

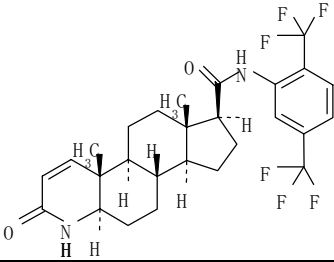
アボルブ カプセル 0.5mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

第 1 部の略号等一覧

化学名および構造式

名 称	化学名	構造式
デュタステリド	<i>N</i> -[2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxamide	

略号および略称

略語（略称）	内 容
DHT	ジヒドロテストステロン
FAS	Full Analysis Set
JAN	日本における医薬品一般的名称
INN	医薬品の国際一般名
IPSS	国際前立腺症状スコア
ITT	Intent-to-treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
Qmax	最大尿流率

1.4. 特許状況

[Redacted content]

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デュタステリド（以下、本剤）は米国 GlaxoWellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）で開発された Δ^1 -4-azasteroid 骨格を有する 5α 還元酵素阻害薬である。本剤はテストステロンをより活性の高い DHT（ジヒドロテストステロン）に変換する 1 型および 2 型の 5α 還元酵素を阻害し、テストステロンから DHT への変換を抑制する。本剤による DHT の抑制に伴い、肥大した前立腺は縮小し、下部尿路症状の軽減、尿流の改善、急性尿閉のリスク減少および外科的治療の必要性減少がもたらされる。

「前立腺肥大症の疾患特性」については 2.5.1.2 に、「前立腺肥大症に対する治療」については 2.5.1.3 に示す。

1.5.1. 起原または発見の経緯

本剤は 1990 年代の前半に開発された 1 型および 2 型の 5α 還元酵素阻害薬である[Frye, 1994; Frye, 1995; Bramson, 1997]。前立腺肥大症の発症機序は十分に解明されていないものの、DHT がその発症に関与していると考えられており[Carson, 2003; Steers, 2001]、本剤は 1 型および 2 型の 5α 還元酵素を阻害し、テストステロンから DHT への変換を抑制することにより、肥大した前立腺を縮小させる。前立腺肥大症の要因の一つは尿道の機械的閉塞であり、本剤による前立腺の縮小は機械的閉塞を緩和し、下部尿路症状の軽減および尿流の改善をもたらす。また、前立腺肥大は急性尿閉や外科的治療の危険因子であることが示されており[Roehrborn, 2002]、本剤はこれらのリスク減少をもたらす。

1.5.2. 開発の経緯

本薬の非臨床試験は 1990 年から開始し、薬理、薬物動態および毒性評価を行った。

その後、1990 年から前立腺肥大症を適応症とした本剤の臨床開発が海外で進められた。臨床薬理学的な検討を 1990 年 12 月から開始し、健康成人男性を対象とした本剤の薬物動態および薬力学を評価した。

米国およびカナダで 1990 年～1991 年に前立腺肥大症患者を対象として第Ⅱ相（用量設定）試験を実施した。その結果、海外における本剤の推奨用量は 0.5mg（1 日 1 回）と判断された。その後、欧米で大規模なプラセボを対照とした 3 つの第Ⅲ相試験を実施し、本剤 0.5mg の 1 日 1 回投与の有効性および安全性が評価された。

米国では、これら 3 つの第Ⅲ相試験の投与 12 ヶ月までの臨床成績に基づき、肥大した前立腺を有する男性の症候性前立腺肥大症の治療（症状の改善）を適応症とする承認申請を 2000 年 12 月に行い、2001 年 11 月に承認された。さらに、投与 24 ヶ月までの臨床成績に基づき、急性尿閉のリスク減少および前立腺肥大症に関連する手術施行の必要性減少について効能追加申請を 2001 年 12 月に行い、2002 年 10 月に承認された。欧州では、2001 年 9 月にスウェーデン当局への承認申請を行い、2002 年 7 月に前立腺肥大症の中等度から重度の症状の治療ならびに前立腺肥大症の中等度から重度の症状を呈する患者における急性尿閉および手術のリスク減少の適応症で承認された。その他の欧州各国でも相互承認制度下での審査が

進められ、2002年12月より順次承認されている。2009年3月現在、世界85カ国で承認を取得している（1.6参照）。

なお、米国では、本剤および α 遮断薬であるタムスロシンの単独療法およびこれらの併用療法に関する第Ⅲ相試験の2年目の臨床成績に基づき、タムスロシンとの併用療法についての効能追加申請を2007年8月に行い、2008年6月に承認された。欧州では、本試験成績を添付文書に反映（臨床成績を追記）するための申請を2007年8月に行い、2008年4月に承認された。

本邦においては、19■■年■■月より健康成人男性を対象としてプラセボまたは本剤（1mg、2.5mg、10mg、20mg）単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態および薬力学を検討した臨床薬理試験（745-01試験）を実施した。その後、20■■年■■月から前立腺肥大症患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験（ARI20005試験）を、20■■年■■月から長期投与試験（ARI30016試験）を実施した。ARI20005試験では、プラセボまたは本剤（0.05mg、0.5mg、2.5mg）の1日1回24週間投与を行い、本剤の推奨用量を決定した。ARI30016試験では、ARI20005試験において24週間の治療を終了した被験者に対し、同一治験薬の28週間の継続投与を行い、本剤52週間投与時の安全性を検討した。ARI20005試験にて本剤の推奨用量は0.5mg（1日1回）であると判断されたため、20■■年■■月より前立腺肥大症患者を対象とした第Ⅲ相検証的試験（ARI105326試験）を実施し、プラセボまたは本剤0.5mgの1日1回52週間投与を行い、本剤0.5mg（1日1回）の有効性および安全性を評価した。

本邦における本剤の開発にあたり、健康成人男性を対象とした国内単回投与試験（745-01試験）の終了後の20■■年■■月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品機構）と初回治験相談を実施した。また、前立腺肥大症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験

（ARI20005試験）の成績が得られた時点で海外臨床試験成績を利用した Complete Clinical Data Package の妥当性について20■■年■■月に医薬品申請前相談を実施した。さらに、この医薬品申請前相談の結果を受け、国内第Ⅲ相試験の試験デザインについての医薬品追加相談を20■■年■■月に実施した。相談内容と「規制当局によるガイダンス及び助言」は2.5.1.5に示した。

これらの国内臨床試験の結果および海外臨床試験の結果より、前立腺肥大症患者における本剤の有効性および安全性が確認された。また、本剤によるベネフィットはリスクを大きく上回るものと判断できたことから、今般、本邦において製造販売承認申請を行うこととした。

「ベネフィットとリスクに関する結論」は2.5.6に示す。

本剤の開発の経緯を図1.5.2-1に示す。

試験項目		国内	海外
品質に関する試験			○
薬理	効力を裏付ける試験	○	○
	副次的薬理試験		○
	安全性薬理試験		○
ADME	薬物動態試験(動物)		○
毒性	単回投与毒性試験		○
	反復投与毒性試験		○
	遺伝毒性試験		○
	がん原性試験		○
	生殖発生毒性試験		○
	その他の毒性試験		○
第I相試験/ 臨床薬理試験	745-01試験	○	
	ARIA1001試験		○
	ARIA1004試験		○
	ARIA1007試験		○
	ARIA1009試験		○
	ARIA1010試験		○
	ARIA1011試験		○
	ARIA1012試験		○
	ARI10015試験		○
	ARI10016試験		○
	ARI10017試験		○
	ARI10018試験		○
	ARI10019試験		○
	ARI40014試験		○
臨床試験 (用量設定試験、 検証的試験)	ARI20005試験	○	
	ARIA2001試験		○
	ARIA3001試験		○
	ARIA3002試験		○
	ARIB3003試験		○
	ARI30016試験	○	
	ARI105326試験	○	
	ARI40005試験		○

*: 継続中

図 1.5.2-1 開発の経緯図

1.5.3. 申請効能以外の開発

1.5.3.1. 前立腺癌のリスク減少

現在、前立腺生検で検出される前立腺癌のリスク減少を目的として、本剤 0.5mg を 1 日 1 回 4 年間投与した際の有効性および安全性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験（ARI40006 試験）を、[redacted] 本試験の主要評価項目は、2 年目と 4 年目における前立腺生検にて検出される前立腺癌である。被験者の組み入れは 20[redacted] 年 [redacted] 月に終了している。

1.5.3.2. 男性型脱毛症の進行遅延

米国において、19[redacted] 年より男性型脱毛症患者を対象に、第Ⅱ相臨床試験（ARIA2004 試験）が実施され、本剤 0.05mg、0.1mg、0.5mg、2.5mg、フィナステリド 5.0mg およびプラセボの 1 日 1 回 24 週間経口投与時の有効性および安全性について検討した。主要評価項目の頭頂部の毛髪数（直径 1 インチの円内）では、すべての実薬群においてプラセボに対し有意な増加を示すとともに、本剤の用量反応性および良好な忍容性が確認された。しかし、その後 GlaxoSmithKline 社は欧米における本剤の男性型脱毛症に対する開発を中止することを決定している。

本邦においては [redacted] について、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品機構と [redacted] 相談を、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に [redacted] 相談を行っているが、[redacted]

1.5.4. 参考文献

Bramson HN, Hermann D, Batchelor KW, et al. Unique Preclinical Characteristics of GG745, A Potent Dual Inhibitor of 5AR. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;282:1496-502.

Carson C, Rittmaster R. THE ROLE OF DIHYDROTESTOSTERONE IN BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA. *Urology.* 2003;61 (Supl 4A):2-7.

Frye SV, Haffner CD, Maloney PR, et al. Structure-Activity Relationships for Inhibition of Type1 and 2 Human 5 α -Reductase and Human Adrenal 3 β -Hydroxy- Δ^5 -steroid Dehydrogenase/3-keto- Δ^5 -steroid Isomerase by 6-Azaandrost-4-en-3-ones: Optimization of the C17 Substituent. *J Med Chem.* 1995;38:2621-7.

Frye SV, Haffner CD, Maloney PR, et al. 6-Azasteroids: Structure-Activity Relationships for Inhibition of Type1 and 2 Human 5 α -Reductase and Human Adrenal 3 β -Hydroxy- Δ^5 -steroid Dehydrogenase/3-keto- Δ^5 -steroid Isomerase. *J Med Chem.* 1994;37:2352-60.

Roehrborn CG, McConnell JD. ETIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, AND NATURAL HISTORY OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA. *Campbell's Urology. Eighth Edition: SAUNDERS.* 2002:1297-336.

Steers WD. 5 α -REDUCTASE ACTIVITY IN THE PROSTATE. *Urology.* 2001;58 (Supl 6A):17-24.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 米国における添付文書の原文および和訳

1.6.2 英国における添付文書の原文および和訳

1.6.3 企業中核データシート（GLOBAL DATASHEET）の原文

本剤は、2001年11月20日に米国で前立腺肥大症治療薬として初めて承認され、2009年3月現在、85カ国で承認を取得している。

主要国における承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1 主要国における承認等の状況（2008年2月現在）

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

* : Avodart 以外は当該国において未発売

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

単独療法

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

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

α遮断薬との併用

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

（英国）

前立腺肥大症の中等度から重度の症状の治療。

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

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use AVODART safely and effectively. See full prescribing information for AVODART.

AVODART® (dutasteride) Soft Gelatin Capsules

Initial U.S. Approval: 2001

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Combination With Alpha-Blocker (1.2) 6/2008

Dosage and Administration, Combination With Alpha-Blocker (2.2) 6/2008

INDICATIONS AND USAGE

AVODART, a 5 α -reductase inhibitor, is indicated for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) in men with an enlarged prostate to: (1.1)

- improve symptoms,
- reduce the risk of acute urinary retention, and
- reduce the risk of the need for BPH-related surgery.

AVODART in combination with the alpha-blocker tamsulosin is indicated for the treatment of symptomatic BPH in men with an enlarged prostate. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Monotherapy: 0.5 mg once daily. (2.1)

Combination with tamsulosin: 0.5 mg once daily and tamsulosin 0.4 mg once daily. (2.2)

Dosing considerations: Swallow whole. May take with or without food. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

0.5-mg soft gelatin capsules (3)

CONTRAINDICATIONS

- Pregnancy and women of childbearing potential. (4, 5.1, 8.1)

- Pediatric patients. (4)
- Patients with previously demonstrated, clinically significant hypersensitivity (e.g., serious skin reactions, angioedema) to AVODART or other 5 α -reductase inhibitors. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Women who are pregnant or may become pregnant should not handle AVODART Capsules. (5.1, 8.1)
- Patients should be assessed to rule out other urological diseases, including prostate cancer, prior to prescribing AVODART. (5.2)
- AVODART reduces total serum prostate-specific antigen concentration by approximately 50%. (5.3)
- Patients should not donate blood until 6 months after their last dose. (5.4)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions, reported in $\geq 1\%$ of patients treated with AVODART and more commonly than in patients treated with placebo, are impotence, decreased libido, ejaculation disorders, and breast disorders. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Use with caution in patients taking potent, chronic CYP3A4 enzyme inhibitors (e.g., ritonavir). (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 6/2008
AVT:4PI

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE**

- 1.1 Monotherapy
- 1.2 Combination With Alpha-Blocker

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Monotherapy
- 2.2 Combination With Alpha-Blocker
- 2.3 Dosage Adjustment in Specific Populations

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Exposure of Women—Risk to Male Fetus
- 5.2 Evaluation for Other Urological Diseases
- 5.3 Effects on Prostate-Specific Antigen (PSA) and the Use of PSA in Prostate Cancer Detection
- 5.4 Blood Donation
- 5.5 Effect on Semen Characteristics

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Cytochrome P450 3A Inhibitors
- 7.2 Alpha-Adrenergic Blocking Agents
- 7.3 Calcium Channel Antagonists
- 7.4 Cholestyramine
- 7.5 Digoxin
- 7.6 Warfarin

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE**11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology
- 13.3 Reproductive and Developmental Toxicity

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Monotherapy
- 14.2 Combination With Alpha-Blocker Therapy (CombAT)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

- 17.1 Exposure of Women—Risk to Male Fetus
- 17.2 Blood Donation

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION**1 INDICATIONS AND USAGE****1.1 Monotherapy**

AVODART is indicated for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH) in men with an enlarged prostate to:

- improve symptoms,
- reduce the risk of acute urinary retention (AUR), and

- reduce the risk of the need for BPH-related surgery.

1.2 Combination With Alpha-Blocker

AVODART in combination with the alpha-blocker tamsulosin is indicated for the treatment of symptomatic BPH in men with an enlarged prostate.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

The capsules should be swallowed whole and not chewed or opened, as contact with the capsule contents may result in irritation of the oropharyngeal mucosa. AVODART may be administered with or without food.

2.1 Monotherapy

The recommended dose of AVODART is 1 capsule (0.5 mg) taken once daily.

2.2 Combination With Alpha-Blocker

The recommended dose of AVODART is 1 capsule (0.5 mg) taken once daily and tamsulosin 0.4 mg taken once daily.

2.3 Dosage Adjustment in Specific Populations

No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment or for the elderly [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. Due to the absence of data in patients with hepatic impairment, no dosage recommendation can be made [*see Specific Populations (8.7) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

0.5 mg, opaque, dull yellow, gelatin capsules imprinted with “GX CE2” in red ink on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

AVODART is contraindicated for use in:

- Pregnancy. Dutasteride inhibits the activity of 5 α -reductase, which prevents conversion of testosterone to dihydrotestosterone, a hormone necessary for normal development of male genitalia. In animal reproduction and developmental toxicity studies, dutasteride inhibited development of male fetus external genitalia. Therefore, AVODART may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. If AVODART is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking AVODART, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus [*see Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.1)*].
- Women of childbearing potential [*see Warnings and Precautions (5.1), Use in Specific Populations (8.1)*].
- Pediatric patients [*see Use in Specific Populations (8.4)*].
- Patients with previously demonstrated, clinically significant hypersensitivity (e.g., serious skin reactions, angioedema) to AVODART or other 5 α -reductase inhibitors.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Exposure of Women—Risk to Male Fetus

AVODART Capsules should not be handled by a woman who is pregnant or who may become pregnant. Dutasteride is absorbed through the skin and could result in unintended fetal exposure. If a woman who is pregnant or who may become pregnant comes in contact with leaking dutasteride capsules, the contact area should be washed immediately with soap and water [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

5.2 Evaluation for Other Urological Diseases

Lower urinary tract symptoms of BPH can be indicative of other urological diseases, including prostate cancer. Patients should be assessed to rule out prostate cancer and other urological diseases prior to treatment with AVODART and periodically thereafter. Patients with a large residual urinary volume and/or severely diminished urinary flow may not be good candidates for 5 α -reductase inhibitor therapy and should be carefully monitored for obstructive uropathy.

5.3 Effects on Prostate-Specific Antigen (PSA) and the Use of PSA in Prostate Cancer Detection

Dutasteride reduces total serum PSA concentration by approximately 40% following 3 months of treatment and by approximately 50% following 6, 12, and 24 months of treatment. This decrease is predictable over the entire range of PSA values, although it may vary in individual patients. Therefore, for interpretation of serial PSAs in a man taking AVODART, a new baseline PSA concentration should be established after 3 to 6 months of treatment, and this new value should be used to assess potentially cancer-related changes in PSA. To interpret an isolated PSA value in a man treated with AVODART for 6 months or more, the PSA value should be doubled for comparison with normal values in untreated men.

The free-to-total PSA ratio (percent free PSA) remains constant at Month 12, even under the influence of AVODART. If clinicians elect to use percent free PSA as an aid in the detection of prostate cancer in men receiving AVODART, no adjustment to its value appears necessary.

Coadministration of tamsulosin with dutasteride resulted in similar changes to total PSA as dutasteride monotherapy.

5.4 Blood Donation

Men being treated with dutasteride should not donate blood until at least 6 months have passed following their last dose. The purpose of this deferred period is to prevent administration of dutasteride to a pregnant female transfusion recipient.

5.5 Effect on Semen Characteristics

The effects of dutasteride 0.5 mg/day on semen characteristics were evaluated in normal volunteers aged 18 to 52 (n = 27 dutasteride, n = 23 placebo) throughout 52 weeks of treatment and 24 weeks of post-treatment follow-up. At 52 weeks, the mean percent reduction from baseline in total sperm count, semen volume, and sperm motility were 23%, 26%, and 18%, respectively, in the dutasteride group when adjusted for changes from baseline in the placebo group. Sperm concentration and sperm morphology were unaffected. After 24 weeks of

follow-up, the mean percent change in total sperm count in the dutasteride group remained 23% lower than baseline. While mean values for all semen parameters at all time-points remained within the normal ranges and did not meet predefined criteria for a clinically significant change (30%), 2 subjects in the dutasteride group had decreases in sperm count of greater than 90% from baseline at 52 weeks, with partial recovery at the 24-week follow-up. The clinical significance of dutasteride's effect on semen characteristics for an individual patient's fertility is not known.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trial of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Monotherapy:

- The most common adverse reactions reported in subjects receiving AVODART were impotence, decreased libido, breast disorders (including breast enlargement and tenderness), and ejaculation disorders.
- Study withdrawal due to adverse reactions occurred in 4% of subjects receiving AVODART and 3% of subjects receiving placebo. The most common adverse reaction leading to study withdrawal was impotence (1%).

Over 4,300 male subjects with BPH were randomly assigned to receive placebo or 0.5-mg daily doses of AVODART in 3 identical 2-year, placebo-controlled, double-blind, Phase 3 treatment studies, each with 2-year open-label extensions. During the double-blind treatment period, 2,167 male subjects were exposed to AVODART, including 1,772 exposed for 1 year and 1,510 exposed for 2 years. When including the open-label extensions, 1,009 male subjects were exposed to AVODART for 3 years and 812 were exposed for 4 years. The population was aged 47 to 94 years (mean age, 66 years) and greater than 90% Caucasian. Table 1 summarizes clinical adverse reactions reported in at least 1% of subjects receiving AVODART and at a higher incidence than subjects receiving placebo.

Table 1. Adverse Reactions Reported in $\geq 1\%$ of Subjects Over a 24-Month Period and More Frequently in the Group Receiving AVODART Than the Placebo Group (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Pooled) by Time of Onset

Adverse Reactions AVODART (n) Placebo (n)	Adverse Reaction Time of Onset			
	Month 0-6 (n = 2,167) (n = 2,158)	Month 7-12 (n = 1,901) (n = 1,922)	Month 13-18 (n = 1,725) (n = 1,714)	Month 19-24 (n = 1,605) (n = 1,555)
Impotence				
AVODART	4.7%	1.4%	1.0%	0.8%
Placebo	1.7%	1.5%	0.5%	0.9%
Decreased libido				
AVODART	3.0%	0.7%	0.3%	0.3%
Placebo	1.4%	0.6%	0.2%	0.1%
Ejaculation disorders				
AVODART	1.4%	0.5%	0.5%	0.1%
Placebo	0.5%	0.3%	0.1%	0.0%
Breast disorders*				
AVODART	0.5%	0.8%	1.1%	0.6%
Placebo	0.2%	0.3%	0.3%	0.1%

*Includes breast tenderness and breast enlargement.

Long-Term Treatment (Up to 4 Years): There is no evidence of increased drug-related sexual adverse reactions (impotence, decreased libido, and ejaculation disorder) or breast disorders with increased duration of treatment. The relationship between long-term use of AVODART and male breast neoplasia is currently unknown.

Combination with Alpha-Blocker Therapy (CombAT):

- The most common adverse reactions reported in subjects receiving combination therapy (AVODART plus tamsulosin) were impotence, decreased libido, breast disorders (including breast enlargement and tenderness), ejaculation disorders, and dizziness. Over 2 years of treatment, drug-related ejaculation disorders occurred more frequently in subjects receiving combination therapy (9%) compared to AVODART (2%) or tamsulosin (3%) as monotherapy.
- Study withdrawal due to adverse reactions occurred in 5% of subjects receiving combination therapy (AVODART plus tamsulosin) and 3% of subjects receiving AVODART or tamsulosin as monotherapy. The most common adverse reaction leading to study withdrawal in subjects receiving combination therapy was impotence (1%).

Over 4,800 male subjects with BPH were randomly assigned to receive either 0.5-mg AVODART, 0.4-mg tamsulosin, or combination therapy (0.5-mg AVODART plus 0.4-mg

tamsulosin) administered once daily in a 4-year double-blind study. Adverse reaction information over the first 2 years of treatment is presented below; information for years 2 to 4 is not yet available as the study is ongoing. During the first 2 years, 1,623 subjects received monotherapy with AVODART; 1,611 subjects received monotherapy with tamsulosin; and 1,610 subjects received combination therapy. The population was aged 49 to 88 years (mean age, 66 years) and 88% Caucasian. Table 2 summarizes adverse reactions reported in at least 1% of subjects in any treatment group.

Table 2. Adverse Reactions Reported Over a 24-Month Period in $\geq 1\%$ of Subjects in Any Treatment Group (CombAT) by Time of Onset

Adverse Reactions Combination (n) [*] AVODART (n) Tamsulosin (n)	Adverse Reaction Time of Onset			
	Month 0-6 (n = 1,610)	Month 7-12 (n = 1,524)	Month 13-18 (n = 1,424)	Month 19-24 (n = 1,345)
Combination	(n = 1,623)	(n = 1,547)	(n = 1,457)	(n = 1,378)
AVODART	(n = 1,611)	(n = 1,542)	(n = 1,468)	(n = 1,363)
Tamsulosin				
Impotence				
Combination	5.5%	1.2%	0.8%	0.3%
AVODART	3.9%	1.2%	0.6%	0.7%
Tamsulosin	2.7%	0.8%	0.4%	0.4%
Decreased libido				
Combination	4.5%	0.9%	0.4%	<0.1%
AVODART	3.3%	0.6%	0.7%	0.2%
Tamsulosin	1.9%	0.6%	0.4%	0.2%
Ejaculation disorders				
Combination	7.6%	1.6%	0.4%	<0.1%
AVODART	1.1%	0.6%	0.1%	0.1%
Tamsulosin	2.2%	0.5%	0.4%	0.1%
Breast disorders [†]				
Combination	1.0%	1.1%	0.7%	0.3%
AVODART	0.9%	1.0%	0.8%	0.5%
Tamsulosin	0.4%	0.4%	0.2%	0.1%
Dizziness				
Combination	1.1%	0.4%	0.2%	0.0%
AVODART	0.4%	0.2%	<0.1%	<0.1%
Tamsulosin	0.9%	0.5%	0.3%	0.1%

^{*}Combination = AVODART 0.5 mg once daily plus tamsulosin 0.4 mg once daily.

[†]Includes breast tenderness and breast enlargement.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of AVODART. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These reactions have been chosen for inclusion due to a combination of their seriousness, frequency of reporting, or potential causal connection to AVODART.

Immune System Disorders: Hypersensitivity reactions, including rash, pruritus, urticaria, localized edema, serious skin reactions, and angioedema.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Cytochrome P450 3A Inhibitors

Dutasteride is extensively metabolized in humans by the CYP3A4 and CYP3A5 isoenzymes. The effect of potent CYP3A4 inhibitors on dutasteride has not been studied. Because of the potential for drug-drug interactions, use caution when prescribing AVODART to patients taking potent, chronic CYP3A4 enzyme inhibitors (e.g., ritonavir) [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Alpha-Adrenergic Blocking Agents

The administration of AVODART in combination with tamsulosin or terazosin has no effect on the steady-state pharmacokinetics of either alpha-adrenergic blocker. The effect of administration of tamsulosin or terazosin on dutasteride pharmacokinetic parameters has not been evaluated.

7.3 Calcium Channel Antagonists

Coadministration of verapamil or diltiazem decreases dutasteride clearance and leads to increased exposure to dutasteride. The change in dutasteride exposure is not considered to be clinically significant. No dose adjustment is recommended [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.4 Cholestyramine

Administration of a single 5-mg dose of AVODART followed 1 hour later by 12 g of cholestyramine does not affect the relative bioavailability of dutasteride [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.5 Digoxin

AVODART does not alter the steady-state pharmacokinetics of digoxin when administered concomitantly at a dose of 0.5 mg/day for 3 weeks [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.6 Warfarin

Concomitant administration of AVODART 0.5 mg/day for 3 weeks with warfarin does not alter the steady-state pharmacokinetics of the S- or R-warfarin isomers or alter the effect of warfarin on prothrombin time [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category X. [*See Contraindications (4)*]. AVODART is contraindicated for

use in women of childbearing potential and during pregnancy. AVODART is a 5α -reductase inhibitor that prevents conversion of testosterone to dihydrotestosterone (DHT), a hormone necessary for normal development of male genitalia. In animal reproduction and developmental toxicity studies, dutasteride inhibited normal development of external genitalia in male fetuses. Therefore, AVODART may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. If AVODART is used during pregnancy or if the patient becomes pregnant while taking AVODART, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Abnormalities in the genitalia of male fetuses is an expected physiological consequence of inhibition of the conversion of testosterone to 5α -dihydrotestosterone (DHT) by 5α -reductase inhibitors. These results are similar to observations in male infants with genetic 5α -reductase deficiency. Dutasteride is absorbed through the skin. To avoid potential fetal exposure, women who are pregnant or may become pregnant should not handle AVODART Soft Gelatin Capsules. If contact is made with leaking capsules, the contact area should be washed immediately with soap and water. Dutasteride is secreted into male semen. The highest measured semen concentration of dutasteride in treated men was 14 ng/mL. Assuming exposure of a 50-kg woman to 5 mL of semen and 100% absorption, the woman's dutasteride concentration would be about 0.175 ng/mL. This concentration is more than 100 times less than concentrations producing abnormalities of male genitalia in animal studies. Dutasteride is highly protein bound in human semen (>96%), which may reduce the amount of dutasteride available for vaginal absorption [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

In an embryo-fetal development study in female rats, oral administration of dutasteride at doses 10 times less than the maximum recommended human dose (MRHD) resulted in abnormalities of male genitalia in the fetus, and nipple development, hypospadias, and distended preputial glands in male offspring. An increase in stillborn pups was observed at 111 times the MRHD, and reduced fetal body weight was observed at doses ≥ 15 times the MRHD. Increased incidences of skeletal variations considered to be delays in ossification associated with reduced body weight were observed at doses ≥ 56 times the MRHD. Abnormalities of male genitalia were also observed in an oral pre- and post-natal development study in rats and in 2 embryo-fetal studies in rabbits at one-third the MRHD.

In an embryo-fetal development study, pregnant rhesus monkeys were exposed intravenously to a dutasteride blood level comparable to the dutasteride concentration found in human semen. The development of male external genitalia of monkey offspring was not adversely affected. Reduction of fetal adrenal weights, reduction in fetal prostate weights, and increases in fetal ovarian and testis weights were observed in monkeys [see *Nonclinical Toxicology* (13.3)].

8.3 Nursing Mothers

AVODART should not be used by nursing women. It is not known whether dutasteride is excreted in human milk.

8.4 Pediatric Use

AVODART is contraindicated for use in pediatric patients. Safety and effectiveness in

pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of 2,167 male subjects treated with AVODART in 3 clinical studies, 60% were 65 and over and 15% were 75 and over. No overall differences in safety or efficacy were observed between these subjects and younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is necessary for AVODART in patients with renal impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on dutasteride pharmacokinetics has not been studied. Because dutasteride is extensively metabolized, exposure could be higher in hepatically impaired patients. However, in a clinical study where 60 subjects received 5 mg (10 times the therapeutic dose) daily for 24 weeks, no additional adverse events were observed compared with those observed at the therapeutic dose of 0.5 mg [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

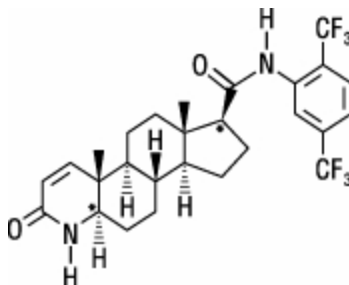
In volunteer studies, single doses of dutasteride up to 40 mg (80 times the therapeutic dose) for 7 days have been administered without significant safety concerns. In a clinical study, daily doses of 5 mg (10 times the therapeutic dose) were administered to 60 subjects for 6 months with no additional adverse effects to those seen at therapeutic doses of 0.5 mg.

There is no specific antidote for dutasteride. Therefore, in cases of suspected overdose symptomatic and supportive treatment should be given as appropriate, taking the long half-life of dutasteride into consideration.

11 DESCRIPTION

AVODART is a synthetic 4-azasteroid compound that is a selective inhibitor of both the type 1 and type 2 isoforms of steroid 5 α -reductase, an intracellular enzyme that converts testosterone to DHT.

Dutasteride is chemically designated as (5 α ,17 β)-N-{2,5 bis(trifluoromethyl)phenyl}-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide. The empirical formula of dutasteride is C₂₇H₃₀F₆N₂O₂, representing a molecular weight of 528.5 with the following structural formula:



Dutasteride is a white to pale yellow powder with a melting point of 242° to 250°C. It is soluble in ethanol (44 mg/mL), methanol (64 mg/mL), and polyethylene glycol 400 (3 mg/mL), but it is insoluble in water.

Each AVODART Soft Gelatin Capsule, administered orally, contains 0.5 mg of dutasteride dissolved in a mixture of mono-di-glycerides of caprylic/capric acid and butylated hydroxytoluene. The inactive excipients in the capsule shell are gelatin (from certified BSE-free bovine sources), glycerin, and ferric oxide (yellow). The soft gelatin capsules are printed with edible red ink.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Dutasteride inhibits the conversion of testosterone to dihydrotestosterone (DHT). DHT is the androgen primarily responsible for the initial development and subsequent enlargement of the prostate gland. Testosterone is converted to DHT by the enzyme 5 α -reductase, which exists as 2 isoforms, type 1 and type 2. The type 2 isoenzyme is primarily active in the reproductive tissues, while the type 1 isoenzyme is also responsible for testosterone conversion in the skin and liver.

Dutasteride is a competitive and specific inhibitor of both type 1 and type 2 5 α -reductase isoenzymes, with which it forms a stable enzyme complex. Dissociation from this complex has been evaluated under in vitro and in vivo conditions and is extremely slow. Dutasteride does not bind to the human androgen receptor.

12.2 Pharmacodynamics

Effect on 5 α -Dihydrotestosterone and Testosterone: The maximum effect of daily doses of dutasteride on the reduction of DHT is dose dependent and is observed within 1 to 2 weeks. After 1 and 2 weeks of daily dosing with dutasteride 0.5 mg, median serum DHT concentrations were reduced by 85% and 90%, respectively. In patients with BPH treated with dutasteride 0.5 mg/day for 4 years, the median decrease in serum DHT was 94% at 1 year, 93% at 2 years, and 95% at both 3 and 4 years. The median increase in serum testosterone was 19% at both 1 and 2 years, 26% at 3 years, and 22% at 4 years, but the mean and median levels remained within the physiologic range.

In patients with BPH treated with 5 mg/day of dutasteride or placebo for up to 12 weeks prior to transurethral resection of the prostate, mean DHT concentrations in prostatic tissue were significantly lower in the dutasteride group compared with placebo (784 and 5,793 pg/g, respectively, $p < 0.001$). Mean prostatic tissue concentrations of testosterone were significantly higher in the dutasteride group compared with placebo (2,073 and 93 pg/g, respectively, $p < 0.001$).

Adult males with genetically inherited type 2 5 α -reductase deficiency also have decreased DHT levels. These 5 α -reductase deficient males have a small prostate gland throughout life and do not develop BPH. Except for the associated urogenital defects present at

birth, no other clinical abnormalities related to 5 α -reductase deficiency have been observed in these individuals.

Effects on Other Hormones: In healthy volunteers, 52 weeks of treatment with dutasteride 0.5 mg/day (n = 26) resulted in no clinically significant change compared with placebo (n = 23) in sex hormone-binding globulin, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, thyroxine (free T₄), and dehydroepiandrosterone. Statistically significant, baseline-adjusted mean increases compared with placebo were observed for total testosterone at 8 weeks (97.1 ng/dL, p<0.003) and thyroid-stimulating hormone at 52 weeks (0.4 mIU/mL, p<0.05). The median percentage changes from baseline within the dutasteride group were 17.9% for testosterone at 8 weeks and 12.4% for thyroid-stimulating hormone at 52 weeks. After stopping dutasteride for 24 weeks, the mean levels of testosterone and thyroid-stimulating hormone had returned to baseline in the group of subjects with available data at the visit. In patients with BPH treated with dutasteride in a large randomized, double-blind, placebo-controlled study, there was a median percent increase in luteinizing hormone of 12% at 6 months and 19% at both 12 and 24 months.

Other Effects: Plasma lipid panel and bone mineral density were evaluated following 52 weeks of dutasteride 0.5 mg once daily in healthy volunteers. There was no change in bone mineral density as measured by dual energy x-ray absorptiometry compared with either placebo or baseline. In addition, the plasma lipid profile (i.e., total cholesterol, low density lipoproteins, high density lipoproteins, and triglycerides) was unaffected by dutasteride. No clinically significant changes in adrenal hormone responses to ACTH stimulation were observed in a subset population (n = 13) of the 1-year healthy volunteer study.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption: Following administration of a single 0.5-mg dose of a soft gelatin capsule, time to peak serum concentrations (T_{max}) of dutasteride occurs within 2 to 3 hours. Absolute bioavailability in 5 healthy subjects is approximately 60% (range, 40% to 94%). When the drug is administered with food, the maximum serum concentrations were reduced by 10% to 15%. This reduction is of no clinical significance.

Distribution: Pharmacokinetic data following single and repeat oral doses show that dutasteride has a large volume of distribution (300 to 500 L). Dutasteride is highly bound to plasma albumin (99.0%) and alpha-1 acid glycoprotein (96.6%).

In a study of healthy subjects (n = 26) receiving dutasteride 0.5 mg/day for 12 months, semen dutasteride concentrations averaged 3.4 ng/mL (range, 0.4 to 14 ng/mL) at 12 months and, similar to serum, achieved steady-state concentrations at 6 months. On average, at 12 months 11.5% of serum dutasteride concentrations partitioned into semen.

Metabolism and Elimination: Dutasteride is extensively metabolized in humans. In vitro studies showed that dutasteride is metabolized by the CYP3A4 and CYP3A5 isoenzymes. Both of these isoenzymes produced the 4'-hydroxydutasteride, 6-hydroxydutasteride, and the 6,4'-dihydroxydutasteride metabolites. In addition, the 15-hydroxydutasteride metabolite was formed by CYP3A4. Dutasteride is not metabolized in vitro by human cytochrome P450

isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP2E1. In human serum following dosing to steady state, unchanged dutasteride, 3 major metabolites (4'-hydroxydutasteride, 1,2-dihydrodutasteride, and 6-hydroxydutasteride), and 2 minor metabolites (6,4'-dihydroxydutasteride and 15-hydroxydutasteride), as assessed by mass spectrometric response, have been detected. The absolute stereochemistry of the hydroxyl additions in the 6 and 15 positions is not known. In vitro, the 4'-hydroxydutasteride and 1,2-dihydrodutasteride metabolites are much less potent than dutasteride against both isoforms of human 5 α -reductase. The activity of 6 β -hydroxydutasteride is comparable to that of dutasteride.

Dutasteride and its metabolites were excreted mainly in feces. As a percent of dose, there was approximately 5% unchanged dutasteride (~1% to ~15%) and 40% as dutasteride-related metabolites (~2% to ~90%). Only trace amounts of unchanged dutasteride were found in urine (<1%). Therefore, on average, the dose unaccounted for approximated 55% (range, 5% to 97%).

The terminal elimination half-life of dutasteride is approximately 5 weeks at steady state. The average steady-state serum dutasteride concentration was 40 ng/mL following 0.5 mg/day for 1 year. Following daily dosing, dutasteride serum concentrations achieve 65% of steady-state concentration after 1 month and approximately 90% after 3 months. Due to the long half-life of dutasteride, serum concentrations remain detectable (greater than 0.1 ng/mL) for up to 4 to 6 months after discontinuation of treatment.

Specific Populations: *Pediatric:* Dutasteride pharmacokinetics have not been investigated in subjects younger than 18 years.

Geriatric: No dose adjustment is necessary in the elderly. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of dutasteride were evaluated in 36 healthy male subjects aged between 24 and 87 years following administration of a single 5-mg dose of dutasteride. In this single-dose study, dutasteride half-life increased with age (approximately 170 hours in men aged 20 to 49 years, approximately 260 hours in men aged 50 to 69 years, and approximately 300 hours in men older than 70 years). Of 2,167 men treated with dutasteride in the 3 pivotal studies, 60% were age 65 and over and 15% were age 75 and over. No overall differences in safety or efficacy were observed between these patients and younger patients.

Gender: AVODART is contraindicated in pregnancy and women of childbearing potential and is not indicated for use in other women [*see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1)*]. The pharmacokinetics of dutasteride in women have not been studied.

Race: The effect of race on dutasteride pharmacokinetics has not been studied.

Renal Impairment: The effect of renal impairment on dutasteride pharmacokinetics has not been studied. However, less than 0.1% of a steady-state 0.5-mg dose of dutasteride is recovered in human urine, so no adjustment in dosage is anticipated for patients with renal impairment.

Hepatic Impairment: The effect of hepatic impairment on dutasteride pharmacokinetics has not been studied. Because dutasteride is extensively metabolized, exposure could be higher in hepatically impaired patients.

Drug Interactions: No clinical drug interaction studies have been performed to evaluate

the impact of CYP3A enzyme inhibitors on dutasteride pharmacokinetics. However, based on in vitro data, blood concentrations of dutasteride may increase in the presence of inhibitors of CYP3A4/5 such as ritonavir, ketoconazole, verapamil, diltiazem, cimetidine, troleandomycin, and ciprofloxacin.

Dutasteride does not inhibit the in vitro metabolism of model substrates for the major human cytochrome P450 isoenzymes (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4) at a concentration of 1,000 ng/mL, 25 times greater than steady-state serum concentrations in humans.

Alpha-Adrenergic Blocking Agents: In a single-sequence, crossover study in healthy volunteers, the administration of tamsulosin or terazosin in combination with AVODART had no effect on the steady-state pharmacokinetics of either alpha-adrenergic blocker. Although the effect of administration of tamsulosin or terazosin on dutasteride pharmacokinetic parameters was not evaluated, the percent change in DHT concentrations was similar for AVODART alone compared with the combination treatment.

Calcium Channel Antagonists: In a population pharmacokinetics analysis, a decrease in clearance of dutasteride was noted when coadministered with the CYP3A4 inhibitors verapamil (-37%, n = 6) and diltiazem (-44%, n = 5). In contrast, no decrease in clearance was seen when amlodipine, another calcium channel antagonist that is not a CYP3A4 inhibitor, was coadministered with dutasteride (+7%, n = 4).

The decrease in clearance and subsequent increase in exposure to dutasteride in the presence of verapamil and diltiazem is not considered to be clinically significant. No dose adjustment is recommended.

Cholestyramine: Administration of a single 5-mg dose of AVODART followed 1 hour later by 12 g cholestyramine did not affect the relative bioavailability of dutasteride in 12 normal volunteers.

Digoxin: In a study of 20 healthy volunteers, AVODART did not alter the steady-state pharmacokinetics of digoxin when administered concomitantly at a dose of 0.5 mg/day for 3 weeks.

Warfarin: In a study of 23 healthy volunteers, 3 weeks of treatment with AVODART 0.5 mg/day did not alter the steady-state pharmacokinetics of the S- or R-warfarin isomers or alter the effect of warfarin on prothrombin time when administered with warfarin.

Other Concomitant Therapy: Although specific interaction studies were not performed with other compounds, approximately 90% of the subjects in the 3 Phase 3 pivotal efficacy studies receiving AVODART were taking other medications concomitantly. No clinically significant adverse interactions could be attributed to the combination of AVODART and concurrent therapy when AVODART was coadministered with anti-hyperlipidemics, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, beta-adrenergic blocking agents, calcium channel blockers, corticosteroids, diuretics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), phosphodiesterase Type V inhibitors, and quinolone antibiotics.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: A 2-year carcinogenicity study was conducted in B6C3F1 mice at doses of 3, 35, 250, and 500 mg/kg/day for males and 3, 35, and 250 mg/kg/day for females; an increased incidence of benign hepatocellular adenomas was noted at 250 mg/kg/day (290-fold the expected clinical exposure to a 0.5-mg daily dose) in females only. Two of the 3 major human metabolites have been detected in mice. The exposure to these metabolites in mice is either lower than in humans or is not known.

In a 2-year carcinogenicity study in Han Wistar rats, at doses of 1.5, 7.5, and 53 mg/kg/day for males and 0.8, 6.3, and 15 mg/kg/day for females, there was an increase in Leydig cell adenomas in the testes at 53 mg/kg/day (135-fold the expected clinical exposure). An increased incidence of Leydig cell hyperplasia was present at 7.5 mg/kg/day (52-fold the expected clinical exposure) and 53 mg/kg/day in male rats. A positive correlation between proliferative changes in the Leydig cells and an increase in circulating luteinizing hormone levels has been demonstrated with 5 α -reductase inhibitors and is consistent with an effect on the hypothalamic-pituitary-testicular axis following 5 α -reductase inhibition. At tumorigenic doses in rats, luteinizing hormone levels in rats were increased by 167%. In this study, the major human metabolites were tested for carcinogenicity at approximately 1 to 3 times the expected clinical exposure.

Mutagenesis: Dutasteride was tested for genotoxicity in a bacterial mutagenesis assay (Ames test), a chromosomal aberration assay in CHO cells, and a micronucleus assay in rats. The results did not indicate any genotoxic potential of the parent drug. Two major human metabolites were also negative in either the Ames test or an abbreviated Ames test.

Impairment of Fertility: Treatment of sexually mature male rats with dutasteride at doses of 0.05, 10, 50, and 500 mg/kg/day (0.1- to 110-fold the expected clinical exposure of parent drug) for up to 31 weeks resulted in dose- and time-dependent decreases in fertility; reduced cauda epididymal (absolute) sperm counts but not sperm concentration (at 50 and 500 mg/kg/day); reduced weights of the epididymis, prostate, and seminal vesicles; and microscopic changes in the male reproductive organs. The fertility effects were reversed by recovery week 6 at all doses, and sperm counts were normal at the end of a 14-week recovery period. The 5 α -reductase-related changes consisted of cytoplasmic vacuolation of tubular epithelium in the epididymides and decreased cytoplasmic content of epithelium, consistent with decreased secretory activity in the prostate and seminal vesicles. The microscopic changes were no longer present at recovery week 14 in the low-dose group and were partly recovered in the remaining treatment groups. Low levels of dutasteride (0.6 to 17 ng/mL) were detected in the serum of untreated female rats mated to males dosed at 10, 50, or 500 mg/kg/day for 29 to 30 weeks.

In a fertility study in female rats, oral administration of dutasteride at doses of 0.05, 2.5, 12.5, and 30 mg/kg/day resulted in reduced litter size, increased embryo resorption and feminization of male fetuses (decreased anogenital distance) at doses of ≥ 2.5 mg/kg/day (2- to

10-fold the clinical exposure of parent drug in men). Fetal body weights were also reduced at ≥ 0.05 mg/kg/day in rats (< 0.02 -fold the human exposure).

13.2 Animal Toxicology

Central Nervous System Toxicology Studies: In rats and dogs, repeated oral administration of dutasteride resulted in some animals showing signs of non-specific, reversible, centrally-mediated toxicity without associated histopathological changes at exposure 425- and 315-fold the expected clinical exposure (of parent drug), respectively.

13.3 Reproductive and Developmental Toxicity

In an intravenous embryo-fetal development study in the rhesus monkey (12/group), administration of dutasteride at 400, 780, 1,325, or 2,010 ng/day on gestation days 20 to 100 did not adversely affect development of male external genitalia. Reduction of fetal adrenal weights, reduction in fetal prostate weights, and increases in fetal ovarian and testis weights were observed in monkeys treated with the highest dose. Based on the highest measured semen concentration of dutasteride in treated men (14 ng/mL), these doses represent 0.8 to 16 times based on blood levels of parent drug (32 to 186 times based on a ng/kg daily dose) the potential maximum exposure of a 50-kg human female to 5 mL semen daily from a dutasteride-treated man, assuming 100% absorption. Dutasteride is highly bound to proteins in human semen ($> 96\%$), potentially reducing the amount of dutasteride available for vaginal absorption.

In an embryo-fetal development study in female rats, oral administration of dutasteride at doses of 0.05, 2.5, 12.5, and 30 mg/kg/day resulted in feminization of male fetuses (decreased anogenital distance) and male offspring (nipple development, hypospadias, and distended preputial glands) at all doses (0.07- to 111-fold the expected male clinical exposure). An increase in stillborn pups was observed at 30 mg/kg/day, and reduced fetal body weight was observed at doses ≥ 2.5 mg/kg/day (15- to 111-fold the expected clinical exposure). Increased incidences of skeletal variations considered to be delays in ossification associated with reduced body weight were observed at doses of 12.5 and 30 mg/kg/day (56- to 111-fold the expected clinical exposure).

In an oral pre- and post-natal development study in rats, dutasteride doses of 0.05, 2.5, 12.5, or 30 mg/kg/day were administered. Unequivocal evidence of feminization of the genitalia (i.e., decreased anogenital distance, increased incidence of hypospadias, nipple development) of F1 generation male offspring occurred at doses ≥ 2.5 mg/kg/day (14- to 90-fold the expected clinical exposure in men). At a daily dose of 0.05 mg/kg/day (0.05-fold the expected clinical exposure), evidence of feminization was limited to a small, but statistically significant, decrease in anogenital distance. Doses of 2.5 to 30 mg/kg/day resulted in prolonged gestation in the parental females and a decrease in time to vaginal patency for female offspring and a decrease in prostate and seminal vesicle weights in male offspring. Effects on newborn startle response were noted at doses greater than or equal to 12.5 mg/kg/day. Increased stillbirths were noted at 30 mg/kg/day.

In the rabbit, embryo-fetal study doses of 30, 100, and 200 mg/kg (28- to 93-fold the expected clinical exposure in men) were administered orally on days 7 to 29 of pregnancy to

encompass the late period of external genitalia development. Histological evaluation of the genital papilla of fetuses revealed evidence of feminization of the male fetus at all doses. A second embryo-fetal study in rabbits at doses of 0.05, 0.4, 3.0, and 30 mg/kg/day (0.3- to 53-fold the expected clinical exposure) also produced evidence of feminization of the genitalia in male fetuses at all doses. It is not known whether rabbits or rhesus monkeys produce any of the major human metabolites.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Monotherapy

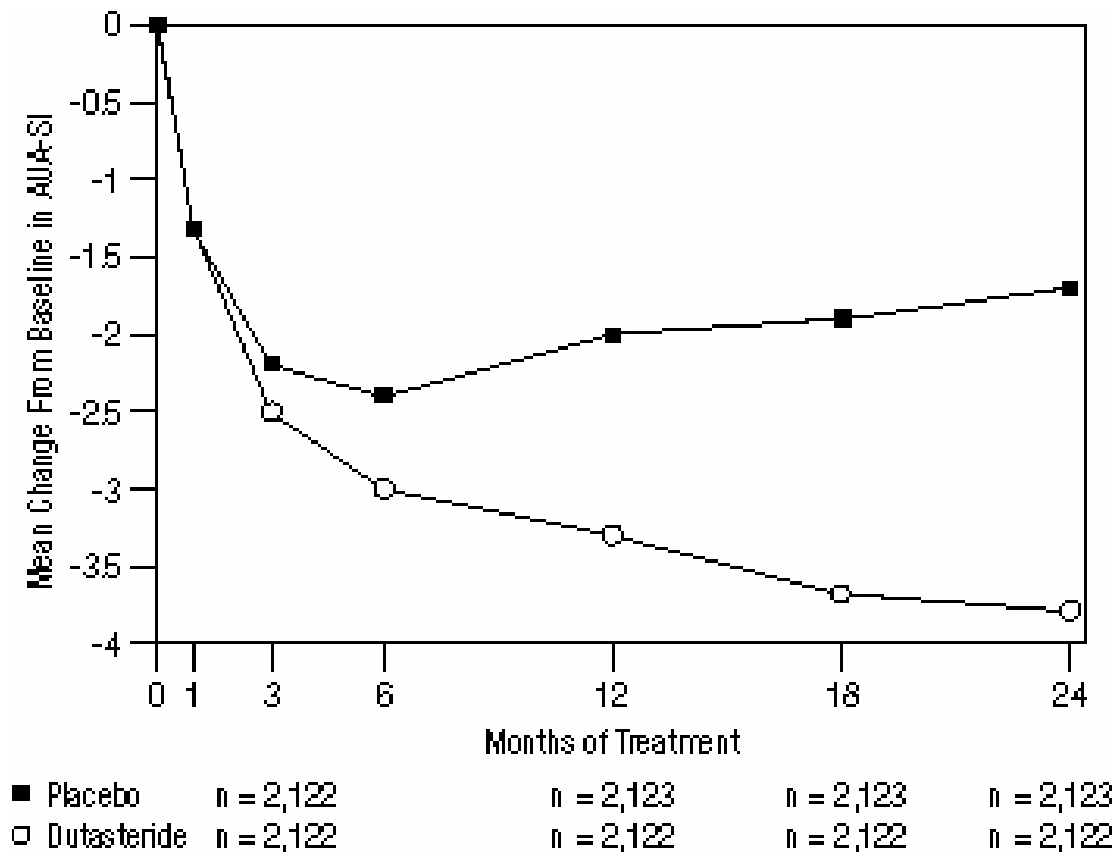
AVODART 0.5 mg/day (n = 2,167) or placebo (n = 2,158) was evaluated in male subjects with BPH in three 2-year multicenter, placebo-controlled, double-blind studies, each with 2-year open-label extensions (n = 2,340). More than 90% of the study population was Caucasian. Subjects were at least 50 years of age with a serum PSA ≥ 1.5 ng/mL and < 10 ng/mL and BPH diagnosed by medical history and physical examination, including enlarged prostate (≥ 30 cc) and BPH symptoms that were moderate to severe according to the American Urological Association Symptom Index (AUA-SI). Most of the 4,325 subjects randomly assigned to receive either dutasteride or placebo completed 2 years of double-blind treatment (70% and 67%, respectively). Most of the 2,340 subjects in the study extensions completed 2 additional years of open-label treatment (71%).

Effect on Symptom Scores: Symptoms were quantified using the AUA-SI, a questionnaire that evaluates urinary symptoms (incomplete emptying, frequency, intermittency, urgency, weak stream, straining, and nocturia) by rating on a 0 to 5 scale for a total possible score of 35. The baseline AUA-SI score across the 3 studies was approximately 17 units in both treatment groups.

Subjects receiving dutasteride achieved statistically significant improvement in symptoms versus placebo by Month 3 in 1 study and by Month 12 in the other 2 pivotal studies. At Month 12, the mean decrease from baseline in AUA-SI symptom scores across the 3 studies pooled was -3.3 units for dutasteride and -2.0 units for placebo with a mean difference between the 2 treatment groups of -1.3 (range, -1.1 to -1.5 units in each of the 3 studies, $p < 0.001$) and was consistent across the 3 studies. At Month 24, the mean decrease from baseline was -3.8 units for dutasteride and -1.7 units for placebo with a mean difference of -2.1 (range, -1.9 to -2.2 units in each of the 3 studies, $p < 0.001$). See Figure 1. The improvement in BPH symptoms seen during the first 2 years of double-blind treatment was maintained throughout an additional 2 years of open-label extension studies.

These studies were prospectively designed to evaluate effects on symptoms based on prostate size at baseline. In men with prostate volumes ≥ 40 cc, the mean decrease was -3.8 units for dutasteride and -1.6 units for placebo, with a mean difference between the 2 treatment groups of -2.2 at Month 24. In men with prostate volumes < 40 cc, the mean decrease was -3.7 units for dutasteride and -2.2 units for placebo, with a mean difference between the 2 treatment groups of -1.5 at Month 24.

Figure 1. AUA-SI Score* Change from Baseline (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Pooled)



* AUA-SI score ranges from 0 to 35.

Effect on Acute Urinary Retention and the Need for Surgery: Efficacy was also assessed after 2 years of treatment by the incidence of AUR requiring catheterization and BPH-related urological surgical intervention. Compared with placebo, AVODART was associated with a statistically significantly lower incidence of AUR (1.8% for AVODART vs. 4.2% for placebo, $p < 0.001$; 57% reduction in risk, [95% CI: 38% to 71%]) and with a statistically significantly lower incidence of surgery (2.2% for AVODART vs. 4.1% for placebo, $p < 0.001$; 48% reduction in risk, [95% CI: 26% to 63%]). See Figures 2 and 3.

Figure 2. Percent of Subjects Developing Acute Urinary Retention Over a 24-Month Period (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Pooled)

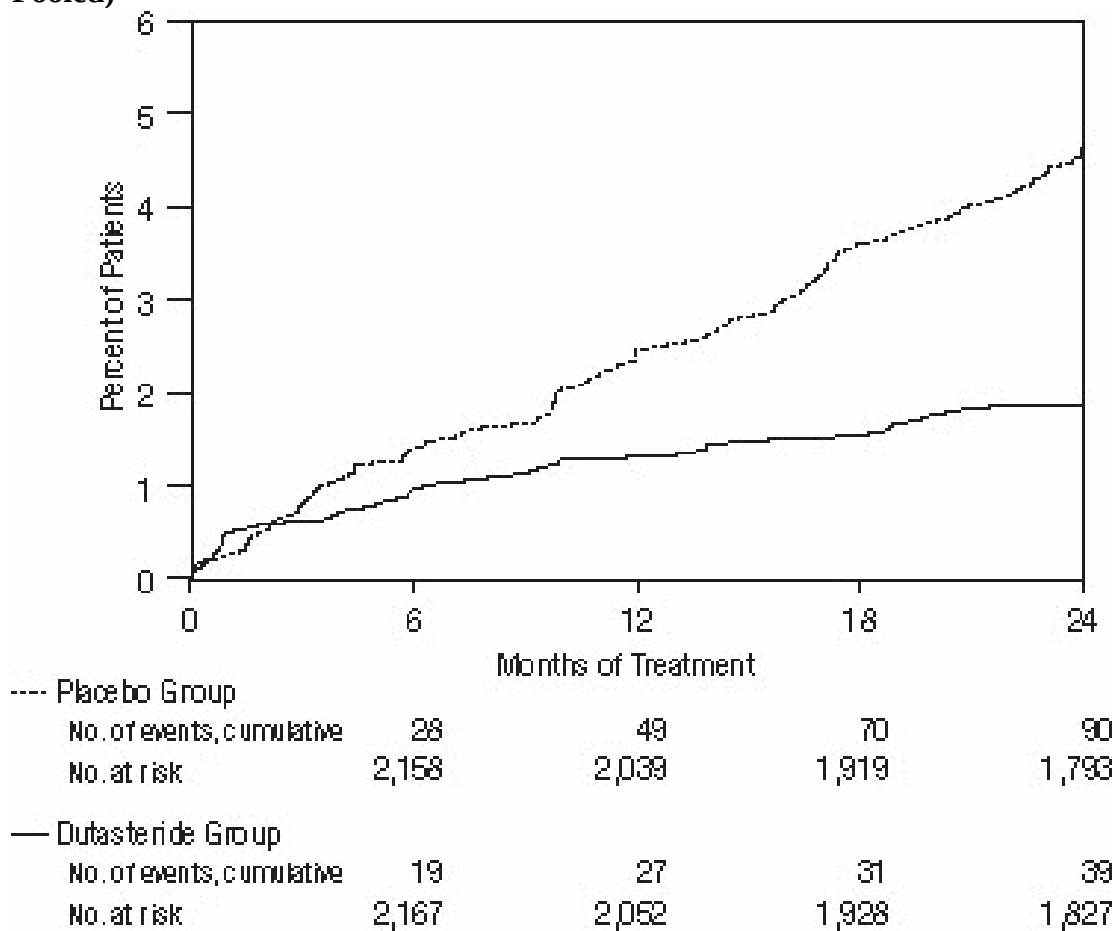
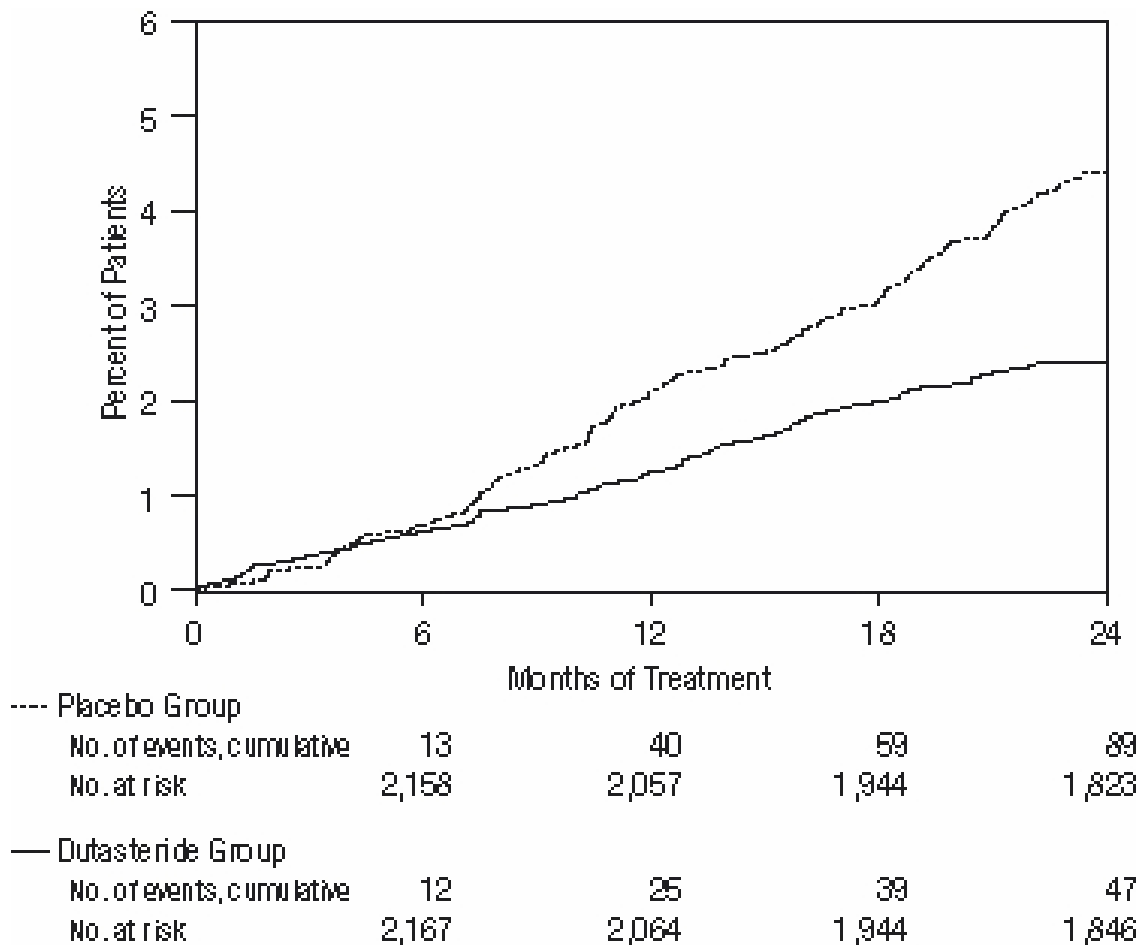


Figure 3. Percent of Subjects Having Surgery for Benign Prostatic Hyperplasia Over a 24-Month Period (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Pooled)

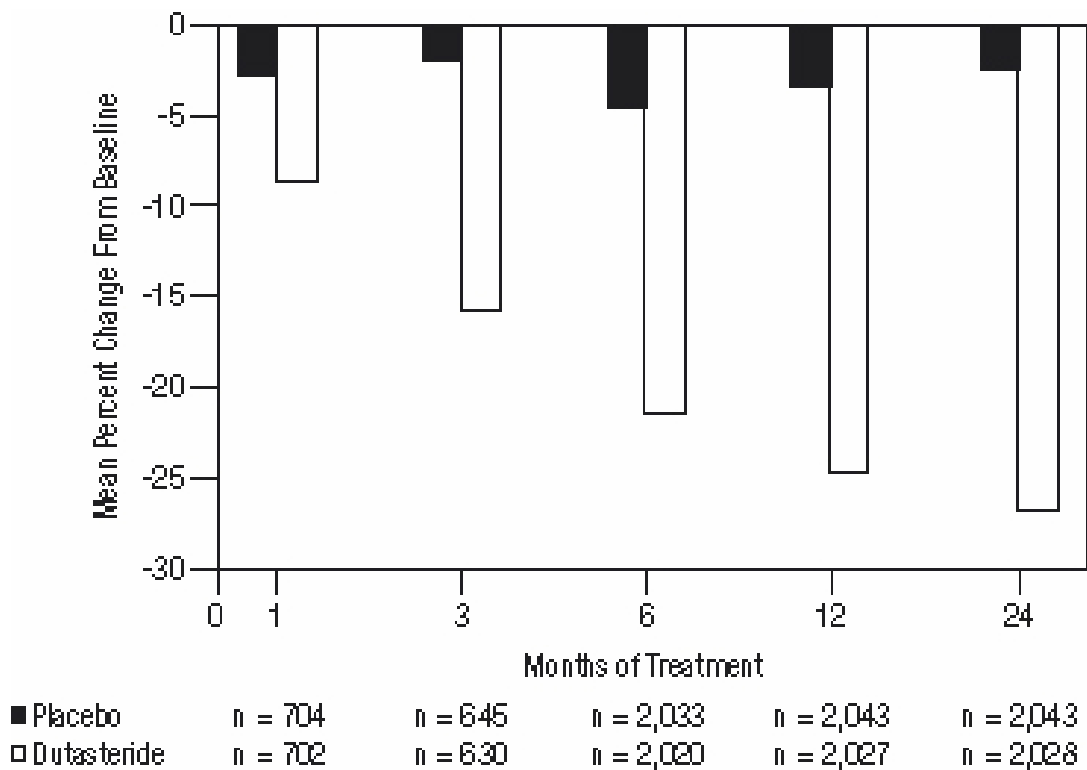


Effect on Prostate Volume: A prostate volume of at least 30 cc measured by transrectal ultrasound was required for study entry. The mean prostate volume at study entry was approximately 54 cc.

Statistically significant differences (AVODART versus placebo) were noted at the earliest post-treatment prostate volume measurement in each study (Month 1, Month 3, or Month 6) and continued through Month 24. At Month 12, the mean percent change in prostate volume across the 3 studies pooled was -24.7% for dutasteride and -3.4% for placebo; the mean difference (dutasteride minus placebo) was -21.3% (range, -21.0% to -21.6% in each of the 3 studies, $p < 0.001$). At Month 24, the mean percent change in prostate volume across the 3 studies pooled was -26.7% for dutasteride and -2.2% for placebo with a mean difference of -24.5% (range, -24.0% to -25.1% in each of the 3 studies, $p < 0.001$). See Figure 4. The reduction in prostate volume seen during the first 2 years of double-blind treatment was maintained

throughout an additional 2 years of open-label extension studies.

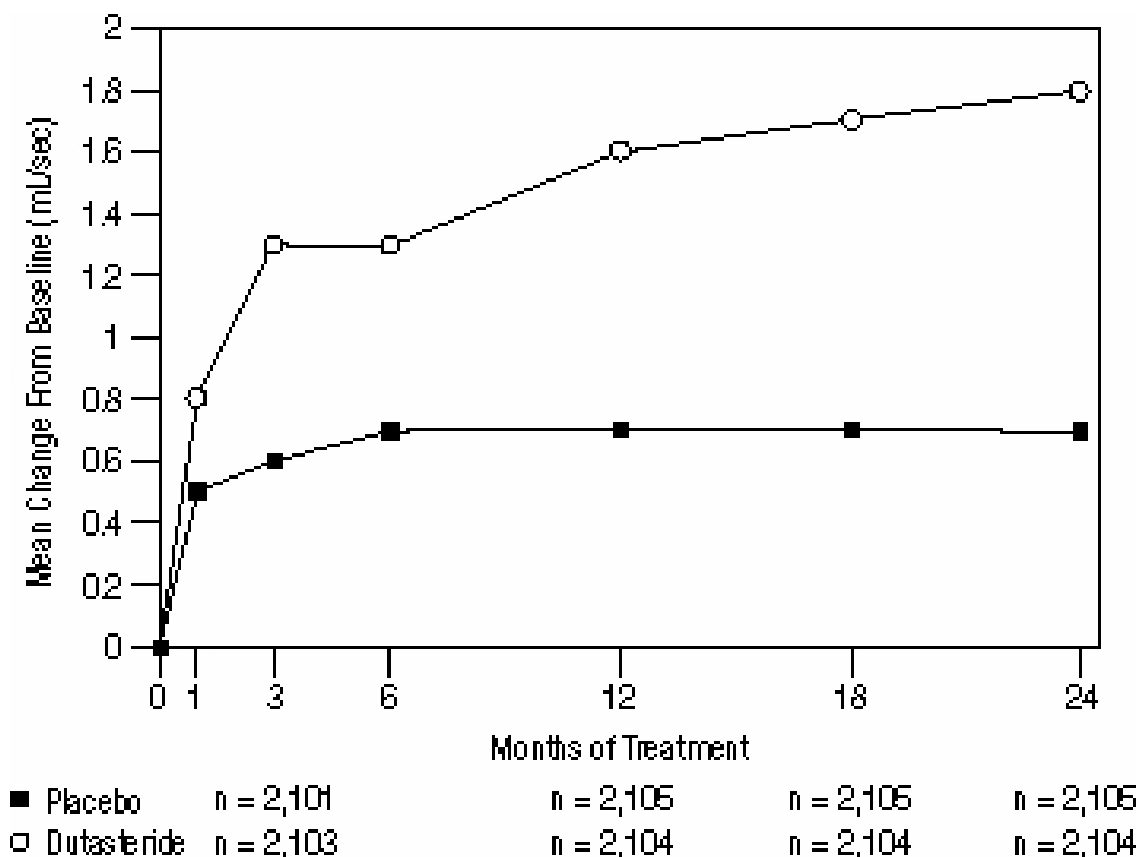
Figure 4. Prostate Volume Percent Change from Baseline (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Pooled)



Effect on Maximum Urine Flow Rate: A mean peak urine flow rate ($Q_{\max}$) of ≤ 15 mL/sec was required for study entry. $Q_{\max}$ was approximately 10 mL/sec at baseline across the 3 pivotal studies.

Differences between the 2 groups were statistically significant from baseline at Month 3 in all 3 studies and were maintained through Month 12. At Month 12, the mean increase in $Q_{\max}$ across the 3 studies pooled was 1.6 mL/sec for AVODART and 0.7 mL/sec for placebo; the mean difference (dutasteride minus placebo) was 0.8 mL/sec (range, 0.7 to 1.0 mL/sec in each of the 3 studies, $p < 0.001$). At Month 24, the mean increase in $Q_{\max}$ was 1.8 mL/sec for dutasteride and 0.7 mL/sec for placebo, with a mean difference of 1.1 mL/sec (range, 1.0 to 1.2 mL/sec in each of the 3 studies, $p < 0.001$). See Figure 5. The increase in maximum urine flow rate seen during the first 2 years of double-blind treatment was maintained throughout an additional 2 years of open-label extension studies.

Figure 5. $Q_{\max}$ Change from Baseline (Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Pooled)



Summary of Clinical Studies: Data from 3 large, well-controlled efficacy studies demonstrate that treatment with AVODART (0.5 mg once daily) reduces the risk of both AUR and BPH-related surgical intervention relative to placebo, improves BPH-related symptoms, decreases prostate volume, and increases maximum urinary flow rates. These data suggest that AVODART arrests the disease process of BPH in men with an enlarged prostate.

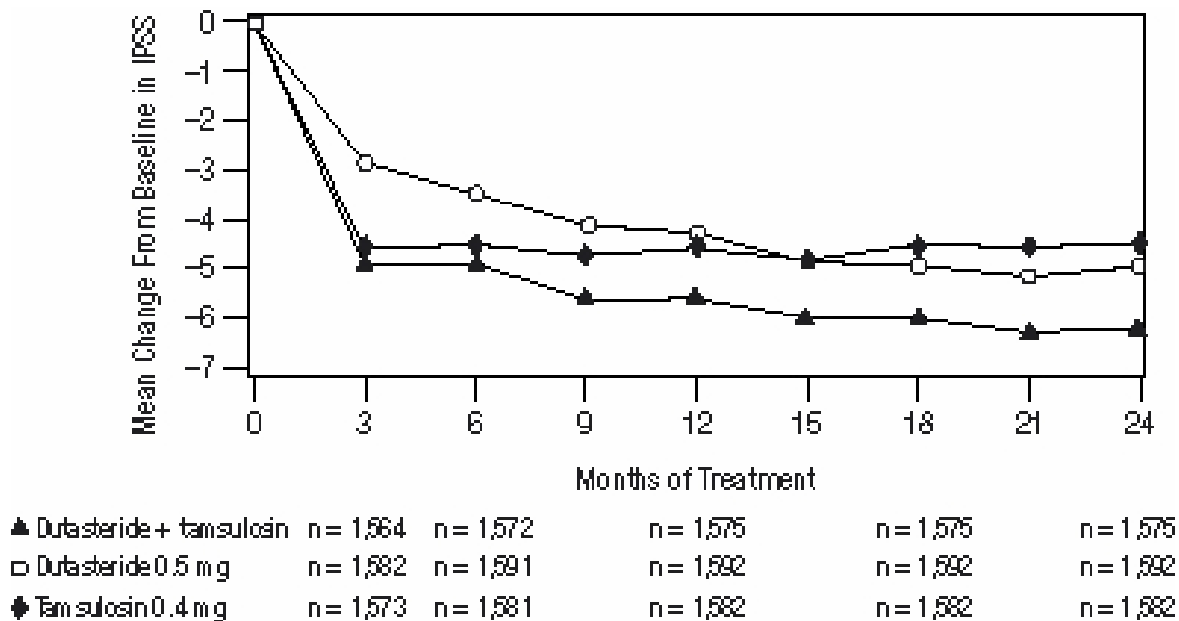
14.2 Combination With Alpha-Blocker Therapy (CombAT)

The efficacy of combination therapy (AVODART 0.5 mg/day plus tamsulosin 0.4 mg/day, n = 1,610) was compared with AVODART alone (n = 1,623) or tamsulosin alone (n = 1,611) in a 4-year multicenter, randomized, double-blind study. Study entry criteria were similar to the Phase 3 monotherapy efficacy trials described above in section 14.1. The results presented below are from data collected following 2 years of treatment in the 4-year study. Eighty-eight percent (88%) of the enrolled study population was Caucasian. Approximately 52% of subjects had previous exposure to 5 α -reductase inhibitor or alpha-blocker treatment. The primary efficacy endpoint evaluated during the first 2 years of treatment was change in international prostate symptom score (IPSS). Most of the 4,844 subjects randomly assigned to receive combination, AVODART, or tamsulosin completed 2 years of double-blind treatment

(79%, 80%, and 78%, respectively).

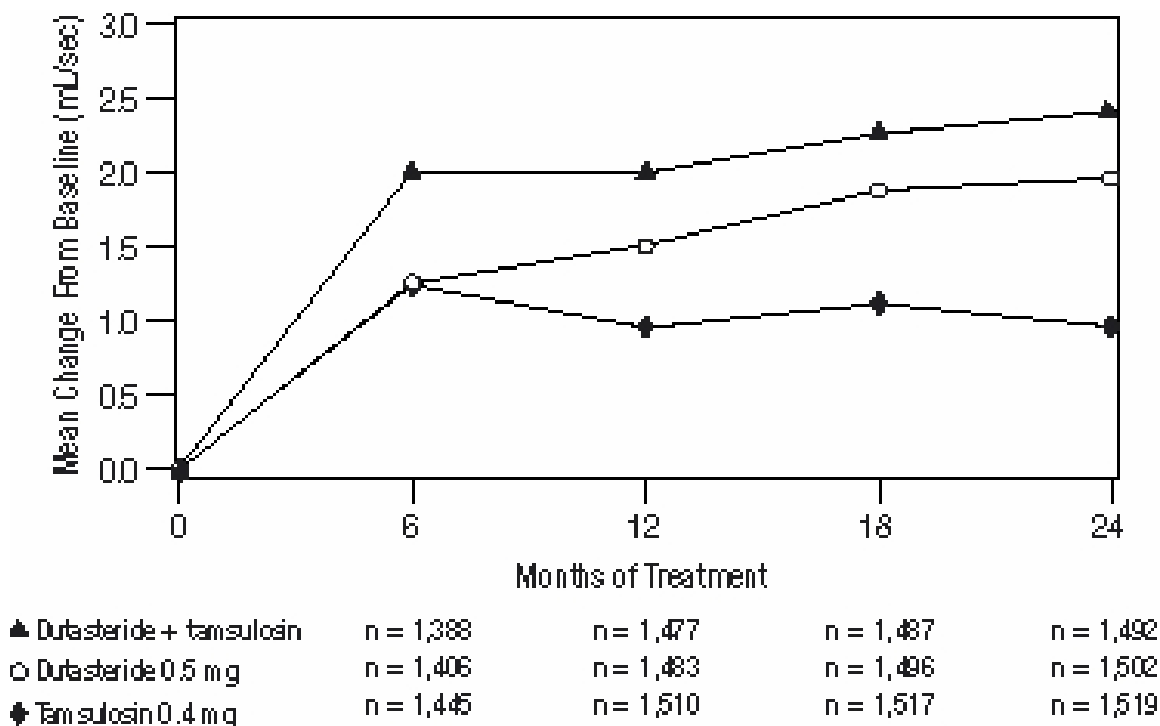
Effect on Symptom Score: Symptoms were quantified using the first 7 questions of the IPSS (identical to the AUA-SI). The baseline score was approximately 16.4 units for each treatment group. Combination therapy was statistically superior to each of the monotherapy treatments in decreasing symptom score at Month 24. This difference was seen by Month 9 and continued through Month 24. At Month 24, the mean change from baseline ($\pm$ SD) in IPSS symptom scores was -6.2 ($\pm$ 7.14) for combination, -4.9 ($\pm$ 6.81) for AVODART, and -4.3 ($\pm$ 7.01) for tamsulosin, with a mean difference between combination and AVODART of -1.3 units ($p < 0.001$; [95% CI: -1.69, -0.86]), and between combination and tamsulosin of -1.8 units ($p < 0.001$; [95% CI: -2.23, -1.40]). See Figure 6.

Figure 6. International Prostate Symptom Score Change from Baseline (CombAT study)



Effect on Maximum Urine Flow Rate: The baseline $Q_{\max}$ was approximately 10.7 mL/sec for each treatment group. Combination therapy was statistically superior to each of the monotherapy treatments in increasing $Q_{\max}$ at Month 24. This difference was seen by Month 6 and continued through Month 24. At Month 24, the mean increase from baseline ($\pm$ SD) in $Q_{\max}$ was 2.4 ($\pm$ 5.26) mL/sec for combination, 1.9 ($\pm$ 5.10) mL/sec for AVODART, and 0.9 ($\pm$ 4.57) mL/sec for tamsulosin, with a mean difference between combination and AVODART of 0.5 mL/sec ($p = 0.003$; [95% CI: 0.17, 0.84]), and between combination and tamsulosin of 1.5 mL/sec ($p < 0.001$; [95% CI: 1.19, 1.86]). See Figure 7.

Figure 7. Q_{max} Change from Baseline (CombAT study)



Effect on Prostate Volume: The mean prostate volume at study entry was approximately 55 cc. At Month 24, the mean percent change from baseline ($\pm$ SD) in prostate volume was -26.9% ($\pm$ 22.57) for combination therapy, -28.0% ($\pm$ 24.88) for AVODART, and 0% ($\pm$ 31.14) for tamsulosin, with a mean difference between combination and AVODART of 1.1% (p = NS; [95% CI: -0.6, 2.8]), and between combination and tamsulosin of -26.9% (p <0.001; [95% CI: -28.9, -24.9]).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

AVODART Soft Gelatin Capsules 0.5 mg are oblong, opaque, dull yellow, gelatin capsules imprinted with “GX CE2” with red edible ink on one side packaged in bottles of 30 (NDC 0173-0712-15) and 90 (NDC 0173-0712-04) with child-resistant closures.

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Dutasteride is absorbed through the skin. AVODART Capsules should not be handled by women who are pregnant or who may become pregnant because of the potential for absorption of dutasteride and the subsequent potential risk to a developing male fetus [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-Approved Patient Labeling

17.1 Exposure of Women—Risk to Male Fetus

Physicians should inform patients that AVODART Capsules should not be handled by a woman who is pregnant or who may become pregnant because of the potential for absorption of dutasteride and the subsequent potential risk to a developing male fetus. Dutasteride is absorbed through the skin and could result in unintended fetal exposure. If a pregnant woman or woman of childbearing potential comes in contact with leaking AVODART Capsules, the contact area should be washed immediately with soap and water [*see Warnings and Precautions (5.1), Specific Populations (8.1)*].

17.2 Blood Donation

Physicians should inform men treated with AVODART that they should not donate blood until at least 6 months following their last dose to prevent pregnant women from receiving dutasteride through blood transfusion [*see Warnings and Precautions (5.4)*]. Serum levels of dutasteride are detectable for 4 to 6 months after treatment ends [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

Manufactured by Catalent Pharma Solutions, Beinheim, France for
GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709

©2008, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

添付文書の重要点（ハイライト）

これらのハイライトには AVODART を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が盛り込まれているわけではない。AVODART の添付文書（全文）を確認すること。

AVODART® (デュタステリド) ソフトゼラチンカプセル
初回米国承認日：2001 年

最近のおもな変更点

効能・効果：α 遮断薬との併用(1.2) 2008 年 6 月
用法・用量：α 遮断薬との併用(2.2) 2008 年 6 月

効能・効果

AVODART は 5α 還元酵素阻害剤であり、肥大した前立腺を有する男性の症候性前立腺肥大症（BPH）の治療を適応とする。（1.1）

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

AVODART と α 遮断薬であるタムスロシンとの併用は、肥大した前立腺を有する男性の症候性 BPH の治療を適応とする。（1.2）

用法・用量

単独療法：0.5mg を 1 日 1 回投与（2.1）
タムスロシンとの併用療法：0.5mg を 1 日 1 回とタムスロシン 0.4mg を 1 日 1 回投与（2.2）
服用時の注意：そのまま飲み込むこと。食べ物と一緒に服用しても、一緒に服用しなくてもよい。（2）

剤型および含量

0.5mg ソフトゼラチンカプセル（3）

禁忌

- ・妊婦、妊娠の可能性のある女性（4, 5.1, 8.1）

- ・小児（4）
- ・AVODART あるいは他の 5α 還元酵素阻害剤に対し、臨床的に意義のある過敏症（例、重篤な皮膚反応、血管浮腫）の既往歴を有する患者（4）

特別な注意および使用上の注意

- ・妊娠中または妊娠の可能性のある女性は AVODART カプセルを取り扱わないこと（5.1, 8.1）
- ・AVODART による治療を開始する前に、患者が前立腺癌などの他の泌尿器系疾患に罹患している可能性について除外診断を行うこと。（5.2）
- ・AVODART は血清総前立腺特異抗原を約 50% 低下させる。（5.3）
- ・最終投与から 6 ヶ月間が経過するまで献血を避けること。（5.4）

副作用

AVODART の治療を受けた患者で 1%以上の頻度でみられ、プラセボの投与を受けた患者よりも頻度が高かった副作用は、インポテンス、リビドー減退、射精障害および乳房障害である。（6.1）

副作用が疑われる場合は、GlaxoSmithKline 社（1-888-825-5249）または FDA（1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

薬物相互作用

強力かつ慢性的に使用される CYP3A4 阻害剤（例、リトナビル）の投与を受けている患者には注意して投与すること。（7）

患者に伝えるべき情報（Patient Counselling Information）および FDA が承認した患者向け情報は 17 項を参照すること。

2008 年 6 月改訂
AVT: 4PI

添付文書（全文）：目次*

1. 効能・効果

- 1.1 単独療法
- 1.2 α 遮断薬との併用

2. 用法・用量

- 2.1 単独療法
- 2.2 α 遮断薬との併用
- 2.3 特別な患者集団における用量調節

3. 剤型および含量

4. 禁忌

5. 特別な注意および使用上の注意

- 5.1 女性への曝露－男性胎児への危険性
- 5.2 他の泌尿器系疾患の評価

- 5.3 前立腺特異抗原(PSA)への影響および前立腺癌検出における PSA の使用
- 5.4 献血
- 5.5 精子特性に対する影響

6. 副作用

- 6.1 臨床試験における使用経験
- 6.2 市販後の使用経験

7. 薬物相互作用

- 7.1 チトクローム P450 3A4 阻害剤
- 7.2 α-アドレナリン遮断薬
- 7.3 カルシウムチャネル拮抗薬
- 7.4 コレスチラミン
- 7.5 ジゴキシン
- 7.6 ワルファリン

8. 特別な患者集団への投与

- 8.1 妊婦
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 腎障害
- 8.7 肝障害

10. 過量投与

11. 性状

12. 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13. 非臨床毒性

- 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
- 13.2 動物における毒性
- 13.3 生殖発生毒性

14. 臨床試験

- 14.1 単独療法
- 14.2 α 遮断薬との併用療法 (CombAT)

16. 包装／保存および取り扱い

17. 患者に伝えるべき情報

- 17.1 女性への曝露－男性胎児への危険性
- 17.2 献血

*添付文書（全文）から省略された項目または小項目については記載していない。

添付文書（全文）

1. 効能・効果

1.1 単独療法

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

- 症状の改善
- 急性尿閉のリスク減少
- BPH に関連する手術施行の必要性減少

1.2 α 遮断薬との併用

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

2. 用法・用量

カプセル内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合があるため、カプセルは噛んだり開けたりせずに、そのまま飲み込むこと。AVODART は食べ物と一緒に服用しても、一緒に服用しなくてもよい。

2.1 単独療法

AVODART の推奨用量は 1 日 1 回 1 カプセル（0.5mg）である。

2.2 α 遮断薬との併用

推奨用量は AVODART を 1 日 1 回 1 カプセル（0.5mg）とタムスロシン 0.4mg を 1 日 1 回投与である。

2.3 特別な患者集団における用量調節

腎障害患者および高齢者において用量を調節する必要はない [臨床薬理 (12.3) 参照]。
肝障害患者についてのデータはないため、推奨用量は定められない [特別な患者集団への投与 (8.7) および臨床薬理 (12.3) 参照]。

3. 剤型および含量

0.5mg 含量の不透明な淡黄色のゼラチンカプセルで、片面に赤色インクで「GX CE2」と印字されている。

4. 禁忌

以下の患者への AVODART の投与は禁忌である：

- 妊婦。デュタステリドは 5α 還元酵素活性を阻害し、テストステロンから男性生殖器の正常発達に必要なホルモンであるジヒドロテストステロンへの変換を阻害する。動物における生殖発生毒性試験で、デュタステリドは雄胎児の外部生殖器の発達を阻害した。したがって、AVODART を妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊娠中に AVODART が投与された場合、または AVODART を服用中の患者が妊娠した場合に、胎児に対する潜在的危険性について患者に知らせること [特別な注意および使用上の注意 (5.1) および特別な患者集団への投与 (8.1) 参照]。
- 妊娠の可能性のある女性 [特別な注意および使用上の注意 (5.1) および特別な患者集団への投与 (8.1) 参照]。
- 小児患者 [特別な患者集団への投与 (8.4) 参照]。
- AVODART あるいは他の 5α 還元酵素阻害剤に対し、臨床的に意義のある過敏症（例、重篤な皮膚反応、血管浮腫）の既往歴を有する患者。

5. 特別な注意および使用上の注意

5.1 女性への曝露－男性胎児への危険性

妊娠中または妊娠の可能性のある女性は AVODART カプセルを取り扱わないこと。デュタステリドは経皮吸収され、胎児へ偶発的に曝露される可能性がある。妊娠中または妊娠の可能性のある女性が漏れたデュタステリドカプセルに触れた場合は、接触部位を速やかに石鹸および水で洗い流すこと [特別な患者集団への投与 (8.1) 参照]。

5.2 他の泌尿器系疾患の評価

BPH の下部尿路症状は、前立腺癌など他の泌尿器系疾患の徴候である場合がある。AVODART による治療を開始する前およびその後も定期的に、患者が他の泌尿器系疾患に罹患している可能性について除外診断を行うこと。残尿量の多い患者および/または尿流量が著しく減少している患者では、 5α 還元酵素阻害剤に対する良好な応答が得られない場合がある。その場合は閉塞性尿路疾患の可能性について注意深く観察すること。

5.3 前立腺特異抗原（PSA）への影響および前立腺癌検出における PSA の使用

デュタステリドによる治療により、血清総 PSA 濃度は 3 ヶ月後には約 40%、6、12 および 24 ヶ月後には約 50%減少する。この減少は患者による差はあっても、PSA 値の全域に亘って起こることが予想される。したがって、AVODART を使用中の男性における連続 PSA 値の解釈に際しては、3～6 ヶ月の治療の後に PSA 濃度の基準値を新たに設定し、この新しい値を用いて PSA 値の癌による変化の可能性を検討すること。AVODART で 6 ヶ月以上治療を受けた

男性における単独の PSA 値の解釈に際しては、値を 2 倍して、本剤の投与を受けていない男性の正常値と比較すること。

AVODART の影響下にあっても、12 ヶ月時点では総 PSA 濃度と遊離型 PSA 濃度の比（遊離型の割合）は変わらない。AVODART 投与中の患者において、前立腺癌の検出のために遊離型 PSA の割合を使用する場合には、調整は不要である。

デュタステリドをタムスロシンを併用する場合でも、総 PSA に対してデュタステリド単独療法と同様の変化が生じる。

5.4 献血

デュタステリドによる治療を受けている男性は、最終投与から少なくとも 6 ヶ月間が経過するまで献血を避けること。この据置期間の設定理由は、輸血を介して妊娠女性にデュタステリドが投与されることを防ぐためである。

5.5 精液特性に対する影響

18～52 歳の健康被験者（デュタステリド群：27 例、プラセボ群：23 例）を対象に、52 週間の投与期間および 24 週間の投与後追跡期間を通して、デュタステリド 0.5mg/日の精液特性に対する影響を評価した。デュタステリド群の投与 52 週目における総精子数、精液量および精子運動性の投与前値からの平均減少率（プラセボ群の投与前値からの変化で調整）は、それぞれ 23%、26%、18%であった。精子濃度および精子形態への影響は認められなかった。24 週間の追跡期間後における、デュタステリド群の総精子数の平均変化率は、投与前値から 23%減少のままであった。いずれの評価時期においても、すべての精液パラメータの平均値は正常範囲であり、事前に規定した臨床的に重要な変動（30%）には至らなかったが、デュタステリド群の 2 例において、52 週目に投与前値から 90%を超える精子数の減少が認められ、追跡 24 週目には軽快した。デュタステリドの精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義をもつかは不明である。

6. 副作用

6.1 臨床試験における使用経験

臨床試験は非常に様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験においてみられた副作用の発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床使用時にみられる副作用の発現率を反映していないかもしれない。

単独療法：

- AVODART を投与された被験者において最も多く報告された副作用は、インポテンス、リビドー減退、乳房障害（乳房腫大、乳房圧痛を含む）および射精障害であった。
- AVODART を投与された被験者の 4%およびプラセボを投与された被験者の 3%が、副作用のために試験から脱落した。試験の中止に至った副作用のうち、最も多かったものはインポテンス（1%）であった。

3 つの 2 年間のプラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験（その後、2 年間の非盲検での延長期間あり）において、4,300 例以上の BPH を有する男性被験者がプラセボ群または 0.5mg/日 AVODART 群に無作為に割り付けられた。二重盲検期間中、2,167 例の男性被験者が AVODART を投与

され、うち1年間の投与を受けた患者は1,772例、2年間の投与を受けた患者は1,510例であった。非盲検の延長期間を含めると、AVODARTの投与を3年間受けた患者は1,009例、4年間の投与を受けた患者は812例であった。被験者の年齢は47歳～94歳（平均66歳）で、90%以上が白人であった。AVODART群において発現率が1%以上で、プラセボ群よりも発現率が高い副作用を表1に示した。

表 1. 24 ヶ月の投与期間において、AVODART 群で発現率が 1%以上で、プラセボ群より発現率が高かった副作用：発現時期別表示（無作為化プラセボ対照二重盲検試験の統合）

副作用 AVODART 群 (n) プラセボ群 (n)	有害事象発現時期			
	0-6 ヶ月 (n = 2,167) (n = 2,158)	7-12 ヶ月 (n = 1,901) (n = 1,922)	13-18 ヶ月 (n = 1,725) (n = 1,714)	19-24 ヶ月 (n = 1,605) (n = 1,555)
インポテンス AVODART 群 プラセボ群	4.7% 1.7%	1.4% 1.5%	1.0% 0.5%	0.8% 0.9%
リビドー減退 AVODART 群 プラセボ群	3.0% 1.4%	0.7% 0.6%	0.3% 0.2%	0.3% 0.1%
射精障害 AVODART 群 プラセボ群	1.4% 0.5%	0.5% 0.3%	0.5% 0.1%	0.1% 0.0%
乳房障害* AVODART 群 プラセボ群	0.5% 0.2%	0.8% 0.3%	1.1% 0.3%	0.6% 0.1%

*乳房腫大、乳房圧痛を含む

長期投与（4年迄）：投与期間が長くなるにつれて、性的な副作用（インポテンス、リビドー減退および射精障害）または乳房障害が増加するとのエビデンスはない。AVODARTの長期投与と男性乳癌との関連については、現在のところ不明である。

α遮断薬との併用療法 (CombAT)：

- 併用療法（AVODART＋タムスロシン）を受けた被験者において最も多く報告された副作用は、インポテンス、リビドー減退、乳房障害（乳房腫大、乳房圧痛を含む）、射精障害および浮動性めまいであった。2年間の投与期間において、薬剤に関連した射精障害はAVODART（2%）あるいはタムスロシン（3%）の単独療法を受けた被験者と比較して、併用療法（9%）を受けた被験者で多くみられた。
- 併用療法（AVODART＋タムスロシン）を受けた被験者の5%およびAVODARTあるいはタムスロシンの単独療法を受けた被験者の3%が、副作用のために試験から脱落した。併用療法を受けた被験者において試験の中止に至った副作用のうち、最も多かったものはインポテンス（1%）であった。

4年間の二重盲検試験において、4,800例以上のBPHを有する男性被験者が0.5mg AVODART 1日1回投与群、0.4mg タムスロシン1日1回投与群あるいは併用療法（0.5mg AVODART＋0.4mg タムスロシン）の1日1回投与群に無作為に割り付けられた。最初の2年間の治療期間における副作用の情報を以下に示した；試験は継続中であるため、2～4年目の情報はまだ得られていない。最初の2年間に1,623例がAVODARTの単独療法、1,611例がタムスロシ

ンの単独療法、1,610 例が併用療法を受けた。被験者の年齢は 49～88 歳（平均 66 歳）で、88% が白人であった。いずれかの投与群で発現率が 1%以上の副作用を表 2 に示した。

表 2. 24 ヶ月の投与期間において、いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった副作用：発現時期別表示（CombAT）

副作用 併用療法 (n) * AVODART 群 (n) タムスロシン群 (n)	有害事象発現時期			
	0-6 ヶ月 (n = 1,610) (n = 1,623) (n = 1,611)	7-12 ヶ月 (n = 1,524) (n = 1,547) (n = 1,542)	13-18 ヶ月 (n = 1,424) (n = 1,457) (n = 1,468)	19-24 ヶ月 (n = 1,345) (n = 1,378) (n = 1,363)
インポテンス 併用療法 AVODART 群 タムスロシン群	5.5% 3.9% 2.7%	1.2% 1.2% 0.8%	0.8% 0.6% 0.4%	0.3% 0.7% 0.4%
リビドー減退 併用療法 AVODART 群 タムスロシン群	4.5% 3.3% 1.9%	0.9% 0.6% 0.6%	0.4% 0.7% 0.4%	<0.1% 0.2% 0.2%
射精障害 併用療法 AVODART 群 タムスロシン群	7.6% 1.1% 2.2%	1.6% 0.6% 0.5%	0.4% 0.1% 0.4%	<0.1% 0.1% 0.1%
乳房障害† 併用療法 AVODART 群 タムスロシン群	1.0% 0.9% 0.4%	1.1% 1.0% 0.4%	0.7% 0.8% 0.2%	0.3% 0.5% 0.1%
浮動性めまい 併用療法 AVODART 群 タムスロシン群	1.1% 0.4% 0.9%	0.4% 0.2% 0.5%	0.2% <0.1% 0.3%	0.0% <0.1% 0.1%

*併用療法=AVODART 0.5mg 1 日 1 回+タムスロシン 0.4mg 1 日 1 回

†乳房腫大、乳房圧痛を含む

6.2 市販後の使用経験

以下の副作用が AVODART 承認後の臨床使用において認められた。これら事象は、規模が不明な集団からの自発報告であり、発現頻度を正確に算出することや薬剤との関連性を明確にすることが常に可能とは限らない。これらの副作用は、事象の重篤度、報告頻度、AVODART との潜在的因果関係を複合し、記載の可否を決定している。

免疫系障害：発疹、そう痒症、蕁麻疹、限局性浮腫、重篤な皮膚反応および血管浮腫等の過敏症反応

7. 薬物相互作用

7.1 チトクローム P450 3A4 阻害剤

ヒトにおいて、デュタステリドは CYP3A4 および CYP3A5 により広範に代謝される。強力な CYP3A4 阻害剤のデュタステリドに対する影響は検討されていない。薬物相互作用を起こす可能性があるため、強力かつ慢性的に使用される CYP3A4 阻害剤（例、リトナビル）を服用中の患者に AVODART を投与する際には注意すること〔臨床薬理（12.3）参照〕。

7.2 α - アドレナリン遮断薬

タムスロシンまたはテラゾシンと AVODART を併用投与した結果、いずれの α - アドレナリン遮断薬の定常状態における薬物動態に影響を及ぼさなかった。デュタステリドの薬物動態パラメータに対するタムスロシンまたはテラゾシンの投与の影響は評価されていない。

7.3 カルシウムチャネル拮抗薬

ベラパミルまたはジルチアゼムとの併用によりデュタステリドのクリアランスが減少し、曝露量が増加した。デュタステリドの曝露量の変化は臨床上問題となるものではないと考えられた。用量を調整する必要はない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

7.4 コレスチラミン

コレスチラミン 12 g を投与した 1 時間後に AVODART 5 mg を単回投与した結果、デュタステリドの相対的バイオアベイラビリティに影響はなかった [臨床薬理 (12.3) 参照]。

7.5 ジゴキシン

AVODART を 0.5mg/日の用量で 3 週間ジゴキシンと併用投与した結果、AVODART がジゴキシンの定常状態における薬物動態を変化させることはなかった [臨床薬理 (12.3) 参照]。

7.6 ワルファリン

AVODART を 0.5mg/日の用量で 3 週間ワルファリンと併用投与した結果、S-または R-ワルファリン異性体の定常状態における薬物動態を変化させることはなく、プロトロンビン時間に対するワルファリンの作用に変化を及ぼすこともなかった [臨床薬理 (12.3) 参照]。

8. 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

妊娠カテゴリーX [禁忌 (4) 参照]。妊娠の可能性のある女性および妊娠中の女性への AVODART の使用は禁忌である。AVODART は 5 α 還元酵素阻害剤であり、テストステロンから男性生殖器の正常発達に必要なホルモンであるジヒドロテストステロンへの変換を阻害する。動物における生殖発生毒性試験で、デュタステリドは雄胎児の外部生殖器の発達を阻害した。したがって、AVODART を妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊娠中に AVODART が投与された場合、または AVODART を服用中の患者が妊娠した場合に、胎児に対する潜在的危険性について患者に知らせること。

男性胎児の外部生殖器の異常は、5 α 還元酵素阻害剤によるテストステロンから 5 α - ジヒドロテストステロン (DHT) への変換が阻害された結果として、予想される生理学的影響である。これらは、遺伝的に 5 α 還元酵素が欠損している男性乳児においても同様にみられる。デュタステリドは経皮吸収される。胎児に曝露される可能性を避けるため、妊娠中または妊娠の可能性のある女性は AVODART ソフトゼラチンカプセルを取り扱わないこと。漏れたカプセルに触れた場合は、接触部位を速やかに石鹸および水で洗い流すこと。デュタステリドは男性精液中に分泌される。治療を受けた男性における精液中のデュタステリド濃度の最高測定値は 14ng/mL であった。体重 50kg の女性が 5mL の精液に曝露され、100%吸収されると仮定した場合に、女性が曝露され得るデュタステリドの濃度は約 0.175ng/mL と推定される。この

濃度は、動物実験において雄生殖器の異常を引き起こした濃度の 100 分の 1 以下である。デュタステリドの精液中の蛋白結合率は高いことから (>96%)、膣から吸収されるデュタステリドの量は減少すると考えられる [特別な注意および使用上の注意 (5.1) 参照]。

雌ラットの胚・胎児発生に関する試験において、ヒトの最高推奨用量 (MRHD) の 10 分の 1 以下の用量のデュタステリドを経口投与した結果、胎児における男性生殖器の異常ならびに雄性出生児における乳頭発達、尿道下裂および包皮腺拡張がみられた。MRHD の 111 倍で死産児数の増加、MRHD の 15 倍以上で胎児体重の低下がみられた。胎児体重の低下に伴う骨化遅延であると考えられる骨格変異の発生率増加が MRHD の 56 倍以上でみられた。雄胎児の生殖器の異常は、ラットの出生前および出生後発生に関する試験およびウサギの胚・胎児発生に関する 2 試験においても MRHD の 3 分の 1 でみられた。

胚・胎児発生に関する試験において、妊娠中のアカゲザルにヒト精液中のデュタステリド濃度に相当する血中濃度のデュタステリドを静脈内投与にて曝露した。サルでは出生児の男性外部生殖器の発達に有害な影響を及ぼさなかった。サルでは胎児における副腎重量および前立腺重量の低下ならびに卵巣および精巣重量の増加がみられた [非臨床毒性 (13.3) 参照]。

8.3 授乳婦

授乳婦に対して AVODART を使用すべきではない。デュタステリドがヒト乳汁中に移行するかどうかは不明である。

8.4 小児への投与

小児患者への AVODART の使用は禁忌である。小児における安全性および有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

3 つの臨床試験において AVODART による治療を受けた 2,167 例の男性患者のうち、60% が 65 歳以上、15% が 75 歳以上であった。これらの患者群とより若い患者群の間に安全性および有効性に関する全体的差異はみられなかった。上記以外の臨床使用経験の報告においても、高齢患者と若年患者との間で応答性の差異は認められていない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

8.6 腎障害

腎障害患者において AVODART の用量を調節する必要はない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

8.7 肝障害

肝障害患者におけるデュタステリドの薬物動態は検討されていない。デュタステリドは広範に代謝されるため、肝障害患者では本剤の曝露量が高くなる可能性がある。しかしながら、本剤 5mg (治療用量の 10 倍) を 24 週間投与した臨床試験 (n=60) では、治療用量である 0.5mg 投与時にみられた有害事象と比較して、更なる有害事象はみられなかった [臨床薬理 (12.3) 参照]。

10. 過量投与

健康被験者を対象とした試験において、最高 1 回 40mg (治療用量の 80 倍) までのデュタステリドを 7 日間投与したところ、安全性上の重大な懸念は示されなかった。5mg/日 (治療

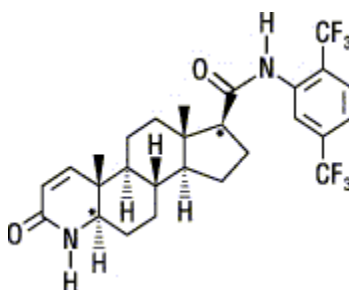
用量の10倍)を60例の被験者に6ヵ月間投与した試験において、0.5mg(治療用量)投与時にみられた副作用以外の事象は認められなかった。

デュタステリドに特異的な解毒剤はない。したがって過量投与が疑われる場合は必要に応じ、デュタステリドの半減期が長いことを考慮に入れて適切な対症療法および支持療法を行うこと。

11. 性状

AVODARTは合成4-アザステロイド化合物であり、テストステロンをDHTに変換する細胞内酵素であるステロイド5 α 還元酵素の1型および2型両アイソザイムに対する選択的阻害剤である。

デュタステリドの化学名は(5 α , 17 β)-N-{2, 5 bis(trifluoromethyl)phenyl}-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamideである。デュタステリドの分子式はC₂₇H₃₀F₆N₂O₂、分子量は528.5、構造式は以下に示すとおりである：



デュタステリドは白色～微黄色の粉末で、融点は242～250℃である。本剤はエタノール(44mg/mL)、メタノール(64mg/mL)およびポリエチレングリコール400(3mg/mL)に溶けるが、水には溶けない。

AVODARTソフトゼラチンカプセル(経口投与)は、カプリル酸/カプリン酸のモノジグリセリドおよびブチルヒドロキシトルエンとの混合物に溶解したデュタステリド0.5mgを含有する。カプセル殻中の不活性添加物はゼラチン(BSE非感染牛由来)、グリセリン、酸化第二鉄(黄色色素)である。ソフトゼラチンカプセルには食用赤色インキで印字が施されている。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

デュタステリドはテストステロンからジヒドロテストステロン(DHT)への変換を阻害する。DHTは主として前立腺の初期発生および以後の成長を司る男性ホルモンである。テストステロンは5 α 還元酵素によりDHTに変換されるが、この酵素には1型および2型の2種類のアイソザイムがある。2型アイソザイムは主として生殖組織で活性を有し、一方1型アイソザイムは皮膚および肝臓におけるテストステロン変換も行う。

デュタステリドは1型および2型両アイソザイムに対する特異的拮抗阻害剤であり、これらの酵素と安定な酵素複合体を形成する。この複合体からの解離がin vitroおよびin vivoで

調べられているが、その解離は試験条件下では極めてゆっくりとしている。デュタステリドはヒトのアンドロゲン受容体には結合しない。

12.2 薬力学

5 α -ジヒドロテストステロンおよびテストステロンに及ぼす影響：デュタステリドの反復投与によりDHT減少に及ぼす最大効果は用量依存的であり、1または2週間以内に観察される。デュタステリド 0.5 mgを1および2週間連続投与後の血清DHT濃度（中央値）は、それぞれ85%および90%減少した。BPH患者に対しデュタステリド 0.5mg/日を4年間投与したところ、血清DHT減少量（中央値）は1年目で94%、2年目では93%、3年目および4年目で95%であった。血清テストステロン増加量の中央値は、1年目および2年目ともに19%、3年目で26%、4年目では22%であったが、平均値および中央値は生理的変動範囲内であった。

BPH患者に対し経尿道的前立腺切除の前にデュタステリド5mg/日またはプラセボを最大で12週間投与したところ、デュタステリド群の前立腺組織内DHT濃度（平均値）はプラセボ群より有意に低かった（それぞれ784および5,793pg/g、 $p<0.001$ ）。前立腺組織内のテストステロン濃度（平均値）はデュタステリド群の方がプラセボ群よりも有意に高かった（それぞれ2,073および93pg/g、 $p<0.001$ ）。

遺伝的に2型5 α 還元酵素欠損症を有する成人男性もDHTレベルが低い。これら5 α 元酵素欠損症の男性は生涯を通じて前立腺が小さく、BPHを発症しない。出生時に泌尿生殖器の欠陥を伴うこと以外、これらの男性には5 α 還元酵素欠損に関連するその他の臨床上の異常は観察されていない。

他のホルモンに対する影響：健康被験者（ $n=26$ ）にデュタステリド 0.5mg/日を52週間投与したところ、性ホルモン結合グロブリン、エストラジオール、黄体形成ホルモン、濾胞刺激ホルモン、チロキシシン（遊離T4）およびデヒドロエピアンドロステロンに関して、プラセボ投与群（ $n=23$ ）と比較して臨床的に問題となる変化は認められなかった。一方、8週目の総テストステロンレベル（97.1ng/dL、 $p<0.003$ ）および52週目の甲状腺刺激ホルモン（0.4mIU/mL、 $p<0.005$ ）の基準値からの平均増加量は、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった。デュタステリド投与群における基準値からの変化率（中央値）は、8週目のテストステロンについては17.9%、52週目の甲状腺刺激ホルモンについては12.4%であった。デュタステリド投与中止から24週間後、来院時のデータが得られている被験者群において、平均テストステロンおよび甲状腺刺激ホルモンはベースラインに戻っていた。大規模な無作為化プラセボ対照二重盲検試験においてデュタステリドによる治療を受けたBPH患者では、黄体形成ホルモン増加率（中央値）は6ヵ月目で12%、12ヵ月目および24ヵ月目で19%であった。

その他の影響：健康被験者にデュタステリド 0.5 mgを1日1回52週間投与し、血漿脂質パネルおよび骨塩密度を調べた。二重エネルギーX線吸収法の結果、プラセボおよび基準値のいずれと比較しても骨塩密度に変化は認められなかった。加えて、血漿脂質プロファイル（即ち総コレステロール、低比重リポ蛋白、高比重リポ蛋白およびトリグリセリド）はデュタステリドによる影響を受けなかった。1年間の健康成人での試験における部分集団（ $n=13$ ）では、ACTH刺激に対する副腎皮質ホルモンの反応に臨床問題となる変化はみられなかった。

12.3 薬物動態

吸収: 0.5mg ソフトゼラチンカプセルを単回投与後、デュタステリドの最高血清濃度到達時間 (Tmax) は2～3時間以内であった。5名の健康被験者における絶対的バイオアベイラビリティは約 60% (範囲: 40%～94%) であった。薬剤を食事と共に投与した場合、最高血清濃度は10%～15%減少した。この減少は臨床上特に問題ではない。

分布: 単回および反復経口投与後の薬物動態の結果から、デュタステリドが大きな分布容積 (300～500L) を有することが示されている。デュタステリドは血漿アルブミン (99.0%) および α 1-酸性糖蛋白 (96.6%) に高い比率で結合する。

健康被験者 (n=26) にデュタステリド 0.5mg/日を 12 ヶ月投与した試験で、12 ヶ月目の精液中のデュタステリド濃度は平均 3.4ng/mL (範囲: 0.4～14ng/mL) であり、血清と同様に 6 ヶ月目に定常状態に到達していた。12 ヶ月目には、血清中のデュタステリド濃度の平均 11.5% が精液中に移行していた。

代謝および排泄: デュタステリドはヒトにおいて広範に代謝される。in vitro試験によればデュタステリドはアイソザイムCYP3A4 およびCYP3A5 により代謝される。これらアイソザイムは、4'-ヒドロキシデュタステリド、6-ヒドロキシデュタステリドおよび6, 4'-ジヒドロデュタステリド代謝物を生成した。さらに、15-ヒドロキシデュタステリド代謝物がCYP3A4 により形成された。デュタステリドは、in vitroにおいてヒトのチトクロームP450 アイソザイムであるCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 およびCYP2E1 による代謝を受けない。定常状態におけるヒト血清中に、デュタステリドの未変化体、質量分析によって確認された3種類の主要代謝物 (4'-ヒドロキシデュタステリド、1, 2-ジヒドロデュタステリドおよび6-ヒドロキシデュタステリド) および2種類の代謝物 (6, 4'-ジヒドロキシデュタステリドおよび15-ヒドロキシデュタステリド) が少量検出された。6位および15位の水酸基の絶対的立体配置はわかっていない。in vitroにおける、4'-ヒドロキシデュタステリドおよび1, 2-ジヒドロデュタステリド代謝物のヒト 5ARの1型および2型両アイソザイムに対する活性は、デュタステリドに比較して弱い。6 β -ヒドロキシデュタステリドの活性はデュタステリドと同程度である。

デュタステリドおよびその代謝物は主として糞中に排泄される。投与量に対する割合で表せば、未変化体のデュタステリドが約 5% (約 1%～約 15%)、デュタステリド関連代謝物が 40% (約 2%～約 90%) であった。尿中には未変化体のデュタステリドは痕跡程度 (<1%) しか検出されなかった。したがって、平均で投与量の約 55% (範囲: 5%～97%) が不明である。

デュタステリドの終末相の半減期は定常状態では約 5 週間である。0.5mg/日で 1 年間投与した場合の定常状態における血清デュタステリド濃度は 40ng/mL であった。反復投与した場合、血清デュタステリド濃度は 1 ヶ月後に定常状態の濃度の 65%に達し、3 ヶ月後には約 90%に達した。デュタステリドは半減期が長いため、治療中止後 4～6 ヶ月間は血清濃度が検出可能 (>0.1ng/mL) である。

特定の患者集団: 小児: 18 歳未満の被験者におけるデュタステリドの薬物動態は検討されていない。

高齢者: 高齢者での用量調節は不要である。24 歳から 87 歳までの健康成人 36 名にデュタステリドを 5 mg 単回投与し、デュタステリドの薬物動態および薬力学を検討した。この単回

投与試験の結果では、デュタステリドの半減期は年齢と共に増加した（20～49歳の男性で約170時間、50～69歳の男性で約260時間、70歳以上の男性で約300時間）。主要な3試験において2,167例の男性がデュタステリドによる治療を受けたが、そのうちの60%が65歳以上、15%が75歳以上であった。これらの患者群とより若い患者群の間に安全性および有効性に関する全体的相違は認められなかった。

性別：妊婦および妊娠の可能性のある女性へのAVODARTの使用は禁忌であり、その他の女性に対しては適応外である〔禁忌（4）、特別な注意および使用上の注意（5.1）参照〕。女性におけるデュタステリドの薬物動態は検討されていない。

人種：デュタステリドの薬物動態における人種差に対する影響は検討されていない。

腎障害：腎障害患者におけるデュタステリドの薬物動態は検討されていない。しかしながら、定常状態におけるデュタステリド0.5 mg投与でヒト尿中には0.1%未満しか排泄されないため、腎障害を有する患者において用量調節の必要はないと思われる。

肝障害：肝障害患者におけるデュタステリドの薬物動態は検討されていない。デュタステリドは広範に代謝されるため、肝障害を有する患者では本剤の曝露量が高くなる可能性がある。

薬物相互作用：CYP3A4 酵素阻害剤がデュタステリドの薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床薬物相互作用試験は行われていない。しかしながら、in vitroのデータから、リトナビル、ケトコナゾール、ベラパミル、ジルチアゼム、シメチジン、troleandomycinおよびシプロフロキサシンなどのCYP3A4/5 阻害剤の併用によりデュタステリドの血中濃度が増加する可能性がある。

デュタステリドは、in vitroで、ヒトのチトクロームP450の主要な分子種（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 および CYP3A4）のモデル基質の代謝をヒトにおける定常状態時の血清中濃度の25倍である1,000ng/mLで阻害しない。

α-アドレナリン遮断薬：健康被験者を対象とした単一投与順序、クロスオーバー試験で、タムスロシンまたはテラゾシンをAVODARTと併用したところ、いずれのα-アドレナリン遮断薬の定常状態における薬物動態に対しても影響を及ぼさなかった。デュタステリドの薬物動態パラメータに対するタムスロシンまたはテラゾシン投与の影響は評価されていないが、DHT濃度の変化率は、AVODART単独投与の場合と併用投与の場合とではほぼ同程度であった。

カルシウムチャネル阻害薬：母集団薬物動態解析において、CYP3A4 阻害剤であるベラパミルおよびジルチアゼムとの併用によりデュタステリドのクリアランスの減少が認められた（それぞれ-37%、n=6、および-44%、n=5）。一方、CYP3A4 阻害剤ではないアムロジピン（他のカルシウムチャネル阻害薬）との併用ではデュタステリドのクリアランスの減少は認められなかった（+7%、n=4）。

ベラパミルおよびジルチアゼムとの併用によるデュタステリドのクリアランス減少と曝露量の増加は、臨床上問題となるものではないと考えられた。用量を調整する必要はない。

コレステラミン：12名の健康被験者にAVODART 5 mgを単回投与した1時間後にコレステラミン12 gを投与しても、デュタステリドの相対的バイオアベイラビリティに影響はなかった。

ジゴキシシン：20名の健康被験者を対象とした試験で、0.5mg/日の用量で3週間ジゴキシシンと併用投与したところ、AVODARTがジゴキシシンの定常状態における薬物動態を変化させることはなかった。

ワルファリン：23名の健康被験者を対象とした試験で、AVODART0.5mg/日の用量で3週間ワルファリンと併用投与したところ、S-またはR-ワルファリン異性体の定常状態における薬物動態を変化させることはなく、プロトロンビン時間に対するワルファリンの作用に変化を及ぼすこともなかった。

他の併用療法：他の化合物については特異的な相互作用の検討は行われていないが、3つの第Ⅲ相有効性試験でAVODARTの投与を受けた患者の約90%は他の薬剤を併用していた。これらの患者においてAVODARTは、抗高脂血症薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、 β -アドレナリン遮断薬、カルシウムチャネル阻害薬、副腎皮質ホルモン、利尿薬、非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）、ホスホジエステラーゼV阻害薬およびキノロン系抗生物質と併用されていたが、これらの併用によるとされた臨床重要な薬物相互作用はなかった。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性：B6C3F1マウスを用いた2年間のがん原性試験において、雄には3、35、250および500mg/kg/日を、雌には3、35および250mg/kg/日を投与した。250mg/kg/日（1日用量0.5mgによる予想臨床曝露量の290倍量）を投与した雌のみで、良性肝細胞腺腫の発現率の増加が認められた。ヒトにおける3種の主要代謝物のうちの2種がマウスで検出された。マウスにおけるこれらの代謝物の曝露量はヒトより低いかまたは不明である。

Han Wistarラットを用いた2年間のがん原性試験において、雄には1.5、7.5および53mg/kg/日を、雌には0.8、6.3および15mg/kg/日を投与したところ、53mg/kg/日（予想臨床曝露量の135倍量）投与で精巣にライディッヒ細胞腺腫の増加がみられた。ライディッヒ細胞過形成の発現率増加は、雄ラットの7.5mg/kg/日（予想臨床曝露量の52倍量）および53mg/kg/日投与群でみられた。ライディッヒ細胞の増殖性変化と黄体形成ホルモン値の増加との間に正の相関があることが5 α 還元酵素阻害剤を用いて実証されており、また、これは5 α 還元酵素阻害による視床下部-下垂体-精巣系への影響と一致している。ラットで腫瘍を発症させる用量で、ラットの黄体形成ホルモン値は167%増加した。この試験で、ヒトの主要代謝物のがん原性については、予想臨床曝露量の約1～3倍量で検討したことになる。

変異原性：デュタステリドの遺伝毒性を、細菌の変異原性試験（Amesテスト）、CHO細胞での染色体異常試験およびラットにおける小核試験で検討した。未変化体の遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。ヒトにおける2種の主要代謝物もAmesテストおよび簡略Amesテストで陰性であった。

受胎能障害：性的に成熟した雄ラットにデュタステリド0.05、10、50および500mg/kg/日（未変化体の予想臨床曝露量の0.1～110倍量）を最高31週間投与したところ、受胎能の低下、精子の濃度ではなく精巣上体尾部の精子数減少（50および500mg/kg/日で）、並びに精巣上体、前立腺および精囊の重量減少、更に雄生殖器官の顕微鏡的变化が用量および時間依存性に起こった。受胎能に対する影響はいずれの用量でも回復期間6週間までには元に戻り、精

子数も14週間の回復期間終了時には正常に戻っていた。 5α 還元酵素に関連した変化としては、精巣上体の精巣上体管上皮の空胞化、および上皮の細胞質内容物の減少が認められたが、これらは前立腺および精囊の分泌活性減少と一致する所見であった。顕微鏡的变化は低用量群では回復期間14週目には既に認められなくなっており、他の投与群でも部分的に回復していた。10、50 または 500mg/kg/日の用量で29～30週間投与した雄と交配させた無処置雌ラットの血清中に低レベルのデュタステリド (0.6～17ng/mL) が検出された。

雌ラットにおける受胎能試験で、デュタステリドを0.05、2.5、12.5 および 30mg/kg/日の用量で経口投与したところ、2.5mg/kg/日以上（ヒトで未変化体の予想臨床曝露量の2～10倍量）で同腹子数の減少、胚吸収の増加、および雄胎児の雌性化（肛門性器間距離の減少）が起こった。また、0.05mg/kg/日以上（ヒトでの曝露量の0.02倍量未満）を投与したラットでは胎児の体重が減少した。

13.2 動物における毒性

中枢神経毒性試験：デュタステリドをラットおよびイヌに反復経口投与すると、臨床上予想される（未変化体の）曝露量の425倍および315倍で、非特異的かつ可逆的で病理組織学的変化を伴わない中枢を介した毒性が何匹かの動物で見られた。

13.3 生殖発生毒性

アカゲザル（1群12匹）の静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験において、妊娠20～100日にデュタステリドを400、780、1325 または 2,010ng/日の用量で投与したところ、雄外部生殖器の発育に対する有害な影響は生じなかった。最高用量を投与したサルでは胎児の副腎重量の減少、胎児の前立腺重量の減少および胎児の卵巣と精巣重量の増加が観察された。治療を受けた男性の精液中デュタステリドの最高測定濃度(14ng/mL)に基づいて計算すれば、これらの用量は、毎日デュタステリドの投与を受けている男性から体重50kgの女性が毎日精液5mLを受け、デュタステリドが100%吸収されたと仮定した場合の最大曝露量の0.8～16倍量（血中の未変化体レベルを基に計算）に相当する。1日投与量の体重あたりの投与で換算すれば、32～186倍に相当する。デュタステリドはヒト精液中の蛋白質と高率(>96%)に結合するため、膣から吸収されうるデュタステリド量はこれより少なくなると思われる。

雌ラットの胚・胎児発生に関する試験において、デュタステリドを0.05、2.5、12.5 および 30mg/kg/日の用量で経口投与したところ、すべての用量（予想臨床曝露量の0.07～111倍量）で雄胎児（肛門性器間距離の減少）および雄出生児（乳頭発達、尿道下裂および包皮腺の拡張）の雌性化が起こった。また、30mg/kg/日で死産児の増加が、2.5mg/kg/日以上（予想臨床曝露量の15～111倍量）で胎児体重の減少が観察された。体重減少に伴う骨化遅延によると考えられる骨格変化の発現率増加が12.5 および 30mg/kg/日（予想臨床曝露量の56～111倍量）で観察された。

ラットを用いた出生前および出生後の発育試験においてデュタステリド0.05、2.5、12.5 または 30mg/kg/日を経口投与した。生殖器の雌性化の明確な証拠（肛門性器間距離の減少、尿道下裂の発現率増加、乳頭発達）が2.5mg/kg/日以上の用量（男性における予想臨床曝露量の14～90倍量）で1代目の雄出生児でみられた。0.05mg/kg/日（予想臨床曝露量の0.05倍量）の用量で観察された雌性化の証拠は、程度は小さいが、肛門性器間距離の減少が統計学的に

有意に認められた。2.5～30mg/kg/日では母親の妊娠期間の延長および雌出生児の膣開口時間短縮および雄出生児の前立腺並びに精嚢重量減少が起こった。12.5mg/kg/日以上用量では新生児の驚愕反応に対する影響が認められた。30mg/kg/日では死産の増加が認められた。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験で、外部生殖器発達後期をカバーする妊娠 7～29 日目に 30、100 および 200mg/kg（男性における予想臨床曝露量の 28～93 倍量）を経口投与した。胎児の生殖葉の組織学的評価では、すべての用量で雄胎児の雌性化の証拠を示していた。2 試験目のウサギの胚・胎児発生に関する試験では 0.05、0.4、3.0 および 30mg/kg/日（予想臨床曝露量の 0.3～53 倍量）の用量を投与したが、この場合もすべての用量で雄胎児の雌性化の証拠が得られた。ヒトにおける主要代謝物がウサギおよびアカゲザルで生成するか否かは不明である。

14. 臨床試験

14.1 単独療法

BPH 患者の男性を対象に、2 年間の多施設プラセボ対照二重盲検比較試験を 3 試験実施し、AVODART 0.5mg/日（n=2,167）またはプラセボ（n=2,158）を評価した。各試験ともその後に非盲検で 2 年間継続している（n=2,340）。全被験者の 90%以上が白人であった。被験者は PSA 値が 1.5ng/mL 以上 10ng/mL 未満の 50 歳以上の男性のうち、前立腺が肥大し（ ≥ 30 cc）、American Urological Association Symptom Index (AUA-SI) にて中等度または重度の症状を有する、現病歴および身体的検査から BPH と診断された患者とした。4,325 例が無作為にデュタステリド群またはプラセボ群に割り付けられ、その多くが 2 年間投与を完了した（それぞれ 70%および 67%）。2,340 例の被験者のほとんどが、その後の非盲検期間にさらに 2 年間投与を完了した（71%）。

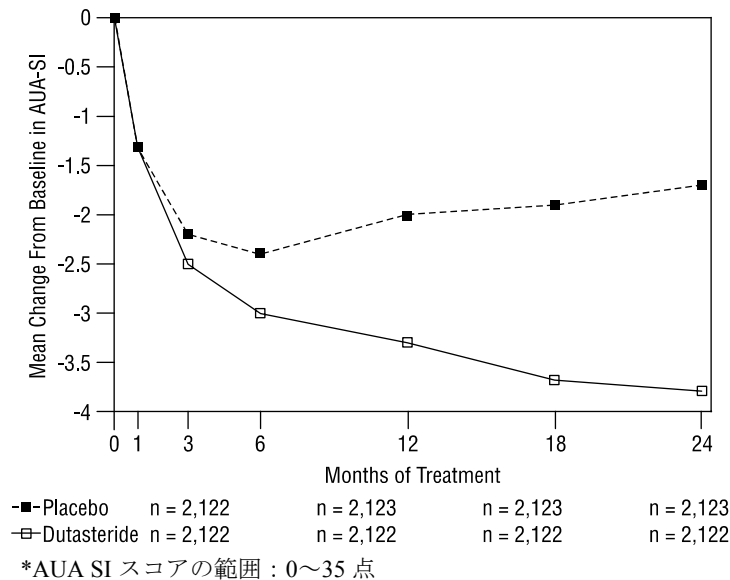
症状スコアに対する効果：AUA-SIを用いて排尿症状（残尿感、頻尿、尿線途絶、尿意切迫、尿流減退、いきみおよび夜間頻尿）を調べ、各項目 0～5 点、最大 35 点で評価し、症状を定量化した。3 試験でのベースラインの AUA-SIは各群とも約 17 点であった。

デュタステリド群ではプラセボ群に対して統計的に有意な改善が、1 試験では 3 ヶ月目までに、他の 2 試験では 12 ヶ月目までに認められた。12 ヶ月目の 3 試験全体の AUA-SI のベースラインからの平均変化は、デュタステリド群で-3.3 点、プラセボ群で-2.0 点であり、両群の差は平均-1.3 点（3 試験における範囲：-1.1 点～-1.5 点、 $p<0.001$ ）と 3 試験とも同様の結果が得られた。24 ヶ月目における 3 試験全体の AUA-SI のベースラインからの平均変化は、デュタステリド群で-3.8 点、プラセボ群で-1.7 点であり、両群の差は平均-2.1 点（3 試験における範囲：-1.9 点～-2.2 点、 $p<0.001$ ）であった（図 1）。二重盲検比較試験中の最初の 2 年間にみられた BPH 症状の改善は、その後の 2 年間の非盲検期間においても維持された。

これらの試験は、ベースラインの前立腺容積に基づく症状に対する効果を評価するためにプロスペクティブに設計された。ベースラインの前立腺容積が 40 cc 以上の患者の 24 ヶ月目における AUA-SI の平均変化は、デュタステリド群で-3.8 点、プラセボ群で-1.6 点であり、両群の差は平均-2.2 点であった。ベースラインの前立腺容積が 40 cc 未満の患者の 24 ヶ月目に

における AUA-SI の平均変化は、デュタステリド群で-3.7 点、プラセボ群で-2.2 点であり、両群の差は平均-1.5 点であった。

図 1. AUA-SI*スコアのベースラインからの変化
(無作為化プラセボ対照二重盲検試験の統合)



急性尿閉および手術の必要性に対する効果: カテーテル挿入が必要とされる急性尿閉 (AUR) の発症頻度およびBPHに対する手術施行に対する 2 年間投与の効果を評価した。プラセボ群に比較して、AVODARTにより、AURの発症率 (AVODART群 1.8%、プラセボ群 4.2%、 $p < 0.001$ 、リスク低下率 57%、95%信頼区間 38%~71%) および手術施行率 (AVODART群 2.2%、プラセボ群 4.1%、 $p < 0.001$ 、リスク低下率 48%、95%信頼区間 26%~63%) が統計的に有意に低下した (図 2、図 3)。

図 2. 24 ヶ月投与における AUR 発症率
(無作為化プラセボ対照二重盲検試験の統合)

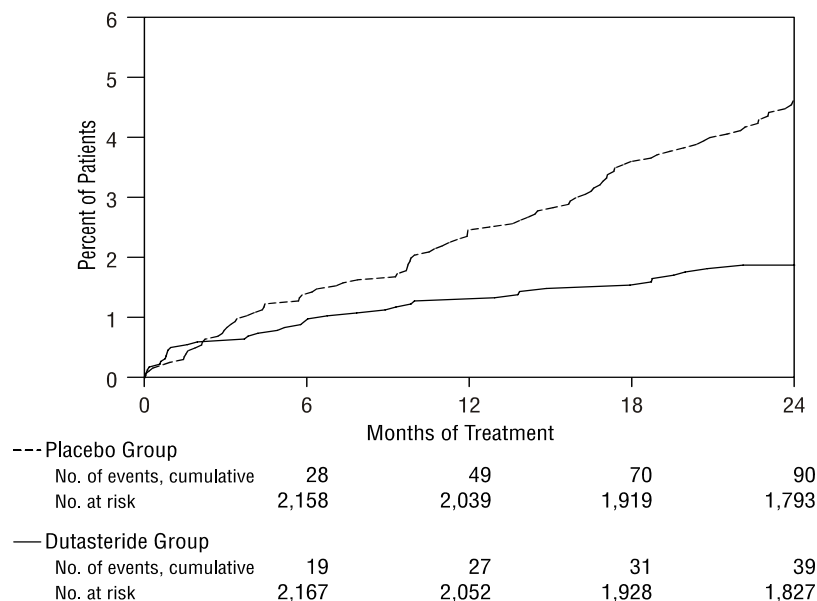
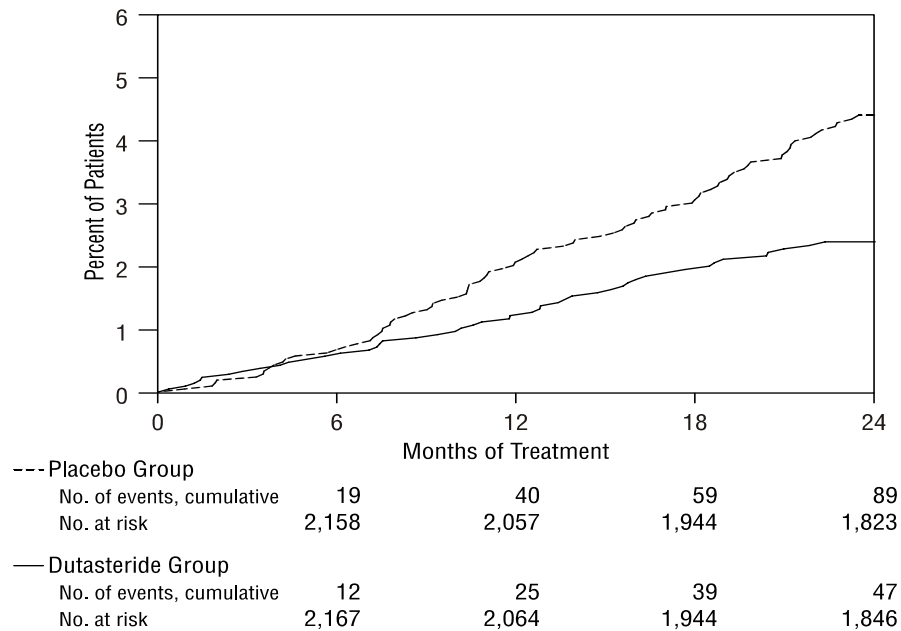


図 3. 24 ヶ月投与における BPH に対する手術施行率
(無作為化プラセボ対照二重盲検試験の統合)

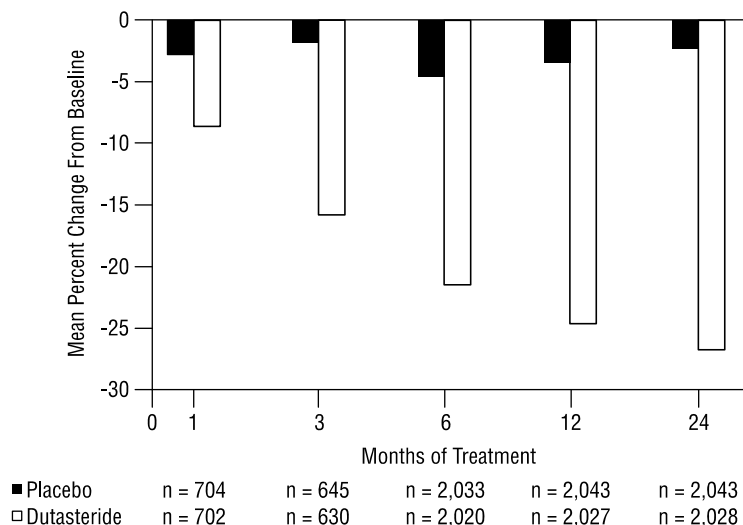


前立腺容積に対する効果：これらの試験では経直腸超音波による前立腺容積が 30cc 以上であることを参加基準とした。これらの試験におけるベースラインの平均前立腺容積は、約 54cc であった。

各試験の治療後初めての測定時（1 ヶ月目、3 ヶ月目または 6 ヶ月目）の前立腺容積の変化率において統計的に有意な差が認められ、24 ヶ月目まで継続して認められた（AVODART とプラセボの比較）。12 ヶ月目における 3 試験全体の前立腺容積の平均変化率は、デュタステリド群で -24.7%、プラセボ群で -3.4% であり、両群の差（デュタステリド群－プラセボ群）の平均は -21.3% であった（3 試験における範囲： -21.0%～-21.6%、 $p < 0.001$ ）。24 ヶ月目における 3 試験全体の前立腺容積の平均変化率は、デュタステリド群で -26.7%、プラセボ群で -2.2% であり、両群の差の平均は -24.5% であった（3 試験における範囲： -24.0%～-25.1%、 $p < 0.001$ ）

（図 4）。二重盲検比較試験中の最初の 2 年間にみられた前立腺容積の減少は、その後の 2 年間の非盲検期間においても維持された。

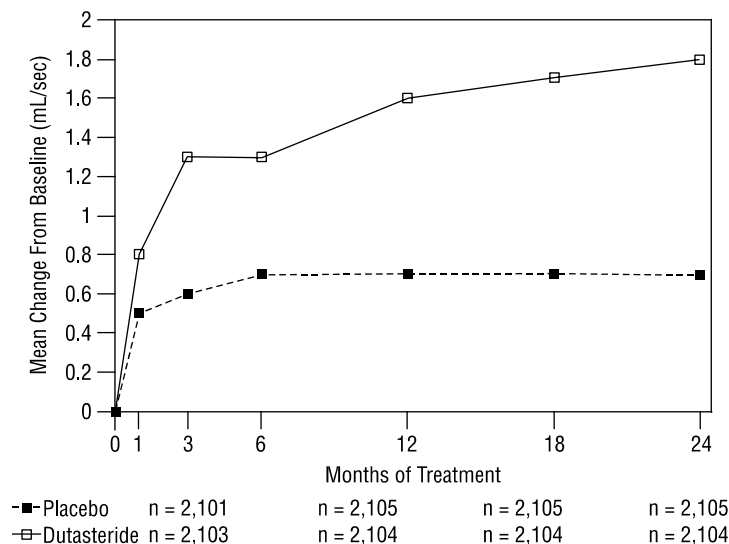
図 4. 前立腺容積のベースラインからの変化率
(無作為化プラセボ対照二重盲検試験の統合)



最大尿流率に対する効果：平均最高尿流量（Qmax）が 15mL/秒以下であることを試験の参加基準とした。3 つの主な試験のベースラインの平均Qmaxは約 10mL/秒であった。

ベースラインからの Qmax の変化に関する両群間の差は 3 試験のいずれにおいても、3 カ月目には統計的に有意であり、12 カ月目まで継続した。12 カ月目における 3 試験全体の Qmax の平均増加は、デュタステリド群で 1.6mL/秒、プラセボ群で 0.7mL/秒であり、両群の差（デュタステリド群－プラセボ群）の平均は 0.8mL/秒であった（3 試験における範囲：0.7mL/秒～1.0mL/秒、 $p<0.001$ ）。24 カ月目における 3 試験全体の Qmax の平均増加は、デュタステリド群で 1.8mL/秒、プラセボ群で 0.7mL/秒であり、両群の差の平均は 1.1mL/秒であった（3 試験における範囲：1.0mL/秒～1.2mL/秒、 $p<0.001$ ）（図 5）。二重盲検比較試験中の最初の 2 年間にみられた最大尿流量の増加は、その後の 2 年間の非盲検期間においても維持された。

図 5. Qmax のベースラインからの変化
(無作為化プラセボ対照二重盲検試験の統合)



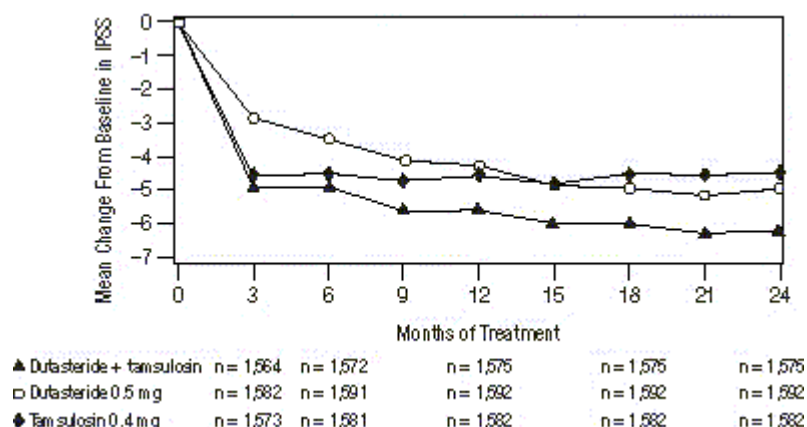
臨床試験の要約：3つの大規模でコントロールされた有効性試験から、プラセボと比較して AVODART の投与（1日用量 0.5mg）により AUR 発症および BPH に対する手術施行のリスクが低下し、BPH 関連症状が改善し、前立腺容積が減少し、最大尿流量が増加することが示された。これらの結果から、AVODART は肥大した前立腺を有する男性の BPH の病態進展に対し効果を示すと考えられる。

14.2 α 遮断薬との併用療法（CombAT）

4 年間の多施設二重盲検比較試験において、併用療法（AVODART 0.5mg/日＋タムスロシン 0.4mg/日、n=1,610）の有効性を AVODART（n=1,623）あるいはタムスロシン（n=1,611）の単独療法と比較した。試験の選択基準は 14.1 項に示した単独療法の第Ⅲ相有効性試験と同様であった。4 年間の試験期間のうち、2 年間の治療期間において収集されたデータを以下に示した。試験に登録された被験者の 88% が白人であった。被験者の約 52% が 5α 還元酵素阻害剤あるいは α 遮断薬の前治療歴を有していた。最初の 2 年間の治療期間中に評価された主要評価項目は、国際前立腺症状スコア（IPSS）の変化であった。併用療法、AVODART 単独療法あるいはタムスロシン単独療法に無作為に割り付けられた 4,844 例の被験者のほとんどが、2 年間の二重盲検下での治療期間を完了した（それぞれ 79%、80%、78%）。

症状スコアに対する効果：IPSS の最初の 7 つの質問事項（AUA-SI と同一）を用いて症状を定量化した。ベースラインのスコアは各群とも約 16.4 点であった。併用療法群では他の単独療法群よりも 24 ヶ月目において症状スコアが有意に減少した。この差は 9 ヶ月目よりみられ、24 ヶ月目まで維持された。24 ヶ月目における IPSS の症状スコアのベースラインからの平均変化（±SD）は、併用療法群で -6.2（±7.14）点、AVODART 群で -4.9（±6.81）点、タムスロシン群で -4.3（±7.01）点であり、併用療法群と AVODART 群の差は平均 -1.3 点（ $p < 0.001$; [95%信頼区間: -1.69, -0.86]）、併用療法群とタムスロシン群の差は平均 -1.8 点（ $p < 0.001$; [95%信頼区間: -2.23, -1.40]）であった（図 6）。

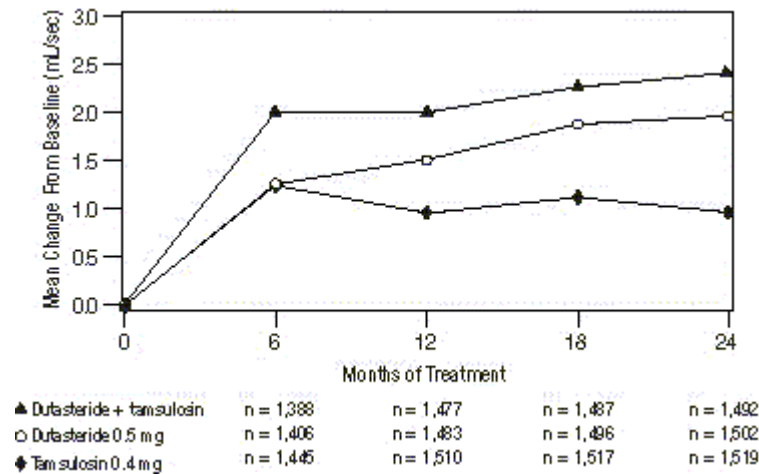
図 6. 国際前立腺症状スコアのベースラインからの変化（CombAT 試験）



最大尿流率に対する効果：ベースラインのQmaxは各群とも約 10.7mL/秒であった。併用療法群では他の単独療法群よりも 24 ヶ月目においてQmaxが有意に増加した。この差は 6 ヶ月目よりみられ、24 ヶ月目まで維持された。24 ヶ月目におけるQmaxのベースラインからの平均

増加 (±SD) は、併用療法群で 2.4 (±5.26) mL/秒、AVODART群で 1.9 (±5.10) mL/秒、タムスロシン群で 0.9 (±4.57) mL/秒であり、併用療法群とAVODART群の差は平均 0.5mL/秒 (p=0.003; [95%信頼区間: 0.17, 0.84])、併用療法群とタムスロシン群の差は平均 1.5mL/秒 (p<0.001; [95%信頼区間: 1.19, 1.86]) であった (図 7)。

図 7. Qmax のベースラインからの変化 (CombAT 試験)



前立腺容積に対する効果：試験登録時の前立腺容積の平均は 55ccであった。24 カ月目における前立腺容積のベースラインからの平均変化率 (±SD) は、併用療法群で-26.9% (±22.57)、AVODART群で-28.0% (±24.88)、タムスロシン群で0% (±31.14) であり、併用療法群とAVODART群の差は平均 1.1% (p=NS; [95%信頼区間: -0.6, 2.8])、併用療法群とタムスロシン群の差は平均-26.9% (p<0.001; [95%信頼区間: -28.9, -24.9]) であった。

16. 包装／保存および取り扱い

AVODART ソフトゼラチンカプセル 0.5mg は楕円形で不透明な淡黄色のゼラチンカプセルで、片面に赤色インクで「GX CE2」と印字されている。小児の誤飲防止キャップ付きの 30 カプセル入りボトル (NDC 0173-0712-15)、90 カプセル入りボトル (NDC 0173-0712-04) がある。

25°C (77°F) で保存。許容温度範囲 15~30°C (59~86°F) [米国薬局方規定の温度管理された室温を参照]。

デュタステリドは経皮吸収される。デュタステリドが吸収され、男性胎児の発達に対して危害を及ぼす可能性があるため、妊娠中または妊娠の可能性のある女性は AVODART カプセルを取り扱わないこと [特別な注意および使用上の注意 (5.1) 参照]。

17. 患者に伝えるべき情報

FDA が承認した患者向け情報を参照。

17.1 女性への曝露－男性胎児への危険性

デュタステリドが吸収され、男性胎児の発達に対して危害を及ぼす可能性があるため、妊娠中または妊娠の可能性のある女性は AVODART カプセルを取り扱わないよう、医師は患者に説明すること。デュタステリドは経皮吸収され、胎児へ偶発的に曝露される可能性がある。妊娠中または妊娠の可能性のある女性が漏れたデュタステリドカプセルに触れた場合は、接触部位を速やかに石鹸および水で洗い流すこと [特別な注意および使用上の注意 (5.1) および特別な患者集団への投与 (8.1) 参照]。

17.2 献血

輸血を介して妊娠女性にデュタステリドが投与されることを防ぐため、医師は AVODART による治療を受けている男性に対し、最終投与から少なくとも 6 ヶ月間が経過するまで献血を避けるよう、説明すること [特別な注意および使用上の注意 (5.4) 参照]。デュタステリドの血中濃度は治療終了後 4～6 ヶ月間は検出可能である [臨床薬理 (12.3) 参照]。



GlaxoSmithKline

Manufactured by: Catalent Pharma Solutions, Beinheim, France for
GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709

©2008, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Product Summary

1. Name of the Medicinal Product

Avodart® 0.5 mg soft capsules.

2. Qualitative and Quantitative Composition

Each capsule contains 0.5 mg dutasteride.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical Form

Capsules, soft.

The capsules are opaque, yellow, oblong soft gelatin capsules imprinted with GX CE2 on one side in red ink.

Clinical Particulars

4.1 Therapeutic Indications

Treatment of moderate to severe symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH).

Reduction in the risk of acute urinary retention (AUR) and surgery in patients with moderate to severe symptoms of BPH.

For information on effects of treatment and patient populations studied in clinical trials please see section 5.1.

4.2. Posology and Method of Administration

Avodart can be administered alone or in combination with the alpha-blocker tamsulosin (0.4mg) (see sections 4.4, 4.8 and 5.1).

Adults (including elderly):

The recommended dose of Avodart is one capsule (0.5 mg) taken orally once a day. The capsules should be swallowed whole and not chewed or opened as contact with the capsule contents may result in irritation of the oropharyngeal mucosa. The capsules may be taken with or without food. Although an improvement may be observed at an early stage, it can take up to 6 months before a response to the treatment can be achieved. No dose adjustment is necessary in the elderly.

Renal impairment

The effect of renal impairment on dutasteride pharmacokinetics has not been studied. No adjustment in dosage is anticipated for patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

The effect of hepatic impairment on dutasteride pharmacokinetics has not been studied so caution should be used in patients with mild to moderate hepatic impairment (see section 4.4 and section 5.2). In patients with severe hepatic impairment, the use of dutasteride is contraindicated (see section 4.3).

4.3. Contraindications

Avodart is contraindicated in:

- women and children and adolescents (see section 4.6).
- patients with hypersensitivity to dutasteride, other 5-alpha reductase inhibitors, or any of the excipients.
- patients with severe hepatic impairment.

4.4. Special Warnings and Precautions for Use

Combination therapy should be prescribed after careful benefit risk assessment due to the potential increased risk of adverse events and after consideration of alternative treatment options including monotherapies (see section 4.2).

Digital rectal examination, as well as other evaluations for prostate cancer, must be performed on patients with BPH prior to initiating therapy with Avodart and periodically thereafter.

Dutasteride is absorbed through the skin, therefore, women, children and adolescents must avoid contact with leaking capsules (see section 4.6). If contact

is made with leaking capsules, the contact area should be washed immediately with soap and water.

Dutasteride was not studied in patients with liver disease. Caution should be used in the administration of dutasteride to patients with mild to moderate hepatic impairment (see section 4.2, section 4.3 and section 5.2).

Serum prostate-specific antigen (PSA) concentration is an important component in the detection of prostate cancer. Generally, a total serum PSA concentration greater than 4 ng/mL (Hybritech) requires further evaluation and consideration of prostate biopsy. Physicians should be aware that a baseline PSA less than 4 ng/mL in patients taking Avodart does not exclude a diagnosis of prostate cancer. Avodart causes a decrease in serum PSA levels by approximately 50%, after 6 months, in patients with BPH, even in the presence of prostate cancer. Although there may be individual variation, the reduction in PSA by approximately 50% is predictable as it was observed over the entire range of baseline PSA values (1.5 to 10 ng/mL). Therefore to interpret an isolated PSA value in a man treated with Avodart for six months or more, PSA values should be doubled for comparison with normal ranges in untreated men. This adjustment preserves the sensitivity and specificity of the PSA assay and maintains its ability to detect prostate cancer. Any sustained increases in PSA levels while on Avodart should be carefully evaluated, including consideration of noncompliance to therapy with Avodart.

Total serum PSA levels return to baseline within 6 months of discontinuing treatment. The ratio of free to total PSA remains constant even under the influence of Avodart. If clinicians elect to use percent free PSA as an aid in the detection of prostate cancer in men undergoing Avodart therapy, no adjustment to its value appears necessary.

4.5 Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction

For information on the decrease of serum PSA levels during treatment with dutasteride and guidance concerning prostate cancer detection, please see section 4.4.

Effects of other drugs on the pharmacokinetics of dutasteride

Use together with CYP3A4 and/or P-glycoprotein-inhibitors:

Dutasteride is mainly eliminated via metabolism. *In vitro* studies indicate that this metabolism is catalysed by CYP3A4 and CYP3A5. No formal interaction studies have been performed with potent CYP3A4 inhibitors. However, in a population pharmacokinetic study, dutasteride serum concentrations were on average 1.6 to 1.8 times greater, respectively, in a small number of patients

treated concurrently with verapamil or diltiazem (moderate inhibitors of CYP3A4 and inhibitors of P-glycoprotein) than in other patients.

Long-term combination of dutasteride with drugs that are potent inhibitors of the enzyme CYP3A4 (e.g. ritonavir, indinavir, nefazodone, itraconazole, ketoconazole administered orally) may increase serum concentrations of dutasteride. Further inhibition of 5-alpha reductase at increased dutasteride exposure, is not likely. However, a reduction of the dutasteride dosing frequency can be considered if side effects are noted. It should be noted that in the case of enzyme inhibition, the long half-life may be further prolonged and it can take more than 6 months of concurrent therapy before a new steady state is reached.

Administration of 12g colestyramine one hour before a 5mg single dose of dutasteride did not affect the pharmacokinetics of dutasteride.

Effects of dutasteride on the pharmacokinetics of other drugs

Dutasteride has no effect on the pharmacokinetics of warfarin or digoxin. This indicates that dutasteride does not inhibit/induce CYP2C9 or the transporter P-glycoprotein. *In vitro* interaction studies indicate that dutasteride does not inhibit the enzymes CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 or CYP3A4.

In a small study (N=24) of two weeks duration in healthy men, dutasteride (0.5 mg daily) had no effect on the pharmacokinetics of tamsulosin or terazosin. There was also no indication of a pharmacodynamic interaction in this study.

4.6. Pregnancy and Lactation

Avodart is contraindicated for use by women.

Fertility

Dutasteride has been reported to affect semen characteristics (reduction in sperm count, semen volume, and sperm motility) in healthy men (see section 5.1). The possibility of reduced male fertility cannot be excluded.

Pregnancy

As with other 5 alpha reductase inhibitors, dutasteride inhibits the conversion of testosterone to dihydrotestosterone and may, if administered to a woman carrying a male foetus, inhibit the development of the external genitalia of the foetus (see section 4.4). Small amounts of dutasteride have been recovered from the semen in subjects receiving Avodart 0.5 mg day. Based on studies in animals, it is unlikely that a male foetus will be adversely affected if his mother is exposed to the semen of a patient being treated with Avodart (the risk of which is greatest

during the first 16 weeks of pregnancy). However, as with all 5 alpha reductase inhibitors, when the patient's partner is or may potentially be pregnant it is recommended that the patient avoids exposure of his partner to semen by use of a condom.

Lactation

It is not known whether dutasteride is excreted in human milk.

4.7. Effects on Ability to Drive and Use Machines

Based on the pharmacodynamic properties of dutasteride, treatment with dutasteride would not be expected to interfere with the ability to drive or operate machinery.

4.8. Undesirable Effects

AVODART AS MONOTHERAPY

Approximately 19% of the 2167 patients who received dutasteride in the 2 year Phase III placebo-controlled trials developed adverse reactions during the first year of treatment. The majority of events were mild to moderate and occurred in the reproductive system. No change to the adverse event profile was apparent over a further 2 years in open-label extension studies.

The following table shows adverse reactions from controlled clinical trials and post-marketing experience. The listed adverse events from clinical trials are investigator-judged drug-related events (with incidence more than or equal to 1%) reported with a higher incidence in patients treated with dutasteride compared with placebo during the first year of treatment. Adverse events from post-marketing experience were identified from spontaneous post-marketing reports; therefore the true incidence is unknown:

Organ system	Adverse reaction	Incidence from clinical trial data	
		Incidence during year 1 of treatment (n=2167)	Incidence during year 2 of treatment (n=1744)
Reproductive system and breast disorders	Impotence	6.0%	1.7%
	Altered (decreased) libido	3.7%	0.6%
	Ejaculation disorders	1.8%	0.5%
	Breast disorders (includes breast	1.3%	1.3%

	enlargement and/or breast tenderness)		
Immune system disorders	Allergic reactions including rash, pruritus, urticaria, localised oedema, and angioedema	Incidence estimated from post-marketing data	
		Unknown	

AVODART IN COMBINATION WITH THE ALPHA-BLOCKER TAMSULOSIN

Year 2 data from the CombAT Study, comparing dutasteride 0.5mg (n=1623) and tamsulosin 0.4mg (n=1611) once daily alone and in combination (n=1610) have shown that the incidence of any investigator-judged drug-related adverse event during the first and second years of treatment respectively was 22% and 5% for dutasteride/tamsulosin combination therapy, 14% and 5% for dutasteride monotherapy and 13% and 4% for tamsulosin monotherapy. The higher incidence of adverse events in the combination therapy group in the first year of treatment was due to a higher incidence of reproductive disorders, specifically ejaculation disorders, observed in this group.

The following investigator-judged drug-related adverse events have been reported with an incidence of greater than or equal to 1% during the first year of treatment in the Year 2 analysis of the CombAT Study; the incidence of these events during the first and second year of treatment is shown in the table below:

System Organ Class	Adverse reaction	Incidence during year 1 of treatment			Incidence during year 2 of treatment		
		Dutasteride + Tamsulosin (n=1610)	Dutasteride (n=1623)	Tamsulosin (n=1611)	Dutasteride + Tamsulosin (n=1424)	Dutasteride (n=1457)	Tamsulosin (n=1468)
Reproductive system and breast disorders, Psychiatric disorders and Investigations	Impotence	6.5%	4.9%	3.3%	1.1%	1.3%	0.7%
	Altered (decreased) libido	5.2%	3.8%	2.5%	0.4%	0.9%	0.6%
	Ejaculation disorders	8.9%	1.6%	2.7%	0.5%	0.3%	0.5%
	Breast disorders (includes breast enlargement and/or breast tenderness)	2.0%	1.8%	0.8%	0.9%	1.2%	0.3%
Nervous system disorders	Dizziness	1.4%	0.6%	1.3%	0.2%	0.1%	0.4%

4.9. Overdose

In volunteer studies of Avodart, single daily doses of dutasteride up to 40 mg/day (80 times the therapeutic dose) have been administered for 7 days without significant safety concerns. In clinical studies, doses of 5mg daily have been administered to subjects for 6 months with no additional adverse effects to those seen at therapeutic doses of 0.5 mg. There is no specific antidote for Avodart, therefore, in suspected overdosage symptomatic and supportive treatment should be given as appropriate.

Pharmacological Properties

5.1. Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group: testosterone-5-alpha-reductase inhibitors.

ATC code: G04C B02.

Dutasteride reduces circulating levels of dihydrotestosterone (DHT) by inhibiting both type 1 and type 2, 5 α -reductase isoenzymes which are responsible for the conversion of testosterone to 5 α -DHT.

AVODART AS MONOTHERAPY

Effects on DHT/Testosterone:

Effect of daily doses of Avodart on the reduction on DHT is dose dependant and is observed within 1-2 weeks (85% and 90% reduction, respectively).

In patients with BPH treated with dutasteride 0.5 mg/day, the median decrease in serum DHT was 94% at 1 year and 93% at 2 years and the median increase in serum testosterone was 19% at both 1 and 2 years.

Effect on Prostate Volume:

Significant reductions in prostate volume have been detected as early as one month after initiation of treatment and reductions continued through Month 24 ($p < 0.001$). Avodart led to a mean reduction of total prostate volume of 23.6% (from 54.9 ml at baseline to 42.1 ml) at Month 12 compared with a mean reduction of 0.5% (from 54.0 ml to 53.7 ml) in the placebo group. Significant ($p < 0.001$) reductions also occurred in prostate transitional zone volume as early as one month continuing through Month 24, with a mean reduction in prostate transitional zone volume of 17.8% (from 26.8 ml at baseline to 21.4 ml) in the Avodart group compared to a mean increase of 7.9% (from 26.8ml to 27.5 ml) in the placebo group at Month 12. The reduction of the prostate volume seen during the first 2 years of double-blind treatment was maintained during an additional 2 years of open-label extension studies. Reduction of the size of prostate leads to

improvement of symptoms and a decreased risk for AUR and BPH-related surgery.

CLINICAL STUDIES

Avodart 0.5 mg/day or placebo was evaluated in 4325 male subjects with moderate to severe symptoms of BPH who had prostates ≥ 30 ml and a PSA value within the range 1.5 - 10 ng/mL in three primary efficacy 2-year multicenter, multinational, placebo-controlled, double-blind studies. The studies then continued with an open-label extension to 4 years with all patients remaining in the study receiving dutasteride at the same 0.5mg dose. 37% of initially placebo-randomized patients and 40% of dutasteride-randomized patients remained in the study at 4 years. The majority (71%) of the 2,340 subjects in the open-label extensions completed the 2 additional years of open-label treatment.

The most important clinical efficacy parameters were American Urological Association Symptom Index (AUA-SI), maximum urinary flow (Q_{max}) and the incidence of acute urinary retention and BPH-related surgery.

AUA-SI is a seven-item questionnaire about BPH-related symptoms with a maximum score of 35. At baseline the average score was approx. 17. After six months, one and two years treatment the placebo group had an average improvement of 2.5, 2.5 and 2.3 points respectively while the Avodart group improved 3.2, 3.8 and 4.5 points respectively. The differences between the groups were statistically significant. The improvement in AUA-SI seen during the first 2 years of double-blind treatment was maintained during an additional 2 years of open-label extension studies.

Q_{max} (maximum urine flow):

Mean baseline Q_{max} for the studies was approx 10 ml/sec (normal Q_{max} ≥ 15 ml/sec). After one and two years treatment the flow in the placebo group had improved by 0.8 and 0.9 ml/sec respectively and 1.7 and 2.0 ml/sec respectively in the Avodart group. The difference between the groups was statistically significant from Month 1 to Month 24. The increase in maximum urine flow rate seen during the first 2 years of double blind treatment continued throughout an additional 2 years of open-label extension studies.

Acute Urinary Retention and Surgical Intervention

After two years of treatment, the incidence of AUR was 4.2% in the placebo group against 1.8% in the Avodart group (57% risk reduction). This difference is statistically significant and means that 42 patients (95% CI 30-73) need to be treated for two years to avoid one case of AUR.

The incidence of BPH-related surgery after two years was 4.1% in the placebo group and 2.2% in the Avodart group (48% risk reduction). This difference is statistically significant and means that 51 patients (95% CI 33-109) need to be treated for two years to avoid one surgical intervention.

Hair distribution

The effect of dutasteride on hair distribution was not formally studied during the phase III programme, however, 5 alpha-reductase inhibitors could reduce hair loss and may induce hair growth in subjects with male pattern hair loss (male androgenetic alopecia).

Thyroid function:

Thyroid function was evaluated in a one year study in healthy men. Free thyroxine levels were stable on dutasteride treatment but TSH levels were mildly increased (by 0.4 MCIU/mL) compared to placebo at the end of one year's treatment. However, as TSH levels were variable, median TSH ranges (1.4 - 1.9 MCIU/mL) remained within normal limits (0.5 - 5/6 MCIU/mL), free thyroxine levels were stable within the normal range and similar for both placebo and dutasteride treatment, the changes in TSH were not considered clinically significant. In all the clinical studies, there has been no evidence that dutasteride adversely affects thyroid function.

Breast neoplasia:

In the 2 year clinical trials, providing 3374 patient years of exposure to dutasteride, and at the time of registration in the 2 year open label extension, there were 2 cases of breast cancer reported in dutasteride-treated patients and 1 case in a patient who received placebo.

However, the relationship between breast cancer and dutasteride is not clear.

Effects on male fertility

The effects of dutasteride 0.5mg/day on semen characteristics were evaluated in healthy volunteers aged 18 to 52 (n=27 dutasteride, n=23 placebo) throughout 52 weeks of treatment and 24 weeks of post-treatment follow-up. At 52 weeks, the mean percent reduction from baseline in total sperm count, semen volume and sperm motility were 23%, 26% and 18%, respectively, in the dutasteride group when adjusted for changes from baseline in the placebo group. Sperm concentration and sperm morphology were unaffected. After 24 weeks of follow-up, the mean percent change in total sperm count in the dutasteride group remained 23% lower than baseline. While mean values for all parameters at all time points remained within the normal ranges and did not meet the predefined criteria for a clinically significant change (30%), two subjects in the dutasteride

group had decreases in sperm count of greater than 90% from baseline at 52 weeks, with partial recovery at the 24 week follow-up. The possibility of reduced male fertility cannot be excluded.

AVODART IN COMBINATION WITH THE ALPHA-BLOCKER TAMSULOSIN

Avodart 0.5 mg/day (n = 1,623), tamsulosin 0.4 mg/day (n = 1,611) or the combination of Avodart 0.5 mg plus tamsulosin 0.4 mg (n = 1,610) were evaluated in male subjects with moderate to severe symptoms of BPH who had prostates ≥ 30 ml and a PSA value within the range 1.5 - 10 ng/mL in a multicentre, multinational, randomized double-blind, parallel group study. Approximately 52% of subjects had previous exposure to 5-alpha reductase inhibitor or alpha-blocker treatment. Efficacy endpoints during the first 2 years of treatment were change in International Prostate Symptom Score (IPSS), maximum urine flow rate (Qmax) and prostate volume. IPSS is an 8-item instrument based on AUA-SI with an additional question on quality of life.

Results following 2 years of treatment are presented below:

Parameter	Time-point	Combination	Avodart	Tamsulosin
IPSS (units)	[Baseline] Month 24 (Change from Baseline)	[16.6] -6.2	[16.4] -4.9a	[16.4] -4.3b
Qmax (mL/sec)	[Baseline] Month 24 (Change from Baseline)	[10.9] 2.4	[10.6] 1.9c*	[10.7] 0.9d*
Prostate Volume	[Baseline] (ml) Month 24 (% Change from Baseline)	[54.7] -26.9	[54.6] -28.0	[55.8] 0.0*
Prostate Transition Zone Volume	[Baseline] (ml) Month 24 (% Change from Baseline)	[27.7] -23.4	[30.3] -22.8	[30.5] 8.8*
BPH Impact Index (BII) (units)	[Baseline] Month 24 (Change from Baseline)	[5.3] -2.1	[5.3] -1.7*	[5.3] -1.5*
IPSS Question 8 (BPH-related Health Status)	[Baseline] Month 24 (Change from Baseline)	[3.6] -1.4	[3.6] -1.1*	[3.6] -1.1*

a. Combination achieved significance ($p < 0.001$) vs. Avodart from Month 3

b. Combination achieved significance ($p < 0.001$) vs. tamsulosin from Month 9

c. Combination achieved significance ($p \leq 0.006$) vs. Avodart from Month 6

d. Combination achieved significance ($p < 0.001$) vs. tamsulosin from Month 6

* $p < 0.01$

5.2. Pharmacokinetic Properties

Absorption

Following oral administration of a single 0.5 mg dutasteride dose, the time to peak serum concentrations of dutasteride is 1 to 3 hours. The absolute bioavailability is approximately 60%. The bioavailability of dutasteride is not affected by food.

Distribution

Dutasteride has a large volume of distribution (300 to 500 L) and is highly bound to plasma proteins (>99.5%). Following daily dosing, dutasteride serum concentrations achieve 65% of steady state concentration after 1 month and approximately 90% after 3 months.

Steady state serum concentrations (C_{ss}) of approximately 40 ng/mL are achieved after 6 months of dosing 0.5mg once a day. Dutasteride partitioning from serum into semen averaged 11.5%.

Elimination

Dutasteride is extensively metabolized *in vivo*. *In vitro*, dutasteride is metabolized by the cytochrome P450 3A4 and 3A5 to three monohydroxylated metabolites and one dihydroxylated metabolite.

Following oral dosing of dutasteride 0.5 mg/day to steady state, 1.0% to 15.4% (mean of 5.4%) of the administered dose is excreted as unchanged dutasteride in the faeces. The remainder is excreted in the faeces as 4 major metabolites comprising 39%, 21%, 7%, and 7% each of drug-related material and 6 minor metabolites (less than 5% each). Only trace amounts of unchanged dutasteride (less than 0.1% of the dose) are detected in human urine.

The elimination of dutasteride is dose dependent and the process appears to be described by two elimination pathways in parallel, one that is saturable at clinically relevant concentrations and one that is non saturable.

At low serum concentrations (less than 3ng/mL), dutasteride is cleared rapidly by both the concentration dependent and concentration independent elimination pathways. Single doses of 5 mg or less showed evidence of rapid clearance and a short half-life of 3 to 9 days.

At therapeutic concentrations, following repeat dosing of 0.5 mg/day, the slower, linear elimination pathway is dominating and the half-life is approx. 3-5 weeks.

Elderly

Dutasteride pharmacokinetics were evaluated in 36 healthy male subjects between the ages of 24 and 87 years following administration of a single 5mg dose of dutasteride. No significant influence of age was seen on the exposure of dutasteride but the half-life was shorter in men under 50 years of age. Half-life was not statistically different when comparing the 50-69 year old group to the greater than 70 years old.

Renal impairment

The effect of renal impairment on dutasteride pharmacokinetics has not been studied. However, less than 0.1% of a steady-state 0.5 mg dose of dutasteride is recovered in human urine, so no clinically significant increase of the dutasteride plasma concentrations is anticipated for patients with renal impairment (see section 4.2).

Hepatic impairment

The effect on the pharmacokinetics of dutasteride in hepatic impairment has not been studied (see section 4.3). Because dutasteride is eliminated mainly through metabolism the plasma levels of dutasteride are expected to be elevated in these patients and the half-life of dutasteride be prolonged (see section 4.2 and section 4.4).

5.3 Preclinical Safety Data

Current studies of general toxicity, genotoxicity and carcinogenicity did not show any particular risk to humans.

Reproduction toxicity studies in male rats have shown a decreased weight of the prostate and seminal vesicles, decreased secretion from accessory genital glands and a reduction in fertility indices (caused by the pharmacological effect of dutasteride). The clinical relevance of these findings is unknown.

As with other 5 alpha reductase inhibitors, feminisation of male foetuses in rats and rabbits has been noted when dutasteride was administered during gestation. Dutasteride has been found in blood from female rats after mating with dutasteride treated males. When dutasteride was administered during gestation to primates, no feminisation of male foetuses was seen at blood exposures sufficiently in excess of those likely to occur via human semen. It is unlikely that a male foetus will be adversely affected following seminal transfer of dutasteride.

Pharmaceutical Particulars

6.1 List of Excipients

Capsule contents:

mono- and diglycerides of caprylic/capric acid
butylhydroxytoluene (E321).

Capsule shell:

gelatin
glycerol
titanium dioxide (E171)
iron oxide yellow (E172)
triglycerides, medium chain
lecithin.

Red printing ink containing iron oxide red (E172) as the colourant, polyvinyl acetate phthalate, propylene glycol and Macrogol 400.

6.2. Incompatibilities

Not applicable.

6.3. Shelf Life

4 years.

6.4. Special Precautions for Storage

Do not store above 30°C.

6.5. Nature and Contents of Container

Blisters of opaque PVC/PVDC film containing 10 soft gelatin capsules packed into containers of 10, 30, 60 and 90 capsules. Not all pack sizes may be marketed.

6.6. Instructions for Use/Handling

Dutasteride is absorbed through the skin, therefore contact with leaking capsules must be avoided. If contact is made with leaking capsules, the contact area should be washed immediately with soap and water (see section 4.4).

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Administrative Data

7. Marketing Authorisation Holder

GlaxoSmithKline UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
United Kingdom

Trading as:

GlaxoSmithKline UK Ltd
Stockley Park West
Uxbridge
Middlesex,
UB11 1BT

8. Marketing Authorisation Number(s)

19494/0006

9. Date of First Authorisation/Renewal of the Authorisation

17 January 2003/ 13 February 2008

10. Date of (Partial) Revision of the Text

14 August 2008

製品特性概要

製品概要

1. 医薬品名

Avodart[®] 0.5mg ソフトカプセル

2. 組成・性状

1 カプセル中にデュタステリド 0.5mg を含有する。

添加物すべての一覧については「6.1」の項を参照すること。

3. 剤型

ソフトカプセル剤。

カプセルは不透明な黄色の楕円形ソフトゼラチンカプセルで、片面に赤色インクで GX CE2 と印字されている。

4. 臨床事項

4.1. 適応症

前立腺肥大症（BPH）の中等度から重度の症状の治療。

BPH の中等度から重度の症状を呈する患者における急性尿閉（AUR）および手術のリスク減少。

臨床試験における治療効果および検討された患者集団に関する情報については「5.1」の項を参照すること。

4.2. 用法および用量

Avodart は単独あるいは α 遮断薬であるタムスロシン（0.4mg）と併用して投与することが可能である（「4.4」、「4.8」および「5.1」の項参照）。

成人（高齢者を含む）：

Avodart の推奨用量は 1 カプセル（0.5mg）を 1 日 1 回経口投与である。カプセル内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合があるため、カプセルは嚙んだり開けたりせずに、そのまま飲み込むこと。カプセルは食べ物と一緒に服用しても、一緒に服用しなくてもよい。改善は早期に認められる場合もあるが、治療効果が得られるまで 6 ヶ月間を要する可能性もある。高齢者において用量を調節する必要はない。

腎障害：

腎障害患者におけるデュタステリドの薬物動態は検討されていない。腎障害を有する患者において用量を調節する必要はないと思われる（「5.2」の項参照）。

肝障害：

肝障害患者におけるデュタステリドの薬物動態は検討されていないため、軽度から中等度の肝障害を有する患者に対しては注意して投与すること（「4.4」および「5.2」の項参照）。重度の肝障害を有する患者に対しては、デュタステリドの使用は禁忌である（「4.3」の項参照）。

4.3. 禁忌

以下の患者への Avodart の投与は禁忌である：

- 女性、小児および青年（「4.6」の項参照）。
- デュタステリド、他の 5 α 還元酵素阻害剤または添加物のいずれかに対し過敏症を有する患者
- 重度の肝障害を有する患者

4.4. 特別な注意および使用上の注意

併用療法は、有害事象のリスクが増加する可能性があるため、ベネフィット・リスクを慎重に評価し、単独療法などの他の治療選択肢を考慮した後に開始すること（「4.2」の項参照）。

BPH 患者に対しては Avodart による治療を開始する前およびそれ以後も定期的に、直腸指診および他の前立腺癌検査を実施すること。

デュタステリドは経皮吸収されるため、女性、小児および青年は内容物の漏れているカプセルに接触しないようにすること（「4.6」の項参照）。漏れたカプセルに触れた場合は、接触部位を速やかに石鹸および水で洗い流すこと。

デュタステリドは、肝疾患を有する患者での試験は行われていない。軽度から中等度の肝障害を有する患者にデュタステリドを投与する場合には注意すること（「4.2」、「4.3」および「5.2」の項参照）。

血清前立腺特異抗原（PSA）濃度は前立腺癌を検出するための重要な要素である。一般に、血清総 PSA 濃度が 4ng/mL（Hybritech）以上の場合には、精密検査が必要となり、前立腺生検を考慮に入れる必要がある。医師は、Avodart 服用患者のベースライン時の PSA 値が 4ng/mL 未満であっても、前立腺癌を除外診断しないこと。Avodart は、前立腺癌の存在下であっても、6 ヶ月後に BPH 患者の血清 PSA 濃度を約 50%低下させる。ベースライン時の PSA 値の全域（1.5～10ng/mL）に亘って PSA 値が約 50%低下したため、個人差がみられる可能性はあるものの、PSA 値が約 50%低下することが予想される。したがって、Avodart で 6 ヶ月以上治療を受けた男性における単独の PSA 値の解釈に際しては、値を 2 倍し、本剤の投与を受けていない男性の正常範囲と比較すること。この調整によって PSA 定量法の感度および特異性を保ち、前立腺癌の検出能を維持できる。Avodart 投与中にみられた PSA 濃度の持続的上昇は、どんなものでも、Avodart 服薬の非遵守も考慮に含めて、慎重に評価すること。

血清 PSA 濃度は、治療中止後 6 ヶ月以内にベースラインに戻る。総 PSA 濃度と遊離型 PSA 濃度の比は Avodart の影響下でも一定である。臨床医が Avodart 投与中の患者において、前立腺癌の検出のために遊離 PSA 比を使用する場合には、調整は不要である。

4.5. 他の薬剤との相互作用およびその他の相互作用

デュタステリドによる治療中の血清 PSA 濃度低下に関する情報と前立腺癌検出に関するガイドランスについては、「4.4」の項を参照すること。

デュタステリドの薬物動態に対する他の薬剤の影響

CYP3A4 および P-糖蛋白阻害剤との併用：

デュタステリドは主に代謝によって消失する。*in vitro* 試験は、本剤が CYP3A4 および CYP3A5 で代謝されることを示しているが、強力な CYP3A4 阻害剤を用いた正式な相互作用試験は実施されていない。しかしながら、母集団薬物動態試験において、血清デュタステリド濃度はベラパミルまたはジルチアゼム（中等度に CYP3A4 および P-糖蛋白質を阻害する薬剤）を併用投与した少数の患者で、他の患者より平均してそれぞれ 1.6～1.8 倍高かった。

デュタステリドと強力な CYP3A4 阻害剤（例えば、リトナビル、インジナビル、ネファゾドン、イトラコナゾール、ケトコナゾール経口投与）との長期併用投与は、血清デュタステリド濃度を上昇させる可能性がある。デュタステリド曝露量が増加しても、5 α 還元酵素がさらに阻害される可能性はない。しかしながら、副作用が認められた場合は、デュタステリド投与回数の減少を考慮すること。酵素阻害の場合には長い半減期がさらに延長する可能性があり、新たに定常状態に達するまでに 6 ヶ月以上の併用療法を要する可能性があることに注意すること。

デュタステリド 5mg を単回投与した 1 時間後にコレステラミン 12g を投与しても、デュタステリドの薬物動態に影響はなかった。

他の薬剤の薬物動態に対するデュタステリドの影響

デュタステリドは、ワルファリンおよびジゴキシンの薬物動態に影響を及ぼさない。これは、デュタステリドが CYP2C9 または P-糖蛋白質を阻害/誘導しないことを示している。*in vitro* の相互作用試験は、デュタステリドが CYP1A2、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 および CYP3A4 を阻害しないことを示している。

健康成人を対象とした 2 週間の小規模な試験（N=24）では、デュタステリド（0.5mg/日）はタムスロシンおよびテラゾシンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。本試験では薬力学的相互作用の徴候も認められなかった。

4.6. 妊婦および授乳婦

女性への Avodart の投与は禁忌である。

受胎能

デュタステリドが健康成人の精液特性に及ぼす影響（精子数、精液量および精子運動性の減少）が報告されている（「5.1」の項参照）。男性の受胎能を減少させる可能性は否定できない。

妊娠

他の 5 α 還元酵素と同様、デュタステリドはテストステロンからジヒドロテストステロンへの変換を阻害し、男性胎児を妊娠中の女性に投与された場合は、胎児の外部生殖器の発達を阻害する可能性がある（「4.4」の項参照）。Avodart 0.5mg/日を投与された被験者の精液からは、少量のデュタステリドが回収された。動物試験の結果から、母体が Avodart 投与患者の精液に曝露されても、男性胎児が有害な影響を受ける可能性は低い（そのリスクは妊娠初期 16 週に最大となる）。しかしながら、すべての 5 α 還元酵素と同様、患者の配偶者が妊娠しているかまたはその可能性があれば、コンドームを使用して配偶者が精液に曝露されないようにすることが望ましい。

授乳婦

デュタステリドがヒト母乳中に移行するかは不明である。

4.7. 自動車の運転能力および機械の操作能力に対する影響

デュタステリドの薬力学的特性に基づき、デュタステリドの投与は自動車の運転能力および機械の操作能力に影響を与えないと予想される。

4.8. 副作用

Avodart 単独療法

2 年間の第Ⅲ相プラセボ対照試験において、デュタステリドを投与された 2167 例の約 19% が治療 1 年目に副作用を発現した。大部分が軽度から中等度で、生殖器系の事象であった。2 年間の非盲検での延長期間においてみられた副作用の種類に変化はみられなかった。

以下の表は、比較臨床試験と市販後からの副作用を示している。臨床試験からの有害事象については、治験責任医師により薬剤との関連があると判断された事象（発現頻度 1%以上）で、デュタステリドを投与された患者において、治療 1 年目にプラセボより高い発現頻度で報告されたものについて示した。市販後の有害事象については、自発報告であるため、正確な発現頻度は不明である：

器官別大分類	副作用名	臨床試験での発現頻度	
		治療 1 年目の発現頻度 (n=2167)	治療 2 年目の発現頻度 (n=1744)
生殖系および乳房障害	インポテンス	6.0%	1.7%
	リビドー減退	3.7%	0.6%
	射精障害	1.8%	0.5%
	乳房障害（乳房腫大、乳房圧痛を含む）	1.3%	1.3%
免疫系障害	発疹、そう痒症、蕁麻疹、限局性浮腫、および血管浮腫等の過敏症反応	市販後データから推定した発現頻度	
		不明	

Avodart と α 遮断薬であるタムスロシンとの併用療法

デュタステリド 0.5mg (n=1623) とタムスロシン 0.4mg (n=1611) の単独療法および併用療法 (n=1610) を比較した CombAT 試験の 2 年間のデータでは、治験責任医師により薬剤と

の関連があると判断された有害事象の治療 1 年目と 2 年目の発現頻度はそれぞれ、デュタステリド/タムスロシン併用療法で 22%、5%、デュタステリド単独療法で 14%、5%、タムスロシン単独療法で 13%、4%であった。併用療法で治療 1 年目の有害事象の頻度が高かったのは、このグループでは生殖系障害、特に射精障害の発現頻度が高かったためである。

以下は、CombAT 試験の 2 年目までのデータの解析結果において、治療 1 年目の発現頻度が 1%以上の治験責任医師により薬剤との関連があると判断された有害事象である：これらの事象の治療 1 年目および 2 年目の発現頻度を下表に示す。

器官別大分類	副作用名	治療 1 年目の発現頻度			治療 2 年目の発現頻度		
		デュタステリド+タムスロシン (n=1610)	デュタステリド (n=1623)	タムスロシン (n=1611)	デュタステリド+タムスロシン (n=1424)	デュタステリド (n=1457)	タムスロシン (n=1468)
生殖系および乳房障害、精神障害および臨床検査	インポテンス	6.5%	4.9%	3.3%	1.1%	1.3%	0.7%
	リビドー減退	5.2%	3.8%	2.5%	0.4%	0.9%	0.6%
	射精障害	8.9%	1.6%	2.7%	0.5%	0.3%	0.5%
	乳房障害 (乳房腫大、乳房圧痛を含む)	2.0%	1.8%	0.8%	0.9%	1.2%	0.3%
神経系障害	浮動性めまい	1.4%	0.6%	1.3%	0.2%	0.1%	0.4%

4.9. 過量投与

健康被験者を対象とした試験において、最高 1 回 40mg/日（治療用量の 80 倍）までのデュタステリドを 7 日間反復投与したところ、安全性上の重大な懸念は示されなかった。5mg/日を 6 ヶ月間投与した臨床試験においても、0.5mg（治療用量）投与時にみられた有害事象以外の事象は認められなかった。Avodart に対する特異的な解毒剤はない。したがって、過量投与が疑われる場合は必要に応じて対症療法および支持療法を行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類：テストステロン-5 α 還元酵素阻害剤

ATC コード：G04C B02

デュタステリドは、テストステロンから 5 α -DHT への変換に関与する 5 α 還元酵素の 1 型および 2 型両アイソザイムを阻害して、循環血中ジヒドロテストステロン（DHT）濃度を低下させる。

Avodart 単独療法

DHT/テストステロンに対する影響：

Avodart の連日投与が DHT 減少に及ぼす効果は用量依存性で、1 または 2 週間以内に認められる（それぞれ、85%および 90%減少）。デュタステリド 0.5mg/日を投与した BPH 患者で

は、血清 DHT 減少率の中央値が 1 年後に 94%、2 年後に 93%で、血清テストステロン増加率の中央値は 1 年後も 2 年後も 19%であった。

前立腺容積に対する影響：

治療開始 1 ヶ月後には前立腺容積の有意な減少がみられ、減少は 24 ヶ月目まで持続した ($p<0.001$)。12 ヶ月目における全前立腺容積の平均減少は、プラセボ群の 0.5% (ベースライン時の 54.0mL から 53.7mL) に比して、Avodart 群では 23.6% (ベースライン時の 54.9mL から 42.1mL) であった。また、前立腺移行帯でも 1 ヶ月後には有意な減少 ($p<0.001$) が生じ、24 ヶ月目まで持続した。12 ヶ月目の前立腺移行帯容積は、プラセボ群での平均増加 7.9% (ベースライン時の 26.8mL から 27.5mL) に比して、Avodart 群では平均減少 17.8% (ベースライン時の 26.8mL から 21.4mL) を示した。最初の 2 年間の二重盲検期間にみられた前立腺容積の減少は、その後の 2 年間の非盲検での延長試験においても維持された。前立腺の大きさの縮小は症状の改善を導くものであり、AUR および BPH 関連手術のリスク軽減をもたらす。

臨床試験

2 年間の多国間多施設プラセボ対照二重盲検有効性試験の主要な 3 試験において、中等度から重度の BPH 症状を呈する男性で、前立腺体積 30mL 以上であり、PSA 値が 1.5~10ng/mL の範囲内にある被験者 4325 例を対象として、Avodart 0.5mg/日またはプラセボを評価した。本試験はその後非盲検で 4 年間まで継続され、デュタステリドを投与された被験者は引き続き 0.5mg/日を投与された。最初にプラセボ群に無作為化された患者の 37%、デュタステリド群に無作為化された患者の 40%が試験を延長した。試験を延長した 2340 例の多く (71%) が 2 年間の非盲検での追加治療を完了した。

最も重要な臨床有効性パラメータは、米国泌尿器科学会症状指数 (AUA-SI)、最大尿流率 (Q_{max}) および急性尿閉発症率と BPH 関連手術の施行率であった。

AUA-SI は、BPH 関連症状に関する 7 項目の質問票で、最高スコアは 35 点である。ベースライン時の平均スコアは約 17 点であった。6 ヶ月、1 年および 2 年の治療後、プラセボ群の平均改善がそれぞれ 2.5 点、2.5 点および 2.3 点であったのに対し、Avodart 群ではそれぞれ 3.2 点、3.8 点および 4.5 点改善した。両投与群間の差は統計学的に有意であった。最初の 2 年間の二重盲検期間にみられた AUA-SI の改善は、その後の 2 年間の非盲検での延長試験においても維持された。

Q_{max} (最大尿流率)

上記試験におけるベースライン時の Q_{max} 平均値は約 10mL/秒 (Q_{max} 正常値>15mL/秒) であった。1 年および 2 年の治療後、尿流率の改善はプラセボ群ではそれぞれ 0.8mL/秒および 0.9mL/秒で、Avodart 群ではそれぞれ 1.7mL/秒および 2.0mL/秒であった。両投与群間の差は 1 ヶ月目から 24 ヶ月目まで統計学的に有意であった。最初の 2 年間の二重盲検期間にみられた最大尿流率の増加は、その後の 2 年間の非盲検での延長試験においても維持された。

急性尿閉および外科的治療

2年間治療した後の AUR 発症率は、プラセボ群で 4.2%であったのに対して、Avodart 群では 1.8%（リスク軽減 57%）であった。この差は統計学的に有意であり、1 例の AUR を回避するためには 42 例の患者 (95%CI 30~73) を 2 年間治療する必要があることを意味している。

2年後の BPH 関連手術の施行率はプラセボ群で 4.1%、Avodart 群では 2.2%（リスク軽減 48%）であった。この差は統計学的に有意であり、1 例の外科的治療を回避するためには 51 例の患者（95%CI 33~109）を 2 年間治療する必要があることを意味している。

毛髪分布

第Ⅲ相試験では毛髪分布に対するデュタステリドの影響は正式に検討されなかったが、5 α 還元酵素阻害剤は脱毛を減少させる可能性があり、男性型脱毛（アンドロゲンによる脱毛症）のある被験者において発毛を誘発する可能性もある。

甲状腺機能

健康成人を対象として 1 年間行った試験において甲状腺機能が評価された。遊離チロキシン濃度はデュタステリド投与下でも安定していたが、TSH 濃度は 1 年の治療終了時にプラセボに比して軽度上昇（0.4MCIU/mL まで）した。しかしながら、TSH 濃度はばらつきがある上、TSH 変動の中央値（1.4~1.9MCIU/mL）は正常範囲（0.5~5.6MCIU/mL）内であり、遊離チロキシン濃度も正常範囲内で安定していて、プラセボ群とデュタステリド群で同様であったため、TSH の変化は臨床的に重要でないと判断された。すべての臨床試験において、デュタステリドが甲状腺機能に悪影響を及ぼすという証拠は認められなかった。

乳房の新生物

2 年間の臨床試験において、3374 患者・年のデュタステリドの投与経験が得られており、非盲検での 2 年間の継続試験への登録時に、デュタステリド群の 2 例、プラセボ群の 1 例で乳癌が報告された。

しかしながら、乳癌とデュタステリドとの因果関係は不明である。

男性の受胎能への影響

18~52 歳の健康成人（デュタステリド群：27 例、プラセボ群：23 例）を対象に、52 週間の治療期間および 24 週間の治療後追跡期間を通じて、デュタステリド 0.5mg/日が精液特性に及ぼす影響を検討した。投与 52 週における総精子数、精液量および精子運動性のベースラインからの平均減少率（プラセボ群のベースラインからの変化で調整）は、それぞれ 23%、26% および 18%であった。精子濃度および精子形態への影響は認められなかった。24 週間の追跡期間後における、デュタステリド群の総精子数の平均減少率は、ベースラインから 23%減少のままであった。いずれの評価時期においても、すべての精液パラメータの平均値は正常範囲であり、事前に規定していた臨床的に有意な変動（30%）には該当しなかったが、デュタステリド群の 2 例において、52 週目にベースラインから 90%を超える精子数の減少が認められ、追跡 24 週目には軽快した。男性の受胎能を減少させる可能性は否定できない。

Avodart と α 遮断薬であるタムスロシンとの併用

BPH の中等度から重度の症状を呈し、前立腺容積が 30mL 以上で PSA 値が 1.5~10ng/mL の男性被験者を対象とした多国間多施設二重盲検並行群間試験において、Avodart 0.5mg/日 (n=1623)、タムスロシン 0.4mg/日 (n=1611) および Avodart 0.5mg+タムスロシン 0.4mg の併用療法 (n=1610) が評価された。被験者の約 52% が 5 α 還元酵素阻害剤あるいは α 遮断薬の前治療歴を有していた。最初の 2 年間の治療期間中に評価された主要評価項目は、国際前立腺症状スコア (IPSS)、最大尿流率 (Qmax) および前立腺容積の変化であった。IPSS は AUA-SI に QOL の質問を追加した 8 項目からなる手法である。

2 年間の治療成績は以下のとおりである；

パラメータ	時期	併用療法	Avodart	タムスロシン
IPSS (点)	[ベースライン] 24 ヶ月目 (ベースライン からの変化)	[16.6] -6.2	[16.4] -4.9 ^a	[16.4] -4.3 ^b
Qmax (mL/秒)	[ベースライン] 24 ヶ月目 (ベースライン からの変化)	[10.9] 2.4	[10.6] 1.9 ^{c*}	[10.7] 0.9 ^{d*}
前立腺容積	[ベースライン] (mL) 24 ヶ月目 (ベースライン からの変化率: %)	[54.7] -26.9	[54.6] -28.0	[55.8] 0.0 [*]
前立腺移行領域	[ベースライン] (mL) 24 ヶ月目 (ベースライン からの変化率: %)	[27.7] -23.4	[30.3] -22.8	[30.5] 8.8 [*]
BPH Impact Index (BII) (点)	[ベースライン] 24 ヶ月目 (ベースライン からの変化)	[5.3] -2.1	[5.3] -1.7 [*]	[5.3] -1.5 [*]
IPSS 質問 8 (BPH に関連した 健康状態)	[ベースライン] 24 ヶ月目 (ベースライン からの変化)	[3.6] -1.4	[3.6] -1.1 [*]	[3.6] -1.1 [*]

a. 併用療法は Avodart に対して、3 ヶ月目から有意差 ($p<0.001$) を示した。

b. 併用療法はタムスロシンに対して、9 ヶ月目から有意差 ($p<0.001$) を示した。

c. 併用療法は Avodart に対して、6 ヶ月目から有意差 ($p\leq 0.006$) を示した。

d. 併用療法はタムスロシンに対して、6 ヶ月目から有意差 ($p<0.001$) を示した。

* $p<0.01$

5.2. 薬物動態学的特性

吸収

0.5mg のデュタステリド単回経口投与後、デュタステリドの最高血清濃度到達時間は 1~3 時間である。絶対的バイオアベイラビリティは約 60% である。デュタステリドのバイオアベイラビリティは食事の影響を受けない。

分布

デュタステリドは広く分布し (300~500L)、血漿蛋白と高い比率 (>99.5%) で結合する。連日投与後、血清デュタステリド濃度は 1 ヶ月後に定常状態での濃度の 65% に達し、3 ヶ月後に約 90% に達する。

0.5mg を 1 日 1 回 6 ヶ月間投与した後に定常状態での血清中濃度 (Css) 約 40ng/mL に到達する。血清から精液に分配されるデュタステリドは平均 11.5%である。

消失

デュタステリドは *in vivo* で大部分が代謝される。*in vitro* ではデュタステリドはチトクローム P450 3A4 および 3A5 によって代謝され、3 種類のモノヒドロ化代謝物と 1 種類のジヒドロ化代謝物が生成される。

0.5mg/日のデュタステリドを定常状態に達するまで経口投与した場合、投与量の 1.0~15.4% (平均 5.4%) が未変化体として糞中に排泄される。残りは、デュタステリド類縁物質の各々 39%、21%、7%および 7%を占める 4 種類の主要代謝物と 6 種類のマイナーな代謝物として糞中に排泄される (各々 5%未満)。ヒト尿中にはごく微量の未変化体 (用量の 0.1%未満) しか検出されなかった。

デュタステリドの消失は用量依存性で、その過程は同時に 2 通りの消失経路によって説明される。一方は臨床濃度で飽和されるが、もう一方は飽和されない。デュタステリドは血清中濃度が低い (3ng/mL 未満) 場合、濃度依存性消失経路および濃度非依存性の双方の消失経路で急速に除去される。5mg 以下の単回投与は、急速なクリアランスの証拠および 3~9 日の短い半減期を示した。

0.5mg/日反復投与したときの治療濃度では、より緩徐な線形の消失経路が優位であり、半減期は約 3~5 週間となる。

高齢者

24~87 歳の健康成人被験者 36 例を対象として、5mg のデュタステリド単回投与後にデュタステリドの薬物動態を評価した。デュタステリドの曝露量に対して年齢の有意な影響は認められなかったが、半減期は 50 歳未満の男性の方が短かった。なお、50~69 歳と 70 歳以上の年齢群を比較したが、半減期に統計学的な差は認められなかった。

腎障害

腎障害がデュタステリドの薬物動態に及ぼす影響は検討されていない。しかしながら、定常状態におけるデュタステリド 0.5mg 投与でヒト尿中には 0.1%未満しか排泄されないため、腎障害を有する患者でも血漿中デュタステリド濃度の臨床的に有意な上昇はないと予想される (「4.2」の項参照)。

肝障害

肝障害がデュタステリドの薬物動態に及ぼす影響は検討されていない (「4.3」の項参照)。デュタステリドはおもに肝代謝によって消失するため、肝障害を有する患者では血漿中デュタステリド濃度が上昇し、デュタステリドの半減期は延長すると予想される (「4.2」および「4.4」の項参照)。

5.3. 前臨床試験の安全性データ

現行の一般毒性、遺伝毒性およびがん原性試験においては、特にヒトへの危険性は示されなかった。

雄ラットの生殖毒性試験では、前立腺および精囊の重量減少、付属生殖腺からの分泌減少、受胎率の低下（デュタステリドの薬理作用による）が認められた。これらの所見の臨床的関連性は不明である。

他の 5α 還元酵素阻害剤と同様に妊娠期間中にデュタステリドを投与した場合、ラットおよびウサギで雄性胎児の雌性化が認められている。デュタステリドを投与した雄ラットと交配させた雌ラットでは、血中にデュタステリドが検出された。一方、霊長類を対象としてデュタステリドを妊娠期間中に投与したが、ヒト精液に移行する可能性がある量を十分に上回る血中曝露量でも雄胎児の雌性化は認められなかった。したがって、精液からデュタステリドが移行する事により、雄胎児が悪影響を受ける可能性はないと考えられた。

6. 製剤学的事項

6.1. 添加物の一覧

カプセルの内容物：

カプリル酸/カプリン酸のモノグリセリドおよびジグリセリド

ブチル化ヒドロキシトルエン（E321）

カプセル殻：

ゼラチン

グリセロール

二酸化チタン（E171）

黄色酸化鉄（E172）

中鎖トリグリセリド

レシチン

着色料として赤色酸化鉄（E172）を含む赤色印刷インク、フタル酸ポリ酢酸ビニル、プロピレングリコールおよびマクロゴール 400

6.2. 配合禁忌

該当なし

6.3. 保存期限

4 年間

6.4. 保存上の特別な注意

30°C 以上で保存してはならない。

6.5. 容器の性質及び内容

10 ソフトゼラチンカプセル入りの不透明な PVC/PVDC フィルムのプリスター包装で、10、30、60 および 90 カプセル入り容器に梱包。すべての梱包サイズが販売されるわけではない。

6.6. 使用および取扱いに関する注意事項

デュタステリドは経皮吸収されるため、内容物の漏れたカプセルに接触しないようにすること。漏れたカプセルに触れてしまった場合は、接触部位を速やかに石鹸および水で洗い流すこと（「4.4」の項参照）。

未使用の製品および廃棄品は地域の規則に従って廃棄すること。

7. 医薬品市販承認取得者

GlaxoSmithKline UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
United Kingdom

Trading as:

GlaxoSmithKline UK Ltd
Stockley Park West
Uxbridge
Middlesex,
UB11 1BT

8. 医薬品市販承認番号

19494/0006

9. 最初の市販承認日/承認更新日

2003 年 1 月 17 日/2008 年 2 月 13 日

10. 本文の（部分）改訂日

2008 年 8 月 14 日

Active Name: Dutasteride

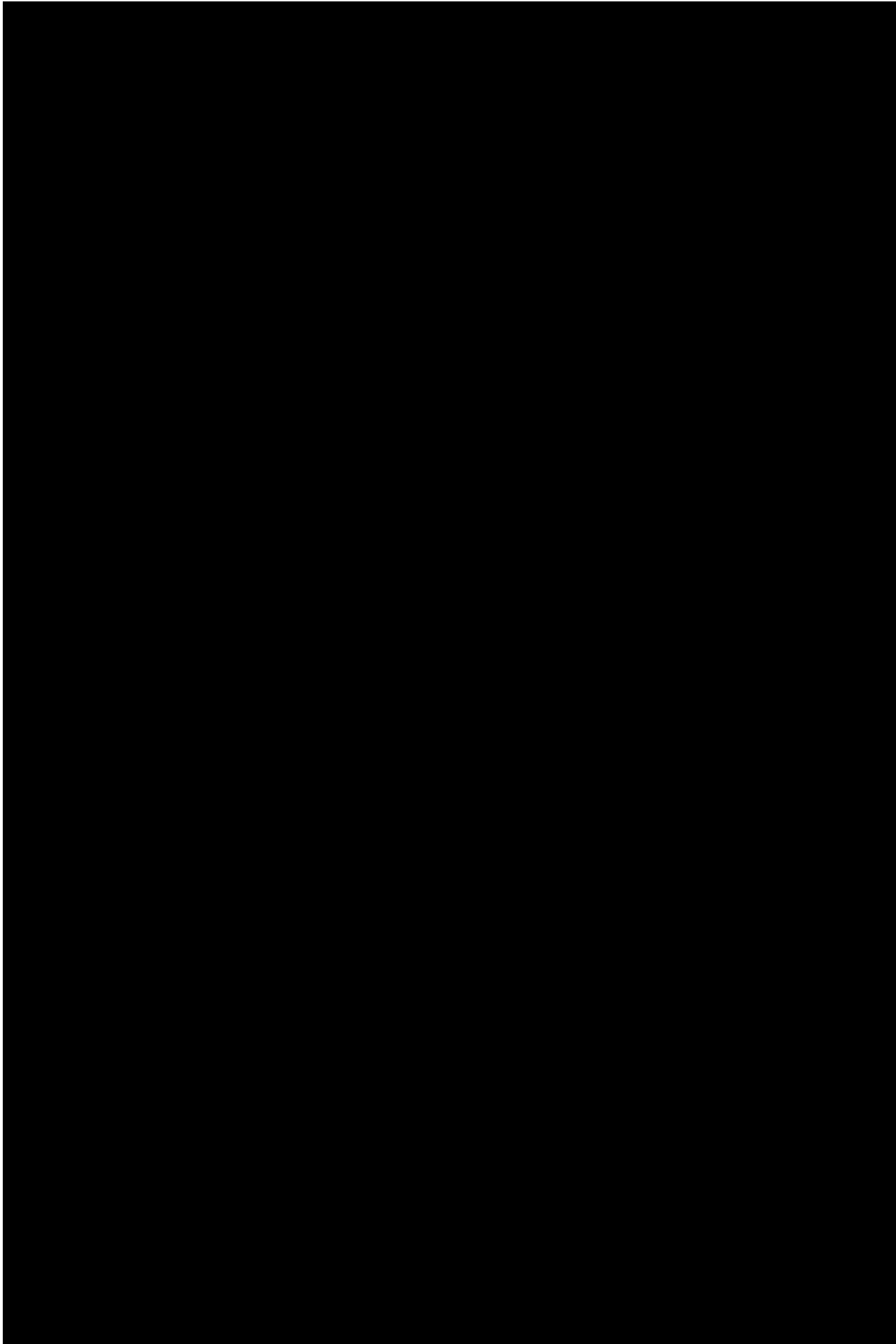
Version Number:

Version Date:



GLOBAL DATASHEET

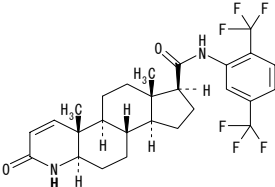
Dutasteride



1.7. 同種同効品一覧表

本剤と同種同効の 5 α 還元酵素阻害薬はフィナステリド（XXXXXXXXXX）およびXXXXXXXXXX）であるが、本邦においては前立腺肥大症の効能は取得していない。したがって、同種同効品としては、抗アンドロゲン薬で前立腺肥大症の効能を有するクロルマジノン酢酸エステル（XXXXXXXXXX）およびXXXXXXXXXX）および α_1 受容体遮断薬で前立腺肥大症に伴う排尿障害の効能を有するタムスロシン塩酸塩（XXXXXXXXXX）およびXXXXXXXXXX）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを、本剤と対比してそれぞれ表 1.7-1 および表 1.7-2 に示す。

表 1.7-1 同種同効品の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などの比較表（その1）

一般名	デュタステリド	クロルマジノン酢酸エステル
販売名 (会社名)	アボルブカプセル 0.5mg (グラクソ・スミスクライン株式会社)	
承認 年月日	—	
再審査 再評価	— —	
規制区分	—	
化学 構造式		
剤型及び 含量	1 カプセル中にデュタステリド 0.5mg を含有	
効能 ・ 効果	前立腺肥大症 効能・効果に関連する使用上の注意 前立腺が肥大していない患者における有効性及び安全性は確認されていない（「臨床成績」の項参照）。	
用法 ・ 用量	通常、成人にはデュタステリドとして1回 0.5mg を1日1回経口投与する。 用法・用量に関連する使用上の注意 (1)カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合があるので、カプセルは嚙んだり開けたりせずにそのまま飲み込むこと。 (2)投与開始初期に改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常6ヵ月間の治療が必要である。	

(続く)

一般名	デュタステリド	クロルマジノン酢酸エステル
使用上の注意	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1)本剤の成分及び他の5α還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)女性〔「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (3)小児等〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕 (4)重度の肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある（「慎重投与」の項参照）。〕 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝され、半減期は約3～5週間である。肝機能障害のある患者に投与した場合の薬物動態は検討されていない（「薬物動態」の項参照）。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと（「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦への投与」及び「小児等への投与」の項参照）。 (2) 本剤投与前に直腸診や他の前立腺癌の検査を実施すること。また、本剤投与中においても定期的にこれらの検査を実施すること。 (3) 本剤は、血清前立腺特異抗原（PSA）に影響を与えるので、以下の点に注意すること。 1) PSA 値は、前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標である。一般に、PSA 値が基準値（通常、4.0ng/mL）以上の場合には、更なる評価が必要となり、前立腺生検の実施を考慮に入れる必要がある。なお、本剤投与中の患者で、本剤投与前の PSA 値が基準値未満であっても、前立腺癌の診断を除外しないように注意すること。	

（続く）

一般名	デュタステリド	クロルマジノン酢酸エステル						
使用上の注意	2) 本剤は、前立腺癌の存在下であっても、投与 6 ヶ月後に PSA 値を約 50%減少させる。したがって、本剤を 6 ヶ月以上投与している患者の PSA 値を評価する際には、測定値を 2 倍した値を目安として基準値と比較すること。なお、PSA 値は、本剤投与中止後 6 ヶ月以内に本剤投与開始前の値に戻る。 3) 本剤投与中における PSA 値の持続的増加に対しては、本剤の服薬不遵守を考慮に含め、注意して評価すること。 4) 本剤投与中において、free/total PSA 比は一定に維持されるので、前立腺癌のスクリーニングの目的で% free PSA を使用する場合には、測定値の調整は不要である。 3. 相互作用 本剤は、主として CYP3A4 で代謝される（「薬物動態」の項参照）。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等</td><td>これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。						

(続く)

一般名	デュタステリド			クロルマジノン酢酸エステル
使用上の注意	4. 副作用 国内臨床試験において、調査症例 403 例中 44 例（10.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全 13 例（3.2%）、リビドー減退 7 例（1.7%）、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）6 例（1.5%）であった（承認時）。 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			
		1%以上 1%	未満	
	過敏症		蕁麻疹	
	精神障害	リビドー減退		
	生殖系及び乳房障害	勃起不全、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）	射精障害	
注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 注 2) 海外での頻度：0.01%未満				

(続く)

一般名	デュタステリド	クロルマジノン酢酸エステル
使用上の注意		

(続く)

一般名	デュタステリド	クロルマジノン酢酸エステル
使用上の注意		

(続く)

一般名	デュタステリド	クロルマジノン酢酸エステル
使用上の注意		

(続く)

一般名	デュタステリド	クロルマジノン酢酸エステル
使用上の注意	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 女性には投与しないこと。〔ラット及びウサギにデュタステリドを経口投与した結果、雄胎児の外生殖器の雌性化がみられ、本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性が示唆された。〕 (2) 本剤が乳汁中に移行するかは不明である。 6. 小児等への投与 小児等には投与しないこと。〔小児等に対する適応はなく、安全性及び有効性は確立されていない。〕	

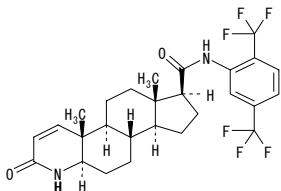
(続く)

一般名	デュタステリド	クロルマジノン酢酸エステル
使用上の注意	7. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 8. その他の注意 (1) 海外臨床試験において、18～52 歳の健康成人（本剤群：27 例、プラセボ群：23 例）を対象に、52 週間の投与期間及び 24 週間の投与後追跡期間を通して、本剤 0.5mg/日の精液特性に対する影響を評価した。投与 52 週目における総精子数、精液量及び精子運動率の投与前値からの平均減少率（プラセボ群の投与前値からの変化で調整）は、それぞれ 23%、26%、18%であり、精子濃度及び精子形態への影響は認められなかった。本剤群における総精子数の投与前値からの平均減少率は、24 週間の追跡期間後においても 23%のままであった。しかしながら、いずれの評価時期においても、全ての精液パラメータの平均値は正常範囲内であり、事前に規定した臨床的に重要な変動（30%）には至らなかった。また、本剤群の 2 例において、投与 52 週目に投与前値から 90%を超える精子数の減少が認められたが、追跡 24 週目には軽快した。本剤の精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義をもつかは不明である。 (2) アカゲザルの器官形成期にデュタステリドを 2010ng/匹/日まで静脈内投与した結果、2010ng/匹/日群（本剤を服用した男性の精液 5mL を介して 100%吸収されると仮定した場合に、体重 50kg の女性が曝露される推定最大曝露量の 186 倍に相当する）の雌胎児 1 例に、本薬投与との関連性は不明であるが、卵巣・卵管の不均衡発達が認められた。	

(続く)

一般名	デュタステリド	クロルマジノン酢酸エステル
使用上の注意	(3) ラットのがん原性試験において、高用量（臨床用量における曝露量の約 141 倍）投与時に精巣間細胞腫の増加がみられた。しかしながら、精巣間細胞腫及び過形成の発現に起因するラットの内分泌機構のヒトへの外挿性が低いことから、ヒトに精巣間細胞腫を発現させる危険性は低いと考えられている。なお、マウスのがん原性試験においては、デュタステリドに関連すると考えられる腫瘍の発生は認められなかった。 (4) デュタステリドと男性乳がんの発現との関連性は不明である。なお、2～4 年間の海外臨床試験（4325 例）において 3 例の乳がんが報告された。このうち、デュタステリドが投与された症例では 2 例（曝露期間 10 週間、11 ヶ月）、プラセボのみが投与された症例では 1 例報告されている。国内臨床試験での報告はない。	
参照した添付文書	—	
備考	—	

表 1.7-2 同種同効品の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などの比較表（その2）

一般名	デュタステリド	タムスロシン塩酸塩
販売名 (会社名)	アボルブカプセル 0.5mg (グラクソ・スミスクライン株式会社)	
承認 年月日	—	
再審査 再評価	— —	
規制区分	—	
化学 構造式		
剤型及び 含量	1 カプセル中にデュタステリド 0.5mg を含有	
効能 ・効果	前立腺肥大症 効能・効果に関連する使用上の注意 前立腺が肥大していない患者における有効性及び安全性は確認されていない（「臨床成績」の項参照）。	
用法 ・用量	通常、成人にはデュタステリドとして1回 0.5mg を1日1回経口投与する。 用法・用量に関連する使用上の注意 (1)カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合があるので、カプセルは嚥んだり開けたりせずにそのまま飲み込むこと。 (2)投与開始初期に改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常6ヵ月間の治療が必要である。	

(続く)

一般名	デュタステリド	タムスロシン塩酸塩
使用上の注意	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1)本剤の成分及び他の5α還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)女性〔「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕 (3)小児等〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕 (4)重度の肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある（「慎重投与」の項参照）。〕 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝され、半減期は約3～5週間である。肝機能障害のある患者に投与した場合の薬物動態は検討されていない（「薬物動態」の項参照）。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと（「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦への投与」及び「小児等への投与」の項参照）。 (2) 本剤投与前に直腸診や他の前立腺癌の検査を実施すること。また、本剤投与中においても定期的にこれらの検査を実施すること。 (3) 本剤は、血清前立腺特異抗原（PSA）に影響を与えるので、以下の点に注意すること。 1) PSA値は、前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標である。一般に、PSA値が基準値（通常、4.0ng/mL）以上の場	

（続く）

一般名	デュタステリド	タムスロシン塩酸塩						
使用上の注意	合には、更なる評価が必要となり、前立腺生検の実施を考慮に入れる必要がある。なお、本剤投与中の患者で、本剤投与前の PSA 値が基準値未満であっても、前立腺癌の診断を除外しないように注意すること。 2) 本剤は、前立腺癌の存在下であっても、投与 6 ヶ月後に PSA 値を約 50%減少させる。したがって、本剤を 6 ヶ月以上投与している患者の PSA 値を評価する際には、測定値を 2 倍した値を目安として基準値と比較すること。なお、PSA 値は、本剤投与中止後 6 ヶ月以内に本剤投与開始前の値に戻る。 3) 本剤投与中における PSA 値の持続的増加に対しては、本剤の服薬不遵守を考慮に含め、注意して評価すること。 4) 本剤投与中において、free/total PSA 比は一定に維持されるので、前立腺癌のスクリーニングの目的で% free PSA を使用する場合には、測定値の調整は不要である。 3. 相互作用 本剤は、主として CYP3A4 で代謝される。（「薬物動態」の項参照）。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等</td><td>これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。						

(続く)

一般名	デュタステリド			タムスロシン塩酸塩
使用上の注意	4. 副作用 国内臨床試験において、調査症例 403 例中 44 例（10.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全 13 例（3.2%）、リビドー減退 7 例（1.7%）、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）6 例（1.5%）であった（承認時）。 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			
		1%以上 1%	未満	
	過敏症		蕁麻疹	
	精神障害	リビドー減退		
	生殖系及び乳房障害	勃起不全、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）	射精障害	
注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 注 2) 海外での頻度：0.01%未満				

(続く)

一般名	デュタステリド	タムスロシン塩酸塩
使用上の注意	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 女性には投与しないこと。〔ラット及びウサギにデュタステリドを経口投与した結果、雄胎児の外生殖器の雌性化がみられ、本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性が示唆された。〕 (2) 本剤が乳汁中に移行するかは不明である。 6. 小児等への投与 小児等には投与しないこと。〔小児等に対する適応はなく、安全性及び有効性は確立されていない。〕	

(続く)

一般名	デュタステリド	タムスロシン塩酸塩
使用上の注意	7. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 8. その他の注意 (1) 海外臨床試験において、18～52 歳の健康成人（本剤群：27 例、プラセボ群：23 例）を対象に、52 週間の投与期間及び 24 週間の投与後追跡期間を通して、本剤 0.5mg/日の精液特性に対する影響を評価した。投与 52 週目における総精子数、精液量及び精子運動率の投与前値からの平均減少率（プラセボ群の投与前値からの変化で調整）は、それぞれ 23%、26%、18%であり、精子濃度及び精子形態への影響は認められなかった。本剤群における総精子数の投与前値からの平均減少率は、24 週間の追跡期間後においても 23%のままであった。しかしながら、いずれの評価時期においても、全ての精液パラメータの平均値は正常範囲内であり、事前に規定した臨床上に重要な変動（30%）には至らなかった。また、本剤群の 2 例において、投与 52 週目に投与前値から 90%を超える精子数の減少が認められたが、追跡 24 週目には軽快した。本剤の精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義をもつかは不明である。	

(続く)

一般名	デュタステリド	タムスロシン塩酸塩
使用上の注意	(2) アカゲザルの器官形成期にデュタステリドを 2010ng/匹/日で静脈内投与した結果、2010ng/匹/日群（本剤を服用した男性の精液 5mL を介して 100%吸収されると仮定した場合に、体重 50kg の女性が曝露される推定最大曝露量の 186 倍に相当する）の雌胎児 1 例に、本薬投与との関連性は不明であるが、卵巣・卵管の不均衡発達が認められた。 (3) ラットのがん原性試験において、高用量（臨床用量における曝露量の約 141 倍）投与時に精巣間細胞腫の増加がみられた。しかしながら、精巣間細胞腫及び過形成の発現に起因するラットの内分泌機構のヒトへの外挿性が低いことから、ヒトに精巣間細胞腫を発現させる危険性は低いと考えられている。なお、マウスのがん原性試験においては、デュタステリドに関連すると考えられる腫瘍の発生は認められなかった。 (4) デュタステリドと男性乳がんの発現との関連性は不明である。なお、2～4 年間の海外臨床試験（4325 例）において 3 例の乳がんが報告された。このうち、デュタステリドが投与された症例では 2 例（曝露期間 10 週間、11 ヶ月）、プラセボのみが投与された症例では 1 例報告されている。国内臨床試験での報告はない。	
参照した添付文書	—	
備考	—	

1.8. 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

1.8.2 効能・効果及びその設定根拠

1.8.3 用法・用量及びその設定根拠

1.8.4 使用上の注意（案）およびその設定根拠

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号

5α 還元酵素阻害薬
前立腺肥大症治療薬

アボルブ®カプセル 0.5mg

Avolve® Capsules 0.5mg

デュタステリドカプセル

規制区分：

貯 法：室温保存（光及び湿気を避けるため、PTP 包装のまま保存すること）

使用期限：包装に表示

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2001 年 11 月

【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1)本剤の成分及び他の 5α 還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)女性〔「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (3)小児等〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕
- (4)重度の肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある（「慎重投与」の項参照）。〕

【組成・性状】

1. 組成

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

2. 性状

本剤は淡黄色不透明の長楕円形の軟カプセル剤であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

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

【効能・効果】

前立腺肥大症

効能・効果に関連する使用上の注意

前立腺が肥大していない患者における有効性及び安全性は確認されていない（「臨床成績」の項参照）。

【用法・用量】

通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1)カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合があるので、カプセルは嚥下し開けたりせずにそのまま飲み込むこと。
- (2)投与開始初期に改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常 6 ヶ月間の治療が必要である。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと（「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」の項参照）。
- (2)本剤投与前に直腸診や他の前立腺癌の検査を実施すること。また、本剤投与中においても定期的にこれらの検査を実施すること。
- (3)本剤は、血清前立腺特異抗原(PSA)に影響を与えるので、以下の点に注意すること。
 - 1) PSA 値は、前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標である。一般に、PSA 値が基準値（通常、4.0ng/mL）以上の場合には、更なる評価が必要となり、前立腺生検の実施を考慮に入れる必要がある。なお、本剤投与中の患者で、本剤投与前の PSA 値が基準値未満であっても、前立腺癌の診断を除外しないように注意すること。
 - 2)本剤は、前立腺癌の存在下であっても、投与 6 ヶ月後に PSA 値を約 50%減少させる。したがって、本剤を 6 ヶ月以上投与している患者の PSA 値を評価する際には、測定値を 2 倍した値を目安として基準値と比較すること。なお、PSA 値は、本剤投与中止後 6 ヶ月以内に本剤投与開始前の値に戻る。
 - 3)本剤投与中における PSA 値の持続的増加に対しては、本剤の服薬不遵守を考慮に含め、注意して評価すること。
 - 4)本剤投与中において、free/total PSA 比は一定に維持されるので、前立腺癌のスクリーニングの目的で% free PSA を使用する場合には、測定値の調整は不要である。

3. 相互作用

本剤は、主として CYP3A4 で代謝される（「薬物動態」の項参照）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。

4. 副作用

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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症		蕁麻疹	アレルギー反応 ^{注2)} 、発疹 ^{注2)} 、 そう痒症 ^{注2)} 、限 局性浮腫 ^{注2)} 、血 管浮腫 ^{注2)}
精神障害	リビドー減退		
生殖系及び 乳房障害	勃起不全、乳 房障害（女性 化乳房、乳頭 痛、乳房痛、 乳房不快感）	射精障害	

注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注 2) 海外での頻度：0.01%未満

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(2) 本剤が乳汁中に移行するかは不明である。

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

8. その他の注意

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

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

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

(4) デュタステリドと男性乳がんの発現との関連性は不明である。なお、2～4年間の海外臨床試験（4325例）において3

例の乳がんが報告された。このうち、デュタステリドが投与された症例では2例（曝露期間10週間、11ヵ月）、プラセボのみが投与された症例では1例報告されている。国内臨床試験での報告はない。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与試験

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

(2) 反復投与試験

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

（注）0.05mgの投与終了後は定量下限未満

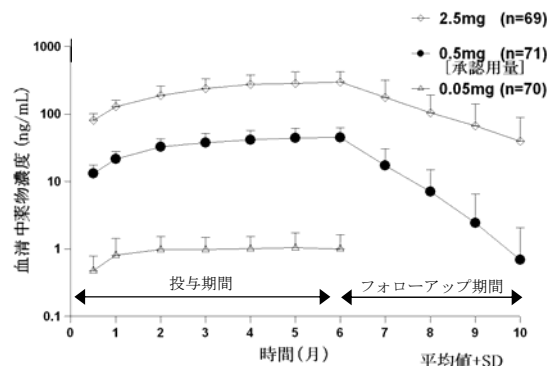


図-1 反復経口投与後の血清中デュタステリド濃度の推移（平均値+SD）

（注）本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

2. 代謝

デュタステリドは主に肝における代謝によって消失すると考えられる。

(1) CYP3A4/CYP3A5によって水酸化されたが、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1では代謝されなかった（*in vitro*試験）。

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

3. 排泄

デュタステリドは主に代謝物として糞中に排泄される。

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

（注）本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

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

4. 高齢者における薬物動態

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

（注）本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

5. 食事の影響

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

（注）本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

6. 薬物相互作用

(1) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

本薬の酸化的代謝は CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールによって阻害された（*in vitro* 試験）。

CYP3A4 阻害剤と本剤の薬物相互作用試験は実施されていないが、臨床試験で血漿中薬物濃度が測定された患者データの母集団薬物動態解析の結果、ベラパミル塩酸塩又はジルチアゼム塩酸塩との併用による本剤のクリアランスの低下が示された（外国人のデータ）。

(2) 他の薬剤との併用

本剤0.5mgあるいは5mgと、コレステラミン、ワルファリン、ジゴキシン、タムスロシン塩酸塩、テラゾシン塩酸塩との併用において薬物相互作用は認められなかった（外国人のデータ）。

（注）本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

7. その他の薬物速度論的パラメータ

(1) 生物学的利用率

健康成人に本剤0.5mgを単回経口投与したとき、生物学的利用率は59%であった（外国人のデータ）。

(2) 精液移行

健康成人に本剤0.5mgを反復経口投与したとき、精液中／血漿中薬物濃度比は平均11.5%であった（外国人のデータ）。

(3) 蛋白結合率（*in vitro* 試験）

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

【臨床成績】

1. 第Ⅱ相試験

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

表-1 前立腺容積の投与前後の変化

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

単位：(cc)，変化率は線形モデルによる調整済み平均値

（注）本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

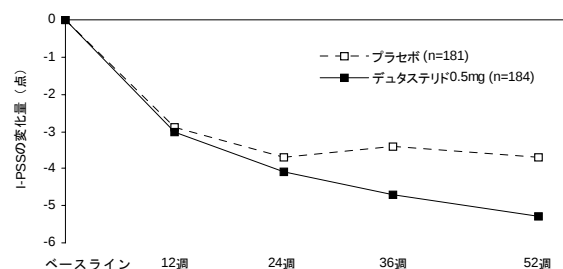
2. 第Ⅲ相試験

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

表-2 I-PSS、最大尿流率及び前立腺容積の投与前後の変化

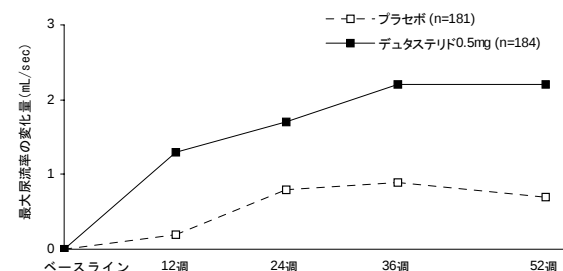
評価項目	投与前	投与群	ブラセボ (n=181)	0.5mg (n=184)	p 値
I-PSS (点)	投与前 52 週後	平均値(SD) 平均値(SD) 変化量	16.0 (6.01) 12.4 (6.32) -3.7	16.6 (6.56) 11.1 (6.82) -5.3	0.003
最大尿流率 (mL/sec)	投与前 52 週後	平均値(SD) 平均値(SD) 変化量	11.2 (4.41) 11.9 (4.82) 0.7	11.2 (4.13) 13.4 (5.75) 2.2	<0.001
前立腺容積 (cc)	投与前 52 週後	平均値(SD) 平均値(SD) 変化率(%)	49.4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

変化率及び変化量は線形モデルによる調整済み平均値



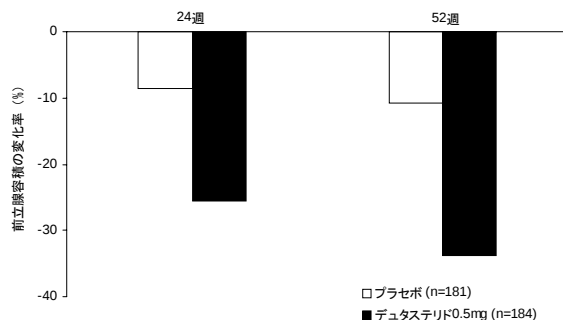
変化量は線形モデルによる調整済み平均値

図-2 I-PSS のベースラインからの変化量の推移



変化量は線形モデルによる調整済み平均値

図-3 最大尿流率のベースラインからの変化量の推移



変化量は線形モデルによる調整済み平均値

図-4 前立腺容積のベースラインからの変化率の推移

【薬効薬理】

デュタステリドは、テストステロンをジヒドロテストステロンへ変換する1型及び2型5 α 還元酵素を阻害する。ジヒドロテストステロンは前立腺肥大に関与する主なアンドロゲンである。

1. ヒトにおける成績

(1) 血清中のジヒドロテストステロン濃度低下作用

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

（注）本剤の承認用量は1日1回0.5mgである。

(2) 前立腺組織中のジヒドロテストステロン濃度低下作用（外国人のデータ）

前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を1日1回経口投与したとき、投与3ヵ月の前立腺組織中ジヒドロテストステロン濃度はプラセボ投与と比較して93%減少した。

2. *In vitro* 及び動物における成績(1) 5 α 還元酵素阻害作用

*In vitro*において、ヒト1型及び2型5 α 還元酵素を阻害した¹⁾。また、去勢ラットにおいて、外因性に投与したテストステロンの前立腺におけるジヒドロテストステロンへの変換を阻害した。

(2) 前立腺組織中のジヒドロテストステロン濃度低下作用

ラットに反復投与することにより、前立腺組織中ジヒドロテストステロン濃度を低下させた。

(3) 前立腺縮小作用及び肥大抑制作用

ラットに反復投与することにより、前立腺を縮小させた²⁾。また、去勢ラットに反復投与することにより、テストステロン誘発前立腺肥大を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

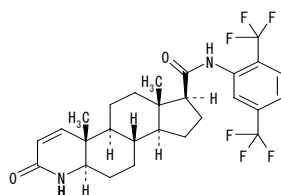
一般名：デュタステリド

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

分子式：C₂₇H₃₀F₆N₂O₂

分子量：528.53

構造式：



性状：本品は白色～微黄色の粉末である。

融点：242～250℃

分配係数（log P）：4.9（1-オクタノール/水系）

【取扱い上の注意】

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

【包装】

アボルブカプセル 0.5mg：30 カプセル（10 カプセル×3） PTP
90 カプセル（10 カプセル×9） PTP
300 カプセル（10 カプセル×30） PTP

【主要文献】

1) Tian G., et al.: Biochemistry. **34**, 13453-13459 (1995)

2) Bramson HN., et al.: J Pharmacol Exp Ther. **282**(3), 1496-1502 (1997)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007（9:00～18:00/土日祝日を除く）

FAX：0120-561-047（24 時間受付）

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

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

®登録商標

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

前立腺肥大症

1.8.2.2. 設定根拠

本剤は米国 GlaxoWellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）で開発された Δ^1 -4-azasteroid 骨格を有する 5 α 還元酵素阻害薬である。5 α 還元酵素はテストステロンをより活性の高い DHT（ジヒドロテストステロン）へ変換する酵素であり、前立腺肥大症には DHT が関与していると考えられている。本剤は 1 型および 2 型の 5 α 還元酵素を阻害し、テストステロンから DHT への変換を抑制することにより、肥大した前立腺を縮小させる。前立腺肥大症の要因の一つは尿道の機械的閉塞であり、本剤による前立腺の縮小は機械的閉塞を緩和し、下部尿路症状の軽減および尿流の改善をもたらす。

前立腺肥大症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（ARI20005 試験）において、本剤 0.5mg は DHT を約 90%抑制し、前立腺容積を約 25%減少させた（表 1.8.2-1）。その後、実施された前立腺肥大症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）では、本剤 0.5mg はプラセボに比し、投与 52 週において有意に IPSS（国際前立腺症状スコア）を減少させ

（ $p=0.003$ ）、前立腺容積の有意な減少（ $p<0.001$ ）および Qmax（最大尿流率）の有意な増加（ $p<0.001$ ）が認められた（表 1.8.2-2）。

表 1.8.2-1 投与 24 週における血清中 DHT 濃度および前立腺容積のベースラインからの変化率：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
血清中 DHT 濃度の変化率	1.4	-69.2*	-89.7*	-89.7*
前立腺容積の変化率* ¹	-8.7	-15.5*	-25.3*	-25.6*

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-5, 15-19

調整済み平均値、LOCF

*: $p<0.05$ (vs プラセボ、一般線形モデルによる t 検定)、複数の用量に対する閉検定手順を実施

*1: 主要評価項目

表 1.8.2-2 投与 52 週における前立腺容積、IPSS および Qmax のベースラインからの変化：ARI105326 試験（FAS）

	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)	p 値
IPSS の変化量* ¹	-3.7	-5.3	0.003
前立腺容積の変化率	-10.8	-33.8	<0.001
Qmax の変化量 (mL/sec)	0.7	2.2	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-3, 7-31, 7-65

調整済み平均値、LOCF

p 値 (vs プラセボ、一般線形モデルによる t 検定)

*1: 主要評価項目

以上、前立腺肥大症患者を対象とした国内臨床試験において、本剤 0.5mg は前立腺容積を減少し、症状および尿流を改善することが示された。前立腺肥大症は前立腺肥大、尿道閉塞

および下部尿路症状により特徴付けられることから、本剤の効能・効果を「前立腺肥大症」とした。

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 用法・用量

通常、成人にはデュタステリドとして1回 0.5mg を1日1回経口投与する。

1.8.3.2. 設定根拠

本剤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剤の推奨用量を検討した。

ARI20005 試験は 50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、プラセボ、本剤 0.05mg、本剤 0.5mg または本剤 2.5mg の 1 日 1 回 24 週間の投与を行った無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。投与 24 週における血清中未変化体濃度（平均値）は本剤 0.05mg 群で 1.00ng/mL、本剤 0.5mg 群で 44.82ng/mL、本剤 2.5mg 群で 297.61ng/mL であり、本剤 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（調整済み平均値；本剤 0.05mg 群：-69.2%、本剤 0.5mg 群：-89.7%、本剤 2.5mg 群：-89.7%）。主要評価項目である投与 24 週における前立腺容積の変化率は、本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群で同程度であった（調整済み平均値；本剤 0.05mg 群：-15.5%、本剤 0.5mg 群：-25.3%、本剤 2.5mg 群：-25.6%）。これらの結果から、本剤 0.5mg 以上の投与で得られる血中濃度において、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剤の半減期は 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、安全性（ピーク／トラフ比を小さくできること）およ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。

これらの分析結果に基づき、国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）における本剤の用法・用量を 1 日 1 回 0.5mg と設定し、本剤の有効性および安全性について、プラセボを対照に評価した。ARI105326 試験は 50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、プラセボまたは本剤 0.5mg の 1 日 1 回 52 週間の投与を行った無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。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）は、プラセボ群で -3.7、本剤 0.5mg 群で -5.3 であり、本剤 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剤 0.5mg 群でやや多く認められたものの、本剤 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。

なお、健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験（745-01 試験）において、空腹時投与に比し食後投与で C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は若干低値を示し、 t_{max} は若干延長したものの、臨床上影響を与えるものではないと考えられたことから、本剤の服用において食事の有無を考慮する必要はないと判断した。

以上より、用法・用量は「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」と設定した。

1.8.4. 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1)本剤の成分及び他の 5α 還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者 (2)女性 [「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照] (3)小児等 [「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照] (4)重度の肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある（「慎重投与」の項参照）。]	(1)一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌に設定した。また、交叉過敏反応の発現を考慮し、他の 5α 還元酵素阻害薬に対する過敏症の既往歴のある患者を禁忌に設定した。 (2)本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性があるため、女性を禁忌に設定した。 (3)小児等に対する適応がなく、安全性および有効性が確認されていないため、小児等を禁忌に設定した。 (4)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ことおよび国内外の臨床試験において使用経験がないことから、重度の肝機能障害を有する患者を禁忌に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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）。	本剤は肥大した前立腺を縮小させることにより治療効果を示すこと、国内臨床試験成績において前立腺容積 30cc 未満の患者に対する使用経験がないことから記載した。
用法・用量に関連する使用上の注意 (1)カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合があるので、カプセルは嚥んだり開けたりせずにそのまま飲み込むこと。 (2)投与開始初期に改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常 6 ヶ月間の治療が必要である。	(1)カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する報告があったため記載した。 (2)企業中核データシートを参考に、本剤の治療効果を評価するために必要な期間を記載した。
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝され、半減期は約 3～5 週間である。肝機能障害のある患者に投与した場合の薬物動態は検討されていない（「薬物動態」の項参照）。〕	本剤はおもに肝臓で代謝され、半減期は約 3～5 週間であるため、肝機能障害のある患者に投与する場合には、注意が必要であることから記載した。
2. 重要な基本的注意 (1)本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと（「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」の項参照）。 (2)本剤投与前に直腸診や他の前立腺癌の検査を実施すること。また、本剤投与中においても定期的にこれらの検査を実施すること。	(1)「禁忌」の設定根拠参照。 (2)本剤は、血清前立腺特異抗原 (PSA)に影響を与えるため、本剤投与前後に前立腺癌の検査を実施し前立腺癌の有無を確認する必要があることから記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠						
(3)本剤は、血清前立腺特異抗原(PSA)に影響を与えるので、以下の点に注意すること。 1) PSA 値は、前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標である。一般に、PSA 値が基準値（通常、4.0ng/mL）以上の場合には、更なる評価が必要となり、前立腺生検の実施を考慮に入れる必要がある。なお、本剤投与中の患者で、本剤投与前の PSA 値が基準値未満であっても、前立腺癌の診断を除外しないように注意すること。 2) 本剤は、前立腺癌の存在下であっても、投与 6 ヶ月後に PSA 値を約 50%減少させる。したがって、本剤を 6 ヶ月以上投与している患者の PSA 値を評価する際には、測定値を 2 倍した値を目安として基準値と比較すること。なお、PSA 値は、本剤投与中止後 6 ヶ月以内に本剤投与開始前の値に戻る。 3) 本剤投与中における PSA 値の持続的増加に対しては、本剤の服薬不遵守を考慮に含め、注意して評価すること。 4) 本剤投与中において、free/total PSA 比は一定に維持されるので、前立腺癌のスクリーニングの目的で% free PSA を使用する場合には、測定値の調整は不要である。	(3)本剤は、血清前立腺特異抗原(PSA)に影響を与えるため、PSA 値の評価に関する注意を記載した。						
3. 相互作用 本剤は、主として CYP3A4 で代謝される（「薬物動態」の項参照）。 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等</td><td>これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。	本剤はと主として CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから記載した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。					

使用上の注意（案）	設定根拠																
4. 副作用 国内臨床試験において、調査症例 403 例中 44 例（10.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全 13 例（3.2%）、リビドー減退 7 例（1.7%）、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）6 例（1.5%）であった（承認時）。 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注1)}</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>蕁麻疹</td><td>アレルギー反応^{注2)}、発疹^{注2)}、そう痒症^{注2)}、限局性浮腫^{注2)}、血管浮腫^{注2)}</td></tr><tr><td>精神障害</td><td>リビドー減退</td><td></td><td></td></tr><tr><td>生殖系及び乳房障害</td><td>勃起不全、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）</td><td>射精障害</td><td></td></tr></table> 注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 注 2) 海外での頻度：0.01%未満		1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症		蕁麻疹	アレルギー反応 ^{注2)} 、発疹 ^{注2)} 、そう痒症 ^{注2)} 、限局性浮腫 ^{注2)} 、血管浮腫 ^{注2)}	精神障害	リビドー減退			生殖系及び乳房障害	勃起不全、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）	射精障害		企業中核データシートおよび国内臨床試験の結果に基づき記載した。発現頻度は、国内臨床試験の結果から算出し、海外のみで認められている副作用については頻度不明に分類した。
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}														
過敏症		蕁麻疹	アレルギー反応 ^{注2)} 、発疹 ^{注2)} 、そう痒症 ^{注2)} 、限局性浮腫 ^{注2)} 、血管浮腫 ^{注2)}														
精神障害	リビドー減退																
生殖系及び乳房障害	勃起不全、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）	射精障害															
5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)女性には投与しないこと。〔ラット及びウサギにデュタステリドを経口投与した結果、雄胎児の外生殖器の雌性化がみられ、本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性が示唆された。〕 (2)本剤が乳汁中に移行するかは不明である。	(1)「禁忌」の設定根拠参照。 (2)本剤の乳汁中移行に関するデータは得られていないため、その旨記載した。																

使用上の注意（案）	設定根拠
6. 小児等への投与 小児等には投与しないこと。〔小児等に対する適応はなく、安全性及び有効性は確立されていない。〕	「禁忌」の設定根拠参照。
7. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	日本製薬団体連合会加盟会社の「自主申し合わせ」に従い記載した。
8. その他の注意 (1)海外臨床試験において、18～52歳の健康成人（本剤群：27例、プラセボ群：23例）を対象に、52週間の投与期間及び24週間の投与後追跡期間を通して、本剤0.5mg/日の精液特性に対する影響を評価した。投与52週目における総精子数、精液量及び精子運動率の投与前値からの平均減少率（プラセボ群の投与前値からの変化で調整）は、それぞれ23%、26%、18%であり、精子濃度及び精子形態への影響は認められなかった。本剤群における総精子数の投与前値からの平均減少率は、24週間の追跡期間後においても23%のままであった。しかしながら、いずれの評価時期においても、全ての精液パラメータの平均値は正常範囲内であり、事前に規定した臨床的に重要な変動（30%）には至らなかった。また、本剤群の2例において、投与52週目に投与前値から90%を超える精子数の減少が認められたが、追跡24週目には軽快した。本剤の精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義をもつかは不明である。 (2)アカゲザルの器官形成期にデュタステリドを2010ng/匹/日まで静脈内投与した結果、2010ng/匹/日群（本剤を服用した男性の精液5mLを介して100%吸収されると仮定した場合に、体重50kgの女性が曝露される推定最大曝露量の186倍に相当する）の雌胎児1例に、本薬投与との関連性は不明であるが、卵巣・卵管の不均衡発達が認められた。	(1)企業中核データシートを参考に、本剤の健康成人男性の精液特性に対する影響について記載した。 (2)企業中核データシートを参考に、アカゲザルの生殖発生毒性試験の結果について記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(3)ラットのがん原性試験において、高用量（臨床用量における曝露量の約 141 倍）投与時に精巣間細胞腫の増加がみられた。しかしながら、精巣間細胞腫及び過形成の発現に起因するラットの内分泌機構のヒトへの外挿性が低いことから、ヒトに精巣間細胞腫を発現させる危険性は低いと考えられている。なお、マウスのがん原性試験においては、デュタステリドに関連すると考えられる腫瘍の発生は認められなかった。 (4)デュタステリドと男性乳がんの発現との関連性は不明である。なお、2～4年間の海外臨床試験（4325 例）において 3 例の乳がんが報告された。このうち、デュタステリドが投与された症例では 2 例（曝露期間 10 週間、11 ヶ月）、プラセボのみが投与された症例では 1 例報告されている。国内臨床試験での報告はない。	(3)企業中核データシートを参考に、ラットおよびマウスのがん原性試験の結果について記載した。 (4)類薬であるフィナステリドの添付文書の記載状況を踏まえ、本剤の国内外の臨床試験における乳がんの発現状況について記載した。

1.9. 一般的名称に係る文書

1.9.1. JAN

20 年 月 日開催の医薬品名称専門協議において以下のとおり決定され、2004 年 10 月 28 日付薬食審査発第 1028006 号により通知されている。

JAN : (日本名) デュタステリド

(英名) Dutasteride

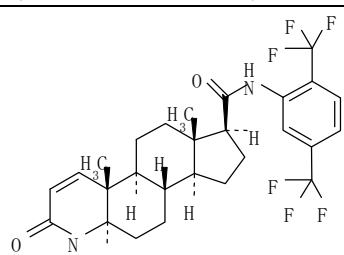
化学名 : (日本名) *N*-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-4-アザ-5 α -
アンドロスタ-1-エン-17 β -カルボキサミド

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

1.9.2. INN

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec.INN) : List 40 (WHO Drug Information Vol.12, No.3, 1998) に dutasteride として収載されている。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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-5 α -アンドロスタ-1-エン-17 β -カルボキサミド（別名：デュタステリド）およびその製剤						
構造式							
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。						
劇薬等の指定※	劇薬	原体および製剤		処方せん医薬品	製剤		
市販名及び有効成分・分量	原体：デュタステリド 製剤：アボルブカプセル0.5mg（1カプセル中デュタステリド0.5mg含有）						
毒性	単回投与	概略の致死量 (mg/kg)		経口			
		マウス♂♀		>2000			
		ラット♂♀		>1500			
		イヌ♂♀		>100			
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	主な所見
		ラット	5週間	経口	♂: 2, 10, 500 ♀: 2, 10, 100	♂10 ♀2	♂500, ♀100mg/kg/日：円背位, 被毛汚染 ♂500, ♀≥10mg/kg/日：体重増加量・摂餌量低値 ≥2mg/kg/日：精囊・前立腺萎縮, 卵巣・子宮重量低値, 黄体数減少, 発情間期動物数増加
		ラット	26週間	経口	♂: 10, 50, 500 ♀: 2.5, 12.5, 30	♂50 ♀30	♂500mg/kg/日：活動性低下, 消瘦, 切迫と殺, 体重増加量低値 ♂≥10mg/kg/日：精巣上体重量低値, 精囊・前立腺萎縮 ♀≥12.5mg/kg/日：子宮重量低値, 発情間期動物数増加
		イヌ	26週間	経口	0.5, 5, 50	5	50mg/kg/日：重篤な一般状態の変化（前肢震え・伸展, 正向反射消失）, 切迫屠殺 50mg/kg/日：精巣上体上皮空胞化, 甲状腺C細胞過形成 ≥0.5mg/kg/日：前立腺萎縮
		イヌ	53週間	経口	0.5, 3, 50/10（投与43日より10）	3	50/10mg/kg/日：重篤な一般状態の変化（協調運動失調, 振戦, 痙攣）, 切迫屠殺 ≥3mg/kg/日：卵巣重量低値 ≥0.5mg/kg/日：前立腺・精巣上体萎縮, 子宮内膜過形成, 乳腺発達, 下垂体前葉色素性細胞肥大, 甲状腺重量高値・濾胞上皮細胞空胞化

(続く)

※新薬承認情報提供時に追記

副作用	副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）	44／403
		=10.9%
	副作用の種類	例数
	勃起不全	13
	リビドー減退	7
	乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）	6 等
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤：輸入	

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

資料番号の末尾に「[ref]」が付記されている場合は「参考資料」を意味する。同一資料を複数の項目で引用する場合には、添付資料番号欄にその他引用する資料番号を全て併記し、実際に資料を添付する資料番号に下線を付している。

また、添付資料は5.3.3.5.1以外、すべて社内資料を用いているため、著者欄は削除し、5.3.3.5.1に関しては欄外に記載した。

第3部（品質に関する文書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
3	-	Dutasteride Soft Gelatin Capsules, 0.5mg Module3-Quality	19■■年■月 ～安定性試験 継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料

第4部（非臨床試験報告書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
<u>4.2.1.1.1</u> 4.2.1.2.1	UBC/94/006	The Enzymology of 5 α -Reductase Inhibition by GI198745	19■■年■月 報告	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.1.1.2	RR1999/00023/00	Mechanisms of Inhibition of Rat Steroid 5 α -Reductase Types 1 and 2 by GG745 and Finasteride	19■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.1.1.3	RR1999/00017/02	Inhibition of monkey and rabbit prostatic 5 α -reductase by GI198745X	19■■年■月 ～19■■年■月	■■■■■■■■■■	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.1.1.4	RR1999/00063/01	The effects of GI198745x on serum and prostate testosterone and dihydrotestosterone levels of castrated male rats supplemented with exogenous testosterone	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.1.1.5	■■■■58-42	Effect of GI198745 on the Prostate in Rats	20■■年■月 ～20■■年■月	■■■■■■■■■■	国内	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.1.1.6	UPC/94/019	THE EFFECTS OF GI198745X ON ANDROGEN-DEPENDENT TISSUES IN CASTRATED AND INTACT MALE RATS	19[]年[]月 ～19[]年[]月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.1.1.7	RR2001/00007/00	Inhibition of human 5 α -reductase by GI198745 metabolites	20[]年[]月 ～20[]年[]月	[REDACTED]	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.1.1.8	RR2000/00014/00	Inhibition of human 5 α -reductase and human adrenal isomerase by GI201448X	19[]年[]月 ～20[]年[]月	[REDACTED]	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.1.2.1 4.2.1.1.1	UBC/94/006	The enzymology of 5 α -Reductase Inhibition by GI198745	19[]年[]月 報告	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.1.3.1	WD1999/00615/00	GI198745X (5 α reductase inhibitor) Safety Pharmacology: Overt central and peripheral pharmacodynamic effects following acute oral administration in the conscious rat and dog	19[]年[]月 ～20[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.1.3.2	WPT/94/096	Preclinical Safety Pharmacology: The cardiovascular and respiratory effects of orally administered GI198745X in conscious beagle dogs	19[]年[]月 ～19[]年[]月	[REDACTED]	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.1.3.3	WD2000/00454/00	GI198745X Safety Pharmacology: Effect of GI198745X on Action Potential Parameters in Dog Isolated Cardiac Purkinje Fibres	20[]年[]月 ～20[]年[]月	[REDACTED]	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.1.1	RD2000/00287/00	An Abbreviated Validation of a Semi-Automated Bioanalytical Method (RBMT-MET-152) for the Determination of GI198745 in Rat and Mouse Serum using Protein Precipitation and HPLC/UV Detection in a 96-well Format	19[]年[]月 ～20[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.1.2	UDM/94/052	Method and Validation for the Robotic Assay of GI198745 in Serum Using Protein Precipitation, HPLC Separation and UV Detection	19[]年[]月 ～19[]年[]月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.1.3	WBP/94/075	VALIDATION OF THE ANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF GI198745X IN SERUM IN THE CONCENTRATION RANGE 50-5000NG/ML	19[]年[]月 報告	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.1.4	UDM/94/033	Method Validation for Determination of GI198745 Concentration in Rat Serum Using Robotic Sample Preparation and LC/MS Analysis	19■■年■月 ～19■■年■月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.1.5	RD1997/04436/00	Cross Validation of Robotic Assay for GI198745X in Rat Serum using MS Detection	19■■年■月報告	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.1.6 <u>5.3.1.4.2</u>	RD1999/01056/00	An Abbreviated Validation of a Semi-Automated Bioanalytical Method (RBMT-MET-123.00) for the Determination of GI198745 in Human Serum and in Monkey Serum and a Cross-Species Validation in Monkey Serum Using Protein Precipitation and LC/APCI/MS Detection in a 96-well Plate Format and References for Validation in Human Semen	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.1.7 <u>5.3.1.4.5</u>	RD1999/02360/00	Validation of a Semi-Automated Method (RBMT-MET-139.01) to Determine GI198745 in Human or Monkey Serum using 96-Well Protein Precipitation and LC/MS/MS	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.1.8	RD2001/00807/00	The Abbreviated Validation of a Semi-Automated Method (RBMT-MET-220.00) for the Determination of GI198745X and GW702541X in Rat Serum Using LC-MS-MS.	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.1.9	RD2001/00658/00	The Abbreviated Validation of a Semi-Automated Method (RBMT-MET-215.00) for the Determination of GW702541X in Mouse Serum using LC/MS/MS	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.1.10	WD1998/00509/00	THE VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHOD (M/DMD/0200/01) FOR THE DETERMINATION OF GI198745X IN RABBIT SERUM	19■■年■月 ～19■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.1.11	RD2001/00747/00	The Validation of an LC-TIS/MS/MS Method (RBMT-MET-218.00) for the Determination of GW702541 (4'-OH Metabolite of GI198745) in Rat Serum	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.1.12	RD2001/00659/00	The Abbreviated Validation of a Semi-Automated Method (RBMT-MET-214.00) for the Determination of GW702541X in Dog Serum Using LC/MS/MS	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.1/ref <u>4.2.3.4.1.1/ref</u>	UTX/95/009V2	GI198745X: 13 Week Oral Gavage Pilot Oncogenicity Study in Mice	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	参考 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
<u>4.2.2.2.2</u> 4.2.2.4.2	RD2000/00263/00	GI198745X: 60-Day Oral Metabolism Study in Male B6C3F1 Mice	2000年1月 ～2000年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.3	UDM/94/042V2	GI198745: PHARMACOKINETICS OF GI198745 IN RATS FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE OF GI198745X AT 2 AND 500MG/KG	1999年1月 ～2000年1月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.4	UDM/94/062	GI198745: Pharmacokinetics of GI198745 in Rats Following a Single Oral Dose of GI198745X at 10mg/kg	1999年1月 ～2000年1月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
<u>4.2.2.2.5</u> 4.2.2.5.2	UDM/95/021	Excretion Balance and Total radioactivity Pharmacokinetics of GI198745 in Male GLX Han Wistar Rats Following a Single Oral Dose of ¹⁴ C-GI198745X at 10mg/kg Bodyweight	1999年1月 ～1999年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.6	UTX/96/130	GI198745X: Single Dose Oral Gavage Study in Rats to Investigate the Effects of Two Different Feeding Regimens on Pharmacokinetic Parameters	1999年1月 ～1999年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.7	UTX/95/125	GI198745X: Oral Gavage Pharmacokinetic Study in Rats to Compare Two Possible Vehicles	1999年1月 ～1999年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.8	UDM/94/061	GI198745: Pharmacokinetics of GI198745 in Rats Following Multiple Dosing of GI198745X at 2 (Male and Female), 100 (Female) and 500mg/kg (Male).	1999年1月 ～1999年1月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
<u>4.2.2.2.9</u> 4.2.2.4.5	RD2000/00262/00	GI198745X: 60 Day Oral Metabolism Study in Wistar Han Rats	2000年1月 ～2000年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.10	RD2001/00343/01	Pharmacokinetics of GI198745X and GW702541X (4'-Hydroxy Metabolite of GI198745X) following Oral Administration of GI198745X to Male and Female Han Wistar Rats for 90 Days	2000年1月 ～2000年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
<u>4.2.2.2.11</u> 4.2.2.4.7 4.2.2.5.3	RD1999/02687/00	Disposition of GI198745 in Male Han Wistar Rats Following a Single Intravenous Dose of ¹⁴ C-GI198745 at 1 mg/kg Body Weight to Bile Duct-Cannulated Rats or GI198745X at 1 mg/kg Body Weight to Bile Duct Intact Rats	1999年1月 ～2000年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.2.12	UTX/95/105	GI198745X: Acute Dermal Toxicity Study in the Rabbit	19[]年[]月 ～19[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.13	UTX/96/127	GI198745X: Acute Study to Investigate Dermal Absorption in the Rabbit	19[]年[]月 ～19[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.14	UDM/95/027V2	GI198745X: Pharmacokinetics in Male Beagle Dogs following a Single Intravenous (0.1mg(base)/kg Body weight) or Oral (0.5 and 50mg(base)/kg Body weight) Dose of ¹⁴ C-GI198745X (Free Base)	19[]年[]月 ～20[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
<u>4.2.2.2.15</u> 4.2.2.5.4	UDM/95/028	GI198745X: Excretion Balance of GI198745 in Male Beagle Dogs Following a Single Oral Dose of ¹⁴ C-GI198745X (free base) at 0.5 and 50Mg (base)/kg body weight.	19[]年[]月 ～19[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.16	UTX/96/129	GI198745X: Single Dose Oral Gavage Study in Dogs to Investigate the Effects of Two Different Feeding Regimens on Pharmacokinetic Parameters	19[]年[]月 ～19[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
<u>4.2.2.2.17</u> <u>4.2.3.2.4</u>	UTX/95/108	GI198745X: Six Month Oral Gavage Toxicity Study in Dogs	19[]年[]月 ～19[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
<u>4.2.2.2.18</u> 4.2.2.4.9	RD2000/00205/00	GI198745X: 60-Day Metabolic Study in Male Beagle Dogs	20[]年[]月 ～20[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
<u>4.2.2.2.19</u> 4.2.2.4.10 4.2.2.5.5	RD2000/01106/00	Distribution of GI198745 in Male Beagle Dogs following a Single Intravenous Dose of ¹⁴ C-GI198745 at 0.1mg/kg Bodyweight to Bile Duct-Cannulated Dogs	20[]年[]月 ～20[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
<u>4.2.2.2.20</u> 4.2.2.6.1	RD1999/01859/00	Pharmacokinetic Interaction of Verapamil with GI198745 Administered Intravenously to Dogs at 0.1mg/kg	19[]年[]月 ～20[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.21	RD1999/00963/00	GI198745X: A 7 Day Intravenous Pharmacokinetic Study in the Rhesus Monkey	19[]年[]月 ～20[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.3.1	RD2000/00616/01	(¹⁴ C)-GI198745: Quantitative Whole-Body Autoradiography following Single and Repeated Oral Administration (3.3mg [Base]/kg/day) to the Mouse	20[]年[]月 ～20[]年[]月	[REDACTED]	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.3.2	UDM/94/046	GI198745X: Whole Body Autoradiography of [³ H]-GI198745 Following Oral Administration to Male GLX Wistar Rats	19■■年■月 ～19■■年■月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.3.3	UDM/94/057	GI198745X Binding to Plasma Proteins and Partitioning in Red Blood Cells in the Rat, Dog, Marmoset and Human	19■■年■月 ～19■■年■月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.1	RD2001/00641/00	GI198745: Concentration data on GW702541, the 4'-Hydroxylated Metabolite of GI198745 in Animal and Human Serum	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.2 <u>4.2.2.2.2</u>	RD2000/00263/00	GI198745X: 60-Day Oral Metabolism Study in Male B6C3F1 Mice	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.3	UDM/95/026	PROFILING OF FECAL METABOLITES OF GI198745 IN MALE GLX HAN WISTAR RATS, FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE OF ¹⁴ C-GI198745X AT 10mg/kg BODYWEIGHT	19■■年■月 ～19■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.4	UDM/94/040	PROFILING OF FECAL METABOLITES OF GI198745X IN MALE WISTER GLX:HAN WISTER RATS FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE OF ³ H-GI198745X AT 13MG/KG BODYWEIGHT	19■■年■月 ～19■■年■月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.5 <u>4.2.2.2.9</u>	RD2000/00262/00	GI198745X: 60 Day Oral Metabolism Study in Wistar Han Rats	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.6	WD2001/00204/00	The Characterisation of GI198745 Metabolites in Rat Faeces and their Subsequent Profiling in Rat, Mouse, Dog and Human Sera and Human Faeces, Following Administration of GI198745X	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.7 <u>4.2.2.2.11</u> 4.2.2.5.3	RD1999/02687/00	Disposition of GI198745 in Male Han Wistar Rats Following a Single Intravenous Dose of ¹⁴ C-GI198745 at 1 mg/kg Body Weight to Bile Duct-Cannulated Rats or GI198745X at 1 mg/kg Body Weight to Bile Duct Intact Rats	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.8	RD1999/02637/00	Profiling of Metabolites of GI198745 Following a Single Oral Dose of ¹⁴ C-GI198745 at 0.5mg/kg to Male Beagle Dogs	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.4.9 <u>4.2.2.2.18</u>	RD2000/00205/00	GI198745X: 60-Day Metabolic Study in Male Beagle Dogs	2000年1月 ～2000年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.10 <u>4.2.2.2.19</u> 4.2.2.5.5	RD2000/01106/00	Distribution of GI198745 in Male Beagle Dogs following a Single Intravenous Dose of 14C-GI198745 at 0.1mg/kg Bodyweight to Bile Duct-Cannulated Dogs	2000年1月 ～2000年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.11	RD2001/00969/01	LC/MS/MS Analysis of Circulating Metabolites of GI198745 after Oral Administration to Rat and Humans	2000年1月 ～2000年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.12 <u>5.3.3.1.3</u>	ARIA1012	An investigation of the metabolic fate and routes of excretion of GI198745 at steady state in healthy male subjects	1999年1月 ～2000年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.13	UDM/94/059	GI198745X: HEPATIC ENZYME ACTIVITIES FOLLOWING DAILY ORAL ADMINISTRATION OF 2, 10, OR 500MG/KG (MALE) AND 2, 10, OR 100MG/KG (FEMALE) FOR ONE MONTH TO GLAXO HAN WISTER RATS	1999年1月 ～1999年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.14	UDM/95/034	GI198745X: HEPATIC ENZYME ACTIVITIES FOLLOWING DAILY ORAL ADMINISTRATION OF 10, 50, OR 500MG/KG (MALE) AND 2.5, 12.5, OR 30MG/KG (FEMALE) FOR SIX MONTHS TO MALE AND FEMALE GLAXO HAN WISTER RATS	1999年1月 ～1999年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.15	UDM/95/031	GI198745X: HEPATIC ENZYME ACTIVITIES IN MALE AND FEMALE BEAGLE DOGS FOLLOWING DAILY ORAL ADMINISTRATION OF 0.5, 5, OR 50MG/KG FOR SIX MONTHS	1999年1月 ～1999年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.5.1	UDM/94/041	Excretion Balance of GI198745 in Male Glx:Han Wistar Rats, Following a Single Oral Dose of ³ H-GI198745X at 13mg/kg Bodyweight	1999年1月 ～1999年1月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.5.2 <u>4.2.2.2.5</u>	UDM/95/021	Excretion Balance and Total radioactivity Pharmacokinetics of GI198745 in Male GLX Han Wistar Rats Following a Single Oral Dose of ¹⁴ C-GI198745X at 10mg/kg Bodyweight	1999年1月 ～1999年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.5.3 <u>4.2.2.2.11</u> 4.2.2.4.7	RD1999/02687/00	Disposition of GI198745 in Male Han Wistar Rats Following a Single Intravenous Dose of ¹⁴ C-GI198745 at 1 mg/kg Body Weight to Bile Duct-Cannulated Rats or GI198745X at 1 mg/kg Body Weight to Bile Duct Intact Rats	1999年1月 ～2000年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.5.4 <u>4.2.2.2.15</u>	UDM/95/028	GI198745X: Excretion Balance of GI198745 in Male Beagle Dogs Following a Single Oral Dose of 14C-GI198745X (free base) at 0.5 and 50Mg (base)/kg body weight.	19[]年[]月 ～19[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.5.5 <u>4.2.2.2.19</u> <u>4.2.2.4.10</u>	RD2000/01106/00	Distribution of GI198745 in Male Beagle Dogs following a Single Intravenous Dose of 14C-GI198745 at 0.1mg/kg Bodyweight to Bile Duct-Cannulated Dogs	20[]年[]月 ～20[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.6.1 <u>4.2.2.2.20</u>	RD1999/01859/00	Pharmacokinetic Interaction of Verapamil with GI198745 Administered Intravenously to Dogs at 0.1mg/kg	19[]年[]月 ～20[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.1.1	UTX/94/043	GI198745X: Acute Oral Gavage Toxicity Study in Mice (Up and Down Procedure)	19[]年[]月 ～19[]年[]月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.1.2	UTX/94/042	GI198745X: Acute Oral Gavage Toxicity Study in Rats	19[]年[]月 ～19[]年[]月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.1.3	UTX/95/124	GI198745X: Oral Gavage Maximum Repeatable Dose (MRD) Toxicity Study in Dogs	19[]年[]月 ～19[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.2.1/ref	UTX/94/036	GI198745X: Oral Gavage Maximum Repeatable Dose (MRD) Toxicity Study in Rats	19[]年[]月 ～19[]年[]月	Glaxo Research	海外	社内 資料	参考 資料
4.2.3.2.2	UTX/94/038	GI198745X: One Month Oral Gavage Toxicity Study in Rats	19[]年[]月 ～19[]年[]月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.2.3	UTX/95/002	GI198745X: Six Month Oral Gavage Toxicity Study in Rats	19[]年[]月 ～19[]年[]月	[REDACTED]	海外	社内 資料	評価 資料
<u>4.2.3.2.4</u> <u>4.2.2.2.17</u>	UTX/95/108	GI198745X: Six Month Oral Gavage Toxicity Study in Dogs	19[]年[]月 ～19[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.2.5	WPT/96/309	GI198745X: 53 week oral toxicity study in the dog Vol.1	19[]年[]月 ～19[]年[]月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.3.3.1.1	RD1999/01259/00	GI198745X: Salmonella/E. coli Microsome Reverse Mutation Standard Plate Incorporation Assay	1999年1月 ～1999年12月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.3.1.2	UTX/94/041	GI198745X In Vitro Assay for Chromosome Aberrations in Cultured Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells	1994年1月 ～1994年12月	[REDACTED]	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.3.2.1/ref	UTX/94/037	GI198745X: Oral Dose-Range Finding Study in Rats	1994年1月 ～1994年12月	Glaxo Research	海外	社内 資料	参考 資料
4.2.3.3.2.2	UTX/94/039	GI198745X: Micronucleus Frequencies in Bone Marrow Polychromatic Erythrocytes from Male Wistar Rats Following Oral Administration for 6 Days	1994年1月 ～1994年12月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.3.2.3	UTX/94/040	GI198745X: Micronucleus Frequencies in Bone Marrow Polychromatic Erythrocytes from Female Wistar Rats Following Oral Administration for 6 Days	1994年1月 ～1994年12月	Glaxo Research	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.4.1.1/ref 4.2.2.2.1/ref	UTX/95/009V2	GI198745X: 13 Week Oral Gavage Pilot Oncogenicity Study in Mice	1995年1月 ～2000年12月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	参考 資料
4.2.3.4.1.2	RD1998/01589/02	GI198745X: 2-Year Oral Gavage Oncogenicity Study in Mice	1998年1月 ～2000年12月	[REDACTED]	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.4.1.3	RD1998/01587/02	GI198745X: 2-Year Oral Gavage Oncogenicity Study in Rats	1998年1月 ～2000年12月	[REDACTED]	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.5.1.1	RD1997/02579/03	GI198745X: Oral Gavage Fertility Study in Male Rats	1997年1月 ～2000年12月	[REDACTED]	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.5.1.2	RD1997/02580/01	GI198745X: Oral Gavage Fertility Study in Female Rats	1997年1月 ～2000年12月	[REDACTED]	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.5.2.1	RD1997/02582	GI198745X: Oral Gavage Embryo-Foetal Development Study in Rats Including Postnatal Evaluations	1997年1月 ～1999年12月	[REDACTED]	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.3.5.2.2/ref	RD1998/02679/00	GI198745X: Oral Gavage Maximum Repeatable Dose (MRD) Toxicity Study in Rabbits	1998年1月 ～1998年1月		海外	社内 資料	参考 資料
4.2.3.5.2.3	WPT/96/150	GI198745X (5 α -reductase inhibitor): Oral Embryo-Foetal Development study in New Zealand white rabbits	1996年1月 ～1996年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.5.2.4	WD1998/00525/00	GI198745X (5 α Reductase Inhibitor): Study to assess the oral no effect level for feminisation of fetal male genitalia in Charles River New Zealand White Rabbits	1998年1月 ～1998年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.5.2.5	RD1999/02535/00	GI198745X: Intravenous Embryo-Fetal Development Study in the Rhesus Monkey	1999年1月 ～2000年1月		海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.5.3.1	RD1997/01861/00	GI198745X: Oral Pre-and Post-natal Development Study in Rats	1997年1月 ～1997年1月		海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.7.5.1	RD2001/00581/00	GW702541X: <i>Salmonella</i> and <i>E. coli</i> / Microsome Standard Plate Incorporation Assay	2001年1月 ～2001年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.7.5.2	RD2001/01045/00	GI201448X: (non-GLP Screening Assay) <i>Salmonella</i> E. coli/Microsome Reverse Mutation Miniscreen Assay	2001年1月 ～2001年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料

第5部（臨床試験報告書）

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.1.1.1	ARI10015	An evaluation of the absolute bioavailability of GI198745 Soft Gelatin Capsules compared to GI198745 intravenous solution in healthy volunteers	1998年1月 ～1998年1月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.1.2.1	745-01	GG745カプセルの臨床第 I 相試験 －単回経口投与試験および食事の影響試験－	1998年1月 ～1998年1月	日本グラクソ 株式会社	国内	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.1.2.2	ARI10018	An Evaluation of the Bioequivalence of GI198745 Soft Gelatin Capsules Compared to GI198745 Cross-linked Gelatin Capsules in Healthy Male Volunteers	19■■年■月 ～19■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.1.4.1	UCP/95/047	DETERMINATION OF GI198745X (GG745) IN HUMAN SERUM BY LC/APCI/MS	19■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
<u>5.3.1.4.2</u> 4.2.2.1.6	RD1999/01056/00	An Abbreviated Validation of a Semi-Automated Bioanalytical Method (RBMT-MET-123.00) for the Determination of GI198745 in Human Serum and in Monkey Serum and a Cross-Species Validation in Monkey Serum Using Protein Precipitation and LC/APCI/MS Detection in a 96-well Plate Format and References for Validation in Human Semen	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.1.4.3	WD1999/00574/00	The Validation of a LC-MS method (M/DMD/0256/01) for the determination of GI198745X in human serum. (Study No B30000)	19■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.1.4.4	WD2000/00050/01	The Validation of a SPE-LC-MS Method (M/DMD/0272/01) for the Determination of GI198745X in Human Semen BioMet Study No. B30131	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
<u>5.3.1.4.5</u> 4.2.2.1.7	RD1999/02360/00	Validation of a Semi-Automated Method (RBMT-MET-139.01) to Determine GI198745 in Human or Monkey Serum using 96-Well Protein Precipitation and LC/MS/MS	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.1.4.6	RD1999/02088/00	Validation Report: GI198745 Study in Human Serum: Determination of GI198745 in Human Serum by LC/MS/MS Study No.: 99AVS0046 Subtitle: Assay Validation Report for GI198745	19■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.1.4.7	CD2003/0569/00	The Validation of a Method for the Determination of Dutasteride in Human Serum (range 0.1-200 ng/mL) using HPLC-MS/MS. (QPS Study No.85-0315)	20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.1.4.8	RD2001/00660/00	The Validation of an LC-TIS/MS/MS Method (RBMT-MET-216.00) for the Determination of GW702541 (4'-OH Metabolite of GI198745) in Human Serum Study No.:01AVS0023	20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.1.4.9	RD2001/00660/01	The Abbreviated Validation of an LC-TIS/MS/MS Method (RBMT-MET-216.01) for the Determination of GW702541 (4'-OH Metabolite of GI198745) in Human Serum Study No.: 01AVS0023	20 年 月 ~ 20 年 月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.1.4.10	306681	LC/MSによるヒト血漿中GI198745X濃度定量法の検討 (試験番号:306681)	19 年 月 ~ 19 年 月	日本グラクソ 株式会社	国内	社内 資料	評価 資料
5.3.1.4.11	306682	ヒト尿中GI198745X濃度測定法の検討 (試験番号:306682)	19 年 月 ~ 19 年 月	日本グラクソ 株式会社	国内	社内 資料	評価 資料
5.3.1.4.12	CD2004/00947/00	The Validation of a Method for the Determination of GW702541X and GI201448X in Human Serum (range 0.1-100 ng/mL) using HPLC-MS/MS.	20 年 月 ~ 20 年 月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.1.4.13	CD2004/00946/00	The Validation of a Method for the Determination of GW695920X in Human Serum (range 0.1-30 ng/mL) using HPLC-MS/MS.	20 年 月 ~ 20 年 月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.2.1.1	RD1998/02826/01	The In Vitro Binding of GI198745X to Specific Human Serum Proteins	19 年 月 ~ 20 年 月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.2.1.2	RD1999/01474/00	Human Plasma Protein Binding Interaction between GI198745 and Warfarin, Diazepam and Phenytoin In Vitro	19 年 月 ~ 20 年 月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.2.1.3	RD2003/00953/00	In Vitro Human Plasma Protein Binding Interaction of GI198745 with Acenocoumarol and Phenprocoumon	20 年 月 ~ 20 年 月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.2.2.1	RD1999/00424/01	Human In Vitro Studies with GI198745 using cDNA-Expressed CYP450 Enzyme Systems, Liver Microsomes, and Hepatocytes	19 年 月 ~ 20 年 月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.2.2.2	RD2001/01203/00	In vitro Metabolism of GI198745X (Dutasteride) Using Human Liver Microsomes and Human cDNA Expressed Cytochrome P450 Enzymes	20 年 月 ~ 20 年 月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.2.2.3	RD1997/01745/00	In vitro Interaction of GI198745 with Human Hepatic Cytochrome P450 Enzymes 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4	19■■年■■月 ～19■■年■■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.2.2.4	RD1999/00829/00	Determination of the IC ₅₀ Value for GI198745 with cDNA Expressed Human CYP1A2	19■■年■■月報告	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.2.3.1	RD2000/00166/00	GI198745: In Vitro Binding with Human Semen	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.1.1	ARIA1004	AN EVALUATION OF THE RELATIVE BIOAVAILABILITY OF THE GI198745 SOFT GELATIN CAPSULE WITH MONO-DIGLYCERIDES OF CAPRYLIC/CAPRIC ACID (MDC) IN HEALTY ADULT MALE VOLUNTEERS (Protocol No.ARIA1004)	19■■年■■月 ～19■■年■■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.1.2	ARIA1009	An Investigation of the Pharmacokinetics of GI198745 and of the Effects of GI198745 on Semen Characteristics When Administered Daily for 12 Months to Healthy Male Subjects	19■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
<u>5.3.3.1.3</u> 4.2.2.4.12	ARIA1012	An investigation of the metabolic fate and routes of excretion of GI198745 at steady state in healthy male subjects	19■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.1.4	ARI10019	A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized, Parallel Group Study To Investigate The Changes In The Corrected QT Interval Following Repeat Oral Doses Of GI198745 In Healthy Male Volunteers	20■■年■■月 ～20■■年■■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.1.5	ARIA1001	An Investigation of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GI198745, an Inhibitor of the 5-Alpha Reductase Enzyme, in Healthy Adult Males	19■■年■■月 ～19■■年■■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.2.1	ARI20005	薬物動態パラメータ算出結果報告書 GI198745の前立腺肥大症に対する臨床試験 -二重盲検法による用量反応試験- (治験実施計画書番号 : ARI20005)	20■■年■■月報告	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.3.3.1	ARIA1007	The Effects of Aging on the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of GI198745 in Healthy Adult Male Volunteers (Protocol No: ARIA1007)	19■■年■月 ～19■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.4.1	ARIA1011	An Open-Label, Crossover Study to Investigate the Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Interaction Between (1) Tamsulosin and GI198745 and (2) Terazosin and GI198745 When Co-Administered to Healthy Male Subjects for 14 Days	19■■年■月 ～19■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.4.2	ARIA1010	An Evaluation of the Effects of Cholestyramine on the Pharmacokinetics of GI198745 (Protocol No: ARIA1010)	19■■年■月 ～19■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.4.3	ARI10016	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of GI198745 Dosed for 21 Days on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin in Healthy Male Volunteers	19■■年■月 ～19■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.4.4	ARI10017	A study to investigate the effect of GI198745 on the pharmacokinetics of digoxin in healthy male volunteers	19■■年■月 ～19■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.5.1	—	The population modelling of dutasteride pharmacokinetics, dihydrotestosterone suppression and changes in prostate specific antigen.	—	—	海外	*	評価 資料
5.3.4.2.1	ARI40014	Effects of Dutasteride on Intraprostatic Dihydrotestosterone (DHT) Levels	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.5.1.1	ARI20005	GI198745の前立腺肥大症に対する臨床評価 －二重盲検法による用量反応試験－	20■■年■月 ～20■■年■月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内 資料	評価 資料
5.3.5.1.2	ARI30016	GI198745の前立腺肥大症に対する臨床評価 －長期(継続)投与試験－	20■■年■月 ～20■■年■月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内 資料	評価 資料
5.3.5.1.3	ARI105326	GI198745の前立腺肥大症に対する臨床評価 －プラセボ対照二重盲検比較試験－	20■■年■月 ～20■■年■月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内 資料	評価 資料

*:Gisleskog PO 1999. Clinical Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling of 5 α -Reductase Inhibitors for the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. Acta Univ. Ups.

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.1.4/ref	ARIA2001	A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-RANGING CLINICAL EVALUATION OF GI198745 AND FINASTERIDE IN SUBJECTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (Protocol No: ARIA2001)	19■■年■月 ～19■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.1.5/ref	ARIA3001	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two Year Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of GI198745 0.5mg in the Treatment and Prevention of Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, Followed by a Two-Year Open-Label Treatment Phase (Report on 1 Year Data)	19■■年■月 ～進行中（報 告書作成時）	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.1.6/ref	ARIA3002	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two Year Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of GI198745 0.5mg in the Treatment and Prevention of Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, Followed by a Two-Year Open-Label Treatment Phase (Report on 1 Year Data)	19■■年■月 ～進行中（報 告書作成時）	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.1.7/ref	ARIB3003	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Year Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of GI198745 in the Treatment and Modification of Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, Followed by a Two Year Open-Label GI198745 Treatment Phase (Report on 1 Year Data)	19■■年■月 ～進行中（報 告書作成時）	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.1.8/ref	ARIA3001	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two Year Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of GI198745 0.5mg in the Treatment and Prevention of Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, Followed by a Two-Year Open-Label Treatment Phase (Report on 2 Year Data)	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.1.9/ref	ARIA3002	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two Year Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of GI198745 0.5mg in the Treatment and Prevention of Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, Followed by a Two-Year Open-Label Treatment Phase (Report on 2 Year Data)	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.1.10/ref	ARIB3003	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Year Parallel-Group Study of the Efficacy and Safety of GI198745 in the Treatment and Modification of Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, Followed by a Two Year Open-Label GI198745 Treatment Phase (Report on 2 Year Data)	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.1.11/ref	ARI40005	A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Study to Investigate the Efficacy and Safety of Treatment With Dutasteride(0.5mg) and Tamsulosin(0.4mg), Administered Once Daily for 4 Years, Alone and in Combination, on the Improvement of Symptoms and Clinical Outcome in Men with Moderate to Severe Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia (Year2 Analysis)	20■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.2.1/ref	ARIA3001	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Year Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of GI198745 0.5mg in the Treatment and Prevention of Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, Followed by a Two-Year Open-Label Treatment Phase (Report on Open-Label Treatment Phase)	19■■年■月 ～20■■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.2.2/ref	ARIA3002	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two Year Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of GI198745 0.5mg in the Treatment and Prevention of Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, Followed by a Two-year Open-Label Treatment Phase (Report on Open-Label Treatment Phase)	19 年 月 ～20 年 月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.2.3/ref	ARIB3003	A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-year parallel-group study of the efficacy and safety of GI198745 in the treatment and modification of progression of benign prostatic hyperplasia, followed by a two-year open-label treatment phase (Report on Open-Label Treatment Phase)	19 年 月 ～20 年 月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.3.1	RM2001/00142/00	Pooled Analysis of Acute Urinary Retention and Surgical Intervention Data for ARIA3001, ARIA3002 and ARIB3003.	—	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.5.3.2/ref	GM2001/00075/01	Safety Report for Dutasteride (GI198745)	—	GlaxoWellcome	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.3.3/ref	HM2004/00053/00	Summary of Clinical Safety for Dutasteride 2-Year Open-Label Extension Phase (Module 2.7.4 Summary of Clinical Study)	—	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.3.4/ref	JM2004/00021/00	GI198745の前立腺肥大症に対する臨床評価 -二重盲検法による用量反応試験- ブリッジング報告書 (ARI20005とARIA2001との類似性の評価)	—	グラクソ・スミスクライン株式会社	海外 国内	社内 資料	参考 資料
5.3.5.4.1	ARIA1009	An Investigation of the Pharmacokinetics of GI198745 and of the Effects of GI198745 on Semen Characteristics When Administered Daily for 12 Months to Healthy Male Subjects	19 年 月 ～20 年 月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.5.4.2/ref	ARIA3002	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two Year Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of GI198745 0.5mg in the Treatment and Prevention of Progression of Benign Prostatic Hyperplasia, Followed by a Two-Year Open-Label Treatment (Report on PSA Data: Total PSA, Free PSA and Free/Total PSA Ratio)	19 年 月 ～進行中（報 告書作成時）	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.6.1	RM2007/00447/00 RM2008/00417/00	Dutasteride Safety Update	20 年 月 ～20 年 月, 20 年 月 ～20 年 月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
- 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7.1 抗原性試験
- 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
- 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
- 4.2.3.7.7 その他の毒性試験
- 4.3 参考文献
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書