

再審査報告書

平成 30 年 11 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アボルブカプセル 0.5 mg
有 効 成 分 名	デュタステリド
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	前立腺肥大症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 21 年 7 月 7 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アボルブカプセル 0.5 mg（以下、「本剤」）について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

本剤に関して、表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下での本剤の有効性及び安全性の問題点又は疑問点の有無を把握すること。
調査方法	中央登録方式
重点調査項目	肝機能障害（重度は対象外）を有する患者における副作用、急性尿閉関連の有害事象の有無、前立腺肥大症に関する外科的治療の有無と種類、性機能関連事象（リビドー減退、勃起不全、射精障害等）、乳房関連事象（女性化乳房等）、血清前立腺特異抗原（以下、「PSA」）値
対象患者	前立腺肥大症の成人男性患者で、初めて本剤を使用する患者
実施期間	平成 22 年 12 月～平成 25 年 6 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始から 1 年間
実施施設数	125 施設
収集症例数	1,216 例
安全性解析対象症例数	1,188 例
有効性解析対象症例数	773 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,188 例のうち、62 例に 70 件の副作用がみられ、本調査で認められた主な副作用（基本語別で 2 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 5.2%（62/1,188 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 10.9%（44/403 例）に比べて高くなかった。

表 2 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)	
代謝および栄養障害	3	(0.3)
食欲減退	2	(0.2)

神経系障害	6	(0.5)
浮動性めまい	5	(0.4)
胃腸障害	14	(1.2)
便秘	4	(0.3)
腹部不快感	3	(0.3)
上腹部痛	2	(0.2)
悪心	2	(0.2)
肝胆道系障害	4	(0.3)
肝機能異常	4	(0.3)
腎および尿路障害	6	(0.5)
頻尿	2	(0.2)
生殖系および乳房障害	17	(1.4)
女性化乳房	5	(0.4)
勃起不全	5	(0.4)
乳房痛	2	(0.2)

MedDRA/J version 20.0

4.1.2. 重点調査項目

重点調査事項に関して、合併症（肝機能障害）「有」の患者が 21 例収集され、副作用発現割合は、肝機能障害「有」の患者の 19.0%（4/21 例）が「無」の患者の 5.1%（58/1,148 例）より高かった。肝機能障害「有」の患者で認められた副作用はいずれも非重篤で転帰は回復又は軽快であり、副作用の発現後に本剤の投与が中止される等、状態に応じて適切な対応がなされていたと考えることから、現時点で新たな対応は必要ないと考えた。急性尿閉関連の有害事象は 19 例に 22 件認められ、発現割合は 1.6%（19/1,188 例）であり、承認時までの海外臨床試験における本剤投与 24 カ月までの急性尿閉の発現割合 1.8%（39/2,167 例）と大きな違いは認められなかった。前立腺肥大症に関する外科的治療を行った患者は 53 例であり、その種類は表 3 のとおりであった。前立腺肥大症患者における外科的治療に関しては、本邦において施行率 6.9%（観察期間 2.8 年）との報告もあり（Int J Urol 2009; 16: 622-627）、本調査での施行率 4.5%（53/1,188 例）は、特に高い施行率ではないと考える。性機能関連事象は 9 例に 9 件（勃起不全 5 例等）、乳房関連事象は 9 例に 9 件（女性化乳房 5 例等）認められた。本剤投与前後に PSA 値が測定されていた症例における変動は表 4 のとおりであり、本剤投与後に減少が認められた。

表 3 前立腺肥大症に関する外科的治療の種類

外科的治療	症例数
経尿道的前立腺切除術	29
ホルミウムレーザー前立腺核出術	14
尿道ステント	6
光選択的レーザー前立腺蒸散術	2
開放手術（被膜下前立腺腺腫核出術）	2

表 4 血清 PSA 値の変動 (ng/mL)

項目	本剤投与開始前	投与 6 ヶ月後	投与 12 ヶ月後	投与 12 ヶ月後 又は中止時
症例数	681	567	397	681
平均値±標準偏差	6.01±5.70	3.40±3.94	2.83±3.25	2.99±3.75

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 61 例 92 件、予測できない重篤な副作用は 208 例 282 件、予測できない非重篤な副作用は 1,940 例 2,695 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用は、排尿困難 64 例 67 件（重篤例なし）、悪心 62 例 67 件（重篤 1 例 1 件）及び頻尿 56 例 57 件（重篤例なし）であった。排尿困難又は頻尿の発現については、原疾患による影響の可能性があると考ええる。悪心を発現した 62 例中 8 例は既知の症状である浮動性めまいや腹部不快感に伴って生じた症例で、併用薬による影響等が考えられ、本剤との関連性が明確ではない症例も多かった。その他の副作用を発現した症例についても、加齢、原疾患、併用薬等による影響が考えられる症例や、情報不足により本剤との関連性が明確に判断できない症例が多く、本剤との関連が強く示唆される副作用の集積は認められないことから、現時点で新たな安全確保措置は必要ないとする。

5. 有効性

使用成績調査における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象 773 例のうち、本剤投与前後の国際前立腺症状スコア（以下、「IPSS」）が比較可能な症例における IPSS の推移は表 5 のとおりであった。対象患者及び観察条件等が承認時までの臨床試験と異なるために直接比較は困難なものの、本調査における投与 6 ヶ月後及び 12 ヶ月後の変化量の平均値である－5.4 及び－6.5 は、国内第Ⅱ相臨床試験（投与期間 24 週間）での本剤 0.5mg 投与群における変化量の平均値－6.5（70 例）及び国内第Ⅲ相臨床試験（投与期間 52 週間）における変化量の平均値－5.3（184 例）と大きな違いはなかった。

表 5 IPSS の推移

項目	本剤投与 開始前	投与 3 ヶ月後	投与 6 ヶ月後	投与 12 ヶ月後	投与 12 ヶ月後 又は中止時
症例数	606	467	423	393	606
平均値±標準偏差	17.2±7.5	13.2±7.0	11.9±6.2	10.8±6.0	11.1±6.4

本剤投与前後の前立腺容積が比較可能な症例における前立腺容積（単位：mL）の推移は表 6 のとおりであった。前立腺容積の平均値は、本剤投与開始前と比較して、本剤投与後に減少が認められた。

表 6 前立腺容積の推移

項目	本剤投与 開始前	投与 3 ヶ月後	投与 6 ヶ月後	投与 12 ヶ月後	投与 12 ヶ月後 又は中止時
症例数	594	299	337	329	594
平均値±標準偏差	52.1±26.5	44.4±20.8	40.8±20.2	37.8±18.6	39.4±20.4

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 3 件、研究報告は 2 件であり（表 7）、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国 GlaxoSmithKline 社により、デュタステリド含有製剤の添付文書が改訂され、高グレードの前立腺癌発現リスク増加について追記（平成 23 年 6 月） ② 米国における、デュタステリド含有製剤を含む医療用医薬品、OTC 及び栄養機能補助食品の回収（平成 25 年 8 月） ③ フランスにおける、デュタステリドとタムスロシン塩酸塩の配合カプセルの回収（平成 27 年 12 月）
研究報告	① 大規模臨床試験 2 試験において、デュタステリドと α ブロッカーを併用した場合、心不全の発現リスクが高くなることが示されたとの報告（平成 21 年 7 月） ② デュタステリドとフィナステリドの両剤を投与された良性前立腺肥大症患者において、急性冠症候群のリスクが上昇する可能性が示唆されたとの報告（平成 27 年 7 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上