) と低いものであった [BJU International;98:1019-24,2006]。さらに、ARI40005 試験におけるタムスロシンの用量 (0.4mg/日) は国内の通常用量 (0.2mg/日) の倍量であること、タムスロシンによる射精障害の発現率には用量反応性が認められることから [Urology;51:892-900,1998、J Urol;160:1701-6,1998]、ARI40005 試験の射精障害に関するデータを本邦に外挿することは妥当ではないことも考慮する必要がある。以上より、本邦において本薬 0.5mg/日とタムスロシン 0.2mg/日の各々の射精障害の副作用リスクは低いと考えられることから、本薬とタムス

ロシンの併用時の射精障害について本邦の添付文書上にて注意喚起する必要はないと判断する。

タムスロシン以外の α_1 受容体遮断薬については、シロドシンによる射精障害の発現率は、タムスロシンに比べて高い（プラセボ群 0%（0/89 例）、タムスロシン群 1.6%（3/192 例）、シロドシン群 22.3%（39/175 例））ことが報告されている[BJU International;98:1019-24,2006]。このシロドシンを含め、国内で使用されている α_1 受容体遮断薬と本薬との併用データは存在しない。しかし、本薬と α_1 受容体遮断薬との併用における射精障害のリスクは、各々の薬剤に起因した異なる射精障害メカニズムが要因と考えられるため、併用時の射精障害リスクは併用される α_1 受容体遮断薬の射精障害リスクに影響されることが理論的に推測される。国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）における、本薬群の射精障害の発現率は 1%未満（1/193 例）とリスクは低いものであった。このように、射精障害に対する本薬とシロドシンの各々のリスクには大きな差が想定されることから、本薬とシロドシン併用時の射精障害のほとんどはシロドシンに起因することが推察され、本薬とシロドシンとの併用時の射精障害に関しても添付文書にて注意喚起する必要はないと判断する。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験（ARI20005 試験及び ARI105326 試験）に関して、現時点では、国内における本薬とタムスロシンの各単剤投与時と比較した両薬剤併用時の性機能関連の有害事象の発現について、情報が限られており、明確に判断することは困難と考える。しかしながら、タムスロシンと本薬の併用については、海外 CombAT 試験（ARI40005 試験）ではタムスロシンの用量が国内承認用量よりも高く、本試験の安全性の結果をそのまま本邦にあてはめることは適切ではないが、各単剤投与時と比較して、併用時に射精障害の有害事象が多くみられていたこと、及び本薬には精液量を減少させる作用があることも踏まえると、本薬とタムスロシンの併用により、各単剤投与時よりも射精障害等の性機能関連の有害事象が多くみられる可能性が否定できないと考える。また、本薬とその他の α_1 受容体遮断薬併用については臨床試験における検討が全くなされていないため、製造販売後にタムスロシン、シロドシンを含めた各 α_1 受容体遮断薬併用時の安全性及び有効性の情報を収集することが必要と考えるが、製造販売後の情報収集、及び注意喚起の必要性の有無については、専門協議の議論も踏まえて更に検討したい。

3) 血清 PSA 値に与える影響について

機構は、添付文書（案）において、PSA 値の測定に関する記載（本剤を 6 ヶ月以上投与している患者では、測定値を 2 倍して基準値と比較すること等）が設定されていることについて、本薬の血清 PSA 値に与える影響について具体的に説明し、これらの現在の添付文書（案）における対策を設定した根拠を説明するように、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）において、本薬 0.5mg 群における PSA のベースラインからの変化率（中央値）は投与 12 週で-39.5%、投与 24 週で-48.0%、投与 36 週で-50.0%、投与 52 週で-54.2%であった。海外第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験の併合）において、本薬 0.5mg 群における PSA のベースラインからの変化率（中央値）は、投与 3 ヶ月で-40.5%、投与 6 ヶ月で-46.7%、投与 12

ヵ月で-51.3%、投与 18 ヶ月で-53.6%、投与 24 ヶ月で-55.0%であった。以上より、本薬の PSA に対する影響は国内と海外で同様であり、本薬投与 6 ヶ月以降、PSA は約 50%減少すると考えられた。また、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験及び ARIB3003 試験を併合した成績で二重盲検期間において 66/4325 例（プラセボ群：42/2,158 例、本薬 0.5mg 群：24/2,167 例）の前立腺癌が報告された。これらのうち、前立腺癌診断前の PSA 値（最高値）が 4.0ng/mL 以下であった被験者は、プラセボ群で 4 例であった。本薬 0.5mg 群で前立腺癌診断前の PSA 値（最高値）を 2 倍した場合に 4.0ng/mL 以下であった被験者は 5 例であり、前立腺癌診断前の PSA 最高値の分布はプラセボ群と類似していた。これらの結果より、投与 6 ヶ月後以降、本薬投与患者の PSA 値を 2 倍することにより、PSA 値に基づく前立腺癌のスクリーニングは可能であることが支持された。現在、PSA は前立腺癌のスクリーニングに広く使用されており、一般的に PSA 4.0ng/mL 以上の場合、更なる評価が必要とされている〔前立腺癌診療ガイドライン作成班:29-60,2006〕。また、海外では 5 α 還元酵素阻害薬の投与患者に対する前立腺癌スクリーニング時に PSA 値の 2 倍補正する必要があることが知られている〔J Urol;175:1657-62,2006、J Urol;155:3-9,1996、Urol Clin North Am;20:627-36,1993〕。以上のことから、本邦においても海外と同様に、本薬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 倍して基準値と比較する旨の対策を添付文書に記載することが妥当であると考えた。

機構は、本薬を 6 ヶ月以上投与している患者では、PSA 測定値を 2 倍して基準値と比較する必要がある、とした申請者の説明を妥当と考えるが、本薬の血清 PSA 値への影響が患者によって異なることにより、本薬投与中の患者における前立腺癌の早期診断が困難となる危険性は否定できないため、本薬の血清 PSA 値に与える影響に関する注意喚起を、添付文書等において十分に行うことが重要と考える。本薬の血清 PSA 値に与える影響に関する情報提供の詳細については、専門協議も踏まえて更に検討したい。

4) 乳房関連の有害事象について

機構は、女性化乳房等の乳房関連の有害事象について、国内外の臨床試験における発現状況を説明した上で、投与期間、患者背景等と乳房関連の有害事象との関連について説明し、これらの有害事象発現時の対策、及び添付文書上の注意喚起の妥当性等について、申請者の見解を説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験における乳房関連の有害事象は、国内第Ⅱ相試験（ARI20005 試験）では、プラセボ群の乳頭痛 1/72 例（1%）、本薬 0.5mg 群の乳房硬結 1/71 例（1%）、2.5mg 群の女性化乳房 1/69 例（1%）であった。国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）では、プラセボ群の女性化乳房 1/184 例（1%未満）、本薬 0.5mg 群の女性化乳房 1/193 例（1%未満）及び乳頭痛 1/193 例（1%未満）が認められたが、重篤あるいは重度のものはなく、本薬 0.5mg 群の 1 例は中止に至ったが、中止後に回復が確認された。海外第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験の併合）では、2 年間の二重盲検期間において女性化乳房はプラセボ群（17/2,158 例、1%未満）に比し本薬群（63/2,167 例、3%）で多く認められたが、重篤なものではなく、投与中止に至ったのはプラセボ群 4/2,158 例（1%未満）、本薬群 17/2,167 例（1%未満）であった。女性化乳房について発現時期別に検討した

結果では、1年目までの発現は、プラセボ群 12/2,158 例 (1%未満)、本薬群 31/2,167 例 (1%)、1年目以降2年目までの発現は、プラセボ群 5/1,736 例 (1%未満)、本薬群 33/1,744 例 (2%)であり、女性化乳房は投与期間にかかわらず、ほぼ一定の頻度で発現すると考えられた。また、年齢別の検討結果では、65歳未満の集団における発現は、プラセボ群で 4/889 例 (1%未満)、本薬群で 24/865 例 (3%)、65歳以上の集団における発現は、プラセボ群で 13/1,269 例 (1%)、本薬群で 39/1,302 例 (3%)であり、一定の傾向は示されなかった。以上のことから、女性化乳房等の乳房関連の事象について、発現時期や患者背景等に一定の傾向は認められず、副作用の発現時の対策としては必要に応じて投与を中止すること等が想定されるが、概して重度なものではないと考えられる。したがって、乳房関連の事象発現時の対策及び添付文書上の注意喚起に関して特記する必要はなく、現在の添付文書(案)「4.副作用」に記載した内容が適切と判断している。

また機構は、本薬の投与により乳癌を生じるリスクについて、国内外の臨床試験成績、市販後の情報、及び公表論文等も踏まえて、申請者の見解を説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を1年間投与した国内第Ⅲ相試験(ARI105326試験)において、乳癌の報告はみられなかった。また、本薬を4年間投与した海外第Ⅲ相試験(ARIA3001試験、ARIA3002試験、ARIB3003試験)では、計3例(プラセボ群:1例、本薬0.5mg群:1例 [曝露期間10週間]、プラセボ2年後本薬2年投与群:1例 [曝露期間11ヵ月間])で乳癌が報告された。なお、現在進行中のARI40005試験(CombAT)及びARI40006試験(REDUCE)において合計7,000例以上の男性が本薬0.5mg/日の投与を受けているが、現時点で乳癌は報告されていない。海外市販後の自発報告では、2008年11月30日現在までに乳癌は8例報告されている。公表論文では、前立腺肥大症患者における5 α 還元酵素阻害薬による女性化乳房の発現率は0.3~1.1%であると報告されている[BMJ;336:709-13,2008]。女性化乳房や乳癌ではエストロゲンの増加が認められるが、女性化乳房が乳癌の危険因子であるとする根拠はないと考えられている[Lancet;367:595-604,2006]。また、男性乳癌の約90%はエストロゲン受容体を、81%はプロゲステロン受容体を発現していると報告されていることから[The oncologist;10:471-9,2005]、理論的にはエストロゲンバランスを変える薬剤は乳癌に関連する可能性がある。しかしながら、近年、本薬はプロゲステロンの5 α -プレグナン誘導体への変換を95%以上阻害し、4-プレグネンの生成を増加させ、乳癌細胞の増殖及び細胞間の結合阻害を抑制したことから、乳癌に対してベネフィットをもたらす可能性があることも報告されている[J Steroid Biochem Mol Biol;100:129-40,2006]。以上より、本薬と男性乳癌の関連性を支持する根拠はないと考えられる。

機構は、女性化乳房等の乳房関連の有害事象に関する申請者の説明は理解でき、乳房障害については、添付文書の「4.副作用」に記載することが妥当と判断するが、国内における本薬の投与経験が限られていることから、製造販売後にもこれらの事象に関する情報を収集することが望ましいと考える。また、乳癌のリスクに関しては、現時点では、本薬と乳癌の関連性は明確ではないと考えられるものの、海外市販後の自発報告からは、本薬投与時の乳癌の発現に関する十分な評価を実施することは困難なことから、乳癌の発現状況について製造

販売後にも留意することが望ましいと考える。

(7) 製造販売後の調査について

申請者は、以下のような製造販売後調査等基本計画の骨子（案）を提出した。使用実態下における安全性の問題点又は疑問点の有無を把握することを目的として、前立腺肥大症の患者を対象に、観察期間 6 ヶ月の使用成績調査（調査予定症例数 500 例）を実施する。国内臨床試験（第Ⅱ相試験、及び第Ⅲ相試験）において本薬 0.5mg 以上が投与された安全性解析対象症例総数 44/403 例（10.9%）において報告された副作用のうち、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 6 例（1.5%）であったことを踏まえ、製造販売後調査においては、性機能関連の有害事象を把握しつつ、未知の有害事象についても情報収集する予定である。なお、肝機能障害を有する患者における臨床試験成績がないことを考慮し、肝機能障害を有する患者における副作用を重点調査項目として設定することを考えている。また、急性尿閉及び外科的治療のイベントを重点調査項目に加え、本薬の有用性についても検討したいと考えている。

機構は、以下のように考える。製造販売後には、性機能関連の有害事象、女性化乳房等の乳房関連の有害事象に関する情報を十分に収集することが望ましいと考える。また、本薬の承認後には、本邦で広く前立腺肥大症患者に用いられている α_1 受容体遮断薬との併用が多く行われると想定されるが、本薬の国内臨床試験では、一部の患者においてタムスロシンとの併用が行われたのみであるため、製造販売後における本薬とタムスロシンも含めた α_1 受容体遮断薬の併用時の、安全性に関する情報収集が必要である。

また、本薬の投与が PSA 値に影響を及ぼし、前立腺癌の診断に影響を与える可能性があることから、本薬投与中の PSA 値の取り扱いについて十分に検討できるように、市販後の PSA 値の推移に関する調査を実施することが望ましい。

さらに、肝機能障害を有する患者における副作用の発現状況、及び、CYP3A4 阻害剤の併用例における安全性に関する情報を収集することが望ましい。

また、本薬は数年間に渡る長期間の投与が多く想定されることから、1 年間以上の長期投与の際の安全性及び有効性の情報についても収集する必要があると考える。

機構は、これらの点、及び本薬が新規作用機序の新薬であることから、臨床試験では見られなかった未知の低頻度に生じうる有害事象についても、十分に検討すべきであることを踏まえて、症例数の設定についても再検討する必要があると考えるが、製造販売後の調査等の詳細については、専門協議の議論を踏まえてさらに検討したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.1.2.1、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3)に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱(前立腺容積の測定を規定以外の方法で実施)が認められた。治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び実施医療機関の長に速やかに通知されていない事例が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から以下のように判断する。有効性について、国内第Ⅲ相試験(ARI105326 試験)の主要評価項目とされた投与 52 週における IPSS のベースライン時からの変化量において、本薬群でプラセボ群に比し有意な IPSS の減少が認められたことから、本薬の有効性は確認されたと考える。また、安全性について、国内第Ⅲ相試験(ARI105326 試験)及び国内長期投与試験(ARI30016 試験)において、特に問題となる有害事象は認められず、適切な注意喚起のもとで使用されれば大きな問題はないと考える。したがって、本薬を前立腺肥大症の治療における新たな選択肢として臨床現場に供する意義はあるものとする。なお、本薬の使用に際して必要となる注意喚起、製造販売後調査において検討すべき事項及び情報収集等に関しては、専門協議の結果も踏まえて最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 21 年 4 月 13 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	アボルブカプセル 0.5mg
〔一 般 名〕	デュタステリド
〔申 請 者〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 7 月 17 日（医薬品製造販売承認申請）
〔特 記 事 項〕	なし

II. 審査内容

機構は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号) の規定により、指名した。

1. 臨床的位置付けについて

本薬は、テストステロンをジヒドロテストステロン (DHT) に変換する 1 型及び 2 型の 5 α 還元酵素の阻害を介して、前立腺を縮小することにより機械的閉塞を軽減することが期待されることから、本薬を本邦の臨床現場に提供する意義はあり、本薬と α_1 受容体遮断薬の併用療法も治療の選択肢となりうると考える。また、前立腺の縮小作用を有する抗アンドロゲン薬との比較においても、本薬は抗アンドロゲン薬と異なりテストステロン濃度を低下させないことから、直接両剤を比較した試験成績はないものの、性機能障害に関連した有害事象の発現が抗アンドロゲン薬よりも少ないことが期待される。

以上より、新規の作用機序を有する本薬を前立腺肥大症の治療における選択肢の一つとして、本邦の臨床現場に提供する意義はあるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (ARI105326 試験) の主要評価項目とされた「投与 52 週における国際前立腺症状スコア (IPSS) のベースライン時からの変化量 (最小二乗平均値⁸)」は、プラセボ群で-3.7、本薬群で-5.3 であり、本薬群でプラセボ群に比し有意な IPSS の減少が認められた ($p=0.003$ 、線形モデルによる t 検定) ことから、本薬の日本人前立腺肥大症患者における有効性は示されているものと判断した。また、タムスロシンの使用の有無別に部分集団解析をした結果より、本薬の有効性はタムスロシン使用の有無にかかわらず示されているものと判断した。

⁸ “変化量” を評価変数とし、“投与群”、“ベースライン時のタムスロシン使用の有無”、“ベースライン値”及び“施設グループ”を説明変数とした線形モデルより求めた

以上より、本薬の日本人前立腺肥大症患者における臨床的な有効性は示されているとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 効能・効果について

1) 効能・効果の記載について

【申請時効能・効果】 前立腺肥大症の治療及び進行抑制（前立腺容積の減少、症状の軽減、尿流の改善、急性尿閉のリスク減少及び外科的治療の必要性減少）

機構は、申請時効能・効果の記載について、以下のよう考える。

「前立腺肥大症の治療及び進行抑制（前立腺容積の減少、症状の軽減、尿流の改善）」について、前立腺肥大症治療薬のうち、 α_1 受容体遮断薬は、前立腺容積には影響を及ぼさず、機能的に前立腺肥大症の排尿障害の症状を軽快させることから、効能・効果は、「前立腺肥大症に伴う排尿障害」とされているが、前立腺容積の縮小作用を有する本薬は、同様の作用をもつ抗アンドロゲン薬の効能・効果と同様の「前立腺肥大症」とすることが妥当であると考ええる。

また、「急性尿閉のリスク減少及び外科的治療の必要性減少」については、海外臨床試験で検討されたことの意義は否定しないものの、前立腺肥大症の治療の中で生じる二次的なメリットであり、本薬の投与が適切な日本人患者集団を示す上で効能・効果への記載が必須ではない。また、前立腺肥大症の治療方針は、QOL（排尿状態の満足度等）を含む患者個人の考え方等の主観的な要素も含めて判断されることから、外科的治療の適応には国内外差が存在する可能性が考えられる。さらに、「急性尿閉のリスク減少」及び「外科的治療の必要性減少」のいずれにおいても、日本人について有効性を示す指標としての検討が全くなされておらず、海外臨床試験結果のみを根拠として効能・効果に記載することの妥当性は示されていないと判断した。

以上の機構の判断について、専門委員より、「前立腺肥大症の治療及び進行抑制（前立腺容積の減少、症状の軽減、尿流の改善）」については、症状的な記載を並べるよりもむしろ「前立腺肥大症」とすることが妥当との意見等が出された。また、急性尿閉のリスク減少及び外科的治療の必要性減少については日本人前立腺肥大症患者では検討されていないため、効能・効果に記載するべきではないことから、最終的に本薬の効能・効果について「前立腺肥大症」とすることで、専門委員の意見は一致した。

機構は、専門協議の結果を踏まえ効能・効果を「前立腺肥大症」とするよう申請者に求めたところ、以下のように記載するとの回答が得られたことから、申請者の回答を了承した。

【効能・効果】

前立腺肥大症

2) 前立腺容積について

機構は、本薬の国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）では、前立腺容積が 30cc 以上の患者に

において本薬の有効性が示され、同試験の前立腺容積別の有効性解析からは、前立腺容積がより大きい患者で IPSS の改善がより明確にみられる傾向であったこと、及び前立腺容積の減少により有効性を示すという本薬の作用機序を踏まえると、本薬の薬効が期待できる対象は、特に肥大した前立腺を有する患者であると考ええる。しかしながら、本薬の適応の可否は、個々の症例において、前立腺容積のみならず、自覚症状等を踏まえて総合的に判断すべきであり、本薬の投与対象を一定以上の前立腺容積を有する患者とすることは、臨床現場における本薬の有用性を損なう可能性があることから、前立腺容積に関する投与制限を効能・効果に規定する必要はないと判断した。

以上の機構の判断について、専門委員より、前立腺の大きさと患者の臨床症状は必ずしも一致しない場合もあり、例えば前立腺が膀胱へ突出している場合は前立腺の大きさにかかわらず重度の症状を伴う症例が多いため前立腺の大きさにより一律に本薬の使用を制限することは現実的ではないとの意見、本薬は前立腺容積 30cc 未満の前立腺の小さい患者に対する有効性及び安全性は検討されていないことを注意喚起すべきとの意見等が出され、最終的に前立腺容積に関する投与制限を本薬の効能・効果に規定する必要はないが、前立腺容積 30cc 未満の患者に対する有効性及び安全性は検討されていないことを注意喚起することで専門委員の意見は一致した。

機構は、専門協議の結果を踏まえ、申請者に前立腺容積 30cc 未満の患者に対する本薬の有効性及び安全性は検討されていない旨を添付文書に記載するよう求めたところ、以下のように記載するとの回答が得られたことから、申請者の回答を了承した。

＜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（「臨床成績」の項参照）。

4. 用法・用量について

本邦における用法・用量については、海外の承認用法・用量と同様、本薬 0.5mg を 1 日 1 回投与が推奨用法・用量として選択され、その設定根拠について、申請者より以下のように説明されている。国内第Ⅱ相試験（ARI20005 試験）の有効性及び安全性の成績より選択された、本薬 0.5mg を 1 日 1 回投与する用法・用量で国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）が実施され、有効性については、主要評価項目である「投与 52 週における国際前立腺症状スコア（IPSS）のベースライン時からの変化量」においてプラセボに比して IPSS を有意に改善させることが確認された。また、安全性についても、性機能系の有害事象がプラセボ群に比し本薬 0.5mg 群でやや多く認められたものの、本薬 0.5mg ではプラセボとほぼ同様の安全性プロファイルが示され、特に大きな問題は認められなかった。

以上より、本薬の用法・用量を「1 回 0.5mg を 1 日 1 回投与」とすることは妥当との機構の判断は、専門委員より支持された。

5. 安全性について

1) 性機能に関連した副作用について

国内第Ⅲ相試験（ARI105326）における性機能関連の副作用として、勃起不全 2%（4/193 例）、リビドー減退 1%（2/193 例）がプラセボ群より多く観察され、海外第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験の併合）においても、インポテンス、リビドー減退、射精障害等の性機能関連の副作用がみられている。したがって、本薬の投与時には、性機能に関連した副作用（リビドー減退、インポテンス、射精障害等）が発現するリスクを伴うため、本薬の投与前にこれらの副作用について十分な説明を行い、患者の理解を得た上で投与される必要がある。また、性機能に関連した副作用については製造販売後に情報収集を行うことが望ましいとの機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、専門協議の結果を踏まえ、申請者に製造販売後調査において性機能に関連した副作用について情報を収集するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後調査において、性機能関連の有害事象（リビドー減退、勃起不全、射精障害等）については重点調査項目に設定し情報収集する。（「6. 製造販売後調査について」の項参照）

機構は、申請者の回答を了承した。

2) α_1 受容体遮断薬併用時の副作用について

本薬と α_1 受容体遮断薬であるタムスロシンの併用について検討された海外 CombAT 試験（ARI40005 試験）の安全性の結果を本邦にあてはめて解釈することには注意を要するものの、当該試験では各単剤投与時と比較して、併用時に射精障害の有害事象が多くみられていたこと、及び本薬には精液量を減少させる作用があることも踏まえると、本薬とタムスロシンの併用により、各単剤投与時よりも射精障害などの性機能関連の有害事象が多くみられる可能性が否定できない。また、本薬の市販後には、本薬と α_1 受容体遮断薬の併用が多く行われると想定されるが、タムスロシン以外の α_1 受容体遮断薬の本薬との併用については、臨床試験における検討が全くなされておらず、本邦で承認されている α_1 受容体遮断薬の中には、シロドシンのように射精障害の発現率が、タムスロシンに比べて高いことが報告されている薬剤もある。

以上より、製造販売後に本薬とタムスロシン、シロドシンを含めた各 α_1 受容体遮断薬併用時の安全性及び有効性の情報について、性機能に関連した有害事象も含めて収集することが必要との機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、専門協議の結果を踏まえ、申請者に製造販売後調査において α_1 受容体遮断薬併用時の安全性及び有効性に関する情報を収集するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。 α_1 受容体遮断薬に関しては、本剤を使用する症例の大部分で併用が予想されるため特に対象患者数を設定しないが、部分集団解析により α_1 受容体遮断薬併用例と α_1 受容体遮断薬非併用例の副作用発現状況については比較検討を行うこととする。（「6. 製造販売後調査について」の項参照）

機構は、申請者の回答を了承した。

3) 血清前立腺特異抗原（PSA）値に与える影響について

機構は、本薬が血清 PSA 値に影響を及ぼすことにより、本薬投与中の患者における前立腺癌の早期診断が困難となる危険性は否定できないため、添付文書の注意喚起以外にも、患者及び医療関係者に対する適切な情報提供が必要と判断した。また、製造販売後調査でも本薬投与開始前及び投与中の血清 PSA 値の推移に関する情報収集を行うことが望ましいと判断した。

以上の機構の判断について、専門委員より、本薬の血清 PSA 値に及ぼす影響については泌尿器科専門医のみならず、一般医への情報提供が必要であるとの意見、前立腺癌の診断に影響を与える可能性は看過できないため、当面は泌尿器科専門医による使用に留めた方がよいとする意見、本薬投与前には前立腺癌の除外診断が必須であり、血清 PSA 値の推移に関して単に2倍した値のみで判断するのではなく、投与前値や患者個々人の背景を踏まえた判断が必要とされる等の意見が出され、本薬の血清 PSA 値に及ぼす影響については申請者の適切な情報提供による周知を徹底するとともに、製造販売後調査においても本薬投与中の血清 PSA 値の推移に関する情報収集が必要とのことで専門委員の意見は一致した。

以上の専門協議の結果を踏まえ、機構は、添付文書について記載整備を行うとともに、本薬の血清 PSA 値に及ぼす影響の情報提供並びに製造販売後の血清 PSA 値に関する情報収集の方策を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤投与前の前立腺癌の検査及び投与中のPSA値の解釈と推移観察の必要性について、泌尿器科専門医はもちろんのこと、非専門医にも理解できる診療補助資料を作成するとともに、患者に対する資料も作成し、十分な情報提供を行う。診療補助資料においては、「PSAは前立腺癌のスクリーニングに重要な指標であること」、「本剤投与前には、直腸診やPSA測定などにより前立腺癌の検査を行うこと」、「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%減少させることから、本剤投与6ヵ月以降においてはPSAを2倍した値を目安として基準値と比較すること」、「投与中止後6ヵ月以内にPSA値は投与前の値に戻ることを記載し情報提供を行う。患者に対する資料では、PSA測定などの前立腺癌の検査の際、担当医師に本剤を投与中であることを申し出ることを記載し、情報提供を行う。

機構は、申請者の回答を了承した。

4) 肝機能障害患者について

本薬は肝臓における薬物代謝によって消失すると考えられ、肝機能障害患者において本薬の曝露量が上昇する可能性がある。しかしながら、肝機能障害患者での薬物動態試験が現在までに実施されておらず、欧州の添付文書では、重度の肝機能障害患者は禁忌とされている。また、肝機能障害のある患者に対する本薬投与に関する国内外の情報は非常に限られていることから、本邦においても重度の肝機能患者を禁忌とするとともに、製造販売後調査において、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者における副作用を調査することが必要との機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の専門協議の結果を踏まえ、機構は、重度の肝機能患者を禁忌とすること、製造販売後調査において軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者における有害事象の情報を収集することを申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。重度の肝障害を有する患者に対する本剤の投与を禁忌とし、添付文書（案）を以下の通り変更する。また、製造販売後調査において、肝機能障害患者集団に関しては、頻度不明のため対象患者数を推定することは困難であるが GOT 及び GPT の変動等を観察できるよう調査項目に含め、肝機能の異常の有無及び関連する有害事象の発現状況の把握に努める。

【変更前】

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）。〕

【変更後】（追記箇所：下線）

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）。〕

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）。〕

機構は、申請者の回答を了承した。

5) 薬物相互作用について

本薬は、薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されることが示されており、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用投与により本薬の曝露量が増加する可能性が懸念される。また、併用注意とすべき薬剤を具体的に添付文書に記載することは困難であるものの、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤は多岐にわたることから、当該薬剤との併用については注意喚起するとともに、併用時には本薬の血中濃度が上昇する可能性がある点を情報提供する必要があるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

機構は、専門協議の結果を踏まえ、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用に関する注意喚起及び情報提供について添付文書の適切な箇所に記載するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。添付文書の「併用注意」の項に、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（リトナビル等）を記載し、これらの薬剤との併用時に本薬の血中濃度が上昇する可能性がある旨注意喚起を行う。

機構は、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用に関して以下のように考える。提出された *in vitro* 試験成績及び海外で実施された臨床試験での評価から、相互作用の有無を判断することには限界があると考え。しかしながら、国内外臨床試験における安全性等の情報及び海外市販後の報告に基づき、製造販売後に適切な情報収集を行う必要はあると考え

るものの、現時点で CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用試験を実施する必要はないと判断した。「併用注意」の項に記載すべき薬剤については、本剤との薬物相互作用試験成績等の評価可能な臨床試験に基づき検討することはできないが、機構は、海外添付文書の記載も参考に、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（リトナビル等）と記載するとの申請者の説明を了承した。さらに、根拠のあるデータを情報提供するとの観点から、「薬物相互作用」の項の記載整備を求め、申請者は適切に対応した。

6) 催奇形性について

非臨床毒性試験において、本薬を雌動物に投与した際、胎児及び出生児に催奇形性があることが示されているものの、添付文書（案）において女性及び子供には禁忌であること、女性及び子供への本薬の接触について具体的な注意喚起がされており、適正に使用される限り、問題はないとの機構の判断は、専門委員より支持された。

6. 製造販売後の調査について

機構は、本薬は数年間にわたる長期間の投与が想定されることから、1 年間以上の長期投与の際の安全性及び有効性の情報についても収集することが必要と考える。また、本薬の承認後には α_1 受容体遮断薬との併用が多く行われると想定されるものの、臨床試験における検討は限られているため、製造販売後における α_1 受容体遮断薬の併用時の安全性に関する情報収集が必要と考える。さらに、本薬投与中の血清 PSA 値の推移、本薬の特徴的な副作用である性功能関連の有害事象、女性化乳房等の乳房関連の有害事象、肝機能障害を有する患者における副作用の発現状況、CYP3A4 阻害剤の併用例における安全性に関する情報を収集するための調査項目を設けることが望ましいと考える。

以上に加えて、本薬が新規の作用機序を有する薬剤であることに鑑み、製造販売後においては臨床試験で認められなかった未知の低頻度に生じうる有害事象についても十分に情報収集するべきであるとの観点からも、相談者が提示した、登録症例 500 例、観察期間 6 ヶ月の計画は不十分であるとの機構の判断について、専門委員に意見を求めた。専門委員より、機構が 1 年以上の長期投与の情報収集が必要と考える点に同意するとの意見、調査項目を焦点化することにより、効率的に質の高い情報が得られるよう検討すべきとの意見等が出され、製造販売後調査計画の症例数、調査期間及び調査項目について再検討が必要とのことで専門委員の意見は一致した。

以上の専門協議の結果を踏まえて、機構は製造販売後調査計画の見直しを申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の長期間の投与における使用実態を把握するため、使用成績調査における各症例の標準的な観察期間を 1 年とし、本剤に特徴的な副作用である性功能関連事象の個々の発現率を考慮し、1,000 例を登録する。製造販売後調査に関する機構からの指示については、以下①～⑤の通り対応したい。

- ① 性功能関連の有害事象（リビドー減退、勃起不全、射精障害等）、女性化乳房等の乳房関連の有害事象については重点調査項目とする。

- ② α_1 受容体遮断薬の併用に関する情報を収集し副作用発現状況について部分集団解析を実施する。
- ③ 血清 PSA 値については、投与開始前及び本剤投与中に可能な限り測定するよう調査票の記入項目として設定する。
- ④ CYP3A4 阻害剤併用に関する情報を収集し副作用発現状況について部分集団解析を実施する。
- ⑤ 肝機能障害患者に関しては、GOT 及び GPT 等を基に重症度を確認し、本剤の投与が禁忌である重度以外（軽度または中等症）の肝機能障害患者を対象として副作用発現状況について部分集団解析を実施する。

機構は、申請者の回答は概ね妥当と考えるが、製造販売後調査計画の詳細については、今後も検討したいと考える。

7. 審査報告(1)の訂正

6 頁 13 行目 黄色三二酸化鉄混合物 → グリセリン・黄色三二酸化鉄混合物

39 頁 表脚注、40 頁 3 及び 7 行目、43 頁 21、24 及び 27 行目、48 頁 表脚注、56 頁 表脚注
一般線形モデル → 線形モデル

39 頁 脚注 ³ 下記の一般線形モデルより求められた $\log(\text{測定時点における前立腺容積} / \text{ベースライン時の前立腺容積}) = \text{投与群} + \text{ベースライン時のタムスロシン使用の有無} + \log(\text{ベースライン時の前立腺容積}) + \text{施設グループ}$ → ³ “ $\log(\text{測定時点における前立腺容積} / \text{ベースライン時の前立腺容積})$ ” を評価変数とし、“投与群”、“ベースライン時のタムスロシン使用の有無”、“ $\log(\text{ベースライン時の前立腺容積})$ ” 及び “施設グループ” を説明変数とした線形モデルより求めた

40 頁 16 行目 腸管閉塞 → 腸閉塞と腸閉塞再発

40 頁 脚注 ⁴ 下記の一般線形モデルより求められた $\text{変化量} = \text{投与群} + \text{ベースライン時のタムスロシン使用の有無} + \text{ベースライン値} + \text{施設グループ}$ → ⁴ “変化量” を評価変数とし、“投与群”、“ベースライン時のタムスロシン使用の有無”、“ベースライン値” 及び “施設グループ” を説明変数とした線形モデルより求めた

40 頁 脚注 ⁵ 下記の一般線形モデルより求められた $\log(\text{測定時点の値} / \text{ベースライン値}) = \text{投与群} + \text{ベースライン時のタムスロシン使用の有無} + \log(\text{ベースライン値})$ → ⁵ “ $\log(\text{測定時点の値} / \text{ベースライン値})$ ” を評価変数とし、“投与群”、“ベースライン時のタムスロシン使用の有無” 及び “ $\log(\text{ベースライン値})$ ” を説明変数とした線形モデルより求めた

41 頁 脚注 ⁶ 下記の一般線形モデルより求められた $\text{変化量} = \text{投与群} + \text{ベースライン時のタムスロシン使用の有無} + \text{ベースライン値}$ → ⁶ “変化量” を評価変数とし、“投与群”、“ベースライン時のタムスロシン使用の有無” 及び “ベースライン値” を説明変数とした線形モデルより求めた

48 頁 脚注 ⁷ 以下の一般線形モデルより求められた $\text{AUA-SI の変化量} = \text{投与群} + \text{ベースライン時の AUA-SI} + \text{施設グループ}$ → ⁷ “AUA-SI の変化量” を評価変数とし、“投与群”、“ベースライン時の AUA-SI” 及び “施設グループ” を説明変数とした線形モデルより求めた

59 頁 15 行目 0.5mg2 例 → 0.5mg 群 2 例

59 頁 16 行目 0.5mg3 例 → 0.5mg 群 3 例

59 頁 17 行目 0.5mg1 例 →0.5mg 群1 例

61 頁 12 行目 作成班 → 削除

なお、本訂正によって、審査報告（1）における評価には影響しない。

Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで本薬を承認して差し支えないと判断した。

なお、本薬は、新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は 8 年とすることが適当であると判断する。

また、本薬は生物由来及び特定生物由来製剤のいずれにも該当せず、原体及び製剤ともに劇薬に該当すると判断する。

【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。」