アボルブ カプセル 0.5mg

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２） CTDの概要（サマリー）

2.7. 臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

臨床概要の目次

項目 – 頁

2.7. 臨床概要 ..... 2.7.1 - p. 1

2.7.1. 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 ..... 2.7.1 - p. 1

2.7.1.1. 背景及び概観 ..... 2.7.1 - p. 1
2.7.1.1.1. 製剤開発の経緯 ..... 2.7.1 - p. 1
2.7.1.1.2. 生物薬剤学試験 ..... 2.7.1 - p. 3
2.7.1.1.3. ヒトにおける生体試料中濃度の分析法 ..... 2.7.1 - p. 4

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約 ..... 2.7.1 - p. 7
2.7.1.2.1. 製剤の溶出性 ..... 2.7.1 - p. 7
2.7.1.2.2. 食事の影響（745-01試験：日本） ..... 2.7.1 - p. 8
2.7.1.2.3. 食事の影響、相対的バイオアベイラビリティ（ARIA1004試験：海外） ..... 2.7.1 - p. 8
2.7.1.2.4. 絶対的バイオアベイラビリティ（ARI10015試験：海外） ..... 2.7.1 - p. 9
2.7.1.2.5. 非架橋形成軟カプセル剤および架橋形成軟カプセル剤における生物学的同等性（ARI10018試験：海外） ..... 2.7.1 - p. 9

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 2.7.1 - p. 10

2.7.1.4. 付録 ..... 2.7.1 - p. 12

2.7.2. 臨床薬理の概要 ..... 2.7.2 - p. 1

2.7.2.1. 背景及び概観 ..... 2.7.2 - p. 1
2.7.2.1.1. In vitroでの検討 ..... 2.7.2 - p. 1
2.7.2.1.2. ヒトでの検討 ..... 2.7.2 - p. 1

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約 ..... 2.7.2 - p. 4
2.7.2.2.1. ヒト生体試料を用いたin vitro試験 ..... 2.7.2 - p. 4
2.7.2.2.1.1. 血漿蛋白結合 ..... 2.7.2 - p. 4
2.7.2.2.1.2. 精液結合 ..... 2.7.2 - p. 5
2.7.2.2.1.3. 代謝に関わるCYP分子種 ..... 2.7.2 - p. 5
2.7.2.2.1.4. チトクロームP450の阻害 ..... 2.7.2 - p. 6
2.7.2.2.1.5. 蛋白結合に関する相互作用試験 ..... 2.7.2 - p. 7

2.7.2.2.2. 薬物動態 ..... 2.7.2 - p. 8
2.7.2.2.2.1. 健康被験者における薬物動態 ..... 2.7.2 - p. 8
2.7.2.2.2.1.1. 健康成人男性における単回経口投与
（745-01試験：日本） ..... 2.7.2 - p. 8
2.7.2.2.2.1.2. 健康成人男性における単回経口投与
（ARIA1004試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 10
2.7.2.2.2.1.3. 健康成人男性における反復経口投与
（ARIA1009試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 11
2.7.2.2.2.1.4. 健康成人男性におけるマスバランス
（ARIA1012試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 13
2.7.2.2.2.1.5. 健康成人男性における単回および
反復経口投与
（ARIA1001試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 14
2.7.2.2.2.2. 対象疾患の患者集団における薬物動態 ..... 2.7.2 - p. 16
2.7.2.2.2.2.1. 前立腺肥大症患者における薬物動態
（ARI20005試験：日本） ..... 2.7.2 - p. 16
2.7.2.2.2.2.2. 前立腺肥大症患者における薬物動態
（ARI30016試験：日本） ..... 2.7.2 - p. 18
2.7.2.2.2.2.3. 前立腺肥大症患者における薬物動態
（ARIA2001試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 18
2.7.2.2.2.2.4. 前立腺肥大症患者における薬物動態
（ARIB3003試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 19
2.7.2.2.2.2.5. 前立腺肥大症患者における薬物動態
（ARI40014試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 20
2.7.2.2.2.3. 特別な母集団における薬物動態..... 2.7.2 - p. 22
2.7.2.2.2.3.1. 高齢者における薬物動態
（ARIA1007試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 22
2.7.2.2.2.4. 薬物相互作用 ..... 2.7.2 - p. 22
2.7.2.2.2.4.1. タムスロシンおよびテラゾシンとの併用投与
（ARIA1011試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 22
2.7.2.2.2.4.2. タムスロシンの併用、非併用時の
血清中デュタステリド濃度
（ARI20005試験：日本） ..... 2.7.2 - p. 23
2.7.2.2.2.4.3. コレスチラミンとの併用投与
（ARIA1010試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 24
2.7.2.2.2.4.4. ワルファリンとの併用投与
（ARI10016試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 25
2.7.2.2.2.4.5. ジゴキシンとの併用投与
（ARI10017試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 26
2.7.2.2.2.5. 安全性臨床薬理における薬物動態 ..... 2.7.2 - p. 27
2.7.2.2.2.5.1. QTc間隔に対する影響の検討
（ARI10019試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 27

2.7.2.2.3. 薬力学 ..... 2.7.2 - p. 29
2.7.2.2.3.1. 健康被験者における薬力学 ..... 2.7.2 - p. 29
2.7.2.2.3.1.1. 健康成人男性における単回経口投与（745-01試験：日本） ..... 2.7.2 - p. 29
2.7.2.2.3.1.2. 健康成人男性における単回経口投与（ARIA1004試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 30
2.7.2.2.3.1.3. 健康成人男性における反復経口投与（ARIA1009試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 32
2.7.2.2.3.1.4. 健康成人男性における単回および反復経口投与（ARIA1001試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 34
2.7.2.2.3.2. 対象疾患の患者集団における薬力学 ..... 2.7.2 - p. 37
2.7.2.2.3.2.1. 前立腺肥大症患者における薬力学（ARI20005試験：日本） ..... 2.7.2 - p. 37
2.7.2.2.3.2.2. 前立腺肥大症患者における薬力学（ARI30016試験：日本） ..... 2.7.2 - p. 39
2.7.2.2.3.2.3. 前立腺肥大症患者における薬力学（ARIA2001試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 41
2.7.2.2.3.2.4. 前立腺肥大症患者における薬力学（ARIB3003試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 42
2.7.2.2.3.2.5. 前立腺肥大症患者における薬力学（ARI40014試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 42
2.7.2.2.3.3. 特別な母集団における薬力学 ..... 2.7.2 - p. 44
2.7.2.2.3.3.1. 高齢者における薬物動態試験（ARIA1007試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 44
2.7.2.2.3.4. 薬物相互作用試験における薬力学 ..... 2.7.2 - p. 45
2.7.2.2.3.4.1. タムスロシンおよびテラゾシンとの併用投与（ARIA1011試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 45
2.7.2.2.3.4.2. タムスロシンの併用、非併用時の血清中DHT濃度（ARI20005試験：日本） ..... 2.7.2 - p. 46
2.7.2.2.3.5. 安全性臨床薬理における薬力学 ..... 2.7.2 - p. 47
2.7.2.2.3.5.1. QTc間隔に対する影響の検討（ARI10019試験：海外） ..... 2.7.2 - p. 47
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 2.7.2 - p. 50
2.7.2.3.1. 薬物動態および薬力学 ..... 2.7.2 - p. 50
2.7.2.3.1.1. 全般的薬物動態および薬力学 ..... 2.7.2 - p. 50
2.7.2.3.1.2. 特別な患者集団における用量および用量調節 ..... 2.7.2 - p. 54
2.7.2.3.1.2.1. 高齢者における用法・用量 ..... 2.7.2 - p. 54
2.7.2.3.1.2.2. 腎機能、肝機能障害患者における用法・用量 ..... 2.7.2 - p. 55

2.7.2.3.1.3. 薬物相互作用の可能性 ..... 2.7.2 - p. 55
2.7.2.3.1.3.1. In Vitro試験結果 ..... 2.7.2 - p. 55
2.7.2.3.1.3.2. 薬物相互作用試験結果および母集団薬物動態解析結果 ..... 2.7.2 - p. 56
2.7.2.3.1.4. 用量調節のまとめ ..... 2.7.2 - p. 56
2.7.2.3.1.5. 母集団薬物動態解析 ..... 2.7.2 - p. 57
2.7.2.3.2. 薬物動態および薬力学に関する国内外のデータの比較 ..... 2.7.2 - p. 58
2.7.2.3.2.1. 日本人および欧米人の健康成人男性における単回経口投与時の比較 ..... 2.7.2 - p. 58
2.7.2.3.2.2. 日本人および欧米人の前立腺肥大症患者における反復経口投与時の比較 ..... 2.7.2 - p. 61
2.7.2.3.2.3. 薬物動態および薬力学の比較検討のまとめ ..... 2.7.2 - p. 67
2.7.2.4. 特別な試験 ..... 2.7.2 - p. 67
2.7.2.5. 付録 ..... 2.7.2 - p. 68

2.7.3. 臨床的有効性の概要 ..... 2.7.3 - p. 1
2.7.3.1. 背景及び概観 ..... 2.7.3 - p. 1
2.7.3.1.1. 有効性評価に用いた試験 ..... 2.7.3 - p. 1
2.7.3.1.2. 有効性評価項目 ..... 2.7.3 - p. 2
2.7.3.1.3. 組入れ基準 ..... 2.7.3 - p. 6
2.7.3.1.4. 解析対象集団 ..... 2.7.3 - p. 7
2.7.3.1.5. 症例数の検討 ..... 2.7.3 - p. 8
2.7.3.1.6. 解析方法 ..... 2.7.3 - p. 8
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約 ..... 2.7.3 - p. 11
2.7.3.2.1. ARI20005試験 ..... 2.7.3 - p. 11
2.7.3.2.2. ARI105326試験 ..... 2.7.3 - p. 11
2.7.3.2.3. ARIA3001試験（二重盲検期間） ..... 2.7.3 - p. 12
2.7.3.2.4. ARIA3002試験（二重盲検期間） ..... 2.7.3 - p. 13
2.7.3.2.5. ARIB3003試験（二重盲検期間） ..... 2.7.3 - p. 14
2.7.3.2.6. ARIA3001試験/ARIA3002試験/ARIB3003試験（併合） ..... 2.7.3 - p. 15
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 2.7.3 - p. 16
2.7.3.3.1. 試験対象集団 ..... 2.7.3 - p. 16
2.7.3.3.1.1. 人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 2.7.3 - p. 16
2.7.3.3.1.1.1. ARI20005試験 ..... 2.7.3 - p. 16
2.7.3.3.1.1.2. ARI105326試験 ..... 2.7.3 - p. 16
2.7.3.3.1.1.3. ARIA3001試験/ARIA3002試験/ARIB3003試験 ..... 2.7.3 - p. 17

2.7.3.3.1.2. 症例の内訳 ..... 2.7.3 - p. 18
2.7.3.3.1.2.1. ARI20005試験 ..... 2.7.3 - p. 18
2.7.3.3.1.2.2. ARI105326試験 ..... 2.7.3 - p. 18
2.7.3.3.1.2.3. ARIA3001試験/ARIA3002試験 /ARIB3003試験 ..... 2.7.3 - p. 19
2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 2.7.3 - p. 20
2.7.3.3.2.1. 有効性の結果の検討 ..... 2.7.3 - p. 20
2.7.3.3.2.1.1. IPSS ..... 2.7.3 - p. 20
2.7.3.3.2.1.1.1. ARI20005試験 ..... 2.7.3 - p. 20
2.7.3.3.2.1.1.2. ARI105326試験 ..... 2.7.3 - p. 21
2.7.3.3.2.1.1.3. ARIA3001試験/ARIA3002試験 /ARIB3003試験 ..... 2.7.3 - p. 24
2.7.3.3.2.1.2. 前立腺容積 ..... 2.7.3 - p. 26
2.7.3.3.2.1.2.1. ARI20005試験 ..... 2.7.3 - p. 26
2.7.3.3.2.1.2.2. ARI105326試験 ..... 2.7.3 - p. 27
2.7.3.3.2.1.2.3. ARIA3001試験/ARIA3002試験 /ARIB3003試験 ..... 2.7.3 - p. 28
2.7.3.3.2.1.3. Qmax ..... 2.7.3 - p. 30
2.7.3.3.2.1.3.1. ARI20005試験 ..... 2.7.3 - p. 30
2.7.3.3.2.1.3.2. ARI105326試験 ..... 2.7.3 - p. 31
2.7.3.3.2.1.3.3. ARIA3001試験/ARIA3002試験 /ARIB3003試験 ..... 2.7.3 - p. 34
2.7.3.3.2.1.4. 急性尿閉 ..... 2.7.3 - p. 36
2.7.3.3.2.1.4.1. ARIA3001試験/ARIA3002試験 /ARIB3003試験（併合） ..... 2.7.3 - p. 36
2.7.3.3.2.1.5. 外科的治療 ..... 2.7.3 - p. 37
2.7.3.3.2.1.5.1. ARIA3001試験/ARIA3002試験 /ARIB3003試験（併合） ..... 2.7.3 - p. 37
2.7.3.3.2.1.6. DHT ..... 2.7.3 - p. 39
2.7.3.3.2.1.6.1. ARI20005試験 ..... 2.7.3 - p. 39
2.7.3.3.2.1.6.2. ARIA3001試験/ARIA3002試験 /ARIB3003試験 ..... 2.7.3 - p. 41
2.7.3.3.2.1.7. テストステロン ..... 2.7.3 - p. 44
2.7.3.3.2.1.7.1. ARI20005試験 ..... 2.7.3 - p. 44
2.7.3.3.2.1.7.2. ARIA3001試験/ARIA3002試験 /ARIB3003試験 ..... 2.7.3 - p. 46
2.7.3.3.2.2. 海外データの利用に関する検討 ..... 2.7.3 - p. 47
2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較 ..... 2.7.3 - p. 50
2.7.3.3.3.1. IPSS ..... 2.7.3 - p. 50
2.7.3.3.3.2. 前立腺容積 ..... 2.7.3 - p. 53
2.7.3.3.3.3. Qmax ..... 2.7.3 - p. 56
2.7.3.3.3.4. 急性尿閉 ..... 2.7.3 - p. 59
2.7.3.3.3.5. 外科的治療 ..... 2.7.3 - p. 62

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 2.7.3 - p. 65
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性 ..... 2.7.3 - p. 67
2.7.3.6. 付録 ..... 2.7.3 - p. 74

2.7.4. 臨床的安全性の概要 ..... 2.7.4 - p. 1
2.7.4.1. 医薬品への曝露 ..... 2.7.4 - p. 1
2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 2.7.4 - p. 1
2.7.4.1.1.1. 安全性評価に用いた試験 ..... 2.7.4 - p. 1
2.7.4.1.1.1.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 3
2.7.4.1.1.1.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 3
2.7.4.1.1.1.3. 進行中の試験 ..... 2.7.4 - p. 4
2.7.4.1.1.2. 安全性評価項目 ..... 2.7.4 - p. 5
2.7.4.1.1.3. 部分集団による評価 ..... 2.7.4 - p. 11
2.7.4.1.1.4. 安全性評価集団 ..... 2.7.4 - p. 11
2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況 ..... 2.7.4 - p. 12
2.7.4.1.2.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 12
2.7.4.1.2.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 14
2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 2.7.4 - p. 15
2.7.4.1.3.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 15
2.7.4.1.3.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 17
2.7.4.2. 有害事象 ..... 2.7.4 - p. 19
2.7.4.2.1. 有害事象の解析 ..... 2.7.4 - p. 19
2.7.4.2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 ..... 2.7.4 - p. 19
2.7.4.2.1.1.1. 有害事象 ..... 2.7.4 - p. 19
2.7.4.2.1.1.1.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 19
2.7.4.2.1.1.1.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 25
2.7.4.2.1.1.2. 治験薬と関連のある有害事象 ..... 2.7.4 - p. 30
2.7.4.2.1.1.2.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 30
2.7.4.2.1.1.2.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 33
2.7.4.2.1.2. 死亡 ..... 2.7.4 - p. 36
2.7.4.2.1.2.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 37
2.7.4.2.1.2.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 37
2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象 ..... 2.7.4 - p. 38
2.7.4.2.1.3.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 38
2.7.4.2.1.3.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 39
2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象 ..... 2.7.4 - p. 45
2.7.4.2.1.4.1. 中止に至った有害事象 ..... 2.7.4 - p. 45
2.7.4.2.1.4.1.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 45
2.7.4.2.1.4.1.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 47

2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析 ..... 2.7.4 - p. 49
2.7.4.2.1.5.1. 性機能系事象及び乳房障害 ..... 2.7.4 - p. 49
2.7.4.2.1.5.1.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 49
2.7.4.2.1.5.1.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 52
2.7.4.2.1.5.2. 心血管系事象 ..... 2.7.4 - p. 54
2.7.4.2.1.5.2.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 55
2.7.4.2.1.5.2.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 56
2.7.4.2.1.5.3. 乳癌 ..... 2.7.4 - p. 57
2.7.4.2.1.5.3.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 58
2.7.4.2.1.5.3.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 58
2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明 ..... 2.7.4 - p. 58

2.7.4.3. 臨床検査値の評価 ..... 2.7.4 - p. 60
2.7.4.3.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 60
2.7.4.3.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 64

2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する
他の観察項目 ..... 2.7.4 - p. 67
2.7.4.4.1. PSA ..... 2.7.4 - p. 67
2.7.4.4.1.1. PSA ..... 2.7.4 - p. 67
2.7.4.4.1.1.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 67
2.7.4.4.1.1.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 69
2.7.4.4.1.2. F/T比 ..... 2.7.4 - p. 74
2.7.4.4.1.2.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 74
2.7.4.4.1.2.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 75
2.7.4.4.2. ホルモン検査 ..... 2.7.4 - p. 76
2.7.4.4.2.1. テストステロン ..... 2.7.4 - p. 76
2.7.4.4.2.1.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 76
2.7.4.4.2.1.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 79
2.7.4.4.2.2. LH ..... 2.7.4 - p. 79
2.7.4.4.2.2.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 79
2.7.4.4.2.2.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 80
2.7.4.4.2.3. その他のホルモン ..... 2.7.4 - p. 81
2.7.4.4.2.3.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 81
2.7.4.4.2.3.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 81
2.7.4.4.3. 脂質パネル検査 ..... 2.7.4 - p. 82
2.7.4.4.3.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 82
2.7.4.4.3.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 82
2.7.4.4.4. 精液検査 ..... 2.7.4 - p. 83
2.7.4.4.4.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 83
2.7.4.4.4.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 83
2.7.4.4.5. バイタルサイン ..... 2.7.4 - p. 87
2.7.4.4.5.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 87
2.7.4.4.5.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 89

2.7.4.4.6. 心電図 ..... 2.7.4 - p. 91
2.7.4.4.6.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 91
2.7.4.4.6.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 91
2.7.4.4.7. 残尿量 ..... 2.7.4 - p. 92
2.7.4.4.7.1. 国内臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 92
2.7.4.4.7.2. 海外臨床試験 ..... 2.7.4 - p. 93
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 2.7.4 - p. 95
2.7.4.5.1. 内因性要因 ..... 2.7.4 - p. 95
2.7.4.5.2. 外因性要因 ..... 2.7.4 - p. 95
2.7.4.5.3. 薬物相互作用 ..... 2.7.4 - p. 95
2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用 ..... 2.7.4 - p. 96
2.7.4.5.5. 過量投与 ..... 2.7.4 - p. 96
2.7.4.5.6. 薬物乱用 ..... 2.7.4 - p. 96
2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象 ..... 2.7.4 - p. 96
2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響
又は精神機能の障害..... 2.7.4 - p. 97
2.7.4.6. 市販後データ ..... 2.7.4 - p. 97
2.7.4.6.1. 市販後の使用経験 ..... 2.7.4 - p. 97
2.7.4.6.2. コア安全性情報（CSI）の変更点 ..... 2.7.4 - p. 103
2.7.4.6.3. 申請以降に入手した海外における市販後データ ..... 2.7.4 - p. 105
2.7.4.7. 付録..... 2.7.4 - p. 106
2.7.5. 参考文献..... 2.7.5 - p. 1
2.7.6. 個々の試験のまとめ..... 2.7.6 - p. 1
2.7.6.1. 生物薬剤学試験報告書 ..... 2.7.6 - p. 6
2.7.6.1.1. バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書..... 2.7.6 - p. 6
2.7.6.1.1.1. ARI10015試験..... 2.7.6 - p. 6
2.7.6.1.2. 比較BA試験および生物学的同等性（BE）試験報告書 . 2.7.6 - p. 7
2.7.6.1.2.1. 745-01試験 ..... 2.7.6 - p. 7
2.7.6.1.2.2. ARI10018試験..... 2.7.6 - p. 10
2.7.6.2. 臨床薬物動態（PK）試験報告書..... 2.7.6 - p. 11
2.7.6.2.1. 健康被験者におけるPKおよび初期忍容性試験報告書 .. 2.7.6 - p. 11
2.7.6.2.1.1. ARIA1004試験 ..... 2.7.6 - p. 11
2.7.6.2.1.2. ARIA1009試験 ..... 2.7.6 - p. 13
2.7.6.2.1.3. ARIA1012試験 ..... 2.7.6 - p. 17
2.7.6.2.1.4. ARI10019試験..... 2.7.6 - p. 19
2.7.6.2.1.5. ARIA1001試験 ..... 2.7.6 - p. 21
2.7.6.2.2. 患者におけるPKおよび初期忍容性試験報告書 ..... 2.7.6 - p. 23
2.7.6.2.2.1. 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） ..... 2.7.6 - p. 23

2.7.6.2.3. 内因性要因を検討したPK試験報告書 ..... 2.7.6 - p. 24
2.7.6.2.3.1. ARIA1007試験 ..... 2.7.6 - p. 24
2.7.6.2.4. 外因性要因を検討したPK試験報告書 ..... 2.7.6 - p. 26
2.7.6.2.4.1. ARIA1011試験 ..... 2.7.6 - p. 26
2.7.6.2.4.2. ARIA1010試験 ..... 2.7.6 - p. 28
2.7.6.2.4.3. ARI10016試験..... 2.7.6 - p. 29
2.7.6.2.4.4. ARI10017試験..... 2.7.6 - p. 30
2.7.6.2.5. ポピュレーションPK試験報告書..... 2.7.6 - p. 32
2.7.6.2.5.1. The population modelling of dutasteride pharmacokinetics, dihydrotestosterone suppression and changes in prostate specific antigen. ..... 2.7.6 - p. 32
2.7.6.2.6. 患者におけるPD試験及びPK／PD試験報告書 ..... 2.7.6 - p. 33
2.7.6.2.6.1. ARI40014試験..... 2.7.6 - p. 33
2.7.6.3. 有効性及び安全性試験 ..... 2.7.6 - p. 35
2.7.6.3.1. 申請する適応症に関する比較対照臨床試験..... 2.7.6 - p. 35
2.7.6.3.1.1. ARI20005試験..... 2.7.6 - p. 35
2.7.6.3.1.2. ARI30016試験..... 2.7.6 - p. 44
2.7.6.3.1.3. ARI105326試験..... 2.7.6 - p. 53
2.7.6.3.1.4. ARIA2001試験 ..... 2.7.6 - p. 62
2.7.6.3.1.5. ARIA3001試験（1年目の報告書）..... 2.7.6 - p. 71
2.7.6.3.1.6. ARIA3002試験（1年目の報告書）..... 2.7.6 - p. 82
2.7.6.3.1.7. ARIB3003試験（1年目の報告書）..... 2.7.6 - p. 93
2.7.6.3.1.8. ARIA3001試験（2年目の報告書）..... 2.7.6 - p. 104
2.7.6.3.1.9. ARIA3002試験（2年目の報告書）..... 2.7.6 - p. 116
2.7.6.3.1.10. ARIB3003試験（2年目の報告書）..... 2.7.6 - p. 128
2.7.6.3.1.11. ARI40005試験（2年目の報告書）..... 2.7.6 - p. 140
2.7.6.3.2. 非対照臨床試験..... 2.7.6 - p. 149
2.7.6.3.2.1. ARIA3001試験（4年目の報告書）..... 2.7.6 - p. 149
2.7.6.3.2.2. ARIA3002試験（4年目の報告書）..... 2.7.6 - p. 158
2.7.6.3.2.3. ARIB3003試験（4年目の報告書）..... 2.7.6 - p. 167
2.7.6.3.3. 複数の試験成績を併せて解析した報告書 ..... 2.7.6 - p. 175
2.7.6.3.3.1. 急性尿閉および外科的治療に関する併合解析報告書（ARIA3001試験、ARIA3002試験およびARIB3003試験）..... 2.7.6 - p. 175
2.7.6.3.3.2. ブリッジング報告書..... 2.7.6 - p. 180
2.7.6.3.4. その他の報告書..... 2.7.6 - p. 182
2.7.6.3.4.1. 精液パラメータに関する追加報告書（ARIA1009試験）..... 2.7.6 - p. 182
2.7.6.3.4.2. PSA報告書（ARIA3002試験）..... 2.7.6 - p. 183

2.7.1 の略号等一覧

APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization（大気圧化学イオン化 ）
AUC	Area under the concentration-time curve（血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0-\infty}$	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{0-t}	投与後 0 時間から最終測定時点までの AUC
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CV	Coefficient of Variance（変動係数）
C_{max}	最高血漿（血清）中濃度
ESI	Electrospray Ionization（エレクトロスプレーイオン化）
LC	Liquid Chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
MDC	中鎖モノ・ジグリセリド
MS	Mass Spectrometry（質量分析）
PD	Pharmacodynamics（薬力学）
PEG	Polyethylene glycol 400（ポリエチレングリコール 400/マクロゴール 400）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿（血清）中濃度到達時間
TSI	Thermospray Ionization（サーモスプレーイオン化）

2.7.1 の略号等一覧

APCI	Atmospheric Pressure Chemical Ionization（大気圧化学イオン化 ）
AUC	Area under the concentration-time curve（血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0-\infty}$	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{0-t}	投与後 0 時間から最終測定時点までの AUC
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CV	Coefficient of Variance（変動係数）
C_{max}	最高血漿（血清）中濃度
ESI	Electrospray Ionization（エレクトロスプレーイオン化）
LC	Liquid Chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
MDC	中鎖モノ・ジグリセリド
MS	Mass Spectrometry（質量分析）
PD	Pharmacodynamics（薬力学）
PEG	Polyethylene glycol 400（ポリエチレングリコール 400/マクロゴール 400）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血漿（血清）中濃度到達時間
TSI	Thermospray Ionization（サーモスプレーイオン化）

2.7. 臨床概要

2.7.1. 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1. 背景及び概観

2.7.1.1.1. 製剤開発の経緯

現在までに、国内外の臨床試験に使用した製剤（2.3.P.2.2.1 参照）の一覧を表 2.7.1.1-1 に示した。

海外で最初に実施した第Ⅰ相試験（ARIA1001 試験）には Polyethylene Glycol 400（以下、PEG）溶液を用い、その後、PEG 溶液、PEG 軟ゼラチンカプセル剤（以下、PEG 軟カプセル剤）および錠剤の 3 製剤におけるバイオアベイラビリティの比較試験（ARIA1002 試験）を実施し、良好なバイオアベイラビリティが得られた PEG 軟カプセル剤を患者における薬物動態試験（ARIA1003 試験）に用いた。さらに、PEG 軟カプセル剤と中鎖モノ・ジグリセリド（以下 MDC）を溶剤とした MDC 軟ゼラチンカプセル剤（以下、MDC 軟カプセル剤）とのバイオアベイラビリティの比較試験（ARIA1004 試験）を実施し、MDC 軟カプセル剤に PEG 軟カプセル剤より良好なバイオアベイラビリティが認められた。これらの試験の結果から、その後に実施したすべての臨床試験には MDC 軟カプセル剤を用いた。また、MDC 軟カプセル剤には、透明カプセル剤皮および淡黄色カプセル剤皮が用いられた。

本邦で実施した第Ⅰ相臨床薬理試験（745-01 試験）には MDC 透明軟カプセル剤を、第Ⅱ相用量設定試験（ARI20005 試験）、第Ⅱ相長期投与試験（ARI30016 試験）および第Ⅲ相検証的試験（ARI105326 試験）には MDC 淡黄色軟カプセル剤をそれぞれ用いた。これらの MDC 軟カプセル剤は、着色剤（酸化チタンおよび黄色三二酸化鉄）の配合の有無を除き、同一の構成成分からなるものである。臨床試験に用いた MDC 軟カプセル剤の処方を表 2.7.1.1-2 に示した。

表 2.7.1.1-1 各臨床試験に使用した製剤の一覧

試験製剤	試験番号
経口液剤(PEG 溶液)	ARIA1001、ARIA1002*
錠剤	ARIA1002*
PEG 軟カプセル剤	ARIA1002*、ARIA1003*、ARIA1004
注射剤	ARI10015
MDC 軟カプセル剤 (透明カプセル)	ARIA1004、ARI10019、ARIA1007、ARI10016、ARI10017、 ARIA1010、ARIA1011、ARIA2001、745-01
MDC 軟カプセル剤 (淡黄色カプセル)	ARIA1009、ARIA1012、ARI10015、ARI10018、ARI10016、 ARI10017、ARI10019、ARIA1011、ARI40014、ARIA3001、 ARIA3002、ARIB3003、ARI40005、ARI20005、ARI30016、 ARI105326

MDC：中鎖モノ・ジグリセリド
PEG：Polyethylene Glycol 400
下線：本邦で実施した臨床試験
*：これらの海外臨床試験（ARIA1002、ARIA1003）の結果は、本剤の評価資料には含まれない。

表 2.7.1.1-2 臨床試験に用いた MDC 軟カプセル剤 の処方

成分		分量(mg/カプセル)				
		0.01mg 透明カプセル	0.05mg 透明カプセル	0.05mg 淡黄色カプセル	0.5mg 透明カプセル	0.5mg 淡黄色カプセル
内容薬剤	デュタステリド ジブチルヒドロキシトルエン 中鎖モノ・ジグリセリド	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	小計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
カプセル剤皮	ゼラチン 濃グリセリン 酸化チタン 黄色三二酸化鉄 精製水	[redacted]	[redacted]	[redacted]*	[redacted]	[redacted]
	小計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計(mg)		597.5	597.5	599.2	597.5	599.2

－：製造工程中に除かれ、ゼラチンカプセル中の水分は [redacted]%未満となる。
*：着色剤として配合されているグリセリン・黄色三二酸化鉄混合物中のグリセリン [redacted]mg を含む。

表 2.7.1.1-2 臨床試験に用いた MDC 軟カプセル剤 の処方（続き）

成分		分量(mg/カプセル)				
		1mg 透明カプセル	2.5mg 透明カプセル	2.5mg 淡黄色カプセル	5mg 透明カプセル	10mg 透明カプセル
内容薬剤	デュタステリド ジブチルヒドロキシトルエン 中鎖モノ・ジグリセリド	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	小計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
カプセル剤皮	ゼラチン 濃グリセリン 酸化チタン 黄色三二酸化鉄 精製水	[redacted]	[redacted]	[redacted]*	[redacted]	[redacted]
	小計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計(mg)		597.5	597.5	599.2	597.5	597.5

－：製造工程中に除かれ、ゼラチンカプセル中の水分は [redacted]%未満となる。
*：着色剤として配合されているグリセリン・黄色三二酸化鉄混合物中のグリセリン [redacted]mg を含む。

なお、市販製剤は MDC 淡黄色軟カプセル剤（0.5mg）を予定しており、主要な評価資料は MDC 軟カプセル剤を用いた臨床試験成績である。

2.7.1.1.2. 生物薬剤学試験

本剤の開発において、ヒトにおける *in vivo* の生物薬剤学に関連する試験として、食事の影響を検討した試験（745-01 試験、ARIA1004 試験）、相対的バイオアベイラビリティを検討した試験（ARIA1004 試験）、絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験（ARI10015 試験）および生物学的同等性を確認した試験（ARI10018 試験）を実施した。これらの生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1.1-3 に示した。

表 2.7.1.1-3 生物薬剤学試験の一覧

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男/女）年齢範囲	投与方法（試験薬、用法･用量）	実施時期	資料番号
日本							
745-01	安全性、PK、PD、食事の影響	（Ⅰ, Ⅱ期）非盲検（Ⅲ期）二重盲検プラセボ対照	健康成人	34 例（34/0）30-61 歳	Ⅰ期：1mg, 2.5mg Ⅱ期：2.5mg（食後） Ⅲ期：10mg, 20mg, プラセボ 単回経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.1.2.1
海外							
ARIA1004	生物学的利用率、高脂肪食の影響	非盲検並行群間比較	健康成人	72 例（72/0）19-60 歳	0.5mg（PEG 軟カプセル剤）, 0.5mg , 0.5mg （食後）, 1mg（0.5mg×2） 単回経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.3.1.1
ARI10015	絶対的バイオアベイラビリティ	非盲検クロスオーバー	健康成人	6 例（6/0）21-41 歳	0.5mg 単回経口投与、 注射剤 0.5mg 静脈内持続投与（2 時間）	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.1.1.1
ARI10018	生物学的同等性	二重盲検クロスオーバー	健康成人	24 例（24/0）18-49 歳	[redacted]軟カプセル剤 0.5mg, [redacted]軟カプセル剤 0.5mg 単回経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.1.2.2

被験者数：解析例数

2.7.1.1.3. ヒトにおける生体試料中濃度の分析法

本邦および海外で実施した臨床試験における生体試料中デュタステリドおよび代謝物濃度の測定法の要約を表 2.7.1.1-4 に示した。

表 2.7.1.1-4 生体試料中薬物濃度測定法の要約

試験番号	報告書番号	バリデーションの結果の要約		資料番号
ARIA1001 ARIA1004 ARIA1007 ARIA1010	UCP/95/047	測定対象 測定方法 定量下限濃度 定量範囲 真度 精度	血清中デュタステリド 前処理：アセトニトリル除蛋白 分析法：LC-APCI/MS 法 0.1ng/mL 0.1-200ng/mL アッセイ間真度：97.9-103.5%（%Nominal） アッセイ内精度：≦13.4%（%CV） アッセイ間精度：≦10.5%（%CV）	5.3.1.4.1
ARIA1009 ARI10015 ARI10018 ARIB3003	WD1999/00574/00	測定対象 測定方法 定量下限濃度 定量範囲 真度 精度	血清中デュタステリド 前処理：固相抽出 分析法：LC-APCI/MS 法 0.1ng/mL 0.1-200ng/mL アッセイ間真度：≦6.3%（%Absolute Bias） アッセイ内精度：≦8.9%（%CV） アッセイ間精度：≦7.6%（%CV）	5.3.1.4.3
ARIA1009	WD2000/00050/01	測定対象 測定方法 定量下限濃度 定量範囲 真度 精度	精液中デュタステリド 前処理：固相抽出 分析法：LC-APCI/MS 法 0.1ng/mL 0.1-100ng/mL アッセイ間真度：≦7.1%（%Absolute Bias） アッセイ内精度：≦14.2%（%CV） アッセイ間精度：≦4.2%（%CV）	5.3.1.4.4
ARIA1011	RD1999/01056/00	測定対象 測定方法 定量下限濃度 定量範囲 真度 精度	血清中デュタステリド 前処理：アセトニトリル除蛋白 分析法：LC-APCI/MS 法 0.1ng/mL 0.1-200ng/mL アッセイ内真度：≦15.2%（%Absolute Bias） アッセイ内精度：≦15.6%（%CV）	5.3.1.4.2
ARIA1012 ARIB3003	RD2001/00660/00	測定対象 測定方法 定量下限濃度 定量範囲 真度 精度	血清中 4’-水酸化体（GW702541X） 前処理：液-液抽出 分析法：LC-TIS/MS/MS 法 0.1ng/mL 0.1-100ng/mL アッセイ間真度：≦31.3%（%Absolute Bias） アッセイ内精度：≦14.3%（%CV） アッセイ間精度：≦7.2%（%CV）	5.3.1.4.8
ARI10016 ARI10017 ARIA1012	RD1999/02088/00	測定対象 測定方法 定量下限濃度 定量範囲 真度 精度	血清中デュタステリド 前処理：液-液抽出 分析法：LC-ESI/MS/MS 法 0.3ng/mL 0.3-200ng/mL アッセイ内真度：≦12.4%（%Absolute Bias） アッセイ間真度：≦9.5%（%Absolute Bias） アッセイ内精度：≦11.1%（%CV） アッセイ間精度：≦8.4%（%CV）	5.3.1.4.6

表 2.7.1.1-4 生体試料中薬物濃度測定法の要約（続き）

試験番号	報告書番号	バリデーションの結果の要約		資料番号
ARI10019	RD1999/02360/00	測定対象	血清中デュタステリド	5.3.1.4.5
		測定方法	前処理：アセトニトリル除蛋白	
			分析法：LC-TIS/MS/MS 法	
		定量下限濃度	0.1ng/mL	
		定量範囲	0.1-200ng/mL	
		真度	アッセイ内真度：≦9.1%（%Absolute Bias）	
		精度	アッセイ内精度：≦12.2%（%CV）	
	RD2001/00660/01	測定対象	血清中 4’-水酸化体（GW702541X）	5.3.1.4.9
		測定方法	前処理：液-液抽出	
			分析法：LC-TIS/MS/MS 法	
		定量下限濃度	0.1ng/mL	
		定量範囲	0.1-100ng/mL	
		真度	アッセイ内真度：≦7.8%（%Absolute Bias）	
		精度	アッセイ内精度：≦7.1%（%CV）	
ARIA2001	UDM/94/033	測定対象	血清中デュタステリド	4.2.2.1.4
		測定方法	前処理：アセトニトリル除蛋白	
			分析法：LC-APCI/MS 法	
		定量下限濃度	0.5ng/mL	
		定量範囲	0.5-500ng/mL	
		真度	アッセイ内真度：96.5-102%（%Nominal）	
			アッセイ間真度：97.5-104%（%Nominal）	
		精度	アッセイ内精度：≦3.18%（%CV）	
			アッセイ間精度：≦6.77%（%CV）	
ARI20005 ARI30016 ARI40014	CD2003/0569/00	測定対象	血清中デュタステリド	5.3.1.4.7
		測定方法	前処理：液-液抽出	
			分析法：LC-TIS/MS/MS 法	
		定量下限濃度	0.1g/mL	
		定量範囲	0.1-200ng/mL	
		真度	アッセイ内真度：≦12.7%（%Absolute Bias）	
		精度	アッセイ内精度：≦10.0%（%CV）	
			アッセイ間精度：≦1.7%（%CV）	
ARI20005 ARI30016	CD2004/00947/00	測定対象	血清中 4’-水酸化体（GW702541X）	5.3.1.4.12
		測定方法	前処理：液-液抽出	
			分析法：LC-ESI/MS/MS 法	
		定量下限濃度	0.1g/mL	
		定量範囲	0.1-100ng/mL	
		真度	アッセイ内真度：≦10.0%（%Absolute Bias）	
		精度	アッセイ内精度：≦6.9%（%CV）	
			アッセイ間精度：≦6.9%（%CV）	
		測定対象	血清中 1,2-二水素化体（GI201448X）	
		測定方法	前処理：液-液抽出	
			分析法：LC-ESI/MS/MS 法	
		定量下限濃度	0.1g/mL	
		定量範囲	0.1-100ng/mL	
		真度	アッセイ内真度：≦7.0%（%Absolute Bias）	
		精度	アッセイ内精度：≦8.7（%CV）	
			アッセイ間精度：≦4.3%（%CV）	
	CD200400946/00	測定対象	血清中 6-水酸化体（GW695920X)	5.3.1.4.13
		測定方法	前処理：液-液抽出	
			分析法：LC-TIS/MS/MS 法	
		定量下限濃度	0.1g/mL	
		定量範囲	0.1-30ng/mL	
		真度	アッセイ内真度：≦13.4%（%Absolute Bias）	
		精度	アッセイ内精度：≦9.3%（%CV）	
			アッセイ間精度：≦9.1%（%CV）	

表 2.7.1.1-4 生体試料中薬物濃度測定法の要約（続き）

試験番号	報告書番号	バリデーションの結果の要約		資料番号
745-01	306681	測定対象	血漿中デュタステリド	5.3.1.4.10
		測定方法	前処理：アセトニトリル除蛋白	
			分析法：LC-APCI/MS 法	
		定量下限濃度	0.1ng/mL	
		定量範囲	0.1-200ng/mL	
		真度	アッセイ内真度：≦11.58%（%Absolute Bias）	
			アッセイ間真度：≦7.72%（%Absolute Bias）	
		精度	アッセイ内精度：≦4.38%（%CV）	
			アッセイ間精度：≦4.08%（%CV）	
	306682	測定対象	尿中デュタステリド	5.3.1.4.11
		測定方法	前処理：固相抽出	
			分析法：HPLC-UV 法	
		定量下限濃度	5ng/mL	
		定量範囲	5-100ng/mL	
		真度	アッセイ内真度：≦12.67%（%Absolute Bias）	
			アッセイ間真度：≦5.61%（%Absolute Bias）	
		精度	アッセイ内精度：≦10.86%（%CV）	
			アッセイ間精度：≦5.82%（%CV）	

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1. 製剤の溶出性

2.3.P.5.6

4つの試験液として、0.1mol/L 塩酸試液、pH4.0 および pH6.8 の緩衝液、ならびに水を用いて本剤の溶出性を検討した（2.3.P.5.6 参照）。その結果を表 2.7.1.2-1 に示した。なお、いずれの試験液にも 2w/v%となるようにラウリル硫酸ナトリウムを添加した。

試験結果を統計学的（分散分析）に評価した結果、pH4.0 の緩衝液を用いた試験の溶出時間 15 分間および 25 分間の溶出率に有意な差が認められたものの、それ以降（35 分間、45 分間および 60 分間）では 4 種類の試験液の溶出率に有意な差は認められなかった。さらに試験結果を False Discovery Rate 法あるいは Bootstrap 法により評価した場合、有意差が認められたのは pH4.0 の緩衝液の 15 分間の溶出率のみであった。本剤の原薬であるデュタステリドは水に難溶性の中性分子で、pH 約 12 までの範囲では解離しないことが化学構造から予測され、溶解度に pH 依存性がないことは明らかである。また、カプセル内ではデュタステリドは溶剤である中鎖モノ・ジグリセリド（MDC）に十分に溶解していることから、15 分間および 25 分間における溶出率の違いは単に[redacted]の[redacted]の時期に影響されたものと判断した。

表 2.7.1.2-1 4 種類の試験液を用いた溶出性の検討結果

試験時間（分間）	平均溶出率（対表示量%）			
	0.1mol/L 塩酸試液	pH4.0 の緩衝液	pH6.8 の緩衝液	水
15	97	82	94	98
25	94	89	99	98
35	94	95	99	98
45	95	96	99	98
60	95	97	99	98

平均溶出率：12 カプセルの溶出率の平均値

なお、主要な臨床試験に用いた MDC 軟カプセル剤は、カプセル剤皮への着色剤の配合の有無を除き、同一の構成成分からなるものである。

2.7.1.2.2. 食事の影響（745-01 試験：日本）

5.3.1.2.1

日本人健康成人男性を対象に、無作為化、非盲検、群間比較試験において、本剤（MDC 軟カプセル剤）2.5mg を単回経口投与し、薬物動態に対する食事（メランダー食）の影響を検討した。

本剤 2.5mg を投与した時の薬物動態における食事の影響を検討した結果を表 2.7.1.2-2 に示した。

食後投与による C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は空腹時投与と比較して若干低値を示し、t_{max} は若干延長したものの、本剤の薬物動態に大きな影響は認められなかった。

表 2.7.1.2-2 本剤 2.5mg 投与時の薬物動態に対する食事の影響

投与条件	空腹時投与	食後投与
$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	2573.1±795.6	2197.1±632.5
C_{max} (ng/mL)	27.26±7.64	20.67±4.93
t_{max} (hr)	2.17±0.75	3.50±1.64
$t_{1/2}$ (hr)	156.10±22.32	129.60±21.97

SourceData：5.3.1.2.1 表 11.4.1 f
平均値±標準偏差、n=6

2.7.1.2.3. 食事の影響、相対的バイオアベイラビリティ（ARIA1004 試験：海外）

5.3.3.1.1

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、非盲検、並行群間試験において、本剤（MDC 軟カプセル剤）0.5mg を単回経口投与し、薬物動態に対する食事（高脂肪食）の影響を検討した。また、PEG 軟カプセル剤 0.5mg を空腹時単回経口投与し、本剤 0.5mg との相対的バイオアベイラビリティを検討した。

本剤 0.5mg および PEG 軟カプセル剤 0.5mg の投与によって得られた薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-3 に示した。

表 2.7.1.2-3 欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg を空腹時または食後に、PEG 軟カプセル剤 0.5mg を空腹時に単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

製剤	投与条件	用量(mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72} (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
MDC	空腹時	0.5	2.32±0.64	46.37±18.06	2.83±0.71	41.21±14.96
MDC	食後	0.5	2.03±0.72	41.96±24.65	4.67±3.38	42.51±21.03
PEG	空腹時	0.5	1.78±0.71	34.03±18.16	2.28±0.75	36.38±19.15

SourceData：5.3.3.1.1 表 10, 11, 12, 13
平均値±標準偏差、n=18
MDC：MDC 軟カプセル剤
PEG：PEG 軟カプセル剤

本剤の空腹時投与に対する食後投与時の薬物動態パラメータの比とその 90%CI は、AUC_{0-72} で 0.83 （0.59-1.17）、C_{max} では 0.84（0.68-1.05）であった。食事の摂取によってバ

イオアベイラビリティに減少が認められたものの、その程度は 20%未満であり、大きな違いはなかった。

本剤の PEG 軟カプセル剤に対する薬物動態パラメータの比とその 90%CI は、$AUC_{0\text{-}72}$ で 1.59（1.12-2.24）、C_{max} では 1.39（1.12-1.72）であり、本剤（MDC 軟カプセル剤）の相対的バイオアベイラビリティは PEG 軟カプセル剤と比較して約 60%良好であった。

2.7.1.2.4. 絶対的バイオアベイラビリティ（ARI10015 試験：海外）

5.3.1.1.1

欧米人健康成人男性を対象に、非盲検、クロスオーバー試験において、デュタステリド 0.5mg 静脈内持続投与（2 時間）に対する本剤（MDC 軟カプセル剤）0.5mg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを検討した。

静脈内持続投与、経口投与時に得られた $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均値、およびその比ならびに比の 90%CI を表 2.7.1.2-4 に示した。

$AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何最小二乗平均は、静脈内持続投与において 19.98ng･hr/mL、経口投与においては 11.87ng･hr/mL であり、本剤 0.5mg の絶対的バイオアベイラビリティは 0.59（90%CI：0.47～0.75）で、その最小は 0.40、最大は 0.94 であった。

表 2.7.1.2-4 本剤 0.5mg の絶対的バイオアベイラビリティ

	経口投与	静脈内持続投与	比（90%CI）
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng･hr/mL)	11.87	19.98	0.59（0.47～0.75）
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･hr/mL)	7.43	11.99	0.62（0.46～0.84）

SourceData：5.3.1.1.1 表 5
幾何最小二乗平均、n=5

2.7.1.2.5. [redacted]軟カプセル剤および[redacted]軟カプセル剤における生物学的同等性（ARI10018 試験：海外）

5.3.1.2.2

海外において、臨床試験に用いた本剤（MDC 軟カプセル剤）の高密度ポリエチレンボトル保存品で[redacted]、[redacted]結果、[redacted]ことが明らかになった（2.3.P.2.2.3 参照）。このことから欧米人健康成人男性を対象とした、二重盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験において、[redacted]新しい MDC 軟カプセル剤 0.5mg と[redacted]した MDC 軟カプセル剤 0.5mg の生物学的同等性を検討した。試験に用いた[redacted] MDC 軟カプセル剤は 19[redacted]年[redacted]月に、[redacted] MDC 軟カプセル剤は 19[redacted]年[redacted]月に製造され、それぞれの製剤は試験に用いる前に溶出性を確認した。

それぞれの MDC 軟カプセル剤を単回経口投与した時の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-5 に示した。

$AUC_{0\text{-}last}$および C_{max} の平均値の比は近似しており、比の 90%CI はともに 0.8 から 1.25 の範囲に含まれ、両製剤は生物学的に同等であった。

表 2.7.1.2-5 [redacted] MDC 軟カプセル剤と[redacted] MDC 軟カプセル剤を単回投与した時の薬物動態パラメータ（0.5mg）

パラメータ	[redacted] MDC 軟カプセル剤	[redacted] MDC 軟カプセル剤	平均値の比	比の 90%CI
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng･hr/mL)	34.05±33.67	29.51±22.84	1.02	0.84 ～ 1.23
C_{max} (ng/mL)	1.82±0.85	1.66±0.45	0.98	0.88 ～ 1.10

SourceData：5.3.1.2.2 表 3, 5
平均値±標準偏差, n=22

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本申請に用いた主要な臨床試験には MDC 軟カプセル剤を用いた。用いた MDC 軟カプセル剤には、透明カプセルおよび淡黄色カプセルが存在するが、これらの製剤はカプセル剤皮中の着色剤の有無を除き同一の構成成分からなるものである（表 2.7.1.1-2）。これらの製剤の薬物動態を直接比較した試験は存在しないが、透明軟カプセル剤を用いた ARIA2001 試験と淡黄色軟カプセル剤を用いた ARI20005 試験の薬物動態の結果は類似していた（2.7.2.3.2.2 参照）。また、両製剤の溶出プロファイルを比較したデータは存在しないが、ラウリル硫酸ナトリウム 2%を含む水を試験液とした透明カプセルの溶出試験、およびラウリル硫酸ナトリウム 2%を含む 0.1mol/L 塩酸試液を試験液とした淡黄色カプセルの溶出試験（液量 900mL、毎分 50 回転、45 分間の溶出率）では、両試験の結果に差を認めず、共に 45 分間において 92%以上が溶出している（表 2.7.1.3-1）。さらに、デュタステリドの t_{max} が約 2 時間であり（申請資料 2.7.2.2.2.1.1 参照）、カプセルの溶解速度が吸収過程での律速ではないと考えられること、デュタステリドがカプセル内で溶剤である MDC に十分に溶解していることを考慮すると、処方の変更が薬物動態に及ぼす影響はほとんどないと推察される。以上、得られている薬物動態の結果の類似性および製剤学的な観点から、着色剤の有無による薬物動態への影響はないと判断した。

表 2.7.1.3-1 本剤の透明カプセルおよび淡黄色カプセルの溶出試験結果の比較

試験製剤	ロット番号	溶出液[注)]	45 分間の溶出率（対表示量%）
透明カプセル（0.5mg）	55384	水	93
淡黄色カプセル（0.5mg）	E08426	0.1mol/L 塩酸試液	95
淡黄色カプセル（0.5mg）	E08926	0.1mol/L 塩酸試液	92

注：ラウリル硫酸ナトリウムを 2%の濃度で含む。

本剤の溶出性を 0.1mol/L 塩酸試液、pH4.0 および pH6.8 の緩衝液ならびに水の 4 つの試験液を用いて検討した。この結果、pH4.0 の緩衝液の溶出時間 15 分間および 25 分間の溶出率に有意な差を認めたものの、それ以降（35、45 および 60 分間）では 4 種類の試験液の溶出率に有意な差を認めなかった。本剤の原薬であるデュタステリドは水に難溶性の中性分子で、pH 約 12 までの範囲では解離しないことが化学構造から予測され、溶解度に pH 依存性がないことは明らかである。また、カプセル内ではデュタステリドは溶剤である MDC に十分に

溶解していることから、15 分間および 25 分間の溶出率はカプセル剤皮の崩壊の時期に影響されたものと判断した。これらの結果から、本剤の溶出特性に pH 依存的な変化はないと考えられ、本剤の臨床使用の際には日本人の高齢者に報告されている低胃酸者の存在[Ogata, 1984]を考慮する必要はないと判断した。

本剤 2.5mg の薬物動態に対する食事（メランダー食）の影響を検討した結果、食後投与により 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薬物動態に大きな影響は認められなかった（745-01 試験／2.7.1.2.2 参照）。また、本剤 0.5mg における欧米人での高脂肪食による結果も同様であり、食事の違いによっても本剤の薬物動態に大きな違いは認められなかった（ARIA1004 試験／2.7.1.2.3 参照）。これらの結果から本剤を投与する際に食事の有無を考慮する必要はなく、本剤は食前、食後のいずれの投与も可能であると判断した。

デュタステリド 0.5mg を 2 時間で静脈内持続投与した時の $AUC_{0-\infty}$ と本剤（MDC 軟カプセル剤）0.5mg を単回経口投与した時の $AUC_{0-\infty}$ の比較から、本剤の絶対的バイオアベイラビリティは 59%であった（ARI10015 試験／2.7.1.2.4 参照）。なお、AUC_{0-24} によって算出した絶対的バイオアベイラビリティは 62%と $AUC_{0-\infty}$ によるものと同程度であり、デュタステリドの非線形の薬物動態特性による濃度依存的な $t_{1/2}$ の延長（2.7.2.2.2.1.1 参照）は絶対的バイオアベイラビリティの評価に影響していないと判断した。

また、海外の臨床試験に用いた高密度ポリエチレンボトル保存品では本剤（MDC 軟カプセル剤）の[redacted]、[redacted]結果、[redacted]ことが明らかになった。しかしながら、MDC 軟カプセル剤の[redacted]製剤および[redacted]製剤を用いて生物学的同等性試験を実施したところ、両製剤は生物学的に同等であることが確認された（ARI10018 試験／2.7.1.2.5 参照）。このため、治験薬をボトル保管して使用した海外の臨床試験の成績を本申請に利用する上で本剤の剤皮におけるゼラチンの[redacted]の有無による溶出速度の差異を考慮する必要はないと判断した。

参考文献

Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Development and evaluation of a new peroral test agent GA-test for assessment of gastric acidity. *J Pharmacobiodyn.* 1984;7:656-64.

2.7.1.4. 付録

表 2.7.1.4-1 バイオアベイラビリティ試験の要約

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男/女）年齢範囲	投与方法(試験薬、用法･用量)		パラメータの平均値（標準偏差） C_{max} (ng/mL)	AUC[*1] (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	比 (90%CI)	資料番号
日本												
745-01	安全性、PK、PD、食事の影響	（Ⅰ, Ⅱ期）非盲検（Ⅲ期）二重盲検プラセボ対照	健康成人	34 例（34/0）30-61 歳	2.5mg 単回経口投与	空腹時	27.26 (7.64)	2573.1 (795.6)	2.17 (0.75)	156.10 (22.32)	－	5.3.1.2.1
						食後 (ﾒﾗﾝﾀﾞｰ食)	20.67 (4.93)	2197.1 (632.5)	3.50 (1.64)	129.60 (21.97)		
海外												
ARIA1004	生物学的利用率、高脂肪食の影響	非盲検並行群間比較	健康成人	72 例（72/0）19-60 歳	0.5mg 単回経口投与	MDC,空腹時	2.32 (0.64)	46.37 (18.06)	2.83 (0.71)	41.21 (14.96)	食後/空腹時 AUC_{0-72} ：0.83 (0.59～1.17) C_{max} ：0.84 (0.68～1.05) MDC/PEG AUC_{0-72} ：1.59 (1.12～2.24) C_{max} ：1.39 (1.12～1.72)	5.3.3.1.1
						MDC,食後 (高脂肪食)	2.03 (0.72)	41.96 (24.65)	4.67 (3.38)	42.51 (21.03)		
						PEG,空腹時	1.78 (0.71)	34.03 (18.16)	2.28 (0.75)	36.38 (19.15)		
ARI10015	絶対的バイオアベイラビリティ	非盲検クロスオーバー	健康成人	6 例（6/0）21-41 歳	0.5mg 単回	経口投与	－	11.87[*2]	－	－	経口投与/静脈内投与 $AUC_{0-\infty}$ ：0.59 (0.47～0.75)	5.3.1.1.1
						静脈内持続投与（2 時間）	－	19.98[*2]	－	－		
ARI10018	生物学的同等性	二重盲検クロスオーバー	健康成人	24 例（24/0）18-49 歳	0.5mg 単回経口投与	[redacted] 軟カプセル剤	1.82 (0.85)	34.05 (33.67)	－	－	[redacted]/[redacted] AUC_{0-last} ：(0.84～1.23) C_{max} ：(0.88～1.10)	5.3.1.2.2
						[redacted] 軟カプセル剤	1.66 (0.45)	29.51 (22.84)	－	－		

*1：745-01 では $AUC_{0-\infty}$、ARIA1004 では AUC_{0-72}、ARI10015 では $AUC_{0-\infty}$、ARI10018 では AUC_{0-last}
*2：幾何最小二乗平均
－：未算出
被験者数：解析例数

2.7.2 の略号等一覧

AAG	α1-acid glycoprotein（α1-酸性糖蛋白）
AUC	Area under the concentration-time curve（血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積）
$AUC_{0-\infty}$	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
BQL	Below the quantification limit（検出限界以下）
CBG	Corticosteroid Binding Globulin（コルチコステロイド結合グロブリン）
cDNA	相補的 DNA
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CL/F	Clearance/Fraction of Absorption（経口投与時の全身クリアランス）
CL_{lin}/F	線形消失経路の見かけのクリアランス
C_{ss}	定常状態の血中薬物濃度
CV	Coefficient of Variance（変動係数）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
C_{max}	Maximum observed drug concentration in blood（最高血漿（血清）中濃度）
DHT	Dihydrotestosterone（ジヒドロテストステロン）
DUT	デュタステリド
GW	Glaxo Wellcome（グラクソウエルカム）
GSK	GlaxoSmithKline（グラクソ・スミスクライン）
HPLC	High Performance Liquid Chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
HAS	Human Serum Albumin（ヒト血清アルブミン）
INR	International Normalized Ratio（国際標準比）
K_m	飽和消失経路のミカエリス定数
LOCF	Last Observation Carried Forward
MS	Mass Spectrometry（質量分析）
PD	Pharmacodynamics（薬力学）
PEG	Polyethylene glycol 400（ポリエチレングリコール 400/マクロゴール 400）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin（性ホルモン結合グロブリン）
$t_{1/2}$	消失半減期
Tam	タムスロシン
t_{max}	最高血漿（血清）中濃度到達時間
TURP	Transurethral Resection of Prostate（経尿道的前立腺切除術）
Vd	Volume of Distribution（分布容積）
Vd/F	Volume of Distribution/Fraction of Absoption（見かけの分布容積）
V_{max}/F	飽和消失経路の見かけの最大速度

2.7.2. 臨床薬理の概要

2.7.2.1. 背景及び概観

2.7.2.1.1. In vitro での検討

デュタステリドのヒト血漿蛋白結合が 99.5%以上と高かったこと（2.6.4.4.2.1 参照）から、ヒト血清アルブミン、α_1-酸性糖蛋白、性ホルモン結合グロブリンおよびコルチコステロイド結合グロブリンに対する結合を検討した。その結果、デュタステリドのこれらの蛋白に対する結合はいずれも高かった。また、結合は蛋白の種類ではなく、濃度に依存することが示された。さらに、デュタステリドのヒト精液への結合率は 96.5～97.4%と高かった。

ヒト CYP 分子種 cDNA 発現系を用いた *in vitro* 試験において、デュタステリドは CYP3A4 および CYP3A5 で酸化的に代謝された。代謝物の生成は CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールおよびトロレアンドマイシンで阻害されたことから、デュタステリドの代謝には CYP3A4 および CYP3A5 が関与すると考えられた。また、デュタステリドはヒト肝ミクロソームの CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 および CYP3A4 活性を阻害しなかった。

デュタステリドは *in vitro* で臨床濃度のワルファリン、ジアゼパム、フェニトイン、アセノクマロールあるいはフェンプロクモンと併用しても血漿蛋白結合の置換を起こさなかった。

ヒト生体試料を用いた薬物動態試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1 デュタステリドの薬物動態試験一覧（in vitro）

試験の種類	投与量	実施施設	資料番号
結合蛋白の同定	20～2000ng/mL	GW	5.3.2.1.1
精液結合	20～20000ng/mL	GW	5.3.2.3.1
代謝分子種	0.2～2μg/mL	GW	5.3.2.2.1
	40, 400ng/mL	GSK	5.3.2.2.2
CYP 阻害	1.9μM	GW	5.3.2.2.3
	0.002～5μM	GW	5.3.2.2.4
蛋白結合置換	0.5, 2.0μg/mL	GW	5.3.2.1.2
	100, 1000ng/mL	GSK	5.3.2.1.3

GW：Glaxo Wellcome (現 GlaxoSmithKline、米国)
GSK：GlaxoSmithKline (米国)

2.7.2.1.2. ヒトでの検討

日本人における本剤の薬物動態および薬力学を明らかにするために、日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与試験である 745-01 試験を実施した。また、日本人と欧米人の単回経口投与時の薬物動態および薬力学の関係を確認するために、欧米人健康成人男性に本剤を単回経口投与した ARIA1004 試験の結果と比較し、検討した。

薬物動態に対する年齢の影響を検討するために、24 歳～87 歳の欧米人健康成人男性を対象とした ARIA1007 試験を実施した。また、12 ヵ月間の反復経口投与における薬物動態および薬力学を検討するため、欧米人健康成人男性を対象とする ARIA1009 試験を実施した。さらに、本剤 0.5mg を反復経口投与した時のマスバランスを検討するために、ARIA1009 試験の付随試験として ARIA1012 試験を実施した。

本剤との薬物相互作用を検討するために、欧米人健康成人男性を対象とするコレスチラミンと併用した ARIA1010 試験、タムスロシンまたはテラゾシンと併用した ARIA1011 試験、ワルファリンと併用した ARI10016 試験およびジゴキシンと併用した ARI10017 試験を実施した。また、日本人の前立腺肥大症患者を対象とした ARI20005 試験においてはタムスロシンの併用、非併用の患者を層別し、タムスロシンの併用による影響を検討した。

日本人の前立腺肥大症患者における反復経口投与時の薬物動態および薬力学を明らかにするために、日本人での用量設定試験である ARI20005 試験および継続試験として実施した ARI30016 試験において薬物動態および薬力学解析用のデータを収集した。また、日本人と欧米人の前立腺肥大症患者における反復経口投与時の薬物動態および薬力学の類似性を確認するために ARI20005 試験と ARIA2001 試験の結果を比較検討した。

ARI20005 試験、ARIB3003 試験および ARI10019 試験においてはデュタステリドの代謝物濃度を合わせて測定し、ARI40014 試験においては前立腺組織中のデュタステリドおよび DHT 濃度を測定した。

表 2.7.2.1-2 にはデュタステリドの薬物動態または薬力学を評価した試験の一覧を示した。

なお、日本人健康成人男性における反復経口投与試験は、1）デュタステリドが非線形の薬物動態特性をもち、薬剤の投与を中止後においても長期間血中に残存すること、2）試験の実施には投与期間としておよそ 6 ヵ月間が必要で、長期の反復経口投与によりデュタステリドの薬理作用による男性ホルモン減少作用から推測し得る有害事象（女性化乳房、リビドー減退、インポテンス、性機能低下、射精不良）の発現が予想されたこと、から健康成人を対象として実施することは適切でないと判断し、実施しなかった。

表 2.7.2.1-2　デュタステリドの薬物動態または薬力学を評価した試験（in vivo）の一覧表

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢範囲	投与方法 (試験薬、用法･用量)	実施時期	資料番号
日本							
745-01	安全性、PK、PD、食事の影響	（Ⅰ, Ⅱ期）非盲検（Ⅲ期）二重盲検プラセボ対照	健康成人	34 例 (34/0) 30-61 歳	Ⅰ期：1mg, 2.5mg Ⅱ期：2.5mg（食後） Ⅲ期：10mg, 20mg, プラセボ 単回経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.1.2.1
ARI20005	用量設定、有効性、安全性、PK、PD	二重盲検プラセボ対照並行群間比較	患者	284 例 (284/0) 50-85 歳	0.05mg, 0.5mg, 2.5mg, プラセボ 1 日 1 回 24 週間経口投与	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.1.1 5.3.3.2.1
ARI30016 (ARI20005 の継続試験)	用量設定, 有効性, 長期安全性, PK, PD	二重盲検プラセボ対照並行群間比較	患者	161 例 (161/0) 50-85 歳	0.05mg, 0.5mg, 2.5mg, プラセボ 1 日 1 回 52 週間経口投与	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.1.2

表 2.7.2.1-2　デュタステリドの薬物動態または薬力学を評価した試験（in vivo）の一覧表（続き）

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数(男/女)年齢範囲	投与方法(試験薬、用法･用量)	実施時期	資料番号
海外							
ARIA1001	安全性、PK、PD	単盲検 並行群間比較 プラセボ実薬対照	健康成人	I期:48例 (48/0) II期:15例 (15/0) 20-57歳	[PEG溶液として投与] Ⅰ期：0.01mg, 0.1mg, 1.0mg, 2.5mg, 5.0mg, 10mg, 20mg, 40mg, フィナステリド5.0mg, プラセボ 単回経口投与 Ⅱ期：1.0mg, 20mg, フィナステリド5.0mg, プラセボ 1日1回7日間経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.3.1.5
ARIA1004	生物学的利用率、高脂肪食の影響	非盲検 並行群間比較	健康成人	72例 (72/0) 19-60歳	0.5mg (PEGカプセル), 0.5mg , 0.5mg （食後）, 1mg（0.5mg×2） 単回経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.3.1.1
ARIA1007	年齢による影響	非盲検 並行群間比較	健康成人	36例 (36/0) 24-87歳	5mg（20-49歳, 50-69歳, 70歳以上） 単回経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.3.3.1
ARIA1009	精液に対する影響、 精液中濃度測定	二重盲検 プラセボ実薬対照 並行群間比較	健康成人	99例 (99/0) 18-52歳	0.5mg, フィナステリド5mg, プラセボ 1日1回52週間経口投与	19[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.3.1.2
ARIA1012[*2]	代謝および排泄経路	二重盲検 並行群間比較	健康成人	8例[*1] (8/0) 30-48歳	0.5mg, フィナステリド5mg, プラセボ 少なくとも6ヵ月間の経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.3.1.3
ARIA1010	薬物相互作用（コレスチラミン）	非盲検 並行群間比較	健康成人	24例 (24/0) 20-39歳	5mg, 5mg+コレスチラミン12g 単回経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.3.4.2
ARIA1011	薬物相互作用（α_1受容体遮断剤）	非盲検 クロスオーバー	健康成人	48例 (48/0) 19-54歳	0.5mg+タムスロシン0.4mg, 0.5mg+テラゾシン（10mgまで漸増） 1日1回14日間経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.3.4.1
ARI10016	薬物相互作用（ワルファリン）	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	健康成人	24例 (24/0) 21-55歳	0.5mg（初日25mg）+ワルファリン, プラセボ+ワルファリン 1日1回20日間経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.3.4.3
ARI10017	薬物相互作用（ジゴキシン）	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	健康成人	24例 (24/0) 18-50歳	0.5mg（初日25mg）+ジゴキシン0.25mg, プラセボ+ジゴキシン0.25mg 1日1回20日間経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.3.4.4
ARI10019	QT間隔に対する影響	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	健康成人	97例 (97/0) 18-60歳	0.5mg（初日25mg）, 5mg（1-7日40mg）, プラセボ 1日1回28日間経口投与	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.1.4
ARI40014	PK、PD (前立腺組織中)	二重盲検 プラセボ対照	患者	43例 (43/0) 50-83歳	0.5mg, プラセボ 1日1回3ヵ月間経口投与	20[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.4.2.1
ARIA2001	用量設定、有効性、安全性、PK、PD	二重盲検 プラセボ実薬対照 並行群間比較	患者	399例 (399/0) 49-89歳	0.01mg, 0.05mg, 0.5mg, 2.5mg, 5mg, フィナステリド5mg, プラセボ 1日1回24週間経口投与	19[redacted] ～ 19[redacted]	5.3.5.1.4 /ref
ARIB3003	有効性、安全性、長期安全性、PK、PD	二重盲検 プラセボ対照 非盲検継続 並行群間比較	患者	1523例 (1523/0) 50-89歳	0.5mg, プラセボ 1日1回24ヵ月間経口投与 →その後0.5mg 1日1回24ヵ月間経口投与	19[redacted] ～ 20[redacted]	5.3.5.1.10 /ref

PEG：Polyethylene Glycol、患者：前立腺肥大症患者、被験者数：解析例数
*1：フィナステリド、プラセボ投与を含めると11例
*2：ARIA1009試験の被験者を使用した付随試験

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

2.7.2.2.1.1. 血漿蛋白結合

5.3.2.1.1

デュタステリドのヒト血漿蛋白結合率は 99.5%以上と高かったこと（2.6.4.4.2.1 参照）から、デュタステリドの結合蛋白を検討した（表 2.7.2.2-1）。

^{14}C-デュタステリド（20～2000ng/mL）のヒト血清アルブミン（HSA、40000μg/mL）、α_1-酸性糖蛋白（AAG、8000μg/mL）、コルチコステロイド結合グロブリン（CBG、40μg/mL）、性ホルモン結合グロブリン（SHBG、3μg/mL）およびヒト血清（74000μg/mL）に対する蛋白結合率を限外ろ過法により検討した。また、HSA 濃度を AAG、CBG および SHBG 濃度と同じ濃度となる 12100、48.8 および 4.08μg/mL として蛋白結合率を検討した。

デュタステリドを 2000ng/mL 添加した後の HSA（40000μg/mL）に対する結合率は、99.0%と高く、HSA 濃度の低下に伴い低下した。デュタステリドを 2000ng/mL 添加した後の AAG、CBG および SHBG に対する結合率は、それぞれ 96.6、89.2 および 87.6%であり、ヒト血清に対する結合率は 99.8%と高かった。また、これらの蛋白に対する結合率はデュタステリド濃度の増加に伴い変化しなかったことから、蛋白結合に飽和は起こらないものと考えられた。

以上のことから、デュタステリドの血漿蛋白との結合率は種類ではなく、蛋白濃度に依存すると考えられた。また、デュタステリド濃度を 20～2000ng/mL（臨床予想投与量における患者の C_{ss}（45ng/mL）の約 44 倍）まで変化させた際の蛋白結合率に変動がみられなかったことから蛋白結合に飽和は起こらないものと考えられた。このことから、デュタステリドは蛋白結合の飽和に起因する薬物相互作用が起こる可能性は低いものと判断した。

表 2.7.2.2-1 デュタステリドのヒト血漿蛋白に対する in vitro 結合率 (%)

蛋　白	添加濃度 (μg/mL)	デュタステリド濃度(ng/mL)		
		20	200	2000
ヒト血清アルブミン	40000	≥79.5[*2]	≥97.4[*2]	99.0
	12100	≥71.3[*2]	≥97.1[*2]	97.4
	48.8	nr	≥88.3[*2]	88.6
	4.08	nr	≥81.2[*2]	87.5
α_1-酸性糖蛋白	8000	≥77.9[*2]	97.0	96.6
コルチコステロイド結合グロブリン[*1]	40	≥16.9[*2]	88.2	89.2
性ホルモン結合グロブリン	3.0	nr	≥86.2[*2]	87.6
ヒト血清	74000	≥78.4[*2]	≥97.9[*2]	99.8

平均値 (n=3、*1：n=1)
nr：遊離および結合型濃度が定量限界未満のため結果なし
*2：遊離型濃度が定量限界未満のため推定値

2.7.2.2.1.2. 精液結合

5.3.2.3.1

デュタステリドのヒト精液との結合を検討した。結果を表 2.7.2.2-2 に示した。

ヒト精液（2 名の被験者から採取）に ^{14}C-デュタステリドの 20～20000ng/mL を添加し、37℃で 2.5 時間インキュベートし、限外ろ過法により精液との結合率を検討した。

デュタステリドのヒト精液との結合率は 96.5～97.4%と高かった。結合率はデュタステリドの添加濃度に依存せず、ほぼ一定であったことから、最高濃度の 20000ng/mL でも結合は飽和しないものと考えた。さらに、臨床での精液濃度（≤14.04ng/mL、2.7.2.2.2.1.3.参照）から、精液中の非結合型のデュタステリド濃度は約 0.4ng/mL（14.04ng/mL の 3%）以下であると考えられた。

表 2.7.2.2-2 デュタステリドのヒト精液との in vitro 結合率 (%)

試 料	デュタステリド濃度 (ng/mL)			
	20	200	2000	20000[*1]
精 液	≥76.0[*2]	97.4	96.5	96.6
リン酸緩衝生理食塩液	nr	55.7	33.4	nd

平均値 (n=6、*1：n=3)
*2：遊離型濃度が定量限界未満のため推定値
nd：測定せず、nr：遊離および結合型濃度が定量限界未満のため結果なし

2.7.2.2.1.3. 代謝に関わる CYP 分子種

5.3.2.2.1, 5.3.2.2.2

デュタステリドの *in vitro* 代謝をヒト肝ミクロソーム、肝細胞およびヒトチトクローム P450（CYP）cDNA 発現系ミクロソームを用いて検討した。各ミクロソームに ^{14}C-デュタステリドの 200 あるいは 2000ng/mL を添加後にインキュベートし、代謝物を radio-HPLC 法および HPLC/MS 法で検討した。

ヒト CYP 発現系では CYP3A4 でのみ代謝が確認された。デュタステリドの 2000ng/mL を添加した後のミクロソームでは、いずれも未変化体よりも極性の高い代謝物が少量確認された。これら 3 種類の系で確認された代謝物は、HPLC の保持時間が一致し、その量はいずれも添加量の 2～7%であった。ヒト肝ミクロソームで生成した代謝物は、デュタステリドの一酸素原子付加体であることが示された。

さらに、デュタステリドの代謝に関与する CYP 分子種の検討をヒト CYP 発現系およびヒト肝ミクロソームを用いて行った。ヒト CYP3A4 および CYP3A5 発現系でデュタステリドは代謝されたが、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 および 2E1 では代謝されなかった。また、ヒト肝ミクロソームに NADPH の存在下でデュタステリドの 40 あるいは 400ng/mL を添加した結果、生成された代謝物（表 2.7.2.2-3）は 4’-水酸化体がもっとも多く、以下、6-水酸化体、15-水酸化体、6,4’-二水酸化体の順であった。これらの代謝物の生成は CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールおよびトロレアンドマイシンによってほぼ阻害された。これらのことから、デュタステリドの酸化的代謝に関与する CYP 分子種は、CYP3A4 および CYP3A5 であることが示された。

表 2.7.2.2-3　ヒト CYP 発現系によるデュタステリドの代謝

CYP 分子種	代謝物				
	4'-水酸化体	15-水酸化体	6-水酸化体	6,4'-二水酸化体	1,2-二水素化体
1A2	×	×	×	×	×
2A6	×	×	×	×	×
2B6	×	×	×	×	×
2C8	×	×	×	×	×
2C9	×	×	×	×	×
2C19	×	×	×	×	×
2D6	×	×	×	×	×
2E1	×	×	×	×	×
3A4	○	○	○	○	×
3A5	○	×	○	○	×

○：生成、×：生成されず

2.7.2.2.1.4.　チトクローム P450 の阻害

5.3.2.2.3, 5.3.2.2.4

デュタステリドの CYP 分子種に対する阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討した。ミクロソームに CYP 分子種の特異的基質であるトルブタミド（CYP2C9）、(S)-メフェニトイン（CYP2C19）、ブフラロール（CYP2D6）あるいはテストステロン（CYP3A4）を添加し、デュタステリドの 1.9μM（約 1000ng/mL）あるいは特異的阻害剤の存在下でインキュベートした。結果の要約を表 2.7.2.2-4 に示した。

表 2.7.2.2-4　デュタステリドによる CYP 分子種の阻害

基質 （CYP450 分子種）	阻害剤 （濃度）	阻害率 (%)	
トルブタミド （CYP2C9）		100μM	1000μM
	－	0	0
	デュタステリド（1.9μM）	16	-12
	スルファフェナゾール（20μM）	84	66
(S)-メフェニトイン （CYP2C19）		40μM	250μM
	－	0	0
	デュタステリド（1.9μM）	16	-2
	(+)トラニルサイプロミン（50μM）	64*	38
テストステロン （CYP3A4）		10μM	250μM
	－	0	0
	デュタステリド（1.9μM）	-3	16
	(+)トロレアンドマイシン（50μM）	97	82
ブフラロール （CYP2D6）		5μM	100μM
	－	0	0
	デュタステリド（1.9μM）	-26	5
	キニジン（15μM）	68	84

平均値 (n=4、*：n=3)

本試験において、デュタステリドの CYP 分子種に対する阻害は確認されなかった。本試験でのデュタステリドの濃度（1000ng/mL）は、海外の患者での定常状態における血清中濃度（40ng/mL）の 25 倍であったことから、デュタステリドは臨床使用でヒト CYP2C9、2C19、2D6 および 3A4 活性を阻害しないと考えられた。

また、ヒト CYP1A2 発現系ミクロソームを用いて CYP1A2 活性に対する阻害作用を検討した。ヒト CYP1A2 発現系ミクロソームを 7-エトキシ-3-シアノクマリン（CYP1A2 の特異的基質）およびデュタステリド（0.002～5μM、約 1～2640ng/mL）あるいはフラフィリン（CYP1A2 特異的阻害剤、0.05～100μM）とともにインキュベートした。

デュタステリドはいずれの濃度でも CYP1A2 活性を阻害しなかった。また、デュタステリドの最高濃度（約 2640ng/mL）は、臨床投与量での患者の定常状態における血清中濃度（45ng/mL）の 58 倍以上であることから、臨床使用でヒト CYP1A2 活性を阻害しないと考えられた。

2.7.2.2.1.5. 蛋白結合に関する相互作用試験

5.3.2.1.2, 5.3.2.1.3

蛋白結合率の高い薬物であるワルファリン、ジアゼパムおよびフェニトインを用いてデュタステリドとの蛋白結合に起因する相互作用の可能性を検討した。結果を表 2.7.2.2-5 に示した。

デュタステリドはワルファリン、ジアゼパムおよびフェニトインの蛋白結合率を変化させなかった。また、これらの薬物はデュタステリドの結合率を変化させなかった。

表 2.7.2.2-5 血漿蛋白結合に関するデュタステリドと他の薬物の相互作用

併用薬	濃度	非結合率 (%)							
		^{14}C-デュタステリド		^{14}C-ワルファリン		^{14}C-ジアゼパム		^{14}C-フェニトイン	
		0.5	2.0	2	20	0.35	3.5	10	20
無し		0.97	0.99	1.27	1.46	1.81	1.92	19.3	19.5
デュタステリド	0.5	-	-	1.15	1.33	2.13	2.03	19.4	19.8
	2.0	-	-	1.24	1.40	1.75	1.78	18.8	19.7
ワルファリン	2	0.90	0.81	-	-	-	-	-	-
	20	0.94	0.77	-	-	-	-	-	-
ジアゼパム	0.35	0.85	0.92	-	-	-	-	-	-
	3.5	0.88	0.84	-	-	-	-	-	-
フェニトイン	10	0.98	0.95	-	-	-	-	-	-
	20	0.94	1.05	-	-	-	-	-	-

濃度 (μg/mL)、- : 実施せず、平均値 (n≥3)

さらに、高い蛋白結合率を示し、治療域の狭い薬剤であるアセノクマロールおよびフェンプロクモンとデュタステリドの血漿蛋白結合率の置換についても検討した（表 2.7.2.2-6）。

デュタステリド、アセノクマロールおよびフェンプロクモンは、相互に血漿蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.2-6　血漿蛋白結合に関するデュタステリドと抗凝血薬との相互作用

併用薬	非結合率 (%)			
	デュタステリド		アセノクマロール	フェンプロクモン
	100ng/mL	1000ng/mL	300ng/mL	1000ng/mL
無し	NQ	0.1	0.6	0.5
デュタステリド 100ng/mL 1000ng/mL	 - -	 - -	 0.5 0.6	 0.5 0.5
アセノクマロール 300ng/mL	 NQ	 0.1	 -	 -
フェンプロクモン 1000ng/mL	 NQ	 0.1	 -	 -

平均値 (n=3)
NQ：遊離型薬物濃度が定量限界未満のため算出不可

以上のことから、デュタステリドのワルファリン、ジアゼパム、フェニトイン、アセノクマロールおよびフェンプロクモンとの蛋白結合に起因した薬物動態学的薬物相互作用が起こる可能性は低いものと考えられた。

2.7.2.2.2.　薬物動態

2.7.2.2.2.1.　健康被験者における薬物動態

2.7.2.2.2.1.1.　健康成人男性における単回経口投与（745-01 試験：日本）

5.3.1.2.1

日本人健康成人男性を対象に、無作為化、プラセボ対照、群間比較試験において、本剤 1mg、2.5mg、10mg および 20mg を単回経口投与し、血漿中デュタステリド濃度、精液中デュタステリド濃度および薬物動態を検討した。

得られた薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に、血漿中デュタステリド濃度推移を図 2.7.2.2-1　に、20mg の投与後 6 週に得られた精液中および血漿中デュタステリド濃度を表 2.7.2.2-8 に示した。

表 2.7.2.2-7　日本人健康成人男性に本剤 1mg ～ 20mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd/F (L)
1	7.82±1.37	459.9±219.2	2.33±0.52	89.43±27.55	298.0±94.0
2.5	27.26±7.64	2573.1±795.6	2.17±0.75	156.10±22.32	232.4±48.4
10	87.24±16.27	14633.8±4438.0	2.00±0.63	173.88±57.21	261.6±32.6
20	181.93±24.13	27384.6±8361.0	2.33±0.52	144.94±35.22	283.4±56.8

Source Data : 5.3.1.2.1 Table 11.4.1 f
平均値±標準偏差、n=6

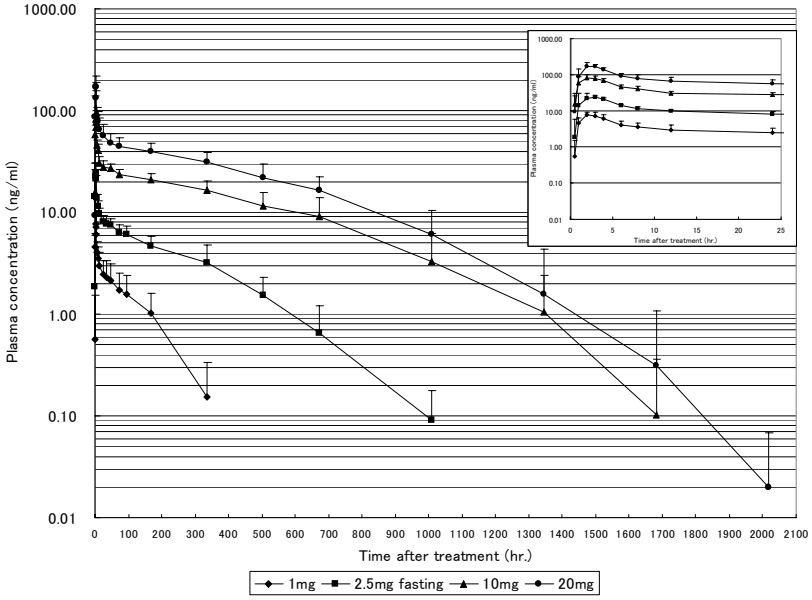


図 2.7.2.2-1　日本人健康成人男性に本剤 1mg ～ 20mg を単回経口投与した時の血漿中デュタステリド濃度推移（平均値+標準偏差、n=6）

Source Data : 5.3.1.2.1 Figure 11.4.1 b

1mg～20mg のいずれの用量においても経口投与後約 2 時間で最高血漿中濃度に達し、その後おおむね二相性に推移した。C_{max} はおおむね用量に比例して増加した。一方、$AUC_{0-\infty}$ は用量比を上回って増加した。また、$t_{1/2}$ は血中濃度依存的に延長し、薬物動態の非線形性が確認された。片対数グラフで表示した時の血漿中デュタステリド濃度の推移は直線ではなく、上に凸型の濃度依存的な推移を示した。Vd/F は 232.4L～298.0L と各用量で同程度の値であった。

投与後 48 時間までの蓄尿サンプルを用い、デュタステリドの尿中排泄率の検討を行ったが、1mg～20mg のいずれの用量においても尿中にデュタステリドを検出しなかった。

表 2.7.2.2-8　日本人健康成人男性に本剤 20mg を単回経口投与した 6 週後の血漿中デュタステリド濃度と精液中濃度の関係

被験者番号	血漿中濃度 (ng/mL)	精液中濃度 (ng/mL)	精液/血漿 比 (%)
S5-1	5.27	0.19	3.61
S5-2	14.72	1.06	7.20
S5-4	5.35	0.43	8.04
S5-7	5.07	0.36	7.10
S5-8	1.21	0.12	9.92
Mean±SD	6.32±5.01	0.43±0.37	7.17±2.29

Source Data : 5.3.1.2.1 Table 11.4.1 l

20mg 投与の 5 例で検討した精液中のデュタステリド濃度の血漿中濃度に対する比は 3.61%～9.92%であり、いずれの被験者においても血漿中濃度の 10%未満であった。

2.7.2.2.2.1.2. 健康成人男性における単回経口投与（ARIA1004 試験：海外）

5.3.3.1.1

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、非盲検、並行群間試験において、本剤 0.5mg、1mg を単回経口投与し、血清中デュタステリドの薬物動態を検討した。

本剤 0.5mg、1mg の投与によって得られた薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-9 に、血清中デュタステリド濃度推移を図 2.7.2.2-2 に示した。

表 2.7.2.2-9 欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg、1mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
0.5	2.32±0.64	67.58±32.53	2.83±0.71	41.21±14.96
1	6.08±1.54	297.40±139.80	2.67±0.84	79.43±25.78

Source Data : 5.3.3.1.1 Table 9, 11, 12, 13
平均値±標準偏差、n=18

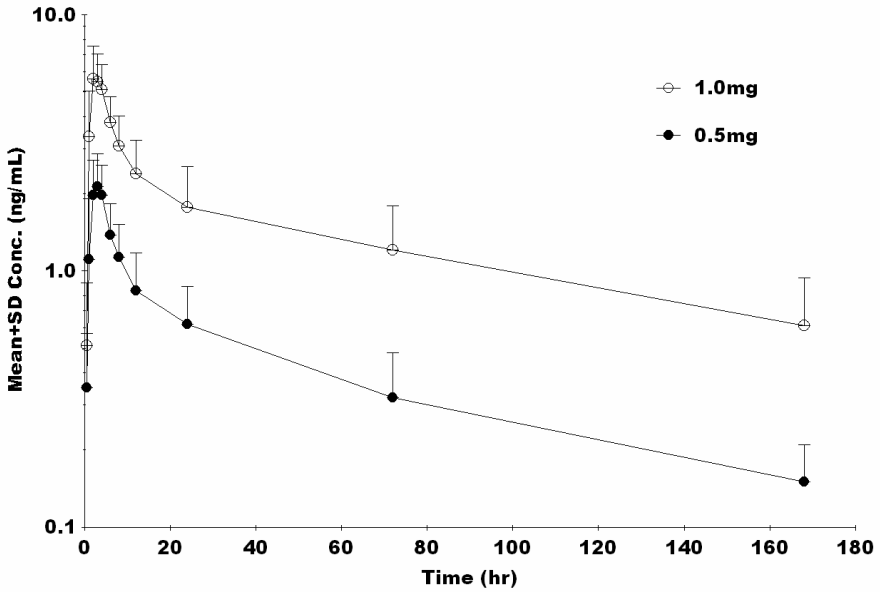


図 2.7.2.2-2 欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg、1mg を単回経口投与した時の血清中デュタステリド濃度推移（平均値+標準偏差、n=4～18）

Source Data : 5.3.3.1.1 Table 8b, 8d

本剤 0.5mg、1mg を経口投与した時の血清中デュタステリド濃度は、投与後約 3 時間で最高濃度に達し、その後おおむね二相性に推移した。投与量の 0.5mg から 1mg の増加により $AUC_{0-\infty}$は 67.58ng･hr/mL から 297.40ng･hr/mL と用量比を上回って増加した。また、$t_{1/2}$は 41.21 時間から 79.43 時間に延長し、薬物動態の非線形性が確認された。

2.7.2.2.2.1.3. 健康成人男性における反復経口投与（ARIA1009 試験：海外）

5.3.3.1.2

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験において、本剤 0.5mg を 1 日 1 回 12 ヵ月間反復経口投与し、血清中および精液中デュタステリド濃度を測定した。

本剤 0.5mg を反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度推移を図 2.7.2.2-3 に、精液中デュタステリド濃度推移を図 2.7.2.2-4 に示した。また、24 週以後の定常状態における血清中および精液中のデュタステリド濃度を表 2.7.2.2-10 に示した。

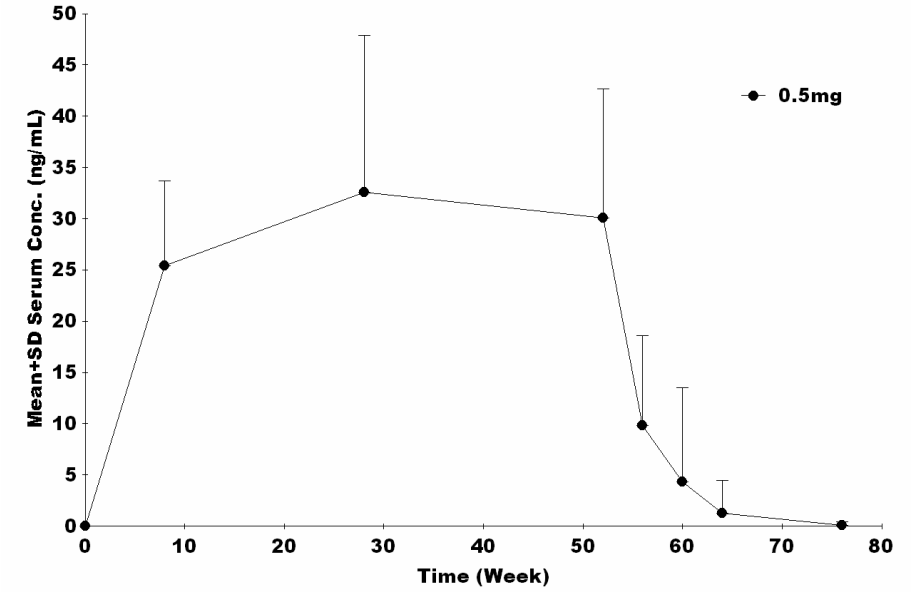


図 2.7.2.2-3 欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg を 52 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度推移（平均値+標準偏差、n=24～29、24 週～28 週を 28 週に、48 週～52 週を 52 週に表記した）

Source Data : 5.3.3.1.2 Table 14

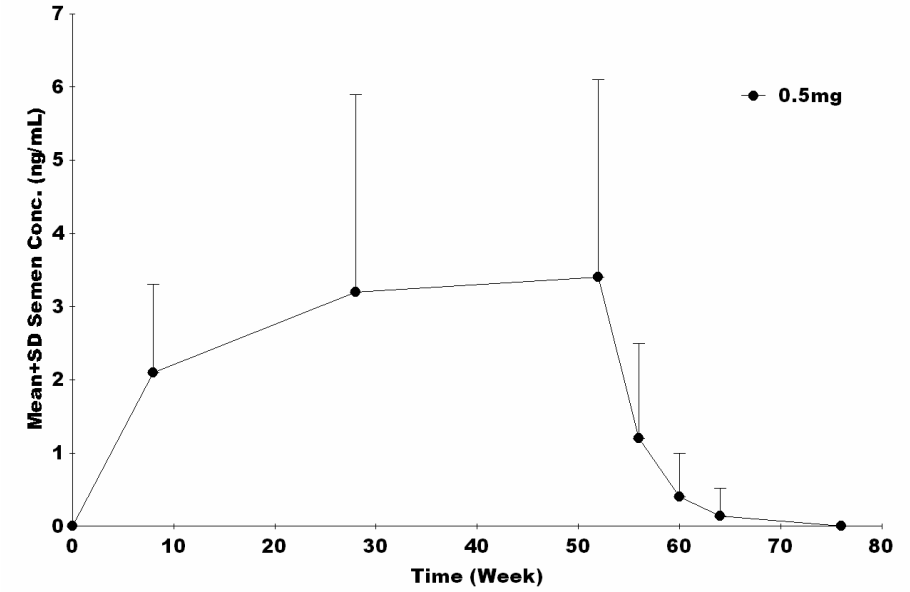


図 2.7.2.2-4　欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg を 52 週間反復経口投与した時の精液中デュタステリド濃度推移（平均値+標準偏差、n=22～29、24 週～28 週を 28 週に、48 週～52 週を 52 週に表記した）

Source Data : 5.3.3.1.2 Table 13

表 2.7.2.2-10　欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg を反復経口投与した時の 24 週～28 週、48 週～52 週時の血清中および精液中デュタステリド濃度の関係

	測定時期	
	24 週～28 週	48 週～52 週
血清中濃度(ng/mL)	32.620±15.311 (28)	30.144±12.568 (28)
精液中濃度(ng/mL)	3.238±2.668 (29)	3.421±2.651 (27)
濃度比(%) (精液／血清)	10.2±6.7 (26)	11.5±8.5 (27)

Source Data : 5.3.3.1.2 Table 13, 14, 15
平均値±標準偏差（例数）

血清中デュタステリド濃度は 24 週～28 週でおおむね定常状態に達し、平均血清中濃度は 24 週～28 週で約 32.6ng/mL、48 週～52 週で約 30.1ng/mL であった。平均精液中濃度は 24 週～28 週で約 3.2ng/mL、48 週～52 週で約 3.4ng/mL であり、もっとも高い被験者の精液中デュタステリド濃度は 48 週～52 週の 14.04ng/mL であった。デュタステリドの血清から精液への分配は 24 週～28 週でおおむね定常状態に達し、血清中濃度に対する精液中濃度の比の平均値は 24 週～28 週で 10.2%、48 週～52 週で 11.5%であった。

投与終了後、血清中デュタステリドは平均約 3.0 週間（最小約 2.0 週間、最大約 4.5 週間）の $t_{1/2}$ で消失した。

2.7.2.2.2.1.4. 健康成人男性におけるマスバランス（ARIA1012 試験：海外）

5.3.3.1.3

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験において、本剤 0.5mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の定常状態（投与開始後 6～12 ヵ月時）における血清中、尿中、糞中のデュタステリドおよび代謝物濃度を検討した。なお、本試験は本剤 0.5mg を 1 日 1 回 12 ヵ月間反復経口投与した ARIA1009 試験（2.7.2.2.2.1.3.参照）の付随試験として実施し、3 日間の入院を 2 回行って期間中の糞と尿をそれぞれ収集することによって行った。

定常状態における血清中デュタステリド濃度および 4’-水酸化体濃度を表 2.7.2.2-11 に、24 時間尿中デュタステリド排泄率、24 時間糞中デュタステリド排泄率および 24 時間糞中デュタステリド関連物質（未変化体+代謝物）総排泄率を表 2.7.2.2-12 に示した。

表 2.7.2.2-11 欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg を反復経口投与した時の定常状態における血清中デュタステリド濃度、4’-水酸化体濃度およびその関係

測定物	延べ例数	濃度または濃度比
デュタステリド (ng/mL)	64	34.8（16.1, 78.2）
4’-水酸化体 (ng/mL)	63	5.9（2.3, 30.5）
濃度比 (4’-水酸化体／デュタステリド)	63	0.17（0.04, 0.98）

Source Data : 5.3.3.1.3 Table 3
中央値（最小値, 最大値）

表 2.7.2.2-12 欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg を反復経口投与した時の定常状態におけるデュタステリドおよびデュタステリド関連物質の排泄率

測定物	排泄部位	延べ例数	排泄率(%)
デュタステリド	尿中	16	0.00（0.00, 0.06）
	糞中	16	4.8（1.0, 15.4）
デュタステリド関連物質 (デュタステリド+代謝物)	糞中	16	42.4（5.4, 97.2）

Source Data : 5.3.3.1.3 Table 4, 5, 7
中央値（最小値, 最大値）

本剤 0.5mg を反復経口投与した時の定常状態における血清中デュタステリド濃度の中央値は 34.8ng/mL であった。また、定常状態の 4’-水酸化体濃度の中央値は 5.9ng/mL であり、4’-水酸化体と未変化体との比は 0.17 であった。

尿中に排泄されたデュタステリドは最高値でも 0.06%と少なく、中央値は 0%と過半数が定量下限未満であった。また、尿中のデュタステリド関連物質は 8 例中 2 例で微量に検出されたのみであった。デュタステリドの糞中排泄率の中央値（最大, 最小）は 4.8%（1.0%, 15.4%）であり、デュタステリド関連物質の総糞中排泄率の中央値は 42.4%であったが、その範囲は最小で 5.4%、最大で 97.2%と大きくばらついた。

糞中の代謝物として 4 つの主代謝物（このうちの 2 つは 4'-および 6-水酸化体）および 6 つのマイナーな代謝物（未同定）が検出された。代謝物の糞中に排泄されたデュタステリド関連物質の総量に対する割合はもっとも大きなものからそれぞれ平均で 39%、21%、7.4%、7.3%、4.5%、2.7%であり、未変化体は 14%であった。

2.7.2.2.2.1.5. 健康成人男性における単回および反復経口投与（ARIA1001 試験：海外）

5.3.3.1.5

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、非盲検、並行群間試験において、デュタステリド PEG 溶液 0.01mg～40mg を単回経口投与し、血清中デュタステリドの薬物動態を検討した。また、デュタステリド PEG 溶液 1.0mg または 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、血清中デュタステリドの薬物動態を検討した。

デュタステリドの単回投与、反復経口投与によって得られた薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-13 に、血清中デュタステリド濃度推移を図 2.7.2.2-5 および図 2.7.2.2-6 に示した。

表 2.7.2.2-13　欧米人健康成人男性にデュタステリド PEG 溶液 0.01mg ～ 40mg を単回経口投与した時、1mg または 20mg を 7 日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

単回/反復	用量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
単回	0.01	4	NE	NE	NE	NE
	0.1	4	0.58±0.20	4.08±2.21	1.25±0.50	9.46±7.13
	1	3-4	5.42±0.79	203.4±91.9	1.50±1.00	57.18±18.93
	2.5	4	14.3±8.81	1110±510	2.00±0.82	104.28±11.87
	5	4	23.9±10.2	2568±704	2.25±1.50	111.88±25.44
	10	4	60.0±7.58	13426±4562	2.25±1.26	282.86±71.82
	20	4	76.2±25.8	24071±8867	1.50±0.58	338.97±129.23
	40	4	166.3±60.0	26776±5299	1.25±0.50	223.08±73.17
反復	1 (1 日目)	4	7.55±2.80	70.6±5.74	1.76±0.51	NE
	1 (7 日目)	4	18.0±1.52	336±26.7	1.76±0.51	NE
	20 (1 日目)	4	133±19.3	1601±222	2.00±0.82	114.88±80.97
	20 (7 日目)	4	320±35.3	6579±788	2.38±2.50	237.10±164.81

Source Data : 5.3.3.1.5 Table 4.3, 4.5, 4.8, 4.12, 13.1, 13.3, 13.6, 13.7

平均値±標準偏差、AUC：単回 $AUC_{0-\infty}$ 、反復 AUC_{0-24} 、NE：未算出

デュタステリドは単回および反復投与において速やかに吸収され（t_{max} ：約 1～2 時間）、緩やかに消失し、その $t_{1/2}$ は約 225～350 時間（約 9～15 日間）であった。血清中濃度推移はおおむね 2 相性であり、速やかな分布相と終末相に血中濃度依存的な $t_{1/2}$ の延長が認められた。定常状態における見かけの分布容積は約 300～500L と大きかった。

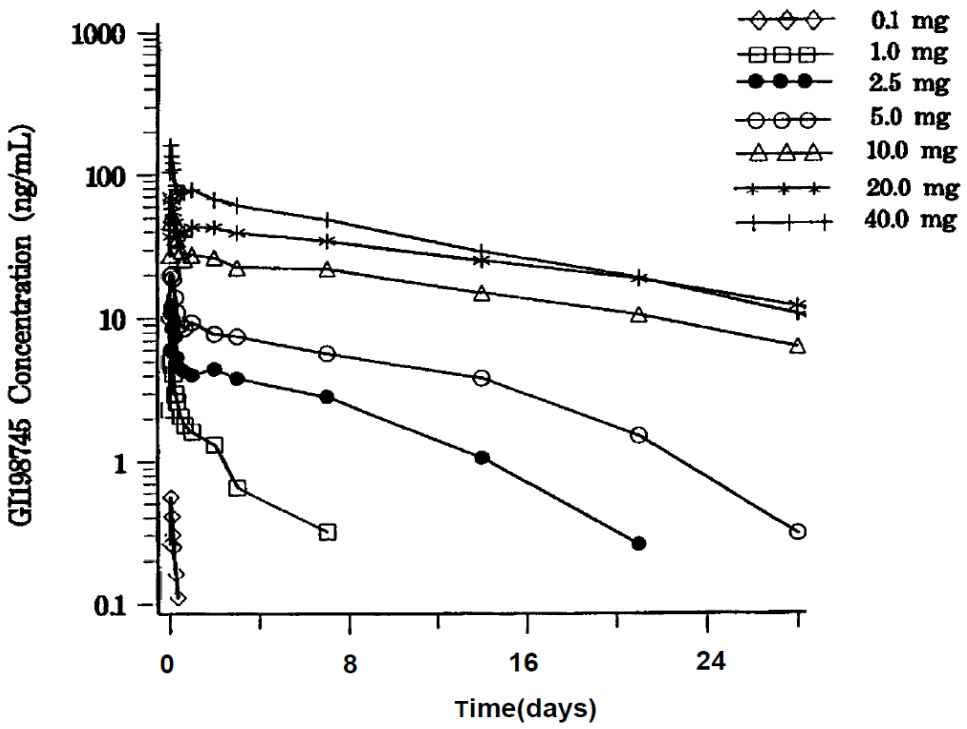


図 2.7.2.2-5　欧米人健康成人男性にデュタステリド PEG 溶液 0.01mg ～ 40mg を単回経口投与した時の血清中薬物濃度推移（N=4、平均値）

Source Data : 5.3.3.1.5 APPENDIX 8.3.1.3

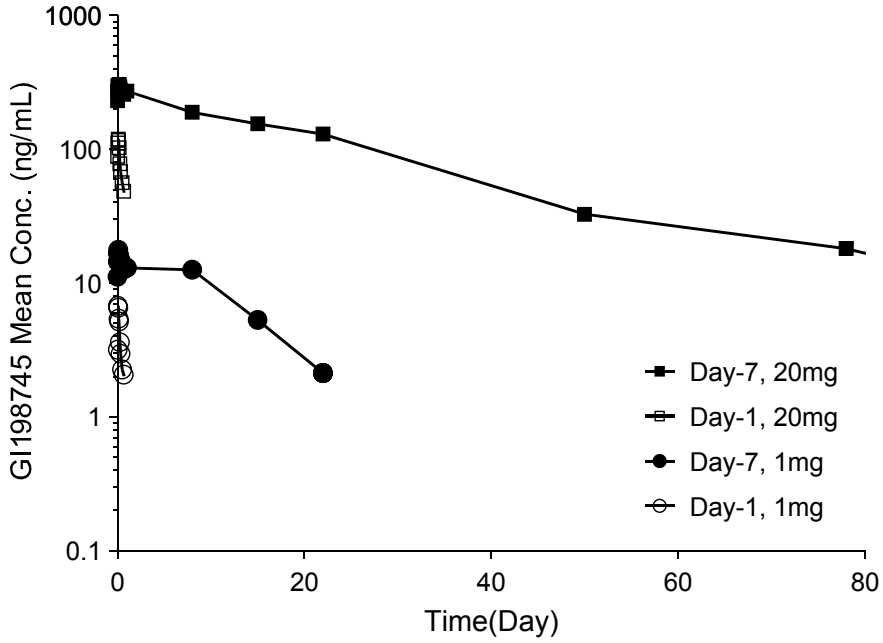


図 2.7.2.2-6　欧米人健康成人男性にデュタステリド PEG 溶液 1mg あるいは 20mg を 7 日間反復経口投与した時の 1 日目および 7 日目の血清中薬物濃度推移

（N=4、平均値）

Source Data : 5.3.3.1.5 APPENDIX 8.3.2.1

2.7.2.2.2.2. 対象疾患の患者集団における薬物動態

2.7.2.2.2.2.1. 前立腺肥大症患者における薬物動態（ARI20005 試験：日本）

5.3.5.1.1, 5.3.3.2.1

日本人前立腺肥大症患者を対象に、二重盲検、プラセボ対象、用量設定試験において、本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与し、血清中デュタステリド濃度および代謝物を検討した。

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度推移を図 2.7.2.2-7 に、それぞれの投与群の投与 24 週時に得られた血清中薬物濃度（未変化体、代謝物）の平均値を図 2.7.2.2-8 に、また代謝物の未変化体に対する濃度比をあわせて表 2.7.2.2-14 に示した。

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度は、それぞれ投与開始 8 週、20 週、24 週に定常状態に達した。投与後 24 週での平均血清中デュタステリド濃度は、0.05mg で 1.00ng/mL、0.5mg で 44.82ng/mL、2.5mg では 297.61ng/mL であり、0.5mg 投与群の血清中デュタステリド濃度は投与終了後 16 週（第 40 週）にはおおむね 1.0ng/mL 未満であった。

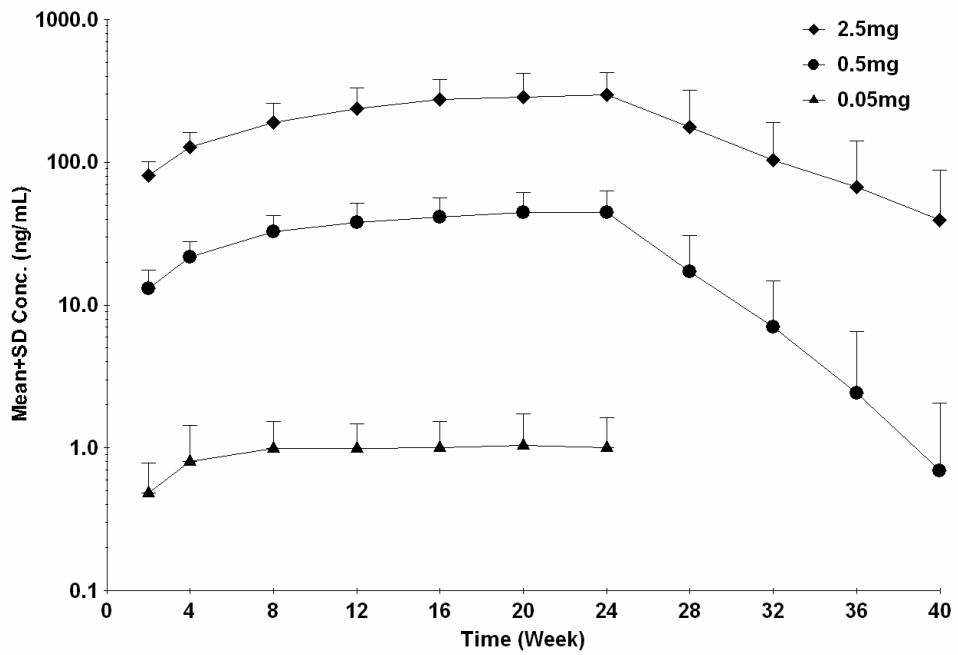


図 2.7.2.2-7　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度推移

（平均値+標準偏差、n=13～71）

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-1

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した 24 週時（定常時）の血清中デュタステリド濃度は用量比を上回って増加し、また、反復投与終了直後の $t_{1/2}$ の平均値は 0.5mg で 3.4 週間、2.5mg で 4.6 週間と、非線形の薬物動態が認められた。

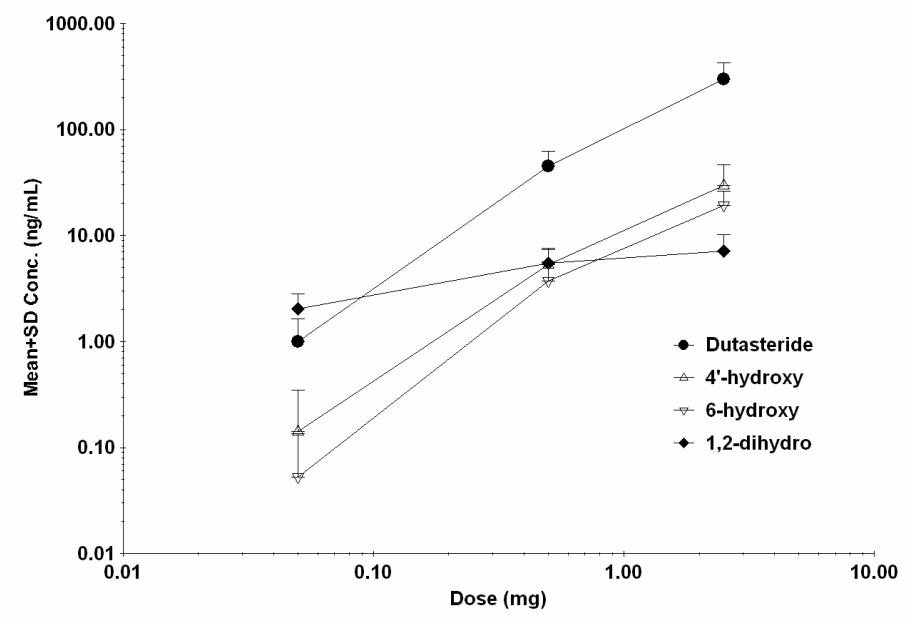


図 2.7.2.2-8　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリドおよび代謝物濃度

（平均値+標準偏差、n=57～67）

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-1, 15-5

表 2.7.2.2-14　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 24 週間反復経口投与した定常状態における血清中デュタステリドおよび代謝物濃度とその濃度比

用量 (mg)	未変化体	代謝物					
	デュタステリド (ng/mL)	1,2-二水素化体 (ng/mL)	比	4'-水酸化体 (ng/mL)	比	6-水酸化体 (ng/mL)	比
0.05	1.00±0.63 (67)	2.03±0.80 (67)	2.03	0.14±0.21 (67)	0.14	0.05±0.08 (67)	0.05
0.5	44.82±17.91 (65)	5.47±1.90 (65)	0.12	5.28±2.33 (64)	0.12	3.73±1.89 (64)	0.08
2.5	297.61±129.03 (62)	7.14±3.09 (62)	0.02	29.66±16.69 (62)	0.10	19.34±6.98 (57)	0.06

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-1, 15-5
平均値±標準偏差（例数）、比：平均値による 代謝物／未変化体 の値

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した時の血清中の未変化体濃度に対する 4'-水酸化体濃度の比は 0.10～0.14 であり、6-水酸化体では 0.05～0.08 とデュタステリドの用量および未変化体の濃度にかかわらず同程度で、線形の代謝を示した。一方、1,2-二水素化体の濃度は未変化体の濃度に比例した増加はせず、未変化体濃度が上昇するに従ってその濃度比は 0.05mg での 2.03 から 2.5mg の 0.02 に低下し、非線形の代謝が認められた。

2.7.2.2.2.2.2. 前立腺肥大症患者における薬物動態（ARI30016 試験：日本）

5.3.5.1.2

日本人前立腺肥大症患者を対象に、二重盲検、プラセボ対象試験において、本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度および代謝物を検討した。なお、本試験は ARI20005 試験（2.7.2.2.2.2.1.参照）の継続試験として実施したものである。

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した時の投与 24 週および 52 週時に得られた血清中薬物濃度（未変化体、代謝物）の平均値および代謝物の未変化体に対する濃度比を表 2.7.2.2-15 に示した。

表 2.7.2.2-15 日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 24 週間または 52 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリドおよび代謝物濃度とその濃度比

評価時期(週)	用量(mg)	未変化体	代謝物					
		デュタステリド (ng/mL)	1,2-二水素化体 (ng/mL)	比	4'-水酸化体 (ng/mL)	比	6-水酸化体 (ng/mL)	比
24	0.05	1.09±0.67 (38)	2.01±0.78 (38)	1.84	0.14±0.17 (38)	0.13	0.06±0.09 (38)	0.06
	0.5	45.42±16.95 (48)	5.33±1.72 (48)	0.12	5.49±2.36 (47)	0.12	3.90±1.79 (47)	0.09
	2.5	291.18±114.38 (43)	6.74±2.81 (43)	0.02	29.65±15.10 (43)	0.10	19.56±6.22 (40)	0.07
52	0.05	1.17±0.71 (37)	2.08±0.78 (37)	1.78	0.15±0.16 (34)	0.13	0.01±0.04 (37)	0.01
	0.5	52.17±23.32 (48)	5.85±2.35 (48)	0.11	5.25±2.51 (48)	0.10	2.84±1.21 (48)	0.05
	2.5	265.78±92.07 (38)	8.04±3.39 (38)	0.03	31.06±14.74 (37)	0.12	19.10±17.47 (38)	0.07

Source Data : 5.3.5.1.2 Table 9-1, 9-3
平均値±標準偏差（例数）、比：平均値による 代謝物／未変化体 の値

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 52 週間反復経口投与した時の血清中の未変化体濃度に対する 4'-水酸化体濃度の比は 0.10～0.13 であり、6-水酸化体では 0.01～0.07 とデュタステリドの用量および未変化体の濃度にかかわらず同程度で、線形の代謝を示した。一方、1,2-二水素化体の濃度は未変化体の濃度に比例した増加はせず、未変化体濃度が上昇するに従ってその濃度比は 0.05mg での 1.78 から 2.5mg の 0.03 に低下し、非線形の代謝が認められた。

2.7.2.2.2.2.3. 前立腺肥大症患者における薬物動態（ARIA2001 試験：海外）

5.3.5.1.4/ref

欧米人前立腺肥大症患者を対象に、二重盲検、プラセボ対象、並行群間、用量設定試験において、本剤 0.01mg、0.05mg、0.5mg、2.5mg および 5mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度を検討した。

本剤 0.05mg～5mg を反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度推移を図 2.7.2.2-9 に、投与開始後 24 週における血清中デュタステリド濃度を表 2.7.2.2-16 に示した。

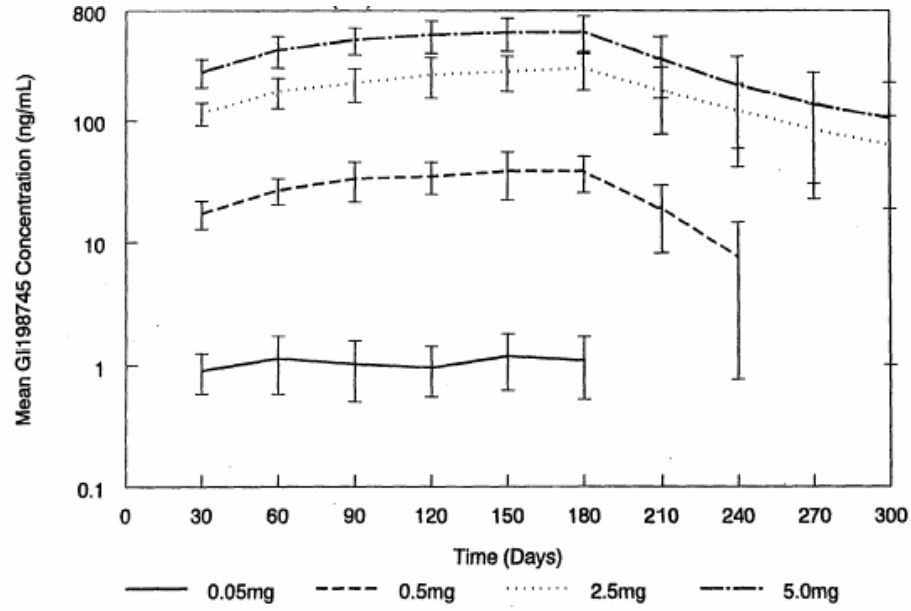


図 2.7.2.2-9　欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.01mg～5mg を 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度推移

（平均値±標準偏差、n=8～32）

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Figure 39

表 2.7.2.2-16　欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.01mg～5mg を反復経口投与した 24 週時における血清中デュタステリド濃度

用量 (mg)	例数	デュタステリド濃度 (ng/mL)
0.01	－	BQL
0.05	10	1.1±0.58
0.5	27	38±13
2.5	25	272±94
5	25	535±183

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table 49
平均値±標準偏差、
－：Data なし、BQL：定量下限未満

欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.01mg～5mg を反復経口投与した 24 週時の血清中デュタステリド濃度は、用量の増加に従って増加した。投与開始後 24 週の定常状態の血清中デュタステリド濃度は 1.1ng/mL～535ng/mL であったが、その値は用量に比例しておらず、薬物動態は非線形であった。

2.7.2.2.2.2.4.　前立腺肥大症患者における薬物動態（ARIB3003 試験：海外）

5.3.5.1.10/ref

欧米人前立腺肥大症患者を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験において、本剤 0.5mg を 1 日 1 回 24 ヵ月間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度を検討した。

本剤 0.5mg を反復経口投与した時の各測定時点における血清中デュタステリド濃度、4’-水酸化体濃度およびその濃度比を表 2.7.2.2-17 に示した。

表 2.7.2.2-17　欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 24 ヵ月反復経口投与した時の血清中デュタステリドおよび 4’-水酸化体濃度、ならびにその濃度比

投与期間（ヵ月）	デュタステリド濃度（ng/mL）	4’-水酸化体濃度（ng/mL）	濃度比（代謝物／未変化体）
3	30.79±13.08 (93)	－	－
6	39.12±18.30 (111)	－	－
12	39.80±20.59 (104)	－	－
18	40.74±20.90 (80)	－	－
24	40.13±19.87 (77)	6.15±4.21 (23)	0.20±0.20 (22)

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table 44, 45
平均値±標準偏差 （例数）、－：未測定

本剤 0.5mg を反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度は投与開始の 6 ヵ月後には定常状態に達し、6 ヵ月から 24 ヵ月までの各平均値は 39.12ng/mL～40.74ng/mL と一定であった。

投与開始後 24 ヵ月に測定した 4’-水酸化体濃度の平均値は 6.15ng/mL であり、血清中未変化体濃度との比（4’-水酸化体／デュタステリド）は 0.20 であった。

2.7.2.2.2.2.5.　前立腺肥大症患者における薬物動態（ARI40014 試験：海外）

5.3.4.2.1

欧米人前立腺肥大症患者を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験において、本剤 0.5mg を 1 日 1 回 3 ヵ月間反復経口投与し、血清中および投与 3 ヵ月後の前立腺組織中デュタステリド濃度を検討した。

投与 1、2、3 ヵ月における血清中デュタステリドのトラフ濃度、および投与 3 ヵ月後の前立腺組織中デュタステリド濃度を表 2.7.2.2-18 に示した。また、投与 3 ヵ月後の血清中デュタステリド濃度と前立腺組織中濃度の関係を図 2.7.2.2-10 に示した。

表 2.7.2.2-18　欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 3 ヵ月間反復経口投与した時の血清中および前立腺組織中デュタステリド濃度

投与期間	デュタステリド濃度	
	血清中トラフ濃度 (ng/mL)	前立腺組織中 (ng/g)
1 ヵ月	17.5±5.02 (20)	
2 ヵ月	26.2±9.10 (20)	
3 ヵ月 (TURP)	30.0±12.43 (19)	28.3±12.13 (20)

Source Data : 5.3.4.2.1 Table 7.12, 7.13
平均値±標準偏差（例数）、TURP：経尿道的前立腺切除術

血清中デュタステリド濃度は投与期間に従って増加し、投与 3 ヵ月後には 52.4%（11 例/21 例）が定常状態［1 年の投与による平均血中濃度（30.1ng/mL）の 80%以上と定義］に達した。

投与 3 ヵ月後の血清中デュタステリド濃度と前立腺組織中デュタステリド濃度には強い相関関係（R^2=0.73）が認められた。

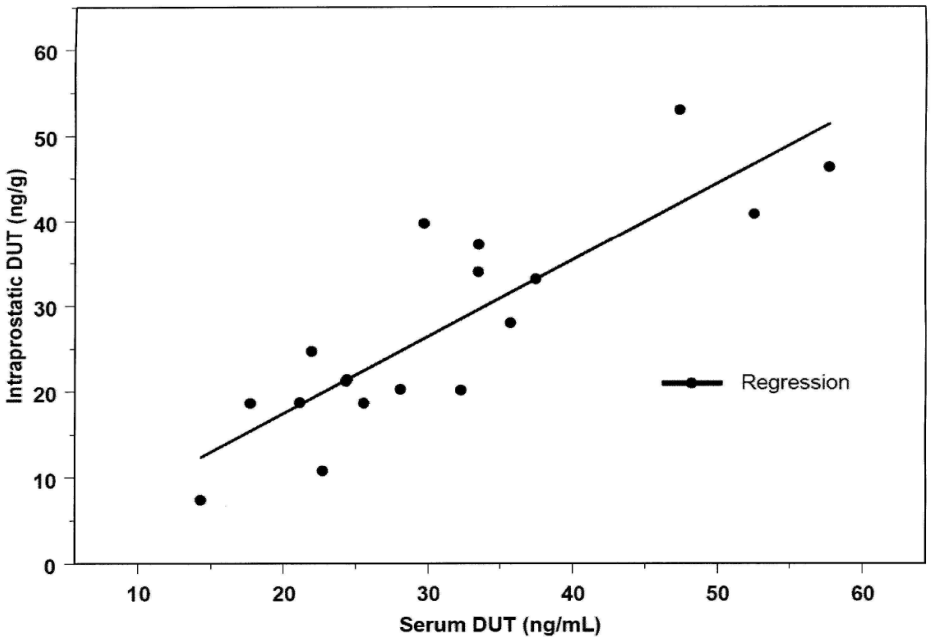


図 2.7.2.2-10　欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 3 ヵ月間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度と前立腺組織中濃度の関係

（DUT：デュタステリド、R^2=0.73、n=18）

Source Data : 5.3.4.2.1 Figure 1

2.7.2.2.2.3. 特別な母集団における薬物動態

2.7.2.2.2.3.1. 高齢者における薬物動態（ARIA1007 試験：海外）

5.3.3.3.1

若年者（20 歳～49 歳）、壮年者（50 歳～69 歳）および高齢者（70 歳以上）に群分けされた欧米人健康成人男性を対象に、並行群間比較試験において本剤 5mg を単回経口投与し、各年齢群における薬物動態を検討した。

若年者群、壮年者群、高齢者群で得られた薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-19 に示した。

表 2.7.2.2-19 各年齢群の欧米人健康成人男性を対象に本剤 5mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

年齢群	例数	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
若年者	12	37.27 (33.96-40.89)	3808.95 (3208.25-4522.13)	2.01 (2.00-3.00)	167.91 (134.78-209.19)
壮年者	12	42.64 (38.86-46.79)	4592.86 (3868.53-5452.81)	2.00 (1.05-2.00)	261.62 (210.00-325.94)
高齢者	12	37.04 (33.76-40.64)	4532.78 (3817.93-5381.48)	2.01 (2.00-3.00)	295.94 (237.54-368.70)

Source Data : 5.3.3.3.1 Table 29
幾何最小二乗平均値（95%CI）、t_{max} ではノンパラメトリックに中央値と 95%CI を算出

各年齢群の C_{max} と t_{max} はそれぞれ同程度の値を示したが、高齢者と壮年者の $AUC_{0-\infty}$ は若年者に比べて約 20%高かった。$t_{1/2}$ においては、若年者の約 168 時間に対し、高齢者では約 296 時間であり、$t_{1/2}$ に年齢による影響が認められた。

なお、本剤 5mg の単回経口投与による血清中 DHT 濃度の最大変化率は若年者で-87.6%、壮年者で-88.8%、高齢者で-90.1%といずれの年齢群においても同程度であり（2.7.2.2.3.3.1.参照）、年齢による $t_{1/2}$ の変化はデュタステリドによる DHT 濃度の低下率に影響を与えなかった。

2.7.2.2.2.4. 薬物相互作用

2.7.2.2.2.4.1. タムスロシンおよびテラゾシンとの併用投与（ARIA1011 試験：海外）

5.3.3.4.1

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験において、14 日間本剤 0.5mg とタムスロシン 0.4mg、あるいは本剤 0.5mg とテラゾシン 10mg を併用投与し、タムスロシンおよびテラゾシンの定常状態の薬物動態に対する本剤の影響を検討した。

タムスロシンおよびテラゾシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-20 に示した。

表 2.7.2.2-20　欧米人健康成人男性に単独あるいは本剤と併用投与した時のタムスロシン 0.4mg およびテラゾシン 10mg の薬物動態パラメータ

投与薬剤	単独/併用	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
タムスロシン	単独	19	17.79±7.43	205.90±88.75	6.00 (1.5-8.0)	9.73±2.52
	併用	19	18.23±6.87	215.00±85.12	6.00 (2.0-10.0)	9.70±3.46
テラゾシン	単独	19	236.42±47.92	2325.68±448.84	1.00 (0.5-4.0)	8.89±1.46
	併用	19	246.05±72.19	2419.15±637.39	1.00 (0.5-4.0)	9.57±1.76

Source Data : 5.3.3.4.1 Table 8
平均値±標準偏差、t_{max} ：中央値（範囲）

タムスロシンおよびテラゾシンの定常状態の薬物動態パラメータは単独投与と本剤との併用投与の間で同程度であり、本剤の併用投与はタムスロシンおよびテラゾシンの薬物動態に影響を与えなかった。

2.7.2.2.2.4.2.　タムスロシンの併用、非併用時の血清中デュタステリド濃度（ARI20005 試験：日本）

5.3.5.1.1

日本人前立腺肥大症患者を対象に、二重盲検、プラセボ対象、用量設定試験において、本剤 0.05mg、0.5mg、2.5mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度を検討した。本試験はタムスロシン 0.2mg/日の併用を可能としたことから、得られたデータを用いてタムスロシン 0.2mg/日の併用の有無で層別し、血清中デュタステリド濃度を比較した。

投与 24 週時のタムスロシン併用投与例および本剤単独投与例の血清中デュタステリド濃度を表 2.7.2.2-21 に示し、0.5mg 投与時の平均血清中デュタステリド濃度推移を図 2.7.2.2-11 に示した。

表 2.7.2.2-21　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した 24 週時のタムスロシン 0.2mg 併用、非併用例での血清中デュタステリド濃度

用量 (mg)	デュタステリド濃度(ng/mL)		平均値の濃度比 (タムスロシン併用／デュタステリド単独)
	タムスロシン併用	デュタステリド単独	
0.05	1.07±0.64 (45)［60%］	0.86±0.59 (22)［69%］	1.24
0.5	42.0±16.8 (42)［40%］	49.9±19.1 (23)［38%］	0.84
2.5	298.7±127.8 (43)［43%］	295.2±135.3 (19)［46%］	1.01

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-3
平均値±標準偏差（例数）[CV%]

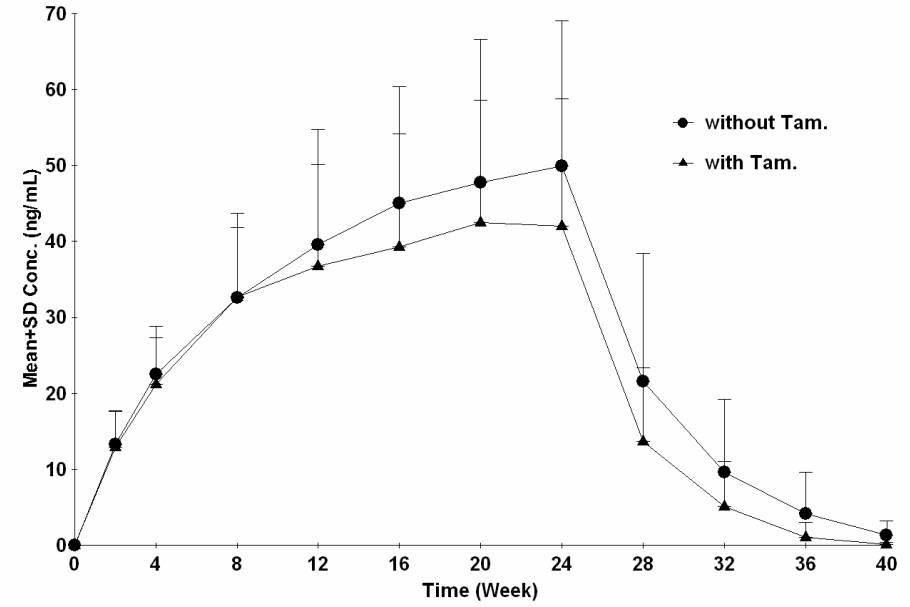


図 2.7.2.2-11　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 24 週間反復経口投与した時のタムスロシン 0.2mg 併用、非併用例での血清中デュタステリド濃度推移（平均値+標準偏差、n=6～46）

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-3, Figure 15-6

タムスロシン併用投与例と本剤単独投与例の平均血清中デュタステリド濃度の比（併用／単独）は、0.05mg 投与群で 1.24、0.5mg 投与群で 0.84、2.5mg 投与群では 1.01 であった。また、0.5mg 投与時のタムスロシン併用投与例と本剤単独投与例の平均血清中デュタステリド濃度は同様に推移した。デュタステリド濃度の比にタムスロシンの併用の有無に関連した一定の傾向を認めず、デュタステリドの各投与量における CV%は同程度であり、タムスロシンの併用はデュタステリドの薬物動態に影響を与えなかった。

2.7.2.2.2.4.3.　　コレスチラミンとの併用投与（ARIA1010 試験：海外）

5.3.3.4.2

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、並行群間比較試験において、本剤 5mg の単回経口投与、または単回経口投与の 1 時間後にコレスチラミン 12g を併用投与し、デュタステリドの薬物動態に及ぼすコレスチラミンの影響を検討した。

それぞれの投与群で得られたデュタステリドの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-22 に示した。

表 2.7.2.2-22　欧米人健康成人男性に本剤 5mg を単独あるいはコレスチラミン 12g と併用投与した時のデュタステリドの薬物動態パラメータ

投与薬剤	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-72} (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
デュタステリド	12	26.92±6.402	749.06±192.712	2.5 (1.0-4.0)	131.27±39.058
デュタステリド+コレスチラミン	12	29.72±7.891	771.95±206.195	3.0 (1.0-6.0)	152.06±43.957

Source Data : 5.3.3.4.2 Table 4.1, 4.4, 4.6, 4.7
平均値±標準偏差、t_{max} ：中央値（範囲）

本剤を単独投与した時とコレスチラミンと併用投与した時のデュタステリドの薬物動態パラメータは同程度の値であり、コレスチラミンの併用投与はデュタステリドの薬物動態に影響を与えなかった。

2.7.2.2.2.4.4.　ワルファリンとの併用投与（ARI10016 試験：海外）

5.3.3.4.3

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験において、ワルファリンの定常状態（投与開始 15 日目）に本剤 0.5mg（初回のみ 25mg）あるいはプラセボを 1 日 1 回 3 週間反復経口投与し、定常状態（併用開始前）のワルファリンの薬物動態およびプロトロンビン時間に及ぼす本剤の影響（3 週間の併用投与後に評価）を検討した。

なお、ワルファリンの定常状態は以下投与スケジュールによって維持した。1～3 日目にワルファリン 5mg を 1 日 1 回投与し、その後 4～10 日目には、International Normalized Ratio（INR）が 1.5～2.0 で安定するまで増量して維持投与量を設定した。その後の 11～35 日目に、被験者ごとに固定した用量（投与量は増量期に決定）を連日投与した。

ワルファリンの単独あるいは本剤との併用投与時に得られたワルファリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-23 に、プロトロンビン時間を表 2.7.2.2-24 に示した。

表 2.7.2.2-23　欧米人健康成人男性にワルファリンを単独あるいは本剤 0.5mg と併用投与した時のワルファリン(R)の定常状態における薬物動態パラメータ

群	併用薬剤	例数	DN-C_{max} (ng/mL)	DN-C_{min} (ng/mL)	DN-AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	CL/F (L/hr)
1	併用前	12	175.01±26.87	101.89±23.88	3074.68±670.19	0.50 (0.5-1.5)	0.3396±0.0737
	プラセボ	12	164.10±26.19	93.36±20.46	2837.39±570.67	1.00 (0.5-12.0)	0.3700±0.0994
2	併用前	11	140.08±28.07	78.96±25.34	2415.08±642.05	1.00 (0.5-3.0)	0.4355±0.0892
	デュタステリド	11	147.06±38.20	77.92±27.35	2272.04±670.12	0.5 (0.5-1.5)	0.4668±0.1013

Source Data : 5.3.3.4.3 Table 3
DN-：用量標準化パラメータ、平均値±標準偏差、t_{max} ：中央値（範囲）

表 2.7.2.2-24　欧米人健康成人男性にワルファリンを単独あるいは本剤 0.5mg と併用投与した時のプロトロンビン時間の比較

	投与	
	ワルファリン ＋　プラセボ	ワルファリン ＋　デュタステリド
ワルファリン単独投与時（秒）	16.8±1.1 (12)	16.7±1.6 (11)
併用時（秒）	14.8±0.8 (12)	15.6±1.7 (11)
併用時の最小二乗平均値（秒）	14.77	15.64
処置の比較* (ワルファリン+デュタステリド) ／(ワルファリン+プラセボ)	1.06 (1.01-1.10)	

Source Data : 5.3.3.4.3 Table 12, 13
平均値±標準偏差（例数）、*：最小二乗平均の比（90%CI）

得られたワルファリンの薬物動態パラメータおよびプロトロンビン時間は同程度であり、本剤の併用投与はワルファリンの薬物動態に影響を与えず、プロトロンビン時間にも影響を与えなかった。

2.7.2.2.2.4.5.　ジゴキシンとの併用投与（ARI10017 試験：海外）

5.3.3.4.4

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験において、ジゴキシン 0.25mg の定常状態（投与開始 15 日目）に本剤 0.5mg あるいはプラセボを 1 日 1 回 3 週間反復経口投与し、定常状態のジゴキシンの薬物動態（併用開始前）に及ぼす本剤の影響（3 週間の併用投与後に評価）を検討した。

なお、ジゴキシンの定常状態はジゴキシン 0.25mg を 1 日 1 回 35 日連日投与することで維持し、本剤の初回投与では 25mg を投与した。

ジゴキシンの単独あるいは本剤との併用投与時に得られたジゴキシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-25 に示した。

表 2.7.2.2-25　欧米人健康成人男性にジゴキシンを単独あるいは本剤 0.5mg と併用投与した時のジゴキシン 0.25mg の定常状態における薬物動態パラメータ

群	併用薬剤	例数	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	CL/F (mL/min)
1	併用前	11	1.77±0.40	0.48±0.12	17.04±3.59	1.00 (1.0-1.5)	254.29±51.90
	プラセボ	11	1.65±0.30	0.44±0.16	15.67±4.18	1.00 (0.5-2.0)	286.19±87.59
2	併用前	9	1.78±0.30	0.53±0.09	17.58±2.53	1.00 (0.5-1.5)	241.81±38.18
	デュタステリド	9	1.78±0.47	0.43±0.20	16.97±5.74	1.00 (1.0-1.5)	288.00±161.04

Source Data : 5.3.3.4.4 Table 3
平均値±標準偏差、t_{max}：中央値（範囲）

得られたジゴキシンの薬物動態パラメータは同程度であり、本剤の併用投与はジゴキシンの定常状態における薬物動態に影響を与えなかった。

2.7.2.2.2.5. 安全性臨床薬理における薬物動態

2.7.2.2.2.5.1. QTc 間隔に対する影響の検討（ARI10019 試験：海外）

5.3.3.1.4

欧米人健康成人男性を対象に、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験において、本剤 25mg の 1 日および 0.5mg の 6 日間の負荷投与後に 0.5mg を、あるいは本剤 40mg の 7 日間の負荷投与後に 5mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、血清中デュタステリド濃度および血清中 4’-水酸化体濃度を検討した。

本剤 0.5mg、5mg を反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度推移を図 2.7.2.2-12 に、4’-水酸化体濃度推移を図 2.7.2.2-13 に示した。また、投与 28 日目の血清中デュタステリド濃度および 4’-水酸化体濃度の平均値および平均値の比を表 2.7.2.2-26 に示した。

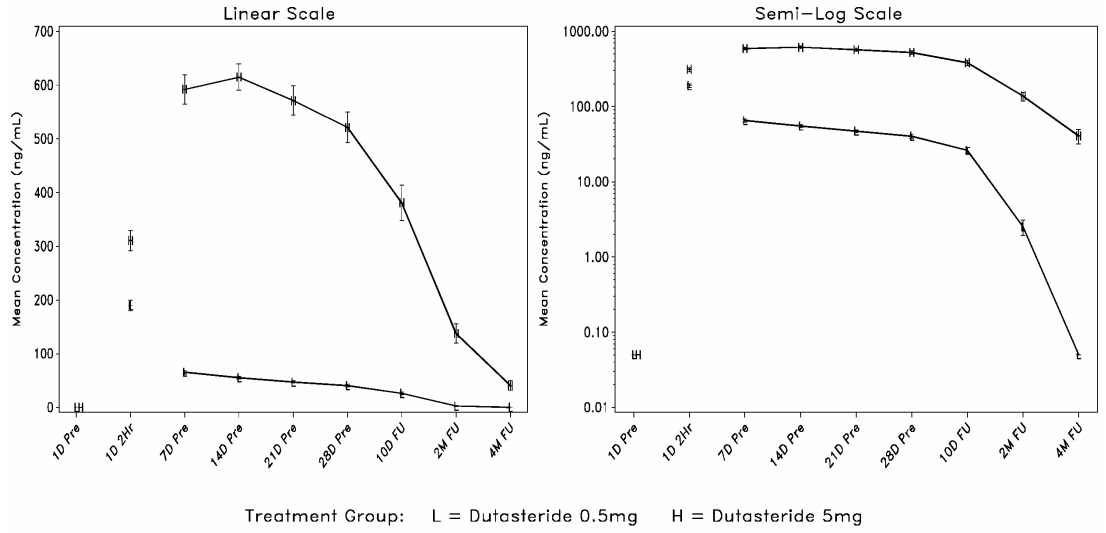


図 2.7.2.2-12 欧米人健康成人男性に負荷投与の後、本剤 0.5mg、5mg を 28 日間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度推移

（平均値±標準偏差、n=18～32）

Source Data : 5.3.3.1.4 Figure 6

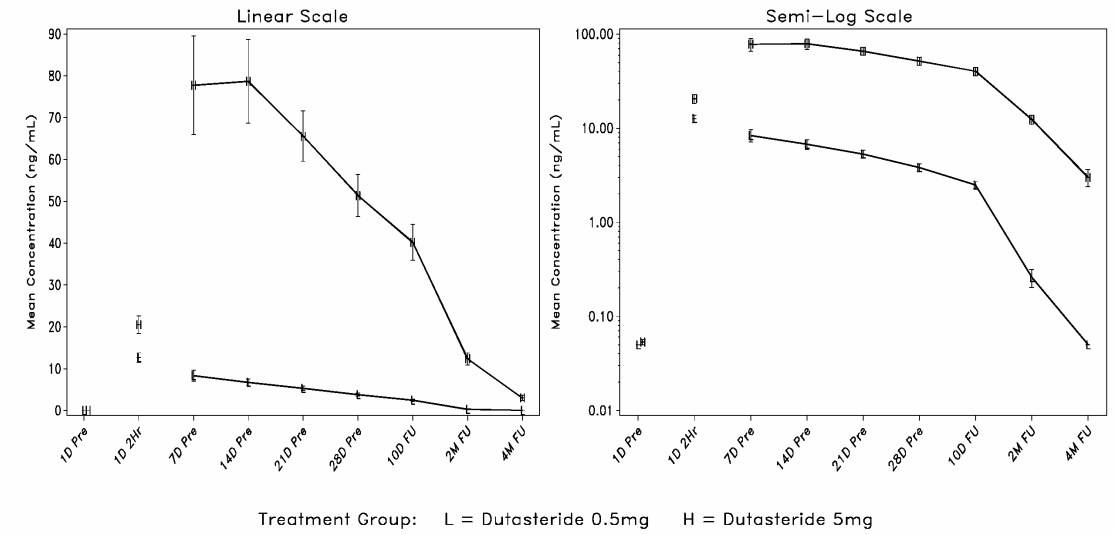


図 2.7.2.2-13　欧米人健康成人男性に負荷投与の後、本剤 0.5mg、5mg を 28 日間反復経口投与した時の血清中 4'-水酸化体濃度推移

（平均値±標準偏差、n=18～32）

Source Data : 5.3.3.1.4 Figure 7

表 2.7.2.2-26　欧米人健康成人男性に負荷投与の後、本剤 0.5mg、5mg を反復経口投与した時の 28 日目の血清中デュタステリドおよび 4'-水酸化体濃度とその濃度比

用量 (mg)	未変化体 デュタステリド(ng/mL)	代謝物 4'-水酸化体(ng/mL)	平均値の濃度比 (代謝物／未変化体)
0.5	40.35±13.65 (30)	3.81±1.96 (30)	0.09
5	521.05±158.60 (31)	51.38±27.95 (31)	0.10

Source Data : 5.3.3.1.4 Table 38, 39
平均値±標準偏差（例数）

負荷投与後に本剤 0.5mg、5mg を 28 日間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度と血清中 4'-水酸化体濃度はおおむね平衡に推移した。反復経口投与開始後 28 日の平均値による 4'-水酸化体と未変化体の濃度比は 0.5mg 投与で 0.09、5mg 投与で 0.10 であり、デュタステリド濃度が 40.35ng/mL、521.05ng/mL と大きく異なっても同程度の割合であった。

2.7.2.2.3. 薬力学

2.7.2.2.3.1. 健康被験者における薬力学

2.7.2.2.3.1.1. 健康成人男性における単回経口投与（745-01 試験：日本）

5.3.1.2.1

日本人健康成人男性を対象に、無作為化、プラセボ対照、群間比較試験において、本剤 1mg、2.5mg、10mg および 20mg を単回経口投与し、血清中 DHT 濃度およびテストステロン濃度を検討した。

血清中 DHT 濃度の変化率の推移を図 2.7.2.2-14 に、最大 DHT 変化率を表 2.7.2.2-27 に示した。また、血清中テストステロン濃度の変化率の推移を図 2.7.2.2-15 に示した。

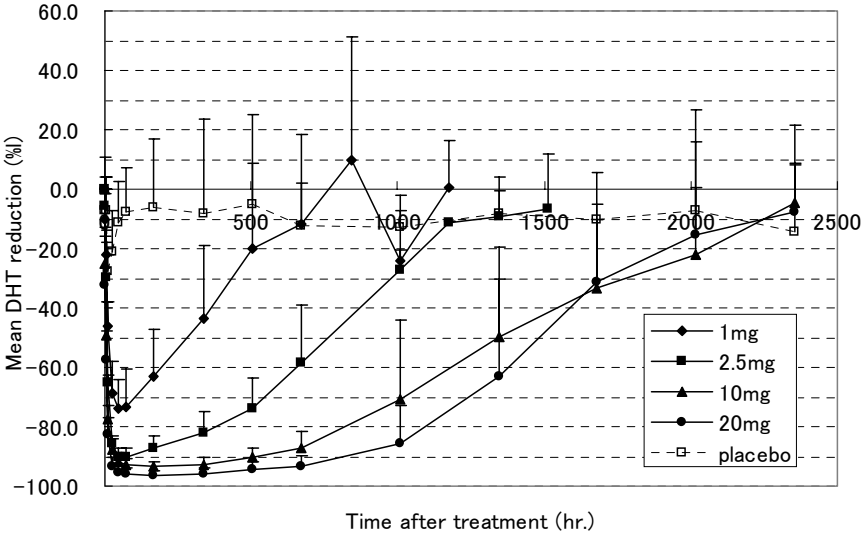


図 2.7.2.2-14 日本人健康成人男性に本剤 1mg ～ 20mg を単回経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化率の推移

（平均値+標準偏差、n=4～6）

Source Data : 5.3.1.2.1 Figure 11.4.2b

表 2.7.2.2-27 日本人健康成人男性に本剤 1mg ～ 20mg を単回経口投与した時の最大血清中 DHT 濃度変化率（%）

用量 (mg)	最大 DHT 変化率 (%)
1	-75.0±10.1
2.5	-90.4±2.9
10	-93.8±1.5
20	-96.6±1.6

Source Data : 5.3.1.2.1 Table 11.4.2d
平均値±標準偏差、n=6

本剤 1mg～20mg の単回経口投与により、血清中 DHT 濃度は用量の増加に従って減少した。2.5mg 以上を投与した時の最大 DHT 変化率は 2.5mg 投与で-90.4%、10mg 投与で-93.8%、20mg 投与で-96.6%と同程度であったが、その減少の持続時間は用量の増加に伴い延長し、

10mg および 20mg においては 90%を超える DHT の減少が持続して認められた。DHT 濃度の投与前値への回復時期は血漿中デュタステリド濃度の消失時期とおおむね一致していた。

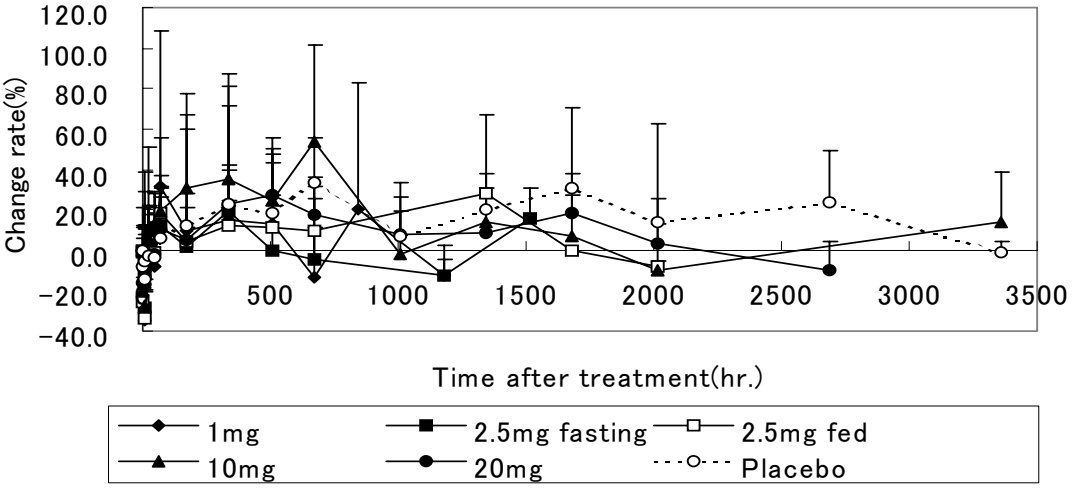


図 2.7.2.2-15　日本人健康成人男性に本剤 1mg ～ 20mg を単回経口投与した時の血清中テストステロン濃度変化率の推移

（平均値+標準偏差、n=4～6）

Source Data : 5.3.1.2.1 Figure 11.4.2g

本剤 1mg～20mg の単回経口投与による、血中テストステロン濃度の変動はプラセボ群と同程度であった。

2.7.2.2.3.1.2.　健康成人男性における単回経口投与（ARIA1004 試験：海外）

5.3.3.1.1

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、非盲検、並行群間試験において、本剤 0.5mg、1mg およびデュタステリド PEG カプセル 0.5mg を単回経口投与し、血清中 DHT 濃度およびテストステロン濃度を検討した。

本剤 0.5mg、1mg 投与時の血清中 DHT 濃度の変化率の推移を図 2.7.2.2-16 に、最大 DHT 変化率を表 2.7.2.2-28 に示した。また、血清中テストステロン濃度の変化率の推移を図 2.7.2.2-17 に、最大テストステロン変化率を表 2.7.2.2-29 に示した。

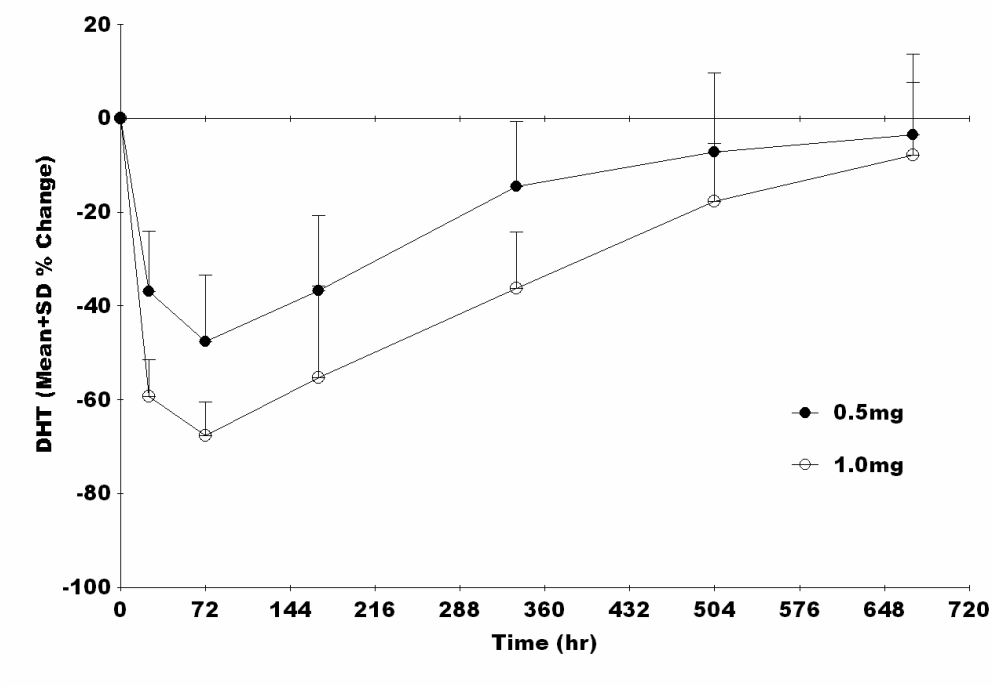


図 2.7.2.2-16　欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg、1mg を単回経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化率の推移

（平均値+標準偏差、n=18）

Source Data : 5.3.3.1.1 Table 20

表 2.7.2.2-28　欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg、1mg を単回経口投与した時の最大血清中 DHT 濃度変化率（%）

用量 (mg)	最大 DHT 変化率(%)
0.5	-49.1±15.20
1	-67.7±7.20

Source Data : 5.3.3.1.1 Table 21
平均値±標準偏差、n=18

本剤 0.5mg、1mg の単回経口投与により、血清中 DHT 濃度は用量依存的に低下した。DHT の最大変化率は 0.5mg で-49.1%、1mg では-67.7%であった。

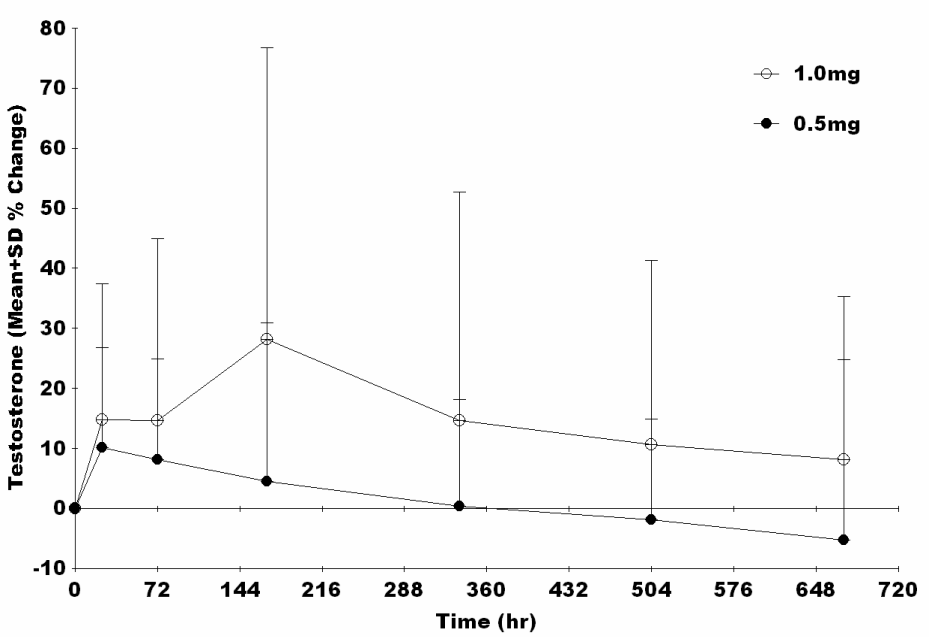


図 2.7.2.2-17　欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg、1mg を単回経口投与した時の血清中テストステロン濃度変化率の推移

（平均値+標準偏差、n=18）

Source Data : 5.3.3.1.1 Table 24

表 2.7.2.2-29　欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg、1mg を単回経口投与した時の最大血清中テストステロン濃度変化率（%）

用量 (mg)	最大テストステロン変化率(%)
0.5	25.9±21.94
1	42.0±50.25

Source Data : 5.3.3.1.1 Table 25
平均値±標準偏差、n=18

本剤 0.5mg、1mg の単回経口投与により、血清中テストステロン濃度は用量依存的に増加した。テストステロンの最大増加率の平均値は 0.5mg で 25.9%、1mg で 42.0%であった。

2.7.2.2.3.1.3.　健康成人男性における反復経口投与（ARIA1009 試験：海外）

5.3.3.1.2

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験において、本剤 0.5mg またはプラセボを 1 日 1 回 12 ヵ月反復経口投与し、血清中 DHT 濃度およびテストステロン濃度を検討した。

本剤 0.5mg を反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度の変化率の推移を図 2.7.2.2-18 に、投与 52 週時の変化率を表 2.7.2.2-30 に、血清中テストステロン濃度の変化率の推移を図 2.7.2.2-19 に、投与 52 週時の変化率を表 2.7.2.2-31 に示した。

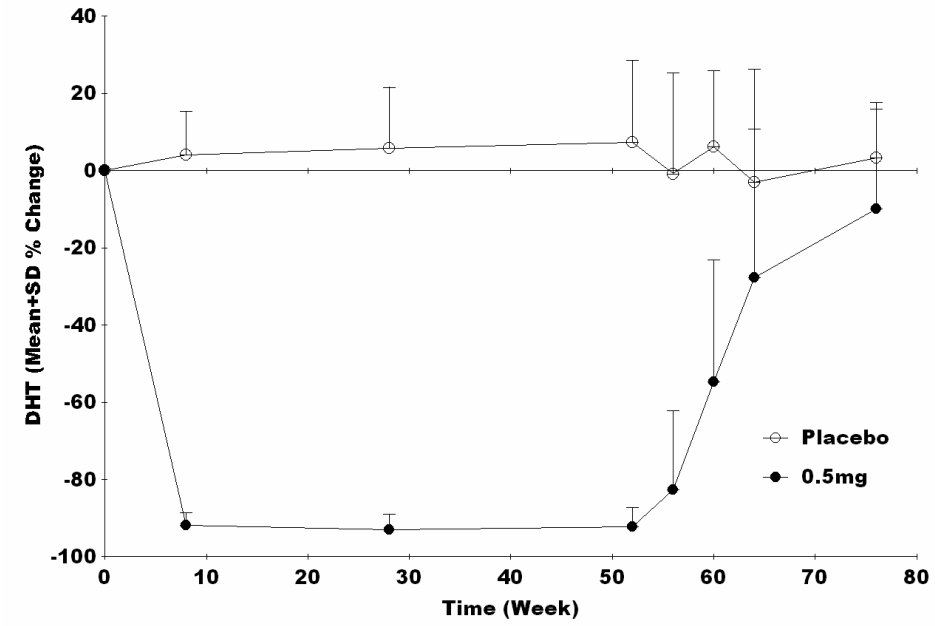


図 2.7.2.2-18　欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg を 52 週間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化率の推移

（平均値+標準偏差、n=21～24、
24 週～28 週を 28 週に、48 週～52 週を 52 週に表記した）

Source Data : 5.3.3.1.2 Table 16

表 2.7.2.2-30　欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg を 52 週間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化率（%）

用量 (mg)	測定時期	
	24 週～28 週	48 週～52 週
プラセボ	5.8±15.8(21)	7.3±21.3(21)
0.5	-93.1±4.1(24)	-92.2±4.9(24)

Source Data : 5.3.3.1.2 Table 16
平均値±標準偏差（例数）

本剤 0.5mg の反復経口投与により、血清中 DHT 濃度の変化は投与開始後 8 週には最大に達した。投与開始後 24 週～28 週、48 週～52 週の DHT 濃度の変化率はそれぞれ-93.1%、-92.2%と同程度であった。また、投与終了後 24 週にはおおむね投与前値にまで回復した。

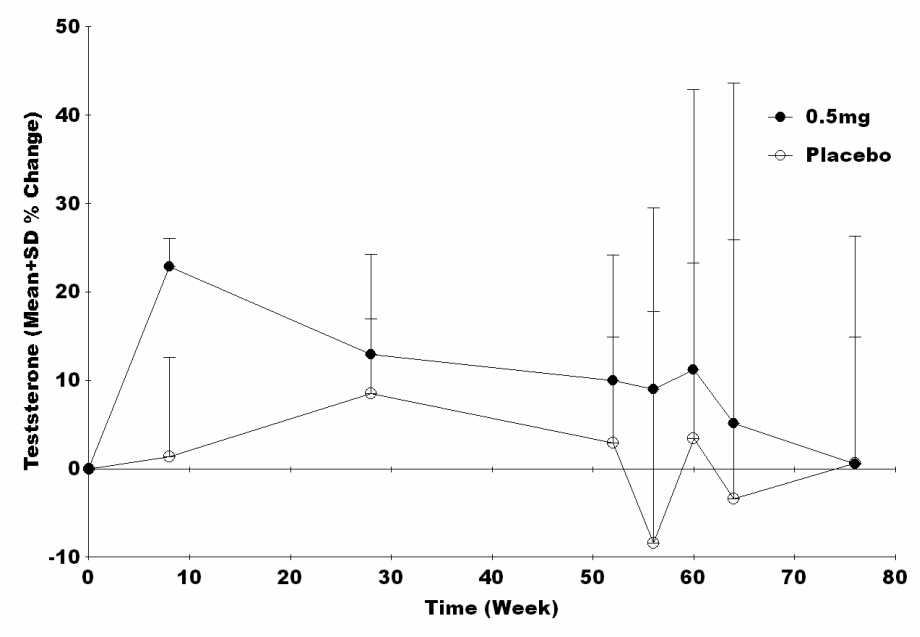


図 2.7.2.2-19　欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg を 52 週間反復経口投与した時の血清中テストステロン濃度変化率の推移

（平均値+標準偏差、n=20～24、
24 週～28 週を 28 週に、48 週～52 週を 52 週に表記した）

Source Data : 5.3.3.1.2 Table 16

表 2.7.2.2-31　欧米人健康成人男性に本剤 0.5mg を 52 週間反復経口投与した時の血清中テストステロン濃度変化率（%）

用量 (mg)	測定時期	
	24 週～28 週	48 週～52 週
プラセボ	8.5±21.2(21)	2.9±24.6(21)
0.5	12.9±33.7(24)	10.0±31.2(24)

Source Data : 5.3.3.1.2 Table 16
平均値±標準偏差（例数）

本剤 0.5mg の反復経口投与により血清中テストステロンの増加が認められた。投与開始後 24 週～28 週ではプラセボの 8.5%の増加に対してデュタステリドでは 12.9%増加し、48 週～52 週にはプラセボの 2.9%に対してデュタステリドでは 10.0%増加した。

2.7.2.2.3.1.4.　健康成人男性における単回および反復経口投与（ARIA1001 試験：海外）

5.3.3.1.5

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、非盲検、並行群間試験において、デュタステリド PEG 溶液 0.01mg～40mg を単回経口投与し、血清中 DHT 濃度およびテストステロン濃度を検討した。また、デュタステリド PEG 溶液 1.0mg または 20mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、血清中 DHT 濃度およびテストステロン濃度を検討した。

デュタステリドの単回投与、反復投与によって得られた DHT 濃度の最大変化率を表 2.7.2.2-32 に示し、血清中 DHT 濃度変化率の推移を図 2.7.2.2-20 および図 2.7.2.2-21 に示した。また、血清中テストステロン濃度の最大変化率を表 2.7.2.2-33 に示した。

表 2.7.2.2-32　欧米人健康成人男性にデュタステリド PEG 溶液 0.01mg ～ 40mg を単回経口投与した時、1mg または 20mg 反復経口投与した時の DHT 濃度の最大変化率（%）

単回/反復	用量 (mg)	例数	DHT 最大変化率 (%)
単回	プラセボ	8	-33.9±18.19
	0.01	4	-31.4±9.55
	0.1	4	-37.6±8.50
	1	4	-72.0±11.06
	2.5	4	-85.1±4.91
	5	4	-86.7±6.66
	10	4	-88.7±2.90
	20	4	-92.4±3.59
	40	4	-94.7±5.01
反復	プラセボ	3	-37.8±3.52
	1	4	-90.0±1.74
	20	4	-97.0±0.73

Source Data : 5.3.3.1.5 Table 3.2, 12.2
平均値±標準偏差

デュタステリドを単回経口投与した時の血清中 DHT 濃度は用量に依存して減少し、40mg の投与により最大の約-95%の変化が認められた。デュタステリドを 10mg 以上単回経口投与した時、1mg または 20mg を反復経口投与した時には DHT 濃度の減少は 8～12 週間持続した。

デュタステリド投与群におけるテストステロン濃度の変動はプラセボ投与群とおおむね同様であった。

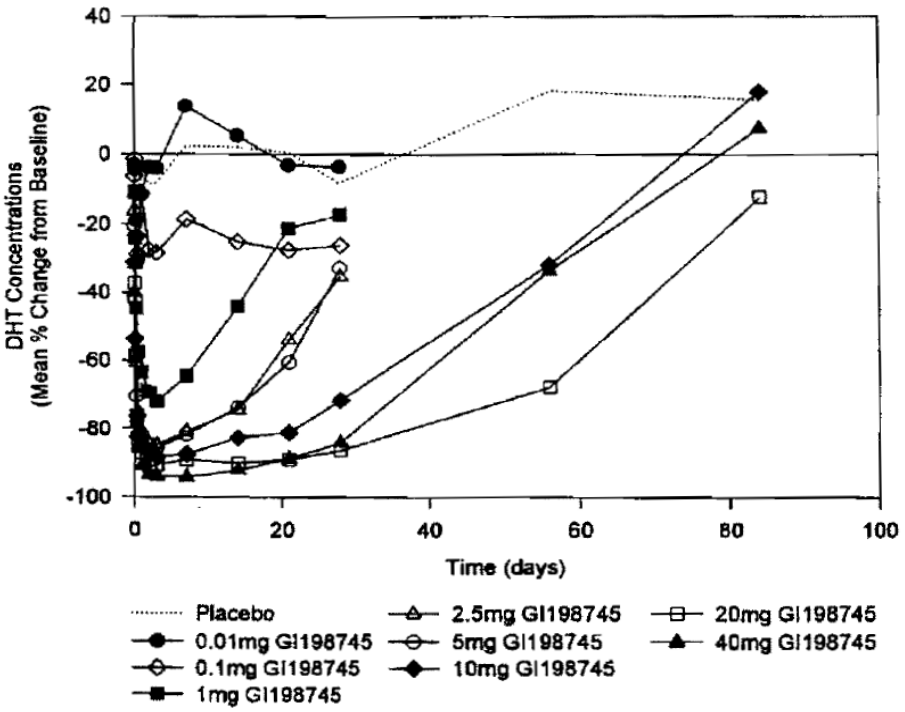


図 2.7.2.2-20　欧米人健康成人男性にデュタステリド PEG 溶液 0.01mg ～ 40mg を単回経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化率の推移（平均値、n=2～8）

Source Data : 5.3.3.1.5 Table 3.1, Figure 1.2

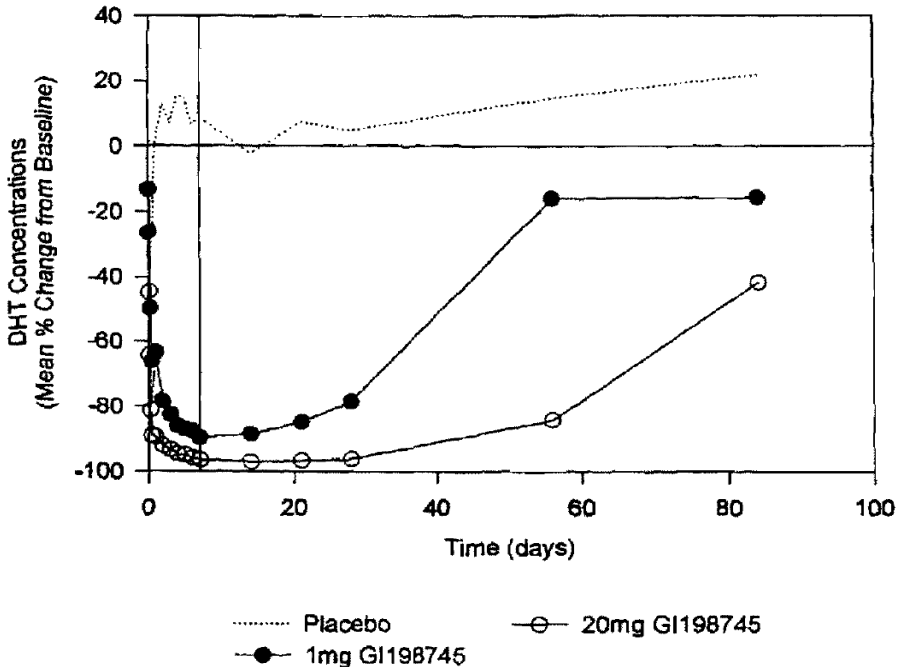


図 2.7.2.2-21　欧米人健康成人男性にデュタステリド PEG 溶液 1mg あるいは 20mg を 7 日間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化率の推移（平均値、n=2～4）

Source Data : 5.3.3.1.5 Table 12.1, Figure 3.2

表 2.7.2.2-33　欧米人健康成人男性にデュタステリド PEG 溶液 0.01mg ～ 40mg を単回経口投与した時、1mg または 20mg を 7 日間反復経口投与した時のテストステロンの最大変化率（%）

単回/反復	用量 (mg)	例数	テストステロンの最大変化率 (%)
単回	プラセボ	8	32.2±22.38
	0.01	3	12.9±16.93
	0.1	4	26.7±35.04
	1	4	47.4±34.20
	2.5	3	24.7±13.90
	5	4	51.8±14.97
	10	4	43.5±31.97
	20	4	34.9±37.55
	40	4	113.7±79.66
反復	プラセボ	3	34.8±37.67
	1	4	37.4±16.66
	20	4	54.1±17.54

Source Data : 5.3.3.1.5 Table 3.6, 12.6
平均値±標準偏差

2.7.2.2.3.2.　対象疾患の患者集団における薬力学

2.7.2.2.3.2.1.　前立腺肥大症患者における薬力学（ARI20005 試験：日本）

5.3.5.1.1

日本人前立腺肥大症患者を対象に、二重盲検、プラセボ対象、用量設定試験において、本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与し、血清中 DHT 濃度およびテストステロン濃度を検討した。

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度の変化率の推移を図 2.7.2.2-22 に、それぞれの投与群の投与開始後 24 週に得られた血清中 DHT 濃度の変化率を表 2.7.2.2-34 に示した。また、血清中テストステロン濃度の変化率の推移を図 2.7.2.2-23 に、それぞれの投与群の投与開始後 24 週に得られた血清中テストステロン濃度の変化率を表 2.7.2.2-35 に示した。

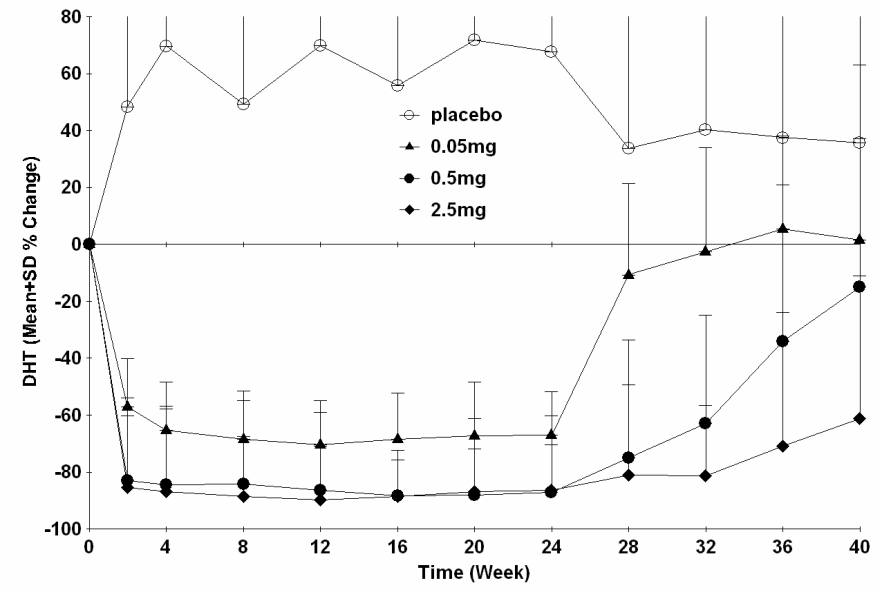


図 2.7.2.2-22　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 24 週間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化率の推移

（平均値+標準偏差[At Visit]、n=13～70）

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-20

表 2.7.2.2-34　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した 24 週時における血清中 DHT 濃度変化率（%）

用量（mg）	例数	DHT 濃度変化率（%）	
		平均値±標準偏差	調整済み平均値*
プラセボ	70	58.8±277.54	1.4
0.05	67	-65.4±19.59	-69.2
0.5	70	-87.2±16.33	-89.7
2.5	67	-84.7±27.25	-89.7

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-19

*：一般線形モデル（LOCF）

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg の反復経口投与により血清中 DHT 濃度は投与開始後 2 週までに速やかに低下し、投与終了時まで持続した。血清中デュタステリド濃度が定常状態と考えられる投与開始後 24 週の血清中 DHT 濃度変化率の調整済み平均値は、プラセボ投与で 1.4%、0.05mg 投与で-69.2%、0.5mg 投与で-89.7%、2.5mg 投与で-89.7%と投与量に依存して低下し、0.5mg 以上の投与で DHT 濃度の最大の低下率を引き起こした。

本剤を反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度の投与前値への回復時期は血中デュタステリド濃度の消失時期とおおむね一致していた。

なお、プラセボ投与群に DHT 濃度変化率が 1000%を超えて推移した被験者が 3 例存在したため、調整を行わないプラセボ投与群の平均値は 60%前後の値で推移した。

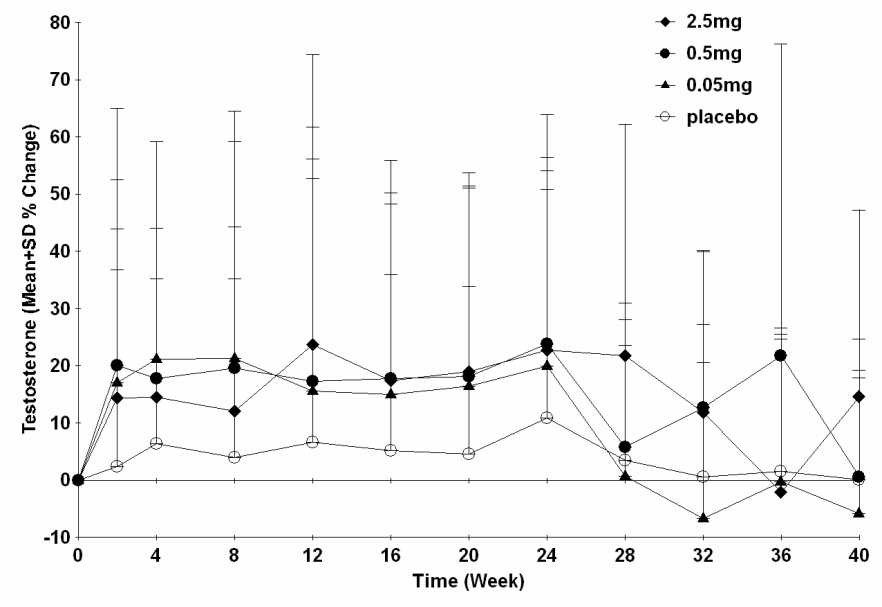


図 2.7.2.2-23　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 24 週間反復経口投与した時の血清中テストステロン濃度変化率の推移

（平均値+標準偏差[At Visit]、n=13～70）

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-33

表 2.7.2.2-35　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した 24 週時における血清中テストステロン濃度変化率（%）

用量（mg）	例数	テストステロン濃度変化率（%）	
		平均値±標準偏差	調整済み平均値*
プラセボ	70	9.7±38.40	3.1
0.05	67	19.7±36.25	11.6
0.5	70	24.2±39.75	18.8
2.5	67	24.0±33.04	21.1

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-32

*：一般線形モデル（LOCF）

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg の反復経口投与により血清中テストステロン濃度の変化率は投与開始後 2 週には最大反応に達し、投与終了時まで同程度の値で持続した。血清中デュタステリド濃度が定常状態と考えられる開始投与後 24 週の血清中テストステロン濃度変化率の調整済み平均値は、プラセボ投与で 3.1%、0.05mg 投与で 11.6%、0.5mg 投与で 18.8%、2.5mg 投与で 21.1%と投与前値からの増加が認められた。

2.7.2.2.3.2.2.　前立腺肥大症患者における薬力学（ARI30016 試験：日本）

5.3.5.1.2

日本人前立腺肥大症患者を対象に、二重盲検、プラセボ対象、用量設定試験において、本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与し、血清中 DHT 濃度およびテストステロン濃度を検討した。なお、本試験は ARI20005 試験の継続試験として実施したものである。

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した時の投与開始後 24 週および 52 週に得られた血清中 DHT 濃度の変化率を表 2.7.2.2-36 に示した。また、それぞれの投与群の投与開始後 24 週および 52 週に得られた血清中テストステロン濃度の変化率を表 2.7.2.2-37 に示した。

表 2.7.2.2-36　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 24 週間または 52 週間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化率（%）

評価時期（週）	用量（mg）	例数	DHT 濃度変化率（%）	
			平均値±標準偏差	調整済み平均値*
24	プラセボ	30	95.7±372.46	-12.9
	0.05	38	-68.8±14.56	-70.8
	0.5	49	-88.5±15.88	-90.3
	2.5	43	-89.1±10.79	-90.7
52	プラセボ	31	70.9±294.35	-12.5
	0.05	37	-65.3±20.79	-69.2
	0.5	48	-85.4±21.82	-89.6
	2.5	38	-89.6±6.22	-90.5

Source Data : 5.3.5.1.2 Table 10-3
*：一般線形モデル

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg の反復経口投与により血清中デュタステリド濃度が定常状態と考えられる投与開始後 52 週の血清中 DHT 濃度変化率の調整済み平均値は、プラセボ投与で-12.5%、0.05mg 投与で-69.2%、0.5mg 投与で-89.6%、2.5mg 投与で-90.5%であった。本剤は 0.5mg 以上の投与で DHT 濃度の最大の低下率を引き起こした。この効果は投与 24 週の値と同程度で、52 週まで維持されていた。

なお、プラセボ投与群に DHT 濃度変化率が 1000%を超えて推移した被験者が存在したため、調整を行わないプラセボ投与群の平均値はおおむね 100%前後の値で推移した。

表 2.7.2.2-37　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 24 週間または 52 週間反復経口投与した時の血清中テストステロン濃度変化率（%）

評価時期（週）	用量（mg）	例数	テストステロン濃度変化率（%）	
			平均値±標準偏差	調整済み平均値*
24	プラセボ	30	10.1±30.64	1.1
	0.05	38	23.0±31.92	16.2
	0.5	49	21.4±38.66	17.8
	2.5	43	26.3±33.27	22.4
52	プラセボ	31	3.0±29.02	-5.2
	0.05	37	17.9±32.91	9.6
	0.5	48	24.0±45.16	18.1
	2.5	38	18.1±30.00	14.7

Source Data : 5.3.5.1.2 Table 10-10
*：一般線形モデル

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg の反復経口投与により血清中デュタステリド濃度が定常状態と考えられる開始投与後 52 週の血清中テストステロン濃度変化率の調整済み平均値は、

プラセボ投与で-5.2%、0.05mg 投与で 9.6%、0.5mg 投与で 18.1%、2.5mg 投与で 14.7%増加した。この値は投与 24 週の値と同程度であった。

2.7.2.2.3.2.3. 前立腺肥大症患者における薬力学（ARIA2001 試験：海外）

5.3.5.1.4/ref

欧米人前立腺肥大症患者を対象に、二重盲検、プラセボ対象、並行群間、用量設定試験において、本剤 0.01mg、0.05mg、0.5mg、2.5mg、5mg およびプラセボを 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度を検討した。

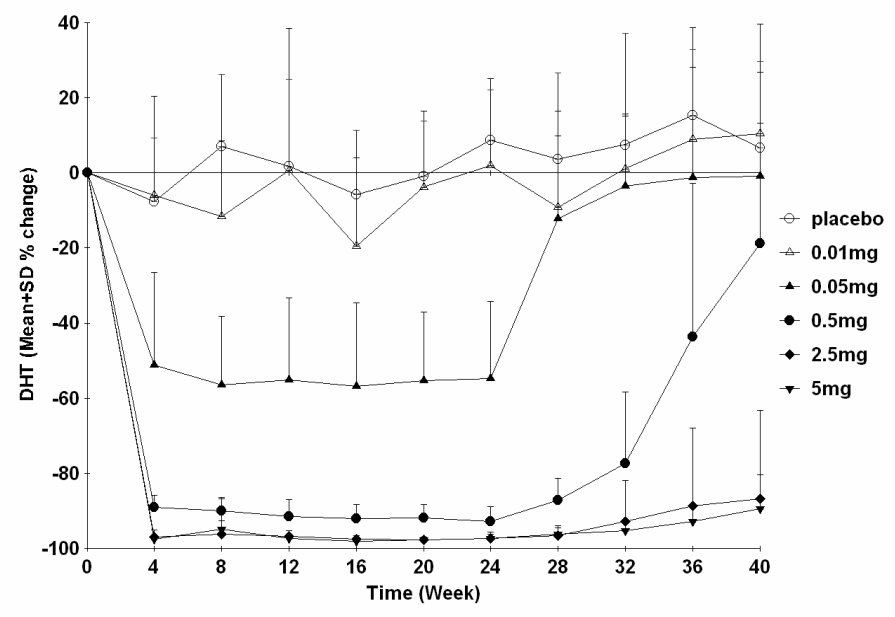


図 2.7.2.2-24 欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.01mg～0.5mg を 24 週間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化率の推移

（平均値+標準偏差、n=5～12）

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table 44.1

表 2.7.2.2-38 欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.01mg～0.5mg を反復経口投与した 24 週時における血清中 DHT 濃度変化率（%）

用量（mg）	例数	DHT 濃度変化率（%）	
		平均値±標準偏差	調整済み平均値*
プラセボ	43	5.3±22.81	1.6
0.01	47	-5.3±26.56	-7.5
0.05	47	-48.4±22.14	-52.9
0.5	48	-93.6±3.31	-94.7
2.5	39	-97.2±2.02	-97.7
5	44	-98.1±1.23	-98.4

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table 44

*：一般線形モデル

本剤 0.05mg～5mg の反復経口投与により血清中 DHT 濃度の低下は投与開始後 4 週には最大に達し、投与終了時まで持続した（図 2.7.2.2-24 参照）。血清中デュタステリド濃度が定常状態と考えられる投与開始後 24 週の血清中 DHT 濃度変化率の調整済み平均値は、投与量の増加に従って低下した（表 2.7.2.2-38 参照）。本剤は 0.5mg 以上の投与で DHT 濃度の最大の低下率を引き起こした。

2.7.2.2.3.2.4.　前立腺肥大症患者における薬力学（ARIB3003 試験：海外）

5.3.5.1.10/ref

欧米人前立腺肥大症患者を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験において、本剤 0.5mg およびプラセボを 1 日 1 回 24 ヵ月間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度を検討した。

本剤 0.5mg を反復経口投与した時の投与開始後 12 ヵ月および 24 ヵ月に得られた血清中 DHT 濃度の変化率を表 2.7.2.2-39 に示した。

表 2.7.2.2-39　欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 24 ヵ月反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化（%）

測定時期（ヵ月）	用量（mg）	例数	DHT 濃度変化率（%）	
			平均値±標準偏差	調整済み平均値*
12	プラセボ	632	6.8±38.76	-0.7
	0.5	644	-89.4±17.08	-93.0
24	プラセボ	649	4.0±40.01	-4.3
	0.5	667	-87.3±22.85	-92.2

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table 29
*：一般線形モデル（LOCF）

欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を反復経口投与した時の投与開始後 24 ヵ月に得られた血清中 DHT 濃度変化率の調整済み平均値は-92.2%と、12 ヵ月の-93.0%と同程度であった。

2.7.2.2.3.2.5.　前立腺肥大症患者における薬力学（ARI40014 試験：海外）

5.3.4.2.1

欧米人前立腺肥大症患者を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験において、本剤 0.5mg またはプラセボを 1 日 1 回 3 ヵ月間反復経口投与し、血清中および投与 3 ヵ月後の前立腺組織中 DHT 濃度を検討した。

スクリーニング時および投与 3 ヵ月後の、血清中および前立腺組織中 DHT 濃度とその変化率を表 2.7.2.2-40 に、投与 3 ヵ月後の血清中 DHT 濃度と前立腺組織中 DHT 濃度の関係を図 2.7.2.2-25 に示した。

また、スクリーニング時および投与 3 ヵ月後の、血清中および前立腺組織中テストステロン濃度とその変化率を表 2.7.2.2-41 に、投与 3 ヵ月後の血清中テストステロン濃度と前立腺組織中 DHT 濃度の関係を図 2.7.2.2-26 に示した。

表 2.7.2.2-40　欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 3 ヵ月反復経口投与した時の血清中および 3 ヵ月後の前立腺組織中 DHT 濃度

	プラセボ		デュタステリド	
	血清中 (ng/mL)	前立腺組織中 (ng/g)	血清中 (ng/mL)	前立腺組織中 (ng/g)
スクリーニング	339.9±127.28 (15)		481.1±179.07 (13)	
3 ヵ月 (TURP)	348.3±202.40 (15)	3454.2±1167.54 (17)	29.9±14.74 (19)	258.7±212.65 (21)
%変化*	-3.6±24.89 (11)		-92.4±3.65 (12)	

Source Data : 5.3.4.2.1 Table 7.1, 7.4, 7.5, 7.6
平均値±標準偏差 (例数)、TURP：経尿道的前立腺切除術、*：対応のあるスクリーニング値を用いて算出

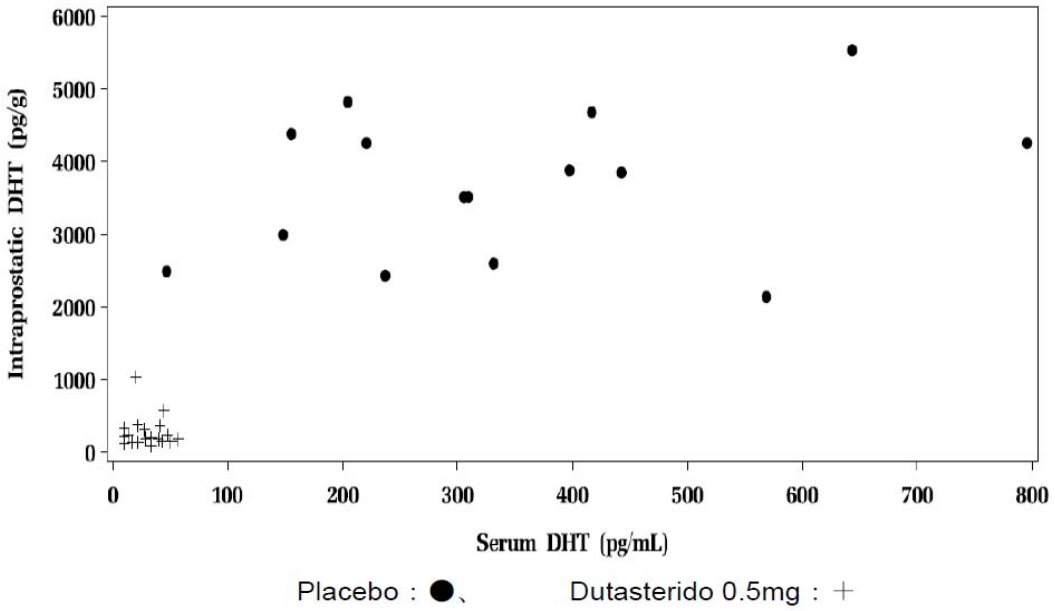


図 2.7.2.2-25　欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 3 ヵ月間反復経口投与した時の 3 ヵ月後の血清中 DHT 濃度と前立腺組織中 DHT 濃度の関係
（プラセボ：n=15、デュタステリド：n=19）

Source Data : 5.3.4.2.1 Figure 7.3

本剤を投与した時の経尿道的前立腺切除術実施時の前立腺組織中 DHT 濃度は、プラセボの投与と比較して 93%減少した。投与 3 ヵ月後における血清中 DHT 濃度の平均値も同様に、プラセボ投与群（348.3ng/mL）と比較して本剤投与群（29.9ng/mL）において低く、投与前値に対して 92%の減少が認められた。

本剤を投与した時の前立腺組織中テストステロン濃度はプラセボの投与と比較して増加した。しかし、血清中テストステロン濃度の投与前値からの変化率は、本剤（13.5%）とプラセボ（11.8%）で同程度の値であった。

表 2.7.2.2-41　欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 3 ヵ月間反復経口投与した時の血清中および 3 ヵ月後の前立腺組織中テストステロン濃度

	プラセボ		デュタステリド	
	血清中 (pg/mL)	前立腺組織中 (pg/g)	血清中 (pg/mL)	前立腺組織中 (pg/g)
スクリーニング	3766.9±1308.00 (21)		4117.4±1666.90 (21)	
3 ヵ月 (TURP)	3950.4±1755.92 (14)	121.9±91.53 (17)	4592.8±2077.11 (19)	2795.0±1151.16 (21)
%変化*	11.8±23.69 (14)		13.5±34.63 (18)	

Source Data : 5.3.4.2.1 Table 7.3, 7.8, 7.9, 7.10
平均値±標準偏差 (例数)、TURP：経尿道的前立腺切除術、*：対応のあるスクリーニング値を用いて算出

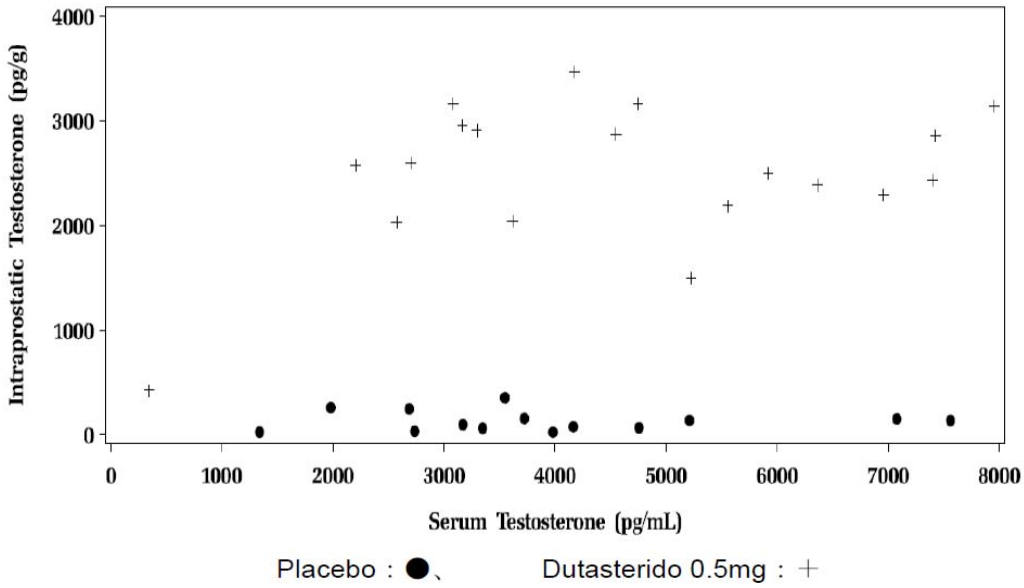


図 2.7.2.2-26　欧米人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 3 ヵ月間反復経口投与した時の 3 ヵ月後の血清中テストステロン濃度と前立腺組織中テストステロン濃度の関係
（プラセボ：n=14、デュタステリド：n=19）

Source Data : 5.3.4.2.1 Figure 7.4

2.7.2.2.3.3.　特別な母集団における薬力学

2.7.2.2.3.3.1.　高齢者における薬物動態試験（ARIA1007 試験：海外）

5.3.3.3.1

若年者（20 歳～49 歳）、壮年者（50 歳～69 歳）および高齢者（70 歳以上）に群分けされた欧米人健康成人男性を対象に、並行群間比較試験において本剤 5mg を単回経口投与し、各年齢群における血清中 DHT 濃度およびテストステロン濃度を検討した。

若年者、壮年者、高齢者群で得られた血清中 DHT 濃度の変化率を表 2.7.2.2-42 に、テストステロン濃度の変化率を表 2.7.2.2-43 に示した。

表 2.7.2.2-42　各年齢群の欧米人健康成人男性を対象に本剤 5mg を単回経口投与した時の最大 DHT 濃度変化率（%）

年齢群	例数	DHT 濃度変化率(%)
若年者	12	-87.6±6.33
壮年者	12	-88.8±2.40
高齢者	12	-90.1±2.42

Source Data : 5.3.3.3.1 Table 34
平均値±標準偏差

本剤 5mg の単回経口投与による血清中 DHT 濃度の最大変化率は若年者で-87.6%、壮年者で-88.8%、高齢者で-90.1%といずれの年齢群においても同程度であり、年齢による $t_{1/2}$ の変化（2.7.2.2.2.3.1 参照）はデュタステリドによる DHT 濃度の低下率に影響を与えなかった。

表 2.7.2.2-43　各年齢群の欧米人健康成人男性を対象に本剤 5mg を単回経口投与した時の最大テストステロン濃度変化率（%）

年齢群	例数	テストステロン変化率 (%)
若年者	12	27.4±26.93
壮年者	12	31.6±25.58
高齢者	12	26.8±12.61

Source Data : 5.3.3.3.1 Table 38
平均値±標準偏差

本剤 5mg の単回経口投与による血清中テストステロン濃度の最大増加率はいずれの年齢群においても同程度であった。

2.7.2.2.3.4.　薬物相互作用試験における薬力学

2.7.2.2.3.4.1.　タムスロシンおよびテラゾシンとの併用投与（ARIA1011 試験：海外）

5.3.3.4.1

欧米人健康成人男性を対象に、無作為化、非盲検、クロスオーバー試験において、14 日間本剤 0.5mg とタムスロシン 0.4mg、あるいは本剤 0.5mg とテラゾシン 10mg を併用投与し、デュタステリドによる血清中 DHT 濃度およびテストステロン濃度の変化に及ぼすタムスロシンおよびテラゾシンの影響を検討した。

血清中 DHT 濃度の変化率を表 2.7.2.2-44 に、血清中テストステロン濃度の変化率を表 2.7.2.2-45 に示した。

表 2.7.2.2-44　本剤 0.5mg の単独あるいはタムスロシン 0.4mg またはテラゾシン 10mg と併用投与した時の血清中 DHT 濃度の変化率（%）

投与薬剤	例数	デュタステリド単独（%）	併用 14 日間（%）
タムスロシン	19	-94.1（-90.1～-96.7）	-93.3（-87.7～-95.7）
テラゾシン	19	-94.8（-90.0～-97.9）	-94.1（-87.7～-96.8）

Source Data : 5.3.3.4.1 Table 13
中央値（範囲）、単独：本剤投与 21 日目(初回は 40mg)、併用：本剤投与 34 日目

本剤を単独投与した時とタムスロシンまたはテラゾシンと併用投与した時の血清中 DHT 濃度の変化率の中央値はいずれも-93.3%～-94.8%と同程度であり、タムスロシンおよびテラゾシンの併用投与はデュタステリドによる DHT 濃度低下率に影響を与えなかった。

表 2.7.2.2-45　本剤 0.5mg の単独あるいはタムスロシン 0.4mg またはテラゾシン 10mg と併用投与した時の血清中テストステロン濃度の変化率（%）

投与薬剤	例数	デュタステリド単独（%）	併用 14 日間（%）
タムスロシン	19	10.1（-26.9～35.6）	20.8（4.8～102.5）
テラゾシン	19	21.8（-42.9～110.9）	37.1（11.8～154.4）

Source Data : 5.3.3.4.1 Table 14
中央値（範囲）、単独：本剤投与 21 日目(初回は 40mg)、併用：本剤投与 34 日目

本剤を単独投与した時とタムスロシンまたはテラゾシンと併用投与した時のテストステロン濃度の増加率の中央値に顕著な差はなく、その範囲は 10.1%～37.1%であった。

2.7.2.2.3.4.2.　タムスロシンの併用、非併用時の血清中 DHT 濃度（ARI20005 試験：日本）

5.3.5.1.1

日本人前立腺肥大症患者を対象に、二重盲検、プラセボ対象、用量設定試験において、本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度を検討した。本試験はタムスロシン 0.2mg/日の併用を可能としたことから、得られたデータを用いてタムスロシンの併用の有無で層別し、血清中 DHT 濃度を比較した。

投与 24 週時のタムスロシン併用投与例および本剤単独投与例の血清中 DHT 濃度の変化率を表 2.7.2.2-46 に、0.5mg 投与時の平均血清中 DHT 濃度の変化率の推移を図 2.7.2.2-27 に示した。

表 2.7.2.2-46　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した 24 週時のタムスロシン 0.2mg 併用、非併用例での血清中 DHT 濃度変化率（%）

用量 (mg)	DHT 濃度変化率(%)	
	タムスロシン併用投与	デュタステリド単独投与
0.05	-66.7±20.34 (45)	-62.8±18.15 (22)
0.5	-87.9±16.45 (46)	-85.8±16.36 (24)
2.5	-82.8±33.04 (44)	-88.3±8.63 (23)

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-17
平均値±標準偏差（例数）[LOCF]

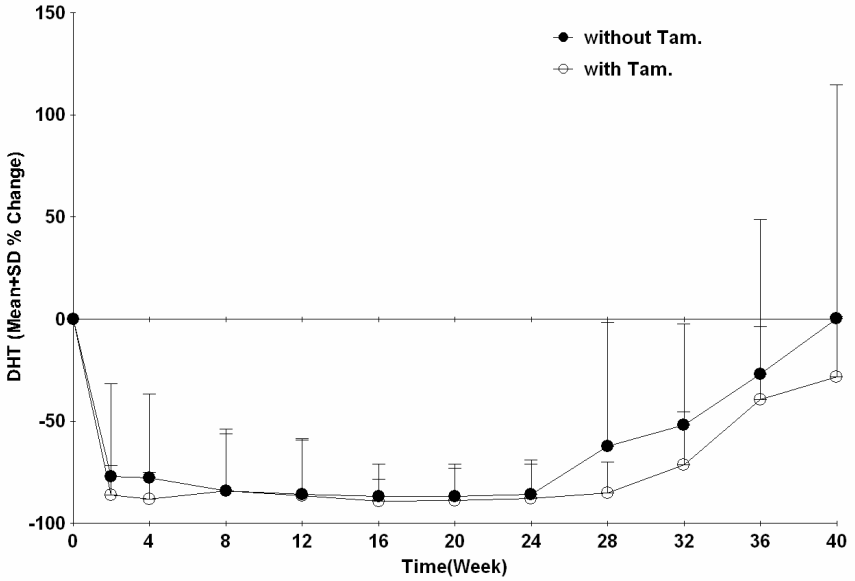


図 2.7.2.2-27　日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を 24 週間反復経口投与した時のタムスロシン 0.2mg 併用、非併用例での血清中 DHT 濃度変化率の推移

（平均値+標準偏差[At Visit]、n=6～46）

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-18

タムスロシンの併用投与と本剤の単独投与での DHT 濃度の変化率の平均値は、0.05mg 投与で-66.7%および-62.8%、0.5mg 投与で-87.9%および-85.8%、2.5mg 投与では-82.8%および-88.3%と同程度の変化であった。タムスロシンの併用投与はデュタステリドによる DHT 濃度の変化率に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.3.5.　安全性臨床薬理における薬力学

2.7.2.2.3.5.1.　QTc 間隔に対する影響の検討（ARI10019 試験：海外）

5.3.3.1.4

欧米人健康成人男性を対象に、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験において、本剤 25mg の 1 日および 0.5mg の 6 日間の負荷投与後に 0.5mg を、あるいは本剤 40mg の 7 日間の負荷投与後に 5mg を 28 日間反復経口投与し、血清中 DHT 濃度およびテストステロン濃度を検討した。

本剤 0.5mg、5mg を反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度の変化率の推移を図 2.7.2.2-28 に、投与 28 日目の血清中 DHT 濃度の変化率を表 2.7.2.2-47 に、また、血清中テストステロン濃度の変化率の推移を図 2.7.2.2-29 に、投与 28 日目の血清中テストステロン濃度の変化率を表 2.7.2.2-48 に示した。

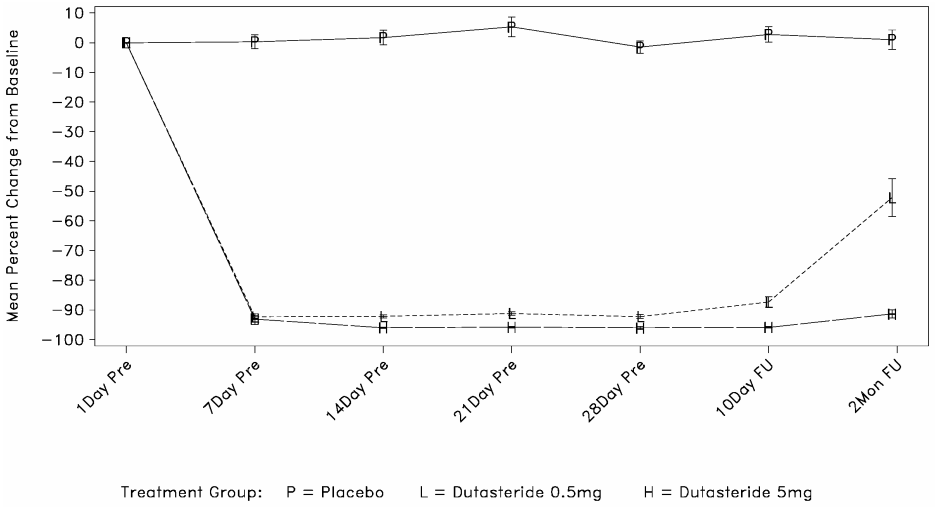


図 2.7.2.2-28　欧米人健康成人男性に負荷投与の後、本剤 0.5mg、5mg を 28 日間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化率の推移

（平均値±標準偏差、n=29～33）

Source Data : 5.3.3.1.4 Figure 68

表 2.7.2.2-47　欧米人健康成人男性に負荷投与の後、本剤 0.5mg、5mg を 28 日間反復経口投与した時の 28 日目の血清中 DHT 濃度変化率（%）

用量（mg）	例数	DHT 濃度の変化率 (%)
プラセボ	33	-1.50±12.01
0.5	30	-92.24±3.41
5	31	-96.07±2.78

Source Data : 5.3.3.1.4 Table 42
平均値±標準偏差

負荷投与後に本剤 0.5mg、5mg を反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度の変化率は投与 7 日目には最大に達した。投与開始後 28 日目の血清中 DHT 濃度の変化率は 0.5mg 投与で -92.24%、5mg 投与で-96.07%と同程度であった。

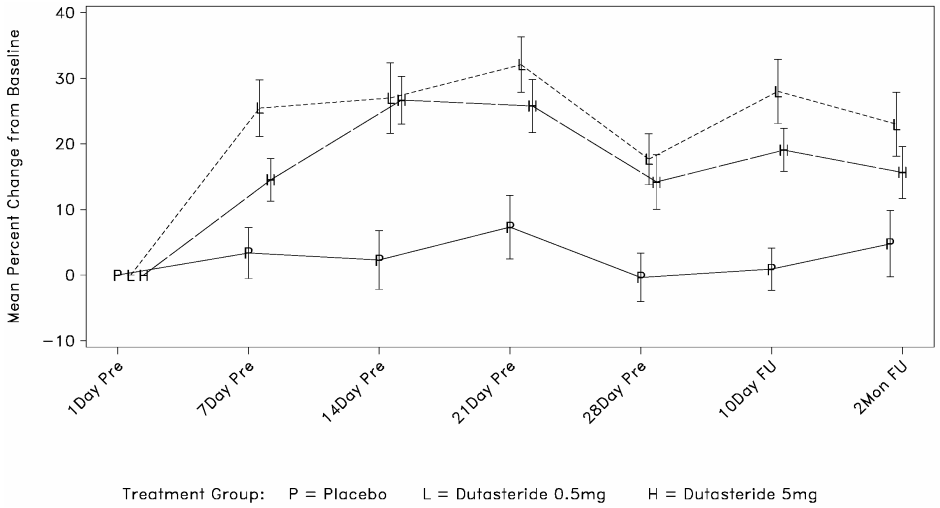


図 2.7.2.2-29　欧米人健康成人男性に負荷投与の後、本剤 0.5mg、5mg を 28 日間反復経口投与した時の血清中テストステロン濃度変化率の推移

（平均値±標準偏差、n=29～34）

Source Data : 5.3.3.1.4 Figure 69

表 2.7.2.2-48　欧米人健康成人男性に負荷投与の後、本剤 0.5mg、5mg を 28 日間反復経口投与した時の 28 日目の血清中テストステロン濃度変化率（%）

用量 (mg)	例数	テストステロン濃度の変化率 (%)
プラセボ	33	-0.35±21.26
0.5	30	17.69±21.34
5	31	14.19±23.23

Source Data : 5.3.3.1.4 Table 45
平均値±標準偏差

負荷投与後の本剤 0.5mg あるいは 5mg の反復経口投与により血清中テストステロン濃度の増加が認められた。投与開始後 28 日目の血清中テストステロン濃度の変化率は 0.5mg 投与で 17.69%、5mg 投与で 14.19%であった。

2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1. 薬物動態および薬力学

2.7.2.3.1.1. 全般的薬物動態および薬力学

日本人および欧米人を対象とした種々の臨床試験により、各種デュタステリド製剤を投与した時のデュタステリドの薬物動態および薬力学を検討した。

以下には得られた薬物動態の特性を吸収、分布、代謝、排泄の観点から考察し、さらに単回投与時と反復投与時の成績を比較することで反復経口投与時の特性を考察した。また、反復投与時の血清中デュタステリド濃度と DHT 濃度の変化の関係から薬物動態／薬力学を考察した。

吸収

本剤 1mg～20mg を単回経口投与した時の t_{max} は 2.00 時間～2.33 時間とほぼ一定の値を示し、C_{max} はおおむね用量に比例して増加した（745-01 試験／2.7.2.2.2.1.1.参照）。C_{max} が用量に比例して増加したことからデュタステリドの吸収は線形であり、t_{max} の値から吸収は速やかであると考えられる。

本剤 0.5mg を 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度は、投与開始 20 週間で定常状態に達した。投与後 24 週の平均血清中濃度は約 44.82ng/mL であり、投与終了後 16 週（第 40 週）にはおおむね 1.0ng/mL 未満に低下した（ARI20005 試験／2.7.2.2.2.2.1.参照）。なお、反復投与終了直後の $t_{1/2}$ は約 3～5 週間であった（2.7.2.3.1.5.参照）。

本剤 2.5mg を単回経口投与した時の C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は食後投与（メランダー食）により若干減少したものの、薬物動態には大きな影響を認めなかった（745-01 試験／2.7.1.2.2 参照）。また、本剤 0.5mg における高脂肪食による結果も同様であり（ARIA1004 試験／2.7.1.2.3 参照）、本剤は食前、食後のいずれにおいても投与が可能と判断した。

本剤 0.5mg を単回経口投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは 59%（90%CI：40 – 94%）であり、吸収は良好であった（ARI10015 試験／2.7.1.2.4 参照）。

分布

本剤 1mg～20mg を単回経口投与した時の Vd/F は約 270L であり、用量にかかわらずおおむね一定であった（745-01 試験／2.7.2.2.2.1.1.参照）。絶対的バイオアベイラビリティ 59%を用いて計算した Vd は約 159L と、血液量（約 5L）および総水分量（約 40L）よりも大きな値であり、組織への移行性が示唆された。

本剤 0.5mg を反復経口投与した定常状態において精液への移行が認められ、血清中デュタステリド濃度に対する精液中デュタステリド濃度の割合は平均値で約 10～12%であった。また、もっとも高い精液中濃度は 14.04ng/mL であった（ARIA1009 試験／2.7.2.2.2.1.3.参照）。

デュタステリドの HSA に対する結合率は 99.0%と高く、AAG、CBG および SHBG に対する結合率はそれぞれ 96.6、89.2 および 87.6%であった。また、ヒト血清に対する結合率は 99.8%と高く（2.7.2.2.1.1.参照）、デュタステリドのヒト精液との結合率も 96.5～97.4%と高かった（2.7.2.2.1.2.参照）。臨床試験で得られた精液濃度（≤14.04ng/mL）（ARIA1009 試験

／2.7.2.2.2.1.3.参照）から、精液中の非結合型のデュタステリド濃度は約 0.4ng/mL（14.04ng/mL の 3%）以下であると考えられた（2.7.2.2.1.2.参照）。

本剤を反復経口投与した時の前立腺組織中のデュタステリド濃度は血清中濃度と良く相関していた（ARI40014 試験／2.7.2.2.2.2.5.参照）。

代謝

本剤の経口投与により、デュタステリドの主代謝物と考えられる 4'-水酸化体、1,2-二水素化体および 6-水酸化体が生成された（ARI20005 試験／2.7.2.2.2.2.1.参照）。本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg の反復経口投与において、血清中 4'-水酸化体の未変化体に対する濃度比は 0.10～0.14 であり、6-水酸化体では 0.05～0.08 と、それぞれ未変化体の濃度にかかわらず同程度で、代謝に線形性が認められた。一方、1,2-二水素化体においては未変化体濃度の上昇にともない、その濃度比は 0.05mg の 2.03 から 2.5mg の 0.02 に低下し、代謝に線形性は認められなかった。これより、デュタステリドの 6-水酸化体および 4'-水酸化体への代謝経路には飽和は生じないが、1,2-二水素化体への代謝経路は血中デュタステリド濃度の増加にともなって飽和すると考えられた。また、ヒト CYP 発現系による *in vitro* の代謝試験において、4'-水酸化体、6-水酸化体、15-水酸化体および 6,4'-水酸化体が CYP3A4/5 により生成され、1,2-二水素化体は生成されないことが示されている（2.7.2.2.1.3.参照）。

これらの結果から、デュタステリドの代謝において飽和が認められている代謝経路である 1,2-二水素化体の生成に関与する CYP 分子種は不明であるが、線形の代謝経路である 6-水酸化体および 4'-水酸化体の生成に関与する CYP 分子種は CYP3A4/5 と考えられる。

排泄

本剤 1mg～20mg を単回経口投与した時の投与後 48 時間までの蓄尿中にデュタステリドは検出されなかった（745-01 試験／2.7.2.2.2.1.1.参照）。また、0.5mg を反復経口投与した定常状態における 24 時間蓄尿中のデュタステリドの尿中排泄率は最大でも 0.06%であり、デュタステリドの未変化体は尿中にほとんど排泄されなかった（ARIA1012 試験／2.7.2.2.2.1.4.参照）。0.5mg を反復経口投与した定常状態におけるデュタステリドの糞中排泄率が 4.8%（最小 1.0%、最大 15.4%）であったことから（ARIA1012 試験／2.7.2.2.2.1.4.参照）、吸収されたデュタステリドの大部分は代謝によって消失すると考えられる。

本剤 0.5mg の反復経口投与時の定常状態において、デュタステリド関連物質（未変化体+代謝物）の糞中総排泄率が 42.4%（最小 5.4%、最大 97.2%）であったこと、8 例中 6 例の被験者でデュタステリド関連物質が尿中に検出されなかったこと（ARIA1012 試験／2.7.2.2.2.1.4.参照）から、デュタステリドの代謝物はおもに糞中に排泄されると考えられる。

反復経口投与における薬物動態

日本人の健康成人男性を対象とするデュタステリドの反復経口投与試験は、デュタステリドの男性ホルモン減少作用に関連した有害事象の発現が予測されたため、倫理上の観点から実施しなかった（2.7.2.1.2.参照）。このため、日本人健康成人男性にデュタステリドを反復経口投与した時の薬物動態に関する成績は得られていない。また、日本人前立腺肥大症患者

に本剤を反復経口投与した時にはトラフ時の血中濃度のみを測定したため、詳細な薬物動態パラメータは得られていない。したがって、日本人健康成人男性に単回経口投与した時（745-01 試験／2.7.2.2.2.1.1.参照）および日本人前立腺肥大症患者に反復経口投与したトラフ時（ARI20005 試験／2.7.2.2.2.2.1.参照）の薬物動態の成績を基に、日本人にデュタステリドを反復経口投与した時の薬物動態を考察した。

日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与した時の非線形の薬物動態パラメータを用いてシミュレーションを行ったところ、0.5mg を反復経口投与した時の定常状態における血中デュタステリド濃度は約 40ng/mL に達すると予測された（図 2.7.2.3-1）。

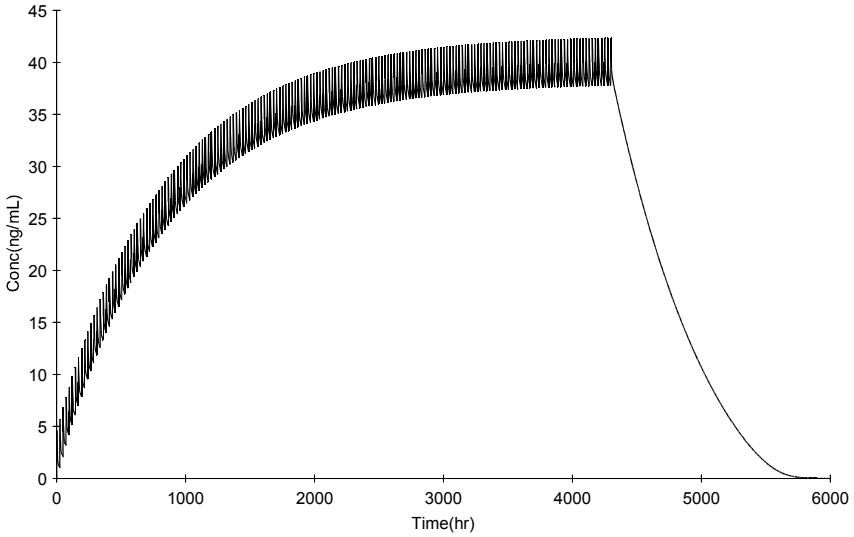


図 2.7.2.3-1　本剤 0.5mg を 1 日 1 回 180 日（約 6 ヵ月）間
反復経口投与した時の予測血中濃度推移
（745-01 試験の結果を用いたシミュレーション）

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を日本人前立腺肥大症患者に 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度は、それぞれ 1.00ng/mL、44.82ng/mL および 297.61ng/mL と用量比を上回って増加し、反復投与においても単回投与と同様に薬物動態の非線形性が確認された（ARI20005 試験／2.7.2.2.2.2.1.参照）。また、日本人前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を反復経口投与した時の定常状態における血清中デュタステリド濃度は（44.82ng/mL）、日本人健康成人男性における単回投与時の非線形の薬物動態に基づく予測値（約 40ng/mL）と一致した。

以上の結果から日本人健康成人と前立腺肥大症患者の薬物動態に大きな違いはなく、単回投与時と反復投与時にはいずれも非線形の薬物動態特性を示した。さらに、単回投与時の非線形薬物動態パラメータを用いて反復投与時の結果を予測することは可能と判断した。

日本人と欧米人の薬物動態に大きな違いはないと考えられることから（2.7.2.3.2.3.参照）、欧米人による母集団薬物動態解析の結果（2.7.2.3.1.5.参照）を用いて、本剤を反復経口投与した時の $t_{1/2}$ を算出した。ARI20005 試験において本剤 0.5mg を 24 週間反復経口投与した時の反復投与終了直後の $t_{1/2}$ は、定常状態の血清中デュタステリド濃度の範囲がおおむね 10～100ng/mL であったこと（ARI20005 試験／2.7.2.2.2.2.1.参照）から約 3～5 週と算出され、投与終了後のデュタステリドは緩慢に消失すると考えられた（2.7.2.3.1.5.参照）。

本剤 0.5mg を日本人前立腺肥大症患者に 24 週間反復経口投与した投与終了直後の $t_{1/2}$ の平均値 3.4 週間は（ARI20005 試験／2.7.2.2.2.2.1.参照）、母集団薬物動態解析の結果による算出結果（約 3～5 週間）と一致した。

薬物動態／薬力学

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を日本人の前立腺肥大症患者に反復経口投与した時の定常状態における血清中デュタステリド濃度と血清中 DHT 濃度の変化率の関係を図 2.7.2.3-2 に示した。

血清中デュタステリドの増加に従って DHT 濃度が減少し、10ng/mL を超える血清中デュタステリドの濃度域では DHT 濃度の変化率は最大（約-90%）に達した。0.5 および 2.5mg 投与時の血清中デュタステリド濃度は被験者間のばらつきが大きかったが、大多数（127 例中 124 例）の被験者において 10ng/mL を超えており、DHT 濃度の変化率は最大に達していた。一方で、0.05mg の投与による血清中デュタステリド濃度では DHT 濃度の変化率は-30%～-80%程度と、最大の減少には達していなかった。

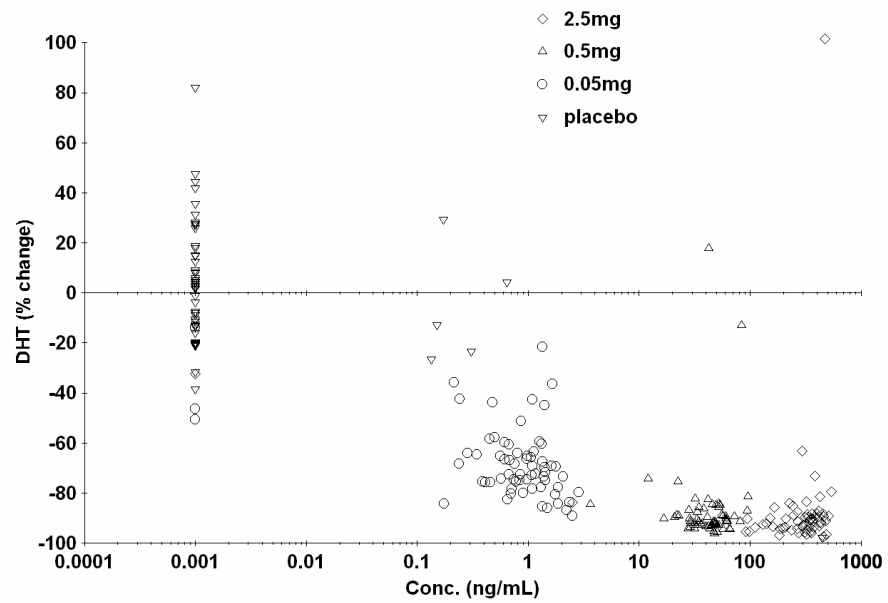


図 2.7.2.3-2　日本人前立腺肥大症患者に本剤を反復経口投与した時の定常状態における血清中デュタステリド濃度と DHT 濃度変化率の関係
（定量下限未満の濃度データを 0.001ng/mL の位置にプロットした。
DHT 濃度変化が 1000%を超えるデータはプロットから除外した。）

Source Data : 5.3.5.1.1 Figure 15-33

本剤 1mg～20mg を単回経口投与した時、あるいは 0.5mg を反復経口投与した時の DHT 濃度の投与前値への回復時期は、血中デュタステリド濃度の消失時期とおおむね一致していた（745-01 試験／2.7.2.2.2.1.1.、ARI20005 試験／2.7.2.2.2.2.1.参照）。減少した DHT 濃度は、血清中デュタステリド濃度と DHT 濃度の変化率の関係に従ってデュタステリドの濃度が 1～3ng/mL を下回る時期に回復すると考えられる。

なお、本剤を反復経口投与した時の前立腺組織中デュタステリド濃度は血清中濃度と良く相関し（ARI40014 試験／2.7.2.2.2.2.5.参照）、本剤 0.5mg を反復経口投与した時の前立腺組織中 DHT 濃度がプラセボ投与群と比べて-93%と血清中 DHT 濃度の変化と同様であったこと（ARI40014 試験／2.7.2.2.3.2.5.参照）から、前立腺組織中の DHT 濃度の低下と血清中 DHT 濃度の低下は良く関連しているものと考えられた。

2.7.2.3.1.2.　特別な患者集団における用量および用量調節

2.7.2.3.1.2.1.　高齢者における用法・用量

高齢者における薬物動態試験において、本剤 5mg を単回経口投与した時の壮年者（50 歳～69 歳）および高齢者（70 歳以上）の $t_{1/2}$ は、261.62 時間および 295.94 時間と若年者（20 歳～49 歳）の 167.91 時間と比較して延長する傾向が認められ、高齢者と壮年者の $AUC_{0-\infty}$ は若年者のそれと比べて約 20%高いことが示された（ARIA1007 試験／2.7.2.2.2.3.1.参照）。一方で、DHT 濃度の最大変化率に関しては影響を認めなかった（ARIA1007 試験／2.7.2.2.3.3.1.

参照）。本剤 5mg の経口投与時の若年者、壮年者および高齢者の C_{max} はそれぞれ 37.27ng/ml、42.64ng/mL および 37.04ng/mL であり、これらの値が 0.5mg を反復経口投与した時の定常状態の血中濃度レベル（44.82ng/mL）に達していることから、同程度の DHT 濃度の変化率はデュタステリドの血清中濃度が 10ng/mL を超える領域では、DHT 濃度の変化率が最大となる血中薬物濃度と DHT 濃度変化率の関係（図 2.7.2.3-2）に対応した結果であったと考えられた。

高齢患者に本剤 0.5mg を反復経口投与した際には、若年患者と比較して定常状態の血中デュタステリド濃度が高くなる可能性があるが、高齢者を含む年齢範囲の患者集団に 2.5mg または 5mg を反復経口投与した際に、0.5mg の反復経口投与時の安全性と比べて新たな安全性の問題を認めていないこと（2.7.4.5.5 参照）、定常状態の血清中 DHT 濃度の変化はすでに最大レベルに達しており、予測される血中濃度の変化が DHT 濃度の変化率に影響を及ぼすことはないと考えられることから、本剤の臨床使用において年齢を考慮した用法・用量の調節は必要ないと判断した。

2.7.2.3.1.2.2.　腎機能、肝機能障害患者における用法・用量

腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していない。しかしながら、本剤 1mg～20mg の単回経口投与時の 48 時間までの蓄尿中にデュタステリドが検出されなかったこと（745-01 試験／2.7.2.2.2.1.1.参照）、本剤 0.5mg の反復経口投与時の定常状態において 24 時間の蓄尿中の排泄率が 0.1%未満であったこと（ARIA1012 試験／2.7.2.2.2.1.4.参照）から、デュタステリドの主排泄経路は腎臓ではないと考えられた。さらに、8 例中 6 例の被験者においてデュタステリド関連物質（未変化体+代謝物）が尿中に検出されなかったこと（ARIA1012 試験／2.7.2.2.2.1.4.参照）から、腎機能の程度が本剤の曝露量に影響を与えることはないと考えられた。したがって、本剤の臨床使用において、腎機能障害患者に対する本剤の用法・用量の調節は必要ないと判断した。

また、肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施していないが、デュタステリドがおもに肝臓における薬物代謝によって消失すると考えられることから、肝機能障害患者においては慎重に投与する必要があると考えている。

2.7.2.3.1.3.　薬物相互作用の可能性

2.7.2.3.1.3.1.　In Vitro 試験結果

In vitro 試験の結果、デュタステリドはヒト肝ミクロソームの CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 および CYP3A4 活性を阻害しなかった（2.7.2.2.1.4.参照）。また、デュタステリドは *in vitro* で臨床濃度のワルファリン、ジアゼパム、フェニトイン、アセノクマロール、フェンプロクモンと併用しても血漿蛋白結合の置換を起こさなかった（2.7.2.2.1.5.参照）。

これらの *in vitro* 試験の結果から、デュタステリドの臨床使用においてヒト CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 および CYP3A4 の阻害に起因する薬物相互作用が生じる可能

性は低いと考えられ、蛋白結合の飽和に起因する薬物相互作用が生じる可能性も低いと考えられる。

2.7.2.3.1.3.2. 薬物相互作用試験結果および母集団薬物動態解析結果

各種の薬物相互作用試験を実施し、コレスチラミン、ワルファリン、ジゴキシン、α_1受容体遮断剤であるテラゾシンおよびタムスロシンと本剤との併用投与により検討を行なった結果、これらの薬物との間に相互作用は認められなかった（ARIA1010 試験／2.7.2.2.2.4.3.、ARI10016 試験／2.7.2.2.2.4.4.、ARI10017 試験／2.7.2.2.2.4.5.および ARIA1011 試験／2.7.2.2.2.4.1.参照）。また、日本人の前立腺肥大症患者を対象とした用量設定試験の成績をタムスロシンの併用の有無で層別した結果においても、本剤とタムスロシンの間に相互作用は認められなかった（ARI20005 試験／2.7.2.2.2.4.2.、2.7.2.2.3.4.2.参照）。

一方、欧米人の前立腺肥大症患者を対象とした反復経口投与試験（ARIA2001 試験／2.7.2.2.2.2.3.参照）の結果を用いた母集団薬物動態解析により、カルシウム拮抗薬との併用によってデュタステリドのクリアランスが 36%低下し（ベラパミルで 37%の低下、ジルチアゼムで 44%の低下、アムロジピンで 7%の上昇）、相互作用による血中デュタステリド濃度の上昇が示唆された（2.7.2.3.1.5.参照）。

デュタステリドは CYP3A4/5 により代謝され（2.7.2.2.1.3.参照）、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（ベラパミル、ジルチアゼムなど）との併用により血中濃度が上昇する可能性があるが、0.5mg の反復投与時の定常状態における血清中デュタステリドの濃度範囲においては DHT 濃度の減少が最大に到達しており、DHT 濃度の変化には影響を与えないと考えられる。また、日本人における通常臨床用量の 5 倍である 2.5mg の反復経口投与（ARI30016 試験）、および欧米人における通常臨床用量の 10 倍である 5mg の反復経口投与（ARIA2001 試験）において、0.5mg の反復経口投与と比べて新たな安全性の問題を認めていないこと（2.7.4.5.5 参照）から、これらの薬剤との併用による血中デュタステリド濃度の増加は臨床的に問題にならないと判断した。

したがって、これらのデュタステリドの薬物動態および薬力学ならびに高用量に関する安全性の情報から CYP3A4 阻害作用を有する併用薬剤との相互作用を考慮して本剤の用法、用量を調節する必要はないと判断した。

2.7.2.3.1.4. 用量調節のまとめ

食事の有無、年齢あるいは CYP3A4 阻害薬との併用などによって血中デュタステリド濃度の変動が予測されるが、定常状態における血中デュタステリド濃度と DHT 濃度の変化率との関係（図 2.7.2.3-2）、および推奨用法・用量である 0.5mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の定常状態の血中デュタステリド濃度の範囲（平均値±標準偏差：44.82±17.91ng/mL）を考慮すると、生じる血中デュタステリド濃度の変化が DHT 濃度の変化率に与える影響は非常に小さいと考えられる。さらに、日本人における通常臨床用量の 5 倍である 2.5mg の反復経口投与（ARI30016 試験）、および欧米人における通常臨床用量の 10 倍である 5mg の反復経口投与（ARIA2001 試験）において、0.5mg の反復経口投与と比べて新たな安全性の問題を認めていないこと（2.7.4.5.5 参照）から、これらの薬物動態の変動によって本剤の有効性お

よび安全性が影響を受ける可能性は小さいものと考えられる。また、デュタステリドの主たる排泄経路が腎臓ではないことから、腎機能の程度が本剤の曝露量に影響を与えることはないと考えられる。

以上の観点から、食事、年齢、併用薬剤および腎機能の影響因子による血中薬物濃度の変動を考慮し、臨床使用において本剤の用法、用量を調整する必要はないと判断した。

一方、デュタステリドがおもに肝臓における代謝によって消失すると考えられることから、肝機能障害患者においては慎重に投与する必要があると考えている。

2.7.2.3.1.5. 母集団薬物動態解析

5.3.3.5.1

欧米人前立腺肥大症患者を対象とした用量設定試験（ARIA2001 試験）のデータを用い、母集団薬物動態解析を実施した。解析には被験者 147 例から得られたデュタステリド濃度を用いた。デュタステリドの単回経口投与時の薬物動態は線形吸収、飽和消失および線形消失の混合消失を伴う 2 コンパートメントモデルによって説明されている[Gisleskog, 1999]が、ARIA2001 試験で収集したデュタステリド濃度がトラフ時のみであったことから、母集団薬物動態解析は急速投与で飽和消失および線形消失の混合消失を伴う 1 コンパートメントモデルを用いて解析した。

解析に用いた薬物動態モデル式を図 2.7.2.3-3 に、推定した母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 に示した。

$$\frac{dA}{dt} = -CL_{lin}/F \times C - \frac{V_{max}/F \times C}{K_m + C}$$

C：血中デュタステリド濃度、CL_{lin}/F：線形消失経路の見かけのクリアランス
K_m：飽和消失経路のミカエリス定数、V_{max}/F：飽和消失経路の見かけの最大速度

図 2.7.2.3-3 母集団薬物動態モデル

Source Data : 5.3.3.5.1 Equation 1

表 2.7.2.3-1 母集団薬物動態パラメータの推定値

Source Data : 5.3.3.5.1 Table 3, 4

Parameter	Population mean	Standard error of parameter estimate	Inter subject variability, ω	Standard error of variability estimate
CL_{lin}/F (L/hr)	0.35	6%	36%	21%
V/F (L)	490	2%	15%	22%
K_m (ng/mL)	2.14	16%	-	-
V_{max}/F (μg/hr)	5.25	8%	-	-
θ_1 (Ca_{ant} on CL_{lin})	-36%	17%	-	-
θ_2 (CL_{cr} on CL_{lin})	0.38	44%	-	-
θ_3 (weight on V)	1.7%	13%	-	-
Residual variability, δ	13%	18%	-	-

Individual $CL_{lin}/F = CL_{lin}/F * (1+\theta_1 * Ca_{ant}) * (CL_{cr}/median(CL_{cr}))^{\theta_2}$
Individual $V/F = V/F * (1+\theta_3(weight-median(weight)))$
Ca_{ant}:concomitant medication with calcium antagonist, 1 if concomitant calcium antagonist was administered

混合消失モデルに適合した母集団薬物動態解析によって K_m 値は 2.14ng/mL と推定された。この値は血中濃度が 1～3ng/mL を超えるに従って $t_{1/2}$ が延長する非線形の消失特性（2.7.2.2.2.1.1.、2.7.2.2.2.1.5.参照）と一致した。

血清中デュタステリド濃度が低い時、飽和消失の CL/F は 2.45L/hr と算出され、この値が線形消失の CL_{lin}/F の 0.35L/hr と比較して約 7 倍大きいことから、デュタステリドは速やかに消失すると考えられる。

一方、血清中デュタステリド濃度が高い時（40ng/mL：0.5mg 投与による推定定常濃度）の飽和消失における CL/F は 0.12 L/hr と算出される。線形消失の CL_{lin}/F は濃度にかかわらず一定の 0.35L/hr であり、このときの飽和消失と線形消失のクリアランスの比は、26%：74%となる。これより、0.5mg の反復投与による定常状態ではデュタステリドはおもに（74%）線形消失経路によって消失すると考えられる。また、このデュタステリド濃度が高い時（40ng/mL）の $t_{1/2}$ は 4.3 週間と算出された。なお、0.5mg を 24 週間反復経口投与した時の定常状態の血清中デュタステリド濃度の範囲（おおむね 10～100ng/mL）から、$t_{1/2}$ は約 3～5 週間と算出され、デュタステリドは緩慢に消失すると考えられる。

母集団薬物動態解析の結果、カルシウム拮抗薬との併用により 36%のクリアランスの低下が推定された。なお、薬剤ごとに層別した解析ではベラパミルで 37%の低下、ジルチアゼムで 44%の低下、アムロジピンで 7%の上昇であった。また、体重 1kg の分布容積に与える影響は 1.7%と推定された。

2.7.2.3.2. 薬物動態および薬力学に関する国内外のデータの比較

2.7.2.3.2.1. 日本人および欧米人の健康成人男性における単回経口投与時の比較

日本人および欧米人の健康成人男性に本剤 1mg を単回経口投与した時の薬物動態および薬力学を比較し考察した。比較には、日本人に本剤 1mg を単回経口投与した 745-01 試験の結果、および欧米人に本剤 0.5mg を 2 カプセル単回経口投与した ARIA1004 試験の結果を用いた。

薬物動態

日本人および欧米人における血中デュタステリド濃度の推移を図 2.7.2.3-4 に、得られた薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-2 に、その箱ひげ図を図 2.7.2.3-5 に示した。

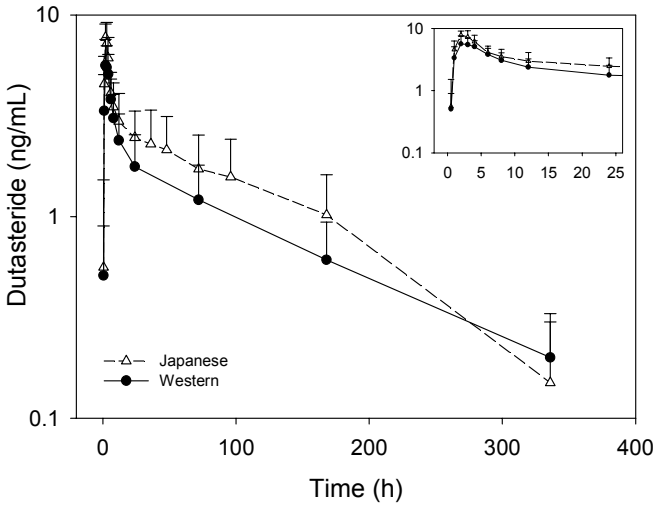


図 2.7.2.3-4　日本人および欧米人の健康成人男性に本剤 1mg を単回経口投与した時の血中デュタステリド濃度推移

（平均値+標準偏差、日本人 n=6、欧米人 n=5～18）

Source Data : 図 2.7.2.2-1、図 2.7.2.2-2

表 2.7.2.3-2　日本人および欧米人の健康成人男性に本剤 1mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

人種 (試験番号)	例数	用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
日本人 (745-01)	6	1	7.82±1.37	459.9±219.2	2.33±0.52	89.43±27.55
欧米人 (ARIA1004)	18	1	6.08±1.54	297.40±139.80	2.67±0.84	79.43±25.78

Source Data : 表 2.7.2.2-7, 表 2.7.2.2-9
平均値±標準偏差

本剤 1mg を単回経口投与した時の日本人と欧米人の血中デュタステリド濃度は、ともにおおむね二相性に推移した。日本人の血中濃度は欧米人に比べて若干高く推移したものの、その推移の特徴は類似していた。また、薬物動態パラメータでは、C_{max} の平均値が日本人で 7.82ng/mL（範囲 6.3～10.2ng/mL）、欧米人で 6.08ng/mL（範囲 3.4～9.5ng/mL）、$AUC_{0-\infty}$ の平均値が日本人で 459.9ng･hr/mL（範囲 133～800ng･hr/mL）、欧米人で 297.40ng･hr/mL（範囲 56～603ng･hr/mL）と日本人の平均値は欧米人に比べて若干高値を示したが、いずれのパラメータも分布の比較においては日本人と欧米人の間に大きな違いを認めなかった。また、$t_{1/2}$ に関しても結果は同様であった。

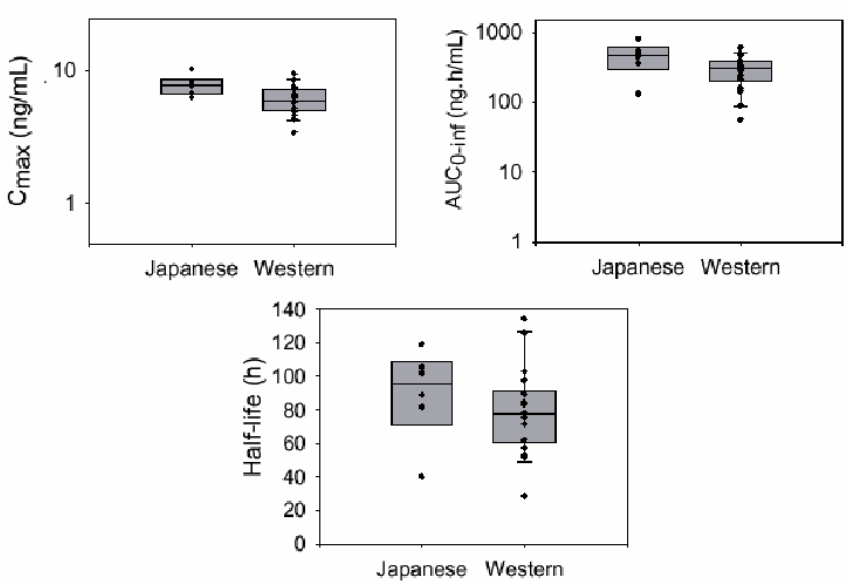


図 2.7.2.3-5　日本人および欧米人の健康成人男性に本剤 1mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

Source Data : 5.3.1.2.1 図表 14.3.1、5.3.3.1.1 表 9,11,13

血清中 DHT 濃度

日本人および欧米人における血清中 DHT 濃度の変化率の推移を図 2.7.2.3-6 に、最大変化率を表 2.7.2.3-3 に示した。

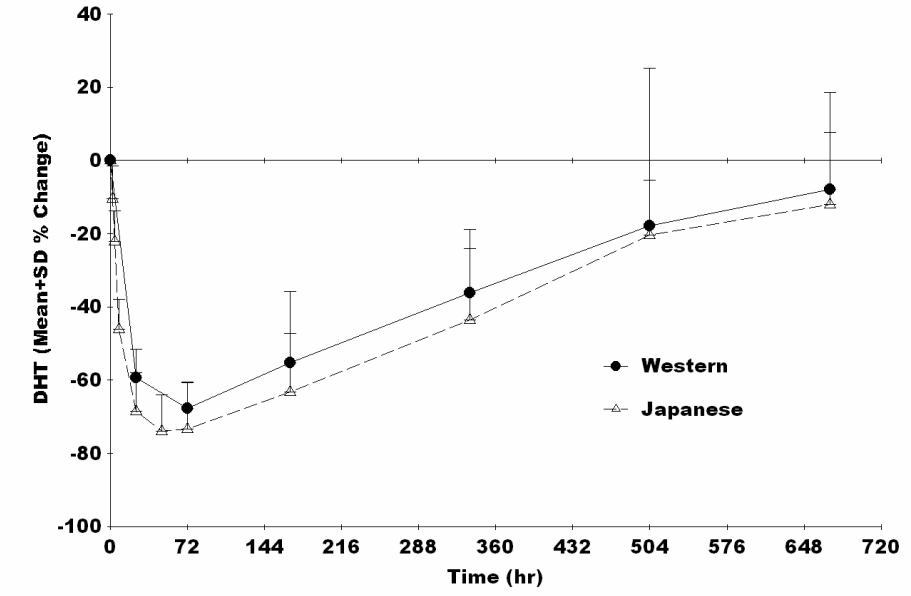


図 2.7.2.3-6　日本人および欧米人の健康成人男性に本剤 1mg を単回経口投与した時の血清中 DHT 濃度の変化率の推移

（平均値+標準偏差、日本人 n=6、欧米人 n=18）

Source Data : 図 2.7.2.2-14, 図 2.7.2.2-16

表 2.7.2.3-3　日本人および欧米人の健康成人男性に本剤 1mg を単回経口投与した時の血清中 DHT 濃度の最大変化率

人種 (試験番号)	例数	用量 (mg)	最大 DHT 変化率 (%)
日本人 (745-01)	6	1	-75.0±10.1
欧米人 (ARIA1004)	18	1	-67.7±7.20

Source Data : 表 2.7.2.2-27, 表 2.7.2.2-28
平均値±標準偏差

本剤 1mg を単回経口投与した時の日本人と欧米人の血清中 DHT 濃度の変化率は同様に推移し、その最大変化率は日本人で-75.0±10.1%、欧米人で-67.7±7.2%と日本人でわずかに大きかった。

日本人での DHT 濃度の変化率は欧米人と比較してわずかに大きかったが、これは、日本人の血中デュタステリド濃度が欧米人に比べて若干高く推移した結果によると考えられた。

2.7.2.3.2.2.　日本人および欧米人の前立腺肥大症患者における反復経口投与時の比較

日本人および欧米人の前立腺肥大症患者に本剤を反復経口投与した時の薬物動態および薬力学を比較し考察した。比較には、日本人に投与した ARI20005 試験、欧米人に投与した ARIA2001 試験および ARIB3003 試験の結果を用いた。

血清中デュタステリド濃度

24 週間の反復経口投与時の平均血清中デュタステリド濃度推移を図 2.7.2.3-7 に、投与開始 24 週間後の定常状態において得られた投与量と血清中デュタステリド濃度の関係を表 2.7.2.3-4 および図 2.7.2.3-8 に示した。

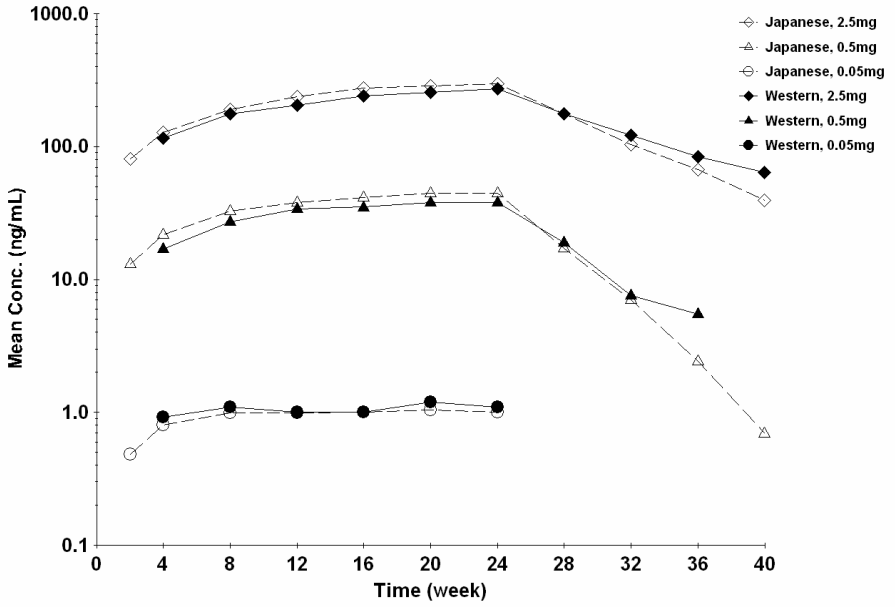


図 2.7.2.3-7　日本人および欧米人の前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度推移

（日本人 n=13～71、欧米人 n=8～32）

Source Data : 図 2.7.2.2-7, 図 2.7.2.2-9

表 2.7.2.3-4　日本人および欧米人の前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した 24 週時の投与量と血清中デュタステリド濃度との関係

用量 (mg)	日本人 [ARI20005 試験] (ng/mL)	欧米人 [ARIA2001 試験] (ng/mL)
0.05	1.00± 0.63 (67)	1.1±0.58 (10)
0.5	44.82±17.91 (65)	38±13 (27)
2.5	297.61±129.03 (62)	272±94 (25)

Source Data : 表 2.7.2.2-14, 表 2.7.2.2-16
平均値±標準偏差（例数）

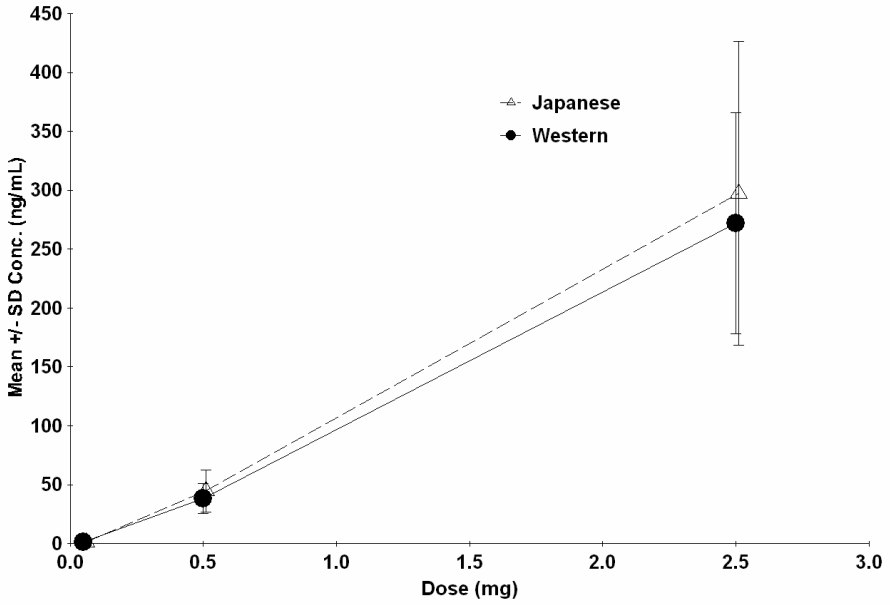


図 2.7.2.3-8　日本人および欧米人の前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した 24 週時における投与量と血清中デュタステリド濃度の関係

Source Data : 表 2.7.2.2-14, 表 2.7.2.2-16

本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度の推移は、日本人と欧米人で類似していた。

投与開始後 24 週の日本人と欧米人それぞれの平均血清中デュタステリド濃度は、0.05mg で 1.00ng/mL および 1.10ng/mL、0.5mg で 44.82ng/mL および 38.11ng/mL、2.5mg で 297.61ng/mL および 272.09ng/mL と同程度であった。血清中デュタステリド濃度の被験者間のばらつきは大きかったが、その程度も日本人と欧米人の間で類似していた。

血清中代謝物濃度

本剤 0.5mg を反復経口投与した時の定常状態での血清中デュタステリド濃度、4'-水酸化体濃度の平均値および平均値の濃度比を表 2.7.2.3-5 に示した。

表 2.7.2.3-5　日本人および欧米人の前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度と代謝物濃度およびその濃度比

人種	試験番号	用量 (mg)	未変化体	代謝物	濃度比 (代謝物／未変化体)
			デュタステリド (ng/mL)	4'-水酸化体 (ng/mL)	
日本人	ARI20005	0.5	44.82±17.91 (65)	5.28±2.33 (64)	0.12*
欧米人	ARIB3003	0.5	40.13±19.87 (77)	6.15±4.21 (23)	0.20±0.20 (20)

Source Data : 表 2.7.2.2-14, 表 2.7.2.2-17
平均値±標準偏差（例数）、*：平均値による比の値

本剤 0.5mg を反復経口投与した時の 4'-水酸化体濃度は日本人で 5.28ng/mL、欧米人で 6.15ng/mL であり、未変化体濃度との比はそれぞれ 0.12 および 0.20 であった。

日本人と欧米人の代謝物濃度および代謝物濃度と未変化体濃度との比は類似していた。

血清中 DHT 濃度

24 週間の反復経口投与時の血清中 DHT 濃度変化率の調整済み平均値の推移を図 2.7.2.3-9 に、投与開始後 24 週の定常状態において得られた投与量と血清中 DHT 濃度の変化率の関係を表 2.7.2.3-6 および図 2.7.2.3-10 に示した。

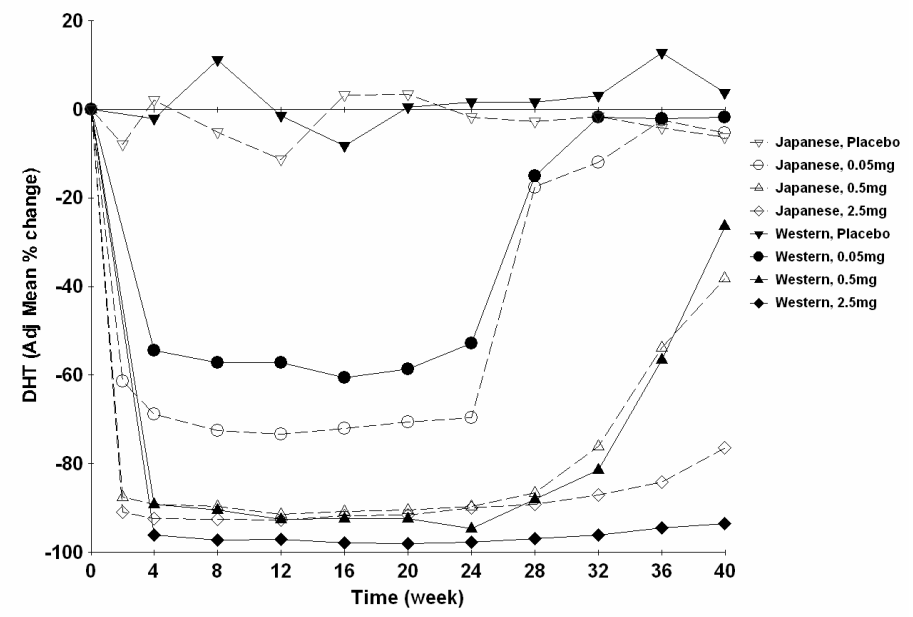


図 2.7.2.3-9　日本人および欧米人の前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化率の推移

（日本人 n=13～70、欧米人 n=5～12、[At Visit]）

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-20, 5.3.5.1.4/ref Table 44.1 データより作成

表 2.7.2.3-6　日本人および欧米人の前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した 24 週時の投与量と血清中 DHT 濃度変化率との関係

用量 (mg)	日本人 [ARI20005 試験]（%）			欧米人 [ARIA2001 試験]（%）		
	例数	平均値±標準偏差	調整済み平均値*	例数	平均値±標準偏差	調整済み平均値*
プラセボ	61	67.6±296.53	-1.8	43	5.3±22.81	1.6
0.05	66	-67.0±15.24	-69.6	47	-48.4±22.14	-52.9
0.5	66	-87.1±16.76	-89.7	48	-93.6±3.31	-94.7
2.5	61	-86.3±26.17	-90.0	39	-97.2±2.02	-97.7

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-20, 表 2.7.2.2-38

*:一般線形モデル [At Visit]

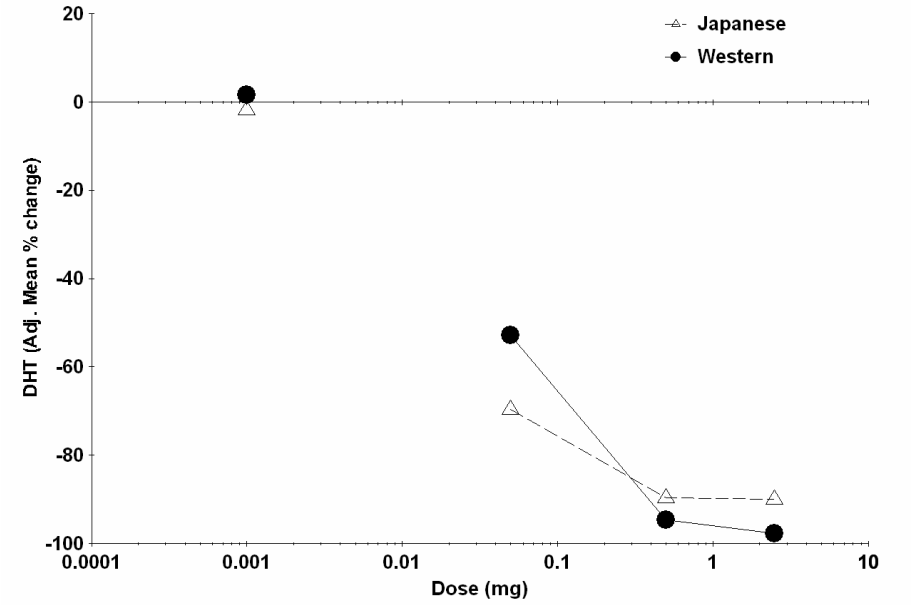


図 2.7.2.3-10　日本人および欧米人の前立腺肥大症患者に本剤 0.05mg、0.5mg および 2.5mg を反復経口投与した 24 週時における投与量と血清中 DHT 濃度変化率との関係

（プラセボを 0.001mg の位置にプロットした。）

Source Data : 5.3.5.1.1 Table 15-20, 表 2.7.2.2-38 [At Visit]

本剤 0.05mg、0.5mg および 5mg を反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化率の調整済み平均値の推移は、日本人と欧米人の間で類似していた。

投与開始後 24 週の日本人と欧米人のそれぞれの DHT 濃度変化率の調整済み平均値（At Visit）は、プラセボ投与で-1.8%および 1.6%、0.05mg 投与で-69.6%および-52.9%、0.5mg 投与で-89.7%および-94.7%、2.5mg 投与で-90.0%および-97.7%と同様な用量反応関係が認められ、0.5mg 以上の投与により DHT 濃度の変化率は最大となった。

血清中デュタステリド濃度と DHT 濃度の変化率との関係

反復経口投与時の投与開始後 24 週の定常状態において得られた血清中デュタステリド濃度と血清中 DHT 濃度の変化率の関係を図 2.7.2.3-11 に示した。

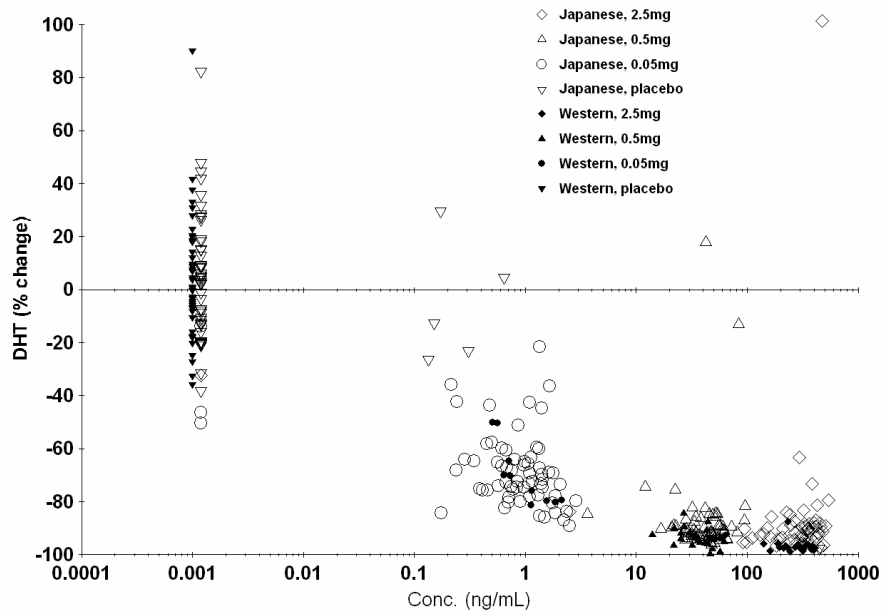


図 2.7.2.3-11　日本人および欧米人の前立腺肥大症患者に本剤を反復経口投与した時の定常状態における血清中デュタステリド濃度と DHT 濃度変化率の関係
（定量下限未満の薬物濃度データを 0.001ng/mL の位置にプロットした。
DHT 濃度変化が 1000%を超えるデータはプロットから除外した。）

Source Data : 図 2.7.2.3-2, 5.3.5.1.4/ref データより作成

血清中デュタステリド濃度と DHT 濃度変化率の関係は、血清中デュタステリドが増加するに従って DHT 濃度が減少し、10ng/mL を超える血清中デュタステリドの濃度域で DHT 濃度の変化率は最大に達した。0.5mg および 2.5mg 投与時の血清中デュタステリド濃度は非線形の薬物動態のため被験者間でのばらつきが大きかったが、その濃度域が濃度反応曲線の最大反応となるプラトー領域であったため、日本人、欧米人ともにデュタステリド濃度にばらつきが認められたものの DHT 濃度の変化率は最大で、一定であった。

日本人および欧米人の血清中デュタステリド濃度と血清中 DHT 濃度変化率の関係は類似しており、良好な濃度反応関係が認められた。

2.7.2.3.2.3. 薬物動態および薬力学の比較検討のまとめ

日本人および欧米人の健康成人男性に本剤 1mg を単回経口投与した時の薬物動態および薬力学を比較した。

この結果、健康成人男性に本剤を単回経口投与した時の薬物濃度推移および DHT 濃度に及ぼす影響は日本人と欧米人で類似しており、薬物動態および薬力学に大きな違いは認められなかった。（2.7.2.3.2.1.参照）

デュタステリドは非線形の薬物動態特性を有し、反復経口投与によって用量比を上回る血中デュタステリド濃度の上昇が認められる（2.7.2.2.2.2.1.参照）。また、デュタステリドの血清中濃度の範囲は 1mg の単回経口投与時（2.7.2.2.2.1.1.参照）と 0.5mg の反復経口投与の定常状態（2.7.2.2.2.2.1.参照）では大きく異なることから、日本人と欧米人の薬物動態および薬力学の比較においては単回経口投与時の結果のみならず臨床での使用状況に対応する反復経口投与時の結果を用いた比較が重要であると考えられる。したがって、単回投与時の比較に加え、日本人および欧米人の前立腺肥大症患者に本剤 0.5mg を反復経口投与した時の薬物動態および薬力学を比較した。

この結果、日本人と欧米人の間で、本剤を反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度および血清中 DHT 濃度変化率の推移は類似し、定常状態における血清中代謝物濃度および代謝物濃度と未変化体濃度との濃度比は類似していた。また、各用量の定常状態における血清中デュタステリド濃度は、ばらつきが大きかったものの日本人と欧米人の間で類似し、DHT 濃度の減少率においても同様な用量反応関係が認められた。さらに、定常状態における血清中デュタステリド濃度と DHT 濃度変化率の関係は、日本人と欧米人の間で類似しており、ともに良好な濃度反応関係が認められた。日本人、欧米人のいずれにおいても本剤 0.5mg の反復経口投与により DHT 濃度に最大の減少が認められた。（2.7.2.3.2.2.参照）

健康成人男性における単回経口投与試験の成績を比較した結果と同様に、反復経口投与においても日本人と欧米人において類似したデュタステリドの薬物動態と DHT 濃度に対する作用が確認され、日本人と欧米人の間でデュタステリドの薬物動態および薬力学に大きな違いはなく、類似していると判断した。

2.7.2.4. 特別な試験

該当しない。

参考文献

Gisleskog PO, Hermann D, Hammarlund-Udenaes M, et al. The pharmacokinetic modelling of GI198745 (dutasteride), a compound with parallel linear and nonlinear elimination. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:53-8.

2.7.2.5. 付録

表 2.7.2.5-1 臨床および臨床薬理試験の成績の要約 - 薬物動態データ -

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男/女）年齢範囲	投与方法 (試験薬、用法･用量)		パラメータの平均値(標準偏差) C_{max} [*1] (ng/mL)	AUC [*2] (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	その他	資料番号
日本												
745-01	安全性, PK, PD, 食事の影響	(Ⅰ, Ⅱ期) 非盲検 (Ⅲ期) 二重盲検 プラセボ対照	健康成人	34 例 (34/0) 30-61 歳	単回 経口投与	1mg	7.82 (1.37)	459.9 (219.2)	2.33 (0.52)	89.43 (27.55)		5.3.1.2.1
						2.5mg	27.26 (7.64)	2573.1 (795.6)	2.17 (0.75)	156.10 (22.32)		
						10mg	87.24 (16.27)	14633.8 (4438.0)	2.00 (0.63)	173.88 (57.21)		
						20mg	181.93 (24.13)	27384.6 (8361.0)	2.33 (0.52)	144.94 (35.22)		
ARI20005	用量設定, 有効性, 安全性, PK, PD	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	患者	284 例 (284/0) 50-85 歳	1 日 1 回 24 週間 経口投与	0.05mg	1.00 (0.63)	―	―	―	24 週時	5.3.5.1.1 5.3.3.2.1
						0.5mg	44.82 (17.91)	―	―	571.2 [3.4 週]		
						2.5mg	297.61 (129.03)	―	―	772.8 [4.6 週]		
ARI30016 (ARI20005 の継続試験)	用量設定, 有効性, 長期安全性, PK, PD	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	患者	161 例 (161/0) 50-85 歳	1 日 1 回 52 週間 経口投与	0.05mg	1.09 (0.67)	―	―	―	24 週時	5.3.5.1.2
						0.5mg	45.42 (16.95)	―	―	―		
						2.5mg	291.18 (114.38)	―	―	―		
						0.05mg	1.17 (0.71)	―	―	―	52 週時	
						0.5mg	52.17 (23.32)	―	―	―		
						2.5mg	265.78 (92.07)	―	―	―		

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男/女）年齢範囲	投与方法 (試験薬、用法･用量)		パラメータの平均値(標準偏差)				その他	資料番号
							C_{max} [*1] (ng/mL)	AUC [*2] (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)		
海外												
ARIA1001	安全性, PK, PD	単盲検 並行群間比較 プラセボ実薬対照	健康成人	I期 48 例 (48/0) II期:15 例 (15/0) 20-57 歳	(PEG 溶液) I期： 単回 経口投与	0.01mg	NE	NE	NE	NE		5.3.3.1.5
						0.1mg	0.58 (0.20)	4.08 (2.21)	1.25 (0.50)	9.46 (7.13)		
						1.0mg	5.42 (0.79)	203.4 (91.9)	1.50 (1.00)	57.18 (18.93)		
						2.5mg	14.3 (8.81)	1110 (510)	2.00 (0.82)	104.28 (11.87)		
						5.0mg	23.9 (10.2)	2568 (704)	2.25 (1.50)	111.88 (25.44)		
						10mg	60.0 (7.58)	13426 (4562)	2.25 (1.26)	282.86 (71.82)		
						20mg	76.2 (25.8)	24071 (8867)	1.50 (0.58)	338.97 (129.23)		
						40mg	166.3 (60.0)	26776 (5299)	1.25 (0.50)	223.08 (73.17)		
					(PEG 溶液) II期： 1日1回 7日間 経口投与	1.0mg	7.55 (2.80)	70.6 (5.74)	1.76 (0.51)	NE	1日目	
							18.0 (1.52)	336 (26.7)	1.76 (0.51)	NE	7日目	
						20mg	133 (19.3)	1601 (222)	2.00 (0.82)	114.88 (80.97)	1日目	
							320 (35.3)	6579 (788)	2.38 (2.50)	237.10 (164.81)	7日目	
ARIA1004	生物学的利用率, 高脂肪食の影響	非盲検 並行群間比較	健康成人	72 例 (72/0) 19-60 歳	単回 経口投与	0.5mg	2.32 (0.64)	67.58 (32.53)	2.83 (0.71)	41.21 (14.96)		5.3.3.1.1
						1mg	6.08 (1.54)	297.40 (139.80)	2.67 (0.84)	79.43 (25.78)		
ARIA1007	年齢による影響	非盲検 並行群間比較	健康成人	36 例 (36/0) 24-87 歳	単回 経口投与	5mg (20-49 歳)	37.27 (33.96-40.89)	3808.95 (3208.25-4522.13)	2.01 (2.00-3.00)	167.91 (134.78-209.19)	幾何最小二乗平均値 (95%CI)、 t_{max}：中央値 (95%CI)	5.3.3.3.1
						5mg (50-69 歳)	42.64 (38.86-46.79)	4592.86 (3868.53-5452.81)	2.00 (1.05-2.00)	261.62 (210.00-325.94)		
						5mg (70 歳以上)	37.04 (33.76-40.64)	4532.78 (3817.93-5381.48)	2.01 (2.00-3.00)	295.94 (237.54-368.70)		

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男/女）年齢範囲	投与方法(試験薬、用法･用量)		パラメータの平均値(標準偏差)				その他	資料番号
							C_{max} [*1] (ng/mL)	AUC [*2] (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)		
ARIA1009	精液に対する影響, 精液中濃度測定	二重盲検 プラセボ実薬対照 並行群間比較	健康成人	99例 (99/0) 18-52歳	1日1回 52週間 経口投与	0.5mg	32.620 (15.311)	－	－	－	24週～28週	5.3.3.1.2
							30.144 (12.568)	－	－	－	48週～52週	
ARIA1012 [*4]	代謝および排泄経路	二重盲検 並行群間比較	健康成人	8例 [*3] (8/0) 30-48歳	1日1回 少なくとも6ヵ月間 経口投与	0.5mg	34.8 [中央値]	－	－	－	24週～48週	5.3.3.1.3
ARIA1010	薬物相互作用 (コレスチラミン)	非盲検 並行群間比較	健康成人	24例 (24/0) 20-39歳	単回 経口投与	5mg	26.92 (6.402)	749.06 (192.712)	2.5 (1.0-4.0)	131.27 (39.058)	t_{max} ： 中央値(範囲)	5.3.3.4.2
						5mg +コレスチラミン 12g	29.72 (7.891)	771.95 (206.195)	3.0 (1.0-6.0)	152.06 (43.957)		
ARIA1011	薬物相互作用 (α_1受容体遮断剤)	非盲検 クロスオーバー	健康成人	48例 (48/0) 19-54歳	1日1回 14日間 経口投与	タムスロシン 0.4mg	17.79 (7.43)	205.90 (88.75)	6.00 (1.5-8.0)	9.73 (2.52)	タムスロシンの薬物動態 t_{max} ： 中央値(範囲)	5.3.3.4.1
						0.5mg+タムスロシン 0.4mg	18.23 (6.87)	215.00 (85.12)	6.00 (2.0-10.0)	9.70 (3.46)		
						テラゾシン （10mgまで漸増）	236.42 (47.92)	2325.68 (448.84)	1.00 (0.5-4.0)	8.89 (1.46)	テラゾシンの薬物動態 t_{max} ： 中央値(範囲)	
						0.5mg+テラゾシン （10mgまで漸増）	246.05 (72.19)	2419.15 (637.39)	1.00 (0.5-4.0)	9.57 (1.76)		
ARI10016	薬物相互作用 (ワルファリン)	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	健康成人	24例 (24/0) 21-55歳	1日1回 20日間 経口投与	ワルファリン	175.01 (26.87)	3074.68 (670.19)	0.50 (0.5-1.5)	－	ワルファリン(R)の薬物動態 用量標準化後、平均値±標準偏差、t_{max} ： 中央値(範囲)	5.3.3.4.3
						ワルファリン +プラセボ	164.10 (26.19)	2837.39 (570.67)	1.00 (0.5-12.0)	－		
						ワルファリン	140.08 (28.07)	2415.08 (642.05)	1.00 (0.5-3.0)	－		
						ワルファリン +0.5mg(初日 25mg)	147.06 (38.20)	2272.04 (670.12)	0.5 (0.5-1.5)	－		

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男/女）年齢範囲	投与方法(試験薬、用法･用量)		パラメータの平均値(標準偏差)				その他	資料番号
							C_{max} [*1] (ng/mL)	AUC [*2] (ng･hr/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)		
ARI10017	薬物相互作用(ジゴキシン)	二重盲検プラセボ対照並行群間比較	健康成人	24 例 (24/0) 18-50 歳	1 日 1 回 20 日間 経口投与	ジゴキシン 0.25mg	1.77 (0.40)	17.04 (3.59)	1.00 (1.0-1.5)	－	ジゴキシンの薬物動態 平均値±標準偏差、t_{max}：中央値(範囲)	5.3.3.4.4
						ジゴキシン 0.25mg +プラセボ	1.65 (0.30)	15.67 (4.18)	1.00 (0.5-2.0)	－		
						ジゴキシン 0.25mg	1.78 (0.30)	17.58 (2.53)	1.00 (0.5-1.5)	－		
						ジゴキシン 0.25mg +0.5mg(初日 25mg)	1.78 (0.47)	16.97 (5.74)	1.00 (1.0-1.5)	－		
ARI10019	QT 間隔に対する影響	二重盲検プラセボ対照並行群間比較	健康成人	97 例 (97/0) 18-60 歳	1 日 1 回 28 日間 経口投与	0.5mg (初日 25mg)	40.35 (13.65)	－	－	－	28 日目	5.3.5.1.4
						5mg (1-7 日 40mg)	521.05 (158.60)	－	－	－		
ARI40014	PK, PD (前立腺組織中)	二重盲検プラセボ対照	患者	43 例 (43/0) 50-83 歳	1 日 1 回 3 ヵ月間 経口投与	0.5mg	30.0 (12.43)	－	－	－	3 ヵ月時	5.3.4.2.1
ARIA2001	用量設定, 有効性, 安全性, PK, PD	二重盲検プラセボ実薬対照並行群間比較	患者	399 例 (399/0) 49-89 歳	1 日 1 回 24 週間 経口投与	0.01mg	BQL	－	－	－	24 週時	5.3.5.1.4/ref
						0.05mg	1.1 (0.58)	－	－	－		
						0.5mg	38 (13)	－	－	－		
						2.5mg	272 (94)	－	－	－		
						5mg	535 (183)	－	－	－		
ARIB3003	有効性, 安全性, 長期安全性, PK, PD	二重盲検プラセボ対照非盲検継続並行群間比較	患者	1523 例 (1523/0) 50-89 歳	1 日 1 回 24 ヵ月間 経口投与 →その後 24 ヵ月間 経口投与	0.5mg	40.13 (19.87)	－	－	－	24 ヵ月時	5.3.5.1.10 /ref

PEG：Polyethylene Glycol、患者：前立腺肥大症患者、NE：未算出、BQL：定量下限未満、－：データなし、被験者数：解析例数
*1：反復投与時は血中濃度
*2：単回投与時は $AUC_{0-\infty}$ (ARIA1010:AUC_{0-72})、反復投与時は AUC_{0-24}
*3：フィナステリド、プラセボ投与を含めると 11 例
*4：ARIA1009 試験の被験者を使用した付随試験

表 2.7.2.5-2 臨床および臨床薬理試験の成績の要約 - 薬力学データ -

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男/女）年齢範囲	投与方法 (試験薬, 用法･用量)		DHT 濃度の最大変化または測定時の変化 (%) [平均値±標準偏差]	その他	資料番号
日本									
745-01	安全性, PK, PD, 食事の影響	（Ⅰ, Ⅱ期）非盲検 （Ⅲ期）二重盲検 プラセボ対照	健康成人	34 例 (34/0) 30-61 歳	単回 経口投与	1mg	-75.0±10.1		5.3.1.2.1
						2.5mg	-90.4±2.9		
						10mg	-93.8±1.5		
						20mg	-96.6±1.6		
ARI20005	用量設定, 有効性, 安全性, PK, PD	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	患者	284 例 (284/0) 50-85 歳	1 日 1 回 24 週間 経口投与	0.05mg	-65.4±19.59	24 週時 [LOCF]	5.3.5.1.1
						0.5mg	-87.2±16.33		
						2.5mg	-84.7±27.25		
ARI30016 (ARI20005 の継続試験)	用量設定, 有効性, 長期安全性, PK, PD	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	患者	161 例 (161/0) 50-85 歳	1 日 1 回 52 週間 経口投与	0.05mg	-68.8±14.56	24 週時	5.3.5.1.2
						0.5mg	-88.5±15.88		
						2.5mg	-89.1±10.79		
						0.05mg	-65.3±20.79	52 週時	
						0.5mg	-85.4±21.82		
						2.5mg	-89.6±6.22		
海外									
ARIA1001	安全性, PK, PD	単盲検 並行群間比較 プラセボ実薬対照	健康成人	I 期 48 例 (48/0) II 期:15 例 (15/0) 20-57 歳	(PEG 溶液) I 期： 単回 経口投与	0.01mg	-31.4±9.55		5.3.3.1.5
						0.1mg	-37.6±8.50		
						1.0mg	-72.0±11.06		
						2.5mg	-85.1±4.91		
						5.0mg	-86.7±6.66		
						10mg	-88.7±2.90		
						20mg	-92.4±3.59		
						40mg	-94.7±5.01		
					(PEG 溶液) II 期： 1 日 1 回 7 日間 経口投与	1.0mg	-90.0±1.74		
						20mg	-97.0±0.73		
ARIA1004	生物学的利用率, 高脂肪食の影響	非盲検 並行群間比較	健康成人	72 例 (72/0) 19-60 歳	単回 経口投与	0.5mg	-49.1±15.20		5.3.3.1.1
						1mg	-67.7±7.20		

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男/女）年齢範囲	投与方法 (試験薬, 用法･用量)		DHT 濃度の最大変化または測定時の変化 (%) [平均値±標準偏差]	その他		資料番号
ARIA1007	年齢による影響	非盲検 並行群間比較	健康成人	36 例 (36/0) 24-87 歳	単回 経口投与	5mg	-87.6±6.33	20-49 歳		5.3.3.3.1
							-88.8±2.40	50-69 歳		
							-90.1±2.42	70 歳以上		
ARIA1009	精液に対する影響, 精液中濃度測定	二重盲検 プラセボ実薬対照 並行群間比較	健康成人	99 例 (99/0) 18-52 歳	1 日 1 回 52 週間 経口投与	0.5mg	-93.1±4.1	24 週～28 週時		5.3.3.1.2
							-92.2±4.9	48 週～52 週時		
ARIA1011	薬物相互作用 （α_1受容体遮断剤）	非盲検 クロスオーバー	健康成人	48 例 (48/0) 19-54 歳	1 日 1 回 14 日間 経口投与	0.5mg	-94.1 (-90.1～-96.7)	本剤 21 日目	中央値 (範囲)	5.3.3.4.1
						0.5mg+タムスロシン 0.4mg	-93.3 (-87.7～-95.7)	本剤 34 日目		
						0.5mg	-94.8 (-90.0～-97.9)	本剤 21 日目		
						0.5mg+テラゾシン (10mg まで漸増)	-94.1 (-87.7～-96.8)	本剤 34 日目		
ARI10019	QT 間隔に対する影響	二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	健康成人	97 例 (97/0) 18-60 歳	1 日 1 回 28 日間 経口投与	0.5mg (初日 25mg)	-92.24±3.41	28 日目		5.3.5.1.4
						5mg (1-7 日 40mg)	-96.07±2.78			
ARI40014	PK, PD (前立腺組織中)	二重盲検 プラセボ対照	患者	43 例 (43/0) 50-83 歳	1 日 1 回 3 ヵ月間 経口投与	0.5mg	-92.4±3.65	3 ヵ月時		5.3.4.2.1
ARIA2001	用量設定, 有効性, 安全性, PK, PD	二重盲検 プラセボ実薬対照 並行群間比較	患者	399 例 (399/0) 49-89 歳	1 日 1 回 24 週間 経口投与	0.01mg	-5.3±26.56	24 週時		5.3.5.1.4 /ref
						0.05mg	-48.4±22.14			
						0.5mg	-93.6±3.31			
						2.5mg	-97.2±2.02			
						5mg	-98.1±1.23			
ARIB3003	有効性, 安全性, 長期安全性, PK, PD	二重盲検 プラセボ対照 非盲検継続 並行群間比較	患者	1523 例 (1523/0) 50-89 歳	1 日 1 回 24 ヵ月間 経口投与 →その後 24 ヵ月間 経口投与	0.5mg	-93.0	12 ヵ月時	調整済み 平均値	5.3.5.1.10 /ref
							-92.2	24 ヵ月時		

PEG：Polyethylene Glycol、患者：前立腺肥大症患者、被験者数：解析例数

2.7.3 の略号等一覧

AUA-SI	American Urological Association-Symptom Index
CI	信頼区間
DHT	ジヒドロテストステロン
FAS	Full Analysis Set
F/T	遊離 PSA／総 PSA
IPSS	国際前立腺症状スコア
ITT	Intent-to-treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
Max	最大値
Min	最小値
PDP	Pharmacodynamic Population
PPP	Per Protocol Population
PPS	Per Protocol Set
PSA	前立腺特異抗原
Qmax	最大尿流率
QOL	Quality of life（生活の質）

2.7.3. 臨床的有効性の概要

2.7.3.1. 背景及び概観

2.7.3.1.1. 有効性評価に用いた試験

有効性の評価資料は、国内で実施された第Ⅱ相試験（ARI20005 試験）および第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）ならびに海外で実施された第Ⅲ相試験の併合解析（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験の併合解析報告書）とした。また、海外で実施された第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）を有効性評価の参考とした。

ARI20005 試験は、デュタステリド（以下、本剤）の推奨用量を検討した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。4 週間以内の観察期間の後、プラセボ群、本剤 0.05mg 群、本剤 0.5mg 群または本剤 2.5mg 群に無作為に割り付け、1 日 1 回 24 週間の投与を行い、その後 16 週間の追跡期間を設定した。

ARI105326 試験は、本剤 0.5mg の有効性および安全性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。4 週間以内の観察期間の後、無作為にプラセボ群または本剤 0.5mg 群に割り付け、1 日 1 回 52 週間の投与を行い、その後 16 週間の追跡期間を設定した。

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験は、本剤 0.5mg の有効性および安全性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、二重盲検期間終了後、非盲検期間を継続した。4 週間のプラセボ投与による観察期間の後、無作為にプラセボ群または本剤 0.5mg 群に割り付け、1 日 1 回 24 ヵ月間の投与を行った。二重盲検期間終了後、プラセボ群は本剤 0.5mg に切り替え 1 日 1 回 24 ヵ月間の投与を行い、本剤 0.5mg 群は本剤 0.5mg の 1 日 1 回 24 ヵ月間の投与を継続した。

前立腺肥大症における下部尿路症状は QOL（生活の質）を低下させることから、自覚症状を軽減することが治療として重要である。現在、前立腺肥大症に伴う自覚症状の評価には IPSS（国際前立腺症状スコア）が国際的に使用されており、他覚所見の評価には Qmax（最大尿流率）を用いることが多い。本剤はテストステロンから DHT（ジヒドロテストステロン）への変換を抑制する 5α還元酵素阻害薬であり、DHT 抑制に伴う前立腺の縮小が前立腺肥大症の臨床症状の改善に寄与すると考えられる。以上より、国内で実施された ARI20005 試験および ARI105326 試験における血清中 DHT 濃度、血清中テストステロン濃度、前立腺容積、IPSS および Qmax のデータに基づき、本剤の有効性を評価した。参考として、海外で実施された ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験について二重盲検期間（24 ヵ月間）における血清中 DHT 濃度、血清中テストステロン濃度、前立腺容積、IPSS および Qmax の結果を記載した。

前立腺肥大症は進行性疾患であるため、長期的な疾患管理が重要である。特に前立腺肥大症の合併症の一つである急性尿閉は患者の QOL を大きく損ない、外科的治療の適応を考慮する要因となることから、その予防は重要である。以上より、海外で実施された ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合解析）について、二重盲検期間（24 ヵ月

間）における急性尿閉および前立腺肥大症に関連した外科的治療のデータに基づき、本剤の有効性を評価した。

有効性評価に用いた試験を以下に示す（表 2.7.3.1-1）。

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた試験

試験番号	目的	デザイン	投与期間	投与群	被験者数
日本					
ARI20005	有効性 安全性	層別無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	24 週間 （追跡期間：16 週間）	プラセボ 0.05mg 0.5mg 2.5mg	72 70 72 70
ARI105326	有効性 安全性	層別無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	52 週間 （追跡期間：16 週間）	プラセボ 0.5mg	185 193
海外					
ARIA3001	有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検継続	24 ヵ月間（二重盲検） →24 ヵ月間（非盲検）	プラセボ→0.5mg 0.5mg→0.5mg	720→392 720→412
ARIA3002	有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検継続	24 ヵ月間（二重盲検） →24 ヵ月間（非盲検）	プラセボ→0.5mg 0.5mg→0.5mg	685→386 677→380
ARIB3003	有効性 安全性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検継続	24 ヵ月間（二重盲検） →24 ヵ月間（非盲検）	プラセボ→0.5mg 0.5mg→0.5mg	753→374 770→396

2.7.3.1.2. 有効性評価項目

1）IPSS

AUA-SI（American Urological Association-Symptom Index）は、米国泌尿器科学会で開発された前立腺肥大症の臨床症状を評価するための主観的指標である[Barry, 1992]。AUA-SI は症状の性質および回数に関する 7 項目の質問票であり、6 段階の点数（0～5）で評価することにより、前立腺肥大症による症状の程度が点数化され、より客観的に症状を把握することができる。AUA-SI の合計スコアは 0～35 であり、合計スコアの減少により症状の改善が示される。

IPSS は、AUA-SI を基に作成された指標であり[WHO, 1994]、現在、前立腺肥大症の症状に対する共通指標として本邦を含め国際的に使用されている。AUA-SI と IPSS は、後者に QOL に関する質問が存在することを除き実質的に同じである。IPSS 質問票を以下に示す（表 2.7.3.1-2）。

表 2.7.3.1-2 IPSS 質問票

	まったくなし	5回に1回の割合未満	2回に1回の割合未満	2回に1回の割合	2回に1回の割合以上	ほとんど常に
1. 最近1ヵ月間、排尿後に尿がまだ残っている感じがありましたか	0	1	2	3	4	5
2. 最近1ヵ月間、排尿後2時間以内にもう1度いかねばならないことがありましたか	0	1	2	3	4	5
3. 最近1ヵ月間、排尿途中に尿が途切れることがありましたか	0	1	2	3	4	5
4. 最近1ヵ月間、排尿を我慢するのがつらいことがありましたか	0	1	2	3	4	5
5. 最近1ヵ月間、尿の勢いが弱いことがありましたか	0	1	2	3	4	5
6. 最近1ヵ月間、排尿開始時にいきむ必要がありましたか	0	1	2	3	4	5
7. 最近1ヵ月間、床に就いてから朝起きるまでに普通何回排尿に起きましたか	0回	1回	2回	3回	4回	5回以上
	0	1	2	3	4	5

QOL スコア							
現在の排尿の状態が、今後一生続くとしたらどう感じますか	大変満足	満足	大体満足	満足・不満のどちらでもない	不満気味	不満	大変不満
	0	1	2	3	4	5	6

[大島, 2001]より転載

各試験の総括報告書では AUA-SI（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）あるいは IPSS（ARI20005 試験、ARI105326 試験）と記載されているが、いずれの試験においても QOL スコアを除いた症状に関する 7 項目の質問のみが評価されている。よって、これらは同義であるため、本概要では「IPSS」の表記に統一する。

すべての試験において IPSS が評価された。国内外の第Ⅲ相試験（ARI105326 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験）では、「投与 52 週（12 ヵ月）における IPSS のベースラインからの変化量」を主要評価項目とした。各試験における IPSS の評価時期を以下に示す（表 2.7.3.1-3）。

表 2.7.3.1-3 IPSS の評価時期

	ARI20005	ARI105326	ARIA3001	ARIA3002	ARIB3003
スクリーニング	○	○	○	○	○
0 週	○	○	○	○	○
4 週 (1 ヵ月)	○	-	○	○	○
8 週	○	-	-	-	-
12 週 (3 ヵ月)	○	○	○	○	○
16 週	○	-	-	-	-
20 週	○	-	-	-	-
24 週 (6 ヵ月)	○	○	○	○	○
36 週 (9 ヵ月)		○	-	-	-
52 週 (12 ヵ月)		◎	◎	◎	◎
18 ヵ月			○	○	○
24 ヵ月			○	○	○

◎: 主要評価項目

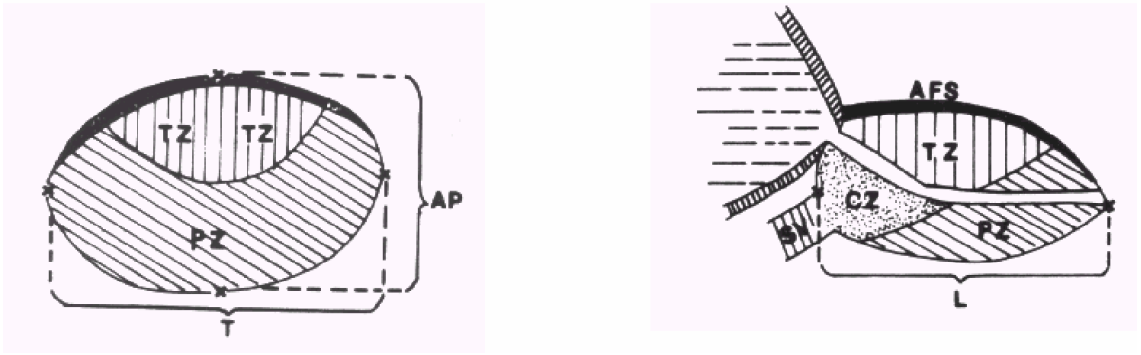
2）前立腺容積

前立腺容積は前立腺肥大症の客観的評価に有用とされており、経直腸的超音波検査が容積の測定に優れると言われている[大島, 2001]。本剤は DHT を抑制することにより、前立腺を縮小させることから、本指標は評価項目として重要である。

すべての試験において、経直腸的超音波検査により前立腺を測定し、前後径、上下径、横径を基に次式を用いて容積を算出した。

- 前立腺容積=π/6×（前後径×上下径×横径）

各断面の最大寸法の求め方を以下に示す（図 2.7.3.1-1）。横径（T）と前後径（AP）は横断面スキャンで測定し、縦断面スキャンにより前立腺先端から膀胱頚までの前立腺の長さである上下径（L）が測定される。なお、個々の被験者における測定の際には、測定方法および測定者は同一とすることとした。また、あらかじめ機器にプログラムされた計算式により算出した前立腺容積は用いないこととした。



横断面スキャン **縦断面スキャン**

［TZ=移行領域, PZ=辺縁領域, CZ=中心領域, SV=精嚢, AFS=前部繊維筋性間質］

図 2.7.3.1-1 経直腸的超音波検査による前立腺容積の測定

すべての試験において前立腺容積が評価された。ARI20005 試験では、「投与 24 週における前立腺容積のベースラインからの変化率」を主要評価項目とした。各試験における前立腺容積の評価時期を以下に示す（表 2.7.3.1-4）。

表 2.7.3.1-4　前立腺容積の評価時期

	ARI20005	ARI105326	ARIA3001	ARIA3002	ARIB3003
スクリーニング	○	○	○	○	○
1 ヵ月	-	-	○	-	-
3 ヵ月	-	-	-	○	-
24 週 (6 ヵ月)	◎	○	○	○	○
52 週 (12 ヵ月)		○	○	○	○
24 ヵ月			○	○	○

◎: 主要評価項目

3）Qmax

Qmax は排尿障害を有する患者における排尿状態の客観的・定量的な評価に有用な検査である。尿が貯まった状態で尿器に排尿することにより評価できる非侵襲的検査である[大島, 2001]。

すべての試験において Qmax が評価された。各試験における Qmax の評価時期を以下に示す（表 2.7.3.1-5）。

表 2.7.3.1-5　Qmax の評価時期

	ARI20005	ARI105326	ARIA3001	ARIA3002	ARIB3003
スクリーニング	○	○	○	○	○
0 週	○	○	○	○	○
4 週 (1 ヵ月)	○	-	○	○	○
8 週	○	-	-	-	-
12 週 (3 ヵ月)	○	○	○	○	○
16 週	○	-	-	-	-
20 週	○	-	-	-	-
24 週 (6 ヵ月)	○	○	○	○	○
36 週 (9 ヵ月)		○	-	-	-
52 週 (12 ヵ月)		○	○	○	○
18 ヵ月			○	○	○
24 ヵ月			○	○	○

4）急性尿閉

急性尿閉は前立腺肥大症の合併症である。排尿できず、膀胱カテーテルを必要とした被験者を急性尿閉の発現例とした。被験者は治験期間中に発現したすべての尿閉について報告することとした。

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験において急性尿閉が評価された。これら 3 試験では「投与 24 ヵ月までの急性尿閉の発現率」を主要評価項目とし、併合解析にて評価した。

5）外科的治療

外科的治療の適応対象は、尿閉のある患者や薬物治療では適切にコントロールできない患者などである。治験期間中に施行されたすべての泌尿器系の外科的治療について、外科的治療が前立腺肥大症に関連していたか否かを含めて記録した。

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験において外科的治療が評価された。「投与 24 ヵ月までの前立腺肥大症に関連した外科的治療の施行率」について、併合解析にて評価した。

6）DHT およびテストステロン

本剤は 5α 還元酵素阻害薬であり、テストステロンから DHT への変換を抑制する。薬力学的パラメータとして、血清中 DHT 濃度および血清中テストステロン濃度を測定した。

ARI20005 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験において、血清中 DHT 濃度および血清中テストステロン濃度が評価された。各試験における血清中 DHT 濃度および血清中テストステロン濃度の評価時期を以下に示す（表 2.7.3.1-6）。

表 2.7.3.1-6　血清中 DHT 濃度および血清中テストステロン濃度の評価時期

	ARI20005	ARI105326	ARIA3001	ARIA3002	ARIB3003
スクリーニング	-	-	○	○	○
0 週	○	-	-	-	-
2 週	○	-	-	-	-
4 週 (1 ヵ月)	○	-	○	○	○
8 週	○	-	-	-	-
12 週 (3 ヵ月)	○	-	○	○	○
16 週	○	-	-	-	-
20 週	○	-	-	-	-
24 週 (6 ヵ月)	○ *1	-	○	○	○
12 ヵ月		-	○	○	○
18 ヵ月			○	○	○
24 ヵ月			○	○	○

*1: 治療期間終了または中止後 4 週、8 週、12 週、16 週にも測定

2.7.3.1.3.　組入れ基準

おもな選択／除外基準を以下に示す（表 2.7.3.1-7）。

ARI20005 試験および ARI105326 試験では、年齢≥50 歳、前立腺容積≥30cc、IPSS≥8、Qmax≤15mL/sec がおもな組入れ基準であった。年齢、IPSS および Qmax に関する基準は前立腺肥大症に対する臨床試験を実施する上で確立されたものであり、排尿障害臨床試験ガイドラインを参考に設定した[排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会, 1997]。前立腺の大きさは 5α 還元酵素阻害薬の有効性に関わることが知られていることから[Boyle, 1996]、海外第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験）と同様に前立腺容積に関する基準を設定した。また、本邦における前立腺肥大症患者の多くは α_1 受容体遮断薬による治療を受けていることから α_1 受容体遮断薬を使用していない患者のみならず、α_1 受容体遮断薬（汎用されている塩酸タムスロシンに限定）を使用している患者も組入れ可能とし、塩酸タムスロシン使用患者と非使用患者の層別評価を可能とするため、層別割付けを行った。

前立腺癌のリスクの高い患者を除外するため、PSA（前立腺特異抗原）に関する基準も設定した。

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験では、年齢≥50 歳、前立腺容積≥30cc、IPSS≥12、Qmax≤15mL/sec がおもな組入れ基準であった。また、α_1受容体遮断薬を使用していない患者のみを対象とした。α_1受容体遮断薬に関する基準について相違があるものの、ARI20005 試験および ARI105326 試験とほぼ同様の基準であった。

表 2.7.3.1-7 おもな選択／除外基準

	ARI20005	ARI105326	ARIA3001 ARIA3002 ARIB3003
選択基準			
性別	男性	男性	男性
年齢	≥50 歳	≥50 歳	≥50 歳
前立腺容積	≥30cc (経直腸的超音波測定)	≥30cc (経直腸的超音波測定)	≥30cc (経直腸的超音波測定)
IPSS	≥8	≥8	≥12
Qmax	≤15mL/sec (排尿量≥150mL)	≤15mL/sec (排尿量≥150mL)	≤15mL/sec (排尿量≥125mL)
α受容体遮断薬	タムスロシン使用患者： 塩酸タムスロシンによる治療を 4 週間以上継続して受けており、追跡期間終了時まで用法・用量を変更しないこと タムスロシン非使用患者： 塩酸タムスロシンによる治療を 4 週間以内に受けておらず、追跡期間終了時まで塩酸タムスロシンを使用しないこと	タムスロシン使用患者： 塩酸タムスロシンによる治療を 4 週間以上継続して受けており、治療期間終了時まで用法・用量を変更しないこと タムスロシン非使用患者： 塩酸タムスロシンによる治療を 4 週間以内に受けておらず、治療期間終了時まで塩酸タムスロシンを使用しないこと	規定なし
除外基準			
PSA	>4.0ng/mL かつ F/T 比（遊離 PSA／総 PSA 比）<0.150（ただし、4.0<PSA≤10.0ng/mL で、前立腺癌陰性が確認された患者は組入れ可）	>10ng/mL（PSA>4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組み入れること）	<1.5ng/mL または >10.0ng/mL（PSA>4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組み入れること）
α受容体遮断薬	4 週間以内に塩酸タムスロシン以外のα_1受容体遮断薬の投与を受けている患者	4 週間以内に塩酸タムスロシン以外のα_1受容体遮断薬の投与を受けている患者	4 週間以内*[1]にα受容体遮断薬の投与を受けている患者

*1: ARIB3003 試験では、第 7 回改訂により 2 週間以内に変更

2.7.3.1.4. 解析対象集団

ARI20005 試験および ARI105326 試験における主要な解析対象集団は FAS（Full Analysis Set）であった。いずれの試験においても、PPS（Per Protocol Set）は FAS の 95%以上の症例数であったため、事前に定めた解析計画書の規定に従い、PPS 解析は実施されなかった。

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験における主要な解析対象集団は ITT（Intent-to-treat）であった。いずれの試験においても、PPP（Per Protocol Population）は ITT

の 80%以上の症例数であったため、事前に定めた解析計画書の規定に従い、PPP 解析は実施されなかった。血清中 DHT 濃度および血清中テストステロン濃度については、PDP（Pharmacodynamic Population）も解析対象集団とした。

有効性の解析対象集団の定義を以下に示す。

- FAS：無作為化された症例から、治験薬の投与を一度も受けなかった症例または主要評価項目（ARI20005 試験：前立腺容積、ARI105326 試験：IPSS）の測定値がない症例を除いた集団
- ITT：無作為化後、二重盲検期間において治験薬の投与を一度でも受けた集団
- PDP：血清中 DHT 濃度と血清中テストステロン濃度の解析について、ITT のうち各投与群から無作為に 65 例を抽出した集団

2.7.3.1.5. 症例数の検討

ARI20005 試験では、「投与 24 週における前立腺容積のベースラインからの変化率」が主要評価項目であった。海外第Ⅱ相試験（ARIA2001 試験）および第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）の成績を参考に、前立腺容積のベースラインからの変化率の群間差を 14、標準偏差を 23 と仮定し、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証できる症例数を試算した結果、1 群 57 例であった（有意水準 5%、検出力 90%）。以上より、FAS として 1 群 60 例、合計 240 例を目標症例数とした。

ARI105326 試験では、「投与 52 週における IPSS のベースラインからの変化量」が主要評価項目であった。国内第Ⅱ相試験（ARI20005 試験）の成績を参考に、IPSS のベースラインからの変化量の群間差を 2.0、標準偏差を 6.0 と仮定し、本剤 0.5mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証できる症例数を試算した結果、1 群 142 例であった（有意水準 5%、検出力 80%）。以上より、FAS として 1 群 150 例、合計 300 例を目標症例数とした。

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験では、主要評価項目である「投与 24 ヵ月における急性尿閉の発現率」について、1.5%の群間差（本剤 0.5mg 群：1.25%、プラセボ群：2.75%と仮定）を検出するために必要な症例数は 1 群 1500 例であった（有意水準 5%、検出力 80%）。もう一つの主要評価項目である「投与 12 ヵ月における IPSS のベースラインからの変化量」についても、1 群 500 例であれば、90%を超える検出力（有意水準 5%）で 1.5 の群間差（標準偏差を 7.0 と想定）を検出可能であった。以上より、各試験の目標症例数を 1 群 500 例とし、急性尿閉については 1 群 1500 例を確保するため、3 試験を併合した解析を行うこととした。

2.7.3.1.6. 解析方法

1）IPSS

ARI20005 試験および ARI105326 試験では、ベースラインからの変化量に焦点を当て、対照群と本剤群の群間差を以下の一般線形モデルによる t 検定を用いて評価した。その際、施設を地域によりグループ化し、共変量の一つとした（クラスター）。ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験では、共変量としてベースライン時の塩酸タムスロシ

ン使用の有無はモデルに含まれなかった。いずれの試験においても、調整済み平均値、調整済み平均値の群間差とその 95%CI を算出し、検定の際の有意水準は両側 5%とした。

- IPSS のベースラインからの変化量＝投与群＋クラスター＋ベースラインの IPSS＋ベースライン時の塩酸タムスロシン使用の有無

また、ARI105326 試験では、IPSS の改善（ベースラインから≥2 点、≥3 点、≥25%の改善）が認められた被験者の割合を算出し、クラスターを共変量とした Mantel-Haenszel 検定により群間比較を行った。

2）前立腺容積

ARI20005 試験および ARI105326 試験では、ベースラインからの変化率に焦点を当て、対照群と本剤群の群間差を以下の一般線形モデルによる t 検定を用いて評価した。その際、施設を地域によりグループ化し、共変量の一つとした（クラスター）。ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験では、共変量としてベースライン時の塩酸タムスロシン使用の有無はモデルに含まれなかった。いずれの試験においても、調整済み平均値、調整済み平均値の群間差とその 95%CI を算出し、検定の際の有意水準は両側 5%とした。

- log（各測定ポイントの前立腺容積／ベースラインの前立腺容積）＝投与群＋クラスター＋log（ベースラインの前立腺容積）＋ベースライン時の塩酸タムスロシン使用の有無

3）Qmax

Qmax は測定時の排尿量の影響を受けるため[Drach, 1979]、ARI20005 試験および ARI105326 試験では排尿量 150mL 未満の Qmax 値、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験では排尿量 125mL 未満の Qmax 値を集計から除外した。ARI20005 試験および ARI105326 試験では、ベースラインからの変化量に焦点を当て、対照群と本剤群の群間差を以下の一般線形モデルによる t 検定を用いて評価した。その際、施設を地域によりグループ化し、共変量の一つとした（クラスター）。ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験では、共変量としてベースライン時の塩酸タムスロシン使用の有無はモデルに含まれず、ベースラインおよび測定時の排尿量をモデルに含めた。いずれの試験においても、調整済み平均値、調整済み平均値の群間差とその 95%CI を算出し、検定の際の有意水準は両側 5%とした。

- Qmax のベースラインからの変化量＝投与群＋クラスター＋ベースラインの Qmax ＋ベースライン時の塩酸タムスロシン使用の有無

また、ARI105326 試験では、Qmax の改善（ベースラインから≥3mL/sec、≥30%の改善）が認められた被験者の割合を算出し、クラスターを共変量とした Mantel-Haenszel 検定により群間比較を行った。

4）急性尿閉

初回の急性尿閉を発現するまでに要した時間について、対照群と本剤群の群間差を各試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）を層別因子とした層別 Log-rank 検定にて評価するとともに、Kaplan-Meier 法で Kaplan-Meier 推定量を計算した。また、各試験を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルにより相対リスクおよびリスク減少率を推定した。さらに、急性尿閉の発現率について群間差を試験で層別化し、Mantel-Haenszel 検定にて評価した。検定の際の有意水準は両側 5%とした。

5）外科的治療

急性尿閉と同様に初回の外科的治療を施行するまでに要した時間について、対照群と本剤群の群間差を各試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）を層別因子とした層別 Log-rank 検定にて評価するとともに、Kaplan-Meier 法で Kaplan-Meier 推定量を計算した。また、各試験を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルにより相対リスクおよびリスク減少率を推定した。さらに、外科的治療の施行率について群間差を試験で層別化し、Mantel-Haenszel 検定にて評価した。検定の際の有意水準は両側 5%とした。

6）DHT およびテストステロン

ARI20005 試験では、ベースラインからの変化率に焦点を当て、対照群と本剤群の群間差を以下の一般線形モデルによる t 検定を用いて評価した。ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験では、共変量としてベースライン時の塩酸タムスロシン使用の有無はモデルに含まれなかった。いずれの試験においても、調整済み平均値、調整済み平均値の群間差とその 95%CI を算出し、検定の際の有意水準は両側 5%とした。

- log（各測定ポイントの血清中濃度／ベースラインの血清中濃度）＝投与群＋log（ベースラインの血清中濃度）＋ベースライン時の塩酸タムスロシン使用の有無

以上、IPSS、前立腺容積、Qmax、DHT およびテストステロンの解析においては、多重性を考慮し、ARI20005 試験では用量（2.5mg→0.5mg→0.05mg）、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験では時期（投与 12 ヵ月→投与 6 ヵ月→投与 3 ヵ月→投与 1 ヵ月、投与 12 ヵ月→投与 18 ヵ月→投与 24 ヵ月）による閉検定手順にて評価した。ARI105326 試験では、評価時期に対する多重性を考慮しなかった。

また、欠測値について、以下の 2 通りの取扱いを行った。IPSS、前立腺容積、Qmax、DHT およびテストステロンに関して、いずれの試験においても、LOCF（Last Observation Carried Forward）解析を主要な解析とした。

- LOCF 解析：欠測値に対して欠測前のデータを補完して解析を行なう
- At Visit 解析：欠測値に対してデータを補完せずに解析を行なう

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

有効性を検討した試験について個々の試験結果の要約を以下に記載する。なお、有効性を評価した試験の一覧を「2.7.3.6 付録 Appendix1, 2」に示した。

2.7.3.2.1. ARI20005 試験

5.3.5.1.1

50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、本剤の推奨用量を検討した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、国内 25 施設において実施された。4 週間以内の観察期間の後、無作為にプラセボ群、本剤 0.05mg 群、本剤 0.5mg 群または本剤 2.5mg 群に割り付け、1 日 1 回 24 週間の投与を行い、その後 16 週間の追跡期間を設定した。

284 例（プラセボ群：72 例、本剤 0.05mg 群：70 例、本剤 0.5mg 群：72 例、本剤 2.5mg 群：70 例）が無作為化され、このうち 251 例（プラセボ群：60 例、本剤 0.05mg 群：67 例、本剤 0.5mg 群：64 例、本剤 2.5mg 群：60 例）が 24 週間の治療期間を完了した。平均曝露期間は 150.6 日（プラセボ群）～162.0 日（本剤 0.05mg 群）であった。

無作為化された 284 例のうち、治験薬の投与を一度も受けなかった症例または投与前後の前立腺容積の測定値がない症例を除いた 274 例（プラセボ群：70 例、本剤 0.05mg 群：67 例、本剤 0.5mg 群：70 例、本剤 2.5mg 群：67 例）を FAS と定義し、有効性の主要な解析集団とした。有効性の評価項目は前立腺容積、IPSS および Qmax であった。安全性の評価項目は有害事象、臨床検査値、PSA、バイタルサインおよび残尿量であった。

主要評価項目である投与 24 週における前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で－8.7%、本剤 0.05mg 群で－15.5%、本剤 0.5mg で－25.3%、本剤 2.5mg 群で－25.6%であり、すべての本剤群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p≤0.021）。

副次評価項目について、投与 24 週における IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で－4.3、本剤 0.05mg 群で－5.9、本剤 0.5mg 群で－6.5、本剤 2.5mg 群で－7.0 であり、本剤 0.5mg 以上の投与群でプラセボ群に比し有意な改善が認められた（p≤0.012）。投与 24 週における Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で 1.4mL/sec、本剤 0.05mg 群で 2.6mL/sec、本剤 0.5mg 群で 2.8mL/sec、本剤 2.5mg 群で 3.0mL/sec であり、本剤 0.5mg 以上の投与群でプラセボ群に比し有意な増加が認められた（p≤0.047）。

2.7.3.2.2. ARI105326 試験

5.3.5.1.3

50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、本剤 0.5mg の有効性および安全性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、国内 26 施設において実施された。4 週間以内の観察期間の後、無作為にプラセボ群または本剤 0.5mg 群に割り付け、1 日 1 回 52 週間の投与を行い、その後 16 週間の追跡期間を設定した。

378 例（プラセボ群：185 例、本剤 0.5mg 群：193 例）が無作為化され、このうち 327 例（プラセボ群：162 例、本剤 0.5mg 群：165 例）が 52 週間の治療期間を完了した。平均曝露期間はプラセボ群で 343.1 日、本剤 0.5mg 群で 334.8 日であった。

無作為化された 378 例のうち、治験薬の投与を一度も受けなかった症例または投与前後の IPSS の測定値がない症例を除いた 365 例（プラセボ群：181 例、本剤 0.5mg 群：184 例）を FAS と定義し、有効性の主要な解析集団とした。有効性の評価項目は IPSS、前立腺容積および Qmax であった。安全性の評価項目は有害事象、臨床検査値、PSA、バイタルサインおよび残尿量であった。

主要評価項目である投与 52 週における IPSS のベースラインからの変化量（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 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p=0.003）。

副次評価項目について、投与 52 週における前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で－10.8%、本剤 0.5mg 群で－33.8%であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。投与 52 週における Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で 0.7mL/sec、本剤 0.5mg 群で 2.2mL/sec であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な増加が認められた（p<0.001）。

2.7.3.2.3. ARIA3001 試験（二重盲検期間）

5.3.5.1.5/ref, 5.3.5.1.8/ref

50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、本剤 0.5mg の有効性および安全性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、非盲検継続試験であり、米国 106 施設において実施された。4 週間の観察期間（プラセボ投与）の後、無作為にプラセボ群または本剤 0.5mg 群に割り付け、1 日 1 回 24 ヵ月間の投与を行った。その後、プラセボ群は本剤 0.5mg に切り替え 1 日 1 回 24 ヵ月間の投与を行い、本剤 0.5mg 群は本剤 0.5mg の 1 日 1 回 24 ヵ月間（計 48 ヵ月間）の投与を継続した。

1440 例（プラセボ群：720 例、本剤 0.5mg 群：720 例）が無作為化され、このうち 1005 例（プラセボ群：491 例、本剤 0.5mg 群：514 例）が 24 ヵ月の二重盲検期間を完了した。平均曝露期間はプラセボ群で 609.4 日、本剤 0.5mg 群で 617.2 日であった。

無作為化された 1440 例のうち、治験薬の投与を一度でも受けた被験者（プラセボ群：720 例、本剤 0.5mg 群：720 例）を ITT と定義し、有効性の主要な解析集団とした。有効性の評価項目は IPSS、前立腺容積、Qmax、急性尿閉および外科的治療であった。安全性の評価項目は有害事象、臨床検査値、PSA、バイタルサイン、残尿量などであった。

1 年目：

主要評価項目である投与 12 ヵ月における IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で－2.0、本剤 0.5mg 群で－3.0 であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。

副次評価項目について、投与 12 ヵ月における前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で－2.0%、本剤 0.5mg 群で－23.2%であり、本剤 0.5mg

群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。投与 12 ヵ月における Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で 0.7mL/sec、本剤 0.5mg 群で 1.3mL/sec であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な増加が認められた（p<0.001）。

2 年目：

主要評価項目である投与 24 ヵ月における急性尿閉の発現率（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験の併合解析）については「2.7.3.2.6 ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）」に示す。

副次評価項目について、投与 24 ヵ月における IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で－1.6、本剤 0.5mg 群で－3.6 であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。投与 24 ヵ月における前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で 0.1%、本剤 0.5mg 群で－25.0%であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。投与 24 ヵ月における Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で 0.7mL/sec、本剤 0.5mg 群で 1.6mL/sec であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な増加が認められた（p<0.001）。

2.7.3.2.4. ARIA3002 試験（二重盲検期間）

5.3.5.1.6/ref, 5.3.5.1.9/ref

50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、本剤 0.5mg の有効性および安全性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、非盲検継続試験であり、米国 89 施設において実施された。4 週間の観察期間（プラセボ投与）の後、無作為にプラセボ群または本剤 0.5mg 群に割り付け、1 日 1 回 24 ヵ月間の投与を行った。その後、プラセボ群は本剤 0.5mg に切り替え 1 日 1 回 24 ヵ月間の投与を行い、本剤 0.5mg 群は本剤 0.5mg の 1 日 1 回 24 ヵ月間（計 48 ヵ月間）の投与を継続した。

1362 例（プラセボ群：685 例、本剤 0.5mg 群：677 例）が無作為化され、このうち 903 例（プラセボ群：445 例、本剤 0.5mg 群：458 例）が 24 ヵ月の二重盲検期間を完了した。平均曝露期間はプラセボ群で 592.7 日、本剤 0.5mg 群で 599.8 日であった。

無作為化された 1362 例のうち、治験薬の投与を一度でも受けた被験者（プラセボ群：685 例、本剤 0.5mg 群：677 例）を ITT と定義し、有効性の主要な解析集団とした。有効性の評価項目は IPSS、前立腺容積、Qmax、急性尿閉および外科的治療であった。安全性の評価項目は有害事象、臨床検査値、PSA、バイタルサイン、残尿量などであった。

1 年目：

主要評価項目である投与 12 ヵ月における IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で－1.3、本剤 0.5mg 群で－2.8 であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。

副次評価項目について、投与 12 ヵ月における前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で－2.0%、本剤 0.5mg 群で－22.9%であり、本剤 0.5mg

群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。投与 12 ヵ月における Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で 0.9mL/sec、本剤 0.5mg 群で 1.7mL/sec であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な増加が認められた（p<0.001）。

2 年目：

主要評価項目である投与 24 ヵ月における急性尿閉の発現率（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験の併合解析）については「2.7.3.2.6 ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）」に示す。

副次評価項目について、投与 24 ヵ月における IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で－0.8、本剤 0.5mg 群で－3.0 であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。投与 24 ヵ月における前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で－1.0%、本剤 0.5mg 群で－25.3%であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。投与 24 ヵ月における Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で 0.7mL/sec、本剤 0.5mg 群で 1.8mL/sec であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な増加が認められた（p<0.001）。

2.7.3.2.5. ARIB3003 試験（二重盲検期間）

5.3.5.1.7/ref, 5.3.5.1.10/ref

50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、本剤 0.5mg の有効性および安全性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、非盲検継続試験であり、オーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、オランダ、ノルウェー、ニュージーランド、ポーランド、ポルトガル、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、英国および米国の 19 ヵ国 205 施設において実施された。4 週間の観察期間（プラセボ投与）の後、無作為にプラセボ群または本剤 0.5mg 群に割り付け、1 日 1 回 24 ヵ月間の投与を行った。その後、プラセボ群は本剤 0.5mg に切り替え 1 日 1 回 24 ヵ月間の投与を行い、本剤 0.5mg 群は本剤 0.5mg の 1 日 1 回 24 ヵ月間（計 48 ヵ月間）の投与を継続した。

1523 例（プラセボ群：753 例、本剤 0.5mg 群：770 例）が無作為化され、このうち 1043 例（プラセボ群：505 例、本剤 0.5mg 群：538 例）が 24 ヵ月の二重盲検期間を完了した。平均曝露期間はプラセボ群で 591.1 日、本剤 0.5mg 群で 595.4 日であった。

無作為化された 1523 例のうち、治験薬の投与を一度でも受けた被験者（プラセボ群：753 例、本剤 0.5mg 群：770 例）を ITT と定義し、有効性の主要な解析集団とした。有効性の評価項目は IPSS、前立腺容積、Qmax、急性尿閉および外科的治療であった。安全性の評価項目は有害事象、臨床検査値、PSA、バイタルサインおよび残尿量などであった。

1 年目：

主要評価項目である投与 12 ヵ月における IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で－2.9、本剤 0.5mg 群で－4.1 であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。

副次評価項目について、投与 12 ヵ月における前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で－6.0%、本剤 0.5mg 群で－27.6%であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。投与 12 ヵ月における Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で 0.6mL/sec、本剤 0.5mg 群で 1.7mL/sec であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な増加が認められた（p<0.001）。

2 年目：

主要評価項目である投与 24 ヵ月における急性尿閉の発現率（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験の併合解析）については「2.7.3.2.6 ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）」に示す。

副次評価項目について、投与 24 ヵ月における IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で－2.8、本剤 0.5mg 群で－4.7 であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。投与 24 ヵ月における前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で－5.7%、本剤 0.5mg 群で－29.7%であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（p<0.001）。投与 24 ヵ月における Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）は、プラセボ群で 0.8mL/sec、本剤 0.5mg 群で 1.9mL/sec であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な増加が認められた（p<0.001）。

2.7.3.2.6. ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

5.3.5.3.1

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験は、50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、本剤 0.5mg の有効性および安全性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、非盲検継続試験であり、いずれの試験もデザインは類似していた。急性尿閉および外科的治療の 2 つの評価項目について、これら 3 試験を併合解析することが計画された（以下、3 試験併合の結果を示す）。

4325 例（プラセボ群：2158 例、本剤 0.5mg 群：2167 例）が無作為化され、このうち 2951 例（プラセボ群：1441 例、本剤 0.5mg 群：1510 例）が 24 ヵ月間の二重盲検期間を完了した。二重盲検期間における平均曝露期間はプラセボ群で 597.6 日、本剤 0.5mg 群で 603.9 日であった。

無作為化された 4325 例のうち、治験薬の投与を一度でも受けた被験者（プラセボ群：2158 例、本剤 0.5mg 群：2167 例）を ITT と定義し、有効性の主要な解析集団とした。

主要評価項目である投与 24 ヵ月における急性尿閉の発現率は、プラセボ群で 4.2%（90 例）、本剤 0.5mg 群で 1.8%（39 例）であった。24 ヵ月の投与期間を通して、本剤 0.5mg はプラセボに比し急性尿閉のリスクを 57%減少させた（p<0.001）。

副次評価項目について、投与 24 ヵ月における前立腺肥大症に関連した外科的治療の施行率は、プラセボ群で 4.1%（89 例）、本剤 0.5mg 群で 2.2%（47 例）であった。24 ヵ月の投与期間を通して、本剤 0.5mg はプラセボに比し前立腺肥大症に関連した外科的治療のリスクを 48%減少させた（p<0.001）。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1. 試験対象集団

2.7.3.3.1.1. 人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.3.3.1.1.1. ARI20005 試験

人口統計学的特性およびその他の特性を以下に示す（表 2.7.3.3-1）。平均年齢は 65.0 歳（本剤 2.5mg 群）～66.1 歳（本剤 0.5mg 群）であった。塩酸タムスロシン使用患者と非使用患者の比は、いずれの投与群においても約 2：1 であった。人口統計学的特性は各投与群で概して類似していた。

表 2.7.3.3-1 人口統計学的特性およびその他の特性：ARI20005 試験（FAS）

		プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
年齢 (歳)	平均値	65.8	65.7	66.1	65.0
	標準偏差	7.69	8.14	6.85	6.94
	Min : Max	51 : 81	50 : 83	51 : 85	50 : 82
人種 (例数, %)	アジア人	70 (100%)	67 (100%)	70 (100%)	67 (100%)
身長 (cm)	平均値	165.8	164.3	164.5	164.6
	標準偏差	6.24	5.54	6.48	6.84
	Min : Max	149 : 178	153 : 178	149 : 180	152 : 184
体重 (kg)	平均値	65.6	64.9	66.2	64.7
	標準偏差	9.61	9.19	9.20	9.83
	Min : Max	46 : 95	45 : 100	43 : 83	46 : 92
前立腺肥大症罹患期間 (年)	平均値	3.61	2.92	2.99	2.38
	標準偏差	4.774	2.942	2.987	2.574
	Min : Max	0.0 : 30.1	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 12.0
塩酸タムスロシンの使用 (例数, %)	あり	45 (64%)	45 (67%)	46 (66%)	44 (66%)
	なし	25 (36%)	22 (33%)	24 (34%)	23 (34%)

Source Data : 5.3.5.1.1 表 13-17

2.7.3.3.1.1.2. ARI105326 試験

人口統計学的特性およびその他の特性を以下に示す（表 2.7.3.3-2）。平均年齢はプラセボ群で 66.9 歳、本剤 0.5mg 群で 68.0 歳であった。塩酸タムスロシン使用患者と非使用患者の比はいずれの投与群においても約 2：1 であった。人口統計学的特性は両投与群で概して類似していた。

ARI20005 試験と ARI105326 試験の間で、基準値特性に大きな差異はなかった。前立腺肥大症は高齢者に多く見られる疾患であり、本邦における前立腺肥大症患者の多くは α_1 受容体遮断薬による治療を受けていることから、ARI20005 試験および ARI105326 試験の対象集団は、市販後に使用が予測される前立腺肥大症患者集団と大きな差異はないと考えられた。

表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性およびその他の特性：ARI105326 試験（FAS）

		プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)
年齢 (歳)	平均値	66.9	68.0
	標準偏差	6.76	6.07
	Min : Max	52 : 83	53 : 80
人種 (例数, %)	アジア人	181 (100%)	184 (100%)
身長 (cm)	平均値	165.7	165.4
	標準偏差	6.33	5.66
	Min : Max	133 : 185	150 : 178
体重 (kg)	平均値	65.14	64.19
	標準偏差	7.760	8.142
	Min : Max	47.5 : 92.5	42.6 : 89.0
前立腺肥大症罹患期間 (年)	平均値	3.35	3.51
	標準偏差	3.383	3.591
	Min : Max	0.0 : 20.0	0.0 : 20.0
塩酸タムスロシンの使用 (例数, %)	あり	116 (64%)	117 (64%)
	なし	65 (36%)	67 (36%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table6-9

2.7.3.3.1.1.3. ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験

人口統計学的特性およびその他の特性を以下に示す（表 2.7.3.3-3）。いずれの試験も大部分の被験者は白人であり、平均年齢は 65.7 歳（ARIB3003 試験：プラセボ群）～66.7 歳（ARIA3002 試験：本剤 0.5mg 群）であった。試験間で比較すると、ARIA3001 試験で他の試験より白人の割合が若干少なかったが、人口統計学的特性は試験間で概して類似していた。

表 2.7.3.3-3 人口統計学的特性およびその他の特性
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

		ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
		プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
年齢 (歳)	平均値	65.9	66.4	66.6	66.7	65.7	66.5
	標準偏差	7.47	7.82	7.37	7.78	7.24	7.09
	Min : Max	50 : 85	50 : 90	47 : 91	50 : 94	50 : 89	50 : 87
人種 (例数, %)	白人	640 (89%)	634 (88%)	637 (93%)	613 (91%)	709 (94%)	728 (95%)
	黒人	41 (6%)	44 (6%)	23 (3%)	25 (4%)	15 (2%)	13 (2%)
	アジア人	5 (<1%)	10 (1%)	4 (<1%)	8 (1%)	11 (1%)	10 (1%)
	ヒスパニック	28 (4%)	29 (4%)	20 (3%)	29 (4%)	12 (2%)	10 (1%)
	その他	6 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	6 (<1%)	9 (1%)
身長 (cm)	平均値	176.8	175.6	175.7	176.2	174.3	174.4
	標準偏差	7.49	7.55	6.96	7.33	7.32	7.45
	Min : Max	144 : 205	142 : 208	142 : 198	142 : 198	140 : 198	142 : 197
体重 (kg)	平均値	86.7	86.2	85.9	86.0	81.8	82.2
	標準偏差	13.71	13.94	13.22	13.93	12.34	12.73
	Min : Max	52.2 : 136.1	51.7 : 156.4	54.4 : 161.9	48.1 : 145.2	45.2 : 165.5	53 : 144
前立腺肥大症罹患期間 (年)	平均値	4.1	4.1	3.6	4.1	2.9	3.1
	標準偏差	5.15	5.16	4.01	4.58	3.83	4.00
	Min : Max	0 : 52	0 : 40	0 : 30	0 : 37	0 : 40	0 : 34

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table8, 9, 5.3.5.1.9/ref Table8, 9, 5.3.5.1.10/ref Table8, 9

2.7.3.3.1.2. 症例の内訳

2.7.3.3.1.2.1. ARI20005 試験

症例の内訳および中止理由を以下に示す（表 2.7.3.3-4、表 2.7.3.3-5）。284 例が無作為化され、プラセボ群、本剤 0.05mg 群、本剤 0.5mg 群または本剤 2.5mg 群に割り付けられた。このうち 40 例が治療期間中または追跡期間中に試験を中止した。おもな中止理由は有害事象および被験者の希望であった。

表 2.7.3.3-4 症例の内訳：ARI20005 試験

	プラセボ	0.05mg	0.5mg	2.5mg	計
無作為化例	72	70	72	70	284
治療期間中止例*[1]	12	3	8	10	33
治療期間完了例	60	67	64	60	251
追跡期間中止例*[2]	2	2	2	1	7
完了例*[3]	58	65	62	59	244

Source Data : 5.3.5.1.1 表 13-1, 13-9
*1: 治験薬の投与を一度も受けなかった症例 2 例（0.5mg 群：1 例、2.5mg 群：1 例）を含む
*2: 治療期間および追跡期間をともに中止した症例は治療期間のみを「中止」とカウントした
*3: 治療期間および追跡期間をともに完了した症例を完了例とした

表 2.7.3.3-5 中止理由（治療期間または追跡期間）：ARI20005 試験

	プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
合計 (例数, %)	14 (19%)	5 (7%)	9 (13%)	10 (14%)
有害事象	9 (13%)	3 (4%)	3 (4%)	7 (10%)
被験者の希望	3 (4%)	0	4 (6%)	2 (3%)
来院せず	0	0	1 (1%)	0
治験実施計画書の不遵守	0	0	1 (1%)	0
その他*[1]	2 (3%)	2 (3%)	0	1 (1%)

Source Data : 5.3.5.1.1 表 13-6
母数より治験薬の投与を一度も受けなかった症例を除く
*1: 本剤 0.05mg 群の 2 例は効果不十分

2.7.3.3.1.2.2. ARI105326 試験

症例の内訳および中止理由を以下に示す（表 2.7.3.3-6、表 2.7.3.3-7）。378 例が無作為化され、プラセボ群または本剤 0.5mg 群に割り付けられた。このうち 55 例が治療期間中または追跡期間中に試験を中止した。おもな中止理由は有害事象および被験者の希望であった。

表 2.7.3.3-6 症例の内訳：ARI105326 試験

	プラセボ	0.5mg	計
無作為化例	185	193	378
治療期間中止例*[1]	23	28	51
治療期間完了例	162	165	327
追跡期間中止例	2	2	4
完了例*[2]	160	163	323

Source Data : 5.3.5.1.3 Table6-1
*1: 治験薬の投与を一度も受けなかった症例 1 例（プラセボ群：1 例）を含む
*2: 治療期間および追跡期間をともに完了した症例を完了例とした

表 2.7.3.3-7 中止理由（治療期間または追跡期間）：ARI105326 試験

	プラセボ (N=185)	0.5mg (N=193)
合計 (例数, %)	25 (14%)	30 (16%)
有害事象	9 (5%)	16 (8%)
被験者の希望	5 (3%)	9 (5%)
来院せず	1 (<1%)	0
効果不十分	5 (3%)	3 (2%)
治験実施計画書の不遵守	2 (1%)	1 (<1%)
その他	3 (2%)	1 (<1%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table6-4

2.7.3.3.1.2.3. ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験

症例の内訳および中止理由を以下に示す（表 2.7.3.3-8、表 2.7.3.3-9）。ARIA3001 試験では、1440 例が無作為化され、プラセボ群または本剤 0.5mg 群に割り付けられた。このうち 435 例は二重盲検期間中に試験を中止した。ARIA3002 試験では、1362 例が無作為化され、プラセボ群または本剤 0.5mg 群に割り付けられた。このうち 459 例は二重盲検期間中に試験を中止した。ARIB3003 試験では、1523 例が無作為化され、プラセボ群または本剤 0.5mg 群に割り付けられた。このうち 480 例は二重盲検期間中に試験を中止した。いずれの試験においても、おもな中止理由は効果不十分、有害事象および同意撤回であった。

表 2.7.3.3-8 症例の内訳：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験

	ARIA3001			ARIA3002			ARIB3003		
	プラセボ	0.5mg	計	プラセボ	0.5mg	計	プラセボ	0.5mg	計
無作為化例	720	720	1440	685	677	1362	753	770	1523
中止例	229	206	435	240	219	459	248	232	480
完了例	491	514	1005	445	458	903	505	538	1043

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table2, 5.3.5.1.9/ref Table2, 5.3.5.1.10/ref Table2

表 2.7.3.3-9 中止理由：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
合計 (例数, %)	229 (32%)	206 (29%)	240 (35%)	219 (32%)	248 (33%)	232 (30%)
有害事象	52 (7%)	60 (8%)	71 (10%)	60 (9%)	69 (9%)	73 (10%)
同意撤回	58 (8%)	37 (5%)	45 (7%)	58 (9%)	32 (4%)	34 (4%)
来院せず	18 (3%)	21 (3%)	20 (3%)	25 (4%)	14 (2%)	21 (3%)
効果不十分	61 (9%)	43 (6%)	81 (12%)	54 (8%)	70 (9%)	37 (5%)
治験実施計画書の不遵守	18 (3%)	11 (2%)	11 (2%)	9 (1%)	21 (3%)	23 (3%)
その他	15 (2%)	25 (4%)	12 (2%)	12 (2%)	37 (5%)	38 (5%)

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table4, 5.3.5.1.9/ref Table4, 5.3.5.1.10/ref Table4

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1. 有効性の結果の検討

2.7.3.3.2.1.1. IPSS

2.7.3.3.2.1.1.1. ARI20005 試験

IPSS の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-10）。ベースラインにおける IPSS の平均値は 14.6（本剤 0.5mg 群）～17.0（本剤 0.05mg 群）であった。

表 2.7.3.3-10 IPSS の平均値：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
ベースライン	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	15.9	17.0	14.6	15.6
標準偏差	6.33	6.59	5.65	5.95
4 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	13.9	14.8	12.1	12.5
標準偏差	6.60	6.40	5.69	5.73
8 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	13.0	13.1	10.7	11.6
標準偏差	6.77	6.74	5.80	5.44
12 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	12.4	12.3	9.8	10.8
標準偏差	7.11	6.90	5.74	5.05
16 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	12.3	11.7	9.6	10.1
標準偏差	7.20	6.54	5.36	4.96
20 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	11.3	11.2	9.2	9.1
標準偏差	6.65	6.53	5.84	4.59
24 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	11.7	10.7	8.7	8.8
標準偏差	7.26	6.96	5.65	4.50

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-23
LOCF

IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-11）。投与 24 週における IPSS の変化量はプラセボ群で－4.3、本剤 0.05mg 群で－5.9、本剤 0.5mg 群で－6.5、本剤 2.5mg 群で－7.0 であり、用量反応性が認められた。また、本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群において、プラセボ群に比し有意な IPSS の減少が認められた（$p \leq 0.012$）。

表 2.7.3.3-11 IPSS のベースラインからの変化量：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
4 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-2.1	-1.9	-2.8	-3.1
群間差	-	0.2	-0.6	-1.0
95%CI	-	-1.1, 1.5	-1.9, 0.7	-2.3, 0.3
p 値	-	0.753	0.338	0.121
8 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-3.0	-3.5	-4.2	-4.0
群間差	-	-0.5	-1.3	-1.0
95%CI	-	-2.0, 1.0	-2.8, 0.2	-2.5, 0.5
p 値	-	0.519	0.093	0.181
12 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-3.6	-4.3	-5.3	-4.9
群間差	-	-0.7	-1.7	-1.3
95%CI	-	-2.4, 1.0	-3.4, -0.1	-3.0, 0.4
p 値	-	0.404	0.042	0.131
16 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-3.7	-4.9	-5.6	-5.6
群間差	-	-1.1	-1.9	-1.9
95%CI	-	-2.8, 0.5	-3.5, -0.2	-3.6, -0.3
p 値	-	0.170	0.025	0.021
20 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-4.6	-5.3	-5.9	-6.6
群間差	-	-0.7	-1.2	-1.9
95%CI	-	-2.3, 0.9	-2.8, 0.3	-3.5, -0.3
p 値	-	0.407	0.125	0.019
24 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-4.3	-5.9	-6.5	-7.0
群間差	-	-1.5	-2.2	-2.6
95%CI	-	-3.3, 0.2	-3.9, -0.5	-4.4, -0.9
p 値	-	0.082	0.012	0.003

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-27
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)、複数の用量に対する閉検定手順を実施

2.7.3.3.2.1.1.2. ARI105326 試験

IPSS の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-12）。ベースラインにおける IPSS の平均値はプラセボ群で 16.0、本剤 0.5mg 群で 16.6 であった。

表 2.7.3.3-12 IPSS の平均値：ARI105326 試験（FAS）

	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)
ベースライン	(n=181)	(n=184)
平均値	16.0	16.6
標準偏差	6.01	6.56
12 週	(n=181)	(n=184)
平均値	13.1	13.5
標準偏差	6.04	6.66
24 週	(n=181)	(n=184)
平均値	12.4	12.4
標準偏差	6.28	6.31
36 週	(n=181)	(n=184)
平均値	12.7	11.8
標準偏差	6.48	6.58
52 週	(n=181)	(n=184)
平均値	12.4	11.1
標準偏差	6.32	6.82

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-1
LOCF

IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-13）。投与 52 週における IPSS の変化量はプラセボ群で－3.7、本剤 0.5mg 群で－5.3 であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な IPSS の減少が認められた（p=0.003）。なお、投与 36 週および投与 52 週において有意差が認められたが（p≤0.014）、本試験では評価時期の多重性を考慮した閉検定手順を実施していないため、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.3.3-13 IPSS のベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)
12 週	(n=181)	(n=184)
平均値	-2.9	-3.0
群間差	-	-0.1
95%CI	-	-1.0, 0.8
p 値	-	0.908
24 週	(n=181)	(n=184)
平均値	-3.7	-4.1
群間差	-	-0.4
95%CI	-	-1.4, 0.6
p 値	-	0.431
36 週	(n=181)	(n=184)
平均値	-3.4	-4.7
群間差	-	-1.3
95%CI	-	-2.4, -0.3
p 値	-	0.014
52 週	(n=181)	(n=184)
平均値	-3.7	-5.3
群間差	-	-1.6
95%CI	-	-2.7, -0.5
p 値	-	0.003

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-3
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)

IPSS の改善（ベースラインから≥2 点、≥3 点、≥25%の改善）が認められた被験者の割合を以下に示す（表 2.7.3.3-14）。投与 52 週において、IPSS の改善が認められた被験者の割合はプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で有意に大きかった。

表 2.7.3.3-14 IPSS の改善が認められた被験者の割合：ARI105326 試験（FAS）

	改善が認められた被験者の割合（%）		
	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)	p 値
12 週			
≥2 点	113/181 (62%)	106/184 (58%)	0.348
≥3 点	92/181 (51%)	87/184 (47%)	0.493
≥25%	65/181 (36%)	71/184 (39%)	0.602
24 週			
≥2 点	120/181 (66%)	126/184 (68%)	0.656
≥3 点	105/181 (58%)	113/184 (61%)	0.510
≥25%	91/181 (50%)	97/184 (53%)	0.641
36 週			
≥2 点	118/181 (65%)	135/184 (73%)	0.088
≥3 点	107/181 (59%)	119/184 (65%)	0.270
≥25%	88/181 (49%)	106/184 (58%)	0.084
52 週			
≥2 点	113/181 (62%)	139/184 (76%)	0.006
≥3 点	102/181 (56%)	128/184 (70%)	0.008
≥25%	84/181 (46%)	114/184 (62%)	0.003

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-5, 7-6
LOCF
p 値 (vs プラセボ、クラスターを共変量とした Mantel-Haenszel 検定)

2.7.3.3.2.1.1.3. ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験

IPSS の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-15）。ベースラインにおける IPSS の平均値は 16.9（ARIB3003 試験：本剤 0.5mg 群）～17.2（ARIA3001 試験：プラセボ群および本剤 0.5mg 群）であり、3 試験間において両投与群で類似していた。

表 2.7.3.3-15 IPSS の平均値：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
ベースライン	(n=707)	(n=704)	(n=678)	(n=673)	(n=746)	(n=762)
平均値	17.2	17.2	17.1	17.1	17.1	16.9
標準偏差	5.98	6.00	6.29	5.98	5.96	5.95
1 ヵ月	(n=706)	(n=703)	(n=664)	(n=655)	(n=729)	(n=740)
平均値	15.8	15.9	15.9	15.8	15.8	15.7
標準偏差	6.19	6.52	6.53	6.36	6.73	6.67
3 ヵ月	(n=709)	(n=705)	(n=671)	(n=664)	(n=743)	(n=753)
平均値	15.1	14.9	15.2	14.6	14.5	14.4
標準偏差	6.40	6.72	6.60	6.58	6.89	6.92
6 ヵ月	(n=709)	(n=705)	(n=672)	(n=665)	(n=744)	(n=753)
平均値	14.7	14.3	15.2	14.3	14.4	13.7
標準偏差	6.67	6.96	6.75	6.92	7.09	7.11
12 ヵ月	(n=709)	(n=705)	(n=672)	(n=665)	(n=745)	(n=753)
平均値	15.2	14.2	15.8	14.3	14.4	13.1
標準偏差	7.07	6.97	6.98	6.87	7.35	7.10
18 ヵ月	(n=709)	(n=705)	(n=672)	(n=665)	(n=745)	(n=753)
平均値	15.0	13.6	15.6	13.7	14.5	12.8
標準偏差	7.11	7.26	7.10	6.90	7.42	7.14
24 ヵ月	(n=709)	(n=705)	(n=672)	(n=665)	(n=745)	(n=753)
平均値	15.5	13.6	16.3	14.0	14.5	12.4
標準偏差	7.43	7.20	7.37	6.90	7.62	7.21

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table15, 5.3.5.1.9/ref Table15, 5.3.5.1.10/ref Table15
LOCF

IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-16）。投与 12 ヵ月における IPSS の変化量は、ARIA3001 試験でプラセボ群－2.0、本剤 0.5mg 群－3.0、ARIA3002 試験でプラセボ群－1.2、本剤 0.5mg 群－2.7、ARIB3003 試験でプラセボ群－2.9、本剤 0.5mg 群－4.1 であり、すべての試験において本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な IPSS の減少が認められた（$p<0.001$）。

ARIA3002 試験では、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し投与 3 ヵ月から有意な IPSS の減少が認められた（$p=0.041$）。ARIB3003 試験では、At Visit 解析の投与 6 ヵ月において投与群間に有意差が認められており（$p=0.016$）、LOCF 解析における $p=0.053$ は有意水準に近かった。以上より、本剤は投与 6 ヵ月から IPSS の減少を示すと考えられた。

表 2.7.3.3-16 IPSS のベースラインからの変化量
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
1 ヵ月	(n=706)	(n=703)	(n=664)	(n=655)	(n=727)	(n=739)
平均値	-1.4	-1.3	-1.2	-1.2	-1.4	-1.5
群間差	-	0.1	-	-0.0	-	-0.0
95%CI	-	-0.4, 0.5	-	-0.5, 0.5	-	-0.5, 0.5
p 値	-	0.81	-	0.98	-	0.95
3 ヵ月	(n=709)	(n=705)	(n=670)	(n=664)	(n=741)	(n=752)
平均値	-2.1	-2.3	-1.8	-2.4	-2.8	-2.7
群間差	-	-0.2	-	-0.6	-	0.1
95%CI	-	-0.8, 0.3	-	-1.1, -0.0	-	-0.5, 0.6
p 値	-	0.39	-	0.041	-	0.84
6 ヵ月	(n=709)	(n=705)	(n=671)	(n=665)	(n=742)	(n=752)
平均値	-2.4	-2.9	-1.9	-2.7	-2.8	-3.4
群間差	-	-0.5	-	-0.8	-	-0.6
95%CI	-	-1.1, 0.1	-	-1.4, -0.2	-	-1.2, 0.0
p 値	-	0.12	-	0.009	-	0.053*
12 ヵ月	(n=709)	(n=705)	(n=671)	(n=665)	(n=743)	(n=752)
平均値	-2.0	-3.0	-1.2	-2.7	-2.9	-4.1
群間差	-	-1.1	-	-1.5	-	-1.2
95%CI	-	-1.7, -0.4	-	-2.1, -0.9	-	-1.8, -0.5
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
18 ヵ月	(n=709)	(n=705)	(n=671)	(n=665)	(n=743)	(n=752)
平均値	-2.2	-3.6	-1.4	-3.3	-2.8	-4.3
群間差	-	-1.4	-	-1.9	-	-1.6
95%CI	-	-2.0, -0.7	-	-2.5, -1.3	-	-2.2, -0.9
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
24 ヵ月	(n=709)	(n=705)	(n=671)	(n=665)	(n=743)	(n=752)
平均値	-1.6	-3.6	-0.8	-3.0	-2.8	-4.7
群間差	-	-1.9	-	-2.2	-	-2.0
95%CI	-	-2.6, -1.3	-	-2.8, -1.5	-	-2.6, -1.3
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table16, 5.3.5.1.9/ref Table16, 5.3.5.1.10/ref Table16
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)、複数の時期に対する閉検定手順を実施
*: At Visit, p=0.016 (5.3.5.1.10/ref Supporting Table11)

以上より、本剤は用量依存的に IPSS を減少させ、本剤 0.5mg はプラセボに比し有意に IPSS を減少させることが確認された。臨床的に意義のある症状の改善はガイドラインにおいて定義されていないものの、Barry らによると、3 点以上の改善などが臨床的に意義のある改善として提唱されている[Barry, 1995]。投与 52 週における IPSS の改善（ベースラインから≥2 点、≥3 点、≥25%の改善）が認められた被験者の割合の結果より、本剤は臨床的に意義のある症状の改善をもたらすことが示された。ARI105326 試験で得られた投与 52 週におけるプラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差「1.6」は、海外第Ⅲ相試験の群間差と比べ劣るものではなく、前立腺肥大症に対して海外で承認されている 5α 還元酵素阻害薬のフィナステリドおよび国内外でもっとも多く使用されている α_1 受容体遮断薬のタムスロシンに関する成績のうち、IPSS のベースラインからの変化量を評価指標としたものと同程度であった（表 2.7.3.3-17）。また、海外で実施された第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、

ARIB3003 試験）3 試験の結果も併せて考慮すると、本剤 0.5mg は投与 24 週（6 ヵ月）頃から IPSS を改善させ、その効果は長期間に渡り認められると考えられた。

表 2.7.3.3-17　フィナステリドおよびタムスロシンの臨床試験における IPSS のベースラインからの変化量とプラセボ群との群間差

薬剤	プロトコル	IPSS の変化量（平均値）			
		評価時期	プラセボ	実薬	群間差
フィナステリド 5mg*[1]	PLESS [McConnell, 1998]	4 年	（N=1516） -1.0	（N=1524） -2.6	-1.6
	MTOPS [McConnell, 2003]	4 年	（N=737） -4.9	（N=768） -5.6	-0.7
タムスロシン 0.4mg*[2]	93-01 [Narayan, 1998]	13 週	（N=239） -3.60	（N=248） -5.09	-1.49
	92-03A [Lepor, 1998]	13 週	（N=254） -5.5	（N=254） -8.3	-2.8

*1: 日本では未承認
*2: 日本におけるタムスロシンの通常用量は 0.2mg/日

2.7.3.3.2.1.2.　前立腺容積

2.7.3.3.2.1.2.1.　ARI20005 試験

前立腺容積の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-18）。ベースラインにおける前立腺容積の平均値は 41.0cc（本剤 2.5mg 群）～45.7cc（プラセボ群）であった。

表 2.7.3.3-18　前立腺容積の平均値（cc）：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
ベースライン	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	45.7	44.4	45.4	41.0
標準偏差	20.26	14.22	15.20	13.61
24 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	42.1	37.9	34.6	30.7
標準偏差	21.26	14.72	14.66	11.85

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-1
LOCF

前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-19）。投与 24 週における前立腺容積の変化率はプラセボ群で－8.7%、本剤 0.05mg 群で－15.5%、本剤 0.5mg 群で－25.3%、本剤 2.5mg 群で－25.6%であり、用量反応性が認められた。また、すべての本剤群でプラセボ群に比し有意な前立腺容積の減少が認められた（$p \leq 0.021$）。

表 2.7.3.3-19 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)
24 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-8.7	-15.5	-25.3	-25.6
群間差	-	-6.8	-16.6	-16.9
95%CI	-	-12.5, -1.0	-22.0, -11.2	-22.3, -11.4
p 値	-	0.021	<0.001	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-5
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)、複数の用量に対する閉検定手順を実施

2.7.3.3.2.1.2.2. ARI105326 試験

前立腺容積の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-20）。ベースラインにおける前立腺容積の平均値はプラセボ群で 49.4cc、本剤 0.5mg 群で 50.2cc であった。

表 2.7.3.3-20 前立腺容積の平均値（cc）：ARI105326 試験（FAS）

	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)
ベースライン	(n=181)	(n=184)
平均値	49.4	50.2
標準偏差	17.16	19.79
24 週	(n=180)	(n=183)
平均値	45.3	38.6
標準偏差	16.91	18.80
52 週	(n=180)	(n=183)
平均値	44.7	35.1
標準偏差	17.36	19.04

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-27
LOCF

前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-21）。投与 52 週における前立腺容積の変化率はプラセボ群で－10.8%、本剤 0.5mg 群で－33.8%であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な前立腺容積の減少が認められた（p<0.001）。

表 2.7.3.3-21 前立腺容積のベースラインからの変化率：ARI105326 試験（FAS）

	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)
24 週	(n=180)	(n=183)
平均値	-8.6	-25.6
群間差	-	-17.0
95%CI	-	-20.5, -13.5
p 値	-	<0.001
52 週	(n=180)	(n=183)
平均値	-10.8	-33.8
群間差	-	-22.9
95%CI	-	-26.9, -18.9
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-31
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)

2.7.3.3.2.1.2.3. ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験

前立腺容積の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-22）。ベースラインにおける前立腺容積の平均値は 53.6cc（ARIB3003 試験：プラセボ群）～56.3cc（ARIA3002 試験：本剤 0.5mg 群）であり、3 試験間において両投与群で類似していた。

表 2.7.3.3-22 前立腺容積の平均値（cc）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
ベースライン	(n=718)	(n=717)	(n=684)	(n=677)	(n=746)	(n=765)
平均値	54.7	53.9	53.7	56.3	53.6	54.6
標準偏差	23.39	23.60	20.82	24.46	21.28	23.77
1 ヵ月	(n=706)	(n=705)	-	-	-	-
平均値	53.2	49.8	-	-	-	-
標準偏差	23.22	22.98	-	-	-	-
3 ヵ月	-	-	(n=646)	(n=630)	-	-
平均値	-	-	53.7	48.1	-	-
標準偏差	-	-	22.32	22.76	-	-
6 ヵ月	(n=708)	(n=709)	(n=655)	(n=641)	(n=680)	(n=677)
平均値	53.4	43.8	54.0	46.3	50.7	42.4
標準偏差	24.39	20.34	23.83	22.59	22.57	19.89
12 ヵ月	(n=708)	(n=709)	(n=656)	(n=641)	(n=689)	(n=684)
平均値	54.5	42.1	54.4	44.5	51.8	40.8
標準偏差	25.68	20.13	24.48	22.32	24.19	19.32
24 ヵ月	(n=708)	(n=709)	(n=656)	(n=641)	(n=689)	(n=685)
平均値	55.8	41.3	55.4	43.5	52.4	40.2
標準偏差	27.03	19.97	25.86	22.24	25.09	20.50

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table20, 5.3.5.1.9/ref Table20, 5.3.5.1.10/ref Table20
LOCF

前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-23）。投与 12 ヵ月における前立腺容積の変化率は、ARIA3001 試験でプラセボ群

－2.0%、本剤 0.5mg 群－23.3%、ARIA3002 試験でプラセボ群－1.9%、本剤 0.5mg 群－22.9%、ARIB3003 試験でプラセボ群－6.1%、本剤 0.5mg 群－27.7%であり、すべての試験において本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な前立腺容積の減少が認められた（p<0.001）。

いずれの試験においても最初の測定ポイント（ARIA3001 試験：投与 1 ヵ月、ARIA3002 試験：投与 3 ヵ月、ARIB3003 試験：投与 6 ヵ月）から、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められ（p<0.001）、その減少は投与 24 ヵ月まで維持された（p<0.001）。

表 2.7.3.3-23　前立腺容積のベースラインからの変化率
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
1 ヵ月	(n=704)	(n=702)	-	-	-	-
平均値	-2.9	-8.6	-	-	-	-
群間差	-	-5.7	-	-	-	-
95%CI	-	-7.6, -3.7	-	-	-	-
p 値	-	<0.001	-	-	-	-
3 ヵ月	-	-	(n=645)	(n=630)	-	-
平均値	-	-	-1.9	-15.9	-	-
群間差	-	-	-	-14.1	-	-
95%CI	-	-	-	-15.9, -12.2	-	-
p 値	-	-	-	<0.001	-	-
6 ヵ月	(n=706)	(n=706)	(n=654)	(n=641)	(n=673)	(n=673)
平均値	-3.5	-20.1	-2.3	-19.7	-7.9	-24.8
群間差	-	-16.6	-	-17.4	-	-16.9
95%CI	-	-18.7, -14.5	-	-19.4, -15.4	-	-19.1, -14.7
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
12 ヵ月	(n=706)	(n=706)	(n=655)	(n=641)	(n=682)	(n=680)
平均値	-2.0	-23.3	-1.9	-22.9	-6.1	-27.7
群間差	-	-21.3	-	-21.0	-	-21.6
95%CI	-	-23.5, -19.1	-	-23.1, -18.9	-	-23.9, -19.3
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
24 ヵ月	(n=706)	(n=706)	(n=655)	(n=641)	(n=682)	(n=681)
平均値	0.1	-25.0	-1.0	-25.3	-5.7	-29.7
群間差	-	-25.1	-	-24.3	-	-24.0
95%CI	-	-27.5, -22.7	-	-26.7, -21.9	-	-26.5, -21.5
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table21, 5.3.5.1.9/ref Table21, 5.3.5.1.10/ref Table21
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)、複数の時期に対する閉検定手順を実施

以上より、本剤は用量依存的に前立腺容積を減少させ、本剤 0.5mg はプラセボに比し有意に前立腺容積を減少させることが確認された。また、海外で実施された第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）3 試験の結果も併せて考慮すると、本剤 0.5mg による前立腺容積の減少は長期間に渡り認められると考えられた。

2.7.3.3.2.1.3. Qmax

2.7.3.3.2.1.3.1. ARI20005 試験

Qmax の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-24）。ベースラインにおける Qmax の平均値は 10.9mL/sec（本剤 0.05mg 群）～11.5mL/sec（本剤 0.5mg 群）であった。

表 2.7.3.3-24 Qmax の平均値（mL/sec）：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
ベースライン	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	11.3	10.9	11.5	11.3
標準偏差	4.54	4.30	3.65	4.10
4 週	(n=57)	(n=54)	(n=54)	(n=54)
平均値	12.1	12.7	13.4	13.3
標準偏差	4.87	4.84	4.91	4.45
8 週	(n=64)	(n=65)	(n=62)	(n=63)
平均値	11.7	12.8	14.1	14.4
標準偏差	3.94	4.84	5.83	6.35
12 週	(n=66)	(n=65)	(n=65)	(n=63)
平均値	11.7	13.2	14.0	13.9
標準偏差	4.03	4.79	5.68	5.33
16 週	(n=68)	(n=65)	(n=65)	(n=65)
平均値	11.7	12.8	14.0	14.5
標準偏差	4.77	4.74	5.39	5.99
20 週	(n=69)	(n=65)	(n=67)	(n=66)
平均値	12.3	13.5	14.4	14.4
標準偏差	4.70	5.56	5.40	5.80
24 週	(n=70)	(n=65)	(n=69)	(n=67)
平均値	12.5	13.5	14.2	14.1
標準偏差	4.81	5.48	5.86	5.86

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-39
LOCF

Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-25）。投与 24 週における Qmax の変化量はプラセボ群で 1.4mL/sec、本剤 0.05mg 群で 2.6mL/sec、本剤 0.5mg 群で 2.8mL/sec、本剤 2.5mg 群で 3.0mL/sec であり、用量反応性が認められた。また、本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群において、プラセボ群に比し有意な Qmax の増加が認められた（$p \leq 0.047$）。

表 2.7.3.3-25 Qmax のベースラインからの変化量（mL/sec）：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
4 週	(n=57)	(n=54)	(n=54)	(n=54)
平均値	0.5	1.3	1.7	1.9
群間差	-	0.7	1.2	1.4
95%CI	-	-0.6, 2.1	-0.1, 2.6	0.1, 2.8
p 値	-	0.291	0.081	0.041
8 週	(n=64)	(n=65)	(n=62)	(n=63)
平均値	0.4	1.9	2.7	3.2
群間差	-	1.6	2.4	2.8
95%CI	-	0.1, 3.1	0.8, 3.9	1.3, 4.3
p 値	-	0.041	0.002	<0.001
12 週	(n=66)	(n=65)	(n=65)	(n=63)
平均値	0.4	2.4	2.7	2.7
群間差	-	2.0	2.4	2.4
95%CI	-	0.6, 3.5	0.9, 3.8	0.9, 3.8
p 値	-	0.007	0.001	0.002
16 週	(n=68)	(n=65)	(n=65)	(n=65)
平均値	0.3	1.8	2.6	3.3
群間差	-	1.4	2.2	3.0
95%CI	-	-0.0, 2.9	0.7, 3.7	1.5, 4.5
p 値	-	0.058	0.004	<0.001
20 週	(n=69)	(n=65)	(n=67)	(n=66)
平均値	1.0	2.5	3.0	3.2
群間差	-	1.5	2.0	2.2
95%CI	-	0.0, 3.1	0.5, 3.5	0.7, 3.8
p 値	-	0.048	0.010	0.004
24 週	(n=70)	(n=65)	(n=69)	(n=67)
平均値	1.4	2.6	2.8	3.0
群間差	-	1.2	1.5	1.7
95%CI	-	-0.2, 2.7	0.0, 2.9	0.2, 3.1
p 値	-	0.098	0.047	0.026

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-43
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)、複数の用量に対する閉検定手順を実施

2.7.3.3.2.1.3.2. ARI105326 試験

Qmax の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-26）。ベースラインにおける Qmax の平均値はプラセボ群、本剤 0.5mg 群ともに 11.2mL/sec であった。

表 2.7.3.3-26 Qmax の平均値（mL/sec）：ARI105326 試験（FAS）

	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)
ベースライン	(n=181)	(n=184)
平均値	11.2	11.2
標準偏差	4.41	4.13
12 週	(n=177)	(n=177)
平均値	11.4	12.5
標準偏差	4.45	5.39
24 週	(n=179)	(n=183)
平均値	11.8	12.7
標準偏差	4.86	5.39
36 週	(n=179)	(n=183)
平均値	12.1	13.4
標準偏差	4.97	5.66
52 週	(n=179)	(n=183)
平均値	11.9	13.4
標準偏差	4.82	5.75

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-63
LOCF

Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-27）。投与 52 週における Qmax の変化量はプラセボ群で 0.7mL/sec、本剤 0.5mg 群で 2.2mL/sec であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な Qmax の増加が認められた（$p<0.001$）。投与 12 週、投与 36 週および投与 52 週において有意差が認められたが（$p\leq0.007$）、本試験では評価時期の多重性を考慮した閉検定手順を実施していないため、これらの結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.3.3-27 Qmax のベースラインからの変化量（mL/sec）：ARI105326 試験（FAS）

	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)
12 週	(n=177)	(n=177)
平均値	0.2	1.3
群間差	-	1.1
95%CI	-	0.3, 2.0
p 値	-	0.007
24 週	(n=179)	(n=183)
平均値	0.8	1.7
群間差	-	0.9
95%CI	-	-0.0, 1.8
p 値	-	0.061
36 週	(n=179)	(n=183)
平均値	0.9	2.2
群間差	-	1.3
95%CI	-	0.4, 2.2
p 値	-	0.005
52 週	(n=179)	(n=183)
平均値	0.7	2.2
群間差	-	1.6
95%CI	-	0.7, 2.5
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-65
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)

Qmax の改善（ベースラインから≥3mL/sec、≥30%の改善）が認められた被験者の割合を以下に示す（表 2.7.3.3-28）。投与 52 週において、Qmax の改善が認められた被験者の割合はプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で有意に大きかった。

表 2.7.3.3-28 Qmax の改善が認められた被験者の割合：ARI105326 試験（FAS）

	改善が認められた被験者の割合（%）		
	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)	p 値
12 週			
≥3mL/sec	28/177 (16%)	49/177 (28%)	0.006
≥30%	24/177 (14%)	51/177 (29%)	<0.001
24 週			
≥3mL/sec	45/179 (25%)	57/183 (31%)	0.201
≥30%	46/179 (26%)	55/183 (30%)	0.349
36 週			
≥3mL/sec	48/179 (27%)	73/183 (40%)	0.008
≥30%	46/179 (26%)	71/183 (39%)	0.008
52 週			
≥3mL/sec	44/179 (25%)	70/183 (38%)	0.005
≥30%	41/179 (23%)	63/183 (34%)	0.015

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-67, 7-68
LOCF
p 値 (vs プラセボ、クラスターを共変量とした Mantel-Haenszel 検定)

2.7.3.3.2.1.3.3. ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験

Qmax の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-29）。ベースラインにおける Qmax の平均値は 9.9mL/sec（ARIB3003 試験：プラセボ群）～10.8mL/sec（ARIA3001 試験：プラセボ群）であり、3 試験間において両投与群で類似していた。

表 2.7.3.3-29 Qmax の平均値（mL/sec）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
ベースライン	(n=709)	(n=709)	(n=672)	(n=662)	(n=734)	(n=754)
平均値	10.8	10.2	10.4	10.0	9.9	10.1
標準偏差	3.93	3.81	3.31	3.25	3.56	3.34
1 ヵ月	(n=676)	(n=686)	(n=647)	(n=629)	(n=695)	(n=712)
平均値	11.2	11.0	10.9	10.9	10.6	11.2
標準偏差	4.50	4.18	4.00	4.04	3.92	4.36
3 ヵ月	(n=702)	(n=703)	(n=664)	(n=651)	(n=726)	(n=743)
平均値	11.2	11.4	11.0	11.3	10.7	11.8
標準偏差	4.75	4.43	4.21	4.40	4.21	5.00
6 ヵ月	(n=703)	(n=706)	(n=667)	(n=653)	(n=731)	(n=744)
平均値	11.3	11.4	11.0	11.4	10.8	11.7
標準偏差	4.62	4.44	4.47	4.25	4.51	4.66
12 ヵ月	(n=703)	(n=706)	(n=669)	(n=653)	(n=733)	(n=745)
平均値	11.2	11.8	11.2	11.8	10.6	12.0
標準偏差	4.37	4.81	4.71	4.61	4.32	4.88
18 ヵ月	(n=703)	(n=706)	(n=669)	(n=653)	(n=733)	(n=745)
平均値	11.2	11.9	10.9	11.8	10.7	12.1
標準偏差	4.76	4.77	4.27	5.01	4.31	5.03
24 ヵ月	(n=703)	(n=706)	(n=669)	(n=653)	(n=733)	(n=745)
平均値	11.2	12.1	10.9	12.0	10.6	12.2
標準偏差	4.86	5.50	4.64	5.36	4.33	5.09

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table28, 5.3.5.1.9/ref Table28, 5.3.5.1.10/ref Table24
LOCF

Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-30）。投与 12 ヵ月における Qmax の変化量は、ARIA3001 試験でプラセボ群 0.6mL/sec、本剤 0.5mg 群 1.3mL/sec、ARIA3002 試験でプラセボ群 0.9mL/sec、本剤 0.5mg 群 1.7mL/sec、ARIB3003 試験でプラセボ群 0.7mL/sec、本剤 0.5mg 群 1.7mL/sec であり、すべての試験において本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な Qmax の増加が認められた（$p<0.001$）。

ARIB3003 試験では、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し投与 1 ヵ月から有意な Qmax の増加が認められ（$p=0.003$）、ARIA3001 試験および ARIA3002 試験では投与 3 ヵ月から有意な Qmax の増加が認められた（$p\leq0.017$）。

表 2.7.3.3-30 Qmax のベースラインからの変化量（mL/sec）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
1 ヵ月	(n=676)	(n=686)	(n=647)	(n=629)	(n=695)	(n=712)
平均値	0.5	0.7	0.6	0.8	0.5	1.0
群間差	-	0.2	-	0.1	-	0.5
95%CI	-	-0.2, 0.5	-	-0.2, 0.5	-	0.2, 0.9
p 値	-	0.31	-	0.47	-	0.003
3 ヵ月	(n=702)	(n=703)	(n=664)	(n=651)	(n=726)	(n=743)
平均値	0.6	1.1	0.7	1.2	0.6	1.6
群間差	-	0.5	-	0.5	-	0.9
95%CI	-	0.1, 0.8	-	0.2, 0.9	-	0.6, 1.3
p 値	-	0.017	-	0.006	-	<0.001
6 ヵ月	(n=703)	(n=706)	(n=667)	(n=653)	(n=731)	(n=744)
平均値	0.7	1.1	0.7	1.2	0.7	1.5
群間差	-	0.4	-	0.5	-	0.8
95%CI	-	0.0, 0.7	-	0.1, 0.9	-	0.5, 1.2
p 値	-	0.041	-	0.024	-	<0.001
12 ヵ月	(n=703)	(n=706)	(n=669)	(n=653)	(n=733)	(n=745)
平均値	0.6	1.3	0.9	1.7	0.7	1.7
群間差	-	0.7	-	0.8	-	1.0
95%CI	-	0.3, 1.1	-	0.4, 1.2	-	0.6, 1.4
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
18 ヵ月	(n=703)	(n=706)	(n=669)	(n=653)	(n=733)	(n=745)
平均値	0.7	1.5	0.7	1.6	0.8	1.9
群間差	-	0.8	-	0.9	-	1.1
95%CI	-	0.4, 1.2	-	0.5, 1.4	-	0.7, 1.5
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
24 ヵ月	(n=703)	(n=706)	(n=669)	(n=653)	(n=733)	(n=745)
平均値	0.7	1.6	0.7	1.8	0.8	1.9
群間差	-	1.0	-	1.1	-	1.2
95%CI	-	0.5, 1.4	-	0.7, 1.6	-	0.7, 1.6
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001

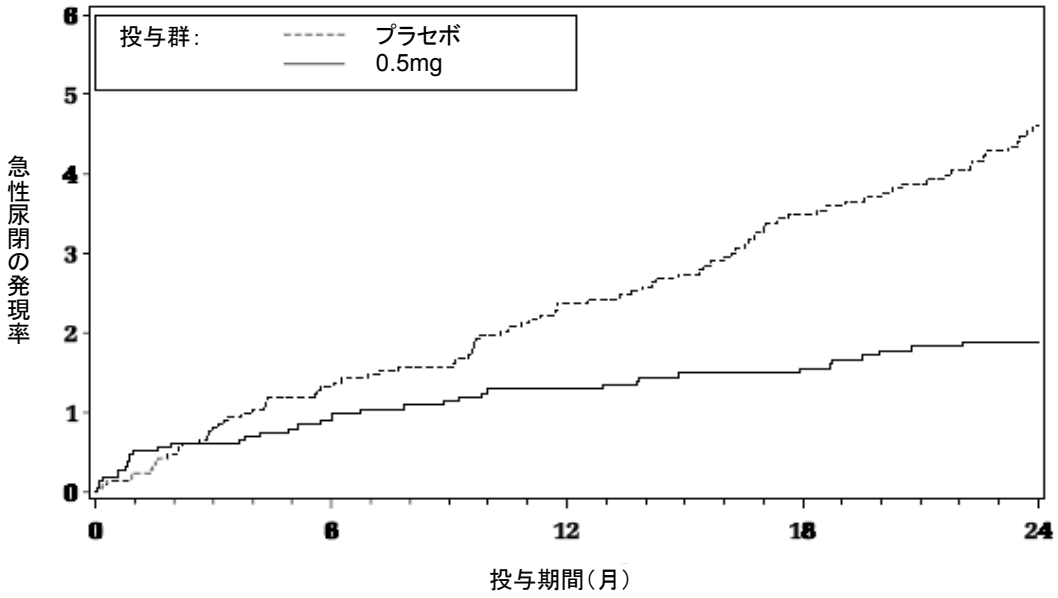
Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table29, 5.3.5.1.9/ref Table29, 5.3.5.1.10/ref Table25
調整済み平均値、LOCF
p 値 (vs プラセボ、一般線形モデルによる t 検定)、複数の時期に対する閉検定手順を実施

以上より、本剤は用量依存的に Qmax を増加させ、本剤 0.5mg はプラセボに比し有意に Qmax を増加させることが確認された。また、海外で実施された第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）3 試験の結果も併せて考慮すると、本剤 0.5mg は投与 12 週（3 ヵ月）頃から Qmax を改善させ、その効果は長期間に渡り認められると考えられた。

2.7.3.3.2.1.4. 急性尿閉

2.7.3.3.2.1.4.1. ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

24 ヵ月の投与期間中に急性尿閉を発現した被験者について以下に示す（図 2.7.3.3-1、表 2.7.3.3-31）。24 ヵ月の投与期間を通して、本剤 0.5mg はプラセボに比し急性尿閉のリスクを 57%減少させた（p<0.001）。0 ヵ月～6 ヵ月、6 ヵ月～12 ヵ月、12 ヵ月～18 ヵ月および 18 ヵ月～24 ヵ月のいずれの期間においても、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し急性尿閉を発現した被験者が少なかった。



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

Source Data : 5.3.5.3.1 Figure1

図 2.7.3.3-1 急性尿閉の発現率（Kaplan-Meier 法）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

表 2.7.3.3-31 急性尿閉発現までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	0 ヵ月-6 ヵ月	6 ヵ月-12 ヵ月	12 ヵ月-18 ヵ月	18 ヵ月-24 ヵ月
プラセボ (N=2158)				
イベント数	28	21	21	20
被験者数	2158	2039	1919	1793
0.5mg (N=2167)				
イベント数	19	8	4	8
被験者数	2167	2052	1928	1827
p 値	<0.001			
相対リスク (95%CI)	0.43 (0.29 : 0.62)			
リスク減少率 (95%CI)	57% (38 : 71)			

Source Data : 5.3.5.3.1 Table4
p 値 (vs プラセボ、試験で層別化した Log-rank 検定)
相対リスク (vs プラセボ、試験で層別化した Cox proportional hazards モデル)

急性尿閉の要約を以下に示す（表 2.7.3.3-32）。急性尿閉の発現率はプラセボ群で 4.2%（90 例）、本剤 0.5mg 群で 1.8%（39 例）であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意に低かった（p<0.001）。

表 2.7.3.3-32 急性尿閉の要約
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
急性尿閉の発現例数 (発現率)	90 (4.2%)	39 (1.8%)
p 値	-	<0.001
複数回急性尿閉を発現した被験者数	24 (1.1%)	6 (<1%)
2 回	19 (<1%)	5 (<1%)
3 回	5 (<1%)	0
4 回以上	0	1 (<1%)

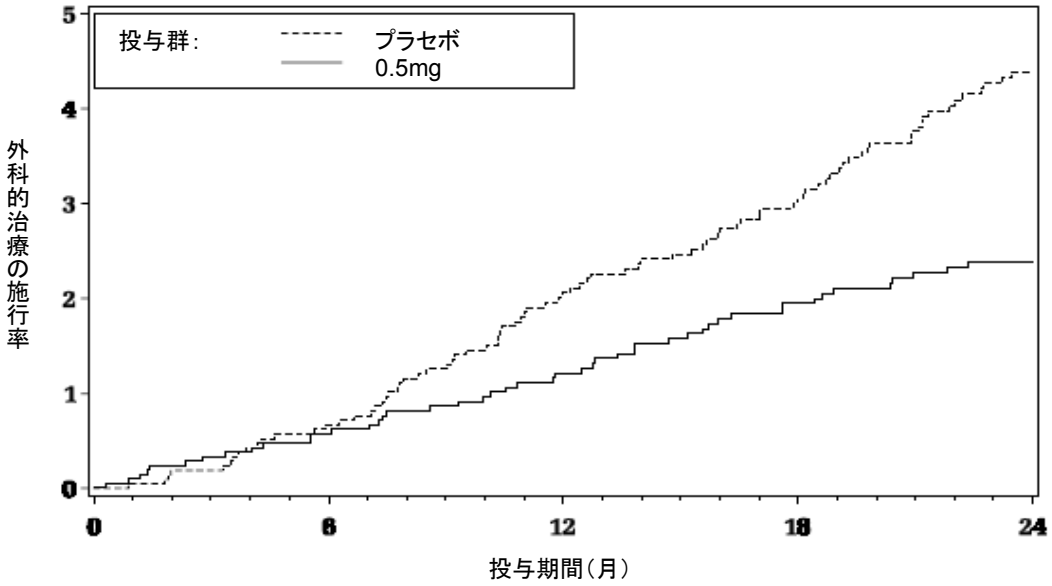
Source Data : 5.3.5.3.1 Table5
p 値 (vs プラセボ、試験で層別化した Mantel-Haenszel 検定)

以上より、本剤 0.5mg はプラセボに比し急性尿閉のリスクを減少させることが確認された。α_1 受容体遮断薬に関して、急性尿閉のリスク減少効果は認められていないことから、機能的閉塞ではなく、肥大した前立腺を縮小させることによる機械的閉塞の緩和がリスク減少に寄与すると考えられた。

2.7.3.3.2.1.5. 外科的治療

2.7.3.3.2.1.5.1. ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

24 ヵ月の投与期間中に施行された前立腺肥大症に関連した外科的治療について以下に示す（図 2.7.3.3-2、表 2.7.3.3-33）。24 ヵ月の投与期間を通して、本剤 0.5mg はプラセボに比し前立腺肥大症に関連した外科的治療のリスクを 48%減少させた（p<0.001）。6 ヵ月～12 ヵ月、12 ヵ月～18 ヵ月および 18 ヵ月～24 ヵ月の期間において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し外科的治療を施行した被験者が少なかった。



プラセボ				
イベント数 (累積)	13	40	59	89
被験者数	2158	2057	1944	1823
0.5mg				
イベント数 (累積)	12	25	39	47
被験者数	2167	2064	1944	1846

Source Data : 5.3.5.3.1 Figure2

図 2.7.3.3-2 前立腺肥大症に関連した外科的治療の施行率（Kaplan-Meier 法）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

表 2.7.3.3-33 前立腺肥大症に関連した外科的治療施行までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	0 カ月-6 カ月	6 カ月-12 カ月	12 カ月-18 カ月	18 カ月-24 カ月
プラセボ (N=2158)				
イベント数	13	27	19	30
被験者数	2158	2057	1944	1823
0.5mg (N=2167)				
イベント数	12	13	14	8
被験者数	2167	2064	1944	1846
p 値	<0.001			
相対リスク (95%CI)	0.52 (0.37 : 0.74)			
リスク減少率 (95%CI)	48% (26 : 63)			

Source Data : 5.3.5.3.1 Table7
p 値 (vs プラセボ、試験で層別化した Log-rank 検定)
相対リスク (vs プラセボ、試験で層別化した Cox proportional hazards モデル)

前立腺肥大症に関連した外科的治療の要約を以下に示す（表 2.7.3.3-34）。外科的治療の施行率はプラセボ群で 4.1%（89 例）、本剤 0.5mg 群で 2.2%（47 例）であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意に低かった（p<0.001）。

表 2.7.3.3-34 前立腺肥大症に関連した外科的治療の要約
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
外科的治療の施行例数 (施行率)	89 (4.1%)	47 (2.2%)
p 値	-	<0.001
複数回外科的治療を施行された被験者数	0	3 (<1%)
2 回	0	2 (<1%)
3 回	0	1 (<1%)
4 回以上	0	0

Source Data : 5.3.5.3.1 Table8
p 値 (vs プラセボ、試験で層別化した Mantel-Haenszel 検定)

以上より、本剤 0.5mg はプラセボに比し前立腺肥大症に関連した外科的治療の必要性を減少させることが確認された。α_1 受容体遮断薬に関して、外科的治療のリスク減少効果は認められていないことから、機能的閉塞ではなく、肥大した前立腺を縮小させることによる機械的閉塞の緩和がリスク減少に寄与すると考えられた。

2.7.3.3.2.1.6. DHT

2.7.3.3.2.1.6.1. ARI20005 試験

血清中 DHT 濃度の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-35）。ベースラインにおける血清中 DHT 濃度の平均値は 468.1pg/mL（本剤 0.05mg 群）～528.3pg/mL（本剤 2.5mg 群）であった。

表 2.7.3.3-35 血清中 DHT 濃度の平均値（pg/mL）：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
ベースライン	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	469.0	468.1	517.4	528.3
標準偏差	232.04	187.09	240.34	237.81
2 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	448.5	184.8	60.2	59.7
標準偏差	199.02	75.54	27.07	92.65
4 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	469.5	148.4	54.3	45.0
標準偏差	174.12	61.62	29.30	66.40
8 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	454.5	133.9	60.7	43.6
標準偏差	219.71	59.65	87.56	42.15
12 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	454.4	124.5	44.9	41.5
標準偏差	225.71	49.85	43.81	40.43
16 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	476.1	134.8	46.3	54.9
標準偏差	202.56	74.67	37.59	85.11
20 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	480.6	139.5	46.7	57.3
標準偏差	206.96	71.17	23.61	100.77
24 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	476.6	145.5	49.8	62.5
標準偏差	195.58	72.39	21.54	101.22

Source Data : 5.3.5.1.1 表 15-9
LOCF

血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-36）。投与 24 週における血清中 DHT 濃度の変化率はプラセボ群で 1.4%、本剤 0.05mg 群で－69.2%、本剤 0.5mg 群で－89.7%、本剤 2.5mg 群で－89.7%であり、用量反応性が認められた。本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群において、血清中 DHT 濃度は投与 2 週には約 90%減少し、その減少は投与 24 週まで維持された。

表 2.7.3.3-36 血清中 DHT 濃度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)
2 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-7.9	-61.4	-87.5	-90.9
群間差	-	-53.5	-79.6	-83.0
95%CI	-	-66.2, -40.7	-91.5, -67.6	-94.8, -71.1
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
4 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	2.8	-69.0	-89.1	-92.5
群間差	-	-71.8	-92.0	-95.3
95%CI	-	-84.3, -59.3	-104.0, -79.9	-107.4, -83.3
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
8 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-3.9	-72.7	-89.7	-92.6
群間差	-	-68.8	-85.8	-88.7
95%CI	-	-82.4, -55.2	-99.0, -72.6	-101.8, -75.5
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
12 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-9.6	-73.5	-91.6	-92.5
群間差	-	-63.9	-82.0	-82.9
95%CI	-	-77.3, -50.5	-94.9, -69.0	-95.8, -69.9
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
16 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	4.2	-72.2	-90.8	-91.5
群間差	-	-76.4	-95.1	-95.7
95%CI	-	-89.0, -63.8	-107.3, -82.8	-108.0, -83.5
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
20 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	4.2	-70.8	-90.5	-91.3
群間差	-	-74.9	-94.7	-95.4
95%CI	-	-87.9, -62.0	-107.2, -82.1	-108.0, -82.9
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001
24 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	1.4	-69.2	-89.7	-89.7
群間差	-	-70.6	-91.1	-91.1
95%CI	-	-83.1, -58.2	-103.1, -79.1	-103.1, -79.1
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.1 表 15-19
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)、複数の用量に対する閉検定手順を実施

2.7.3.3.2.1.6.2. ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験

血清中 DHT 濃度の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-37）。ベースラインにおける血清中 DHT 濃度の平均値は 387.3pg/mL（ARIA3002 試験：プラセボ群）～456.9pg/mL（ARIA3001 試験：プラセボ群）であり、ARIA3001 試験のプラセボ群および ARIA3002 試験の本剤 0.5mg 群でやや高かった。

表 2.7.3.3-37 血清中 DHT 濃度の平均値（pg/mL）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（PDP）

	ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
ベースライン	(n=65)	(n=65)	(n=64)	(n=63)	(n=64)	(n=62)
平均値	456.9	427.9	387.3	444.7	388.5	399.5
標準偏差	201.03	192.19	180.17	209.38	139.36	191.08
1 ヵ月	(n=64)	(n=62)	(n=63)	(n=60)	(n=63)	(n=57)
平均値	535.0	42.9	430.6	51.2	440.2	45.2
標準偏差	245.03	30.48	180.45	89.74	157.24	44.12
3 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=65)	(n=63)	(n=64)	(n=63)
平均値	545.6	39.6	449.5	46.5	431.5	38.3
標準偏差	256.58	35.99	197.00	75.84	153.36	44.76
6 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=65)	(n=63)	(n=64)	(n=63)
平均値	525.9	33.5	437.3	43.2	424.9	41.3
標準偏差	245.52	35.71	214.79	100.44	165.57	76.87
12 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=65)	(n=63)	(n=64)	(n=65)
平均値	472.0	36.6	408.3	37.4	411.7	40.1
標準偏差	196.22	68.70	177.72	63.30	157.81	71.62
18 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=65)	(n=63)	(n=65)	(n=65)
平均値	480.8	38.6	420.3	42.2	403.5	44.5
標準偏差	202.85	70.86	191.66	71.94	144.65	80.81
24 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=65)	(n=63)	(n=65)	(n=65)
平均値	520.2	45.1	416.5	53.5	405.1	58.0
標準偏差	277.68	79.56	176.70	112.55	151.25	149.98

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Supporting Table94, 5.3.5.1.9/ref Supporting Table94, 5.3.5.1.10/ref Supporting Table76
LOCF

血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-38）。投与 12 ヵ月における血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率（調整済み平均値）はプラセボ群で 4.5%（ARIA3002 試験）～6.4%（ARIB3003 試験）、本剤 0.5mg 群で－94.2%（ARIA3001 試験）～－93.0%（ARIB3003 試験）であり、すべての試験において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた。投与 24 ヵ月においても同様の結果が認められた。

表 2.7.3.3-38 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（PDP）

	ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
1 ヵ月	(n=64)	(n=62)	(n=63)	(n=58)	(n=63)	(n=56)
平均値	17.1	-90.6	9.8	-90.1	14.9	-90.1
群間差	-	-108	-	-99.9	-	-105
95%CI	-	-120, -95.9	-	-110, -89.7	-	-117, -93.0
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
3 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=64)	(n=61)	(n=64)	(n=62)
平均値	19.0	-91.8	15.8	-91.7	12.0	-92.1
群間差	-	-111	-	-107	-	-104
95%CI	-	-125, -96.5	-	-120, -94.5	-	-117, -91.0
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
6 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=64)	(n=61)	(n=64)	(n=62)
平均値	12.7	-93.2	10.8	-92.9	10.1	-92.7
群間差	-	-106	-	-104	-	-103
95%CI	-	-119, -92.4	-	-117, -90.0	-	-116, -89.6
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
12 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=64)	(n=61)	(n=64)	(n=62)
平均値	5.7	-94.2	4.5	-93.3	6.4	-93.0
群間差	-	-99.8	-	-97.8	-	-99.4
95%CI	-	-114, -85.2	-	-110, -85.2	-	-113, -85.7
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
18 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=64)	(n=61)	(n=64)	(n=62)
平均値	7.2	-94.0	7.6	-93.2	6.3	-93.0
群間差	-	-101	-	-101	-	-99.3
95%CI	-	-117, -85.7	-	-116, -85.1	-	-113, -85.9
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
24 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=64)	(n=61)	(n=64)	(n=62)
平均値	8.2	-93.4	6.8	-92.4	5.9	-92.5
群間差	-	-102	-	-99.2	-	-98.4
95%CI	-	-120, -83.1	-	-115, -83.1	-	-110, -86.4
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Supporting Table97, 5.3.5.1.9/ref Supporting Table97, 5.3.5.1.10/ref Supporting Table79
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)、複数の時期に対する閉検定手順を実施

以上より、本剤は用量依存的に血清中 DHT 濃度を減少させ、本剤 0.5mg 以上の投与により、DHT は 2 週間以内に約 90%減少することが確認された。また、海外で実施された第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）3 試験の結果も併せて考慮すると、本剤 0.5mg による DHT 抑制効果は長期間に渡り認められると考えられた。

2.7.3.3.2.1.7. テストステロン

2.7.3.3.2.1.7.1. ARI20005 試験

血清中テストステロン濃度の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-39）。ベースラインにおける血清中テストステロン濃度の平均値は 4833.6pg/mL（本剤 0.05mg 群）～5225.8pg/mL（本剤 2.5mg 群）であった。

表 2.7.3.3-39 血清中テストステロン濃度の平均値（pg/mL）：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
ベースライン	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	4887.3	4833.6	5189.0	5225.8
標準偏差	2102.00	1767.83	1913.23	1696.46
2 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	4735.4	5327.3	5897.9	5759.9
標準偏差	1664.90	1771.35	2267.49	1755.99
4 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	5001.3	5575.4	5869.0	5834.9
標準偏差	1846.16	1982.98	2344.31	1870.06
8 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	4892.4	5671.6	5890.9	5653.9
標準偏差	2215.91	2518.73	2239.84	1734.58
12 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	4909.4	5338.8	5729.7	6222.8
標準偏差	2347.32	1971.68	1980.17	2450.82
16 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	4829.4	5326.3	5724.6	5990.3
標準偏差	1693.76	1839.74	1870.33	1927.14
20 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	4905.0	5352.4	5971.6	5984.0
標準偏差	1966.60	1762.04	2114.53	1830.03
24 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	5133.9	5516.3	6137.6	6166.4
標準偏差	2200.90	1897.36	2289.99	1616.84

Source Data : 5.3.5.1.1 表 15-24
LOCF

血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-40）。投与 24 週における血清中テストステロン濃度の変化率はプラセボ群で 3.1%、本剤 0.05mg 群で 11.6%、本剤 0.5mg 群で 18.8%、本剤 2.5mg 群で 21.1%であり、本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群でプラセボ群に比し有意な増加が認められた（$p \leq 0.001$）。

表 2.7.3.3-40 血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率

：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
2 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-3.9	8.9	14.5	12.7
群間差	-	12.8	18.3	16.6
95%CI	-	3.1, 22.5	8.5, 28.1	6.7, 26.4
p 値	-	0.009	<0.001	0.001
4 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	1.4	12.6	11.7	12.1
群間差	-	11.2	10.3	10.7
95%CI	-	1.7, 20.7	0.9, 19.6	1.2, 20.2
p 値	-	0.020	0.031	0.027
8 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-2.6	13.4	12.3	9.1
群間差	-	16.0	14.9	11.7
95%CI	-	6.3, 25.8	5.3, 24.4	2.2, 21.3
p 値	-	0.001	0.002	0.016
12 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-2.4	7.7	12.1	18.5
群間差	-	10.1	14.6	20.9
95%CI	-	-0.1, 20.3	4.3, 24.9	10.1, 31.7
p 値	-	0.051	0.005	<0.001
16 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-1.3	8.1	12.6	16.1
群間差	-	9.4	13.9	17.4
95%CI	-	0.1, 18.7	4.5, 23.3	7.7, 27.1
p 値	-	0.047	0.004	<0.001
20 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	-1.4	9.0	15.9	16.0
群間差	-	10.4	17.3	17.4
95%CI	-	1.6, 19.2	8.3, 26.3	8.2, 26.6
p 値	-	0.020	<0.001	<0.001
24 週	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	3.1	11.6	18.8	21.1
群間差	-	8.5	15.7	18.0
95%CI	-	-1.0, 18.0	6.1, 25.4	8.1, 28.0
p 値	-	0.077	0.001	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.1 表 15-32

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)、複数の用量に対する閉検定手順を実施

2.7.3.3.2.1.7.2. ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験

血清中テストステロン濃度の平均値を以下に示す（表 2.7.3.3-41）。ベースラインにおける血清中テストステロン濃度の平均値は 3615.3pg/mL（ARIB3003 試験：プラセボ群）～4332.9pg/mL（ARIA3001 試験：プラセボ群）であり、ARIA3001 試験の本剤 0.5mg 群および ARIB3003 試験のプラセボ群でやや低かった。

表 2.7.3.3-41 血清中テストステロン濃度の平均値（pg/mL）：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（PDP）

	ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
ベースライン	(n=65)	(n=65)	(n=64)	(n=63)	(n=64)	(n=62)
平均値	4332.9	3837.8	4013.3	4195.1	3615.3	4001.5
標準偏差	1483.0	1367.6	1410.5	1535.0	1062.6	1598.4
1 ヵ月	(n=64)	(n=62)	(n=62)	(n=60)	(n=63)	(n=57)
平均値	4606.7	4672.9	3993.1	4904.5	3971.9	5047.7
標準偏差	1635.3	1686.7	1320.3	1842.2	1343.2	2019.8
3 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=65)	(n=63)	(n=64)	(n=63)
平均値	4790.5	4637.7	4132.9	4899.8	3917.7	4906.3
標準偏差	1841.6	1641.4	1610.1	1917.2	1130.3	1873.2
6 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=65)	(n=63)	(n=64)	(n=63)
平均値	4698.6	4760.3	4050.2	5100.5	3946.6	4829.7
標準偏差	1888.5	1746.5	1567.1	1774.9	1707.2	1742.8
12 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=65)	(n=63)	(n=64)	(n=65)
平均値	4482.9	4510.9	4018.0	5109.2	3865.6	4878.4
標準偏差	1528.4	1521.8	1439.2	1900.3	1575.3	2002.6
18 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=65)	(n=63)	(n=65)	(n=65)
平均値	4456.3	4459.4	3974.0	4801.7	3933.4	4955.8
標準偏差	1472.8	1505.3	1352.9	1854.1	1595.5	2135.3
24 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=65)	(n=63)	(n=65)	(n=65)
平均値	4704.3	4500.2	4077.2	4914.8	3842.3	4841.8
標準偏差	1670.7	1515.5	1442.8	1855.6	1488.1	1961.8

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Supporting Table107, 5.3.5.1.9/ref Supporting Table107, 5.3.5.1.10/ref Supporting Table89
LOCF

血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率（調整済み平均値）を以下に示す（表 2.7.3.3-42）。投与 12 ヵ月における血清中テストステロン濃度の変化率は、プラセボ群で－0.8%（ARIA3002 試験）～5.1%（ARIA3001 試験）、本剤 0.5mg 群で 15.9%（ARIA3001 試験）～19.7%（ARIA3002 試験）であり、すべての試験において本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な増加が認められた（p≤0.037）。

ARIA3002 試験および ARIB3003 試験では、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し投与 1 ヵ月から投与 24 ヵ月まで血清中テストステロン濃度の有意な増加が認められた（p≤0.028）。一方、ARIA3001 試験では、投与 1 ヵ月、投与 6 ヵ月および投与 12 ヵ月において投与群間に有意差が認められたが、投与 3 ヵ月、投与 18 ヵ月および投与 24 ヵ月では有意差が認められなかったことから、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.3.3-42 血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（PDP）

	ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
1 ヵ月	(n=64)	(n=62)	(n=62)	(n=58)	(n=63)	(n=56)
平均値	7.5	20.6	-1.2	14.6	6.8	25.8
群間差	-	13.1	-	15.8	-	19.0
95%CI	-	3.7, 22.6	-	7.6, 23.9	-	7.7, 30.3
p 値	-	0.007	-	<0.001	-	0.001
3 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=64)	(n=61)	(n=64)	(n=62)
平均値	10.2	19.7	2.2	13.8	6.9	23.3
群間差	-	9.5	-	11.6	-	16.3
95%CI	-	-0.5, 19.5	-	1.2, 22.0	-	6.3, 26.3
p 値	-	0.061	-	0.028	-	0.001
6 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=64)	(n=61)	(n=64)	(n=62)
平均値	7.4	22.4	0.2	20.8	5.0	22.6
群間差	-	15.0	-	20.6	-	17.7
95%CI	-	4.1, 25.9	-	10.3, 31.0	-	6.5, 28.8
p 値	-	0.007	-	<0.001	-	0.002
12 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=64)	(n=61)	(n=64)	(n=62)
平均値	5.1	15.9	-0.8	19.7	3.6	18.3
群間差	-	10.8	-	20.4	-	14.8
95%CI	-	0.6, 21.0	-	10.6, 30.2	-	3.2, 26.3
p 値	-	0.037	-	<0.001	-	0.012
18 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=64)	(n=61)	(n=64)	(n=62)
平均値	5.6	14.7	-1.3	11.9	6.1	21.8
群間差	-	9.2	-	13.2	-	15.7
95%CI	-	-0.5, 18.9	-	3.2, 23.1	-	4.7, 26.8
p 値	-	0.063	-	0.009	-	0.005
24 ヵ月	(n=65)	(n=65)	(n=64)	(n=61)	(n=64)	(n=62)
平均値	10.6	15.8	1.0	15.6	4.5	20.2
群間差	-	5.2	-	14.6	-	15.6
95%CI	-	-5.7, 16.1	-	4.7, 24.5	-	5.6, 25.7
p 値	-	0.35	-	0.004	-	0.002

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Supporting Table110, 5.3.5.1.9/ref Supporting Table110, 5.3.5.1.10/ref Supporting Table92
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)、複数の時期に対する閉検定手順を実施

以上より、本剤 0.5mg は血清中テストステロン濃度を軽度に増加させることが確認された。

2.7.3.3.2.2. 海外データの利用に関する検討

欧米のガイドラインでは複数の大規模臨床試験によるエビデンスに基づき、5α 還元酵素阻害薬は急性尿閉および外科的治療のリスクを減少させることが記されている[AUA practice guidelines committee, 2003; Madersbacher, 2004]。前立腺肥大は急性尿閉や外科的治療の危険因子であり、本剤による急性尿閉および外科的治療のリスク減少には、前立腺容積の持続的減少が寄与している。本邦における推奨用量（0.5mg/日）は海外と同様であり、本剤 0.5mg は前立腺容積を有意に減少させたことから、日本人においても急性尿閉および外科的治療に対する有効性が期待できると考えた。急性尿閉および外科的治療に関する海外データの利用にあたり、国内外の疾患、医療環境および臨床成績などの要因を検討した結果を以下に示した。

1）疾患（前立腺肥大症）

前立腺肥大症は下部尿路症状を伴う高齢者によく見られる疾患の一つである。前立腺肥大と下部尿路症状の関係は複雑であり、本疾患を単一的に定義することはできないが、日米欧のガイドラインにおいて、前立腺肥大症は本質的に一致していると考えられる[大島, 2001; AUA practice guidelines committee, 2003; Madersbacher, 2004]。

診断においては IPSS を用いた自覚症状の評価がなされる。各ガイドラインにおいて推奨されている評価項目は、病歴、身体所見（直腸診を含む）、下部尿路症状および PSA などであり、前立腺肥大症の診断方法についても日米欧でほぼ一致していると考えられる。

本疾患を単一的に定義することはできないため、幾つかの定義に基づき、日本人と欧米人の前立腺肥大症の発現率が比較されている。剖検による病理学的な前立腺肥大症の発現率について、塚本らは日本人および欧米人のいずれにおいても年齢に伴い増加すると報告している[Tsukamoto, 1997]。さらに、IPSS>7、前立腺容積>20cc、Qmax<10mL/sec を臨床的前立腺肥大症と定義した結果、日本人および米国人のいずれにおいても年齢に伴う増加が認められている[Tsukamoto, 1997]。また、Boyle らは各国の一般住民を対象とし、IPSS>7 の下部尿路症状の発現率を調査した結果、国ごとにばらつきはあるものの、下部尿路症状を有する住民はいずれの国においても年齢に伴い増加したと報告している[Boyle, 2001]。

日本人と欧米人のいずれにおいても、前立腺重量および前立腺容積は年齢に伴い増加するが、日本人は米国人に比べ前立腺容積が小さいとの報告がある[Masumori, 1996]。また、血清中 DHT 濃度あるいは血清中テストステロン濃度／血清中 DHT 濃度比について、日本人と欧米人で差異があるとの報告が存在するが、一貫した結論は得られていない。

2）前立腺肥大症の治療

治療方針選択のアルゴリズムは各ガイドラインで類似しており、IPSS のスコアにより症状の重症度を判断し、排尿機能や前立腺形態の評価などを行い、患者と相談の上、総合的に治療方針（経過観察、薬物療法、低侵襲性手術、手術）が決定される。

薬物療法に関して、α_1受容体遮断薬が第一選択薬として世界的に使用されている。抗アンドロゲン薬は本邦で使用されているが、海外では使用されていない。また、5α還元酵素阻害薬は本邦では未承認であるが、欧米を始め、中国、韓国および台湾などのアジア諸国でも使用されている。これらの差異はあるものの、日本と欧米のいずれにおいても、平滑筋の過剰収縮による機能的閉塞および前立腺肥大による機械的閉塞に対する治療を基本として行っていることから、実質的に治療薬について大きな差異はないと考えられる。

3）デュタステリドの薬物動態および薬力学

745-01 試験は、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）の単回投与を行った国内第 I 相試験であった。745-01 試験と類似した海外第 I 相試験（ARIA1004 試験）を比較した結果、本剤を単回投与した際の薬物動態（血中濃度）および薬力学（血清中 DHT 濃度の変化率）に関して、日本人と欧米人で大きな差異はないと考えられた（2.7.2.3.2.1 参照）。

ARI20005 試験は、前立腺肥大症患者を対象としてプラセボまたは本剤（0.05mg、0.5mg、2.5mg）の 24 週間投与を行った国内第Ⅱ相試験であった。ARI20005 試験と類似した海外第Ⅱ相試験（ARIA2001 試験）を比較した結果、本剤 0.05mg、本剤 0.5mg および本剤 2.5mg を 24 週間反復投与した際の血清中薬物濃度の推移および投与 24 週（定常状態）における用量ごとの血清中薬物濃度は両試験間で類似していた（2.7.2.3.2.2 参照）。また、投与 24 週（定常状態）における血清中 DHT 濃度の変化率は、いずれの試験においても本剤 0.05mg の投与では最大反応に達せず、本剤 0.5mg および本剤 2.5mg の投与により最大反応（約－90%）に達すると考えられた（2.7.2.3.2.2 参照）。

本剤の薬物動態特性は非線形であり、被験者間の血清中薬物濃度のばらつきが大きい。しかしながら、定常状態における血清中薬物濃度と血清中 DHT 濃度の変化率の分布は両試験で類似しており、いずれの試験においても本剤 0.5mg 以上の 24 週間反復投与において得られる血清中薬物濃度により、DHT はほぼ完全に抑制されると考えられた（2.7.2.3.2.2 参照）。

4）デュタステリドの有効性

国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）および海外第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）において、本剤 0.5mg はプラセボに比し、有意に前立腺容積を減少させ、IPSS および Qmax を改善させた。本剤 0.5mg の前立腺容積に対する有効性は国内外で類似しており、IPSS および Qmax に対する有効性も国内外で一貫して認められた（表 2.7.3.3-43）。

表 2.7.3.3-43　国内外第Ⅲ相試験の結果の比較

	ARI105326		ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
前立腺容積 (cc)								
52 週 (12 ヵ月)	(n=180)	(n=183)	(n=706)	(n=706)	(n=655)	(n=641)	(n=682)	(n=680)
変化率	-10.8	-33.8	-2.0	-23.3	-1.9	-22.9	-6.1	-27.7
群間差	-	-22.9	-	-21.3	-	-21.0	-	-21.6
95%CI	-	-26.9, -18.9	-	-23.5, -19.1	-	-23.1, -18.9	-	-23.9, -19.3
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
IPSS								
52 週 (12 ヵ月)	(n=181)	(n=184)	(n=709)	(n=705)	(n=671)	(n=665)	(n=743)	(n=752)
変化量	-3.7	-5.3	-2.0	-3.0	-1.2	-2.7	-2.9	-4.1
群間差	-	-1.6	-	-1.1	-	-1.5	-	-1.2
95%CI	-	-2.7, -0.5	-	-1.7, -0.4	-	-2.1, -0.9	-	-1.8, -0.5
p 値	-	0.003	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001
Qmax (mL/sec)								
52 週 (12 ヵ月)	(n=179)	(n=183)	(n=703)	(n=706)	(n=669)	(n=653)	(n=733)	(n=745)
変化量	0.7	2.2	0.6	1.3	0.9	1.7	0.7	1.7
群間差	-	1.6	-	0.7	-	0.8	-	1.0
95%CI	-	0.7, 2.5	-	0.3, 1.1	-	0.4, 1.2	-	0.6, 1.4
p 値	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-3, 7-31, 7-65, 5.3.5.1.8/ref Table16, 21, 29, 5.3.5.1.9/ref Table16, 21, 29, 5.3.5.1.10/ref Table16, 21, 25
調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

これらの検討より、前立腺の大きさに関する民族差が示唆されたが、ベースラインの前立腺容積を含めた様々な患者の背景因子にかかわらず急性尿閉や外科的治療に対する本剤0.5mgの有効性が認められている（2.7.3.3.3参照）。

以上より、本剤による急性尿閉および外科的治療のリスク減少には前立腺容積の持続的減少が寄与しており、本剤0.5mgの前立腺を縮小させる作用は国内外で同様であると考えられたこと、本剤0.5mgは様々な患者の背景因子にかかわらず急性尿閉および外科的治療のリスク減少を示したことから、前立腺の大きさなどに関する民族差を勘案しても海外第Ⅲ相試験における急性尿閉および外科的治療の併合解析結果を本申請概要で利用することは可能であると判断した。

2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1. IPSS

1）塩酸タムスロシン使用別

ARI20005試験およびARI105326試験では、塩酸タムスロシン使用患者と非使用患者のいずれも組入れ可能とした。すなわち、塩酸タムスロシン使用患者については、「塩酸タムスロシンによる治療を4週間以上継続して受けており、治療期間（ARI20005試験では追跡期間）終了時まで用法・用量を変更しないこと」、塩酸タムスロシン非使用患者については、「塩酸タムスロシンによる治療を4週間以内に受けておらず、治療期間（ARI20005試験では追跡期間）終了時まで塩酸タムスロシンを使用しないこと」とした。これらの試験では、塩酸タムスロシン使用患者と非使用患者の層別評価を可能とするため、層別割付けが行われた。

ARI20005試験およびARI105326試験について、塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）のIPSSの平均値およびベースラインからの変化量を以下に示す（表2.7.3.3-44、表2.7.3.3-45）。IPSSのベースラインからの変化量（調整済み平均値）に関して、ARI105326試験では両部分集団で同程度の群間差であったが、ARI20005試験では塩酸タムスロシン非使用の部分集団で使用の部分集団に比し、プラセボ群と本剤0.5mg群の群間差が大きかった。しかしながら、いずれの部分集団においても、プラセボ群に比べ本剤0.5mg群で一貫してIPSSの減少が認められた。

表 2.7.3.3-44 塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）の IPSS の平均値およびベースラインからの変化量：ARI20005 試験（FAS）

	塩酸タムスロシン使用				塩酸タムスロシン非使用			
	プラセボ (N=45)	0.05mg (N=45)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=44)	プラセボ (N=25)	0.05mg (N=22)	0.5mg (N=24)	2.5mg (N=23)
ベースライン	(n=45)	(n=45)	(n=46)	(n=44)	(n=25)	(n=22)	(n=24)	(n=23)
平均値	15.3	16.4	14.1	15.8	17.0	18.2	15.5	15.2
標準偏差	6.30	7.32	5.59	6.23	6.35	4.69	5.78	5.50
24 週	(n=45)	(n=45)	(n=46)	(n=44)	(n=25)	(n=22)	(n=24)	(n=23)
平均値	10.9	11.3	8.5	8.6	13.2	9.5	9.1	9.1
標準偏差	7.53	7.73	5.54	4.45	6.64	4.97	5.96	4.66
変化量*[1]	-4.4	-4.7	-6.1	-6.9	-4.2	-8.1	-7.3	-7.1
群間差*[1]	-	-0.3	-1.7	-2.6	-	-3.9	-3.1	-2.9
95%CI*[1]	-	-2.5, 1.9	-3.9, 0.4	-4.8, -0.4	-	-6.8, -0.9	-6.0, -0.2	-5.8, -0.0

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-25, 14-29
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

表 2.7.3.3-45 塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）の IPSS の平均値およびベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	塩酸タムスロシン使用		塩酸タムスロシン非使用	
	プラセボ (N=116)	0.5mg (N=117)	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=67)
ベースライン	(n=116)	(n=117)	(n=65)	(n=67)
平均値	15.7	16.7	16.4	16.4
標準偏差	6.23	6.60	5.63	6.54
52 週	(n=116)	(n=117)	(n=65)	(n=67)
平均値	12.4	11.4	12.2	10.6
標準偏差	6.39	6.76	6.23	6.94
変化量*[1]	-3.4	-5.1	-4.0	-5.8
群間差*[1]	-	-1.7	-	-1.7
95%CI*[1]	-	-3.0, -0.4	-	-3.7, 0.3

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-7, 7-8, 7-17, 7-18
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

2）ベースラインの前立腺容積別

ARI105326 試験について、ベースラインの前立腺容積別（<40cc、≥40cc）の IPSS の平均値およびベースラインからの変化量を以下に示す（表 2.7.3.3-46）。IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）に関して、前立腺容積≥40cc の部分集団で<40cc の部分集団に比し、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差が大きかった。しかしながら、いずれの部分集団においても、プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群で一貫して IPSS の減少が認められた。

表 2.7.3.3-46 前立腺容積別（<40cc、>=40cc）の IPSS の平均値およびベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	前立腺容積<40cc		前立腺容積>=40cc	
	プラセボ (N=64)	0.5mg (N=65)	プラセボ (N=117)	0.5mg (N=119)
ベースライン	(n=64)	(n=65)	(n=117)	(n=119)
平均値	15.3	15.2	16.3	17.3
標準偏差	5.93	5.68	6.05	6.90
52 週	(n=64)	(n=65)	(n=117)	(n=119)
平均値	11.7	10.7	12.7	11.3
標準偏差	5.92	6.42	6.53	7.05
変化量*[1]	-3.5	-4.4	-3.6	-5.8
群間差*[1]	-	-0.9	-	-2.2
95%CI*[1]	-	-2.8, 1.0	-	-3.5, -0.8

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-9, 7-10, 7-19, 7-20
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

3）ベースラインの PSA 別

ARI105326 試験について、ベースラインの PSA 別（<3ng/mL、≥3ng/mL）の IPSS の平均値およびベースラインからの変化量を以下に示す（表 2.7.3.3-47）。IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）に関して、PSA≥3ng/mL の部分集団で<3ng/mL の部分集団に比し、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差が大きかった。しかしながら、いずれの部分集団においても、プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群で一貫して IPSS の減少が認められた。

表 2.7.3.3-47 PSA 別（<3ng/mL、>=3ng/mL）の IPSS の平均値およびベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	PSA<3ng/mL		PSA>=3ng/mL	
	プラセボ (N=87)	0.5mg (N=88)	プラセボ (N=94)	0.5mg (N=96)
ベースライン	(n=87)	(n=88)	(n=94)	(n=96)
平均値	15.8	16.1	16.1	17.0
標準偏差	5.97	6.14	6.08	6.93
52 週	(n=87)	(n=88)	(n=94)	(n=96)
平均値	11.9	10.8	12.8	11.4
標準偏差	5.92	6.52	6.67	7.12
変化量*[1]	-4.0	-5.3	-3.2	-5.2
群間差*[1]	-	-1.3	-	-2.0
95%CI*[1]	-	-2.8, 0.2	-	-3.6, -0.4

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-15, 7-16, 7-25, 7-26
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

4）ベースラインの IPSS 別

ARI105326 試験について、ベースラインの IPSS 別（<20、≥20）の IPSS の平均値およびベースラインからの変化量を以下に示す（表 2.7.3.3-48）。IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）に関して、IPSS<20 の部分集団で≥20 の部分集団に比し、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差が大きかった。しかしながら、いずれの部分集団においても、プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群で一貫して IPSS の減少が認められた。

表 2.7.3.3-48 IPSS 別（<20、>=20）の IPSS の平均値
およびベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	IPSS<20		IPSS>=20	
	プラセボ (N=131)	0.5mg (N=133)	プラセボ (N=50)	0.5mg (N=51)
ベースライン	(n=131)	(n=133)	(n=50)	(n=51)
平均値	13.0	13.2	23.8	25.3
標準偏差	3.49	3.46	3.70	4.30
52 週	(n=131)	(n=133)	(n=50)	(n=51)
平均値	10.8	8.8	16.4	17.0
標準偏差	5.15	4.94	7.34	7.56
変化量*[1]	-2.1	-4.2	-7.8	-8.4
群間差*[1]	-	-2.1	-	-0.5
95%CI*[1]	-	-3.2, -1.0	-	-3.3, 2.3

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-13, 7-14, 7-23, 7-24
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

5）年齢別

ARI105326 試験について、年齢別（<65 歳、≥65 歳）の IPSS の平均値およびベースラインからの変化量を以下に示す（表 2.7.3.3-49）。IPSS のベースラインからの変化量（調整済み平均値）に関して、年齢<65 歳の部分集団で≥65 歳の部分集団に比し、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差が大きかった。しかしながら、いずれの部分集団においても、プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群で一貫して IPSS の減少が認められた。

表 2.7.3.3-49 年齢別（<65 歳、>=65 歳）の IPSS の平均値
およびベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	年齢<65 歳		年齢>=65 歳	
	プラセボ (N=57)	0.5mg (N=59)	プラセボ (N=124)	0.5mg (N=125)
ベースライン	(n=57)	(n=59)	(n=124)	(n=125)
平均値	17.0	17.4	15.5	16.2
標準偏差	6.29	7.22	5.84	6.22
52 週	(n=57)	(n=59)	(n=124)	(n=125)
平均値	13.6	11.6	11.8	10.9
標準偏差	5.97	7.80	6.42	6.33
変化量*[1]	-3.3	-5.8	-3.8	-5.2
群間差*[1]	-	-2.5	-	-1.3
95%CI*[1]	-	-4.6, -0.3	-	-2.6, -0.0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-11, 7-12, 7-21, 7-22
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

2.7.3.3.3.2. 前立腺容積

1）塩酸タムスロシン使用別

ARI20005 試験および ARI105326 試験について、塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）の前立腺容積の平均値およびベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.3.3-50、表 2.7.3.3-51）。前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）に関して、いずれの試験においてもプラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差は両部分集団で同程度であった。

表 2.7.3.3-50 塩酸タムスロシン別（使用、非使用）の前立腺容積の平均値（cc）およびベースラインからの変化率：ARI20005 試験（FAS）

	塩酸タムスロシン使用				塩酸タムスロシン非使用			
	プラセボ (N=45)	0.05mg (N=45)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=44)	プラセボ (N=25)	0.05mg (N=22)	0.5mg (N=24)	2.5mg (N=23)
ベースライン	(n=45)	(n=45)	(n=46)	(n=44)	(n=25)	(n=22)	(n=24)	(n=23)
平均値	44.5	46.2	46.6	42.5	47.8	40.7	43.2	38.2
標準偏差	13.93	14.20	16.09	15.79	28.58	13.84	13.35	7.40
24 週	(n=45)	(n=45)	(n=46)	(n=44)	(n=25)	(n=22)	(n=24)	(n=23)
平均値	40.5	39.0	35.7	31.6	44.9	35.6	32.3	29.0
標準偏差	13.66	14.68	16.45	13.00	30.73	14.86	10.38	9.29
変化率*[1]	-11.9	-19.3	-27.4	-27.9	-6.2	-12.8	-24.5	-24.5
群間差*[1]	-	-7.4	-15.5	-16.0	-	-6.7	-18.3	-18.3
95%CI*[1]	-	-14.6, -0.2	-22.4, -8.6	-22.9, -9.1	-	-15.6, 2.3	-26.5, -10.1	-26.7, -9.9

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-3, 14-7
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

表 2.7.3.3-51 塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）の前立腺容積の平均値（cc）およびベースラインからの変化率：ARI105326 試験（FAS）

	塩酸タムスロシン使用		塩酸タムスロシン非使用	
	プラセボ (N=116)	0.5mg (N=117)	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=67)
ベースライン	(n=116)	(n=117)	(n=65)	(n=67)
平均値	51.7	52.6	45.2	46.0
標準偏差	18.73	21.15	13.05	16.45
52 週	(n=115)	(n=117)	(n=65)	(n=66)
平均値	47.6	37.9	39.5	30.3
標準偏差	18.05	21.06	14.81	13.64
変化率*[1]	-8.3	-32.1	-14.1	-36.1
群間差*[1]	-	-23.7	-	-22.0
95%CI*[1]	-	-28.5, -19.0	-	-29.3, -14.7

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-33, 7-34, 7-53, 7-54
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

2）ベースラインの前立腺容積別

ARI105326 試験について、ベースラインの前立腺容積別（<40cc、≥40cc）の前立腺容積の平均値およびベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.3.3-52）。前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）に関して、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差は両部分集団で同程度であった。

表 2.7.3.3-52 前立腺容積別（<40cc、>=40cc）の前立腺容積の平均値（cc）およびベースラインからの変化率：ARI105326 試験（FAS）

	前立腺容積<40cc		前立腺容積>=40cc	
	プラセボ (N=64)	0.5mg (N=65)	プラセボ (N=117)	0.5mg (N=119)
ベースライン	(n=64)	(n=65)	(n=117)	(n=119)
平均値	34.8	35.1	57.4	58.4
標準偏差	3.01	2.90	16.45	20.22
52 週	(n=64)	(n=64)	(n=116)	(n=119)
平均値	31.5	23.7	52.0	41.3
標準偏差	7.48	6.76	16.99	20.61
変化率*[1]	-11.8	-35.7	-10.3	-33.0
群間差*[1]	-	-23.9	-	-22.7
95%CI*[1]	-	-30.3, -17.5	-	-27.9, -17.5

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-35, 7-36, 7-55, 7-56
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

3）ベースラインの PSA 別

ARI105326 試験について、ベースラインの PSA 別（<3ng/mL、≥3ng/mL）の前立腺容積の平均値およびベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.3.3-53）。前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）に関して、PSA≥3ng/mL の部分集団で<3ng/mL の部分集団に比し、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差がやや大きかった。しかしながら、いずれの部分集団においても、プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群で一貫して前立腺容積の減少が認められた。

表 2.7.3.3-53 PSA 別（<3ng/mL、>=3ng/mL）の前立腺容積の平均値（cc）およびベースラインからの変化率：ARI105326 試験（FAS）

	PSA<3ng/mL		PSA>=3ng/mL	
	プラセボ (N=87)	0.5mg (N=88)	プラセボ (N=94)	0.5mg (N=96)
ベースライン	(n=87)	(n=88)	(n=94)	(n=96)
平均値	43.4	43.2	54.9	56.6
標準偏差	12.58	10.95	18.94	23.63
52 週	(n=87)	(n=87)	(n=93)	(n=96)
平均値	38.1	29.7	50.9	40.1
標準偏差	14.26	10.72	17.77	23.20
変化量*[1]	-15.4	-33.9	-7.0	-33.7
群間差*[1]	-	-18.5	-	-26.7
95%CI*[1]	-	-23.6, -13.4	-	-32.7, -20.6

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-41, 7-42, 7-61, 7-62
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

4）ベースラインの IPSS 別

ARI105326 試験について、ベースラインの IPSS 別（<20、≥20）の前立腺容積の平均値およびベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.3.3-54）。前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）に関して、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差は両部分集団で同程度であった。

表 2.7.3.3-54 IPSS 別（<20、>=20）の前立腺容積の平均値（cc）およびベースラインからの変化率：ARI105326 試験（FAS）

	IPSS<20		IPSS>=20	
	プラセボ (N=131)	0.5mg (N=133)	プラセボ (N=50)	0.5mg (N=51)
ベースライン	(n=131)	(n=133)	(n=50)	(n=51)
平均値	48.4	48.0	51.8	55.9
標準偏差	15.13	17.17	21.58	24.69
52 週	(n=131)	(n=132)	(n=49)	(n=51)
平均値	44.6	32.9	45.0	40.9
標準偏差	16.90	15.26	18.70	25.74
変化率*[1]	-10.7	-34.4	-10.5	-32.8
群間差*[1]	-	-23.8	-	-22.4
95%CI*[1]	-	-28.6, -18.9	-	-29.7, -15.1

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-39, 7-40, 7-59, 7-60
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

5）年齢別

ARI105326 試験について、年齢別（<65 歳、≥65 歳）の前立腺容積の平均値およびベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.3.3-55）。前立腺容積のベースラインからの変化率（調整済み平均値）に関して、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差は両部分集団で同程度であった。

表 2.7.3.3-55 年齢別（<65 歳、>=65 歳）の前立腺容積の平均値（cc）およびベースラインからの変化率：ARI105326 試験（FAS）

	年齢<65 歳		年齢>=65 歳	
	プラセボ (N=57)	0.5mg (N=59)	プラセボ (N=124)	0.5mg (N=125)
ベースライン	(n=57)	(n=59)	(n=124)	(n=125)
平均値	44.2	48.5	51.7	51.0
標準偏差	12.90	15.86	18.36	21.41
52 週	(n=57)	(n=59)	(n=123)	(n=124)
平均値	40.9	33.7	46.4	35.8
標準偏差	13.44	15.14	18.69	20.65
変化率*[1]	-8.6	-34.2	-12.4	-34.1
群間差*[1]	-	-25.6	-	-21.7
95%CI*[1]	-	-32.2, -19.0	-	-26.7, -16.7

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-37, 7-38, 7-57, 7-58
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

2.7.3.3.3.3. Qmax

1）塩酸タムスロシン使用別

ARI20005 試験および ARI105326 試験について、塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）の Qmax の平均値およびベースラインからの変化量を以下に示す（表 2.7.3.3-56、表 2.7.3.3-57）。Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）に関して、ARI20005 試験では塩酸タムスロシン非使用の部分集団で、ARI105326 試験では塩酸タムスロシン使用の部分集団で、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差が大きかった。しかしながら、いずれの部分集団においても、プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群で一貫して Qmax の増加が認められた。

表 2.7.3.3-56 塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）の Qmax の平均値（mL/sec）およびベースラインからの変化量：ARI20005 試験（FAS）

	塩酸タムスロシン使用				塩酸タムスロシン非使用			
	プラセボ (N=45)	0.05mg (N=45)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=44)	プラセボ (N=25)	0.05mg (N=22)	0.5mg (N=24)	2.5mg (N=23)
ベースライン	(n=45)	(n=45)	(n=46)	(n=44)	(n=25)	(n=22)	(n=24)	(n=23)
平均値	10.8	9.8	11.3	11.4	12.1	13.0	11.9	11.0
標準偏差	4.61	3.63	3.89	4.28	4.39	4.82	3.18	3.81
24 週	(n=45)	(n=44)	(n=45)	(n=44)	(n=25)	(n=21)	(n=24)	(n=23)
平均値	12.3	11.8	13.6	13.9	12.9	17.0	15.4	14.5
標準偏差	5.29	4.71	5.48	6.25	3.84	5.39	6.49	5.17
変化量*[1]	1.6	1.9	2.4	2.8	1.1	4.3	3.6	3.3
群間差*[1]	-	0.3	0.8	1.2	-	3.2	2.5	2.2
95%CI*[1]	-	-1.5, 2.1	-1.0, 2.6	-0.6, 3.0	-	0.6, 5.9	-0.1, 5.0	-0.3, -4.8

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-41, 14-45
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

表 2.7.3.3-57 塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）の Qmax の平均値（mL/sec）およびベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	塩酸タムスロシン使用		塩酸タムスロシン非使用	
	プラセボ (N=116)	0.5mg (N=117)	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=67)
ベースライン	(n=116)	(n=117)	(n=65)	(n=67)
平均値	10.5	10.9	12.3	11.6
標準偏差	4.49	4.33	4.06	3.75
52 週	(n=114)	(n=116)	(n=65)	(n=67)
平均値	11.1	13.1	13.2	14.1
標準偏差	4.78	5.45	4.62	6.23
変化量*[1]	0.6	2.3	1.2	2.4
群間差*[1]	-	1.7	-	1.2
95%CI*[1]	-	0.8, 2.6	-	-0.5, 3.0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-69, 7-70, 7-79, 7-80
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

2）ベースラインの前立腺容積別

ARI105326 試験について、ベースラインの前立腺容積別（<40cc、≥40cc）の Qmax の平均値およびベースラインからの変化量を以下に示す（表 2.7.3.3-58）。Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）に関して、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差は両部分集団で同程度であった。

表 2.7.3.3-58 前立腺容積別（<40cc、>=40cc）の Qmax の平均値（mL/sec）およびベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	前立腺容積<40cc		前立腺容積>=40cc	
	プラセボ (N=64)	0.5mg (N=65)	プラセボ (N=117)	0.5mg (N=119)
ベースライン	(n=64)	(n=65)	(n=117)	(n=119)
平均値	11.0	10.9	11.3	11.3
標準偏差	3.37	3.75	4.90	4.34
52 週	(n=64)	(n=65)	(n=115)	(n=118)
平均値	11.7	13.3	11.9	13.5
標準偏差	3.83	6.72	5.31	5.17
変化量*[1]	1.0	2.5	0.5	2.1
群間差*[1]	-	1.5	-	1.6
95%CI*[1]	-	-0.2, 3.2	-	0.6, 2.6

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-71, 7-72, 7-81, 7-82
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

3）ベースラインの PSA 別

ARI105326 試験について、ベースラインの PSA 別（<3ng/mL、≥3ng/mL）の Qmax の平均値およびベースラインからの変化量を以下に示す（表 2.7.3.3-59）。Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）に関して、PSA≥3ng/mL の部分集団で<3ng/mL の部分集団に比し、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差が大きかった。しかしながら、いずれの部分集団においても、プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群で一貫して Qmax の増加が認められた。

表 2.7.3.3-59 PSA 別（<3ng/mL、>=3ng/mL）の Qmax の平均値（mL/sec）およびベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	PSA<3ng/mL		PSA>=3ng/mL	
	プラセボ (N=87)	0.5mg (N=88)	プラセボ (N=94)	0.5mg (N=96)
ベースライン	(n=87)	(n=88)	(n=94)	(n=96)
平均値	11.8	11.7	10.6	10.7
標準偏差	4.80	4.35	3.96	3.87
52 週	(n=86)	(n=87)	(n=93)	(n=96)
平均値	12.8	13.2	11.0	13.6
標準偏差	5.02	5.83	4.46	5.70
変化量*[1]	0.9	1.4	0.3	2.9
群間差*[1]	-	0.5	-	2.6
95%CI*[1]	-	-0.8, 1.8	-	1.4, 3.8

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-77, 7-78, 7-87, 7-88
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

4）ベースラインの IPSS 別

ARI105326 試験について、ベースラインの IPSS 別（<20、≥20）の Qmax の平均値およびベースラインからの変化量を以下に示す（表 2.7.3.3-60）。Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）に関して、IPSS≥20 の部分集団で<20 の部分集団に比し、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差が大きかった。しかしながら、いずれの部分集団においても、プラセボ群に比べ本剤 0.5mg 群で一貫して Qmax の増加が認められた。

表 2.7.3.3-60 IPSS 別（<20、>=20）の Qmax の平均値（mL/sec）およびベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	IPSS<20		IPSS>=20	
	プラセボ (N=131)	0.5mg (N=133)	プラセボ (N=50)	0.5mg (N=51)
ベースライン	(n=131)	(n=133)	(n=50)	(n=51)
平均値	11.2	11.7	11.1	10.0
標準偏差	4.35	4.01	4.60	4.23
52 週	(n=130)	(n=133)	(n=49)	(n=50)
平均値	11.9	13.5	11.7	13.3
標準偏差	4.61	5.60	5.39	6.18
変化量*[1]	0.6	1.8	0.8	3.4
群間差*[1]	-	1.2	-	2.6
95%CI*[1]	-	0.2, 2.3	-	1.0, 4.3

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-75, 7-76, 7-85, 7-86
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

5）年齢別

ARI105326 試験について、年齢別（<65 歳、≥65 歳）の Qmax の平均値およびベースラインからの変化量を以下に示す（表 2.7.3.3-61）。Qmax のベースラインからの変化量（調整済み平均値）に関して、プラセボ群と本剤 0.5mg 群の群間差は両部分集団で同程度であった。

表 2.7.3.3-61 年齢別（<65 歳、>=65 歳）の Qmax の平均値（mL/sec）およびベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	年齢<65 歳		年齢>=65 歳	
	プラセボ (N=57)	0.5mg (N=59)	プラセボ (N=124)	0.5mg (N=125)
ベースライン	(n=57)	(n=59)	(n=124)	(n=125)
平均値	11.0	11.3	11.3	11.1
標準偏差	3.79	4.18	4.68	4.12
52 週	(n=56)	(n=58)	(n=123)	(n=125)
平均値	11.4	13.3	12.1	13.5
標準偏差	4.07	4.71	5.13	6.19
変化量*[1]	0.3	2.1	0.8	2.3
群間差*[1]	-	1.8	-	1.5
95%CI*[1]	-	0.5, 3.1	-	0.3, 2.7

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-73, 7-74, 7-83, 7-84
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

2.7.3.3.3.4. 急性尿閉

1）ベースラインの前立腺容積別

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合）について、ベースラインの前立腺容積別（<40cc、≥40cc）の急性尿閉発現までの期間を以下に示す（表 2.7.3.3-62）。前立腺容積≥40cc の部分集団で急性尿閉の頻度が高かったが、いずれの部分集団においてもプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で一貫して急性尿閉のリスク減少が認められた。

表 2.7.3.3-62 前立腺容積別（<40cc、>=40cc）の急性尿閉発現までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	前立腺容積<40cc		前立腺容積>=40cc	
	プラセボ (N=602)	0.5mg (N=621)	プラセボ (N=1546)	0.5mg (N=1538)
初回の急性尿閉までの期間（イベント数 / 被験者数）				
0ヵ月-6ヵ月	3/602	2/621	25/1546	15/1538
6ヵ月-12ヵ月	3/564	0/582	18/1465	8/1464
12ヵ月-18ヵ月	2/533	0/548	19/1377	4/1375
18ヵ月-24ヵ月	5/501	0/513	15/1284	8/1311
頻度	13/602 (2.2%)	2/621 (<1%)	77/1546 (5.0%)	35/1538 (2.3%)
相対リスク (95%CI)	-	0.15 (0.03 : 0.67)	-	0.45 (0.30 : 0.67)
リスク減少率 (95%CI)	-	85% (33 : 97)	-	55% (33 : 70)

Source Data : 5.3.5.3.1 Supporting Table15
相対リスク (vs プラセボ、Cox proportional hazards モデル)

2）ベースラインの PSA 別

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合）について、ベースラインの PSA 別（<3ng/mL、≥3ng/mL）の急性尿閉発現までの期間を以下に示す（表 2.7.3.3-63）。PSA≥3ng/mL の部分集団で急性尿閉の頻度が高かったが、いずれの部分集団においてもプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で一貫して急性尿閉のリスク減少が認められた。

表 2.7.3.3-63 PSA 別（<3ng/mL、>=3ng/mL）の急性尿閉発現までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	PSA<3ng/mL		PSA>=3ng/mL	
	プラセボ (N=862)	0.5mg (N=886)	プラセボ (N=1296)	0.5mg (N=1278)
初回の急性尿閉までの期間（イベント数 / 被験者数）				
0ヵ月-6ヵ月	5/862	2/886	23/1296	17/1278
6ヵ月-12ヵ月	4/818	2/836	17/1221	6/1213
12ヵ月-18ヵ月	2/779	1/785	19/1140	3/1140
18ヵ月-24ヵ月	3/741	2/744	17/1052	6/1081
頻度	14/862 (1.6%)	7/886 (<1%)	76/1296 (5.9%)	32/1278 (2.5%)
相対リスク (95%CI)	-	0.49 (0.20 : 1.22)	-	0.42 (0.28 : 0.63)
リスク減少率 (95%CI)	-	51% (-22 : 80)	-	58% (37 : 72)

Source Data : 5.3.5.3.1 Supporting Table17
相対リスク (vs プラセボ、Cox proportional hazards モデル)

3）年齢別

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合）について、年齢別（<65 歳、≥65 歳）の急性尿閉発現までの期間を以下に示す（表 2.7.3.3-64）。いずれの部分集団においてもプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で一貫して急性尿閉のリスク減少が認められた。

表 2.7.3.3-64 年齢別（<65 歳、>=65 歳）の急性尿閉発現までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	年齢<65 歳		年齢>=65 歳	
	プラセボ (N=889)	0.5mg (N=865)	プラセボ (N=1269)	0.5mg (N=1302)
初回の急性尿閉までの期間（イベント数 / 被験者数）				
0 ヵ月-6 ヵ月	10/889	6/865	18/1269	13/1302
6 ヵ月-12 ヵ月	8/840	1/814	13/1199	7/1238
12 ヵ月-18 ヵ月	5/787	2/758	16/1132	2/1170
18 ヵ月-24 ヵ月	7/733	3/711	13/1060	5/1116
頻度	30/889 (3.4%)	12/865 (1.4%)	60/1269 (4.7%)	27/1302 (2.1%)
相対リスク (95%CI)	-	0.41 (0.21 : 0.80)	-	0.43 (0.27 : 0.67)
リスク減少率 (95%CI)	-	59% (20 : 79)	-	57% (33 : 73)

Source Data : 5.3.5.3.1 Supporting Table19
相対リスク (vs プラセボ、Cox proportional hazards モデル)

4）人種別

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合）について、人種別（白人、白人以外）の急性尿閉発現までの期間を以下に示す（表 2.7.3.3-65）。いずれの部分集団においてもプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で一貫して急性尿閉のリスク減少が認められた。

表 2.7.3.3-65 人種別（白人、白人以外）の急性尿閉発現までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	白人		白人以外	
	プラセボ (N=1986)	0.5mg (N=1975)	プラセボ (N=172)	0.5mg (N=192)
初回の急性尿閉までの期間（イベント数 / 被験者数）				
0 ヵ月-6 ヵ月	24/1986	17/1975	4/172	2/192
6 ヵ月-12 ヵ月	21/1881	8/1871	0/158	0/181
12 ヵ月-18 ヵ月	19/1775	4/1753	2/144	0/175
18 ヵ月-24 ヵ月	18/1659	8/1665	2/134	0/162
頻度	82/1986 (4.1%)	37/1975 (1.9%)	8/172 (4.7%)	2/192 (1.0%)
相対リスク (95%CI)	-	0.45 (0.31 : 0.67)	-	0.22 (0.05 : 1.03)
リスク減少率 (95%CI)	-	55% (33 : 69)	-	78% (-3 : 95)

Source Data : 5.3.5.3.1 Supporting Table23
相対リスク (vs プラセボ、Cox proportional hazards モデル)

5）α受容体遮断薬使用歴別

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合）について、α受容体遮断薬使用歴別（有、無）の急性尿閉発現までの期間を以下に示す（表 2.7.3.3-66）。いずれの部分集団においてもプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で一貫して急性尿閉のリスク減少が認められた。

表 2.7.3.3-66 αα受容体遮断薬使用歴別（有、無）の急性尿閉発現までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	αα受容体遮断薬使用歴 有		αα受容体遮断薬使用歴 無	
	プラセボ (N=642)	0.5mg (N=627)	プラセボ (N=1516)	0.5mg (N=1540)
初回の急性尿閉までの期間（イベント数 / 被験者数）				
0 ヵ月-6 ヵ月	13/642	6/627	15/1516	13/1540
6 ヵ月-12 ヵ月	7/602	2/593	14/1437	6/1459
12 ヵ月-18 ヵ月	9/557	2/557	12/1362	2/1371
18 ヵ月-24 ヵ月	3/523	3/528	17/1270	5/1299
頻度	32/642 (5.0%)	13/627 (2.1%)	58/1516 (3.8%)	26/1540 (1.7%)
相対リスク (95%CI)	-	0.41 (0.22 : 0.78)	-	0.45 (0.28 : 0.71)
リスク減少率 (95%CI)	-	59% (22 : 78)	-	55% (29 : 72)

Source Data : 5.3.5.3.1 Supporting Table25
相対リスク (vs プラセボ、Cox proportional hazards モデル)

6）国別

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合）について、国別（米国、米国以外）の急性尿閉発現までの期間を以下に示す（表 2.7.3.3-67）。いずれの部分集団においてもプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で一貫して急性尿閉のリスク減少が認められた。

表 2.7.3.3-67 国別（米国、米国以外）の急性尿閉発現までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	米国		米国以外	
	プラセボ (N=1635)	0.5mg (N=1630)	プラセボ (N=523)	0.5mg (N=537)
初回の急性尿閉までの期間（イベント数 / 被験者数）				
0 ヵ月-6 ヵ月	20/1635	13/1630	8/523	6/537
6 ヵ月-12 ヵ月	14/1546	5/1547	7/493	3/505
12 ヵ月-18 ヵ月	12/1459	4/1445	9/460	0/483
18 ヵ月-24 ヵ月	16/1369	7/1368	4/424	1/459
頻度	62/1635 (3.8%)	29/1630 (1.8%)	28/523 (5.4%)	10/537 (1.9%)
相対リスク (95%CI)	-	0.47 (0.30 : 0.73)	-	0.34 (0.17 : 0.70)
リスク減少率 (95%CI)	-	53% (27 : 70)	-	66% (30 : 83)

Source Data : 5.3.5.3.1 Supporting Table27
相対リスク (vs プラセボ、Cox proportional hazards モデル)

2.7.3.3.3.5. 外科的治療

1）ベースラインの前立腺容積別

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合）について、ベースラインの前立腺容積別（<40cc、≥40cc）の外科的治療施行までの期間を以下に示す（表 2.7.3.3-68）。前立腺容積≥40cc の部分集団で外科的治療の頻度が高かったが、いずれの部分集団においてもプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で一貫して外科的治療のリスク減少が認められた。

表 2.7.3.3-68 前立腺容積別（<40cc、>=40cc）の外科的治療施行までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	前立腺容積<40cc		前立腺容積>=40cc	
	プラセボ (N=602)	0.5mg (N=621)	プラセボ (N=1546)	0.5mg (N=1538)
初回の外科的治療までの期間（イベント数 / 被験者数）				
0ヵ月-6ヵ月	3/602	2/621	10/1546	9/1538
6ヵ月-12ヵ月	6/566	2/584	20/1481	11/1473
12ヵ月-18ヵ月	4/537	4/550	15/1398	10/1388
18ヵ月-24ヵ月	5/504	4/515	25/1311	4/1327
頻度	18/602 (3.0%)	12/621 (1.9%)	70/1546 (4.5%)	34/1538 (2.2%)
相対リスク (95%CI)	-	0.65 (0.31 : 1.35)	-	0.48 (0.32 : 0.72)
リスク減少率 (95%CI)	-	35% (-35 : 69)	-	52% (28 : 68)

Source Data : 5.3.5.3.1 Supporting Table34
相対リスク (vs プラセボ、Cox proportional hazards モデル)

2）ベースラインの PSA 別

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合）について、ベースラインの PSA 別（<3ng/mL、≥3ng/mL）の外科的治療施行までの期間を以下に示す（表 2.7.3.3-69）。PSA≥3ng/mL の部分集団で外科的治療の頻度が高かったが、いずれの部分集団においてもプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で一貫して外科的治療のリスク減少が認められた。

表 2.7.3.3-69 PSA 別（<3ng/mL、>=3ng/mL）の外科的治療施行までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	PSA<3ng/mL		PSA>=3ng/mL	
	プラセボ (N=862)	0.5mg (N=886)	プラセボ (N=1296)	0.5mg (N=1278)
初回の外科的治療までの期間（イベント数 / 被験者数）				
0ヵ月-6ヵ月	3/862	3/886	10/1296	9/1278
6ヵ月-12ヵ月	10/823	4/838	17/1234	9/1223
12ヵ月-18ヵ月	6/784	5/789	13/1160	9/1152
18ヵ月-24ヵ月	7/746	4/748	23/1077	4/1096
頻度	26/862 (3.0%)	16/886 (1.8%)	63/1296 (4.9%)	31/1278 (2.4%)
相対リスク (95%CI)	-	0.61 (0.32 : 1.13)	-	0.49 (0.32 : 0.75)
リスク減少率 (95%CI)	-	39% (-13 : 68)	-	51% (25 : 68)

Source Data : 5.3.5.3.1 Supporting Table36
相対リスク (vs プラセボ、Cox proportional hazards モデル)

3）年齢別

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合）について、年齢別（<65 歳、≥65 歳）の外科的治療施行までの期間を以下に示す（表 2.7.3.3-70）。いずれの部分集団においてもプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で一貫して外科的治療のリスク減少が認められた。

表 2.7.3.3-70 年齢別（<65 歳、>=65 歳）の外科的治療施行までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	年齢<65 歳		年齢>=65 歳	
	プラセボ (N=889)	0.5mg (N=865)	プラセボ (N=1269)	0.5mg (N=1302)
初回の外科的治療までの期間（イベント数 / 被験者数）				
0 ヵ月-6 ヵ月	5/889	6/865	8/1269	6/1302
6 ヵ月-12 ヵ月	10/844	7/817	17/1213	6/1247
12 ヵ月-18 ヵ月	9/797	5/762	10/1147	9/1182
18 ヵ月-24 ヵ月	12/743	2/717	18/1080	6/1129
頻度	36/889 (4.0%)	20/865 (2.3%)	53/1269 (4.2%)	27/1302 (2.1%)
相対リスク (95%CI)	-	0.60 (0.35 : 1.04)	-	0.48 (0.30 : 0.77)
リスク減少率 (95%CI)	-	40% (-4 : 65)	-	52% (23 : 70)

Source Data : 5.3.5.3.1 Supporting Table38
相対リスク (vs プラセボ、Cox proportional hazards モデル)

4）人種別

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合）について、人種別（白人、白人以外）の外科的治療施行までの期間を以下に示す（表 2.7.3.3-71）。いずれの部分集団においてもプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で一貫して外科的治療のリスク減少が認められた。

表 2.7.3.3-71 人種別（白人、白人以外）の外科的治療施行までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	白人		白人以外	
	プラセボ (N=1986)	0.5mg (N=1975)	プラセボ (N=172)	0.5mg (N=192)
初回の外科的治療までの期間（イベント数 / 被験者数）				
0 ヵ月-6 ヵ月	11/1986	11/1975	2/172	1/192
6 ヵ月-12 ヵ月	24/1897	13/1882	3/160	0/182
12 ヵ月-18 ヵ月	19/1798	11/1768	0/146	3/176
18 ヵ月-24 ヵ月	29/1686	8/1683	1/137	0/163
頻度	83/1986 (4.2%)	43/1975 (2.2%)	6/172 (3.5%)	4/192 (2.1%)
相対リスク (95%CI)	-	0.52 (0.36 : 0.75)	-	0.56 (0.16 : 2.00)
リスク減少率 (95%CI)	-	48% (25 : 64)	-	44% (-100 : 84)

Source Data : 5.3.5.3.1 Supporting Table42
相対リスク (vs プラセボ、Cox proportional hazards モデル)

5）α受容体遮断薬使用歴別

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合）について、α受容体遮断薬使用歴別（有、無）の外科的治療施行までの期間を以下に示す（表 2.7.3.3-72）。いずれの部分集団においてもプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で一貫して外科的治療のリスク減少が認められた。

表 2.7.3.3-72 αα受容体遮断薬使用歴別（有、無）の外科的治療施行までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	αα受容体遮断薬使用歴 有		αα受容体遮断薬使用歴 無	
	プラセボ (N=642)	0.5mg (N=627)	プラセボ (N=1516)	0.5mg (N=1540)
初回の外科的治療までの期間（イベント数 / 被験者数）				
0 ヵ月-6 ヵ月	11/642	4/627	2/1516	8/1540
6 ヵ月-12 ヵ月	13/609	8/596	14/1448	5/1468
12 ヵ月-18 ヵ月	6/567	8/561	13/1377	6/1383
18 ヵ月-24 ヵ月	11/536	5/533	19/1287	3/1313
頻度	41/642 (6.4%)	25/627 (4.0%)	48/1516 (3.2%)	22/1540 (1.4%)
相対リスク (95%CI)	-	0.60 (0.36 : 0.99)	-	0.46 (0.28 : 0.76)
リスク減少率 (95%CI)	-	40% (1 : 64)	-	54% (24 : 72)

Source Data : 5.3.5.3.1 Supporting Table44
相対リスク (vs プラセボ、Cox proportional hazards モデル)

6）国別

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（併合）について、国別（米国、米国以外）の外科的治療施行までの期間を以下に示す（表 2.7.3.3-73）。いずれの部分集団においてもプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で一貫して外科的治療のリスク減少が認められた。

表 2.7.3.3-73 国別（米国、米国以外）の外科的治療施行までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

	米国		米国以外	
	プラセボ (N=1635)	0.5mg (N=1630)	プラセボ (N=523)	0.5mg (N=537)
初回の外科的治療までの期間（イベント数 / 被験者数）				
0 ヵ月-6 ヵ月	8/1635	5/1630	5/523	7/537
6 ヵ月-12 ヵ月	14/1559	8/1556	13/498	5/508
12 ヵ月-18 ヵ月	10/1477	10/1458	9/467	4/486
18 ヵ月-24 ヵ月	14/1389	5/1384	16/434	3/462
頻度	46/1635 (2.8%)	28/1630 (1.7%)	43/523 (8.2%)	19/537 (3.5%)
相対リスク (95%CI)	-	0.61 (0.38 : 0.97)	-	0.42 (0.24 : 0.72)
リスク減少率 (95%CI)	-	39% (3 : 62)	-	58% (28 : 76)

Source Data : 5.3.5.3.1 Supporting Table46
相対リスク (vs プラセボ、Cox proportional hazards モデル)

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量を検討するため、国内で 2 試験（745-01 試験および ARI20005 試験）が実施された。これらの試験では、DHT の抑制、前立腺容積の減少および安全性プロファイルに基づき、用法・用量を検討した。以下に結果を要約する。

1）薬物動態、薬力学

国内第 I 相試験（745-01 試験）において、40 歳～60 歳の健康成人男性を対象に本剤 1mg～20mg を単回投与した結果、非線形の薬物動態特性を示したが、用量依存的な血清中 DHT 濃度の減少が認められた。さらに、同試験より得られた非線形薬物動態パラメータによるシ

ミュレーション結果より、本剤 0.5mg を反復経口投与した時の定常状態の血清中未変化体濃度は約 40ng/mL に達すると予測された（2.7.2.3.1.1 参照）。なお、この値は海外で先行していた反復投与試験（第Ⅱ相試験：ARIA2001 試験）で得られた血清中未変化体濃度と類似していた。

そこで、国内第Ⅱ相試験（ARI20005 試験）では海外第Ⅱ相試験（ARIA2001 試験）の成績を参考に、プラセボ群に加え、約 50%の DHT 抑制が予測される 0.05mg 群、約 90%の抑制が予測される 0.5mg 群および 0.5mg を上回る用量である 2.5mg 群の計 4 群を設定し、50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に 1 日 1 回 24 週間投与を行った。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（2.7.2.2.2.2 参照）、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%）。血清中未変化体濃度と血清中 DHT 濃度の変化率の関係について検討した結果、本剤 0.5mg および本剤 2.5mg の投与で得られる血中濃度により、DHT はほぼ完全（約 90%）に抑制されると考えられた（2.7.2.3.1.1 参照）。

2）有効性

ARI20005 試験において、投与 24 週における前立腺容積のベースラインからの変化率に用量反応性が認められた。前立腺容積の変化率は本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群で約 25%と同程度であり（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%）、DHT を抑制することにより、前立腺容積は減少することが確認された。

また、投与 24 週における IPSS および Qmax について、本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群でプラセボ群に比し有意な改善が認められたことから、IPSS および Qmax の改善には前立腺容積の減少が寄与することが確認された。

3）安全性

ARI20005 試験において、勃起不全の発現率はプラセボ群で 1%（1 例）、本剤 0.05mg 群で 3%（2 例）、本剤 0.5mg 群と本剤 2.5mg 群でそれぞれ 6%（各投与群 4 例）であり、プラセボ群に比し本剤群で高かった。その他の事象については投与量による発現率の明らかな違いは認められなかった。また、臨床検査やバイタルサインなどについても、本剤投与により臨床的に問題となる結果は認められなかった（2.7.4.3、2.7.4.4 参照）。

4）投与間隔

本剤の半減期は長いことから、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。

5）その他の要因の影響

食事（2.7.1.2.2 参照）、年齢（2.7.2.3.1.2.1 参照）あるいは CYP3A4 阻害薬との併用（2.7.2.3.1.3.2 参照）などにより、本剤の血中濃度が変動する可能性がある。しかしながら、本剤 0.5mg 以上の投与において、DHT 減少率は約 90%と一定になることから（2.7.2.3.1.1 参照）、これらの因子によって生じる血中濃度の変動が DHT 減少率に及ぼす影響は小さいと考えられた。また、安全性については、推奨用量（0.5mg）の 5 倍量である 2.5mg の投与時においても安全性に問題は認められなかったことから、本剤の安全域は広いと考えられた（2.7.4.5.5 参照）。

以上より、食事、年齢などの要因による血中濃度の変動が本剤の有効性および安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

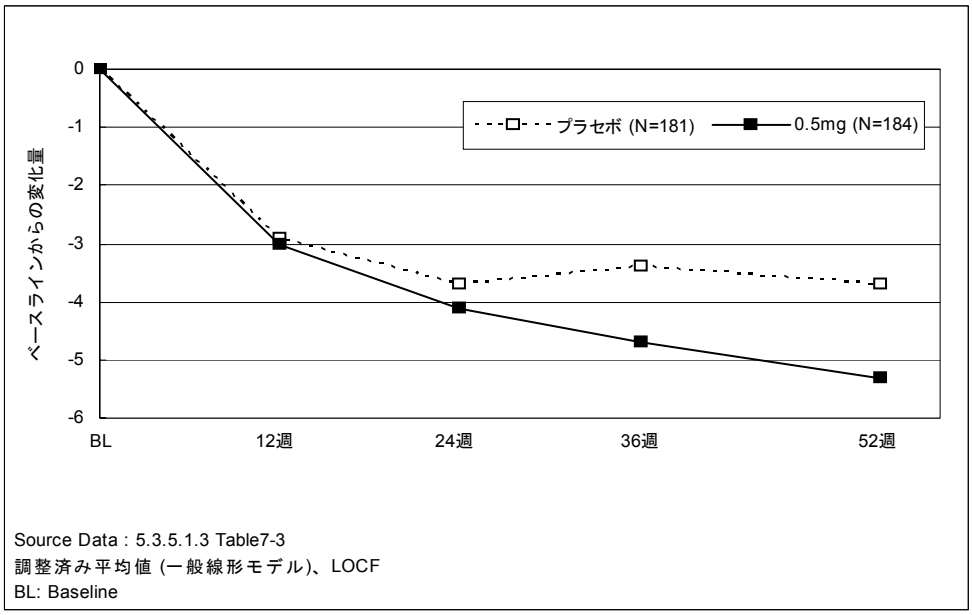
以上の分析より、国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）の用法・用量を 1 日 1 回 0.5mg と設定し、本剤の有効性および安全性をプラセボを対照に評価した。その結果、本剤 1 日 1 回 0.5mg 経口投与はプラセボに比べ、IPSS、前立腺容積および Qmax を有意に改善させた。また、本剤 0.5mg は概して良好な安全性プロファイルを示した。

したがって、本邦における本剤の用法・用量を「1 回 0.5mg の 1 日 1 回経口投与」とした。

2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性

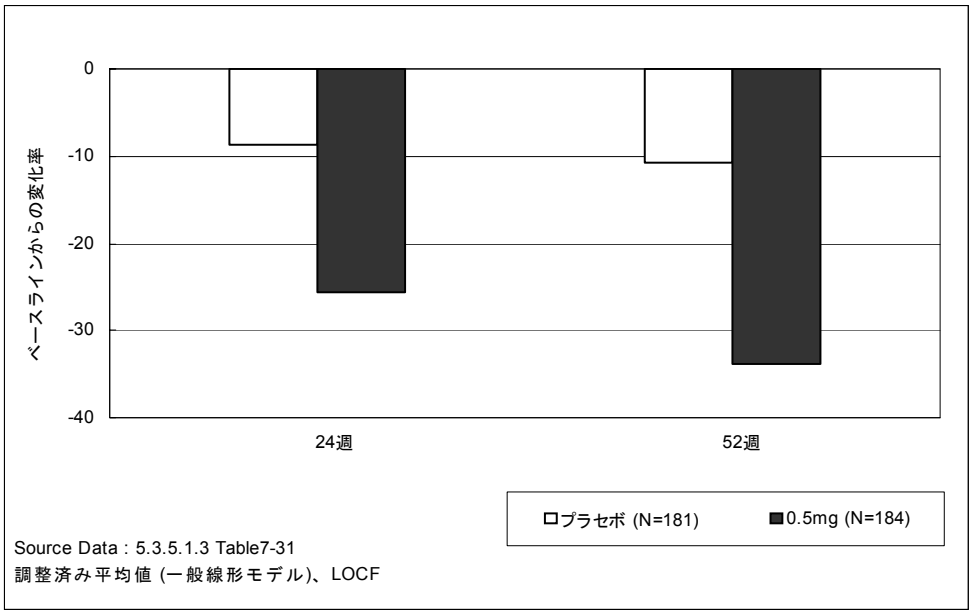
国内で実施された ARI105326 試験では、378 例（プラセボ群：185 例、本剤 0.5mg 群：193 例）が無作為化され、このうち 52 週間（1 年間）の治療期間を完了した被験者は 327 例（プラセボ群：162 例、本剤 0.5mg 群：165 例）であった。

IPSS のベースラインからの変化量、前立腺容積のベースラインからの変化率および Qmax のベースラインからの変化量の推移を以下に示す（図 2.7.3.5-1、図 2.7.3.5-2、図 2.7.3.5-3）。1 年間の治療期間を通して、本剤 0.5mg 群で IPSS、前立腺容積および Qmax の改善が認められ、効果の減弱を示唆する結果は得られなかった。



Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-3
調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF
BL: Baseline

図 2.7.3.5-1　IPSS の変化量の推移：ARI105326 試験（FAS）



Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-31
調整済み平均値 (一般線形モデル)、LOCF

図 2.7.3.5-2　前立腺容積の変化率の推移：ARI105326 試験（FAS）

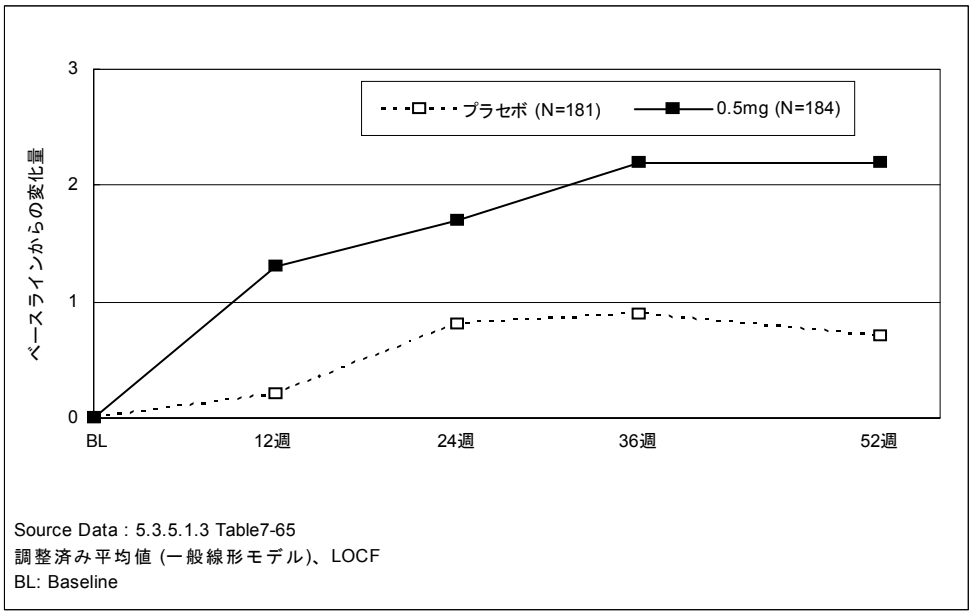


図 2.7.3.5-3　Qmax の変化量の推移（mL/sec）：ARI105326 試験（FAS）

海外で実施された ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験では、4325 例（プラセボ群：2158 例、本剤 0.5mg 群：2167 例）が無作為化され、このうち 24 ヵ月間（2 年間）の治療期間（二重盲検期間）を完了した被験者は 2951 例（プラセボ群：1441 例、本剤 0.5mg 群：1510 例）であった。

IPSS のベースラインからの変化量、前立腺容積のベースラインからの変化率および Qmax のベースラインからの変化量について、3 試験を併合した推移を以下に示す（図 2.7.3.5-4、図 2.7.3.5-5、図 2.7.3.5-6）。2 年間の治療期間を通して、本剤 0.5mg 群で IPSS、前立腺容積および Qmax の改善が認められ、効果の減弱を示唆する結果は得られなかった。

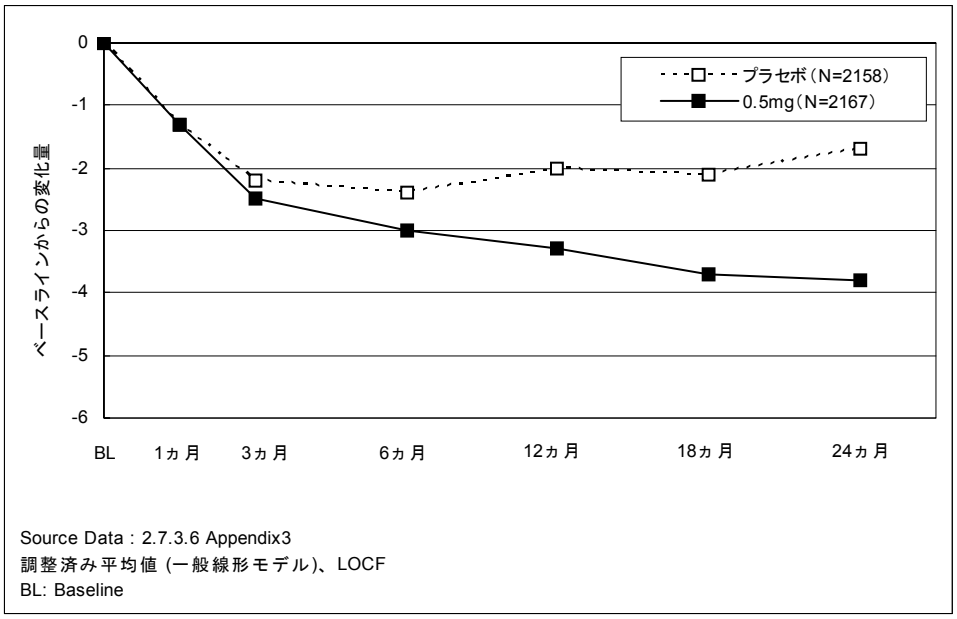


図 2.7.3.5-4　IPSS の変化量の推移
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

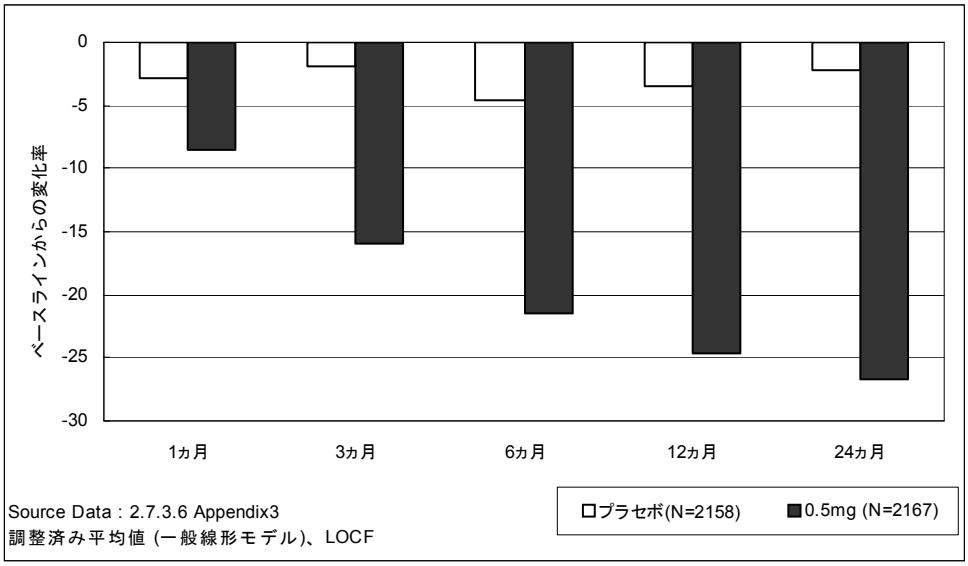


図 2.7.3.5-5　前立腺容積の変化率の推移
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

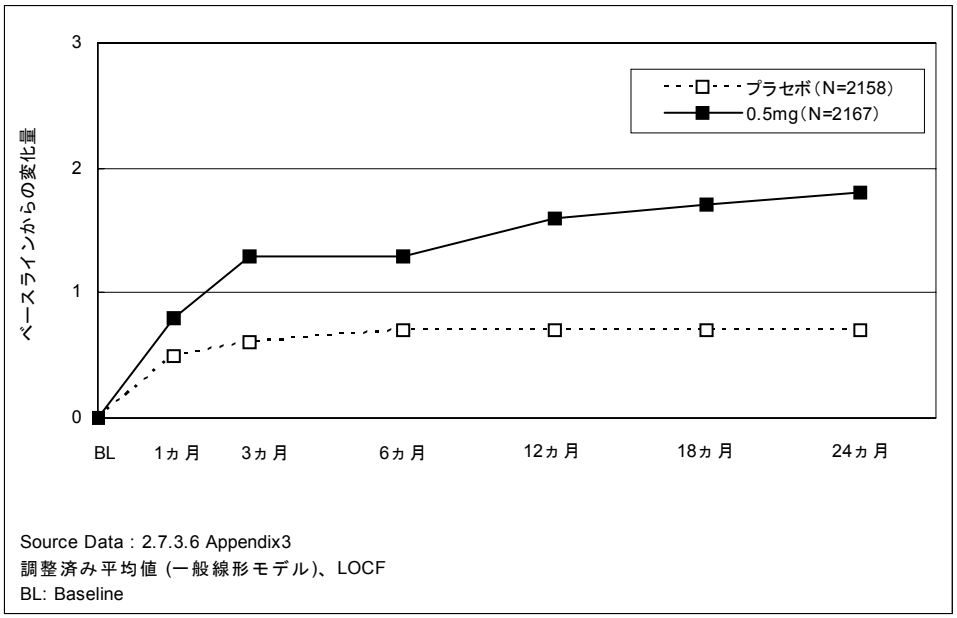


図 2.7.3.5-6 Qmax の変化量の推移（mL/sec）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）（ITT）

また、国内および海外で実施された臨床試験において、本剤の耐薬性を示す結果は得られていない。

結論

- 本剤 0.5mg はプラセボに比較して IPSS を有意に減少させ、その効果は投与 6 ヵ月頃から発現し、長期間に渡り認められた。
- 本剤 0.5mg はプラセボに比較して前立腺容積を有意に減少させ、その効果は長期間に渡り認められた。
- 本剤 0.5mg はプラセボに比較して Qmax を有意に増加させ、その効果は長期間に渡り認められた。
- 本剤 0.5mg の投与により、投与 2 週までに約 90%の血清中 DHT 濃度の減少が認められた。
- 本剤 0.5mg の投与により、血清中テストステロン濃度の増加が認められた。
- 本剤 0.5mg は 24 ヵ月の投与期間を通して、プラセボに比し急性尿閉および外科的治療のリスクをそれぞれ 57%および 48%減少させた。
- 本剤 0.5mg はプラセボに比し、様々な部分集団（塩酸タムスロシンの使用別、ベースラインの前立腺容積別、ベースラインの PSA 別、ベースラインの IPSS 別、年齢別）において、一貫して前立腺容積を減少させ、IPSS および Qmax を改善させた。
- 本剤 0.5mg はプラセボに比し、様々な部分集団（ベースラインの前立腺容積別、ベースラインの PSA 別、年齢別、人種別、α受容体遮断薬使用歴別、国別）において、急性尿閉および外科的治療のリスクを一貫して減少させた。

参考文献

AUA practice guidelines committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol.* 2003;170:530-47.

Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, et al. The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1992;148:1549-57.

Barry MJ, Williford WO, Chang Y, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research; How much change in the American Urological Association Symptom Index and the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index is perceptible to patients?. *J Urol.* 1995;154:1770-4.

Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology.* 1996;48:398-405.

Boyle P, Liu GF, Jacobsen S, et al. Epidemiology and natural history. In: Chatelain C, Denis L, Foo KT, Khoury S, McConnell JM, editor. *Proceedings of the Fifth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia.* Plymouth, United Kingdom:Health Publication Ltd, 2001:17-68.

Drach GW, Layton TN, Binard WJ. Male peak urinary flow rate: Relationships to volume voided and age. *J Urol.* 1979;122:210-4.

Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1998;51:892-900.

Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol.* 2004;46:547-54.

Masumori N, Tsukamoto T, Kumamoto Y, et al. Japanese men have smaller prostate volumes but comparable urinary flow rates relative to American men: Results of community based studies in 2 countries. *J Urol.* 1996;155:1324-7.

McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et.al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1998;338:557-63.

McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349:2387-98.

Narayan P, Tewari A. A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1998;160:1701-6.

Tsukamoto T, Masumori N. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol.* 1997;4:233-46.

World Health Organization (WHO). *Recommendations of the International Consensus Committee concerning.* The International Consensus Committee, Paris; 1994. 553-64.

大島 伸一, 西澤 理, 平尾 佳彦 ら. 前立腺肥大症診療ガイドライン. In: 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班, editor. *EBM に基づく前立腺肥大症診療ガイドライン.* 東京:株式会社じほう, 2001:11-24.

排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会. 前立腺肥大症. *排尿障害臨床試験ガイドライン.* 東京:医学図書出版株式会社, 1997:1-17.

2.7.3.6. 付録

Appendix 1 有効性を評価した試験の要約

試験番号	実施国	試験開始日 ～終了日	試験デザイン	投与群 （投与方法、投与経路）	試験の目的	登録時／完了時の被験者数		投与期間	主要評価項目
ARI20005 （第Ⅱ相）	日本	20[redacted] ～20[redacted]	層別無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	プラセボ 0.05mg 0.5mg 2.5mg （1日1回、経口投与）	有効性 安全性	プラセボ 0.05mg 0.5mg 2.5mg	72/58 70/65 72/62 70/59	24週間	24週目: 前立腺容積
ARI105326 （第Ⅲ相）	日本	20[redacted] ～20[redacted]	層別無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	プラセボ 0.5mg （1日1回、経口投与）	有効性 安全性	プラセボ 0.5mg	185/160 193/163	52週間	52週目: IPSS
ARIA3001*[1] （第Ⅲ相）	米国	19[redacted] ～20[redacted]	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検継続	プラセボ 0.5mg （1日1回、経口投与）	有効性 安全性	プラセボ 0.5mg	720/491 720/514	24ヵ月間	1年目: IPSS 2年目: 急性尿閉
ARIA3002*[1] （第Ⅲ相）	米国	19[redacted] ～20[redacted]	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検継続	プラセボ 0.5mg （1日1回、経口投与）	有効性 安全性	プラセボ 0.5mg	685/445 677/458	24ヵ月間	1年目: IPSS 2年目: 急性尿閉
ARIB3003*[1] （第Ⅲ相）	欧州 他	19[redacted] ～20[redacted]	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検継続	プラセボ 0.5mg （1日1回、経口投与）	有効性 安全性	プラセボ 0.5mg	753/505 770/538	24ヵ月間	1年目: IPSS 2年目: 急性尿閉

*1: 二重盲検期間の結果を記載した

Appendix 2　有効性を評価した試験の結果

試験番号	投与群	解析対象症例数	有効性評価項目の結果						検定
			評価時期	IPSSの変化量*2	前立腺容積の変化率*2（%）	Qmaxの変化量*2（mL/sec）	急性尿閉の頻度（%）	外科的治療の頻度（%）	
ARI20005	プラセボ	70	24週	-4.3	-8.7	1.4	-	-	t検定（一般線形モデル）
	0.05mg	67		-5.9	-15.5*	2.6	-	-	
	0.5mg	70		-6.5*	-25.3*	2.8*	-	-	
	2.5mg	67		-7.0*	25.6*	3.0*	-	-	
ARI105326	プラセボ	181	52週	-3.7	-10.8	0.7	-	-	t検定（一般線形モデル）
	0.5mg	184		-5.3*	-33.8*	2.2*	-	-	
ARIA3001*1	プラセボ	720	12ヵ月	-2.0	-2.0	0.6	-	-	t検定（一般線形モデル）
	0.5mg	720		-3.0*	-23.3*	1.3*	-	-	
ARIA3002*1	プラセボ	685	12ヵ月	-1.2	-1.9	0.9	-	-	t検定（一般線形モデル）
	0.5mg	677		-2.7*	-22.9*	1.7*	-	-	
ARIB3003*1	プラセボ	753	12ヵ月	-2.9	-6.1	0.7	-	-	t検定（一般線形モデル）
	0.5mg	770		-4.1*	-27.7*	1.7*	-	-	
ARIA3001, ARIA3002, ARIB3003（併合）	プラセボ	2158	24ヵ月	-	-	-	90/2158 (4.2%)	89/2158 (4.1%)	層別 Log-rank 検定
	0.5mg	2167		-	-	-	39/2167 (1.8%)*	47/2167 (2.2%)*	

*: $p<0.05$
*1: 2年目報告書における投与12ヵ月データを掲載した
*2: 調整済み平均値, LOCF

Appendix 3　有効性の追加解析結果

TABLE 6.2.2.1.7
SUMMARY OF POOLED AUA-SI CHANGE FROM BASELINE (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 1		
Mean	-1.3	-1.3
Median	-1.0	-1.0
Std Dev	4.80	4.88
Min:Max	-23:24	-25:19
n	2097	2097
Adjusted Mean [2]	-1.3	-1.3
Adj. Mean Diff. [2]	-----	0.0
95% CI [2]	-----	-0.3, 0.3
p-value [2]	-----	0.93

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Baseline is the last value prior to treatment start.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppauacl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.1.7
SUMMARY OF POOLED AUA-SI CHANGE FROM BASELINE (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 3		
Mean	-2.2	-2.5
Median	-2.0	-2.0
Std Dev	5.58	5.70
Min:Max	-28:20	-29:20
n	2120	2121
Adjusted Mean [2]	-2.2	-2.5
Adj. Mean Diff. [2]	-----	-0.2
95% CI [2]	-----	-0.6, 0.1
p-value [2]	-----	0.14

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Baseline is the last value prior to treatment start.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.
mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppauacl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.1.7
SUMMARY OF POOLED AUA-SI CHANGE FROM BASELINE (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 6		
Mean	-2.4	-3.0
Median	-2.0	-3.0
Std Dev	6.00	6.17
Min:Max	-27:27	-30:20
n	2122	2122
Adjusted Mean [2]	-2.4	-3.0
Adj. Mean Diff. [2]	-----	-0.6
95% CI [2]	-----	-1.0, -0.3
p-value [2]	-----	<.001

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Baseline is the last value prior to treatment start.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppauacl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.1.7
SUMMARY OF POOLED AUA-SI CHANGE FROM BASELINE (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 12		
Mean	-2.1	-3.3
Median	-2.0	-3.0
Std Dev	6.41	6.36
Min:Max	-28:29	-29:22
n	2123	2122
Adjusted Mean [2]	-2.0	-3.3
Adj. Mean Diff. [2]	-----	-1.2
95% CI [2]	-----	-1.6, -0.9
p-value [2]	-----	<.001

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Baseline is the last value prior to treatment start.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppauacl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.1.7
SUMMARY OF POOLED AUA-SI CHANGE FROM BASELINE (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 18		
Mean	-2.1	-3.7
Median	-2.0	-3.0
Std Dev	6.56	6.58
Min:Max	-28:26	-29:34
n	2123	2122
Adjusted Mean [2]	-2.1	-3.7
Adj. Mean Diff. [2]	-----	-1.6
95% CI [2]	-----	-2.0, -1.2
p-value [2]	-----	<.001

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Baseline is the last value prior to treatment start.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppauacl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.1.7
SUMMARY OF POOLED AUA-SI CHANGE FROM BASELINE (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 24		
Mean	-1.7	-3.7
Median	-1.0	-3.0
Std Dev	6.86	6.72
Min:Max	-32:28	-29:22
n	2123	2122
Adjusted Mean [2]	-1.7	-3.8
Adj. Mean Diff. [2]	-----	-2.0
95% CI [2]	-----	-2.4, -1.6
p-value [2]	-----	<.001
p-value [3] = 0.83		

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Baseline is the last value prior to treatment start.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppauacl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.4.7
SUMMARY OF POOLED PROSTATE VOLUME % CHANGE FROM BASELINE (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 1		
Mean	-1.2	-6.8
Median	-2.5	-7.0
Std Dev	18.51	18.59
Min:Max	-81:77.7	-68:107
n	704	702
Adjusted Mean [2]	-2.9	-8.6
Adj. Mean Diff. [2]	-----	-5.7
95% CI [2]	-----	-7.6, -3.7
p-value [2]	-----	<.001

[1] % Change from Baseline is defined as [(Post Baseline Value - Baseline Value) / Baseline Value] x 100. Baseline is the last value prior to treatment start.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: log(Post Baseline Value/Baseline Value) = Treatment + log(Baseline Value) + Protocol + Cluster(Protocol), and reported as % change from Baseline. The difference is the GI198745 adjusted (least squares) mean - the placebo adjusted (least-squares) mean, reported as % change from Baseline. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: log(Post Baseline Value / Baseline Value) = Treatment + log(Baseline Value) + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

TABLE 6.2.2.4.7
SUMMARY OF POOLED PROSTATE VOLUME % CHANGE FROM BASELINE (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 3		
Mean	-0.1	-14.5
Median	-1.6	-15.4
Std Dev	18.91	16.04
Min:Max	-56:98.8	-59:77.9
n	645	630
Adjusted Mean [2]	-1.9	-15.9
Adj. Mean Diff. [2]	-----	-14.1
95% CI [2]	-----	-15.9,-12.2
p-value [2]	-----	<.001

[1] % Change from Baseline is defined as [(Post Baseline Value - Baseline Value) / Baseline Value] x 100. Baseline is the last value prior to treatment start.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: log(Post Baseline Value/Baseline Value) = Treatment + log(Baseline Value) + Protocol + Cluster(Protocol), and reported as % change from Baseline. The difference is the GI198745 adjusted (least squares) mean - the placebo adjusted (least-squares) mean, reported as % change from Baseline. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: log(Post Baseline Value / Baseline Value) = Treatment + log(Baseline Value) + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/pppvpcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.4.7
SUMMARY OF POOLED PROSTATE VOLUME % CHANGE FROM BASELINE (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 6		
Mean	-2.0	-19.3
Median	-2.4	-19.9
Std Dev	21.41	18.41
Min:Max	-83:231	-83:99
n	2033	2020
Adjusted Mean [2]	-4.6	-21.5
Adj. Mean Diff. [2]	-----	-16.9
95% CI [2]	-----	-18.2,-15.7
p-value [2]	-----	<.001

[1] % Change from Baseline is defined as [(Post Baseline Value - Baseline Value) / Baseline Value] x 100. Baseline is the last value prior to treatment start.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: log(Post Baseline Value/Baseline Value) = Treatment + log(Baseline Value) + Protocol + Cluster(Protocol), and reported as % change from Baseline. The difference is the GI198745 adjusted (least squares) mean - the placebo adjusted (least-squares) mean, reported as % change from Baseline. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: log(Post Baseline Value / Baseline Value) = Treatment + log(Baseline Value) + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/pppvpcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.4.7
SUMMARY OF POOLED PROSTATE VOLUME % CHANGE FROM BASELINE (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 12		
Mean	-0.5	-22.3
Median	-1.9	-23.1
Std Dev	22.51	19.05
Min:Max	-89:210	-87:100
n	2043	2027
Adjusted Mean [2]	-3.4	-24.7
Adj. Mean Diff. [2]	-----	-21.3
95% CI [2]	-----	-22.6,-20.0
p-value [2]	-----	<.001

[1] % Change from Baseline is defined as [(Post Baseline Value - Baseline Value) / Baseline Value] x 100. Baseline is the last value prior to treatment start.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: log(Post Baseline Value/Baseline Value) = Treatment + log(Baseline Value) + Protocol + Cluster(Protocol), and reported as % change from Baseline. The difference is the GI198745 adjusted (least squares) mean - the placebo adjusted (least-squares) mean, reported as % change from Baseline. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: log(Post Baseline Value / Baseline Value) = Treatment + log(Baseline Value) + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/pppvpcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.4.7
SUMMARY OF POOLED PROSTATE VOLUME % CHANGE FROM BASELINE (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 24		
Mean	1.3	-23.8
Median	-0.7	-25.6
Std Dev	25.22	20.46
Min:Max	-89:213	-87:102
n	2043	2028
Adjusted Mean [2]	-2.2	-26.7
Adj. Mean Diff. [2]	-----	-24.5
95% CI [2]	-----	-25.9,-23.1
p-value [2]	-----	<.001
p-value [3] = 0.82		

[1] % Change from Baseline is defined as [(Post Baseline Value - Baseline Value) / Baseline Value] x 100. Baseline is the last value prior to treatment start.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: log(Post Baseline Value/Baseline Value) = Treatment + log(Baseline Value) + Protocol + Cluster(Protocol), and reported as % change from Baseline. The difference is the GI198745 adjusted (least squares) mean - the placebo adjusted (least-squares) mean, reported as % change from Baseline. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: log(Post Baseline Value / Baseline Value) = Treatment + log(Baseline Value) + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/pppvpcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.5.7
SUMMARY OF POOLED MAXIMUM URINE FLOW (QMAX) CHANGE FROM BASELINE (ml/sec) (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 1		
Mean	0.5	0.9
Median	0.3	0.6
Std Dev	3.64	3.70
Min:Max	-19:35.5	-23:32.1
n	2018	2027
Adjusted Mean [2][3]	0.5	0.8
Adj. Mean Diff. [2][3]	-----	0.3
95% CI [2][3]	-----	0.1, 0.5
p-value [2][3]	-----	0.006

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Assessments of Qmax with voided volumes of < 125 ml are not included in the analysis.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Voided Volume Terms = Voided Volume + Baseline Voided Volume.
[4] Voided Volume Terms = Baseline Voided Volume.
[5] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppufcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.5.7
SUMMARY OF POOLED MAXIMUM URINE FLOW (QMAX) CHANGE FROM BASELINE (ml/sec) (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 1		
Adjusted Mean [2][4]	0.5	0.8
Adj. Mean Diff. [2][4]	-----	0.3
95% CI [2][4]	-----	0.1, 0.5
p-value [2][4]	-----	0.003

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Assessments of Qmax with voided volumes of < 125 ml are not included in the analysis.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Voided Volume Terms = Voided Volume + Baseline Voided Volume.
[4] Voided Volume Terms = Baseline Voided Volume.
[5] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppufcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.5.7
SUMMARY OF POOLED MAXIMUM URINE FLOW (QMAX) CHANGE FROM BASELINE (ml/sec) (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 3		
Mean	0.6	1.4
Median	0.3	0.9
Std Dev	3.95	4.22
Min:Max	-15:34.6	-19:53.9
n	2092	2097
Adjusted Mean [2][3]	0.6	1.3
Adj. Mean Diff. [2][3]	-----	0.7
95% CI [2][3]	-----	0.4, 0.9
p-value [2][3]	-----	<.001

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Assessments of Qmax with voided volumes of < 125 ml are not included in the analysis.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Voided Volume Terms = Voided Volume + Baseline Voided Volume.
[4] Voided Volume Terms = Baseline Voided Volume.
[5] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppufcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.5.7
SUMMARY OF POOLED MAXIMUM URINE FLOW (QMAX) CHANGE FROM BASELINE (ml/sec) (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 3		
Adjusted Mean [2][4]	0.6	1.3
Adj. Mean Diff. [2][4]	-----	0.7
95% CI [2][4]	-----	0.5, 0.9
p-value [2][4]	-----	<.001

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Assessments of Qmax with voided volumes of < 125 ml are not included in the analysis.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Voided Volume Terms = Voided Volume + Baseline Voided Volume.
[4] Voided Volume Terms = Baseline Voided Volume.
[5] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppufcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.5.7
SUMMARY OF POOLED MAXIMUM URINE FLOW (QMAX) CHANGE FROM BASELINE (ml/sec) (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 6		
Mean	0.7	1.4
Median	0.2	1.0
Std Dev	4.10	4.06
Min:Max	-17:36	-15:32.1
n	2101	2103
Adjusted Mean [2][3]	0.7	1.3
Adj. Mean Diff. [2][3]	-----	0.6
95% CI [2][3]	-----	0.3, 0.8
p-value [2][3]	-----	<.001

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Assessments of Qmax with voided volumes of < 125 ml are not included in the analysis.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Voided Volume Terms = Voided Volume + Baseline Voided Volume.
[4] Voided Volume Terms = Baseline Voided Volume.
[5] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppufcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.5.7
SUMMARY OF POOLED MAXIMUM URINE FLOW (QMAX) CHANGE FROM BASELINE (ml/sec) (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 6		
Adjusted Mean [2][4]	0.7	1.3
Adj. Mean Diff. [2][4]	-----	0.6
95% CI [2][4]	-----	0.4, 0.9
p-value [2][4]	-----	<.001

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Assessments of Qmax with voided volumes of < 125 ml are not included in the analysis.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Voided Volume Terms = Voided Volume + Baseline Voided Volume.
[4] Voided Volume Terms = Baseline Voided Volume.
[5] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

TABLE 6.2.2.5.7
SUMMARY OF POOLED MAXIMUM URINE FLOW (QMAX) CHANGE FROM BASELINE (ml/sec) (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 12		
Mean	0.6	1.7
Median	0.2	1.3
Std Dev	4.19	4.44
Min:Max	-16:38.1	-21:32.1
n	2105	2104
Adjusted Mean [2][3]	0.7	1.6
Adj. Mean Diff. [2][3]	-----	0.8
95% CI [2][3]	-----	0.6, 1.1
p-value [2][3]	-----	<.001

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Assessments of Qmax with voided volumes of < 125 ml are not included in the analysis.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Voided Volume Terms = Voided Volume + Baseline Voided Volume.
[4] Voided Volume Terms = Baseline Voided Volume.
[5] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppufcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.5.7
SUMMARY OF POOLED MAXIMUM URINE FLOW (QMAX) CHANGE FROM BASELINE (ml/sec) (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 12		
Adjusted Mean [2][4]	0.7	1.7
Adj. Mean Diff. [2][4]	-----	1.0
95% CI [2][4]	-----	0.8, 1.3
p-value [2][4]	-----	<.001

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Assessments of Qmax with voided volumes of < 125 ml are not included in the analysis.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Voided Volume Terms = Voided Volume + Baseline Voided Volume.
[4] Voided Volume Terms = Baseline Voided Volume.
[5] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppufcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.5.7
SUMMARY OF POOLED MAXIMUM URINE FLOW (QMAX) CHANGE FROM BASELINE (ml/sec) (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 18		
Mean	0.6	1.8
Median	0.3	1.3
Std Dev	4.23	4.60
Min:Max	-15:27.6	-25:32.1
n	2105	2104
Adjusted Mean [2][3]	0.7	1.7
Adj. Mean Diff. [2][3]	-----	1.0
95% CI [2][3]	-----	0.7, 1.2
p-value [2][3]	-----	<.001

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Assessments of Qmax with voided volumes of < 125 ml are not included in the analysis.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Voided Volume Terms = Voided Volume + Baseline Voided Volume.
[4] Voided Volume Terms = Baseline Voided Volume.
[5] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppufcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.5.7
SUMMARY OF POOLED MAXIMUM URINE FLOW (QMAX) CHANGE FROM BASELINE (ml/sec) (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 18		
Adjusted Mean [2][4]	0.6	1.8
Adj. Mean Diff. [2][4]	-----	1.2
95% CI [2][4]	-----	0.9, 1.4
p-value [2][4]	-----	<.001

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Assessments of Qmax with voided volumes of < 125 ml are not included in the analysis.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Voided Volume Terms = Voided Volume + Baseline Voided Volume.
[4] Voided Volume Terms = Baseline Voided Volume.
[5] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppufcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.5.7
SUMMARY OF POOLED MAXIMUM URINE FLOW (QMAX) CHANGE FROM BASELINE (ml/sec) (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 24		
Mean	0.5	2.0
Median	0.1	1.3
Std Dev	4.41	4.98
Min:Max	-13:36.7	-14:46.9
n	2105	2104
Adjusted Mean [2][3]	0.7	1.8
Adj. Mean Diff. [2][3]	-----	1.1
95% CI [2][3]	-----	0.8, 1.3
p-value [2][3]	-----	<.001
p-value [5][3] = 0.80		

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Assessments of Qmax with voided volumes of < 125 ml are not included in the analysis.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Voided Volume Terms = Voided Volume + Baseline Voided Volume.
[4] Voided Volume Terms = Baseline Voided Volume.
[5] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppufcl.sas 17AUG01

TABLE 6.2.2.5.7
SUMMARY OF POOLED MAXIMUM URINE FLOW (QMAX) CHANGE FROM BASELINE (ml/sec) (LOCF) [1]
SUMMARY STATISTICS AND ANALYSES

	Placebo	GI198745 0.5mg
Number of Subjects	2158	2167
Month 24		
Adjusted Mean [2][4]	0.6	1.9
Adj. Mean Diff. [2][4]	-----	1.3
95% CI [2][4]	-----	1.1, 1.6
p-value [2][4]	-----	<.001
p-value [5][4] = 0.80		

[1] Change from Baseline is defined as Post Baseline value - Baseline value. Assessments of Qmax with voided volumes of < 125 ml are not included in the analysis.
[2] Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol). The difference is the GI198745 adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
[3] Voided Volume Terms = Voided Volume + Baseline Voided Volume.
[4] Voided Volume Terms = Baseline Voided Volume.
[5] Test of the interaction between treatment and protocol is based on the general linear model: Change from Baseline Value = Treatment + Baseline Value + Voided Volume Terms + Protocol + Cluster(Protocol) + Treatment*Protocol.

mmd31512:/data/usmedstat/ari2/ise/maa/year2/programs/tables/ppufcl.sas 17AUG01

2.7.4 の略号等一覧

A/G	アルブミン／グロブリン
AL-P	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
ANCOVA	共分散分析
ANOVA	分散分析
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
BUN	血中尿素窒素
CI	信頼区間
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
CSI	コア安全性情報
CYP	チトクローム P450
D/D	デュタステリド（二重盲検期間）／デュタステリド（非盲検期間）
DHT	ジヒドロテストステロン
FSH	卵胞刺激ホルモン
F/T	遊離 PSA／総 PSA
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HDL	高比重リポタンパク
HLGT	高位グループ用語
ITT	Intent-to-treat
LDH	乳酸脱水素酵素
LDL	低比重リポタンパク
LH	黄体形成ホルモン
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAA	医薬品販売承認申請
Max	最大値
MCV	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology
MIDAS	Medical Indications Diseases and Symptoms
Min	最小値
NEC	Not Elsewhere Classified
P/D	プラセボ（二重盲検期間）／デュタステリド（非盲検期間）
PSA	前立腺特異抗原
PT	基本語
SOC	器官別大分類
TSH	甲状腺刺激ホルモン

T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン

2.7.4. 臨床的安全性の概要

2.7.4.1. 医薬品への曝露

2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1. 安全性評価に用いた試験

安全性の評価資料は、国内で実施された第Ⅰ相試験（745-01 試験）、第Ⅱ相試験（ARI20005 試験、ARI30016 試験）および第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）ならびに海外で実施された第Ⅰ相試験（ARIA1001 試験、ARIA1009 試験、ARI10019 試験）とした。また、海外で実施された第Ⅱ相試験（ARIA2001 試験）、第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）、海外の安全性併合解析報告書および欧州における臨床的安全性の概要を安全性評価の参考とした。さらに、デュタステリド（以下、本剤）とタムスロシンとの併用療法に関する海外第Ⅲ相試験（ARI40005 試験）も参考とした。

安全性評価に用いた試験を以下に示す（表 2.7.4.1-1）。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた試験

試験番号	目的	デザイン	投与期間	投与群	被験者数
日本					
745-01	安全性 食事の影響	Ⅰ,Ⅱ期：非盲検 Ⅲ期：二重盲検 プラセボ対照	単回	Ⅰ期：1mg Ⅰ期：2.5mg Ⅱ期：2.5mg 食後 Ⅲ期：プラセボ Ⅲ期：10mg Ⅲ期：20mg	6 6 6 4 6 6
ARI20005	有効性 安全性	二重盲検 プラセボ対照 並行群間	24 週間 （追跡期間：16 週間）	プラセボ 0.05mg 0.5mg 2.5mg	72 70 72 70
ARI30016*[1]	安全性	二重盲検 プラセボ対照 並行群間	52 週間 （追跡期間：16 週間）	プラセボ 0.05mg 0.5mg 2.5mg	31 38 49 43
ARI105326	有効性 安全性	二重盲検 プラセボ対照 並行群間	52 週間 （追跡期間：16 週間）	プラセボ 0.5mg	185 193
海外					
ARIA1001	安全性	単盲検 プラセボ・実薬対照 並行群間	Ⅱ期：7 日間	プラセボ 1mg 20mg フィナステリド 5mg	3 4 4 4
ARIA1009	安全性	二重盲検 プラセボ・実薬対照 並行群間	52 週間 （追跡期間：24 週間）	プラセボ 0.5mg フィナステリド 5mg	32 33 34
ARI10019	安全性	二重盲検 プラセボ対照 並行群間	28 日間 （追跡期間：2 ヵ月間）	プラセボ 0.5mg（初日 25mg） 5mg（1-7 日 40mg）	34 31 32
ARIA2001	有効性 安全性	二重盲検 プラセボ・実薬対照 並行群間	24 週間 （追跡期間：16 週間）	プラセボ 0.01mg 0.05mg 0.5mg 2.5mg 5mg フィナステリド 5mg	59 58 53 57 57 60 55
ARIA3001	有効性 安全性	二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検継続	24 ヵ月間（二重盲検） →24 ヵ月間（非盲検）	プラセボ→0.5mg 0.5mg→0.5mg	720→392 720→412
ARIA3002	有効性 安全性	二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検継続	24 ヵ月間（二重盲検） →24 ヵ月間（非盲検）	プラセボ→0.5mg 0.5mg→0.5mg	685→386 677→380
ARIB3003	有効性 安全性	二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検継続	24 ヵ月間（二重盲検） →24 ヵ月間（非盲検）	プラセボ→0.5mg 0.5mg→0.5mg	753→374 770→396
ARI40005*[2]	有効性 安全性	二重盲検 実薬対照 並行群間	48 ヵ月間 （追跡期間：16 週間）	0.5mg タムスロシン 0.4mg 上記 2 剤の併用療法	1623 1611 1610

*1: ARI30016 試験は ARI20005 試験の継続試験
*2: ARI40005 試験は現在進行中であり、2 年目の成績を記載

2.7.4.1.1.1.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

745-01 試験は 40 歳～60 歳の健康成人男性を対象に、本剤の忍容性、安全性、薬物動態、血清中 DHT 濃度に対する影響および食事による影響を検討した試験である。Ⅰ期およびⅡ期は非盲検試験であり、18 例が本剤 1mg または本剤 2.5mg の単回投与を受けた。Ⅲ期は無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、16 例がプラセボ、本剤 10mg または本剤 20mg の単回投与を受けた。

2）ARI20005 試験/ARI30016 試験

ARI20005 試験は 50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、本剤の推奨用量を検討した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。284 例がプラセボ群、本剤 0.05mg 群、本剤 0.5mg 群または本剤 2.5mg 群に無作為化され、1 日 1 回 24 週間投与を受けた。ARI20005 試験の詳細については「2.7.3.2 個々の試験結果の要約」に記載した。

ARI30016 試験は、本剤の 52 週間投与時の安全性を検討した ARI20005 試験の継続試験である。ARI20005 試験における 24 週間の治療期間終了後、161 例が同一群で 1 日 1 回 28 週間投与を継続した。

3）ARI105326 試験

ARI105326 試験は 50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、本剤 0.5mg の有効性および安全性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。378 例がプラセボ群または本剤 0.5mg 群に無作為化され、1 日 1 回 52 週間投与を受けた。ARI105326 試験の詳細については「2.7.3.2 個々の試験結果の要約」に記載した。

2.7.4.1.1.1.2. 海外臨床試験

1）ARIA1001 試験

ARIA1001 試験は 20 歳～65 歳の健康成人男性を対象に、本剤の忍容性、安全性、薬物動態および血清中 DHT 濃度に対する影響を検討した無作為化、単盲検、プラセボ・実薬対照、並行群間比較試験である。Ⅰ期では、48 例がプラセボ、本剤 0.01mg、本剤 0.1mg、本剤 1mg、本剤 2.5mg、本剤 5mg、本剤 10mg、本剤 20mg、本剤 40mg またはフィナステリド 5mg の単回投与を受けた。Ⅱ期では、15 例がプラセボ、本剤 1mg、本剤 20mg またはフィナステリド 5mg の 1 日 1 回 7 日間投与を受けた。本項ではⅡ期の結果を記載した。

2）ARIA1009 試験

ARIA1009 試験は 18 歳～55 歳の健康成人男性を対象に、本剤の精液特性（総精子数、精液量、精子運動率、精子形態）に対する影響を検討した無作為化、二重盲検、プラセボ・実薬対照、並行群間比較試験である。99 例がプラセボ群、本剤 0.5mg 群またはフィナステリド 5mg 群に無作為化され、1 日 1 回 52 週間投与を受けた。

3）ARI10019 試験

ARI10019 試験は 18 歳～60 歳の健康成人男性を対象に、本剤の QT（QTc）間隔に対する影響を検討した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。97 例がプラセボ群、本剤 0.5mg 群（負荷用量：1 日目 25mg）または本剤 5mg 群（負荷用量：1～7 日目 40mg）に無作為化され、1 日 1 回 28 日間投与を受けた。

4）ARIA2001 試験

ARIA2001 試験は 50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、本剤の推奨用量を検討した無作為化、二重盲検、プラセボ・実薬対照、並行群間比較試験である。399 例がプラセボ群、本剤 0.01mg 群、本剤 0.05mg 群、本剤 0.5mg 群、本剤 2.5mg 群、本剤 5mg 群またはフィナステリド 5mg 群に無作為化され、1 日 1 回 24 週間投与を受けた。

5）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験は、50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、本剤 0.5mg の有効性および安全性を評価した無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、非盲検継続試験である。いずれの試験においても 1 日 1 回 24 ヵ月間のプラセボまたは本剤 0.5mg の投与終了後（二重盲検期）、すべての被験者が本剤 0.5mg に切り替え（非盲検期）、1 日 1 回 24 ヵ月間投与を継続した（計 48 ヵ月間投与）。これら 3 試験の試験デザインは類似していることから、併合した解析結果を記載する。合計 4325 例がプラセボ群または本剤 0.5mg 群に無作為化され、うち 2340 例が非盲検期に移行した。ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験（二重盲検期）の詳細については「2.7.3.2 個々の試験結果の要約」に記載した。

2.7.4.1.1.1.3.　　進行中の試験

現在、注目すべき有害事象として、心血管系事象および乳癌が 2 つの大規模臨床試験において監視されている。これら 2 試験は現在進行中である。本項では、現時点で得られている ARI40005 試験の 2 年目の成績（投与期間：4 年間）について、心血管系事象および乳癌の結果を記載した。

1）ARI40005 試験

ARI40005 試験は 50 歳以上の前立腺肥大症患者を対象に、本剤 0.5mg 単独療法およびタムスロシン 0.4mg 単独療法に対する本剤 0.5mg とタムスロシン 0.4mg の併用療法の有効性および安全性を評価する無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験である。4844 例が無作為化され、1 日 1 回 4 年間投与を受ける予定である。

2）ARI40006 試験

ARI40006 試験は 50 歳～75 歳の前立腺癌のハイリスク男性を対象に、生検で検出される前立腺癌のリスクに対する本剤 0.5mg の有効性および安全性を評価する無作為化、二重盲検、

プラセボ対照、並行群間比較試験である。日本を含めた国際共同試験であり、約 8000 例が無作為化され、1 日 1 回 4 年間投与を受ける予定である。

2.7.4.1.1.2. 安全性評価項目

本項で記述する安全性評価項目を以下に示す（表 2.7.4.1-2）。

表 2.7.4.1-2 安全性評価項目

	国内臨床試験				海外臨床試験						
	745-01	ARI20005	ARI30016	ARI105326	ARIA1001	ARIA1009	ARI10019	ARIA2001	ARIA3001[*1]	ARIA3002[*1]	ARIB3003[*1]
有害事象	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
臨床検査											
血液学的検査	●	●	●	●					●	●	●
血液生化学検査	●	●	●	●					●	●	●
尿検査	●	●	●	●							
PSA（前立腺特異抗原）				●[*2]		●			●	●[*2]	●
ホルモン検査											
テストステロン		●	●						●	●	●
LH（黄体形成ホルモン）	●				●	●		●			●
その他のホルモン	●				●	●					
脂質パネル	●				●	●		●			
精液検査	●					●					
バイタルサイン				●					●	●	●
心電図	●						●	●			
残尿量				●					●	●	●

ARI40005 試験については心血管系事象および乳癌の結果のみを記載する
*1: ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験については併合解析の結果を示す
*2: F/T 比（遊離 PSA/総 PSA 比）についても検討された

1）有害事象

有害事象については、全試験の結果を記載する。

有害事象の定義

有害事象とは治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごととし、当該治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、あらゆる好ましくない医療上のできごと（投与量にかかわらない）のうち、以下のものとした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院または入院期間の延長が必要であるもの

- 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重要な状態

上記の事象に加えて、ARIA1001 試験、ARIA1009 試験および ARIA2001 試験では、癌および過量投与によって生じたものも重篤な有害事象に含まれた。なお、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験においても、癌および過量投与によって生じた事象は重篤な有害事象と定義されたが、当該試験期間中に GlaxoSmithKline 社の定義が変更され、重篤な有害事象から削除された。

以上より、試験ごとの重篤な有害事象の定義に若干の差異はあるものの、いずれの試験においても重篤な有害事象の定義はほぼ同様であった。

治験薬との関連性の評価

ARI20005 試験、ARI30016 試験、ARI105326 試験、ARIA1009 試験、ARI10019 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験において、有害事象と治験薬との関連性は治験担当医師により以下の 2 段階で評価された。「はい」と判断された事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

「治験薬の投与により本事象が引き起こされたと考えられる合理的な可能性はありますか」

- はい（Yes）
- いいえ（No）

745-01 試験において、有害事象と治験薬との関連性は治験担当医師により以下の 4 段階で評価された。「確実／多分あり／可能性あり」と判断された事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

- 確実
- 多分あり
- 可能性あり
- なし

ARIA1001 試験および ARIA2001 試験において、有害事象と治験薬との関連性は治験担当医師により以下の 5 段階で評価された。「確実／多分あり／可能性あり」と判断された事象を治験薬と関連のある有害事象とした。

- 確実（Almost certain）
- 多分あり（Probable）
- 可能性あり（Possible）
- 多分なし（Unlikely）
- 否定できる（Unrelated）

有害事象の読み替えと用いられた辞書

国内臨床試験について、745-01 試験では医師記載事象名を使用した。ARI20005 試験、ARI30016 試験および ARI105326 試験では MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology）の version 9.0 を用いた。

海外臨床試験については、GlaxoSmithKline 社の有害事象コード化辞書である MIDAS（Medical Indications Diseases and Symptoms）を用いた。

2）臨床検査

臨床検査については、745-01 試験、ARI20005 試験、ARI30016 試験、ARI105326 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験の結果を記載する。各試験で測定されたおもな検査項目を以下に示す（表 2.7.4.1-3）。

表 2.7.4.1-3 おもな臨床検査項目

	745-01	ARI20005	ARI30016	ARI105326	ARIA3001 ARIA3002 ARIB3003
血液学的検査					
赤血球数	●	●	●	●	-
ヘモグロビン	●	●	●	●	●
ヘマトクリット	●	●	●	●	-
血小板数	●	●	●	●	●
白血球数	●	●	●	●	●
白血球分画	●	●	●	●	-
MCV	●	-	-	-	●
血液生化学検査					
総蛋白	●	●	●	●	●
アルブミン	●	●	●	●	●
Na	●	●	●	●	●
K	●	●	●	●	●
Cl	●	●	●	●	-
Ca	●	●	●	●	-
P	●	-	-	-	-
AST (GOT)	●	●	●	●	-
ALT (GPT)	●	●	●	●	●
γ-GTP	●	-	-	-	-
AL-P	●	●	●	●	●
LDH	●	●	●	●	-
BUN	●	●	●	●	-
クレアチニン	●	●	●	●	●
総ビリルビン	●	●	●	●	●
直接ビリルビン	●	-	-	-	-
A/G 比	●	-	-	-	-
尿酸	●	-	-	-	-
アミラーゼ	●	-	-	-	-
CPK	●	-	-	-	-
グルコース	●	-	-	-	●
尿検査					
尿蛋白	●	●	●	●	-
尿糖	●	●	●	●	-
ウロビリノーゲン	●	●	●	●	-
尿潜血	●	●	●	●	-
尿沈渣	●	-	-	●	-
ビリルビン	●	-	-	-	-
ケトン体	●	-	-	-	-
尿比重	●	-	-	-	-
pH	●	-	-	-	-

745-01 試験について、有害事象と判断された臨床検査値を評価した。

ARI20005 試験、ARI30016 試験、ARI105326 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験については、各試験の臨床検査測定機関（集中測定）で規定された基準範囲内を正常値、基準範囲外を異常値と定義し、治療期間に異常値を示した被験者の割合を評価した。国内臨床試験 3 試験（ARI20005 試験、ARI30016 試験および ARI105326 試験）における臨床検査基準値を以下に示す（表 2.7.4.1-4）。さらに、ARI105326 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験については、ベースラインからの変動を、減少（異常

高値→異常低値、正常値→異常低値、異常高値→正常値のいずれか）、変化なし（異常低値→異常低値、正常値→正常値、異常高値→異常高値のいずれか）、増加（異常低値→正常値、正常値→異常高値、異常低値→異常高値のいずれか）の 3 つに分類して評価した。

表 2.7.4.1-4 臨床検査基準値（男性）：ARI20005 試験/ARI30016 試験/ARI105326 試験

	下限	上限
血液学的検査		
赤血球数 (x10^4/μL)	438	577
ヘモグロビン (g/dL)	13.6	18.3
ヘマトクリット (%)	40.4	51.9
血小板数 (x10^4/μL)	14.0	37.9
白血球数 (/μL)	3500	9700
好酸球 (%)	0.0	7.0
好中球 (%)	42.0	74.0
好塩基球 (%)	0.0	2.0
リンパ球 (%)	18.0	50.0
単球 (%)	1.0	8.0
血液生化学検査		
総蛋白 (g/dL)	6.5	8.2
アルブミン (g/dL)	3.7	5.5
Na (mEq/L)	135	145
K (mEq/L)	3.5	5.0
Cl (mEq/L)	98	108
Ca (mg/dL)	8.2	10.0
AST (GOT) (U/L)	10	40
ALT (GPT) (U/L)	5	45
AL-P (U/L)	104	338
LDH (U/L)	120	245
BUN (mg/dL)	8.0	20.0
総ビリルビン (mg/dL)	0.2	1.0
クレアチニン (mg/dL)	0.65	1.09
尿検査		
尿蛋白	(-)	(±)
尿糖	(-)	(±)
ウロビリノーゲン	(±)	
尿潜血	(-)	

3）PSA

PSA（前立腺特異抗原）は前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標であり、一般に PSA 値が基準値を上回った場合にはさらなる評価が必要となる。PSA については、ARI105326 試験、ARIA1009 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験の結果を記載する。

血清中の総 PSA 濃度（本概要では PSA と表記）のベースラインからの変化率について評価した。ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験では前立腺癌を発現した被験者が認められたため、これらの被験者の PSA 値についても考察した。

また、ARI105326 試験および ARIA3002 試験では、遊離 PSA／総 PSA 比（本概要では F/T 比と表記）も測定されたため、F/T 比のベースラインからの変化率についても評価した。

4）ホルモン検査

テストステロン

血清中テストステロン濃度について、ARI20005 試験、ARI30016 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験の結果を記載する。

治験薬投与前に血清中テストステロン濃度が 10,000pg/mL 未満であった被験者のうち、治験薬投与後に 10,000pg/mL 以上を示した被験者について考察した。なお、血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率については、「2.7.3 臨床的有効性の概要」に記載した（2.7.3.3.2.1.7 参照）。

LH

LH（黄体形成ホルモン）について、745-01 試験、ARIA1001 試験、ARIA1009 試験、ARIA2001 試験および ARIB3003 試験の結果を記載する。

本項では、血清中 LH 濃度のベースラインからの変動について評価した。

その他のホルモン検査

T_3（トリヨードサイロニン）、T_4（サイロキシン）、TSH（甲状腺刺激ホルモン）、FSH（卵胞刺激ホルモン）、コルチゾールおよびエストラジオールについて、745-01 試験、ARIA1001 試験および ARIA1009 試験の結果を記載する。

本項では、各検査値のベースラインからの変動について評価した。

5）脂質パネル検査

HDL、LDL、コレステロールおよびトリグリセリドについて、745-01 試験、ARIA1001 試験および ARIA1009 試験の結果を記載する。また、ARIA2001 試験で測定された HDL の結果についても記載する。

本項では、各検査値のベースラインからの変動について評価した。

6）精液検査

精液検査を実施した 745-01 試験および ARIA1009 試験の結果を記載する。

本項では、精液パラメータのベースラインからの変化率について評価した。ARIA1009 試験では、精液パラメータについて基準値、閾値および臨床的に重要な変化率が事前に規定された（表 2.7.4.1-5）。

表 2.7.4.1-5 精液パラメータに関する定義：ARIA1009 試験

項目	基準値	閾値	臨床的に重要な変化率
総精子数 ($\times 10^6$)	>40	<30	>30%
精子濃度 ($\times 10^6$/mL)	>20	<20	>30%
精液量 (mL)	>1	<1	>30%
精子運動率 (%)	>40	<30	>25%
精子形態 (正常精子の割合) (%)	>7.5	<7.5	>25%

7）バイタルサイン

バイタルサインについては、ARI105326 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験の結果を記載する。

本項では、ベースラインからの変動および閾値外を示した被験者の割合を評価した。各試験において、事前に規定された閾値を以下に示す（表 2.7.4.1-6）。

表 2.7.4.1-6 バイタルサインの閾値

項目	閾値下限	閾値上限
収縮期血圧 (mmHg)	80	165
拡張期血圧 (mmHg)	40	105
脈拍数 (回/min)	40	100

8）心電図

心電図検査については、745-01 試験、ARI10019 試験および ARIA2001 試験の結果を記載する。

745-01 試験および ARIA2001 試験では、臨床的に重要な異常を評価した。ARI10019 試験では QT 間隔について評価した。

9）残尿量

残尿量については、ARI105326 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験の結果を記載する。

本項では、経腹超音波検査により測定した残尿量について、ベースラインからの変動を評価した。

2.7.4.1.1.3. 部分集団による評価

1）有害事象

ARI20005 試験および ARI30016 試験の有害事象について、塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）および重症度別・因果関係別に検討した。また、ARI105326 試験の有害事象については、発現時期別（<24 週、≥24 週）、年齢別（<65 歳、≥65 歳）、塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）および重症度別・因果関係別に検討した。

参考として、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験の有害事象について、発現時期別（1 年目、2 年目、1・2 年目、3・4 年目および 6 ヵ月ごと）および年齢別（<65 歳、≥65 歳）に検討した。

2）PSA

ARI105326 試験について、ベースラインの PSA 別（<3ng/mL、≥3ng/mL）に PSA のベースラインからの変化率を検討した。

2.7.4.1.1.4. 安全性評価集団

原則として治験薬の投与を一度でも受けた被験者を安全性の評価集団とした。

ARI30016 試験では、ARI20005 試験における 24 週間の治療期間終了後の 28 週間の継続期間において、治験薬の投与を一度でも受けた被験者を安全性の評価集団とした。したがって、ARI30016 試験と ARI20005 試験の評価集団は重複することに注意が必要である。

ARIA1001 試験ではⅡ期（7 日間の反復投与試験）に組み入れられた全被験者を安全性の評価集団とした。ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験では、24 ヵ月間の二重盲検期間とその後の 24 ヵ月間の非盲検期間に関する評価集団を以下のように設定した。

- ITT：無作為化後、二重盲検期間において治験薬の投与を一度でも受けた被験者。二重盲検期間（投与 1 年目～2 年目）における安全性について、プラセボ群と本剤 0.5mg 群で検討する
- Open-Label ITT：二重盲検期間完了後の非盲検期間において治験薬の投与を一度でも受けた被験者。非盲検期間（投与 3 年目～4 年目）における安全性について、P/D 群（二重盲検期間＝プラセボ群、非盲検期間＝本剤 0.5mg 群）と D/D 群（二重盲検期間＝本剤 0.5mg 群、非盲検期間＝本剤 0.5mg 群）で検討する
- Dutasteride ITT：無作為化後、二重盲検期間において本剤 0.5mg の投与を一度でも受けた被験者。非盲検期間への移行の有無は問わない。二重盲検期間および非盲検期間（投与 1 年目～4 年目）の安全性について、D/D 群（二重盲検期間＝本剤 0.5mg 群、非盲検期間＝本剤 0.5mg 群）で検討する

2.7.4.1.2.　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1.　国内臨床試験

1）745-01 試験

Ⅰ期およびⅡ期では、18 例が本剤 1mg（6 例）または本剤 2.5mg（12 例：空腹時 6 例、食後 6 例）の単回投与を受けた。Ⅲ期では、16 例がプラセボ（4 例）、本剤 10mg（6 例）または本剤 20mg（6 例）の単回投与を受けた。

2）ARI20005 試験/ARI30016 試験

ARI20005 試験における治験薬への曝露状況を以下に示す（表 2.7.4.1-7）。治験薬への曝露期間（平均値）はプラセボ群で 150.6 日、本剤 0.05mg 群で 162.0 日、本剤 0.5mg 群で 160.2 日、本剤 2.5mg 群で 157.7 日であった。

表 2.7.4.1-7 治験薬への曝露状況：ARI20005 試験

曝露期間 (日)	プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
n	72	70	71	69
平均値 (標準偏差)	150.6 (46.79)	162.0 (27.70)	160.2 (24.82)	157.7 (29.74)
中央値	168.0	168.0	167.0	168.0
Min : Max	1 : 168	2 : 170	14 : 168	10 : 168
<29	6 (8%)	2 (3%)	1 (1%)	1 (1%)
29-84	2 (3%)	0	1 (1%)	3 (4%)
85-169	64 (89%)	67 (96%)	69 (97%)	65 (94%)
>169	0	1 (1%)	0	0

Source Data : 5.3.5.1.1 表 16-1

ARI30016 試験における治験薬への曝露状況を以下に示す（表 2.7.4.1-8）。治験薬への曝露期間（平均値）はプラセボ群で 363.5 日、本剤 0.05mg 群で 359.7 日、本剤 0.5mg 群で 360.1 日、本剤 2.5mg 群で 349.3 日であった。

表 2.7.4.1-8 治験薬への曝露状況：ARI30016 試験

曝露期間 (日)	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
n	31	38	49	43
平均値 (標準偏差)	363.5 (1.06)	359.7 (22.63)	360.1 (20.05)	349.3 (44.03)
中央値	364.0	364.0	363.0	364.0
Min : Max	361 : 364	224 : 364	223 : 365	178 : 390
<168	0	0	0	0
168-252	0	1 (3%)	1 (2%)	3 (7%)
253-365	31 (100%)	37 (97%)	48 (98%)	38 (88%)
>365	0	0	0	2 (5%)

Source Data : 5.3.5.1.2 表 7-1

3）ARI105326 試験

治験薬への曝露状況を以下に示す（表 2.7.4.1-9）。治験薬への曝露期間（平均値）はプラセボ群で 343.1 日、本剤 0.5mg 群で 334.8 日であった。

表 2.7.4.1-9 治験薬への曝露状況：ARI105326 試験

曝露期間 (日)	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
n	184	193
平均値 (標準偏差)	343.1 (61.98)	334.8 (82.30)
中央値	364.0	364.0
Min : Max	21 : 371	1 : 366
<29	1 (<1%)	5 (3%)
29-84	2 (1%)	4 (2%)
85-168	6 (3%)	4 (2%)
169-252	6 (3%)	6 (3%)
253-365	165 (90%)	172 (89%)
>365	4 (2%)	2 (1%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-1

2.7.4.1.2.2. 海外臨床試験

1）ARIA1001 試験

Ⅱ期（7 日間の反復投与試験）では、15 例がプラセボ（3 例）、本剤 1mg（4 例）、本剤 20mg（4 例）またはフィナステリド 5mg（4 例）に割り付けられ、プラセボ群の 1 例（試験 2 日目に中止）を除き、すべての被験者が治験薬の 7 日間投与を受けた。

2）ARIA1009 試験

治験薬への曝露状況を以下に示す（表 2.7.4.1-10）。治験薬への曝露期間（平均値）はプラセボ群で 305.3 日、本剤 0.5mg 群で 327.5 日、フィナステリド 5mg 群で 301.4 日であった。

表 2.7.4.1-10 治験薬への曝露状況：ARIA1009 試験

曝露期間 (日)	プラセボ (N=32)	0.5mg (N=33)	フィナステリド 5mg (N=34)
n	32	33	34
平均値 (標準偏差)	305.3 (117.8)	327.5 (94.3)	301.4 (108.1)
中央値	364.5	364.0	363.5
Min : Max	1 : 406	11 : 374	30 : 370

Source Data : 5.3.3.1.2 Table18

3）ARI10019 試験

治験薬への曝露状況を以下に示す（表 2.7.4.1-11）。治験薬への曝露期間（平均値）はプラセボ群で 27.5 日、本剤 0.5mg 群で 27.2 日、本剤 5mg 群で 28.0 日であった。

表 2.7.4.1-11 治験薬への曝露状況：ARI10019 試験

曝露期間 (日)	プラセボ (N=34)	0.5mg (N=31)	5mg (N=32)
n	34	31	32
平均値 (標準偏差)	27.5 (2.9)	27.2 (3.9)	28.0 (0.2)
中央値	28.0	28.0	28.0
Min : Max	11 : 28	6 : 28	27 : 28

Source Data : 5.3.3.1.4 Table10

4）ARIA2001 試験

治験薬への曝露状況を以下に示す（表 2.7.4.1-12）。治験薬への曝露期間（平均値）はプラセボ群で 148.1 日、本剤群で 144.1 日～165.4 日、フィナステリド 5mg 群で 153.1 日であった。

表 2.7.4.1-12 治験薬への曝露状況：ARIA2001 試験

曝露期間 (日)	プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
n	57	55	52	55	56	58	52
平均値	148.1	159.8	165.4	159.4	153.6	144.1	153.1
(標準偏差)	(51.31)	(36.98)	(19.69)	(40.35)	(44.17)	(57.13)	(48.22)
中央値	170.0	169.0	168.0	170.0	168.0	169.0	168.0
Min : Max	20 : 191	11 : 204	63 : 183	21 : 196	16 : 206	6 : 202	3 : 189

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table104

5）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

治験薬への曝露状況を以下に示す（表 2.7.4.1-13）。二重盲検期間（ITT）における治験薬への曝露期間（平均値）はプラセボ群で 597.6 日、本剤 0.5mg 群で 603.9 日であった。非盲検期間（Open-Label ITT）における治験薬への曝露期間（平均値）は、P/D 群で 621.4 日、D/D 群で 640.2 日であり、二重盲検期間および非盲検期間を通して（Dutasteride ITT）の治験薬への曝露期間（平均値）は、D/D 群で 965.8 日であった。

表 2.7.4.1-13 治験薬への曝露状況：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験

曝露期間 (日)	ITT		Open-Label ITT		Dutasteride ITT
	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)	P/D (N=1152)	D/D (N=1188)	D/D (N=2167)
n	2044	2039	1088	1136	1994
平均値	597.6	603.9	621.4	640.2	965.8
(標準偏差)	(227.58)	(233.07)	(207.28)	(189.39)	(519.72)
中央値	728.0	728.0	728.0	728.0	1096.5
Min : Max	2 : 812	2 : 826	8 : 842	2 : 854	2 : 1635

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table7.1.1, 5.3.5.3.3/ref Table1.3, 1.5

2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

平均年齢はプラセボ群で 49 歳、本剤 1mg 群で 42 歳、本剤 2.5mg 群（空腹時）で 51 歳、本剤 2.5mg 群（食後）で 50 歳、本剤 10mg 群で 37 歳、本剤 20mg 群で 44 歳であった。

2）ARI20005 試験/ARI30016 試験

ARI20005 試験における人口統計学的特性およびその他の特性を以下に示す（表 2.7.4.1-14）。平均年齢は 65.2 歳（本剤 2.5mg 群）～66.1 歳（本剤 0.5mg 群）であった。塩酸タムスロシン使用患者と非使用患者のいずれも組入れ可能とした結果、塩酸タムスロシン使用患者と非使用患者の比はいずれの投与群においても約 2：1 であった。

表 2.7.4.1-14 人口統計学的特性およびその他の特性：ARI20005 試験

		プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
年齢 (歳)	平均値	66.0	65.9	66.1	65.2
	標準偏差	7.79	8.03	6.80	7.18
	Min : Max	51 : 81	50 : 83	51 : 85	50 : 82
人種 (例数, %)	アジア人	72 (100%)	70 (100%)	71 (100%)	69 (100%)
身長 (cm)	平均値	165.9	164.3	164.6	164.6
	標準偏差	6.16	5.48	6.44	6.76
	Min : Max	149 : 178	153 : 178	149 : 180	152 : 184
体重 (kg)	平均値	65.4	65.1	66.2	64.9
	標準偏差	9.55	9.26	9.13	9.75
	Min : Max	46 : 95	45 : 100	43 : 83	46 : 92
前立腺肥大症罹患期間 (年)	平均値	3.58	2.90	2.95	2.43
	標準偏差	4.724	2.894	2.984	2.593
	Min : Max	0.0 : 30.1	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.0 : 12.0
塩酸タムスロシンの使用 (例数, %)	あり	46 (64%)	46 (66%)	46 (65%)	45 (65%)
	なし	26 (36%)	24 (34%)	25 (35%)	24 (35%)

Source Data : 2.7.4.7 Appendix2 Table1

ARI30016 試験における人口統計学的特性およびその他の特性を以下に示す（表 2.7.4.1-15）。平均年齢は 65.3 歳（本剤 0.05mg 群）～66.3 歳（本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群）であった。

表 2.7.4.1-15 人口統計学的特性およびその他の特性：ARI30016 試験

		プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
年齢 (歳)	平均値	65.9	65.3	66.3	66.3
	標準偏差	7.17	8.52	6.93	6.60
	Min : Max	52 : 78	50 : 83	51 : 85	51 : 82
人種 (例数, %)	アジア人	31 (100%)	38 (100%)	49 (100%)	43 (100%)
身長 (cm)	平均値	167.0	165.2	164.8	164.8
	標準偏差	5.32	5.53	6.56	7.37
	Min : Max	156 : 177	153 : 178	149 : 180	154 : 184
体重 (kg)	平均値	67.8	65.2	67.5	64.9
	標準偏差	6.74	6.91	9.46	10.82
	Min : Max	57 : 83	54 : 82	43 : 83	46 : 92
前立腺肥大症罹患期間 (年)	平均値	3.05	2.61	3.37	2.67
	標準偏差	4.263	2.755	3.168	2.673
	Min : Max	0.0 : 20.0	0.0 : 10.0	0.0 : 10.0	0.1 : 12.0
塩酸タムスロシンの使用 (例数, %)	あり	18 (58%)	29 (76%)	32 (65%)	32 (74%)
	なし	13 (42%)	9 (24%)	17 (35%)	11 (26%)

Source Data : 2.7.4.7 Appendix2 Table2

3）ARI105326 試験

人口統計学的特性およびその他の特性を以下に示す（表 2.7.4.1-16）。平均年齢はプラセボ群で 66.9 歳、本剤 0.5mg 群で 68.2 歳であった。塩酸タムスロシン使用患者と非使用患者のいずれも組入れ可能とした結果、塩酸タムスロシン使用患者と非使用患者の比はいずれの投与群においても約 2：1 であった。

表 2.7.4.1-16 人口統計学的特性およびその他の特性：ARI105326 試験

		プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
年齢 (歳)	平均値	66.9	68.2
	標準偏差	6.72	6.23
	Min : Max	52 : 83	53 : 83
人種 (例数, %)	アジア人	184 (100%)	193 (100%)
身長 (cm)	平均値	165.7	165.3
	標準偏差	6.29	5.76
	Min : Max	133 : 185	150 : 178
体重 (kg)	平均値	65.28	64.14
	標準偏差	7.799	8.201
	Min : Max	47.5 : 92.5	42.6 : 89.0
前立腺肥大症罹患期間 (年)	平均値	3.34	3.57
	標準偏差	3.371	3.574
	Min : Max	0.0 : 20.0	0.0 : 20.0
塩酸タムスロシンの使用 (例数, %)	あり	118 (64%)	123 (64%)
	なし	66 (36%)	70 (36%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table6-10

2.7.4.1.3.2. 海外臨床試験

1）ARIA1001 試験

平均年齢はプラセボ群で 27.3 歳、本剤 1mg 群で 34.3 歳、本剤 20mg 群で 27.5 歳、フィナステリド 5mg 群で 34.3 歳であった。被験者はすべて白人であった。

2）ARIA1009 試験

人口統計学的特性を以下に示す（表 2.7.4.1-17）。平均年齢はすべての投与群で 35 歳であった。被験者の約 8 割は白人であった。

表 2.7.4.1-17 人口統計学的特性：ARIA1009 試験

		プラセボ (N=32)	0.5mg (N=33)	フィナステリド 5mg (N=34)
年齢 (歳)	平均値	35	35	35
	標準偏差	10	8	9
	Min : Max	19 : 52	23 : 52	18 : 52
人種 (例数, %)	白人	26 (81%)	28 (85%)	27 (79%)
	黒人	1 (3%)	0	1 (3%)
	アジア人	0	3 (9%)	1 (3%)
	ヒスパニック	3 (9%)	2 (6%)	5 (15%)
	その他	2 (6%)	0	0

Source Data : 5.3.3.1.2 Table4

3）ARI10019 試験

人口統計学的特性を以下に示す（表 2.7.4.1-18）。平均年齢は 31.6 歳（本剤 0.5mg 群）～ 39.5 歳（本剤 5mg 群）であった。被験者の過半数はヒスパニックであった。

表 2.7.4.1-18 人口統計学的特性：ARI10019 試験

		プラセボ (N=34)	0.5mg (N=31)	5mg (N=32)
年齢 (歳)	平均値	37.4	31.6	39.5
	標準偏差	11.1	9.4	12.6
	Min : Max	20 : 59	19 : 52	18 : 60
人種 (例数, %)	白人	12 (35%)	9 (29%)	9 (28%)
	黒人	2 (6%)	4 (13%)	0
	ヒスパニック	20 (59%)	18 (58%)	23 (72%)

Source Data : 5.3.3.1.4 Table5

4）ARIA2001 試験

人口統計学的特性およびその他の特性を以下に示す（表 2.7.4.1-19）。平均年齢は 62.6 歳（フィナステリド 5mg 群）～65.5 歳（本剤 2.5mg 群）であった。被験者の約 9 割は白人であった。

表 2.7.4.1-19 人口統計学的特性およびその他の特性：ARIA2001 試験

		プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
年齢 (歳)	平均値	63.5	63.7	63.4	63.0	65.5	62.7	62.6
	標準偏差	7.11	7.85	8.05	8.20	7.68	7.07	8.10
	Min : Max	50 : 77	50 : 80	50 : 89	49 : 82	51 : 82	50 : 75	50 : 85
人種 (例数, %)	白人	54 (92%)	50 (86%)	49 (92%)	54 (95%)	53 (93%)	54 (90%)	48 (87%)
	黒人	3 (5%)	5 (9%)	0	0	1 (2%)	0	4 (7%)
	東洋人	1 (2%)	0	1 (2%)	0	0	3 (5%)	1 (2%)
	ヒスパニック	1 (2%)	3 (5%)	2 (4%)	3 (5%)	3 (5%)	3 (5%)	1 (2%)
	その他	0	0	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
身長 (cm)	平均値	175.1	177.6	176.8	177.0	178.3	176.4	177.3
	標準偏差	7.87	7.05	6.65	8.59	6.40	9.44	6.98
	Min : Max	152 : 197	155 : 196	160 : 191	150 : 213	163 : 191	142 : 203	155 : 188
体重 (kg)	平均値	88.3	90.8	88.4	88.5	88.1	86.4	89.6
	標準偏差	14.94	16.28	17.63	15.30	14.21	14.24	13.96
	Min : Max	54.9 : 127	52 : 136	59.9 : 168	60.8 : 147	63.6 : 134	59.9 : 145	62.7 : 154
前立腺肥大症罹患期間 (年)	平均値	2.3	2.8	3.0	2.7	3.8	3.8	2.6
	標準偏差	2.81	3.52	3.49	2.52	3.55	4.62	3.38
	Min : Max	0 : 14	0 : 21	0 : 16	0 : 10	0 : 13	0 : 26	0 : 16

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table8, 9

5）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

人口統計学的特性およびその他の特性を以下に示す（表 2.7.4.1-20）。平均年齢はプラセボ群で 66.1 歳、本剤 0.5mg 群で 66.5 歳、P/D 群で 66.0 歳、D/D 群で 66.2 歳であった。被験者の約 9 割は白人であった。

表 2.7.4.1-20 人口統計学的特性およびその他の特性
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験

		ITT		Open-Label ITT	
		プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)	P/D (N=1152)	D/D (N=1188)
年齢 (歳)	平均値	66.1	66.5	66.0	66.2
	標準偏差	7.36	7.55	6.97	7.42
	Min : Max	47 : 91	50 : 94	50.0 : 89.0	50.0 : 85.0
人種 (例数, %)	白人	1986 (92%)	1975 (91%)	1065 (92%)	1078 (91%)
	黒人	79 (4%)	82 (4%)	38 (3%)	47 (4%)
	アジア人	20 (<1%)	28 (1%)	11 (<1%)	20 (2%)
	ヒスパニック	60 (3%)	68 (3%)	34 (3%)	37 (3%)
	その他	13 (<1%)	14 (<1%)	4 (<1%)	6 (<1%)
身長 (cm)	平均値	175.6	175.4	175.4	175.5
	標準偏差	7.33	7.48	7.44	7.68
	Min : Max	140 : 205	142 : 208	140 : 205	142 : 203
体重 (kg)	平均値	84.7	84.7	85.4	85.0
	標準偏差	13.26	13.65	13.65	13.71
	Min : Max	45.2 : 166	48.1 : 156	45.2 : 165.5	48.1 : 156.4
前立腺肥大症罹患期間 (年)	平均値	3.6	3.7	3.6	3.6
	標準偏差	4.40	4.61	4.28	4.39
	Min : Max	0 : 52	0 : 40	0 : 37	0 : 40

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table5.1.1, 5.1.2, 5.3.5.3.3/ref Table1.8, 1.13

2.7.4.2. 有害事象

2.7.4.2.1. 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1. 有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

すべての有害事象を以下に示す（表 2.7.4.2-1）。有害事象の発現率はプラセボ群で 100%、本剤群で 83%～100%であった。個々の事象について、臨床的に問題となるものはなく、投与量との関連性も示唆されなかった。

表 2.7.4.2-1 有害事象：745-01 試験

	プラセボ (N=4)	1mg (N=6)	2.5mg (N=6)	2.5mg (N=6)	10mg (N=6)	20mg (N=6)
投与条件	空腹時	空腹時	空腹時	食後	空腹時	空腹時
発現例数 (%)	4 (100%)	6 (100%)	5 (83%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
下痢・軟便	0	3 (2)	3 (3)	3 (2)	5 (2)	4 (3)
咽頭痛	2 (1)	2 (1)	0	0	1 (1)	0
風邪	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0
頭痛	1 (1)	0	0	0	1 (1)	2 (2)
咽頭発赤	1 (1)	1 (1)	0	0	1 (1)	0
鼻水	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
腹痛	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0
寒気	0	0	1 (1)	1 (1)	0	0
口内炎	0	1 (1)	0	0	0	0
上顎部の皮膚の炎症	0	1 (1)	0	0	0	0
肩こり	0	1 (1)	0	0	0	0
腹部の発赤・痒みを伴う小丘疹	0	0	1 (1)	0	0	0
左足関節捻挫（疼痛）	0	0	1 (1)	0	0	0
ヘルペス	0	0	0	1 (1)	0	0
腰痛	0	0	0	1 (1)	0	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (1)	0
発熱	0	0	0	0	1 (1)	0
排便時疼痛	0	0	0	0	0	1 (1)
排便時出血	0	0	0	0	0	1 (1)
咳嗽	0	0	0	0	0	1 (1)
トリグリセライド値上昇	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (2)
GPT 値上昇	2 (2)	0	1 (1)	1 (1)	4 (3)	1 (1)
γ-GTP 値上昇	2 (2)	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)	0
CPK 値上昇	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)
尿酸値上昇	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)	2 (2)	0
好酸球数増加	1 (1)	0	2 (2)	0	3 (3)	0
ヘモグロビン値低下	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)
ヘマトクリット値低下	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)
血糖値上昇	1 (1)	0	0	1 (1)	1 (1)	0
赤血球数減少	0	1 (1)	0	1 (1)	0	0
尿タンパク検出	0	0	0	0	2 (2)	0
白血球数増加	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
総タンパク値低下	0	1 (1)	0	0	0	0
アルブミン値低下	0	1 (1)	0	0	0	0
AL-P 値上昇	0	0	1 (1)	0	0	0
アミラーゼ値上昇	0	0	1 (1)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間値延長	0	0	1 (1)	0	0	0
総ビリルビン値上昇	0	0	0	1 (1)	0	0
総タンパク値上昇	0	0	0	0	1 (1)	0
A/G 比減少	0	0	0	0	1 (1)	0
コルチゾール値上昇	0	0	0	0	1 (1)	0
尿潜血検出	0	0	0	0	1 (1)	0
血小板数低下	0	0	0	0	0	1 (1)
TSH 値低下	0	0	0	0	0	1 (1)
精子数減少*	-	-	-	-	-	2 (2)
精液量減少*	-	-	-	-	-	1 (1)
精子運動率低下*	-	-	-	-	-	1 (1)

Source Data : 5.3.1.2.1 表 12.2.2a
医師記載事象名, 個々の事象は件数 (例数)
* 精液検査 : 20mg 群 6 例のうち 5 例のみが実施, その他の被験者および投与群では未検討

2）ARI20005 試験/ARI30016 試験

ARI20005 試験について、有害事象（いずれかの投与群で発現率≥5%）を以下に示す（表 2.7.4.2-2）。有害事象の発現率はプラセボ群で 78%、本剤群で 65%～79%であった。よく見られた有害事象は鼻咽頭炎、下痢および上気道の炎症などであり、これらの発現率は各投与群で概して同程度であった。しかしながら、勃起不全の発現率はプラセボ群に比し、本剤群で高かった。

表 2.7.4.2-2　有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARI20005 試験

	プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
発現例数 (%)	56 (78%)	55 (79%)	46 (65%)	53 (77%)
鼻咽頭炎	13 (18%)	19 (27%)	18 (25%)	16 (23%)
下痢	7 (10%)	11 (16%)	7 (10%)	10 (14%)
上気道の炎症	3 (4%)	6 (9%)	6 (8%)	5 (7%)
浮動性めまい	6 (8%)	4 (6%)	4 (6%)	5 (7%)
頭痛	4 (6%)	6 (9%)	2 (3%)	3 (4%)
倦怠感	3 (4%)	4 (6%)	2 (3%)	2 (3%)
便秘	2 (3%)	1 (1%)	5 (7%)	3 (4%)
勃起不全	1 (1%)	2 (3%)	4 (6%)	4 (6%)
背部痛	4 (6%)	2 (3%)	3 (4%)	1 (1%)
胃不快感	1 (1%)	5 (7%)	2 (3%)	0
上腹部痛	0	2 (3%)	6 (8%)	0
消化不良	1 (1%)	4 (6%)	0	2 (3%)

Source Data : 2.7.4.7 Appendix2 Table7
MedDRA (version 9.0)

ARI30016 試験について、有害事象（いずれかの投与群で発現例≥3 例）を以下に示す（表 2.7.4.2-3）。有害事象の発現率はプラセボ群で 81%、本剤群で 86%～90%であった。よく見られた有害事象は鼻咽頭炎、下痢および上気道の炎症などであり、ARI20005 試験と同様に、勃起不全の発現率はプラセボ群に比し本剤群で高かった。

表 2.7.4.2-3 有害事象（いずれかの投与群で発現例>=3 例）：ARI30016 試験

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
発現例数 (%)	25 (81%)	34 (89%)	44 (90%)	37 (86%)
鼻咽頭炎	10 (32%)	13 (34%)	25 (51%)	21 (49%)
下痢	5 (16%)	7 (18%)	5 (10%)	3 (7%)
上気道の炎症	1 (3%)	5 (13%)	8 (16%)	6 (14%)
背部痛	3 (10%)	4 (11%)	5 (10%)	3 (7%)
湿疹	2 (6%)	5 (13%)	3 (6%)	4 (9%)
浮動性めまい	3 (10%)	1 (3%)	5 (10%)	3 (7%)
頭痛	2 (6%)	4 (11%)	3 (6%)	3 (7%)
関節痛	4 (13%)	2 (5%)	2 (4%)	0
発熱	3 (10%)	2 (5%)	0	3 (7%)
便秘	1 (3%)	0	3 (6%)	3 (7%)
勃起不全	0	1 (3%)	2 (4%)	4 (9%)
胃不快感	1 (3%)	3 (8%)	1 (2%)	1 (2%)
肝機能異常	0	3 (8%)	2 (4%)	1 (2%)
口渇	1 (3%)	1 (3%)	0	3 (7%)
発疹	0	3 (8%)	0	2 (5%)
胸痛	1 (3%)	0	3 (6%)	0
咳嗽	0	3 (8%)	0	1 (2%)

Source Data : 2.7.4.7 Appendix2 Table8
MedDRA (version 9.0)

塩酸タムスロシン使用別の有害事象

ARI20005 試験および ARI30016 試験について、塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）に有害事象を検討した（2.7.4.7 付録 Appendix2 Table5, 6, 9, 10）。その結果、有害事象の種類および発現率について、部分集団間で明らかな差異は認められなかった。

重症度別・因果関係別の有害事象

ARI20005 試験および ARI30016 試験について、重症度別・因果関係別の有害事象を「2.7.4.7 付録 Appendix2（Table17.1, 17.2, 18.1, 18.2）」に示した。

3）ARI105326 試験

有害事象（いずれかの投与群で発現率≥5%）を以下に示す（表 2.7.4.2-4）。有害事象の発現率はプラセボ群で 90%、本剤 0.5mg 群で 88%と同程度であった。よく見られた有害事象は鼻咽頭炎、下痢および上気道の炎症などであり、これらの発現率は両投与群で概して同程度であった。湿疹および胃炎などの発現率がプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で高かった。また、勃起不全（プラセボ群：1%、本剤 0.5mg 群：2%）などの性機能系事象の発現率は 5%未満であった。

表 2.7.4.2-4 有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	166 (90%)	170 (88%)
鼻咽頭炎	78 (42%)	80 (41%)
下痢	16 (9%)	19 (10%)
上気道の炎症	14 (8%)	19 (10%)
背部痛	14 (8%)	12 (6%)
便秘	12 (7%)	13 (7%)
湿疹	8 (4%)	14 (7%)
頭痛	11 (6%)	8 (4%)
関節痛	6 (3%)	10 (5%)
胃炎	4 (2%)	10 (5%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-10
MedDRA (version 9.0)

発現時期別の有害事象

発現時期別（<24 週、≥24 週）の有害事象（いずれかの投与群で発現率≥5%）を以下に示す（表 2.7.4.2-5）。有害事象の発現率は<24 週（プラセボ群：74%、本剤 0.5mg 群：70%）と≥24 週（プラセボ群：75%、本剤 0.5mg 群：79%）で概して同程度であった。個々の有害事象の種類および発現率について、臨床的に意義のある差異は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-5 発現時期別（<24 週、>=24 週）の有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARI105326 試験

	<24 週		≥24 週	
	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)	プラセボ (N=178)	0.5mg (N=180)
発現例数 (%)	136 (74%)	135 (70%)	134 (75%)	143 (79%)
鼻咽頭炎	43 (23%)	46 (24%)	54 (30%)	57 (32%)
下痢	11 (6%)	11 (6%)	6 (3%)	14 (8%)
上気道の炎症	4 (2%)	5 (3%)	11 (6%)	15 (8%)
便秘	3 (2%)	5 (3%)	9 (5%)	9 (5%)
湿疹	5 (3%)	9 (5%)	3 (2%)	5 (3%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-6, 8-7
MedDRA (version 9.0)

年齢別の有害事象

年齢別（<65 歳、≥65 歳）の有害事象（いずれかの投与群で発現率≥5%）を以下に示す（表 2.7.4.2-6）。有害事象の発現率は<65 歳（プラセボ群：88%、本剤 0.5mg 群：83%）と≥65 歳（プラセボ群：91%、本剤 0.5mg 群：90%）で概して同程度であった。個々の有害事象の種類および発現率について、臨床的に意義のある差異は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-6 年齢別（<65 歳、>=65 歳）の有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARI105326 試験

	<65 歳		≥65 歳	
	プラセボ (N=58)	0.5mg (N=60)	プラセボ (N=126)	0.5mg (N=133)
発現例数 (%)	51 (88%)	50 (83%)	115 (91%)	120 (90%)
鼻咽頭炎	25 (43%)	25 (42%)	53 (42%)	55 (41%)
下痢	7 (12%)	4 (7%)	9 (7%)	15 (11%)
上気道の炎症	5 (9%)	7 (12%)	9 (7%)	12 (9%)
背部痛	1 (2%)	4 (7%)	13 (10%)	8 (6%)
便秘	3 (5%)	3 (5%)	9 (7%)	10 (8%)
湿疹	4 (7%)	4 (7%)	4 (3%)	10 (8%)
頭痛	4 (7%)	4 (7%)	7 (6%)	4 (3%)
関節痛	1 (2%)	3 (5%)	5 (4%)	7 (5%)
齲歯	1 (2%)	3 (5%)	6 (5%)	5 (4%)
胃不快感	3 (5%)	2 (3%)	3 (2%)	6 (5%)
腹痛	2 (3%)	2 (3%)	6 (5%)	4 (3%)
胃炎	1 (2%)	1 (2%)	3 (2%)	9 (7%)
咽頭炎	4 (7%)	3 (5%)	3 (2%)	3 (2%)
浮動性めまい	1 (2%)	1 (2%)	4 (3%)	7 (5%)
歯肉炎	3 (5%)	2 (3%)	3 (2%)	3 (2%)
消化不良	3 (5%)	1 (2%)	5 (4%)	2 (2%)
高血圧	3 (5%)	1 (2%)	3 (2%)	4 (3%)
上腹部痛	2 (3%)	3 (5%)	1 (<1%)	5 (4%)
口内炎	3 (5%)	3 (5%)	0	4 (3%)
鼻炎	3 (5%)	2 (3%)	4 (3%)	1 (<1%)
結腸ポリープ	2 (3%)	3 (5%)	2 (2%)	3 (2%)
糖尿病	1 (2%)	3 (5%)	3 (2%)	2 (2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (5%)	2 (2%)	2 (2%)
節足動物刺傷	0	3 (5%)	1 (<1%)	3 (2%)
尿閉	3 (5%)	1 (2%)	2 (2%)	0
胃腸炎	2 (3%)	3 (5%)	0	1 (<1%)
腸炎	3 (5%)	1 (2%)	0	0
高脂血症	1 (2%)	3 (5%)	0	0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-19, 8-20
MedDRA (version 9.0)

塩酸タムスロシン使用別の有害事象

塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）の有害事象（いずれかの投与群で発現率≥5%）を以下に示す（表 2.7.4.2-7）。有害事象の発現率は塩酸タムスロシン使用患者（プラセボ群：93%、本剤 0.5mg 群：88%）と塩酸タムスロシン非使用患者（プラセボ群：85%、本剤 0.5mg 群：89%）で概して同程度であった。個々の有害事象の種類および発現率について、臨床的に意義のある差異は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-7 塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）の有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARI105326 試験

	塩酸タムスロシン使用		塩酸タムスロシン非使用	
	プラセボ (N=118)	0.5mg (N=123)	プラセボ (N=66)	0.5mg (N=70)
発現例数 (%)	110 (93%)	108 (88%)	56 (85%)	62 (89%)
鼻咽頭炎	54 (46%)	57 (46%)	24 (36%)	23 (33%)
下痢	8 (7%)	11 (9%)	8 (12%)	8 (11%)
上気道の炎症	7 (6%)	12 (10%)	7 (11%)	7 (10%)
背部痛	13 (11%)	5 (4%)	1 (2%)	7 (10%)
便秘	6 (5%)	9 (7%)	6 (9%)	4 (6%)
湿疹	4 (3%)	5 (4%)	4 (6%)	9 (13%)
頭痛	8 (7%)	6 (5%)	3 (5%)	2 (3%)
関節痛	5 (4%)	4 (3%)	1 (2%)	6 (9%)
齲歯	4 (3%)	7 (6%)	3 (5%)	1 (1%)
胃不快感	4 (3%)	8 (7%)	2 (3%)	0
胃炎	3 (3%)	8 (7%)	1 (2%)	2 (3%)
腹痛	3 (3%)	4 (3%)	5 (8%)	2 (3%)
咽頭炎	4 (3%)	3 (2%)	3 (5%)	3 (4%)
浮動性めまい	3 (3%)	6 (5%)	2 (3%)	2 (3%)
消化不良	4 (3%)	2 (2%)	4 (6%)	1 (1%)
高血圧	3 (3%)	3 (2%)	3 (5%)	2 (3%)
上腹部痛	2 (2%)	8 (7%)	1 (2%)	0
悪心	2 (2%)	6 (5%)	3 (5%)	0
鼻炎	6 (5%)	2 (2%)	1 (2%)	1 (1%)
口内炎	3 (3%)	6 (5%)	0	1 (1%)
四肢痛	3 (3%)	2 (2%)	1 (2%)	4 (6%)
帯状疱疹	0	4 (3%)	4 (6%)	1 (1%)
筋骨格硬直	2 (2%)	1 (<1%)	3 (5%)	2 (3%)
咳嗽	1 (<1%)	6 (5%)	0	0
節足動物刺傷	1 (<1%)	2 (2%)	0	4 (6%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-15, 8-16
MedDRA (version 9.0)

重症度別・因果関係別の有害事象

重症度別・因果関係別の有害事象を「2.7.4.7 付録 Appendix2（Table19）」に示した。

2.7.4.2.1.1.1.2. 海外臨床試験

1）ARIA1001 試験

有害事象の発現例数はプラセボ群で 1 例、本剤 1mg 群で 4 例、本剤 20mg 群で 3 例およびフィナステリド 5mg 群で 2 例であった。よく見られた事象（いずれかの投与群で発現例≥2 例）は、鼻出血（本剤 1mg 群：2 例）および頭痛（本剤 1mg 群：2 例）であった。

2）ARIA1009 試験

有害事象の発現率はプラセボ群で 88%、本剤 0.5mg 群で 91%およびフィナステリド 5mg 群で 85%であった。よく見られた事象（いずれかの投与群で発現率≥10%）は、感冒（プラセボ群：25%、本剤 0.5mg 群：33%、フィナステリド 5mg 群：9%）、頭痛（プラセボ群：9%、本剤 0.5mg 群：9%、フィナステリド 5mg 群：26%）、女性化乳房（プラセボ群：6%、本剤 0.5mg 群：9%、フィナステリド 5mg 群：21%）、上気道感染（プラセボ群：19%、本

剤 0.5mg 群：9%、フィナステリド 5mg 群：15%）、リビドー減退（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：6%、フィナステリド 5mg 群：18%）およびインフルエンザ（プラセボ群：16%、本剤 0.5mg 群：3%、フィナステリド 5mg 群：15%）であった。

3）ARI10019 試験

有害事象の発現率はプラセボ群で 47%、本剤 0.5mg 群で 58%、本剤 5mg 群で 56%であった。よく見られた事象（いずれかの投与群で発現率≥5%）は、頭痛（プラセボ群：12%、本剤 0.5mg 群：13%、本剤 5mg 群：9%）、耳鼻咽喉のウイルス感染（プラセボ群：6%、本剤 0.5mg 群：3%、本剤 5mg 群：9%）、倦怠感および疲労（プラセボ群：6%、本剤 0.5mg 群：3%、本剤 5mg 群：3%）、耳鼻咽喉の感染（本剤 0.5mg 群：6%、本剤 5mg 群：6%）、胃腸徴候および症状（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：3%、本剤 5mg 群：6%）、咽喉・扁桃の不快感および疼痛（本剤 0.5mg 群：6%）、胸部症状（本剤 5mg 群：6%）および上気道の炎症（本剤 5mg 群：6%）であった。

4）ARIA2001 試験

有害事象の発現率はプラセボ群で 61%、本剤群で 63%～77%、フィナステリド 5mg 群で 69%であった。よく見られた事象（いずれかの投与群で発現率≥10%）は、耳鼻咽喉の感染（プラセボ群：10%、本剤群：3%～13%、フィナステリド 5mg 群：15%）、リビドー減退（プラセボ群：2%、本剤群：4%～13%、フィナステリド 5mg 群：13%）、倦怠感および疲労（プラセボ群：10%、本剤群：4%～10%、フィナステリド 5mg 群：5%）、筋骨格痛（プラセボ群：10%、本剤群：2%～7%、フィナステリド 5mg 群：11%）、頭痛（プラセボ群：3%、本剤群：4%～9%、フィナステリド 5mg 群：11%）、インポテンス（プラセボ群：3%、本剤群：2%～11%、フィナステリド 5mg 群：11%）および浮動性めまい（プラセボ群：8%、本剤群：0%～10%、フィナステリド 5mg 群：4%）であった。

5）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

二重盲検期間における有害事象（いずれかの投与群で発現率≥5%）を以下に示す（表 2.7.4.2-8）。有害事象の発現率はプラセボ群で 75%、本剤 0.5mg 群で 77%と同程度であった。よく見られた有害事象は筋骨格痛、耳鼻咽喉の感染および耳鼻咽喉のウイルス感染などであり、これらの発現率は両投与群で概して同程度であった。しかしながら、インポテンスおよびリビドー減退の発現率はプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で高かった。

表 2.7.4.2-8 有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
発現例数 (%)	1612 (75%)	1667 (77%)
筋骨格痛	222 (10%)	186 (9%)
耳鼻咽喉の感染	192 (9%)	202 (9%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	167 (8%)	159 (7%)
呼吸器ウイルス感染	150 (7%)	171 (8%)
インポテンス	114 (5%)	195 (9%)
高血圧	129 (6%)	129 (6%)
脂質代謝障害	85 (4%)	106 (5%)
尿路感染	105 (5%)	81 (4%)
リビドー減退	60 (3%)	103 (5%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table8.2.1.3
MIDAS

非盲検期間における有害事象（いずれかの投与群で発現率≥5%）を以下に示す（表 2.7.4.2-9）。有害事象の発現率は P/D 群で 73%、D/D 群で 72%と同程度であった。よく見られた有害事象は耳鼻咽喉の感染、筋骨格痛および高血圧などであり、これらの発現率は両投与群で概して同程度であった。

表 2.7.4.2-9 有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=1152)	D/D (N=1188)
発現例数 (%)	837 (73%)	852 (72%)
耳鼻咽喉の感染	86 (7%)	107 (9%)
筋骨格痛	81 (7%)	89 (7%)
高血圧	68 (6%)	83 (7%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	52 (5%)	89 (7%)
脂質代謝障害	74 (6%)	66 (6%)
呼吸器ウイルス感染	52 (5%)	42 (4%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.2
MIDAS

二重盲検期間および非盲検期間を通しての有害事象（発現率≥5%）を以下に示す（表 2.7.4.2-10）。有害事象の発現率は D/D 群で 82%であった。よく見られた有害事象は耳鼻咽喉の感染（12%）、筋骨格痛（12%）、インポテンス（11%）、耳鼻咽喉のウイルス感染（10%）および高血圧（10%）などであった。

表 2.7.4.2-10 有害事象（発現率>=5%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Dutasteride ITT）

	D/D (N=2167)
発現例数 (%)	1772 (82%)
耳鼻咽喉の感染	266 (12%)
筋骨格痛	258 (12%)
インポテンス	231 (11%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	219 (10%)
高血圧	210 (10%)
呼吸器ウイルス感染	198 (9%)
脂質代謝障害	172 (8%)
気管支炎	114 (5%)
尿路感染	112 (5%)
リビドー減退	111 (5%)
頭痛	108 (5%)
下痢	106 (5%)
関節痛および関節性リウマチ	101 (5%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.4
MIDAS

発現時期別の有害事象

発現時期別（1 年目、2 年目）の有害事象（いずれかの投与群で発現率≥5%）を以下に示す（表 2.7.4.2-11）。二重盲検期間における有害事象の発現率は 1 年目（プラセボ群：64%、本剤 0.5mg 群：65%）に比し 2 年目（プラセボ群：57%、本剤 0.5mg 群：59%）で低かった。個々の事象について、ほとんどの事象の発現率は 1 年目と 2 年目で概して同程度であったが、インポテンスの発現率は 1 年目に比し 2 年目で低かった。

表 2.7.4.2-11 発現時期別（1 年目、2 年目）の有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=5%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	1 年目		2 年目	
	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)	プラセボ (N=1736)	0.5mg (N=1744)
発現例数 (%)	1381 (64%)	1410 (65%)	996 (57%)	1022 (59%)
耳鼻咽喉の感染	119 (6%)	139 (6%)	90 (5%)	92 (5%)
筋骨格痛	149 (7%)	119 (5%)	91 (5%)	78 (4%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	107 (5%)	96 (4%)	77 (4%)	78 (4%)
呼吸器ウイルス感染	93 (4%)	94 (4%)	67 (4%)	84 (5%)
インポテンス	83 (4%)	155 (7%)	31 (2%)	41 (2%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table8.2.1.7
MIDAS

発現時期別（1・2 年目、3・4 年目）の有害事象（いずれかの期間で発現率≥5%）を以下に示す（表 2.7.4.2-12）。二重盲検期間および非盲検期間を通しての有害事象の発現率は 1・2 年目（D/D 群：77%）に比し 3・4 年目（D/D 群：72%）で低かった。個々の事象について、特にインポテンスおよびリビドー減退の発現率が 1・2 年目に比べ 3・4 年目で減少した。

表 2.7.4.2-12 発現時期別（1・2 年目、3・4 年目）の有害事象
（いずれかの期間で発現率>=5%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Dutasteride ITT）

	1・2年目	3・4年目
	D/D (N=2167)	D/D (N=1188)
発現例数 (%)	1674 (77%)	852 (72%)
耳鼻咽喉の感染	202 (9%)	107 (9%)
筋骨格痛	191 (9%)	89 (7%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	158 (7%)	89 (7%)
インポテンス	205 (9%)	30 (3%)
高血圧	132 (6%)	83 (7%)
呼吸器ウイルス感染	170 (8%)	42 (4%)
脂質代謝障害	110 (5%)	66 (6%)
リビドー減退	104 (5%)	8 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.7
MIDAS

年齢別の有害事象

年齢別（<65 歳、≥65 歳）の有害事象（いずれかの投与群で発現率≥5%）を以下に示す（表 2.7.4.2-13）。二重盲検期間における有害事象の発現率は<65 歳（プラセボ群：72%、本剤 0.5mg 群：77%）と≥65 歳（両投与群：77%）で同程度であった。個々の事象について、インポテンスおよびリビドー減退の発現率が≥65 歳に比し<65 歳でやや高かったが、これらは予測されるものであった。

表 2.7.4.2-13 年齢別（<65 歳、>=65 歳）の有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	<65 歳		≥65 歳	
	プラセボ (N=889)	0.5mg (N=865)	プラセボ (N=1269)	0.5mg (N=1302)
発現例数 (%)	641 (72%)	667 (77%)	971 (77%)	1000 (77%)
筋骨格痛	99 (11%)	82 (9%)	123 (10%)	104 (8%)
耳鼻咽喉の感染	80 (9%)	94 (11%)	112 (9%)	108 (8%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	69 (8%)	81 (9%)	98 (8%)	78 (6%)
呼吸器ウイルス感染	73 (8%)	79 (9%)	77 (6%)	92 (7%)
インポテンス	50 (6%)	93 (11%)	64 (5%)	102 (8%)
高血圧	50 (6%)	42 (5%)	79 (6%)	87 (7%)
脂質代謝障害	35 (4%)	43 (5%)	50 (4%)	63 (5%)
尿路感染	32 (4%)	27 (3%)	73 (6%)	54 (4%)
頭痛	44 (5%)	46 (5%)	43 (3%)	43 (3%)
リビドー減退	30 (3%)	67 (8%)	30 (2%)	36 (3%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table8.2.1.4
MIDAS

2.7.4.2.1.1.2. 治験薬と関連のある有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

すべての治験薬と関連のある有害事象を以下に示す（表 2.7.4.2-14）。治験薬と関連のある有害事象は本剤 2.5mg 群で 2 例、本剤 10mg 群で 2 例に認められた。また、本剤 20mg 群においても治験薬と関連のある有害事象が 2 例に認められたが、これらは本剤 20mg 群の 5 例のみを対象とした精液検査（精子数低下：2 例、精液量減少および精子運動率低下：各 1 例）によるものであった。

表 2.7.4.2-14 治験薬と関連のある有害事象：745-01 試験

	プラセボ (N=4)	1mg (N=6)	2.5mg (N=6)	2.5mg (N=6)	10mg (N=6)	20mg (N=6)
投与条件	空腹時	空腹時	空腹時	食後	空腹時	空腹時
発現例数 (%)	0	0	2 (33.3%)	0	2 (33.3%)	2 (33.3%)
腹部の発赤・痒みを伴う小丘疹	0	0	1 (1)	0	0	0
アミラーゼ値上昇	0	0	1 (1)	0	0	0
白血球分画：好酸球数増加	0	0	0	0	1 (1)	0
GPT 値上昇	0	0	0	0	1 (1)	0
γ-GTP 値上昇	0	0	0	0	1 (1)	0
尿酸値上昇	0	0	0	0	1 (1)	0
精子数低下*	-	-	-	-	-	2 (2)
精液量減少*	-	-	-	-	-	1 (1)
精子運動率低下*	-	-	-	-	-	1 (1)

Source Data : 5.3.1.2.1 表 12.2.2c
医師記載事象名, 個々の事象は件数 (例数)
* 精液検査 : 20mg 群 6 例のうち 5 例のみが実施, その他の被験者および投与群では未検討

2）ARI20005 試験/ARI30016 試験

ARI20005 試験について、治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現例≥2 例）を以下に示す（表 2.7.4.2-15）。治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で 11%、本剤群で 6%～15%であった。よく見られた治験薬と関連のある有害事象は勃起不全、リビドー減退および射精障害であり、これらの発現率はプラセボ群に比し本剤群で高かった。

表 2.7.4.2-15 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現例>=2 例）：ARI20005 試験

	プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
発現例数 (%)	8 (11%)	4 (6%)	11 (15%)	9 (13%)
勃起不全	1 (1%)	2 (3%)	2 (3%)	3 (4%)
リビドー減退	0	0	3 (4%)	1 (1%)
射精障害	0	0	2 (3%)	0

Source Data : 2.7.4.7 Appendix2 Table15
MedDRA (version 9.0)

ARI30016 試験について、治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現例≥2 例）を以下に示す（表 2.7.4.2-16）。治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で

13%、本剤群で 8%～19%であった。個々の事象別の結果は ARI20005 試験と同様の傾向であり、勃起不全およびリビドー減退の発現率はプラセボ群に比し本剤群で高かった。

表 2.7.4.2-16 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現例>=2 例）：ARI30016 試験

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
発現例数 (%)	4 (13%)	3 (8%)	6 (12%)	8 (19%)
勃起不全	0	1 (3%)	1 (2%)	3 (7%)
肝機能異常	0	1 (3%)	2 (4%)	0
リビドー減退	0	0	2 (4%)	0

Source Data : 2.7.4.7 Appendix2 Table16
MedDRA (version 9.0)

塩酸タムスロシン使用別の治験薬と関連のある有害事象

ARI20005 試験および ARI30016 試験について、塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）に治験薬と関連のある有害事象を検討した（2.7.4.7 付録 Appendix2 Table13, 14）。その結果、治験薬と関連のある有害事象の種類および発現率について、部分集団間で明らかな差異は認められなかった。

3）ARI105326 試験

治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-17）。治験薬と関連のある有害事象の発現率は、プラセボ群で 5%、本剤 0.5mg 群で 6%であった。よく見られた治験薬と関連のある有害事象のうち、勃起不全、浮動性めまいおよびリビドー減退の発現率がプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で高かった。

表 2.7.4.2-17 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	9 (5%)	12 (6%)
勃起不全	1 (<1%)	4 (2%)
胃不快感	3 (2%)	0
浮動性めまい	0	2 (1%)
リビドー減退	0	2 (1%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-24
MedDRA (version 9.0)

発現時期別の治験薬と関連のある有害事象

発現時期別（<24 週、≥24 週）の治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-18）。治験薬と関連のある有害事象の発現率は<24 週（プラセボ群：4%、本剤 0.5mg 群：5%）に比し≥24 週（プラセボ群：1%、本剤 0.5mg 群：2%）で低かった。個々の事象の発現率も、<24 週に比し≥24 週で低かった。

表 2.7.4.2-18 発現時期別（<24 週、>=24 週）の治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARI105326 試験

	<24 週		≥24 週	
	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)	プラセボ (N=178)	0.5mg (N=180)
発現例数 (%)	8 (4%)	9 (5%)	2 (1%)	3 (2%)
勃起不全	1 (<1%)	3 (2%)	0	1 (<1%)
胃不快感	3 (2%)	0	0	0
浮動性めまい	0	2 (1%)	0	0
リビドー減退	0	2 (1%)	0	0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-25, 8-26
MedDRA (version 9.0)

年齢別の治験薬と関連のある有害事象

年齢別（<65 歳、≥65 歳）の治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-19）。治験薬と関連のある有害事象の発現率は<65 歳（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：3%）に比し≥65 歳（プラセボ群：6%、本剤 0.5mg 群：8%）で高かったが、個々の事象について年齢による明らかな差異は認められなかった。

表 2.7.4.2-19 年齢別（<65 歳、>=65 歳）の治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARI105326 試験

	<65 歳		≥65 歳	
	プラセボ (N=58)	0.5mg (N=60)	プラセボ (N=126)	0.5mg (N=133)
発現例数 (%)	2 (3%)	2 (3%)	7 (6%)	10 (8%)
勃起不全	0	1 (2%)	1 (<1%)	3 (2%)
胃不快感	1 (2%)	0	2 (2%)	0
女性化乳房	0	1 (2%)	1 (<1%)	0
リビドー減退	0	0	0	2 (2%)
浮動性めまい	0	0	0	2 (2%)
発疹	1 (2%)	0	0	0
心窩部不快感	1 (2%)	0	0	0
射精障害	0	1 (2%)	0	0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-31, 8-32
MedDRA (version 9.0)

塩酸タムスロシン使用別の治験薬と関連のある有害事象

塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）の治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-20）。治験薬と関連のある有害事象の発現率は塩酸タムスロシン非使用患者の本剤 0.5mg 群でやや高かったが（プラセボ群：5%、本剤 0.5mg 群：9%）、個々の事象について塩酸タムスロシン使用による明らかな差異は認められなかった。

表 2.7.4.2-20 塩酸タムスロシン使用別（使用、非使用）の治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARI105326 試験

	塩酸タムスロシン使用		塩酸タムスロシン非使用	
	プラセボ (N=118)	0.5mg (N=123)	プラセボ (N=66)	0.5mg (N=70)
発現例数 (%)	6 (5%)	6 (5%)	3 (5%)	6 (9%)
勃起不全	1 (<1%)	1 (<1%)	0	3 (4%)
胃不快感	2 (2%)	0	1 (2%)	0
肝機能検査異常	1 (<1%)	0	0	1 (1%)
リビドー減退	0	2 (2%)	0	0
女性化乳房	0	1 (<1%)	1 (2%)	0
浮動性めまい	0	1 (<1%)	0	1 (1%)
好酸球数異常	0	0	1 (2%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (1%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-29, 8-30
MedDRA (version 9.0)

2.7.4.2.1.1.2.2. 海外臨床試験

1）ARIA1001 試験

治験薬と関連のある有害事象はプラセボ群では認められず、本剤 1mg 群で 1 例（嗜眠、頭痛）、本剤 20mg 群で 1 例（脱力）、フィナステリド 5mg 群で 1 例（筋痛）に認められた。

2）ARIA1009 試験

治験薬と関連のある有害事象はプラセボ群で 13 例、本剤 0.5mg 群で 8 例、フィナステリド 5mg 群で 11 例に認められた。よく見られた事象（いずれかの投与群で発現例≥2 例）は、女性化乳房（プラセボ群：2 例、本剤 0.5mg 群：3 例、フィナステリド 5mg 群：5 例）、リビドー減退（プラセボ群：1 例、本剤 0.5mg 群：2 例、フィナステリド 5mg 群：3 例）、射精量減少（本剤 0.5mg 群：1 例、フィナステリド 5mg 群：2 例）、気分変動（プラセボ群：2 例、本剤 0.5mg 群：1 例）および ALT 上昇（プラセボ群：2 例）であった。

3）ARI10019 試験

治験薬と関連のある有害事象はプラセボ群、本剤 0.5mg 群および本剤 5mg 群でそれぞれ 7 例に認められた。よく見られた事象（いずれかの投与群で発現例≥2 例）は、頭痛（プラセボ群：2 例、本剤 0.5mg 群：1 例、本剤 5mg 群：2 例）、倦怠感および疲労（プラセボ群：2 例、本剤 0.5mg 群：1 例、本剤 5mg 群：1 例）であった。

4）ARIA2001 試験

治験薬と関連のある有害事象はプラセボ群で 12 例、本剤群で 10 例～17 例、フィナステリド 5mg 群で 16 例に認められた。よく見られた事象（いずれかの投与群で発現例≥5 例）は、リビドー減退（本剤群：2 例～8 例、フィナステリド 5mg 群：7 例）およびインポテンス（プラセボ群：1 例、本剤群：1 例～6 例、フィナステリド 5mg 群：6 例）であった。

5）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

二重盲検期間における治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-21）。治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で 14%、本剤 0.5mg 群で 19%であった。個々の事象について、インポテンス、リビドー減退、女性化乳房および射精障害の発現率がプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で高かった。

表 2.7.4.2-21 治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
発現例数 (%)	303 (14%)	412 (19%)
インポテンス	86 (4%)	158 (7%)
リビドー減退	46 (2%)	91 (4%)
女性化乳房	16 (<1%)	50 (2%)
射精障害	17 (<1%)	48 (2%)
倦怠感および疲労	33 (2%)	13 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table8.2.2.1, 8.2.2.2
MIDAS

非盲検期間における治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-22）。治験薬と関連のある有害事象の発現率は P/D 群で 12%、D/D 群で 8%であった。個々の事象について、インポテンス、リビドー減退および射精障害の発現率が D/D 群に比し P/D 群で高かった。

表 2.7.4.2-22 治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=1152)	D/D (N=1188)
発現例数 (%)	139 (12%)	98 (8%)
インポテンス	36 (3%)	21 (2%)
女性化乳房	23 (2%)	28 (2%)
リビドー減退	30 (3%)	6 (<1%)
射精障害	17 (1%)	4 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.19, 2.20
MIDAS

二重盲検期間および非盲検期間を通しての治験薬と関連のある有害事象（発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-23）。治験薬と関連のある有害事象の発現率は、D/D 群で 23%であった。よく見られた治験薬と関連のある有害事象（発現率≥1%）はインポテンス（8%）、リビドー減退（4%）、女性化乳房（3%）および射精障害（2%）であった。

表 2.7.4.2-23 治験薬と関連のある有害事象（発現率>=1%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Dutasteride ITT）

	D/D (N=2167)
発現例数 (%)	492 (23%)
インポテンス	182 (8%)
リビドー減退	96 (4%)
女性化乳房	75 (3%)
射精障害	53 (2%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.22
MIDAS

発現時期別の治験薬と関連のある有害事象

発現時期別（1 年目、2 年目）の治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-24）。二重盲検期間における治験薬と関連のある有害事象の発現率は、1 年目（プラセボ群：12%、本剤 0.5mg 群：16%）に比し 2 年目（プラセボ群：4%、本剤 0.5mg 群：6%）で低かった。個々の事象について、インポテンス、リビドー減退、射精障害、倦怠感および疲労の発現率は 1 年目に比し 2 年目で低く、女性化乳房の発現率は 1 年目と 2 年目で同程度であった。

表 2.7.4.2-24 発現時期別（1 年目、2 年目）の治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=1%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	1 年目		2 年目	
	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)	プラセボ (N=1736)	0.5mg (N=1744)
発現例数 (%)	253 (12%)	336 (16%)	65 (4%)	99 (6%)
インポテンス	65 (3%)	130 (6%)	21 (1%)	29 (2%)
リビドー減退	41 (2%)	80 (4%)	6 (<1%)	11 (<1%)
女性化乳房	11 (<1%)	28 (1%)	5 (<1%)	23 (1%)
射精障害	15 (<1%)	40 (2%)	2 (<1%)	9 (<1%)
倦怠感および疲労	32 (1%)	13 (<1%)	1 (<1%)	0

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table8.2.1.8
MIDAS

発現時期別（1・2 年目、3・4 年目）の治験薬と関連のある有害事象（いずれかの期間で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-25）。二重盲検期間および非盲検期間を通しての治験薬と関連のある有害事象の発現率は、1・2 年目（D/D 群：19%）に比し 3・4 年目（D/D 群：8%）で低かった。個々の事象について、インポテンス、リビドー減退および射精障害の発現率は 1・2 年目に比べ 3・4 年目で低く、女性化乳房の発現率は 1・2 年目と 3・4 年目で同程度であった。

表 2.7.4.2-25 発現時期別（1・2 年目、3・4 年目）の治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの期間で発現率>=1%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Dutasteride ITT）

	1・2 年目	3・4 年目
	D/D (N=2167)	D/D (N=1188)
発現例数 (%)	421 (19%)	98 (8%)
インポテンス	164 (8%)	21 (2%)
リビドー減退	91 (4%)	6 (<1%)
女性化乳房	51 (2%)	28 (2%)
射精障害	49 (2%)	4 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.24
MIDAS

発現時期別（6 ヵ月ごと）の治験薬と関連のある有害事象（いずれかの期間で発現率 ≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-26）。二重盲検期間および非盲検期間を通しての治験薬と関連のある有害事象の発現率は、最初の 6 ヵ月間で最も高く、その後、投与期間を通して減少した。個々の事象について、インポテンス、リビドー減退および射精障害は投与開始 6 ヵ月以内に多く発現し、女性化乳房は投与期間にかかわらずほぼ一定の頻度で発現すると考えられた。

表 2.7.4.2-26 発現時期別（6 ヵ月ごと）の治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの期間で発現率>=1%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Dutasteride ITT）

	0-6 ヵ月 (N=2167)	6-12 ヵ月 (N=1900)	12-18 ヵ月 (N=1717)	18-24 ヵ月 (N=1597)	24-30 ヵ月 (N=1508)	30-36 ヵ月 (N=1398)	36-42 ヵ月 (N=1333)	>42 ヵ月 (N=1244)
発現例数 (%)	265 (12%)	93 (5%)	76 (4%)	42 (3%)	49 (3%)	26 (2%)	23 (2%)	11 (<1%)
インポテンス	105 (5%)	29 (2%)	20 (1%)	10 (<1%)	14 (<1%)	3 (<1%)	6 (<1%)	0
リビドー減退	65 (3%)	14 (<1%)	6 (<1%)	6 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)
女性化乳房	11 (<1%)	16 (<1%)	19 (1%)	10 (<1%)	12 (<1%)	8 (<1%)	6 (<1%)	3 (<1%)
射精障害	31 (1%)	12 (<1%)	8 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.26
MIDAS

2.7.4.2.1.2. 死亡

国内および海外の臨床試験で報告された死亡例数を以下に示す（表 2.7.4.2-27、表 2.7.4.2-28）。また、死亡例一覧表を「2.7.4.7 付録 Appendix1」に示した。

国内臨床試験で報告された死亡例は、ARI105326 試験における 1 例のみであった。海外臨床試験で報告された死亡例は、ARIA2001 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験における 84 例であった。これら死亡例の多くは心血管系疾患および癌であり、高齢者によく見られる疾患であった。

表 2.7.4.2-27 国内臨床試験における死亡例数

	ARI105326	
	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
死亡例数 (%)	0	1 (<1%)
因果関係あり	0	0
因果関係なし	0	1

Source Data : 5.3.5.1.3 Listing8-4

表 2.7.4.2-28 海外臨床試験における死亡例数

	ARIA2001		ARIA3001		ARIA3002		ARIB3003	
	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
死亡例数 (%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (<1%)	10 (1%)	6 (<1%)	9 (1%)	11 (1%)	7 (<1%)
因果関係あり	0	0	0	0	0	0	1	0
因果関係なし	1	1	3	10	6	9	10	7
	-	-	P/D (N=392)	D/D (N=412)	P/D (N=386)	D/D (N=380)	P/D (N=374)	D/D (N=396)
死亡例数 (%)	-	-	5 (1%)	8 (2%)	7 (2%)	4 (1%)	7 (2%)	5 (1%)
因果関係あり	-	-	0	1	0	0	0	0
因果関係なし	-	-	5	7	7	4	7	5

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table109, 5.3.5.1.8/ref Listing28, 5.3.5.1.9/ref Listing28, 5.3.5.1.10/ref Listing27, 5.3.5.2.1/ref Table13.24, 5.3.5.2.2/ref Table13.24, 5.3.5.2.3/ref Table13.24

2.7.4.2.1.2.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

死亡例は報告されなかった。

2）ARI20005 試験/ARI30016 試験

死亡例は報告されなかった。

3）ARI105326 試験

377 例中 1 例の死亡例（本剤 0.5mg 群：膵臓癌末期）が報告された。治験担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。治験薬投与約 2 ヵ月後に膵臓癌末期と診断されたことから、試験開始前から罹患していたものと考えられた。

2.7.4.2.1.2.2. 海外臨床試験

1）ARIA1001 試験/ARIA1009 試験/ARI10019 試験

死亡例は報告されなかった。

2）ARIA2001 試験

399 例中 2 例の死亡例（本剤 0.01mg 群：心肺停止、本剤 0.05mg 群：心筋梗塞）が報告された。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は「否定できる」と判断された。

3）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

二重盲検期間において、プラセボ群で 2158 例中 20 例、本剤 0.5mg 群で 2167 例中 26 例の死亡例が報告された。死因は様々であったが、心血管系疾患または癌に関連するものが多かった。治験担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は、肝機能検査異常および肝細胞癌を発現したプラセボ群の 1 例（ARIB3003 試験、ID=51464）のみであった。

非盲検期間において、P/D 群で 1152 例中 19 例、D/D 群で 1188 例中 17 例の死亡例が報告された。死因は様々であったが、心血管系疾患または癌に関連するものが多かった。治験担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は、心筋梗塞を発現した D/D 群の 1 例（ARIA3001 試験、ID=31333）のみであった。心筋梗塞により死亡した被験者については、基礎疾患として有していた高脂血症も可能性のある要因と考えられた。

2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

重篤な有害事象は報告されなかった。

2）ARI20005 試験/ARI30016 試験

ARI20005 試験において報告された重篤な有害事象を以下に示す（表 2.7.4.2-29）。重篤な有害事象は 8 例（プラセボ群：4 例、本剤 0.05mg 群：2 例、本剤 2.5mg 群：2 例）に認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

表 2.7.4.2-29 重篤な有害事象：ARI20005 試験

ID	年齢 (歳)	医師記載事象名	重症度	発現までの日数(日)	発現時期
プラセボ					
0178	74	急性腸炎	軽度	236	追跡期間
0220	71	腸閉塞	中等度	110	治療期間
		腸閉塞(再発)	中等度	163	治療期間
0372	64	大腸ポリープ(切除)	中等度	113	治療期間
		胃癌	重度	153	治療期間
		肝転移	重度	162	追跡期間
0384	64	足関節靭帯断裂	重度	38	治療期間
0.05mg					
0010	65	右ソ径ヘルニア	軽度	189	追跡期間
0217	67	糖尿病の悪化	中等度	169	追跡期間
2.5mg					
0007	82	食道癌再燃	中等度	42	治療期間
0185	72	大腸癌	重度	107	治療期間
		大腸癌リンパ節転移	軽度	133	追跡期間

Source Data : 5.3.5.1.1 Listing LS1.3

ARI30016 試験において報告された重篤な有害事象を以下に示す（表 2.7.4.2-30）。重篤な有害事象は 5 例（プラセボ群：2 例、本剤 0.5mg 群：2 例、本剤 2.5mg 群：1 例）に認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。なお、

リスティングの重複を避けるため、ARI20005 試験の試験期間中に発現した重篤な有害事象は表 2.7.4.2-30 に含まれていない。

表 2.7.4.2-30 重篤な有害事象：ARI30016 試験

ID	年齢 (歳)	医師記載事象名	重症度	発現までの日数(日)	発現時期
プラセボ					
0091	52	急性前立腺炎	中等度	368	追跡期間
0213	72	出血性胃潰瘍	重度	416	追跡期間
0.5mg					
0162	85	胃癌 肝転移	重度 重度	465 465	追跡期間 追跡期間
0385	66	鼻茸	中等度	368	追跡期間
2.5mg					
0224	64	胃癌	中等度	175	治療期間

Source Data : 5.3.5.1.2 ListingLS1.2
リスティングの重複を避けるため、ARI20005 試験の試験期間中に発現した重篤な有害事象は含まれていない

3）ARI105326 試験

重篤な有害事象（発現例≥2 例）を以下に示す（表 2.7.4.2-31）。重篤な有害事象の発現率はプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で高かった（プラセボ群：4%、本剤 0.5mg 群：10%）。しかしながら、個々の事象に関して、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなく、発現例≥2 例の事象は脳梗塞（プラセボ群：2 例、本剤 0.5mg 群：1 例）、結腸ポリープ（本剤 0.5mg 群：3 例）、鼡径ヘルニア（プラセボ群：2 例）および胃癌（プラセボ群：1 例、本剤 0.5mg 群：1 例）であった。

表 2.7.4.2-31 重篤な有害事象（発現例>=2 例）：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	8 (4%)	20 (10%)
脳梗塞	2 (1%)	1 (<1%)
結腸ポリープ	0	3 (2%)
鼡径ヘルニア	2 (1%)	0
胃癌	1 (<1%)	1 (<1%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-33
MedDRA (version 9.0)

2.7.4.2.1.3.2. 海外臨床試験

1）ARIA1001 試験/ARIA1009 試験/ARI10019 試験

重篤な有害事象を以下に示す（表 2.7.4.2-32）。重篤な有害事象は ARIA1001 試験で 1 例（本剤 1mg 群）、ARIA1009 試験で 3 例（プラセボ群：2 例、フィナステリド 5mg 群：1 例）、ARI10019 試験で 1 例（本剤 5mg 群）に認められた。ARIA1009 試験のフィナステリド 5mg 群の精神状態変化 1 例（ID=87357）が、治験担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断された。

表 2.7.4.2-32 重篤な有害事象：ARIA1001 試験/ARIA1009 試験/ARI10019 試験

試験番号	ID	年齢(歳)	医師記載事象名	重症度	発現までの日数(日)	発現時期
プラセボ						
ARIA1009	86777	50	再発性虫垂炎	重度	76	治療期間
ARIA1009	86780	31	胃液逆流	重度	372	追跡期間
1mg						
ARIA1001	49	24	吐血	重度	37	追跡期間
5mg						
ARI10019	88534	59	非心臓性胸痛	重度	157	追跡期間
フィナステリド 5mg						
ARIA1009	87357	34	精神状態変化	軽度	49	治療期間

Source Data : 5.3.3.1.2 Listing32, 5.3.3.1.4 Listing19, 5.3.3.1.5 Table17.4

2）ARIA2001 試験

重篤な有害事象を以下に示す（表 2.7.4.2-33）。重篤な有害事象は 29 例（プラセボ群：1 例、本剤 0.01mg 群：7 例、本剤 0.05mg 群：6 例、本剤 0.5mg 群：4 例、本剤 2.5mg 群：4 例、本剤 5mg 群：4 例、フィナステリド 5mg 群：3 例）に認められた。これらの多くは心血管系疾患および癌であった。治験担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

表 2.7.4.2-33 重篤な有害事象：ARIA2001 試験

ID	年齢 (歳)	医師記載事象名	重症度	発現までの日数(日)	発現時期
プラセボ					
561	72	左下肢血栓性静脈炎	中等度	159	治療期間
0.01mg					
572	64	一過性脳虚血発作	重度	169	追跡期間
578	79	心肺停止*[1]	重度	259	追跡期間
660	68	左肺下葉小結節	軽度	82	治療期間
661	64	慢性リンパ性白血病	重度	254	追跡期間
1045	57	右耳基底細胞癌	軽度	162	治療期間
1637	71	膀胱移行上皮癌	重度	291	追跡期間
1933	54	転倒による足首創傷の感染	重度	106	治療期間
0.05mg					
543	64	狭心症	重度	214	追跡期間
682	67	右神経根障害（L-5）	重度	202	追跡期間
		右椎間板突出（L-4）	重度	202	追跡期間
742	74	出血性潰瘍	重度	209	追跡期間
		心筋梗塞*[1]	重度	210	追跡期間
957	63	狭心症および胸部圧迫感	中等度	54	治療期間
1187	65	脳腫瘍	重度	148	治療期間
2257	71	心筋梗塞	重度	243	追跡期間
0.5mg					
871	69	息切れ	重度	157	治療期間
1193	59	心電図 ST-T 波下降	軽度	16	治療期間
1421	72	肺炎	中等度	7	治療期間
		肺癌	重度	7	治療期間
1930	58	左顎下結節性唾液腺炎	中等度	286	追跡期間
2.5mg					
610	69	左腎腫瘤	中等度	119	治療期間
633	71	脳腫瘤	重度	26	治療期間
1055	68	心室性頻脈による失神	重度	109	治療期間
1636	68	肺水腫	重度	242	追跡期間
		気管支炎	中等度	242	追跡期間
		うっ血性心不全	軽度	242	追跡期間
		低血糖症	重度	244	追跡期間
5mg					
498	61	直腸癌	重度	224	追跡期間
878	63	僧帽弁逸脱増悪	重度	10	治療期間
1186	74	冠動脈病変	重度	235	追跡期間
1197	58	右股関節血腫	中等度	202	追跡期間
		起立性低血圧	中等度	202	追跡期間
フィナステリド 5mg					
641	60	前壁心筋梗塞	中等度	32	治療期間
658	74	冠動脈閉塞症	重度	185	追跡期間
1719	55	心筋梗塞	重度	166	追跡期間

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table109
*1: 死亡に至った事象

3）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

重篤な有害事象

二重盲検期間において報告された重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-34）。重篤な有害事象の発現率はプラセボ群で 14%、本剤 0.5mg 群で 15%と同程度であり、いずれかの投与群で発現率>1%の事象は前立腺癌（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：1%）のみであった。

表 2.7.4.2-34 重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現率>=1%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
発現例数 (%)	301 (14%)	330 (15%)
冠動脈疾患	28 (1%)	31 (1%)
前立腺癌	33 (2%)	22 (1%)
心筋梗塞	26 (1%)	25 (1%)
原発性皮膚悪性新生物	18 (<1%)	22 (1%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table10.1.1
MIDAS

上表に加え、2 例の重篤な有害事象の追加報告を以下に詳述する。これら 2 例の重篤な有害事象は二重盲検期間に発現したものであったが、当該試験のデータ固定後に報告されたものであるため、各集計表に含まれていない。

- A4_20/30994（ARIA3001 試験）：プラセボ群の 67 歳男性であり、866 日目に乳癌を発現した。治験担当医師は治験薬との因果関係「あり」と判断した。
- B2_07/41254（ARIA3002 試験）：本剤 0.5mg 群の 71 歳男性であり、76 日目に胆石症を発現した。治験担当医師は治験薬との因果関係「なし」と判断した。

非盲検期間において報告された重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-35）。重篤な有害事象の発現率は P/D 群で 11%、D/D 群で 13%と同程度であり、いずれかの投与群で発現率≥1%の事象は冠動脈疾患（P/D 群：<1%、D/D 群：2%）および心筋梗塞（P/D 群：1%、D/D 群：1%）であった。

表 2.7.4.2-35 重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現率>=1%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=1152)	D/D (N=1188)
発現例数 (%)	131 (11%)	151 (13%)
冠動脈疾患	11 (<1%)	24 (2%)
心筋梗塞	15 (1%)	17 (1%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.31
MIDAS

二重盲検期間および非盲検期間を通しての重篤な有害事象（発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-36）。重篤な有害事象の発現率は D/D 群で 21%であり、これらの多くは心血管系疾患および癌であった。

表 2.7.4.2-36 重篤な有害事象（発現率>=1%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Dutasteride ITT）

	D/D (N=2167)
発現例数 (%)	458 (21%)
冠動脈疾患	55 (3%)
心筋梗塞	42 (2%)
狭心症	29 (1%)
脳血管発作	27 (1%)
頻脈性不整脈	25 (1%)
前立腺癌	25 (1%)
原発性皮膚悪性新生物	22 (1%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.32
MIDAS

治験薬と関連のある重篤な有害事象

二重盲検期間において報告された治験薬との因果関係「あり」と判断された重篤な有害事象を以下に示す（表 2.7.4.2-37）。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はプラセボ群で 6 例、本剤 0.5mg 群で 3 例に認められた。

表 2.7.4.2-37 治験薬との因果関係「あり」と判断された重篤な有害事象
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

試験番号	ID	年齢 (歳)	医師記載事象名	重症度	発現までの日数 (日)
プラセボ					
ARIA3001	A3_25/31442	78	卒中発作	軽度	27
	A4_02/31235	70	前立腺癌	重度	746
ARIA3002	B2_07/40707	69	回転性めまい	重度	257
ARIB3003	C3_14/51751	62	狭心性不快感	重度	92
	C4_03/51464	68	肝機能検査異常[*1] 肝細胞癌[*1]	中等度 重度	369 524
	C6_69/50991	64	膀胱癌	軽度	692
0.5mg					
ARIA3001	A1_14/31029	68	前立腺癌	軽度	655
ARIB3003	C2_12/51510	62	皮疹	重度	365
	C5_17/51508	78	膵炎	重度	455

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Listing9.1.1, 10.1.1
*1: 死亡に至った事象

非盲検期間において報告された治験薬との因果関係「あり」と判断された重篤な有害事象を以下に示す（表 2.7.4.2-38）。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は P/D 群で 2 例、D/D 群で 4 例に認められた。

表 2.7.4.2-38 治験薬との因果関係「あり」と判断された重篤な有害事象
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

試験番号	ID	年齢 (歳)	医師記載事象名	重症度	発現までの日数 (日)
P/D					
ARIA3002	B2_09/40091	64	浸潤性左乳腺管癌	中等度	1065
ARIB3003	C4_19/50110	62	左下肢深部静脈血栓症	重度	1097
D/D					
ARIA3001	A2_02/31333	64	心筋梗塞[*1]	重度	989
	A3_08/30610	69	左副腎腫瘤	重度	915
ARIA3002	B3_17/40656	65	黄疸 肝機能上昇	重度 重度	1085 1085
ARIB3003	C6_54/50748	68	脳血管発作 高血圧増悪	中等度 中等度	747 747

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.27, 2.36
*1: 死亡に至った事象

発現時期別の重篤な有害事象

発現時期別（1 年目、2 年目）の重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-39）。二重盲検期間における重篤な有害事象の発現率は 1 年目（プラセボ群：8%、本剤 0.5mg 群：9%）と 2 年目（プラセボ群：8%、本剤 0.5mg 群：9%）で同程度であった。個々の事象について、ほとんどの事象の発現率は 1 年目と 2 年目で概して同程度であったが、前立腺癌の発現率は 1 年目に比し 2 年目のプラセボ群で高かった。

表 2.7.4.2-39 発現時期別（1 年目、2 年目）の重篤な有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=1%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	1 年目		2 年目	
	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)	プラセボ (N=1736)	0.5mg (N=1744)
発現例数 (%)	176 (8%)	202 (9%)	146 (8%)	154 (9%)
冠動脈疾患	20 (<1%)	22 (1%)	9 (<1%)	10 (<1%)
前立腺癌	12 (<1%)	11 (<1%)	21 (1%)	11 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table10.1.4
MIDAS

発現時期別（1・2 年目、3・4 年目）の重篤な有害事象（いずれかの期間で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-40）。二重盲検期間および非盲検期間を通しての重篤な有害事象の発現率は 1・2 年目（D/D 群：15%）と 3・4 年目（D/D 群：13%）で同程度であった。個々の事象について、ほとんどの事象の発現率は 1・2 年目と 3・4 年目で概して同程度であったが、前立腺癌の発現率は 1・2 年目に比し 3・4 年目で低かった。

表 2.7.4.2-40 発現時期別（1・2 年目、3・4 年目）の重篤な有害事象
（いずれかの期間で発現率>=1%）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Dutasteride ITT）

	1・2 年目	3・4 年目
	D/D (N=2167)	D/D (N=1188)
発現例数 (%)	330 (15%)	151 (13%)
冠動脈疾患	31 (1%)	24 (2%)
心筋梗塞	25 (1%)	17 (1%)
前立腺癌	22 (1%)	3 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.34
MIDAS

2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1. 中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

中止に至った有害事象は認められなかった。

2）ARI20005 試験/ARI30016 試験

ARI20005 試験について、中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現例≥2 例）を以下に示す（表 2.7.4.2-41）。中止に至った有害事象は 22 例（プラセボ群：9 例、本剤 0.05mg 群：3 例、本剤 0.5mg 群：3 例、本剤 2.5mg 群：7 例）に認められた。いずれかの投与群で発現例≥2 例の事象は倦怠感（プラセボ群：2 例、本剤 0.05mg 群：1 例）のみであった。

表 2.7.4.2-41 中止に至った有害事象
（いずれかの投与群で発現例>=2 例）：ARI20005 試験

	プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
発現例数 (%)	9 (13%)	3 (4%)	3 (4%)	7 (10%)
倦怠感	2 (3%)	1 (1%)	0	0

Source Data : 2.7.4.7 Appendix2 Table20
MedDRA (version 9.0)

中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象を以下に示す（表 2.7.4.2-42）。治験薬との因果関係「あり」と判断された中止に至った有害事象は 11 例（プラセボ群：3 例、本剤 0.05mg 群：2 例、本剤 0.5mg 群：2 例、本剤 2.5mg 群：4 例）に認められた。

表 2.7.4.2-42 治験薬との因果関係「あり」と判断された
中止に至った有害事象：ARI20005 試験

ID	年齢 (歳)	医師記載事象名	重症度	発現までの日数(日)	発現時期	転帰
プラセボ						
0168	56	知覚過敏	中等度	1	治療期間	回復
0299	61	全身倦怠感	軽度	69	追跡期間	回復
		勃起障害	軽度	69	追跡期間	回復
0356	80	熱感	重度	1	治療期間	回復
		めまい	重度	1	治療期間	回復
		動揺感	重度	1	治療期間	回復
0.05mg						
0307	71	倦怠感	中等度	102	治療期間	回復
		勃起障害	中等度	102	治療期間	回復
0359	70	頭痛	中等度	4	治療期間	回復
0.5mg						
0035	65	射精障害	中等度	125	治療期間	回復
0235	64	ED	重度	41	治療期間	軽快
2.5mg						
0127	59	女性化乳房	軽度	57	治療期間	回復
0152	78	蕁麻疹	軽度	141	治療期間	回復
0169	57	めまい	中等度	8	治療期間	回復
0391	57	肝機能障害	中等度	115	治療期間	回復

Source Data : 5.3.5.1.1 Listing LS1.4

ARI30016 試験について、中止に至った有害事象は 4 例（プラセボ群：1 例、本剤 2.5mg 群：3 例）に認められたが、いずれかの投与群で発現例≥2 例の事象はなかった（2.7.4.7 付録 Appendix2 Table21）。また、中止に至った有害事象のうち治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

3）ARI105326 試験

中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現例≥2 例）を以下に示す（表 2.7.4.2-43）。中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群で 5%、本剤 0.5mg 群で 8%であった。いずれかの投与群で発現例≥2 例の事象は、尿閉（プラセボ群：3 例、本剤 0.5mg 群：1 例）および勃起不全（本剤 0.5mg 群：2 例）であった。

表 2.7.4.2-43 中止に至った有害事象
（いずれかの投与群で発現例>=2 例）：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	9 (5%)	16 (8%)
尿閉	3 (2%)	1 (<1%)
勃起不全	0	2 (1%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-35
MedDRA (version 9.0)

中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象を以下に示す（表 2.7.4.2-44）。治験薬との因果関係「あり」と判断された中止に至った有害事象は、プラセボ群で 3 例、本剤 0.5mg 群で 4 例に認められた。

表 2.7.4.2-44 治験薬との因果関係「あり」と判断された
中止に至った有害事象：ARI105326 試験

ID	年齢 (歳)	医師記載事象名	重症度	発現までの日数(日)	発現時期	転帰
プラセボ						
116	64	胃部不快感	中等度	29	治療期間	回復
223	65	肝機能上昇	軽度	249	治療期間	回復
418	63	皮疹	中等度	8	治療期間	回復
0.5mg						
288	76	乳首の痛み	軽度	285	治療期間	回復
292	66	勃起障害	軽度	175	治療期間	軽快
377	71	性欲減退 勃起障害	軽度 軽度	63 63	治療期間 治療期間	軽快 軽快
485	68	浮動性めまい	中等度	62	治療期間	回復

Source Data : 5.3.5.1.3 Listing8-8

2.7.4.2.1.4.1.2. 海外臨床試験

1）ARIA1001 試験

中止に至った有害事象は認められなかった。

2）ARIA1009 試験

中止に至った有害事象は 7 例（プラセボ群：2 例、本剤 0.5mg 群：2 例、フィナステリド 5mg 群：3 例）に認められた。これらのすべてが治験担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断された。

3）ARI10019 試験

中止に至った有害事象は 2 例（本剤 0.5mg 群：2 例）に認められた。これらのうち、治験担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

4）ARIA2001 試験

中止に至った有害事象は 29 例（プラセボ群：3 例、本剤 0.01mg 群：5 例、本剤 0.05mg 群：3 例、本剤 0.5mg 群：3 例、本剤 2.5mg 群：7 例、本剤 5mg 群：4 例、フィナステリド 5mg 群：4 例）に認められた。これらのうち、治験担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は 9 例に認められた。

5）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

二重盲検期間における中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-45）。中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群、本剤 0.5mg 群ともに 9%であり、いずれかの投与群で発現率≥1%の事象は前立腺癌（プラセボ群：1%、本剤

0.5mg 群：<1%）およびインポテンス（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：1%）であった。中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はプラセボ群で 60 例、本剤 0.5mg 群で 82 例に認められた。

表 2.7.4.2-45　中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
発現例数 (%)	190 (9%)	186 (9%)
前立腺癌	30 (1%)	19 (<1%)
インポテンス	15 (<1%)	24 (1%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table11.1.1
MIDAS

非盲検期間における中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-46）。中止に至った有害事象の発現率は P/D 群で 9%、D/D 群で 8%と同程度であり、いずれかの投与群で発現率≥1%の事象は前立腺癌（P/D 群：2%、D/D 群：1%）のみであった。中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は P/D 群で 28 例、D/D 群で 24 例に認められた。

表 2.7.4.2-46　中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=1152)	D/D (N=1188)
発現例数 (%)	109 (9%)	100 (8%)
前立腺癌	22 (2%)	17 (1%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.43
MIDAS

二重盲検期間および非盲検期間を通しての中止に至った有害事象（発現率≥1%）を以下に示す（表 2.7.4.2-47）。中止に至った有害事象の発現率は D/D 群で 13%であり、発現率≥1%の事象は前立腺癌、インポテンス、女性化乳房およびリビドー減退であった。中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は D/D 群で 109 例に認められた。

表 2.7.4.2-47　中止に至った有害事象（発現率>=1%）：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Dutasteride ITT）

	D/D (N=2167)
発現例数 (%)	291 (13%)
前立腺癌	36 (2%)
インポテンス	27 (1%)
女性化乳房	24 (1%)
リビドー減退	23 (1%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.45
MIDAS

2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1. 性機能系事象及び乳房障害

ARI105326 試験において、5α還元酵素阻害薬に認められる有害事象である性機能系事象と乳房障害について、関連する複数の MedDRA PT（基本語）を組み合わせ、「リビドー減退」、「インポテンス」、「射精障害」および「乳房障害（乳房腫大、乳房圧痛）」を定義し（表 2.7.4.2-48）、検討を行った。参考として、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験についても同様の検討を行った。

表 2.7.4.2-48 性機能系事象と乳房障害の定義（MedDRA）：ARI105326 試験

Composite Term	MedDRA PT
リビドー減退	性機能不全、男性性機能不全、性的欲求低下障害、リビドー減退、リビド消失、性欲障害
インポテンス	勃起不全、性的興奮障害、心因性勃起機能不全
射精障害	射精遅延、射精障害、射精不能、逆行性射精症、無オルガスム症、オルガスム異常、早漏、男性オルガズム障害、オルガスム感減少、精液量減少
乳房障害 乳房腫大 乳房圧痛	 乳房過形成、女性化乳房、乳房肥大、乳頭障害、乳房うっ滞 乳房痛、乳房圧痛、乳頭痛、乳房不快感

2.7.4.2.1.5.1.1. 国内臨床試験

1）ARI105326 試験

リビドー減退

リビドー減退の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-49）。リビドー減退は本剤 0.5mg 群の 2 例（1%）に報告された。重篤あるいは重度のものはなく、中止に至った被験者は 1 例（<1%）のみであった。

表 2.7.4.2-49 リビドー減退の要約：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	0	2 (1%)
因果関係あり	0	2 (1%)
重篤	0	0
中止	0	1 (<1%)
重度	0	0
転帰		
回復	0	0
軽快	0	1 (50%)
未回復	0	1 (50%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-36

インポテンス

インポテンスの要約を以下に示す（表 2.7.4.2-50）。インポテンスの発現率は、プラセボ群に比し本剤 0.5mg 群でやや高かった。重篤あるいは重度のものはなく、中止に至った被験者は本剤 0.5mg 群の 2 例（1%）であった。

表 2.7.4.2-50　インポテンスの要約：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	2 (1%)	4 (2%)
因果関係あり	1 (<1%)	4 (2%)
重篤	0	0
中止	0	2 (1%)
重度	0	0
転帰		
回復	2 (100%)	2 (50%)
軽快	0	2 (50%)
未回復	0	0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-37

射精障害

射精障害の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-51）。射精障害の発現率は、プラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で低かった。重篤あるいは重度のものはなく、中止に至った被験者も認められなかった。

表 2.7.4.2-51　射精障害の要約：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	3 (2%)	1 (<1%)
因果関係あり	0	1 (<1%)
重篤	0	0
中止	0	0
重度	0	0
転帰		
回復	2 (67%)	1 (100%)
軽快	0	0
未回復	1 (33%)	0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-38

乳房障害

乳房障害（乳房腫大＋乳房圧痛）の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-52）。乳房障害の発現率は、プラセボ群に比し本剤 0.5mg 群でやや高かった。重篤あるいは重度のものはなく、中止に至った被験者は本剤 0.5mg 群の 1 例（<1%）のみであった。

表 2.7.4.2-52 乳房障害（乳房腫大＋乳房圧痛）の要約：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	1 (<1%)	2 (1%)
因果関係あり	1 (<1%)	2 (1%)
重篤	0	0
中止	0	1 (<1%)
重度	0	0
転帰		
回復	1 (100%)	1 (50%)
軽快	0	1 (50%)
未回復	0	0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-39

乳房障害（乳房腫大）の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-53）。乳房障害（乳房腫大）は、プラセボ群、本剤 0.5mg 群ともに各 1 例（<1%）に報告された。重篤あるいは重度のものはなく、中止に至った被験者も認められなかった。

表 2.7.4.2-53 乳房障害（乳房腫大）の要約：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	1 (<1%)	1 (<1%)
因果関係あり	1 (<1%)	1 (<1%)
重篤	0	0
中止	0	0
重度	0	0
転帰		
回復	1 (100%)	0
軽快	0	1 (100%)
未回復	0	0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-40

乳房障害（乳房圧痛）の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-54）。乳房障害（乳房圧痛）は、本剤 0.5mg 群の 1 例（<1%）に報告された。重篤あるいは重度なものではなかったが、当該被験者は乳房障害（乳房圧痛）により治験中止に至った。

表 2.7.4.2-54 乳房障害（乳房圧痛）の要約：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	0	1 (<1%)
因果関係あり	0	1 (<1%)
重篤	0	0
中止	0	1 (<1%)
重度	0	0
転帰		
回復	0	1 (100%)
軽快	0	0
未回復	0	0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-41

2.7.4.2.1.5.1.2. 海外臨床試験

1）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

リビドー減退

リビドー減退の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-55）。リビドー減退の発現率は、プラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で高かった。これらのほとんどは軽度または中等度であり、中止に至った被験者は 1%未満であった。

表 2.7.4.2-55 リビドー減退の要約
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
発現例数 (%)	60 (3%)	103 (5%)
因果関係あり	46 (2%)	91 (4%)
重篤	0	0
中止	13 (<1%)	21 (<1%)
重度	3 (<1%)	10 (<1%)
転帰		
回復	13 (22%)	28 (27%)
未回復	47 (78%)	75 (73%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table 8.2.3.1.1

インポテンス

インポテンスの要約を以下に示す（表 2.7.4.2-56）。インポテンスの発現率は、プラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で高かった。これらのほとんどは軽度または中等度であり、中止に至った被験者は 1%以下であった。

表 2.7.4.2-56 インポテンスの要約
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
発現例数 (%)	114 (5%)	195 (9%)
因果関係あり	86 (4%)	158 (7%)
重篤	0	0
中止	15 (<1%)	24 (1%)
重度	8 (<1%)	14 (<1%)
転帰		
回復	30 (26%)	54 (28%)
未回復	84 (74%)	141 (72%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table 8.2.3.1.3

射精障害

射精障害の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-57）。射精障害の発現率は、プラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で高かった。これらのほとんどは軽度または中等度であり、中止に至った被験者は 1%未満であった。

表 2.7.4.2-57 射精障害の要約：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
発現例数 (%)	23 (1%)	64 (3%)
因果関係あり	17 (<1%)	48 (2%)
重篤	0	0
中止	3 (<1%)	5 (<1%)
重度	0	2 (<1%)
転帰		
回復	8 (35%)	16 (25%)
未回復	15 (65%)	48 (75%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table 8.2.3.1.5

性機能障害

性機能障害の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-58）。性機能障害の発現率は、プラセボ群、本剤 0.5mg 群ともに 1%未満であった。これらのすべては軽度または中等度であり、中止に至った被験者は本剤 0.5mg 群の 2 例（<1%）であった。

表 2.7.4.2-58 性機能障害の要約：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
発現例数 (%)	2 (<1%)	8 (<1%)
因果関係あり	2 (<1%)	6 (<1%)
重篤	0	0
中止	0	2 (<1%)
重度	0	0
転帰		
回復	1 (50%)	2 (25%)
未回復	1 (50%)	6 (75%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table 8.2.3.1.7

乳房障害

乳房障害の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-59、表 2.7.4.2-60、表 2.7.4.2-61）。乳房障害（MIDAS では女性化乳房と表記）の発現率は、プラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で高かった。これらのほとんどは軽度または中等度であり、中止に至った被験者は 1%未満であった。

表 2.7.4.2-59 乳房障害（乳房腫大＋乳房圧痛）の要約
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
発現例数 (%)	17 (<1%)	63 (3%)
因果関係あり	16 (<1%)	50 (2%)
重篤	0	0
中止	4 (<1%)	17 (<1%)
重度	2 (<1%)	1 (<1%)
転帰		
回復	7 (41%)	28 (44%)
未回復	10 (59%)	35 (56%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table8.2.3.1.9

表 2.7.4.2-60 乳房障害（乳房腫大）の要約
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
発現例数 (%)	13 (<1%)	37 (2%)
因果関係あり	12 (<1%)	34 (2%)
重篤	0	0
中止	2 (<1%)	12 (<1%)
重度	1 (<1%)	1 (<1%)
転帰		
回復	4 (31%)	10 (27%)
未回復	9 (69%)	27 (73%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table 8.2.3.1.11

表 2.7.4.2-61 乳房障害（乳房圧痛）の要約
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
発現例数 (%)	6 (<1%)	33 (2%)
因果関係あり	5 (<1%)	23 (1%)
重篤	0	0
中止	3 (<1%)	8 (<1%)
重度	2 (<1%)	1 (<1%)
転帰		
回復	4 (67%)	21 (64%)
未回復	2 (33%)	12 (36%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table8.2.3.1.13

2.7.4.2.1.5.2. 心血管系事象

国内および海外の第Ⅲ相試験（ARI105326 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）について、心血管系事象を検討した。また、現在、注目すべき有害事象として、心血管系事象が 2 つの大規模臨床試験において監視されている。これら 2 試験のうち、現時点で得られている ARI40005 試験の 2 年目の成績（投与期間：4 年間）も記載した。

ARI40005 試験では、関連する複数の MedDRA PT を組み合わせ、「急性冠動脈症候群」、「虚血性脳血管系事象」、「心不全」、「虚血性冠動脈疾患／アテローム性動脈硬化症」、「不整脈」および「末梢血管疾患」を定義し（表 2.7.4.2-62）、検討を行った。

表 2.7.4.2-62 心血管系事象の定義（MedDRA）：ARI40005 試験

Composite Term	MedDRA PT
急性冠動脈症候群	急性心筋梗塞、心筋梗塞、無症候性心筋梗塞、心突然死、不安定狭心症、心停止、心肺停止、心臓死
虚血性脳血管系事象	脳血管発作、一過性脳虚血発作、脳梗塞、脳血管障害、大脳動脈塞栓症、大脳動脈閉塞、大脳動脈血栓症、虚血性脳卒中、脳循環不全、小脳梗塞、視床梗塞、回復性虚血性神経脱落症候、血栓塞栓性卒中、脳血栓、塞栓性発作、椎骨動脈閉塞、頚動脈塞栓、頚動脈閉塞、頚動脈狭窄、頚動脈血栓症
心不全	うっ血性心不全、心不全、左室不全、急性心不全、心原性ショック、急性左室不全、右室不全、急性右室不全
虚血性冠動脈疾患／アテローム性動脈硬化症	冠状動脈粥状硬化症、冠動脈塞栓症、冠動脈閉塞、冠動脈狭窄、冠状動脈血栓症、心筋虚血、冠動脈疾患、冠動脈硬化症
不整脈	心室性期外収縮、トルサード・ド・ポアン、心室細動、心細動、電気収縮解離、心室無収縮、QT 延長症候群、心室性頻脈、心室性不整脈
末梢血管疾患	深部静脈血栓症

2.7.4.2.1.5.2.1. 国内臨床試験

1）ARI105326 試験

心血管系事象が分類される MedDRA SOC「心臓障害」、「血管障害」および「神経系障害」に注目した。心血管系事象の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-63）。心血管系事象はほとんど認められず、個々の心血管系事象についてプラセボ群と本剤 0.5mg 群で発現率の差異は示唆されなかった。

表 2.7.4.2-63 心血管系事象の要約：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
心臓障害 (SOC)	8 (4%)	8 (4%)
不整脈	2 (1%)	2 (1%)
上室性期外収縮	2 (1%)	1 (<1%)
冠動脈狭窄	1 (<1%)	0
急性心筋梗塞	0	1 (<1%)
プリンツメタル狭心症	0	1 (<1%)
心室性期外収縮	0	1 (<1%)
血管障害 (SOC)	10 (5%)	9 (5%)
動脈硬化症	1 (<1%)	0
神経系障害 (SOC)	23 (13%)	29 (15%)
脳梗塞	2 (1%)	1 (<1%)
脳血栓	0	1 (<1%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-5
MedDRA (version 9.0)

2.7.4.2.1.5.2.2. 海外臨床試験

1）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

心血管系事象が分類される MIDAS Body System「心血管系」に注目した。二重盲検期間における心血管系事象の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-64）。「心血管系」の発現率はプラセボ群および本剤 0.5mg 群ともに 16%であった。個々の心血管系事象について、プラセボ群と本剤 0.5mg 群で発現率の明らかな差異は認められなかった。

表 2.7.4.2-64 心血管系事象の要約
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
心血管系 (Body System)	338 (16%)	351 (16%)
冠動脈疾患	33 (2%)	41 (2%)
心筋梗塞	28 (1%)	26 (1%)
狭心症	35 (2%)	41 (2%)
両心不全	19 (<1%)	10 (<1%)
心不全	9 (<1%)	2 (<1%)
左心不全	0	1 (<1%)
脳血管発作	19 (<1%)	24 (1%)
血栓症	5 (<1%)	8 (<1%)
塞栓症	2 (<1%)	2 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table8.2.1.3
MIDAS

非盲検期間における心血管系事象の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-65）。「心血管系」の発現率は P/D 群で 15%、D/D 群で 17%と同程度であった。個々の心血管系事象について、P/D 群と D/D 群で発現率の明らかな差異は認められなかった。

表 2.7.4.2-65 心血管系事象の要約
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=1152)	D/D (N=1188)
心血管系 (Body System)	174 (15%)	205 (17%)
冠動脈疾患	16 (1%)	32 (3%)
心筋梗塞	16 (1%)	17 (1%)
狭心症	10 (<1%)	15 (1%)
両心不全	4 (<1%)	6 (<1%)
心不全	3 (<1%)	1 (<1%)
左心不全	0	0
脳血管発作	8 (<1%)	11 (<1%)
血栓症	3 (<1%)	1 (<1%)
塞栓症	4 (<1%)	1 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.2
MIDAS

発現時期別の心血管系事象の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-66）。「心血管系」の発現率は 1・2 年目の D/D 群で 16%、3・4 年目の D/D 群で 17%と同程度であった。個々の心血管系事象について、1・2 年目と 3・4 年目で発現率の明らかな差異は認められなかった。

表 2.7.4.2-66 発現時期別の心血管系事象の要約
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Dutasteride ITT）

	1・2年目	3・4年目
	D/D (N=2167)	D/D (N=1188)
心血管系 (Body System)	351 (16%)	205 (17%)
冠動脈疾患	41 (2%)	32 (3%)
心筋梗塞	26 (1%)	17 (1%)
狭心症	42 (2%)	15 (1%)
両心不全	10 (<1%)	6 (<1%)
心不全	2 (<1%)	1 (<1%)
左心不全	1 (<1%)	0
脳血管発作	24 (1%)	11 (<1%)
血栓症	8 (<1%)	1 (<1%)
塞栓症	2 (<1%)	1 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table2.7
MIDAS

2）ARI40005 試験

心血管系事象の要約を以下に示す（表 2.7.4.2-67）。心血管系事象の発現率は各投与群で同程度であり、冠動脈疾患および心筋梗塞の報告が多かった。心不全の発現率が本剤 0.5mg 単独療法群（0.1%）およびタムスロシン 0.4mg 単独療法群（0.2%）に比し、併用療法群（0.6%）で高かったが、各投与群における心不全の発現例数は少なかった。

表 2.7.4.2-67 心血管系事象（いずれかの投与群で発現例>=5 例）の要約：ARI40005 試験

Composite Term	併用療法 (N=1610)	0.5mg 単独療法 (N=1623)	タムスロシン 0.4mg 単独療法 (N=1611)
心血管系事象	53 (3.3%)	52 (3.2%)	58 (3.6%)
虚血性冠動脈疾患／アテローム性動脈硬化症	18 (1.1%)	18 (1.1%)	22 (1.4%)
冠動脈疾患	8 (0.5%)	9 (0.6%)	15 (0.9%)
心筋虚血	5 (0.3%)	6 (0.4%)	5 (0.3%)
冠動脈狭窄	6 (0.4%)	0	2 (0.1%)
急性冠動脈症候群	17 (1.1%)	15 (0.9%)	18 (1.1%)
心筋梗塞	10 (0.6%)	12 (0.7%)	14 (0.9%)
虚血性脳血管系事象	10 (0.6%)	15 (0.9%)	9 (0.6%)
一過性脳虚血発作	5 (0.3%)	7 (0.4%)	2 (0.1%)
脳血管発作	3 (0.2%)	6 (0.4%)	3 (0.2%)
心不全	9 (0.6%)	2 (0.1%)	4 (0.2%)
心不全	5 (0.3%)	1 (<0.1%)	2 (0.1%)
不整脈	1 (<0.1%)	5 (0.3%)	5 (0.3%)
末梢血管疾患	1 (<0.1%)	2 (0.1%)	1 (<0.1%)

Source Data : 5.3.5.1.11/ref TableS50

2.7.4.2.1.5.3. 乳癌

国内および海外の第Ⅲ相試験（ARI105326 試験、ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）について、乳癌を検討した。また、現在、注目すべき有害事象として、乳

癌が 2 つの大規模臨床試験において監視されている。これら 2 試験のうち、現時点で得られている ARI40005 試験の 2 年目の成績（投与期間：4 年間）も記載した。

2.7.4.2.1.5.3.1. 国内臨床試験

1）ARI105326 試験

乳癌の報告はなかった。

2.7.4.2.1.5.3.2. 海外臨床試験

1）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

二重盲検期間中にプラセボ群で 1 例、本剤 0.5mg 群で 1 例、非盲検期間中に P/D 群で 1 例の計 3 例に乳癌が報告された。二重盲検期間における本剤 0.5mg 群の 1 例は本剤の服薬期間が 10 週間であり、治験担当医師により治験薬との因果関係「なし」と判断された。非盲検期間における P/D 群の 1 例は本剤を 11 ヵ月間服薬していた 67 歳男性で、左乳輪下に痛みを伴わない 1.3cm のしこりがあり、生検により乳癌が確認された。

本剤投与により新たな癌が 10 週間で発現すること、あるいは 11 ヵ月間で 1.3cm まで増殖することは考えにくく、本剤と乳癌の関連性に明らかな根拠はないと考えられた。また、臨床試験で組み入れられた被験者は高齢の男性であり、乳癌の発現率は年齢に伴い増加することを考慮すると、これら 3 例は高齢男性における乳癌の発現率を反映したものとも考えられた。

2）ARI40005 試験

2 年目のデータ締切り時点において、乳癌は報告されていない。

2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な有害事象および中止に至った有害事象について、各総括報告書における記述箇所を以下に示す（表 2.7.4.2-68）。

表 2.7.4.2-68 死亡、重篤な有害事象および中止に至った有害事象の記述箇所

試験番号 (資料番号)	記述箇所					
	死亡		重篤な有害事象		中止に至った有害事象	
745-01 (5.3.1.2.1)	12.3	死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象	12.3	死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象	12.3	死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象
ARI20005 (5.3.5.1.1)	10.3.1	死亡	10.3.2 17	その他の重篤な有害事象 症例の叙述	10.4	治験の中止に至った有害事象
ARI30016 (5.3.5.1.2)	7.3.1	死亡	7.3.2 13	その他の重篤な有害事象 症例の叙述	7.4	治験の中止に至った有害事象
ARI105326 (5.3.5.1.3)	8.3.1 11	死亡 症例の叙述	8.3.2 11	その他の重篤な有害事象 症例の叙述	8.4	治験の中止に至った有害事象
ARIA1001 (5.3.3.1.5)	14.3.1	Deaths	14.3.2 18	Serious Adverse Events Case Narratives	14.3.3	Withdrawal due to Adverse Events
ARIA1009 (5.3.3.1.2)	9.5.1	Deaths	9.5.2 13	Serious Adverse Events Case Narratives	9.5.3.1	Subjects Withdrawn due to Adverse Events
ARI10019 (5.3.3.1.4)	7.3.3.1	Deaths	7.3.3.2 13	Serious Adverse Events Case Narratives	7.3.3.3	Other Significant Adverse Events
ARIA2001 (5.3.5.1.4)	12.3.1 16	Deaths Case Narratives	12.3.2 16	Serious Adverse Events Case Narratives	12.3.3	Subjects Withdrawn due to Adverse Events
ARIA3001 1Y (5.3.5.1.5)	10.3.1 14	Deaths Case Narratives	10.3.2 14	Serious Adverse Events Case Narratives	10.3.3.1	Subjects Withdrawn due to Adverse Events
ARIA3001 2Y (5.3.5.1.8)	10.3.1 14	Deaths Case Narratives	10.3.2 14	Serious Adverse Events Case Narratives	10.3.3.1	Subjects Withdrawn due to Adverse Events
ARIA3001 4Y (5.3.5.2.1)	7.3.1 16	Fatal Events Clinical Narratives	7.3 16	Serious Adverse Events Clinical Narratives	7.4	Adverse Events Leading to Premature Discontinuation of Investigational Product and/or Study
ARIA3002 1Y (5.3.5.1.6)	10.3.1 14	Deaths Case Narratives	10.3.2 14	Serious Adverse Events Case Narratives	10.3.3.1	Subjects Withdrawn due to Adverse Events
ARIA3002 2Y (5.3.5.1.9)	10.3.1 14	Deaths Case Narratives	10.3.2 14	Serious Adverse Events Case Narratives	10.3.3.1	Subjects Withdrawn due to Adverse Events
ARIA3002 4Y (5.3.5.2.2)	7.3.1 16	Fatal Events Clinical Narratives	7.3 16	Serious Adverse Events Clinical Narratives	7.4	Adverse Events Leading to Premature Discontinuation of Investigational Product and/or Study
ARIB3003 1Y (5.3.5.1.7)	11.3.1 15	Deaths Case Narratives	11.3.2 15	Serious Adverse Events Case Narratives	11.3.3.1	Subjects Withdrawn due to Adverse Events
ARIB3003 2Y (5.3.5.1.10)	11.3.1 15	Deaths Case Narratives	11.3.2 15	Serious Adverse Events Case Narratives	11.3.3.1	Subjects Withdrawn due to Adverse Events
ARIB3003 4Y (5.3.5.2.3)	7.3.1 16	Fatal Events Case Narratives	7.3 16	Serious Adverse Events Case Narratives	7.4	Adverse Events Leading to Premature Discontinuation of Investigational Product and/or Study

Y: Year

2.7.4.3. 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

有害事象あるいは治験薬と関連のある有害事象と判断された臨床検査値について、投与量との関連性は示唆されなかった（表 2.7.4.2-1、表 2.7.4.2-14）。

2）ARI20005 試験/ARI30016 試験

ARI20005 試験において、臨床検査値が治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、治験薬投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者の割合を以下に示す（表 2.7.4.3-1）。何らかの異常値を示した被験者の割合は、プラセボ群で 93%、本剤 0.05mg 群で 94%、本剤 0.5mg 群で 93%、本剤 2.5mg 群で 97%であった。異常値を示した被験者の割合について、投与群間で臨床的意義のある差異は認められなかった。

表 2.7.4.3-1 治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARI20005 試験

	プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
例数 (%)	66/71 (93%)	65/69 (94%)	66/71 (93%)	67/69 (97%)
赤血球数	15/53 (28%)	9/48 (19%)	17/56 (30%)	17/52 (33%)
ヘモグロビン	13/60 (22%)	12/56 (21%)	6/60 (10%)	13/59 (22%)
ヘマトクリット	14/63 (22%)	10/60 (17%)	11/63 (17%)	17/61 (28%)
血小板数	6/68 (9%)	8/66 (12%)	6/68 (9%)	2/68 (3%)
白血球数	12/69 (17%)	10/66 (15%)	0/68	9/65 (14%)
好酸球	8/64 (13%)	7/68 (10%)	4/61 (7%)	7/68 (10%)
好中球	12/68 (18%)	12/62 (19%)	12/63 (19%)	10/66 (15%)
好塩基球	3/71 (4%)	3/69 (4%)	2/70 (3%)	1/69 (1%)
リンパ球	10/70 (14%)	11/63 (17%)	10/65 (15%)	9/65 (14%)
単球	22/56 (39%)	26/63 (41%)	23/64 (36%)	27/57 (47%)
総蛋白	10/69 (14%)	11/66 (17%)	3/66 (5%)	9/63 (14%)
アルブミン	6/71 (8%)	2/69 (3%)	1/68 (1%)	3/69 (4%)
Na	2/70 (3%)	1/69 (1%)	7/71 (10%)	2/68 (3%)
K	11/67 (16%)	12/69 (17%)	10/70 (14%)	6/68 (9%)
Cl	6/71 (8%)	9/67 (13%)	7/70 (10%)	2/68 (3%)
Ca	2/71 (3%)	6/67 (9%)	6/67 (9%)	5/69 (7%)
AST (GOT)	5/66 (8%)	4/66 (6%)	7/64 (11%)	6/64 (9%)
ALT (GPT)	3/64 (5%)	7/65 (11%)	7/64 (11%)	5/67 (7%)
AL-P	4/65 (6%)	4/63 (6%)	5/68 (7%)	4/66 (6%)
LDH	5/71 (7%)	1/64 (2%)	3/69 (4%)	9/69 (13%)
BUN	18/63 (29%)	17/61 (28%)	13/61 (21%)	19/61 (31%)
クレアチニン	11/61 (18%)	10/60 (17%)	12/57 (21%)	7/64 (11%)
総ビリルビン	8/64 (13%)	6/65 (9%)	9/70 (13%)	5/62 (8%)
尿蛋白	2/71 (3%)	2/69 (3%)	3/68 (4%)	2/69 (3%)
尿糖	7/67 (10%)	6/59 (10%)	10/66 (15%)	6/65 (9%)
ウロビリノーゲン	3/71 (4%)	0/69	4/71 (6%)	2/69 (3%)
尿潜血	11/60 (18%)	18/63 (29%)	8/58 (14%)	7/61 (11%)

Source Data : 5.3.5.1.1 表 16-43, 16-44
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

ARI30016 試験において、臨床検査値が治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、治験薬投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者の割合を以下に示す（表

2.7.4.3-2）。何らかの異常値を示した被験者の割合は、プラセボ群で 100%、本剤 0.05mg 群で 97%、本剤 0.5mg 群で 96%、本剤 2.5mg 群で 100%であった。異常値を示した被験者の割合について、投与群間で臨床的意義のある差異は認められなかった。

表 2.7.4.3-2 治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARI30016 試験

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
例数 (%)	31/31 (100%)	37/38 (97%)	47/49 (96%)	43/43 (100%)
赤血球数	9/24 (38%)	6/25 (24%)	17/40 (43%)	12/30 (40%)
ヘモグロビン	11/28 (39%)	9/30 (30%)	10/43 (23%)	12/36 (33%)
ヘマトクリット	8/29 (28%)	11/34 (32%)	13/46 (28%)	14/37 (38%)
血小板数	6/30 (20%)	6/37 (16%)	5/47 (11%)	2/42 (5%)
白血球数	9/30 (30%)	9/37 (24%)	5/49 (10%)	7/40 (18%)
好酸球	8/29 (28%)	7/38 (18%)	5/40 (13%)	7/43 (16%)
好中球	10/29 (34%)	8/33 (24%)	10/45 (22%)	15/41 (37%)
好塩基球	4/31 (13%)	4/38 (11%)	3/48 (6%)	2/43 (5%)
リンパ球	6/31 (19%)	8/35 (23%)	10/45 (22%)	14/41 (34%)
単球	15/24 (63%)	21/36 (58%)	25/44 (57%)	23/36 (64%)
総蛋白	4/30 (13%)	11/35 (31%)	8/46 (17%)	9/40 (23%)
アルブミン	3/31 (10%)	1/38 (3%)	4/48 (8%)	3/43 (7%)
Na	1/31 (3%)	2/38 (5%)	6/49 (12%)	1/42 (2%)
K	14/31 (45%)	10/38 (26%)	12/48 (25%)	5/42 (12%)
Cl	6/31 (19%)	11/37 (30%)	5/48 (10%)	1/42 (2%)
Ca	2/31 (6%)	4/36 (11%)	5/45 (11%)	9/43 (21%)
AST (GOT)	4/31 (13%)	5/38 (13%)	6/44 (14%)	5/39 (13%)
ALT (GPT)	2/29 (7%)	6/37 (16%)	6/44 (14%)	5/41 (12%)
AL-P	4/30 (13%)	3/34 (9%)	5/46 (11%)	6/41 (15%)
LDH	2/31 (6%)	3/35 (9%)	7/48 (15%)	6/43 (14%)
BUN	12/29 (41%)	15/35 (43%)	12/40 (30%)	21/36 (58%)
クレアチニン	6/26 (23%)	8/33 (24%)	8/40 (20%)	9/40 (23%)
総ビリルビン	6/29 (21%)	3/37 (8%)	7/49 (14%)	2/39 (5%)
尿蛋白	4/31 (13%)	4/38 (11%)	3/48 (6%)	3/43 (7%)
尿糖	6/29 (21%)	7/36 (19%)	12/47 (26%)	5/41 (12%)
ウロビリノーゲン	2/31 (6%)	1/38 (3%)	2/49 (4%)	1/43 (2%)
尿潜血	9/28 (32%)	16/35 (46%)	7/38 (18%)	7/36 (19%)

Source Data : 5.3.5.1.2 表 7-39
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）ARI105326 試験

臨床検査値が治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、治験薬投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者の割合を以下に示す（表 2.7.4.3-3）。何らかの異常値を示した被験者の割合は、プラセボ群、本剤 0.5mg 群ともに 90%であった。いずれの検査項目においても、異常値を示した被験者の割合は両投与群で概して同程度であった。

表 2.7.4.3-3　治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
例数 (%)	166/184 (90%)	173/192 (90%)
赤血球数	39/137 (28%)	44/141 (31%)
ヘモグロビン	45/151 (30%)	62/165 (38%)
ヘマトクリット	31/160 (19%)	49/160 (31%)
血小板数	13/174 (7%)	8/182 (4%)
白血球数	19/175 (11%)	21/186 (11%)
好酸球	12/171 (7%)	9/180 (5%)
好中球	31/175 (18%)	24/177 (14%)
好塩基球	3/183 (2%)	2/191 (1%)
リンパ球	21/171 (12%)	24/180 (13%)
単球	33/163 (20%)	24/169 (14%)
総蛋白	29/169 (17%)	30/183 (16%)
アルブミン	4/183 (2%)	4/189 (2%)
Na	6/182 (3%)	11/188 (6%)
K	9/178 (5%)	15/186 (8%)
Cl	10/181 (6%)	13/188 (7%)
Ca	10/182 (5%)	4/186 (2%)
AST	14/181 (8%)	12/185 (6%)
ALT	10/178 (6%)	15/184 (8%)
AL-P	13/170 (8%)	8/177 (5%)
LDH	3/178 (2%)	8/184 (4%)
BUN	41/166 (25%)	50/165 (30%)
クレアチニン	16/167 (10%)	19/169 (11%)
総ビリルビン	19/169 (11%)	17/178 (10%)
尿蛋白	3/182 (2%)	1/188 (<1%)
尿糖	18/165 (11%)	29/170 (17%)
ウロビリノーゲン	1/182 (<1%)	4/189 (2%)
尿潜血	15/174 (9%)	17/187 (9%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-47
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

ベースラインから投与終了時（52 週／中止時）の臨床検査値の変動を以下に示す（表 2.7.4.3-4）。ほとんどの被験者は「変化なし」であり、各検査項目の変動パターンは両投与群で概して類似していた。

表 2.7.4.3-4 ベースラインから投与終了時の臨床検査値の変動：ARI105326 試験

	n	減少			変化なし			増加		
		H→L	N→L	H→N	L→L	N→N	H→H	L→N	N→H	L→H
プラセボ (N=184)										
赤血球数	183	0	14	0	37	121	0	10	1	0
ヘモグロビン	183	0	22	0	25	127	0	8	1	0
ヘマトクリット	183	0	15	0	18	143	0	6	1	0
血小板数	183	0	5	0	7	167	1	2	1	0
白血球数	183	0	1	1	1	167	1	6	6	0
好酸球	183	0	0	8	0	164	5	0	6	0
好中球	183	0	7	2	1	164	4	2	3	0
好塩基球	183	0	0	1	0	180	0	0	2	0
リンパ球	183	0	3	2	5	163	0	6	4	0
単球	183	0	0	17	0	156	4	0	6	0
総蛋白	183	0	12	3	7	157	0	4	0	0
アルブミン	183	0	2	0	0	180	0	1	0	0
Na	183	0	2	1	1	179	0	0	0	0
K	183	0	1	3	0	173	1	2	3	0
Cl	183	0	3	0	1	177	0	2	0	0
Ca	183	0	3	2	0	177	0	0	1	0
AST (GOT)	183	0	0	1	0	176	2	0	4	0
ALT (GPT)	183	0	0	4	0	172	2	0	5	0
AL-P	183	0	0	8	0	166	5	0	4	0
LDH	183	0	1	2	2	176	2	0	0	0
BUN	183	0	0	6	0	148	12	0	17	0
総ビリルビン	183	0	0	6	0	160	9	0	8	0
クレアチニン	183	0	6	2	8	154	5	2	6	0
尿蛋白	183	0	0	1	0	180	1	0	1	0
尿糖	183	0	0	7	0	157	12	0	7	0
ウロビリノーゲン	183	0	0	2	0	181	0	0	0	0
尿潜血	183	0	0	5	0	171	5	0	2	0

表 2.7.4.3-4 ベースラインから投与終了時の臨床検査値の変動：ARI105326 試験（続き）

	n	減少			変化なし			増加		
		H→L	N→L	H→N	L→L	N→N	H→H	L→N	N→H	L→H
0.5mg (N=193)										
赤血球数	189	0	20	0	39	119	0	11	0	0
ヘモグロビン	189	0	30	0	22	134	0	3	0	0
ヘマトクリット	189	0	19	0	21	140	1	8	0	0
血小板数	189	0	2	0	4	177	2	4	0	0
白血球数	189	0	2	0	1	176	2	3	5	0
好酸球	189	0	0	8	0	175	3	0	3	0
好中球	189	0	2	7	1	171	1	5	2	0
好塩基球	189	0	0	1	0	188	0	0	0	0
リンパ球	189	0	0	3	1	177	1	6	1	0
単球	189	0	0	15	0	157	8	0	9	0
総蛋白	189	0	15	1	5	164	0	3	1	0
アルブミン	189	0	1	0	2	185	0	1	0	0
Na	189	0	4	0	1	181	0	3	0	0
K	189	0	0	4	0	180	1	1	3	0
Cl	189	0	4	2	2	181	0	0	0	0
Ca	189	0	0	4	0	183	1	1	0	0
AST (GOT)	189	0	0	4	0	175	3	0	7	0
ALT (GPT)	189	0	0	5	0	176	3	0	5	0
AL-P	189	0	0	7	0	169	8	0	5	0
LDH	189	0	0	1	2	180	4	0	2	0
BUN	189	0	0	11	0	137	15	0	26	0
総ビリルビン	189	0	0	7	0	171	6	0	5	0
クレアチニン	189	0	10	5	6	153	7	4	4	0
尿蛋白	189	0	0	1	0	185	2	0	1	0
尿糖	189	0	0	9	0	158	12	0	10	0
ウロビリノーゲン	189	0	0	2	0	186	0	0	1	0
尿潜血	189	0	0	4	0	181	1	0	3	0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-45
L=低値、N=正常値、H=高値

2.7.4.3.2. 海外臨床試験

1）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

臨床検査値が治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、二重盲検期間に基準範囲外（異常値）を示した被験者の割合を以下に示す（表 2.7.4.3-5）。何らかの異常値を示した被験者の割合は、プラセボ群で 46%、本剤 0.5mg 群で 47%であった。いずれの検査項目においても、異常値を示した被験者の割合は両投与群で概して同程度であった。

表 2.7.4.3-5 治験薬投与後（二重盲検期間）に基準範囲外を示した被験者の割合：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
例数 (%)	900/1954 (46%)	927/1952 (47%)
ヘモグロビン	81/1849 (4%)	95/1824 (5%)
MCV	96/1768 (5%)	102/1765 (6%)
血小板数	42/1835 (2%)	48/1830 (3%)
白血球数	113/1859 (6%)	95/1835 (5%)
総蛋白	57/1906 (3%)	40/1910 (2%)
アルブミン	47/1908 (2%)	66/1909 (3%)
グルコース	399/1576 (25%)	367/1557 (24%)
Na	119/1857 (6%)	123/1862 (7%)
K	30/1919 (2%)	41/1914 (2%)
ALT (GPT)	102/1833 (6%)	132/1846 (7%)
AL-P	53/1864 (3%)	70/1857 (4%)
総ビリルビン	39/1874 (2%)	55/1872 (3%)
クレアチニン	78/1838 (4%)	63/1826 (3%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table13.2.1.2
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

臨床検査値が治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、非盲検期間に基準範囲外（異常値）を示した被験者の割合を以下に示す（表 2.7.4.3-6）。何らかの異常値を示した被験者の割合は、P/D 群、D/D 群ともに 52%であった。いずれの検査項目においても、異常値を示した被験者の割合は両投与群で概して同程度であった。

表 2.7.4.3-6 治験薬投与後（非盲検期間）に基準範囲外を示した被験者の割合：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=1152)	D/D (N=1188)
例数 (%)	546/1058 (52%)	568/1100 (52%)
ヘモグロビン	76/1003 (8%)	69/1034 (7%)
MCV	36/971 (4%)	54/1005 (5%)
血小板数	31/1002 (3%)	37/1044 (4%)
白血球数	61/1014 (6%)	51/1038 (5%)
総蛋白	30/1022 (3%)	24/1080 (2%)
アルブミン	35/1035 (3%)	36/1079 (3%)
グルコース	234/851 (27%)	247/878 (28%)
Na	109/1003 (11%)	113/1057 (11%)
K	24/1037 (2%)	29/1080 (3%)
ALT (GPT)	68/999 (7%)	62/1040 (6%)
AL-P	22/1016 (2%)	34/1054 (3%)
総ビリルビン	25/1018 (2%)	26/1046 (2%)
クレアチニン	83/1001 (8%)	89/1037 (9%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table3.5
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

ベースラインから二重盲検期間終了時（24 ヵ月／中止時）の臨床検査値の変動を以下に示す（表 2.7.4.3-7）。ほとんどの被験者は「変化なし」であり、各検査項目の変動パターンは両投与群で概して類似していた。

表 2.7.4.3-7 ベースラインから二重盲検期間終了時の臨床検査値の変動
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	n	減少			変化なし			増加		
		H→L	N→L	H→N	L→L	N→N	H→H	L→N	N→H	L→H
プラセボ (N=2158)										
ヘモグロビン	1739	0	42	26	19	1607	12	16	17	0
MCV	1727	1	10	57	10	1540	60	5	44	0
血小板数	1707	0	12	4	17	1622	8	28	16	0
白血球数	1740	0	27	20	10	1616	9	23	35	0
総蛋白	1812	0	10	30	0	1727	8	1	36	0
アルブミン	1807	0	28	24	3	1736	3	6	7	0
グルコース	1796	6	36	138	1	1221	165	25	202	2
Na	1812	1	28	46	7	1657	2	27	44	0
K	1792	0	4	8	3	1759	2	7	9	0
ALT (GPT)	1807	0	1	70	0	1639	31	1	65	0
AL-P	1802	0	11	18	6	1696	38	9	24	0
総ビリルビン	1807	0	7	36	0	1715	32	0	17	0
クレアチニン	1812	0	1	51	0	1655	54	0	51	0
0.5mg (N=2167)										
ヘモグロビン	1748	0	55	19	22	1587	15	32	17	1
MCV	1739	0	21	56	6	1541	61	11	43	0
血小板数	1722	0	19	5	22	1633	4	31	8	0
白血球数	1745	0	20	12	15	1617	11	32	36	2
総蛋白	1826	0	3	28	0	1763	4	2	26	0
アルブミン	1824	1	29	26	5	1747	1	2	13	0
グルコース	1817	4	30	153	2	1243	178	23	183	1
Na	1825	0	32	46	6	1675	2	27	37	0
K	1806	0	7	16	3	1758	0	8	14	0
ALT (GPT)	1822	0	1	61	1	1656	35	1	67	0
AL-P	1818	0	7	37	7	1696	34	3	34	0
総ビリルビン	1823	0	14	48	0	1717	27	1	16	0
クレアチニン	1826	0	0	57	0	1674	55	1	39	0

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table13.2.3.1
L=低値、N=正常値、H=高値

ベースラインから非盲検期間終了時（48 ヵ月／中止時）の臨床検査値の変動を以下に示す（表 2.7.4.3-8）。ほとんどの被験者は「変化なし」であり、各検査項目の変動パターンは両投与群で概して類似していた。

表 2.7.4.3-8 ベースラインから非盲検期間終了時の臨床検査値の変動
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	n	減少			変化なし			増加		
		H→L	N→L	H→N	L→L	N→N	H→H	L→N	N→H	L→H
P/D (N=1152)										
ヘモグロビン	945	0	30	13	8	856	7	9	22	0
MCV	938	0	6	37	6	852	22	2	13	0
血小板数	923	0	7	1	8	874	2	15	16	0
白血球数	945	0	11	12	5	879	4	9	25	0
総蛋白	976	0	3	19	1	928	9	0	16	0
アルブミン	975	0	7	9	0	935	5	3	16	0
グルコース	970	2	20	74	2	644	88	13	124	3
Na	976	0	8	26	2	871	4	13	52	0
K	968	0	2	5	1	945	0	3	12	0
ALT (GPT)	971	0	1	40	0	886	11	0	33	0
AL-P	975	0	2	15	0	928	12	6	12	0
総ビリルビン	975	0	8	21	0	927	12	0	7	0
クレアチニン	976	0	0	22	0	872	25	0	57	0
D/D (N=1188)										
ヘモグロビン	993	0	36	12	7	901	9	17	11	0
MCV	983	0	10	34	4	883	26	4	21	1
血小板数	976	0	18	0	11	921	0	15	11	0
白血球数	991	0	4	14	6	926	3	23	15	0
総蛋白	1028	0	3	18	0	994	0	1	12	0
アルブミン	1026	0	8	9	1	987	5	1	15	0
グルコース	1025	3	31	93	1	676	96	12	112	1
Na	1028	1	11	18	2	909	6	13	68	0
K	1025	0	3	8	2	994	1	5	12	0
ALT (GPT)	1025	0	0	33	0	944	18	0	30	0
AL-P	1025	0	1	18	0	962	20	3	21	0
総ビリルビン	1026	0	6	29	0	963	19	1	8	0
クレアチニン	1028	0	0	24	0	906	30	1	67	0

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table3.15
L=低値、N=正常値、H=高値

2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1. PSA

2.7.4.4.1.1. PSA

2.7.4.4.1.1.1. 国内臨床試験

1）ARI105326 試験

PSA のベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.4.4-1）。ベースラインにおける PSA（中央値）はプラセボ群、本剤 0.5mg 群ともに 3.1ng/mL であった。プラセボ群における PSA の変化率（中央値）は、投与 12 週で 4.2%、投与 24 週で 5.8%、投与 36 週で 10.2%、投与 52 週で 6.1%であり、大きな変動は認められなかった。一方、本剤 0.5mg 群における PSA の変化率（中央値）は、投与 12 週で－39.5%、投与 24 週で－48.0%、投与 36 週で－50.0%、投与 52 週で－54.2%であり、投与 24 週以降で約 50%の減少が認められた。

表 2.7.4.4-1 PSA のベースラインからの変化率：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
ベースライン (ng/mL)	(n=184)	(n=193)
平均値 (標準偏差)	3.5 (2.34)	3.5 (2.29)
中央値	3.1	3.1
Min : Max	0.3 : 9.9	0.3 : 10.1
12 週 (変化率)	(n=182)	(n=186)
平均値 (標準偏差)	6.2 (25.81)	-37.6 (23.39)
中央値	4.2	-39.5
Min : Max	-99.8 : 142.0	-88.2 : 98.8
24 週 (変化率)	(n=182)	(n=186)
平均値 (標準偏差)	12.0 (40.69)	-42.2 (34.48)
中央値	5.8	-48.0
Min : Max	-60.0 : 373.5	-86.8 : 281.7
36 週 (変化率)	(n=182)	(n=186)
平均値 (標準偏差)	16.2 (34.97)	-44.1 (31.44)
中央値	10.2	-50.0
Min : Max	-65.9 : 220.9	-93.2 : 275.6
52 週 (変化率)	(n=182)	(n=186)
平均値 (標準偏差)	10.1 (35.99)	-46.1 (35.73)
中央値	6.1	-54.2
Min : Max	-69.2 : 283.8	-94.3 : 270.0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-48, 8-52
LOCF

ベースラインの PSA 別の PSA

ベースラインの PSA 別（<3ng/mL、≥3ng/mL）の PSA のベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.4.4-2）。本剤 0.5mg 群における PSA の変化率は両部分集団で同程度であり、いずれの部分集団においても、投与 24 週以降で約 50%の減少が認められた。

表 2.7.4.4-2 ベースラインの PSA 別（<3ng/mL、>=3ng/mL）の PSA のベースラインからの変化率：ARI105326 試験

	PSA<3ng/mL		PSA>=3ng/mL	
	プラセボ (N=90)	0.5mg (N=90)	プラセボ (N=94)	0.5mg (N=103)
ベースライン (ng/mL)	(n=90)	(n=90)	(n=94)	(n=103)
平均値（標準偏差）	1.6 (0.72)	1.6 (0.71)	5.4 (1.81)	5.2 (1.79)
中央値	1.7	1.5	5.0	4.8
Min : Max	0.3 : 3.0	0.3 : 2.9	3.0 : 9.9	3.0 : 10.1
12 週 (変化率)	(n=88)	(n=88)	(n=94)	(n=98)
平均値（標準偏差）	8.3 (29.22)	-33.9 (29.34)	4.4 (22.14)	-41.1 (15.69)
中央値	3.9	-38.6	4.5	-40.8
Min : Max	-47.5 : 142.0	-70.1 : 98.8	-99.8 : 79.3	-88.2 : -1.6
24 週 (変化率)	(n=88)	(n=88)	(n=94)	(n=98)
平均値（標準偏差）	15.1 (52.03)	-37.2 (46.82)	9.2 (25.94)	-46.7 (16.07)
中央値	8.2	-46.0	4.6	-48.9
Min : Max	-60.0 : 373.5	-77.6 : 281.7	-45.7 : 164.8	-86.8 : 3.2
36 週 (変化率)	(n=88)	(n=88)	(n=94)	(n=98)
平均値（標準偏差）	15.4 (35.58)	-40.9 (40.92)	16.8 (34.56)	-46.9 (19.14)
中央値	8.8	-48.4	11.2	-50.8
Min : Max	-50.0 : 220.9	-78.5 : 275.6	-65.9 : 190.5	-93.2 : 29.7
52 週 (変化率)	(n=88)	(n=88)	(n=94)	(n=98)
平均値（標準偏差）	7.4 (29.18)	-41.1 (46.52)	12.7 (41.37)	-50.7 (21.19)
中央値	4.6	-52.0	6.5	-56.0
Min : Max	-53.3 : 144.0	-82.2 : 270.0	-69.2 : 283.8	-94.3 : 41.0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-54, 8-55, 8-58, 8-59
LOCF

2.7.4.4.1.1.2. 海外臨床試験

1）ARIA1009 試験

PSA のベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.4.4-3）。本剤 0.5mg 群における PSA の変化率（中央値）は投与 48 週～52 週で－25.0%であり、追跡 24 週（投与終了後 6 ヵ月）には 0.0%とベースライン値に回復した。

表 2.7.4.4-3 PSA のベースラインからの変化率：ARIA1009 試験

	プラセボ (N=24)	0.5mg (N=28)	フィナステリド 5mg (N=23)
ベースライン (ng/mL)	(n=24)	(n=27)	(n=23)
平均値（標準偏差）	0.7 (0.2)	0.8 (0.4)	0.8 (0.3)
中央値	0.7	0.7	0.7
Min : Max	0.5 : 1.3	0.5 : 1.6	0.5 : 1.5
24-28 週 (変化率)	(n=24)	(n=27)	(n=23)
平均値（標準偏差）	7.8 (23.8)	-23.6 (23.0)	-20.2 (20.7)
中央値	0.0	-25.0	-14.3
Min : Max	-30.0 : 80.0	-62.5 : 16.7	-58.3 : 0.0
48-52 週 (変化率)	(n=24)	(n=27)	(n=19)
平均値（標準偏差）	-2.4 (15.4)	-3.6 (80.9)	-25.0 (19.4)
中央値	0.0	-25.0	-28.6
Min : Max	-37.5 : 20.0	-62.5 : 340.0	-58.3 : 0.0
追跡 8 週 (変化率)	(n=24)	(n=26)	(n=19)
平均値（標準偏差）	0.3 (22.1)	-13.5 (39.4)	10.4 (58.2)
中央値	0.0	-16.7	0.0
Min : Max	-37.5 : 55.6	-50.0 : 140.0	-33.3 : 166.7
追跡 24 週 (変化率)	(n=23)	(n=26)	(n=18)
平均値（標準偏差）	-2.0 (14.7)	-0.8 (21.9)	-7.9 (22.9)
中央値	0.0	0.0	-5.0
Min : Max	-30.0 : 20.0	-40.0 : 60.0	-50.0 : 50.0

Source Data : 5.3.3.1.2 Table34
少なくとも投与 36 週を完了し、服薬率が 80-120%の被験者を集計対象とした

2）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

二重盲検期間における PSA のベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.4.4-4）。ベースラインにおける PSA（中央値）はプラセボ群で 3.5ng/mL、本剤 0.5mg 群で 3.4ng/mL であった。プラセボ群における PSA の変化率（中央値）は、投与 3 ヵ月で 0.0%、投与 6 ヵ月で 0.0%、投与 12 ヵ月で 2.4%、投与 18 ヵ月で 3.8%、投与 24 ヵ月で 6.5%であり、大きな変動は認められなかった。本剤 0.5mg 群における PSA の変化率（中央値）は、投与 3 ヵ月で－40.5%、投与 6 ヵ月で－46.7%、投与 12 ヵ月で－51.3%、投与 18 ヵ月で－53.6%、投与 24 ヵ月で－55.0%であり、投与 6 ヵ月以降で約 50%の減少が認められた。

表 2.7.4.4-4 PSA のベースラインからの変化率
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
ベースライン (ng/mL)	(n=2158)	(n=2164)
平均値（標準偏差）	4.0 (2.11)	4.0 (2.14)
中央値	3.5	3.4
Min : Max	1.1 : 23.2	0.7 : 13
1 ヵ月 (変化率)	(n=2053)	(n=2052)
平均値（標準偏差）	2.7 (51.29)	-8.8 (54.65)
中央値	0.0	-19.4
Min : Max	-94 : 1324	-95 : 1139
3 ヵ月 (変化率)	(n=2122)	(n=2127)
平均値（標準偏差）	2.2 (40.96)	-32.2 (61.11)
中央値	0.0	-40.5
Min : Max	-91 : 968.0	-96 : 1139
6 ヵ月 (変化率)	(n=2126)	(n=2131)
平均値（標準偏差）	5.8 (69.30)	-39.2 (48.10)
中央値	0.0	-46.7
Min : Max	-95 : 2332	-100 : 1119
12 ヵ月 (変化率)	(n=2129)	(n=2132)
平均値（標準偏差）	9.2 (78.96)	-42.7 (54.40)
中央値	2.4	-51.3
Min : Max	-97 : 2645	-96 : 1119
18 ヵ月 (変化率)	(n=2129)	(n=2132)
平均値（標準偏差）	12.3 (83.68)	-43.8 (74.07)
中央値	3.8	-53.6
Min : Max	-97 : 2645	-98 : 2407
24 ヵ月 (変化率)	(n=2129)	(n=2132)
平均値（標準偏差）	16.4 (87.78)	-45.3 (52.39)
中央値	6.5	-55.0
Min : Max	-97 : 2645	-96 : 1119

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table14.2.1, 14.2.5
LOCF

非盲検期間における PSA のベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.4.4-5）。ベースラインにおける PSA（中央値）は P/D 群で 3.4ng/mL、D/D 群で 3.6ng/mL であった。P/D 群における PSA の変化率（中央値）は、投与 36 ヵ月で－47.6%、投与 48 ヵ月で－57.1%であった。D/D 群における PSA の変化率（中央値）は、投与 36 ヵ月で－60.0%、投与 48 ヵ月で－65.4%であった。

表 2.7.4.4-5 PSA のベースラインからの変化率
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=1152)	D/D (N=1188)
ベースライン (ng/mL)	(n=1152)	(n=1188)
平均値（標準偏差）	3.9 (2.08)	4.1 (2.18)
中央値	3.4	3.6
Min : Max	1.1 : 23.2	1.5 : 11.6
24 ヵ月 (変化率)	(n=1127)	(n=1178)
平均値（標準偏差）	15.0 (53.23)	-52.9 (31.40)
中央値	8.1	-59.4
Min : Max	-95 : 842.2	-96 : 600.0
36 ヵ月 (変化率)	(n=932)	(n=1002)
平均値（標準偏差）	-39.9 (42.75)	-51.8 (36.01)
中央値	-47.6	-60.0
Min : Max	-91 : 688.9	-97 : 506.3
48 ヵ月 (変化率)	(n=767)	(n=848)
平均値（標準偏差）	-48.4 (39.53)	-57.2 (36.06)
中央値	-57.1	-65.4
Min : Max	-94 : 506.3	-97 : 471.4

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table4.3, 4.5
At Visit

前立腺癌診断例における PSA 値

二重盲検期間において 66 例（プラセボ群：42 例、本剤 0.5mg 群：24 例）の前立腺癌が報告されたため、これらの被験者の PSA 値を以下に示した（表 2.7.4.4-6）。PSA は本剤の投与 6 ヵ月以降に約 50%減少することから、本剤 0.5mg 群の PSA 値を 2 倍して、プラセボ群の PSA 値と比較したところ、前立腺癌診断前の PSA 値（最高値）が基準値（4.0ng/mL）以下であった被験者は、プラセボ群で 4 例、本剤 0.5mg 群で 5 例と同程度であり、また、前立腺癌診断前の PSA 最高値の分布は両投与群で類似していた。これらの結果より、投与 6 ヵ月後以降、本剤投与患者の PSA 値を 2 倍した新たなベースラインを設定することにより、前立腺癌の診断は影響を受けないことが支持された。

表 2.7.4.4-6 二重盲検期間に前立腺癌と診断された被験者の PSA 値

：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

ID	ベースライン PSA (ng/mL)	前立腺癌診断前の PSA 最高値 (投与 6 ヵ月以降)		前立腺癌診断までの日数*[1] (日)	前立腺癌診断以降の PSA	
		測定日*[1] (日)	PSA (ng/mL)		測定日*[1] (日)	PSA (ng/mL)
プラセボ						
ARIA3001						
31248	5.2	365	6.7	415	454	7.1
30124	4.4	365	4.7	482	552	4.5
30193	8.8	367	7.4	Yr2	-*[2]	-*[2]
31260	5.2	553	6.2	734	734	6.3
30574	4.6	546	7.8	554	-*[2]	-*[2]
30094	3.4	204	3.2	383	419	9.2
31539	3.8	553	7.1	618	645	7.4
31447	8.8	372	11.2	444	491	14.8
30910	6.2	365	7.0	575	728	6.6
30221	5.0	187	6.3	232	287	12.3
31432	4.2	554	5.8	701	722	5.4
30187	6.4	183	13.6	365	365	10.3
31417	4.3	365	6.0	402	428	5.0
30001	1.7	365	1.7	442	457	3.3
31235	2.3	736	3.1	746	-*[2]	-*[2]
31425	9.8	366	10.0	704	725	15.7
30515	5.5	542	8.6	648	661	11.2
31307	6.4	-*[3]	-*[3]	139	140	75.3
ARIA3002						
41211	4.2	368	7.7	459	476	5.7
40952	9.5	367	13.2	634	-*[2]	-*[2]
40824	5.8	365	8.2	Yr2	758	10.5
41323	5.7	-*[2]	-*[3]	157	201	10.0
41303	5.7	184	4.8	229	236	7.2
41073	9.1	189	8.2	210	-*[2]	-*[2]
40416	1.7	552	2.3	733	733	2.9
41228	5.7	544	5.8	563	-*[2]	-*[2]
40784	7.0	171	10.1	199	213	12.7
40306	4.3	555	18.6	629	730	8.6
40703	1.5	546	6.3	628	698	0.1
41396	3.9	362	5.8	509	517	6.6
40382	1.8	334	7.1	575	583	4.0
40452	6.5	550	7.6	575	594	6.1
40099	7.0	548	8.1	676	726	6.1
41423	3.4	-*[3]	-*[3]	178	178	3.3
40931	5.2	-*[3]	-*[3]	32	32	4.9
ARIB3003						
51717	6.8	-*[3]	-*[3]	29	260	0.2
50439	8.9	366	8.4	427	448	3.9
51241	3.9	169	6.9	260	267	6.8
51609	5.9	363	8.0	483	-*[2]	-*[2]
50619	5.8	178	6.3	360	360	5.3
51065	6.6	372	9.1	457	543	6.3
51187	4.7	170	5.2	269	-*[2]	-*[2]

表 2.7.4.4-6 二重盲検期間に前立腺癌と診断された被験者の PSA 値
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）（続き）

ID	ベースライン PSA (ng/mL)	前立腺癌診断前の PSA 最高値 (投与 6 ヵ月以降)		前立腺癌診断までの日数*1 (日)	前立腺癌診断以降の PSA	
		測定日*1 (日)	PSA (ng/mL)		測定日*1 (日)	PSA (ng/mL)
0.5mg						
ARIA3001						
30916	4.0	365	1.2	365	365	1.2
31029	4.8	574	3.0	655	-*2	-*2
31041	10.0	179	6.0	249	256	5.3
31214	4.0	190	2.1	346	407	1.3
31472	6.9	188	4.8	393	456	0.7
31436	8.5	361	8.2	732	732	4.3
30823	3.8	373	2.0	394	426	1.6
ARIA3002						
40298	4.4	547	1.6	616	623	2.2
40322	3.5	-*3	-*3	187	-*2	-*2
41196	8.3	361	5.4	410	448	7.4
41313	6.4	178	2.6	557	563	2.3
40077	3.6	174	1.8	366	559	1.7
40028	5.6	-*3	-*3	31	42	3.0
40593	4.4	557	2.3	612	635	2.4
40811	8.3	183	5.2	204	-*2	-*2
40665	6.3	357	3.9	429	-*2	-*2
ARIB3003						
51229	3.1	336	0.6	352	371	0.4
51379	6.9	379	3.2	401	-*1	-*2
50326	5.3	-*3	-*3	64	75	2.8
50778	3.4	363	4.6	377	-*2	-*2
50077	10.4	-*3	-*3	121	162	5.8
50257	5.3	-*3	-*3	92	103	7.8
50651	8.5	186	6.9	274	305	11.2
51639	4.4	181	3.6	209	-*2	-*2

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Listing14.2.1
Yr2: 2 年目
*1: 投与開始日からの日数
*2: 前立腺癌診断以降の PSA 値なし
*3: 6 ヵ月経過前の PSA 値のため、投与 6 ヵ月以降の PSA 値なし

2.7.4.4.1.2. F/T 比

2.7.4.4.1.2.1. 国内臨床試験

1）ARI105326 試験

F/T 比のベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.4.4-7）。ベースラインにおける F/T 比（中央値）はプラセボ群で 0.1860、本剤 0.5mg 群で 0.1900 であった。プラセボ群における F/T 比の変化率（中央値）は、投与 12 週で－6.7%、投与 24 週で－3.9%、投与 36 週で－7.6%、投与 52 週で－11.3%であり、大きな変動は認められなかった。本剤 0.5mg 群における F/T 比の変化率（中央値）は、投与 12 週で－9.8%、投与 24 週で－9.9%、投与 36 週で－10.1%、投与 52 週で－14.5%であり、大きな変動は認められなかった。これらの結果より、本剤は F/T 比に大きな影響を与えないと考えられた。

表 2.7.4.4-7 F/T 比のベースラインからの変化率：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
ベースライン	(n=180)	(n=192)
平均値 (標準偏差)	0.2002 (0.08198)	0.2035 (0.07863)
中央値	0.1860	0.1900
Min : Max	0.036 : 0.429	0.044 : 0.472
12 週 (変化率)	(n=178)	(n=160)
平均値 (標準偏差)	-4.2 (21.43)	-5.7 (25.33)
中央値	-6.7	-9.8
Min : Max	-54.9 : 74.7	-60.3 : 82.3
24 週 (変化率)	(n=178)	(n=166)
平均値 (標準偏差)	-4.2 (21.48)	-4.6 (37.92)
中央値	-3.9	-9.9
Min : Max	-78.4 : 93.1	-72.0 : 361.4
36 週 (変化率)	(n=178)	(n=169)
平均値 (標準偏差)	-4.0 (25.99)	-6.0 (38.70)
中央値	-7.6	-10.1
Min : Max	-52.5 : 209.4	-72.0 : 361.4
52 週 (変化率)	(n=178)	(n=169)
平均値 (標準偏差)	-6.4 (24.78)	-11.2 (38.07)
中央値	-11.3	-14.5
Min : Max	-57.3 : 150.0	-72.0 : 361.4

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-60, 8-64
LOCF

2.7.4.4.1.2.2. 海外臨床試験

1）ARIA3002 試験

F/T 比のベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.4.4-8）。ベースラインにおける F/T 比（中央値）はプラセボ群で 0.21、本剤 0.5mg 群で 0.22 であった。投与 12 ヵ月における F/T 比の変化率（中央値）は、プラセボ群で 2.0%、本剤 0.5mg 群で－14.7%であり、いずれの投与群においても大きな変動は認められなかった。

表 2.7.4.4-8 F/T 比のベースラインからの変化率：ARIA3002 試験

	プラセボ (N=337)	0.5mg (N=337)
ベースライン	(n=337)	(n=337)
平均値（標準偏差）	0.23 (0.086)	0.23 (0.101)
中央値	0.21	0.22
Min : Max	0.06 : 0.71	0.04 : 0.74
12 ヵ月 (変化率)	(n=337)	(n=337)
平均値（標準偏差）	6.7 (37.77)	-6.7 (66.38)
中央値	2.0	-14.7
Min : Max	-70.6 : 399.4	-89.7 : 1023.8

Source Data : 5.3.5.4.2/ref Table 3, 9
ベースラインおよび投与 12 ヵ月において、測定に十分な凍結血清のある被験者を解析対象とした

2.7.4.4.2. ホルモン検査

2.7.4.4.2.1. テストステロン

2.7.4.4.2.1.1. 国内臨床試験

1）ARI20005 試験/ARI30016 試験

ARI20005 試験について、血清中テストステロン濃度が治験薬投与前に 10,000pg/mL 未満で、治験薬投与後に 10,000pg/mL 以上を示した被験者を以下に示す（表 2.7.4.4-9）。治験薬投与後に血清中テストステロン濃度が 10,000pg/mL 以上を示した被験者は、プラセボ群で 5 例、本剤 0.05mg 群で 8 例、本剤 0.5mg 群で 8 例、本剤 2.5mg 群で 7 例であった。これらの被験者のうち、テストステロン増加との関連性が否定できない有害事象として右胸乳頭部痛が 1 例（ID=0294）に認められたが、プラセボ群であった。

表 2.7.4.4-9 治験薬投与後に血清中テストステロン濃度 10,000pg/mL 以上を示した被験者：ARI20005 試験

ID	血清中テストステロン濃度 (pg/mL)											
	0 週	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週/中止時	追跡 4 週	追跡 8 週	追跡 12 週	追跡 16 週
プラセボ												
0053	4760	5490	3370	4440	4110	5630	4540	15900	5060	5330	4880	4450
0063	5370	5470	6240	7270	7850	7260	10100	6900	5740	6520	6440	6560
0070	3430	3120	3450	3930	16600	6100	2720	2680	3320	3090	3810	3130
0294	8190	9480	8530	15500	9850	11900	10300	7340	-	-	-	-
0327	9420	7990	7760	7730	8200	8220	8920	10700	6580	8540	8860	8840
0.05mg												
0165	7000	10400	7020	19400	7510	7970	8370	6880	7950	4660	7380	5730
0280	4780	6310	5930	5990	11700	5910	5700	5270	-	-	-	-
0293	5670	4790	6130	11200	5750	6520	5840	6100	-	-	-	-
0315	3680	6240	10400	3380	4300	4930	4810	5180	-	-	-	-
0325	6230	7400	8720	9620	8780	7910	8770	10900	7200	6240	7420	7670
0364	7610	7130	9320	7520	10200	9490	9500	9330	6380	7410	7710	5570
0397	6990	7820	8940	11200	8530	8120	8390	7090	-	-	-	-
0403	8980	7180	11500	7530	8010	10000	8600	8440	7640	7310	6720	8130
0.5mg												
0131	4870	10000	8170	6160	10000	10300	8540	10000	5360	8450	8160	5780
0151	9830	11600	12100	7470	11600	9540	10400	11200	-	-	-	-
0212	6380	11600	8750	7620	5420	5030	-	7830	5660	5870	6620	6880
0235	6790	8000	10300	9070	7600	-	-	8640	9070	9380	7290	8570
0249	7000	8680	8370	9140	7370	7610	10400	10100	10200	8870	10300	11300
0295	4670	4940	4830	11400	6550	4880	-	4460	-	-	-	-
0385	7090	7750	7310	9460	6690	7920	10400	8170	-	-	-	-
0449	7010	9250	10200	8750	8150	6230	7100	7370	-	-	-	-
2.5mg												
0074	7660	8710	9350	8730	9270	9070	9760	9330	10700	7910	8410	9520
0169	5990	-	-	-	-	-	-	10100	10400	10500	6340	6980
0243	5700	6120	7270	7250	15000	7490	9390	7090	7810	6270	5760	6780
0282	3160	4260	4120	-	-	-	-	4540	11400	3610	6250	4210
0311	7850	7910	7790	9450	11500	9960	8990	7840	-	-	-	-
0391	4950	3320	4480	4410	11300	5550	5650	7070	10600	7930	6870	7100
0455	5560	7840	6050	5530	6490	7730	7420	10100	-	-	-	-

Source Data : 5.3.5.1.1 Listing LPD1.1
治験薬投与前に 10,000pg/mL 以上であった被験者を除く

ARI30016 試験について、血清中テストステロン濃度が治験薬投与前に 10,000pg/mL 未満で、治験薬投与後に 10,000pg/mL 以上を示した被験者を以下に示す（表 2.7.4.4-10）。治験薬投与後に血清中テストステロン濃度が 10,000pg/mL 以上を示した被験者は、本剤 0.05mg 群で 4 例、本剤 0.5mg 群で 6 例、本剤 2.5mg 群で 2 例であった。これらの被験者において、テストステロン増加に関連すると考えられる有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.4-10　治験薬投与後に血清中テストステロン濃度 10,000pg/mL 以上を示した被験者：ARI30016 試験

ID	血清中テストステロン濃度 (pg/mL)														
	0 週	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	44 週	48 週	52 週/中止時	追跡 4 週	追跡 8 週	追跡 12 週	追跡 16 週
0.05mg															
0280	4780	6310	5930	5990	11700	5910	5700	5270	6660	6550	6830	5850	4870	5560	4770
0293	5670	4790	6130	11200	5750	6520	5840	6100	6730	7740	6630	4670	4370	5540	5620
0315	3680	6240	10400	3380	4300	4930	4810	5180	3620	5160	3450	4180	3470	4930	4850
0397	6990	7820	8940	11200	8530	8120	8390	7090	8060	8760	7800	6560	6890	7470	6160
0.5mg															
0004	2250	5480	4340	2860	5020	5100	4890	6090	6100	11900	6020	5060	4740	6100	5260
0151	9830	11600	12100	7470	11600	9540	10400	11200	10500	8800	9620	10700	12800	8550	10200
0278	7420	9190	8610	9600	7550	9730	7380	9130	10400	10500	8550	11500	8080	9000	9870
0290	4590	7050	6370	7060	7200	7280	7890	7960	12900	8830	7940	7710	7200	6570	7550
0385	7090	7750	7310	9460	6690	7920	10400	8170	6750	7370	7750	6650	6640	5490	5230
0449	7010	9250	10200	8750	8150	6230	7100	7370	8330	5620	4890	5500	6400	6640	9400
2.5mg															
0311	7850	7910	7790	9450	11500	9960	8990	7840	9550	11900	8460	9790	7860	7950	8930
0455	5560	7840	6050	5530	6490	7730	7420	10100	7380	5380	8100	6570	6460	5260	7530

Source Data : 5.3.5.1.2 Listing LPD1.1
治験薬投与前に 10,000pg/mL 以上であった被験者を除く

2.7.4.4.2.1.2. 海外臨床試験

1）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

血清中テストステロン濃度が治験薬投与前に 10,000pg/mL 未満で治験薬投与後（二重盲検期間）に 10,000pg/mL 以上を示した被験者は、プラセボ群で 5 例、本剤 0.5mg 群で 24 例であった。ほとんどの被験者はスクリーニング時における血清中テストステロン濃度が 5,000pg/mL より高かった。また、これらの被験者においてテストステロン増加との関連性が否定できない有害事象として、女性化乳房が本剤 0.5mg 群の 1 例（ID=30176）に認められた。

血清中テストステロン濃度が治験薬投与前に 10,000pg/mL 未満で治験薬投与後（非盲検期間）に 10,000pg/mL 以上を示した被験者は、P/D 群で 14 例、D/D 群で 28 例であった。ほとんどの被験者はスクリーニング時における血清中テストステロン濃度が 5,000pg/mL より高かった。また、これらの被験者においてテストステロン増加との関連性が否定できない有害事象として、乳頭圧痛が P/D 群の 1 例（ID=40843）に、乳頭肥大／女性化乳房、女性化乳房が D/D 群の 2 例（ID=50555、51258）に認められた。

2.7.4.4.2.2. LH

2.7.4.4.2.2.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

血清中 LH 濃度の要約統計量を以下に示す（表 2.7.4.4-11）。いずれの投与群においても血清中 LH 濃度の変動が認められたが、臨床上問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.4.4-11 血清中 LH 濃度の要約統計量（mIU/mL）：745-01 試験

	プラセボ (N=4)	1mg (N=6)	2.5mg (N=6)	2.5mg (N=6)	10mg (N=6)	20mg (N=6)
投与条件	空腹時	空腹時	空腹時	食後	空腹時	空腹時
ベースライン	(n=4)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)
平均値 (標準偏差)	2.1 (1.0)	4.4 (2.0)	4.6 (2.2)	5.3 (2.4)	4.4 (0.5)	3.8 (2.4)
中央値	1.8	4.5	3.9	4.1	4.5	3.5
Min : Max	1.2 : 3.5	1.3 : 7.5	2.5 : 8.6	3.6 : 9.7	3.5 : 4.9	0.9 : 8.1
投与後 1 日	(n=4)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)
平均値 (標準偏差)	2.8 (0.4)	3.9 (1.4)	4.5 (2.7)	5.0 (3.0)	2.6 (1.0)	3.7 (2.0)
中央値	3.0	3.9	4.7	4.3	2.7	3.9
Min : Max	2.3 : 3.1	1.7 : 5.7	1.2 : 7.7	2.4 : 10.3	1.4 : 4.0	0.8 : 6.1
投与後 7 日	(n=4)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)
平均値 (標準偏差)	3.6 (1.1)	4.2 (1.9)	4.2 (1.8)	5.5 (1.7)	4.2 (1.5)	4.1 (1.6)
中央値	3.5	5.2	3.9	5.2	3.9	3.9
Min : Max	2.4 : 5.1	1.0 : 5.6	2.1 : 7.0	3.3 : 8.1	2.8 : 6.6	2.2 : 6.2
投与後 14 日	(n=4)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)
平均値 (標準偏差)	3.8 (2.2)	3.4 (1.8)	4.1 (1.8)	5.1 (2.1)	4.1 (1.6)	4.3 (2.5)
中央値	3.7	3.6	4.0	4.6	4.4	3.9
Min : Max	1.2 : 6.5	0.9 : 5.8	2.1 : 6.3	3.1 : 8.8	1.8 : 6.0	1.0 : 8.4
投与後 28 日	(n=4)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)
平均値 (標準偏差)	4.2 (2.3)	4.5 (1.8)	4.8 (1.3)	5.8 (2.1)	4.1 (1.5)	3.9 (1.4)
中央値	4.7	4.1	4.3	6.1	4.7	3.8
Min : Max	1.1 : 6.4	2.4 : 7.3	3.7 : 7.2	2.6 : 8.7	2.0 : 6.0	1.8 : 5.9

Source Data : 5.3.1.2.1 表 14.4.5

2.7.4.4.2.2.2. 海外臨床試験

1）ARIA1001 試験

血清中 LH 濃度について、臨床上重要な変動は認められなかった。

2）ARIA1009 試験

血清中 LH 濃度の要約統計量を以下に示す（表 2.7.4.4-12）。いずれの投与群においても血清中 LH 濃度の変動が認められたが、臨床上問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.4.4-12 血清中 LH 濃度の要約統計量（U/L）：ARIA1009 試験

	プラセボ (N=24)	0.5mg (N=28)	フィナステリド 5mg (N=23)
ベースライン	(n=24)	(n=28)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	4.1 (1.6)	4.2 (1.7)	4.1 (1.5)
中央値	3.7	3.7	4.1
Min : Max	1.8 : 7.6	1.9 : 8.7	1.5 : 7.6
8 週	(n=24)	(n=28)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	4.3 (1.8)	4.2 (1.4)	3.7 (1.2)
中央値	4.1	4.3	3.4
Min : Max	1.5 : 7.8	1.9 : 6.8	2.0 : 6.4
24-28 週	(n=24)	(n=28)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	4.2 (1.8)	4.9 (2.1)	4.2 (1.2)
中央値	3.8	4.6	4.2
Min : Max	2.3 : 9.6	2.0 : 10.2	1.9 : 6.3
48-52 週	(n=24)	(n=28)	(n=19)
平均値 (標準偏差)	4.2 (2.0)	4.6 (2.0)	4.1 (1.5)
中央値	4.1	4.3	3.9
Min : Max	1.6 : 10.2	1.0 : 9.4	1.6 : 7.3
追跡 8 週	(n=24)	(n=26)	(n=19)
平均値 (標準偏差)	4.9 (2.6)	5.1 (1.6)	3.9 (1.3)
中央値	4.3	4.9	3.7
Min : Max	2.1 : 13.2	2.5 : 9.4	2.0 : 6.2
追跡 24 週	(n=23)	(n=26)	(n=18)
平均値 (標準偏差)	4.4 (1.7)	4.8 (1.9)	3.8 (1.3)
中央値	4.2	4.6	3.5
Min : Max	2.5 : 8.5	1.5 : 9.1	2.1 : 6.5

Source Data : 5.3.3.1.2 Table29
少なくとも投与 36 週を完了し、服薬率が 80-120%の被験者を集計対象とした

3）ARIA2001 試験

血清中 LH 濃度の要約統計量を以下に示す（表 2.7.4.4-13）。本剤 0.5mg 群およびフィナステリド 5mg 群において血清中 LH 濃度の増加が認められたが、臨床上問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.4.4-13 血清中 LH 濃度の要約統計量（mIU/mL）：ARIA2001 試験

	プラセボ (N=59)	0.5mg (N=57)	フィナステリド 5mg (N=55)
ベースライン	(n=20)	(n=20)	(n=20)
平均値 (標準偏差)	6.27 (3.456)	6.91 (3.816)	4.50 (1.939)
中央値	5.45	6.15	4.30
Min : Max	2 : 14	1.1 : 17	1.9 : 8.3
24 週	(n=20)	(n=20)	(n=20)
平均値 (標準偏差)	5.34 (3.146)	7.18 (5.025)	4.74 (1.842)
中央値	4.40	5.95	4.75
Min : Max	1.5 : 14	1.6 : 24	1.3 : 9.6

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table121
各投与群から無作為に抽出した 20 例を集計対象とした

4）ARIB3003 試験

血清中 LH 濃度の要約統計量を以下に示す（表 2.7.4.4-14）。本剤 0.5mg 群において血清中 LH 濃度の増加が認められたが、臨床上問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.4.4-14 血清中 LH 濃度の要約統計量（mIU/mL）：ARIB3003 試験

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
ベースライン	(n=747)	(n=763)
平均値 (標準偏差)	5.3 (4.15)	5.3 (3.74)
中央値	4.4	4.4
Min : Max	0.1 : 56.3	0.1 : 40
12 ヵ月	(n=703)	(n=712)
平均値 (標準偏差)	5.6 (4.52)	6.3 (4.75)
中央値	4.7	5.3
Min : Max	0 : 45.3	0.3: 62.8
24 ヵ月	(n=705)	(n=713)
平均値 (標準偏差)	5.7 (5.05)	6.4 (4.54)
中央値	4.7	5.2
Min : Max	0.1 : 78.2	0.3 : 40.2

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table74

2.7.4.4.2.3. その他のホルモン

2.7.4.4.2.3.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

T_3、T_4、TSH、FSH、コルチゾールおよびエストラジオールについて、臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.4.4.2.3.2. 海外臨床試験

1）ARIA1001 試験

コルチゾールおよびエストラジオールについて、臨床上重要な変動は認められなかった。

2）ARIA1009 試験

T_4、FSH およびエストラジオールについて、いずれの投与群においてもベースラインからの変動に明らかな傾向はなく、臨床上重要な変動は認められなかった。TSH について、プラセボ群と本剤 0.5mg 群との間に有意差が認められたが、臨床的に重要ではないと考えられた（表 2.7.4.4-15）。

表 2.7.4.4-15 TSH（mcIU/mL）の解析結果：ARIA1009 試験

	最小二乗平均			群間差（0.5mg－プラセボ）	p 値
	プラセボ	0.5mg	フィナステリド 5mg		
8 週	2.3	6.0	1.5	3.7	0.376
24-28 週	1.6	2.0	1.8	0.4	0.125
48-52 週	1.8	2.2	1.7	0.4	0.045
追跡 8 週	1.8	1.9	2.1	0.1	0.621
追跡 24 週	1.8	1.8	2.0	-0.0	0.988

Source Data : 5.3.3.1.2 Table30
少なくとも投与 36 週を完了し、服薬率が 80-120%の被験者を集計対象とした
ANOVA

2.7.4.4.3. 脂質パネル検査

2.7.4.4.3.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

HDL、LDL、コレステロールおよびトリグリセリドについて、プラセボ群に比して本剤群で明らかな増加あるいは減少傾向は認められず、投与量との関連性も示唆されなかった。

2.7.4.4.3.2. 海外臨床試験

1）ARIA1001 試験

HDL、LDL、コレステロールおよびトリグリセリドについて、プラセボ群に比して本剤群で明らかな変動は認められなかった。

2）ARIA1009 試験

LDL およびコレステロールについて、プラセボ群を含むすべての投与群でベースラインからの増加傾向が認められた。HDL およびトリグリセリドについては、試験期間を通して軽度な変動が認められたが、明らかな傾向は認められなかった。

3）ARIA2001 試験

HDL について、プラセボ群でベースラインからの減少傾向、本剤 0.05mg 群および本剤 5mg 群ではベースラインからの増加傾向が認められた。しかしながら、データのばらつきが大きく、統計学的な有意差は認められなかった。

2.7.4.4.4. 精液検査

2.7.4.4.4.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

本剤 20mg 群 6 例のうち、同意の得られた 5 例を対象に精液検査を実施した（表 2.7.4.4-16）。単回投与後 12 週において、精液量および精子運動率に大きな変動は認められなかったが、5 例中 2 例（ID=S5-2、S5-7）で総精子数および精子濃度の減少が認められた。これら 2 例について投与後 18 週に再検査を実施した結果、1 例はほぼ投与前の値に回復したが、他の 1 例について回復は認められなかった。

表 2.7.4.4-16 精液パラメータのベースラインからの変化率：745-01 試験

検査項目	ID	投与前値	変化率 (%)	
			投与後 12 週	投与後 18 週
総精子数 ($\times 10^6$)*	S5-1	81.6	41.5	-
	S5-2	924.0	-94.8	-88.3
	S5-4	163.2	-34.7	-
	S5-7	257.4	-76.9	8.6
	S5-8	216.0	-35.0	-
	平均値 (標準偏差)	328.4 (339.3)	-40.0 (52.6)	-39.9 (68.5)
精液量 (mL)	S5-1	1.7	23.5	-
	S5-2	3.3	-48.5	-18.2
	S5-4	1.7	-11.8	-
	S5-7	3.3	0.0	30.3
	S5-8	4.5	20.0	-
	平均値 (標準偏差)	2.9 (1.2)	-3.3 (29.1)	6.1 (34.3)
精子濃度 ($\times 10^6$/mL)	S5-1	48.0	14.6	-
	S5-2	280.0	-90.0	-85.7
	S5-4	96.0	-26.0	-
	S5-7	78.0	-76.9	-16.7
	S5-8	48.0	-45.8	-
	平均値 (標準偏差)	110.0 (97.2)	-44.8 (41.7)	-51.2 (48.8)
精子運動率 (%)	S5-1	50.0	40.0	-
	S5-2	70.0	0.0	14.3
	S5-4	90.0	-5.6	-
	S5-7	75.0	-33.3	-33.3
	S5-8	70.0	14.3	-
	平均値 (標準偏差)	71.0 (14.3)	3.1 (26.9)	-9.5 (33.7)

Source Data : 5.3.1.2.1 表 11.4.2j
*: 総精子数=精子濃度×精液量

2.7.4.4.4.2. 海外臨床試験

1）ARIA1009 試験

総精子数

総精子数のベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.4.4-17）。投与 24 週～28 週および投与 48 週～52 週において、本剤 0.5mg 群およびフィナステリド 5mg 群で総精子数の減少が認められた。しかしながら、投与 24 週～28 週のフィナステリド 5mg 群を除き、臨床的に重要な変動（>30%）は認められなかった。いずれの投与群においても、追跡 20 週～24 週にはほぼ投与前の値に回復した。

また、本剤 0.5mg 群の 2 例において、投与 52 週に 90%を超える精子数の減少が認められたが、追跡 20 週～24 週までに軽快した。

表 2.7.4.4-17 総精子数のベースラインからの変化率：ARIA1009 試験

	プラセボ (N=24)	0.5mg (N=28)	フィナステリド 5mg (N=23)
ベースライン ($\times 10^6$)	(n=24)	(n=28)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	215.1 (141.7)	222.6 (128.9)	250.9 (161.7)
中央値	179.0	203.1	213.7
Min : Max	57.0 : 529.0	47.2 : 575.2	76.1 : 714.3
24-28 週 (変化率)	(n=24)	(n=27)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	11.4 (53.7)	-5.0 (123.9)	-39.6 (33.9)
中央値	13.8	-54.2	-41.2
Min : Max	-55.7 : 162.7	-90.6 : 539.1	-91.1 : 60.8
48-52 週 (変化率)	(n=23)	(n=27)	(n=21)
平均値 (標準偏差)	2.7 (52.5)	-17.3 (62.1)	-8.7 (62.8)
中央値	-15.3	-37.6	-27.7
Min : Max	-75.5 : 151.5	-96.8 : 140.3	-91.0 : 139.3
追跡 20-24 週 (変化率)	(n=23)	(n=27)	(n=19)
平均値 (標準偏差)	7.6 (75.2)	-2.1 (88.5)	3.6 (71.7)
中央値	-0.1	-31.8	-2.5
Min : Max	-77.3 : 250.9	-89.4 : 284.8	-81.2 : 213.6

Source Data : 5.3.3.1.2 Table19
少なくとも投与 36 週を完了し、服薬率が 80-120%の被験者を集計対象とした

精液量

精液量のベースラインからの変化率を示す（表 2.7.4.4-18）。投与 24 週～28 週および投与 48 週～52 週において、本剤 0.5mg 群およびフィナステリド 5mg 群で精液量の減少が認められた。しかしながら、いずれの投与群においても臨床的に重要な変動（>30%）は認められなかった。

表 2.7.4.4-18 精液量のベースラインからの変化率：ARIA1009 試験

	プラセボ (N=24)	0.5mg (N=28)	フィナステリド 5mg (N=23)
ベースライン (mL)	(n=24)	(n=28)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	2.7 (1.3)	3.2 (1.4)	2.9 (1.2)
中央値	2.3	3.1	2.7
Min : Max	1.1 : 5.6	1.1 : 6.6	1.1 : 6.2
24-28 週 (変化率)	(n=24)	(n=27)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	1.3 (24.4)	-18.7 (45.6)	-20.5 (26.3)
中央値	2.4	-28.1	-21.3
Min : Max	-50.0 : 68.4	-76.5 : 147.4	-70.5 : 41.6
48-52 週 (変化率)	(n=23)	(n=27)	(n=21)
平均値 (標準偏差)	1.0 (20.9)	-23.4 (38.7)	-10.2 (42.8)
中央値	3.5	-25.5	-24.4
Min : Max	-39.5 : 37.3	-88.2 : 69.8	-55.1 : 97.4
追跡 20-24 週 (変化率)	(n=23)	(n=27)	(n=19)
平均値 (標準偏差)	-3.1 (28.0)	-19.1 (27.9)	-6.4 (33.5)
中央値	-8.7	-10.2	-7.5
Min : Max	-41.3 : 71.7	-70.7 : 33.7	-52.0 : 85.7

Source Data : 5.3.3.1.2 Table19
少なくとも投与 36 週を完了し、服薬率が 80-120%の被験者を集計対象とした

精子濃度

精子濃度のベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.4.4-19）。投与 24 週～28 週のフィナステリド 5mg 群を除き、精子濃度はほぼ一定であった。いずれの投与群においても臨床的に重要な変動（>30%）は認められなかった。

表 2.7.4.4-19　精子濃度のベースラインからの変化率：ARIA1009 試験

	プラセボ (N=24)	0.5mg (N=28)	フィナステリド 5mg (N=23)
ベースライン ($\times 10^6$/mL)	(n=24)	(n=28)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	81.6 (43.5)	77.2 (46.3)	91.3 (48.9)
中央値	66.2	76.8	86.3
Min : Max	29.9 : 176.4	11.9 : 252.3	24.0 : 193.5
24-28 週 (変化率)	(n=24)	(n=27)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	6.1 (37.6)	1.7 (67.3)	-17.4 (57.9)
中央値	5.6	-11.7	-32.0
Min : Max	-59.6 : 86.6	-76.5 : 154.3	-84.6 : 191.0
48-52 週 (変化率)	(n=23)	(n=27)	(n=21)
平均値 (標準偏差)	0.7 (43.2)	7.3 (69.8)	-2.8 (48.2)
中央値	-7.0	-14.2	2.3
Min : Max	-68.2 : 99.0	-79.9 : 209.4	-85.6 : 89.8
追跡 20-24 週 (変化率)	(n=23)	(n=27)	(n=19)
平均値 (標準偏差)	7.8 (56.3)	8.9 (77.2)	4.5 (51.6)
中央値	-2.8	-12.1	2.1
Min : Max	-64.9 : 150.4	-74.5 : 232.6	-78.4 : 99.6

Source Data : 5.3.3.1.2 Table19
少なくとも投与 36 週を完了し、服薬率が 80-120%の被験者を集計対象とした

精子運動率

精子運動率のベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.4.4-20）。投与 24 週～28 週および投与 48 週～52 週において、本剤 0.5mg 群およびフィナステリド 5mg 群で精子運動率の若干の減少が認められた。しかしながら、いずれの投与群においても臨床的に重要な変動（>25%）は認められなかった。

表 2.7.4.4-20 精子運動率のベースラインからの変化率：ARIA1009 試験

	プラセボ (N=24)	0.5mg (N=28)	フィナステリド 5mg (N=23)
ベースライン (%)	(n=24)	(n=28)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	64.4 (14.5)	67.3 (15.3)	61.4 (19.0)
中央値	65.7	68.3	56.7
Min : Max	36.7 : 95.5	36.0 : 98.0	33.0 : 95.5
24-28 週 (変化率)	(n=24)	(n=27)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	4.7 (20.9)	-15.0 (26.0)	-11.4 (33.7)
中央値	-0.8	-13.9	-8.0
Min : Max	-25.3 : 53.6	-57.9 : 38.8	-74.1 : 55.6
48-52 週 (変化率)	(n=23)	(n=27)	(n=21)
平均値 (標準偏差)	8.8 (19.4)	-7.8 (29.9)	-2.6 (39.2)
中央値	6.3	-9.4	-12.6
Min : Max	-20.2 : 42.9	-65.5 : 61.0	-57.6 : 111.9
追跡 20-24 週 (変化率)	(n=23)	(n=27)	(n=19)
平均値 (標準偏差)	3.3 (14.2)	-7.1 (23.0)	-7.1 (32.8)
中央値	2.3	-11.0	-2.0
Min : Max	-23.0 : 28.6	-44.6 : 37.0	-72.0 : 57.9

Source Data : 5.3.3.1.2 Table19
少なくとも投与 36 週を完了し、服薬率が 80-120%の被験者を集計対象とした

精子形態（正常精子の割合）

精子形態のベースラインからの変化率を以下に示す（表 2.7.4.4-21）。いずれの投与群においても、投与後に精子形態の変動はほとんど認められなかった。

表 2.7.4.4-21 精子形態のベースラインからの変化率：ARIA1009 試験

	プラセボ (N=24)	0.5mg (N=28)	フィナステリド 5mg (N=23)
ベースライン (%)	(n=24)	(n=28)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	12.5 (5.3)	12.0 (4.9)	11.6 (4.7)
中央値	12.5	12.8	11.0
Min : Max	1.8 : 20.7	3.0 : 21.5	4.2 : 24.3
24-28 週 (変化率)	(n=24)	(n=27)	(n=23)
平均値 (標準偏差)	19.8 (110.4)	1.3 (32.8)	0.1 (29.7)
中央値	-2.0	-5.6	-6.1
Min : Max	-43.8 : 524.2	-50.5 : 92.9	-44.3 : 64.7
48-52 週 (変化率)	(n=23)	(n=27)	(n=21)
平均値 (標準偏差)	15.7 (54.8)	8.3 (56.4)	16.2 (41.3)
中央値	2.5	-7.0	12.1
Min : Max	-54.7 : 227.3	-56.1 : 196.4	-38.3 : 136.0
追跡 20-24 週 (変化率)	(n=23)	(n=27)	(n=19)
平均値 (標準偏差)	20.9 (75.7)	15.2 (56.7)	20.9 (44.5)
中央値	1.7	-2.1	12.2
Min : Max	-50.0 : 312.1	-74.4 : 186.4	-27.4 : 160.0

Source Data : 5.3.3.1.2 Table19
少なくとも投与 36 週を完了し、服薬率が 80-120%の被験者を集計対象とした

追加解析

当初規定された解析の問題点として「共分散分析のためのモデルの仮定の確認」および「ベースラインからの変化率における中央値の使用」が考えられたため、追加解析を実施し

た。Berman らによると、精液データの解析には対数変換が必要であると報告されている[Berman, 1996]。

追加解析を実施するにあたり、正規性の検定が p≥0.05 の場合、データを変換せずに共分散分析による解析を実施した（当初規定された解析）。正規性の検定が p<0.05（残差が正規分布を示さない）の場合、データを自然対数変換後、共分散分析による解析を実施した。また、対数変換を実施しても残差が正規分布を示さない場合、順位に基づく検定である Quade 解析（ノンパラメトリック検定）を実施した。

再解析の結果、当初規定された解析と比べて、総精子数の投与 24 週～28 週においてプラセボ群と本剤 0.5mg 群との間に新たに有意差が認められたが、事前に規定された臨床的に重要な変動（>30%）ではなかった（表 2.7.4.4-22）。

表 2.7.4.4-22 各精液パラメータのベースラインからの変化率（再解析）：ARIA1009 試験

検査項目	解析方法*1	測定時期	0.5mg		フィナステリド 5mg	
			変化率*2	p 値	変化率*2	p 値
総精子数 ($\times 10^6$)	対数変換	投与 24-28 週	-28.6	0.013*	-34.3	0.004*
	変換せず	投与 48-52 週	-22.7	0.085	-18.0	0.151
	対数変換	追跡 20-24 週	-23.3	0.050	-6.2	0.361
精液量 (mL)	対数変換	投与 24-28 週	-24.0	0.003*	-21.1	0.010*
	変換せず	投与 48-52 週	-25.7	0.004*	-13.8	0.086
	変換せず	追跡 20-24 週	-11.8	0.082	-6.8	0.228
精子濃度 ($\times 10^6$/mL)	対数変換	投与 24-28 週	-12.9	0.140	-21.5	0.032*
	対数変換	投与 48-52 週	-3.2	0.399	-7.4	0.285
	対数変換	追跡 20-24 週	-10.4	0.205	-4.3	0.383
精子運動率 (%)	Quade	投与 24-28 週	-16.0	0.011*	-11.4	0.033*
	変換せず	投与 48-52 週	-17.9	0.003*	-15.9	0.012*
	変換せず	追跡 20-24 週	-9.6	0.033*	-14.8	0.006*
精子形態 (%)	変換せず	投与 24-28 週	-4.8	0.251	-6.8	0.176
（正常精子の割合）	変換せず	投与 48-52 週	-7.8	0.137	0.3	0.517
	変換せず	追跡 20-24 週	-4.2	0.281	1.7	0.585

Source Data : 5.3.5.4.1 Table1
少なくとも投与 36 週を完了し、服薬率が 80-120%の被験者を集計対象とした
*: p<0.05 (vs プラセボ)
*1: 変換せず：対数変換しないデータに基づいた ANCOVA（当初規定された解析）
対数変換：自然対数変換したデータに基づいた ANCOVA
Quade：順位に基づく検定である Quade 解析
*2: プラセボ群との差の推定値を各投与群のベースラインの中央値で割ることにより得られる

2.7.4.4.5. バイタルサイン

2.7.4.4.5.1. 国内臨床試験

1）ARI105326 試験

バイタルサインの要約統計量を以下に示す（表 2.7.4.4-23）。いずれの投与群においても、投与 52 週において大きな変動は認められなかった。

表 2.7.4.4-23 バイタルサインの要約統計量：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
収縮期血圧 (mmHg)		
ベースライン	(n=184)	(n=193)
平均値 (標準偏差)	131.3 (16.58)	132.3 (17.75)
中央値	130.0	132.0
Min : Max	82 : 184	92 : 190
52 週	(n=163)	(n=167)
平均値 (標準偏差)	129.3 (15.33)	132.1 (16.35)
中央値	130.0	131.0
Min : Max	90 : 172	100 : 190
拡張期血圧 (mmHg)		
ベースライン	(n=184)	(n=193)
平均値 (標準偏差)	77.9 (10.78)	78.1 (10.84)
中央値	78.0	79.0
Min : Max	52 : 124	50 : 106
52 週	(n=163)	(n=167)
平均値 (標準偏差)	77.1 (10.16)	77.5 (10.29)
中央値	78.0	78.0
Min : Max	50 : 110	49 : 100
脈拍数 (回/min)		
ベースライン	(n=184)	(n=193)
平均値 (標準偏差)	72.8 (10.53)	71.9 (9.50)
中央値	72.0	72.0
Min : Max	50 : 100	52 : 98
52 週	(n=163)	(n=167)
平均値 (標準偏差)	72.7 (11.59)	70.3 (8.91)
中央値	72.0	69.0
Min : Max	50 : 121	46 : 97

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-66

バイタルサインの閾値外を示した被験者の割合を以下に示す（表 2.7.4.4-24）。52 週間の治療期間において閾値外を示した被験者の割合は、いずれの項目についても両投与群で概して同程度であった。

表 2.7.4.4-24 バイタルサインの閾値外を示した被験者の割合：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
収縮期血圧 (mmHg)		
<80	0/178	0/186
>165	7/178 (4%)	7/186 (4%)
拡張期血圧 (mmHg)		
<40	0/183	0/190
>105	4/183 (2%)	2/190 (1%)
脈拍数 (回/min)		
<40	0/184	0/191
>100	5/184 (3%)	2/191 (1%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-69
ベースライン値が閾値外である症例を除く

2.7.4.4.5.2. 海外臨床試験

1）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

二重盲検期間におけるバイタルサインの要約統計量を以下に示す（表 2.7.4.4-25）。いずれの投与群においても、投与 24 ヵ月において大きな変動は認められなかった。

表 2.7.4.4-25 バイタルサインの要約統計量
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
収縮期血圧 (mmHg)		
ベースライン	(n=2154)	(n=2164)
平均値 (標準偏差)	137.8 (17.34)	138.3 (17.67)
中央値	138.0	138.0
Min : Max	90 : 220	84 : 210
24 ヵ月	(n=1423)	(n=1497)
平均値 (標準偏差)	136.3 (17.51)	137.4 (17.38)
中央値	136.0	136.0
Min : Max	13 : 204	90 : 214
拡張期血圧 (mmHg)		
ベースライン	(n=2154)	(n=2164)
平均値 (標準偏差)	81.9 (9.29)	81.8 (9.61)
中央値	80.0	80.0
Min : Max	25 : 120	46 : 125
24 ヵ月	(n=1423)	(n=1497)
平均値 (標準偏差)	80.5 (9.83)	80.9 (9.69)
中央値	80.0	80.0
Min : Max	9 : 120	40 : 140
脈拍数 (回/min)		
ベースライン	(n=2151)	(n=2161)
平均値 (標準偏差)	69.6 (9.71)	69.5 (9.84)
中央値	68.0	68.0
Min : Max	42 : 120	39 : 112
24 ヵ月	(n=1421)	(n=1495)
平均値 (標準偏差)	69.8 (9.20)	70.3 (9.76)
中央値	68.0	70.0
Min : Max	40 : 118	40 : 124

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table 17.2.1, 17.2.2, 17.2.3

非盲検期間におけるバイタルサインの要約統計量を以下に示す（表 2.7.4.4-26）。いずれの投与群においても、投与 48 ヵ月において大きな変動は認められなかった。

表 2.7.4.4-26 バイタルサインの要約統計量
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=1152)	D/D (N=1188)
収縮期血圧 (mmHg)		
ベースライン	(n=1151)	(n=1186)
平均値 (標準偏差)	137.2 (17.11)	138.7 (17.81)
中央値	137.0	138.0
Min : Max	90 : 205	84 : 210
24 ヵ月	(n=1143)	(n=1178)
平均値 (標準偏差)	136.2 (17.28)	137.5 (17.39)
中央値	136.0	137.5
Min : Max	84 : 204	90 : 214
48 ヵ月	(n=799)	(n=862)
平均値 (標準偏差)	137.4 (16.91)	136.9 (16.82)
中央値	136.0	136.0
Min : Max	100 : 230	100 : 229
拡張期血圧 (mmHg)		
ベースライン	(n=1151)	(n=1186)
平均値 (標準偏差)	81.6 (9.32)	82.2 (9.63)
中央値	80.0	82.0
Min : Max	54 : 113	46 : 120
24 ヵ月	(n=1143)	(n=1178)
平均値 (標準偏差)	80.5 (9.51)	81.2 (9.82)
中央値	80.0	80.0
Min : Max	50 : 120	40 : 140
48 ヵ月	(n=799)	(n=862)
平均値 (標準偏差)	79.9 (9.54)	80.3 (9.97)
中央値	80.0	80.0
Min : Max	50 : 128	50 : 145
脈拍数 (回/min)		
ベースライン	(n=1148)	(n=1185)
平均値 (標準偏差)	69.3 (9.87)	69.4 (9.80)
中央値	68.0	68.0
Min : Max	43 : 116	42 : 112
24 ヵ月	(n=1142)	(n=1178)
平均値 (標準偏差)	69.9 (9.22)	70.4 (9.66)
中央値	68.0	70.0
Min : Max	40 : 118	40 : 124
48 ヵ月	(n=799)	(n=859)
平均値 (標準偏差)	70.3 (9.27)	70.3 (9.67)
中央値	70.0	70.0
Min : Max	12 : 101	40 : 104

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table4.29, 4.30, 4.31

二重盲検期間において、バイタルサインの閾値外を示した被験者の割合を以下に示す（表 2.7.4.4-27）。閾値外を示した被験者の割合は、いずれの項目についても両投与群で概して同程度であった。

表 2.7.4.4-27 バイタルサインの閾値外を示した被験者の割合
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
収縮期血圧 (mmHg)		
<80	1/1947 (<1%)	0/1944
>165	154/1947 (8%)	174/1944 (9%)
拡張期血圧 (mmHg)		
<40	1/1947 (<1%)	0/1944
>105	21/1947 (1%)	36/1944 (2%)
脈拍数 (回/min)		
<40	0/1945	0/1944
>100	9/1945 (<1%)	6/1944 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table 17.2.4
ベースライン値が閾値外である症例を除く

非盲検期間において、バイタルサインの閾値外を示した被験者の割合を以下に示す（表 2.7.4.4-28）。閾値外を示した被験者の割合は、いずれの項目についても両投与群で概して同程度であった。

表 2.7.4.4-28 バイタルサインの閾値外を示した被験者の割合
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=1152)	D/D (N=1188)
収縮期血圧 (mmHg)		
<80	0/1071	0/1107
>165	83/1071 (8%)	85/1107 (8%)
拡張期血圧 (mmHg)		
<40	1/1071 (<1%)	0/1107
>105	19/1071 (2%)	19/1107 (2%)
脈拍数 (回/min)		
<40	2/1071 (<1%)	1/1106 (<1%)
>100	1/1071 (<1%)	5/1106 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table4.35
ベースライン値が閾値外である症例を除く

2.7.4.4.6. 心電図

2.7.4.4.6.1. 国内臨床試験

1）745-01 試験

12 誘導心電図の結果、いずれの投与群においても臨床上問題となる異常所見は認められなかった。

2.7.4.4.6.2. 海外臨床試験

1）ARI10019 試験

本剤の QTc 間隔への影響を QTcB（Bazett's の補正式に基づく）および QTcF（Fridericia's の補正式に基づく）により検討した（表 2.7.4.4-29）。QTc 間隔の 1 日最大値に関して、本

剤 0.5mg 群の QTcF（群間差：+3.75msec）に有意差が認められたが、臨床的意義はないと考えられた。本剤が QT 間隔の延長あるいは短縮に影響を及ぼすという根拠は得られなかった。

表 2.7.4.4-29 QT 間隔（msec）の要約：ARI10019 試験

	測定日	投与群	最小二乗平均			
			群間差	90%CI	群間差（1 日最大値）	90%CI（1 日最大値）
QTcB*[1]	1 日	0.5mg	-1.30	-3.99, 1.39	2.95	-1.40, 7.29
		5mg	-1.35	-4.01, 1.31	0.64	-3.64, 4.92
	28 日	0.5mg	2.60	-1.32, 6.53	-1.89	-7.99, 4.21
		5mg	-0.55	-4.29, 3.18	-5.03	-10.79, 0.72
QTcF*[2]	1 日	0.5mg	-0.07	-2.36, 2.22	3.75	0.41, 7.08
		5mg	-0.75	-3.01, 1.51	1.42	-1.85, 4.70
	28 日	0.5mg	1.36	-2.12, 4.84	0.43	-4.25, 5.12
		5mg	0.02	-3.31, 3.34	-1.99	-6.44, 2.46
QT	1 日	0.5mg	2.29	-0.73, 5.32	2.28	-2.25, 6.82
		5mg	0.43	-2.57, 3.43	2.52	-1.96, 7.00
	28 日	0.5mg	-1.02	-6.29, 4.25	-1.04	-7.26, 5.17
		5mg	1.05	-4.04, 6.13	-0.29	-6.27, 5.69

Source Data : 5.3.3.1.4 Table14, 15
ANCOVA
*1: Bazett's の補正式
*2: Fridericia's の補正式

2）ARIA2001 試験

12 誘導心電図の結果を以下に示す（表 2.7.4.4-30）。ベースライン時において、大部分の被験者は正常または重要ではない異常であり、重要な異常は 6 例に認められた。投与終了時において、3 例（プラセボ群：1 例、本剤 0.05mg 群：1 例、本剤 0.5mg 群：1 例）の被験者で重要な変化が認められたが、有害事象として報告されたものはなかった。

表 2.7.4.4-30 12 誘導心電図の要約：ARIA2001 試験

	プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
ベースライン							
正常または重要でない異常	57/58 (98%)	56/58 (97%)	52/53 (98%)	56/57 (98%)	56/57 (98%)	60/60 (100%)	55/55 (100%)
正常	25/58 (43%)	27/58 (47%)	31/53 (58%)	33/57 (58%)	29/57 (51%)	31/60 (52%)	33/55 (60%)
重要でない異常	32/58 (55%)	29/58 (50%)	21/53 (40%)	23/57 (40%)	27/57 (47%)	29/60 (48%)	22/55 (40%)
重要な異常	1/58 (2%)	2/58 (3%)	1/53 (2%)	1/57 (2%)	1/57 (2%)	0/60	0/55
投与終了時							
重要な変化	1/53 (2%)	0/53	1/50 (2%)	1/52 (2%)	0/49	0/52	0/51

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table133, 134

2.7.4.4.7. 残尿量

2.7.4.4.7.1. 国内臨床試験

1）ARI105326 試験

残尿量のベースラインからの変化量を以下に示す（表 2.7.4.4-31）。投与 52 週におけるベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群で 2.6mL、本剤 0.5mg 群で－2.7mL であ

った。プラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で残尿量の減少が認められたが、ばらつきが大きかった。

表 2.7.4.4-31 残尿量のベースラインからの変化量（mL）：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
ベースライン	(n=184)	(n=193)
平均値 (標準偏差)	47.0 (50.49)	49.2 (50.09)
中央値	30.0	34.0
Min : Max	0 : 235	0 : 240
24 週 (変化量)	(n=174)	(n=179)
平均値 (標準偏差)	1.8 (50.87)	-0.7 (50.05)
中央値	-0.5	0.0
Min : Max	-124 : 225	-209 : 149
52 週 (変化量)	(n=163)	(n=166)
平均値 (標準偏差)	2.6 (51.07)	-2.7 (53.44)
中央値	0.0	0.0
Min : Max	-136 : 188	-188 : 217

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-70, 8-71

2.7.4.4.7.2. 海外臨床試験

1）ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（併合）

二重盲検期間における残尿量のベースラインからの変化量を以下に示す（表 2.7.4.4-32）。投与 24 ヵ月におけるベースラインからの変化量（平均値）は、プラセボ群で 5.9mL、本剤 0.5mg 群で－8.4mL であった。プラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で残尿量の減少が認められたが、ばらつきが大きかった。

表 2.7.4.4-32 残尿量のベースラインからの変化量（mL）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
ベースライン	(n=2149)	(n=2157)
平均値 (標準偏差)	75.0 (69.63)	76.7 (75.01)
中央値	59.0	56.0
Min : Max	0 : 607	0 : 731
6 ヵ月 (変化量)	(n=2119)	(n=2118)
平均値 (標準偏差)	0.5 (77.67)	-5.8 (76.78)
中央値	0.0	-1.0
Min : Max	-377 : 490	-498 : 509
12 ヵ月 (変化量)	(n=2121)	(n=2119)
平均値 (標準偏差)	2.7 (79.19)	-7.7 (77.28)
中央値	0.0	-3.0
Min : Max	-410 : 490	-642 : 509
18 ヵ月 (変化量)	(n=2121)	(n=2119)
平均値 (標準偏差)	1.1 (80.93)	-8.9 (81.79)
中央値	0.0	-5.0
Min : Max	-525 : 490	-698 : 509
24 ヵ月 (変化量)	(n=2121)	(n=2119)
平均値 (標準偏差)	5.9 (88.37)	-8.4 (85.26)
中央値	0.0	-4.0
Min : Max	-371 : 908	-669 : 509

Source Data : 5.3.5.3.2/ref Table18.2.1, 18.2.5
LOCF

非盲検期間における残尿量のベースラインからの変化量を以下に示す（表 2.7.4.4-33）。投与 48 ヵ月におけるベースラインからの変化量（平均値）は、P/D 群で－0.8mL、D/D 群で 0.4mL であったが、ばらつきが大きかった。

表 2.7.4.4-33 残尿量のベースラインからの変化量（mL）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=1152)	D/D (N=1188)
ベースライン	(n=1148)	(n=1185)
平均値 (標準偏差)	72.2 (68.02)	73.4 (70.28)
中央値	56.0	55.0
Min : Max	0 : 587	0 : 528
24 ヵ月 (変化量)	(n=1136)	(n=1175)
平均値 (標準偏差)	6.5 (91.15)	-7.4 (82.95)
中央値	0.0	-3.0
Min : Max	-371 : 908	-528 : 415
36 ヵ月 (変化量)	(n=941)	(n=998)
平均値 (標準偏差)	-0.9 (83.27)	-6.5 (87.18)
中央値	-4.0	-5.5
Min : Max	-420 : 438	-450 : 665
48 ヵ月 (変化量)	(n=786)	(n=841)
平均値 (標準偏差)	-0.8 (85.96)	0.4 (91.12)
中央値	-2.0	-2.0
Min : Max	-253 : 474	-408 : 562

Source Data : 5.3.5.3.3/ref Table 4.47, 4.48
At Visit

2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1. 内因性要因

1）高齢者

海外で実施された健康成人男性を対象とした ARIA1007 試験において、年齢別（20 歳～49 歳、50 歳～69 歳、≥70 歳）に薬物動態および薬力学（DHT）を検討した結果、年齢による本剤投与量の調節は必要ないと考えられた（2.7.2.3.1.2.1 参照）。

また、前立腺肥大症患者を対象とした臨床試験においても、年齢別に有害事象を検討した。その結果、国内第Ⅲ相試験（ARI105326 試験）および海外第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）において、年齢による有害事象プロファイルの差異は認められなかった。

以上より、年齢による本剤投与量の調節は必要なく、高齢者においても本剤の安全性プロファイルは同様であると考えられた。

2）肝機能障害患者

肝機能障害患者に対する臨床試験は実施されていない。本剤はおもに肝臓で代謝され、0.5mg 投与時の定常状態における半減期は約 3～5 週間と長いことから（2.7.2.3.1.5 参照）、本剤を肝機能障害患者に対して投与する際には注意が必要であると考えられた。

3）腎機能障害患者

腎機能障害患者に対する臨床試験は実施されていない。しかしながら、海外で実施された健康成人男性を対象とした ARIA1012 試験では、本剤 0.5mg 反復投与時の定常状態における尿中排泄率は 0.1%未満であったことが確認されている（2.7.2.3.1.2.2 参照）。したがって、本剤を腎機能障害患者に対して投与する際には投与量を調節する必要はないと考えられた。

2.7.4.5.2. 外因性要因

外因性要因による本剤の影響を評価する特別な試験は実施されていない。

2.7.4.5.3. 薬物相互作用

本剤はヒト肝ミクロソームの CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 および CYP3A4 活性を阻害せず、*in vitro* でワルファリン、ジアゼパム、フェニトイン、アセノクマロールおよびフェンプロクモンと併用しても血漿蛋白結合の置換を起こさなかった（2.7.2.3.1.3.1 参照）。

海外で実施された健康成人男性を対象とした ARIA1010 試験、ARIA1011 試験、ARI10016 試験および ARI10017 試験において、本剤とコレスチラミン、α_1 受容体遮断薬（テラゾシン、タムスロシン）、ワルファリンまたはジゴキシンとの薬物相互作用は認められなかった（2.7.2.3.1.3.2 参照）。国内で実施された前立腺肥大症患者を対象とした ARI20005 試験において、塩酸タムスロシン使用による本剤の薬物動態および薬力学（DHT）への影響は認められなかった（2.7.2.3.1.3.2 参照）。ARI20005 試験、ARI30016 試験および ARI105326 試験に

おいて、塩酸タムスロシン使用別の部分集団間で本剤の有害事象プロファイルの明らかな差異は認められなかった。

海外で実施された前立腺肥大症患者を対象としたARIA2001試験の結果を用いた母集団薬物動態解析によると、CYP3A4阻害作用を有するカルシウム拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）との併用により、本剤のクリアランスはそれぞれ37%、44%低下した（2.7.2.3.1.5参照）。本剤はCYP3A4/5により代謝されるため、CYP3A4阻害作用を有する薬剤との併用により血中濃度が上昇する可能性がある。しかしながら、ARI30016試験では、前立腺肥大症患者への本剤2.5mg/日（推奨用量の5倍）の52週間投与時において、本剤0.5mg/日（推奨用量）投与時と比べて新たな安全性の問題は認められなかったことから、本剤の安全域は広く、CYP3A4 阻害薬との併用による血中濃度の変動は臨床的に問題にならないと考えられた。

2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用

国内臨床試験において、パートナーの妊娠の報告はなかった。海外臨床試験において、パートナーの妊娠は3例で報告された。ARIA1011試験では、本剤と塩酸タムスロシンの併用群の1例（ID=78984）でパートナーが妊娠したが、追跡情報は得られなかった。ARIA1009試験では、プラセボ群の1例（ID=74007）でパートナーが妊娠したが、健康な女児を出産した。ARI10019試験では、プラセボ群の1例（ID=88495）でパートナーが妊娠したが、追跡情報は得られなかった。

なお、本剤が乳汁中へ移行するか否かは不明である。

2.7.4.5.5. 過量投与

国内において、健康成人男性を対象に本剤20mg（推奨用量の40倍）の単回投与を行った結果、重大な安全性の問題は認められなかった（745-01試験）。前立腺肥大症患者を対象に本剤2.5mg/日（推奨用量の5倍）の52週間投与を行った結果、本剤0.5mg/日（推奨用量）投与時と比べて新たな安全性の問題は認められなかった（ARI30016試験）。

海外において、健康成人男性に対し本剤40mg/日（推奨用量の80倍）の7日間投与を行った結果、重大な安全性の問題は認められなかった（ARI10019試験）。前立腺肥大症患者に対し本剤5mg/日（推奨用量の10倍）の6ヵ月間投与を行った結果、本剤0.5mg/日（推奨用量）投与時と比べて新たな安全性の問題は認められなかった（ARIA2001試験）。

以上より、本剤の安全域は広いと考えられた。しかしながら、本剤に特異的な解毒薬はないため、過量投与が疑われる場合は適切な対症療法あるいは支持療法を行うべきである。

2.7.4.5.6. 薬物乱用

薬物乱用について評価する試験は計画されていないが、本剤を含む5α還元酵素阻害薬について、薬物乱用の可能性を示唆する根拠は得られていない。

2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象

本剤について離脱症状および反跳現象は知られていない。

ARI105326 試験では、52 週間の治療期間の後に 16 週間の追跡期間を設けたため、参考として治療期間に発現した有害事象と追跡期間に発現した有害事象を比較した（表 2.7.4.5-1、表 2.7.4.5-2）。その結果、投与終了後の離脱症状および反跳現象を示唆する結果は得られなかった。

表 2.7.4.5-1　治療期間に発現した有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	163 (89%)	164 (85%)
鼻咽頭炎	76 (41%)	74 (38%)
下痢	14 (8%)	19 (10%)
上気道の炎症	14 (8%)	18 (9%)
背部痛	13 (7%)	11 (6%)
湿疹	7 (4%)	13 (7%)
便秘	8 (4%)	10 (5%)
関節痛	5 (3%)	9 (5%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-8
MedDRA (version 9.0)

表 2.7.4.5-2　追跡期間に発現した有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=2%）：ARI105326 試験

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	60 (33%)	59 (31%)
鼻咽頭炎	11 (6%)	12 (6%)
便秘	4 (2%)	3 (2%)
上気道の炎症	1 (<1%)	4 (2%)
高血圧	3 (2%)	1 (<1%)
頭痛	3 (2%)	0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-9
MedDRA (version 9.0)

2.7.4.5.8.　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害への影響を評価するために特別に計画された試験はないが、本剤について自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害への影響は知られていない。

2.7.4.6.　市販後データ

2.7.4.6.1.　市販後の使用経験

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、2003 年 1 月 15 日に販売が開始された。米国にて承認を取得して以来、2007 年 11 月 30 日までに 78 ヵ国で承認を取得している。標準投与量が 1 日 1 カプセルと仮定し、本剤販売量から推定すると、2007 年 11 月 30 日までに、2,578,943 人・年に供されたものと考えられる。

米国で承認を取得した 2001 年 11 月 20 日以降 2007 年 12 月 31 日までに、本剤の有害事象は、消費者や各国規制当局、臨床試験などからの報告を含め 1,750 例集積された。このうち、重篤症例として報告された 383 例の重篤な有害事象 471 件について表 2.7.4.6-1 に示す。

表 2.7.4.6-1 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧
（2001 年 11 月 20 日～2007 年 12 月 31 日）

器官別大分類 (SOC)	高位グループ用語 (HLGT)	基本語 (PT)	発現 件数
血液およびリンパ系障害	非溶血性貧血と骨髄抑制	貧血	4
	凝固障害および出血性素因（血小板減少性を除く）	凝血異常	1
	血小板障害	血小板減少症	8
	赤血球障害	赤血球増加症	1
	白血球障害	白血球減少症	3
		リンパ球増加症	1
		好中球減少症	2
		好中球増加症	1
心臓障害	不整脈	不整脈	1
		心房細動	7
		心房粗動	1
		第一度房室ブロック	1
		心停止	1
		頻脈性不整脈	1
	心障害徴候および症状	動悸	1
	心弁膜障害	大動脈弁閉鎖不全症	1
		僧帽弁疾患	1
		僧帽弁閉鎖不全症	1
	冠動脈障害	急性心筋梗塞	3
		狭心症	5
		冠動脈疾患	6
		冠動脈狭窄	3
		心筋梗塞	5
	心不全	うっ血性心不全	1
	心筋障害	虚血性心筋症	1
		左室肥大	1
	心膜障害	心嚢液貯留	1

表 2.7.4.6-1 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧
（2001 年 11 月 20 日～2007 年 12 月 31 日）（続き）

器官別大分類 (SOC)	高位グループ用語 (HLGT)	基本語 (PT)	発現件数
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性および遺伝性障害 NEC	形成不全	1
	先天性生殖器系および乳房障害	停留精巣	1
		尿道下裂	1
		包茎	2
耳および迷路障害	聴覚障害	感音性難聴	1
	内耳および第 8 脳神経障害	耳鳴	1
		回転性めまい	3
内分泌障害	甲状腺障害	甲状腺機能低下症	1
眼障害	眼前方部構造変化、沈着および変性	白内障	4
	眼部障害 NEC	黄疸眼	1
	眼部出血および血管障害 NEC	眼出血	1
	眼部構造変化、沈着および変性 NEC	網膜剥離	2
	網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害	網膜出血	1
		網膜虚血	1
		網膜血管血栓症	1
		網膜静脈閉塞	1
	視覚障害	一過性黒内障	1
		失明	3
		片側失明	1
		夜盲	1
		霧視	3
		視力低下	4
胃腸障害	肛門および直腸の状態 NEC	直腸分泌物	1
	膵外分泌障害	膵炎	6
		急性膵炎	1
		慢性膵炎	1
	消化管出血 NEC	大腸出血	1
		メレナ	1
	消化管炎症性疾患	出血性胃炎	1
	消化管運動および排泄障害	便秘	1
		血性下痢	1
	消化管徴候および症状	腹痛	1
		下腹部痛	1
		上腹部痛	1
		便失禁	1
		悪心	3
	消化管狭窄および閉塞	イレウス	1
		腸閉塞	1
	消化管潰瘍および穿孔	胃潰瘍	3
		出血性胃潰瘍	1
	口腔内軟部組織疾患	口唇腫脹	1
全身障害および投与局所様態	体温異常	悪寒	1
	致命的転帰	心臓死	1
		死亡	1
		突然死	1

表 2.7.4.6-1 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧
（2001 年 11 月 20 日～2007 年 12 月 31 日）（続き）

器官別大分類 (SOC)	高位グループ用語 (HLGT)	基本語 (PT)	発現件数
全身障害および投与局所様態	全身障害 NEC	無力症	3
		胸部不快感	1
		胸痛	9
		疲労	1
		倦怠感	1
		粘膜変色	1
	治療的効果および非治療的効果（毒性を除く）	薬効欠如	1
		薬物相互作用	1
	組織障害 NEC	萎縮	1
肝胆道系障害	肝および肝胆道系障害	急性肝不全	1
		慢性肝炎	1
		アルコール性肝硬変	1
		肝硬変	1
		肝腫瘤	1
		脂肪肝	4
		肝炎	2
		胆汁うっ滞性肝炎	1
		肝細胞障害	1
		肝毒性	1
		高ビリルビン血症	1
		黄疸	7
		胆汁うっ滞性黄疸	2
免疫系障害	アレルギー性疾患	アナフィラキシー反応	2
感染症および寄生虫症	細菌感染症	偽膜性大腸炎	1
	詳細不明な感染体による感染症	鼻咽頭炎	1
傷害、中毒および処置合併症	投薬過誤	企図的過量投与	2
臨床検査	心血管系検査（酵素検査を除く）	血圧上昇	2
		収縮期血圧上昇	1
		心拍数増加	2
	消化管検査	血中アミラーゼ増加	1
	血液学的検査（血液型検査を含む）	出血時間延長	1
		凝固時間延長	1
		ヘモグロビン減少	1
	肝胆道系検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5
		抱合ビリルビン増加	3
		血中ビリルビン増加	6
		血中非抱合ビリルビン増加	2
		肝酵素異常	1
		肝酵素上昇	15
		肝機能検査異常	3
		トランスアミナーゼ上昇	6
	神経学、特殊感覚および精神医学的検査	眼圧上昇	1
	蛋白および化学的検査 NEC	C-反応性蛋白増加	1

表 2.7.4.6-1 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧
（2001 年 11 月 20 日～2007 年 12 月 31 日）（続き）

器官別大分類 (SOC)	高位グループ用語 (HLGT)	基本語 (PT)	発現件数
臨床検査	腎尿路系検査および尿検査	血中クレアチニン増加	1
代謝および栄養障害	食欲および総合的栄養摂取障害	食欲不振	2
	糖尿病合併症	糖尿病合併症	1
	電解質および水分バランス異常	脱水	1
	糖代謝障害（糖尿病を含む）	糖尿病	1
		耐糖能障害	1
		低血糖症	1
		2 型糖尿病	2
筋骨格系および結合組織障害	結合組織障害（先天性障害を除く）	リウマチ性多発筋痛	1
	関節障害	骨関節炎	1
	筋障害	筋萎縮	2
		筋力低下	1
	筋骨格系および結合組織障害 NEC	運動性低下	1
		筋骨格痛	1
		四肢痛	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む）	乳癌	4
		男性乳癌	1
		乳頭新生物	1
	悪性および詳細不明の消化管新生物	腹膜新生物	1
	白血病	急性骨髄性白血病	1
		骨髄異形成症候群	1
		骨髄性白血病	1
	リンパ腫 NEC	リンパ腫	1
	転移	肝転移	1
		リンパ節転移	3
	悪性および詳細不明のその他および部位不明新生物	新生物	1
		悪性新生物	2
	悪性および詳細不明の神経系新生物 NEC	多形性神経膠芽細胞腫	1
	悪性および詳細不明の腎尿路系新生物	膀胱癌	1
		腎細胞癌、病期不明	2
	悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物	前立腺新生物	2
		前立腺癌	9
		転移性前立腺癌	1
		前立腺癌第 1 期	1
		精巣癌	1
	悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物	肺非小細胞癌	1
	良性軟部組織新生物	黄色肉芽腫	1
神経系障害	中枢神経系血管障害	脳出血	1
		脳梗塞	1
		脳血管発作	5
		一過性脳虚血発作	3
	脳神経障害（新生物を除く）	顔面不全麻痺	2
	脳症	脳症	1
	頭痛	頭痛	4
	精神的機能障害	健忘	1

表 2.7.4.6-1 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧
（2001 年 11 月 20 日～2007 年 12 月 31 日）（続き）

器官別大分類 (SOC)	高位グループ用語 (HLGT)	基本語 (PT)	発現件数
神経系障害	精神的機能障害	認知障害	1
		認知症	1
	運動障害（パーキンソニズムを含む）	不全片麻痺	1
		片麻痺	1
		不全麻痺	1
		パーキンソニズム	1
	神経学的障害 NEC	意識変容状態	1
		失語症	1
		平衡障害	1
		昏睡	2
		協調運動異常	1
		浮動性めまい	3
		蟻走感	1
		意識消失	1
		会話障害	1
		失神	10
	末梢神経障害	手根管症候群	1
		ニューロパシー	1
		末梢性ニューロパシー	1
	発作（亜型を含む）	痙攣	2
		てんかん	2
		大発作痙攣	2
	脊髄および神経根障害	頚腕症候群	1
妊娠、産褥および周産期の状態	流産および死産	自然流産	1
	妊娠時母体合併症	妊娠性高血圧症	1
精神障害	譫妄（錯乱を含む）	錯乱状態	2
	思考障害および認知障害	幻覚	3
	行動に現れる人格障害	攻撃性	5
	統合失調症およびその他の精神障害	精神病性障害	2
	自殺および自傷行動 NEC	自殺念慮	2
		自殺企図	1
腎および尿路障害	膀胱および膀胱頚部障害（結石を除く）	膀胱ポリープ	1
	腎症	腎炎	1
	腎障害（腎症を除く）	腎不全	2
		急性腎不全	1
		腎腫瘤	1
	尿路系徴候および症状	失禁	4
		夜間頻尿	1
		尿失禁	4
		尿閉	7
	尿石症	腎結石症	2
生殖系および乳房障害	乳房異常	女性化乳房	1
		乳頭痛	1
	前立腺障害（感染および炎症を除く）	前立腺出血	1
	性機能および生殖能障害	勃起不全	3
	精巣および精巣上体障害	精巣萎縮症	1
		精巣痛	1

表 2.7.4.6-1 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧
（2001 年 11 月 20 日～2007 年 12 月 31 日）（続き）

器官別大分類 (SOC)	高位グループ用語 (HLGT)	基本語 (PT)	発現件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	気管支障害（新生物を除く）	喘息	2
	下気道障害（閉塞および感染を除く）	肺水腫	2
	肺血管障害	肺塞栓症	4
	呼吸器系障害 NEC	呼吸困難	10
		労作性呼吸困難	2
		起坐呼吸	1
		呼吸抑制	1
		呼吸不全	1
	上気道障害（感染を除く）	上気道性喘鳴	1
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫および蕁麻疹	血管浮腫	6
		蕁麻疹	1
	表皮および皮膚異常	多形紅斑	1
		そう痒症	1
		全身性そう痒症	1
		乾癬	1
		斑状皮疹	1
		皮膚壊死	2
		皮膚反応	1
		スティーブンス・ジョンソン症候群	1
		黄色皮膚	1
	皮膚血管異常	血管炎性皮疹	1
外科および内科処置	治療的手技および補助療法 NEC	ステント装着	1
血管障害	動脈硬化、狭窄、血流障害および壊死	レイノー現象	1
	血圧低下、非特異的血圧障害およびショック	循環虚脱	5
		低血圧	4
		起立性低血圧	1
	塞栓症および血栓症	深部静脈血栓症	6
		塞栓症	1
	血管性出血障害	出血	2
	高血圧性障害	高血圧	5
		高血圧性クリーゼ	3
	血管の炎症	血管炎	1
合計			471

（MedDRA 用語：ver.10.1）

2.7.4.6.2. コア安全性情報（CSI）の変更点

これらの有害事象を含む市販後の安全性情報を分析した結果に基づき、コア安全性情報（CSI）が改訂されている。米国にて初めて承認された 2001 年 11 月 20 日以降に改訂された CSI の変更点を示す（下線部：追記、変更、取り消し線部：削除）。

＜Dosage and Administration（用法・用量）の項の改訂＞

カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する可能性があるため服用時にはそのまま飲み込む旨の記載が追記された（2007 年 7 月）。

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。

＜Pregnancy and Lactation（妊娠および授乳婦）の項の改訂＞

Pregnancy の項に、女性への投与は禁忌である理由が追記された（2003 年 11 月）。

また、Fertility の項に、健康成人を対象として本剤の精液に対する影響を確認した臨床試験の結果が追記された（2005 年 2 月）。

Pregnancy and Lactation（妊娠および授乳婦）
Fertility（受胎能）

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 週間の投与期間および 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、精液量およ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、精子濃度およ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、すべ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。

Pregnancy（妊娠）

本剤の女性への投与は禁忌である。非臨床データより、妊娠中の女性が本剤の曝露を受けると、循環 DHT 量の抑制が生じ、男性胎児の外性器発育が阻害される可能性があることが示唆されたため、本剤は女性では検討されていない。

＜Adverse Reactions（副作用）の項の改訂＞

「本剤の単独療法」の項

長期投与臨床試験の結果に基づき、長期投与（4 年）における有害事象のプロファイルが、治療期間 2 年までの臨床試験において認められたプロファイルと差がなかった旨の記載が追記された（2003 年 11 月）。

女性化乳房から乳房障害に事象名が変更された（2007 年 7 月）。

「本剤とタムスロシンとの併用療法」の項

本剤とタムスロシンの併用療法試験にて、治験担当医師により本剤と関連性があると判断された有害事象（発現率 1%以上）が追記された（2007 年 7 月）。

「市販後のデータ」の項

以下の副作用が市販後のデータの免疫系障害の項に追記された。

発疹、そう痒、蕁麻疹および限局性浮腫を含むアレルギー反応（2004 年 6 月）、血管浮腫（2007 年 7 月）。

本剤の単独療法
第Ⅲ相プラセボ比較試験 3 試験において、治験担当医師により本剤と関連性があると判断された有害事象のうち、プラセボと比較して本剤で多く報告された有害事象（発現率 1%以上）は以下のとおりである。

有害事象	投与 1 年目での発現率 (%)		投与 2 年目での発現率 (%)	
	プラセボ (n=2158)	本剤 (n=2167)	プラセボ (n=1736)	本剤 (n=1744)
インポテンス	3	6	1	2
リビドー変化 (減退)	2	4	<1	<1
射精障害	<1	2	<1	<1
~~女性化乳房~~ 乳房障害*	<1	1	<1	1

*: 乳房腫大および乳房圧痛を含む

さらに継続して 2 年間投与を行った非盲検長期投与試験においても、有害事象のプロファイルに変化はなかった。

本剤とタムスロシンとの併用療法
本剤 0.5mg とタムスロシン 0.4mg を 1 日 1 回 4 年間併用投与する群とおのおのの薬剤を単独投与する群とを比較した CombAT（Combination of AVODART and Tamsulosin）試験の 2 年目の解析において、治験担当医師により本剤と関連性があると判断された有害事象（発現率 1%以上）は以下のとおりである。

有害事象	投与 1 年目での発現率 (%)			投与 2 年目での発現率 (%)		
	併用 (n=1610)	本剤 (n=1623)	タムスロシン (n=1611)	併用 (n=1424)	本剤 (n=1457)	タムスロシン (n=1468)
インポテンス	7	5	3	1	1	<1
リビドー変化 (減退)	5	4	3	<1	<1	<1
射精障害	9	2	3	<1	<1	<1
乳房障害*	2	2	<1	<1	1	<1
浮動性めまい	1	<1	1	<1	<1	<1

*: 乳房腫大および乳房圧痛を含む

市販後のデータ
免疫系障害
0.01%未満：発疹、そう痒、蕁麻疹、限局性浮腫および血管浮腫を含むアレルギー反応

本剤の安全性プロファイルは最新の CSI に適切に反映されており、上述の CSI の変更以外に市販後に明らかになった本剤の安全性に関する問題点はみられなかった。

2.7.4.6.3. 申請以降に入手した海外における市販後データ

本剤は 2008 年 5 月までに 82 ヵ国で承認を取得している。申請以降に入手したデータを含めた本剤の使用状況は、標準投与量が 1 日 1 カプセルと仮定し、本剤販売量から推定すると、2008 年 3 月までに、約 290 万人・年の治療に供されたものと考えられる。

全世界から集積された安全性情報は、GlaxoSmithKline 社にて定期的に分析され、新たに明らかになった安全性プロファイルはコア安全性情報（CSI）に反映されている。申請以降に本剤の CSI の改訂は行われておらず、「2.7.4.6.2 .コア安全性情報（CSI）の変更点」に示

したCSIの変更以外に市販後に明らかになった本剤の安全性に関する問題点はみられなかった。

なお、最新のCSIを含む企業中核データシート（issue [redacted]、20[redacted]年[redacted]月）は「1.6.3. 企業中核データシート」に示した。

結論

- 性機能系事象および乳房障害の発現率はプラセボ群に比し本剤0.5mg群でやや高いと考えられた。これらの事象は 5α 還元酵素阻害薬の副作用として予測されるものであるが、重度の事象は認められず、治療継続に影響するものではなかった。
- 塩酸タムスロシン使用（使用、非使用）あるいは年齢（<65歳、≥65歳）により、本剤の有害事象プロファイルが異なる結果は示されなかった。
- 本剤0.5mgの投与により、臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 本剤0.5mgは、投与6ヵ月以降にPSAを約50%減少させ、このPSAの減少は臨床試験に組み入れられた広範囲のベースラインPSA値に一貫して認められた。また、PSAは投与終了6ヵ月後までには投与前値に戻ると考えられた。
- 本剤0.5mgの投与により、F/T比の大きな変動は認められなかった。
- 本剤0.5mgの投与により、バイタルサインや脂質パネルに臨床的に重要な変化は認められなかった。
- 本剤0.5mg投与に伴うテストステロンレベルの増加に関連する安全性の問題は認められなかった。また、本剤投与により、LH、T_3、T_4、TSH、FSH、コルチゾールおよびエストラジオールなどに臨床的に重要な変動は認められなかった。
- 本剤は精液パラメータ（総精子数、精子濃度、精液量、精子運動率および精子形態）に臨床的に重要な影響を与えないと考えられた。
- 本剤投与により、心電図に対する明らかな影響は認められなかった。

参考文献

Berman NG, Wang C, Paulsen CA. Methodological issues in the analysis of human sperm concentration data. *J Androl.* 1996;17:68-73.

2.7.4.7. 付録

Appendix 1 死亡例一覧

表 2.7.4.7-1 死亡例一覧：ARI105326 試験

ID	年齢（歳）	医師記載事象名	重症度	発現までの日数 (日)	発現時期	因果関係
0.5mg						
313	75	膵臓癌（末期）	NA	57	追跡期間	なし

NA: Not applicable

表 2.7.4.7-2　死亡例一覧：ARIA2001 試験

ID	年齢（歳）	医師記載事象名	重症度	発現までの日数 (日)	発現時期	因果関係
0.01mg						
578	79	心肺停止	重度	259	追跡期間	否定できる
0.05mg						
742	74	心筋梗塞	重度	210	追跡期間	否定できる

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧

：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

試験番号	ID	年齢(歳)	医師記載事象名	重症度	発現までの日数(日)	発現時期	因果関係
プラセボ							
ARIA3001	30616	70	心筋梗塞	重度	423	2年目	なし
	30730	72	心停止	重度	23	1年目	なし
	30042	67	播種性血管内凝固	重度	262	1年目	なし
ARIA3002	40841	80	心停止	重度	631	2年目	なし
	40939	63	脳転移	重度	不明	1年目	なし
			肺癌	重度	534	2年目	なし
	40114	79	多発性骨髄腫	重度	347	2年目	なし
	41133	77	膀胱癌	中等度	148	1年目	なし
			肺転移	重度	312	1年目	なし
	40840	70	死亡	重度	665	2年目	なし
	40929	91	心筋梗塞	重度	610	2年目	なし
ARIB3003	50030	68	心筋梗塞の疑い	重度	369	2年目	なし
	50856	69	直腸癌	重度	-2	治療前	なし
	50369	73	肺癌	重度	246	1年目	なし
	50202	78	肺転移	重度	227	1年目	なし
	51464	68	肝機能検査異常	中等度	369	1年目	あり
			急性膵炎	重度	不明	2年目	なし
			肝細胞癌	重度	524	2年目	あり
			多臓器不全	重度	543	2年目	なし
	50869	81	脳血管発作	重度	346	1年目	なし
	50205	82	脳転移性悪性黒色腫	重度	707	2年目	なし
	50795	51	急性呼吸窮迫症候群	重度	580	2年目	なし
			ニューモシスティス肺炎	重度	584	2年目	なし
	51769	66	心不全	重度	406	2年目	なし
			動脈瘤破裂	重度	408	2年目	なし
	50181	58	胸部外傷	重度	480	2年目	なし
	50600	66	急性心筋梗塞	重度	8	1年目	なし

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧

：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）（続き）

試験番号	ID	年齢(歳)	医師記載事象名	重症度	発現までの日数(日)	発現時期	因果関係
0.5mg							
ARIA3001	30851	72	心筋梗塞	重度	81	1年目	なし
	30722	63	原因不明の死亡	不明	709	2年目	なし
	31278	61	骨髄性白血病	重度	211	1年目	なし
	30140	77	悪性黒色腫	不明	416	2年目	なし
	30912	70	膀胱癌	重度	302	1年目	なし
	30218	67	慢性閉塞性肺疾患増悪	重度	259	1年目	なし
	31209	68	動脈硬化性心血管疾患	不明	401	2年目	なし
	30225	74	血管肉腫	重度	186	1年目	なし
			肝転移	重度	186	1年目	なし
	30555	75	肺非小細胞癌	重度	673	2年目	なし
	30860	85	心停止	重度	337	1年目	なし
ARIA3002	41381	68	脳血管発作	重度	179	1年目	なし
			心停止	重度	187	1年目	なし
	40699	94	高齢のため死亡	重度	714	2年目	なし
	40760	77	患者死亡	不明	628	2年目	なし
	41292	66	動脈硬化性冠動脈疾患	重度	338	1年目	なし
	40314	75	急性卒中発作	重度	628	2年目	なし
	40074	63	脳血管発作	重度	197	1年目	なし
	40022	55	B細胞性リンパ腫	重度	484	2年目	なし
			多臓器不全	重度	484	2年目	なし
	40250	68	肺塞栓症	重度	582	2年目	なし
	40781	67	骨髄性白血病	重度	120	1年目	なし
ARIB3003	50453	75	敗血症性ショック	重度	369	2年目	なし
	50849	72	肺癌	重度	176	1年目	なし
	51033	74	肺癌	重度	484	2年目	なし
	50268	72	気道閉塞増悪	重度	不明	1年目	なし
			左室不全	重度	377	2年目	なし
	50552	63	心筋梗塞	重度	364	2年目	なし
	51791	78	自然死	重度	216	1年目	なし
	51536	62	心筋梗塞	重度	145	1年目	なし

表 2.7.4.7-4 死亡例一覧

：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

試験番号	ID	年齢(歳)	医師記載事象名	重症度	発現までの日数(日)	発現時期	因果関係
P/D							
ARIA3001	30242	73	鈍的頭部外傷（重度）	重度	1414	4年目	なし
	30343	72	アテローム性動脈硬化症増悪	重度	不明	4年目	なし
			周術期心筋梗塞	重度	1368	4年目	なし
			発作性心房細動	重度	1371	4年目	なし
			心肺停止	重度	1372	4年目	なし
	30382	63	転移性腎細胞癌	重度	1282	4年目	なし
	31256	65	肺炎	重度	1282	4年目	なし
	30160	71	転移性膵癌	重度	855	3年目	なし
ARIA3002	40368	75	肺塞栓症	重度	958	3年目	なし
	40643	67	結腸癌	重度	不明	3年目	なし
			敗血症	重度	不明	3年目	なし
	40719	61	転移性肺癌	重度	不明	3年目	なし
	40963	50	心筋梗塞	不明	908	3年目	なし
	40148	76	肺癌	重度	1077	3年目	なし
	41001	69	広範囲内臓損傷	重度	1016	3年目	なし
	40105	80	腎不全	重度	1470	4年目	なし
ARIB3003	50304	73	溺死	重度	770	3年目	なし
	50364	79	脳内出血	重度	1180	4年目	なし
	51475	77	急性心代償不全	重度	1427	4年目	なし
	51795	64	脳出血	重度	1263	4年目	なし
			動脈瘤	重度	1263	4年目	なし
	50679	71	急性心筋梗塞	重度	1076	3年目	なし
	51049	56	膵癌	重度	1262	4年目	なし
	51690	73	転移性癌	重度	1463	4年目	なし
D/D							
ARIA3001	31333	64	心筋梗塞	重度	989	3年目	あり
	30550	76	アテローム性心疾患悪化	重度	901	3年目	なし
	31332	76	心肺停止	重度	855	3年目	なし
	31285	77	冠動脈疾患増悪	不明	1012	3年目	なし
	30884	67	転移性黒色腫	重度	1045	3年目	なし
	31336	76	原因不明の死亡	重度	1282	4年目	なし
	30179	69	多形成神経膠芽細胞腫	重度	1207	4年目	なし
	30940	70	心臓発作	重度	841	3年目	なし
ARIA3002	40600	62	代謝性アシドーシス	重度	868	3年目	なし
			多臓器不全	重度	869	3年目	なし
	40359	69	転移性腺癌	重度	1058	3年目	なし
	40082	76	呼吸不全	重度	995	3年目	なし
	41413	71	転移性肺癌	重度	714	3年目	なし
ARIB3003	51054	63	心臓発作	重度	1154	4年目	なし
	50800	65	突然死	重度	819	3年目	なし
	51430	78	肺疾患増悪	重度	1318	4年目	なし
	51555	68	死亡	重度	1443	4年目	なし
	50556	72	頭部外傷	重度	不明	4年目	なし

Appendix 2　安全性の追加解析結果

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 1
人口統計学的特性およびその他の基準値

		Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
性別	男性	72(100%)	70(100%)	71(100%)	69(100%)
	女性	0	0	0	0
年齢（歳）	n	72	70	71	69
	平均値	66.0	65.9	66.1	65.2
	標準偏差	7.79	8.03	6.80	7.18
	中央値	66.0	65.5	66.0	65.0
	最小値	51	50	51	50
	最大値	81	83	85	82
人種	アジア人種	72(100%)	70(100%)	71(100%)	69(100%)
	白人種	0	0	0	0
	黒人種	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0
身長(cm)	n	72	70	71	69
	平均値	165.9	164.3	164.6	164.6
	標準偏差	6.16	5.48	6.44	6.76
	中央値	166.0	165.0	165.0	164.0
	最小値	149	153	149	152
	最大値	178	178	180	184
体重(kg)	n	72	70	71	69
	平均値	65.4	65.1	66.2	64.9
	標準偏差	9.55	9.26	9.13	9.75
	中央値	66.0	65.0	67.0	66.0
	最小値	46	45	43	46
	最大値	95	100	83	92
ベースライン時の塩酸タムスロシン使用の有無	あり	46(64%)	46(66%)	46(65%)	45(65%)
	なし	26(36%)	24(34%)	25(35%)	24(35%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 1
人口統計学的特性およびその他の基準値

		Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
BPH 罹患期間(年)	n	72	70	71	69
	平均値	3.58	2.90	2.95	2.43
	標準偏差	4.724	2.894	2.984	2.593
	中央値	2.25	2.00	2.20	1.30
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	30.1	10.0	10.0	12.0
α1ブロッカーの使用有無	あり	51(71%)	51(73%)	51(72%)	48(70%)
	なし	21(29%)	19(27%)	20(28%)	21(30%)
α1ブロッカー使用期間(ヶ月)	n	51	51	51	48
	平均値	23.3	19.1	18.3	18.9
	標準偏差	25.26	21.04	20.13	19.62
	中央値	11.0	11.0	7.0	8.5
	最小値	1	1	1	1
	最大値	91	83	72	67
スクリーニング時の前立腺容積	<40cc	40(56%)	36(51%)	35(49%)	41(59%)
	>=40cc	32(44%)	33(47%)	36(51%)	28(41%)
	欠測	0	1(1%)	0	0

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 2
人口統計学的特性およびその他の基準値

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
性別	男性	31(100%)	38(100%)	49(100%)	43(100%)
	女性	0	0	0	0
年齢（歳）	n	31	38	49	43
	平均値	65.9	65.3	66.3	66.3
	標準偏差	7.17	8.52	6.93	6.60
	中央値	67.0	64.5	67.0	66.0
	最小値	52	50	51	51
	最大値	78	83	85	82
人種	アジア人種	31(100%)	38(100%)	49(100%)	43(100%)
	白人種	0	0	0	0
	黒人種	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0
身長(cm)	n	31	38	49	43
	平均値	167.0	165.2	164.8	164.8
	標準偏差	5.32	5.53	6.56	7.37
	中央値	167.0	166.5	165.0	164.0
	最小値	156	153	149	154
	最大値	177	178	180	184
体重(kg)	n	31	38	49	43
	平均値	67.8	65.2	67.5	64.9
	標準偏差	6.74	6.91	9.46	10.82
	中央値	67.0	65.0	69.0	65.0
	最小値	57	54	43	46
	最大値	83	82	83	92
ベースライン時の塩酸タムスロシン使用の有無	あり	18(58%)	29(76%)	32(65%)	32(74%)
	なし	13(42%)	9(24%)	17(35%)	11(26%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 2
人口統計学的特性およびその他の基準値

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
BPH 罹患期間(年)	n	31	38	49	43
	平均値	3.05	2.61	3.37	2.67
	標準偏差	4.263	2.755	3.168	2.673
	中央値	1.50	1.85	2.40	1.40
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.1
	最大値	20.0	10.0	10.0	12.0
α1ブロッカーの使用有無	あり	19(61%)	30(79%)	37(76%)	34(79%)
	なし	12(39%)	8(21%)	12(24%)	9(21%)
α1ブロッカー使用期間(ヶ月)	n	19	30	37	34
	平均値	17.7	18.6	20.2	21.3
	標準偏差	25.76	22.93	21.24	21.26
	中央値	6.0	7.0	10.0	11.5
	最小値	1	1	1	1
	最大値	91	83	72	67
スクリーニング時の前立腺容積	<40cc	15(48%)	22(58%)	22(45%)	26(60%)
	>=40cc	16(52%)	16(42%)	27(55%)	17(40%)
	欠測	0	0	0	0

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 3
有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

器官分類(SOC)	事象名 (PT)	Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
合計		56(78%)	55(79%)	46(65%)	53(77%)
感染症および寄生虫症		24(33%)	28(40%)	19(27%)	22(32%)
	鼻咽頭炎	13(18%)	19(27%)	18(25%)	16(23%)
	中耳炎	1(1%)	2(3%)	1(1%)	1(1%)
	咽頭炎	2(3%)	1(1%)		1(1%)
	鼻炎	2(3%)	1(1%)		1(1%)
	胃腸炎	1(1%)	1(1%)		1(1%)
	齲歯	2(3%)	1(1%)		
	インフルエンザ		2(3%)		
	ウイルス性腸炎		2(3%)		
	感染性腸炎	1(1%)	1(1%)		
	帯状疱疹		2(3%)		
	毛包炎		2(3%)		
	感染性皮膚炎		1(1%)		
	気管支炎	1(1%)			
	気道感染				1(1%)
	歯膿瘍	1(1%)			
	足部白癬				1(1%)
	唾液腺炎				1(1%)
	単純ヘルペス		1(1%)		
	爪囲炎		1(1%)		
	尿道炎	1(1%)			
	尿路感染				1(1%)
	麦粒腫	1(1%)			
	副鼻腔炎		1(1%)		
	扁桃炎	1(1%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 3
有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

器官分類(SOC)	事象名 (PT)	Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
合計		56(78%)	55(79%)	46(65%)	53(77%)
胃腸障害		24(33%)	27(39%)	16(23%)	21(30%)
	下痢	7(10%)	11(16%)	7(10%)	10(14%)
	便秘	2(3%)	1(1%)	5(7%)	3(4%)
	胃不快感	1(1%)	5(7%)	2(3%)	
	上腹部痛		2(3%)	6(8%)	
	胃炎	3(4%)	1(1%)	2(3%)	1(1%)
	消化不良	1(1%)	4(6%)		2(3%)
	腹痛	3(4%)	3(4%)		1(1%)
	悪心	2(3%)	2(3%)	1(1%)	1(1%)
	歯痛	2(3%)	1(1%)		3(4%)
	腹部不快感	2(3%)		2(3%)	1(1%)
	腹部膨満	1(1%)	2(3%)	1(1%)	1(1%)
	逆流性食道炎		1(1%)		2(3%)
	結腸ポリープ	2(3%)	1(1%)		
	歯肉炎	1(1%)	1(1%)	1(1%)	
	痔核	1(1%)	1(1%)		1(1%)
	嘔吐		1(1%)		2(3%)
	歯周炎		1(1%)		1(1%)
	腸炎	2(3%)			
	鼠径ヘルニア	1(1%)	1(1%)		
	胃ポリープ		1(1%)		
	胃酸過多		1(1%)		
	下腹部痛	1(1%)			
	口内炎				1(1%)
	十二指腸潰瘍	1(1%)			
	腸管閉塞	1(1%)			
	腹部圧痛	1(1%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 3
有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

器官分類(SOC)	事象名 (PT)	Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
合計		56(78%)	55(79%)	46(65%)	53(77%)
神経系障害		14(19%)	11(16%)	11(15%)	11(16%)
	浮動性めまい	6(8%)	4(6%)	4(6%)	5(7%)
	頭痛	4(6%)	6(9%)	2(3%)	3(4%)
	感覚鈍麻	3(4%)	1(1%)		3(4%)
	体位性めまい	1(1%)		2(3%)	
	傾眠	1(1%)			
	頚腕症候群	1(1%)			
	錯感覚			1(1%)	
	睡眠の質低下		1(1%)		
	知覚過敏	1(1%)			
	脳梗塞			1(1%)	
	片頭痛				1(1%)
	肋間神経痛			1(1%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4(6%)	9(13%)	12(17%)	7(10%)
	上気道の炎症	3(4%)	6(9%)	6(8%)	5(7%)
	咽喉頭疼痛		1(1%)	2(3%)	2(3%)
	咳嗽	1(1%)	2(3%)	1(1%)	
	鼻漏	1(1%)		3(4%)	
	アレルギー性咳嗽				1(1%)
	アレルギー性鼻炎		1(1%)		
	咽頭不快感			1(1%)	
	睡眠時無呼吸症候群	1(1%)			
	肺気腫			1(1%)	
	発声障害				1(1%)
	鼻閉				1(1%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 3
有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

器官分類(SOC)	事象名 (PT)	Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
合計		56(78%)	55(79%)	46(65%)	53(77%)
筋骨格系および結合組織障害		11(15%)	7(10%)	7(10%)	4(6%)
	背部痛	4(6%)	2(3%)	3(4%)	1(1%)
	関節痛	2(3%)	2(3%)		1(1%)
	骨関節炎	1(1%)	2(3%)		
	関節炎	1(1%)	1(1%)		
	側腹部痛	1(1%)			1(1%)
	顎関節症候群	1(1%)			
	滑膜炎		1(1%)		
	関節腫脹			1(1%)	
	筋骨格硬直		1(1%)		
	筋骨格不快感		1(1%)		
	筋痛			1(1%)	
	筋力低下			1(1%)	
	筋痙縮	1(1%)			
	頚部痛			1(1%)	
	肩回旋筋腱板症候群	1(1%)			
	骨粗鬆症	1(1%)			
	四肢痛				1(1%)
	腱鞘炎			1(1%)	

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 3
有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

器官分類(SOC)	事象名 (PT)	Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
合計		56(78%)	55(79%)	46(65%)	53(77%)
皮膚および皮下組織障害		6(8%)	6(9%)	7(10%)	9(13%)
	湿疹	3(4%)		2(3%)	2(3%)
	発疹		3(4%)		2(3%)
	接触性皮膚炎	1(1%)		1(1%)	1(1%)
	皮膚炎		1(1%)		1(1%)
	痒疹		2(3%)		
	ざ瘡				1(1%)
	そう痒症			1(1%)	
	過角化			1(1%)	
	乾皮症	1(1%)			
	丘疹	1(1%)			
	紅斑			1(1%)	
	全身性そう痒症				1(1%)
	爪破損				1(1%)
	皮脂欠乏性湿疹	1(1%)			
	皮膚乾燥			1(1%)	
	老人性そう痒症				1(1%)
	蕁麻疹				1(1%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 3
有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

器官分類(SOC)	事象名 (PT)	Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
合計		56(78%)	55(79%)	46(65%)	53(77%)
全身障害および投与局所様態		8(11%)	5(7%)	8(11%)	5(7%)
	倦怠感	3(4%)	4(6%)	2(3%)	2(3%)
	口渇	1(1%)	1(1%)		2(3%)
	胸痛			3(4%)	
	熱感	1(1%)	1(1%)	1(1%)	
	発熱	1(1%)			1(1%)
	浮腫		1(1%)	1(1%)	
	末梢性浮腫	1(1%)		1(1%)	
	異常感			1(1%)	
	胸部不快感		1(1%)		
	疲労	1(1%)			
	冷感		1(1%)		
生殖系および乳房障害		2(3%)	3(4%)	10(14%)	5(7%)
	勃起不全	1(1%)	2(3%)	4(6%)	4(6%)
	射精障害			2(3%)	
	陰嚢血瘤			1(1%)	
	女性化乳房				1(1%)
	精巣痛		1(1%)		
	前立腺炎			1(1%)	
	乳頭痛	1(1%)			
	乳房硬結			1(1%)	
	包皮炎			1(1%)	

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 3
有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		56(78%)	55(79%)	46(65%)	53(77%)
傷害、中毒および処置合併症		5(7%)	3(4%)	2(3%)	5(7%)
	関節捻挫	2(3%)		1(1%)	
	節足動物刺傷				2(3%)
	アルコール中毒	1(1%)			
	眼の擦過傷	1(1%)			
	筋断裂		1(1%)		
	挫傷		1(1%)		
	擦過傷				1(1%)
	凍瘡				1(1%)
	背部損傷			1(1%)	
	皮下血腫				1(1%)
	肋骨骨折		1(1%)		
	靱帯断裂	1(1%)			
精神障害		4(6%)	3(4%)	4(6%)	2(3%)
	リビドー減退			3(4%)	1(1%)
	不眠症	1(1%)	2(3%)	1(1%)	
	うつ病				1(1%)
	ストレス	1(1%)			
	神経過敏	1(1%)			
	不安障害		1(1%)		
	不快気分	1(1%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 3
有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

器官分類(SOC)	事象名 (PT)	Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
合計		56(78%)	55(79%)	46(65%)	53(77%)
臨床検査		7(10%)	3(4%)	1(1%)	2(3%)
	肝機能検査値異常		1(1%)	1(1%)	1(1%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1(1%)	1(1%)		
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1%)			
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1(1%)			
	血圧低下	1(1%)			
	血中カリウム減少	1(1%)			
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1%)			
	血中尿素増加				1(1%)
	精液量減少	1(1%)			
	尿中ブドウ糖陽性	1(1%)			
	白血球数増加		1(1%)		
腎および尿路障害		5(7%)	1(1%)	2(3%)	3(4%)
	尿閉	2(3%)		1(1%)	
	排尿困難			1(1%)	2(3%)
	頻尿	1(1%)			1(1%)
	血尿		1(1%)		
	腎結石症	1(1%)			
	尿流量減少		1(1%)		
	夜間頻尿	1(1%)			

[redacted]
Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 3
有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

器官分類(SOC)	事象名 (PT)	Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
合計		56(78%)	55(79%)	46(65%)	53(77%)
代謝および栄養障害		3(4%)	4(6%)	3(4%)	1(1%)
	痛風	1(1%)	1(1%)		1(1%)
	食欲減退	1(1%)		1(1%)	
	高カリウム血症		1(1%)		
	高尿酸血症	1(1%)			
	食欲不振			1(1%)	
	多飲症		1(1%)		
	耐糖能障害			1(1%)	
	電解質失調		1(1%)		
	糖尿病		1(1%)		
肝胆道系障害		1(1%)	2(3%)	3(4%)	3(4%)
	肝機能異常	1(1%)	2(3%)	3(4%)	2(3%)
	肝嚢胞				1(1%)
	脂肪肝				1(1%)
	胆嚢ポリープ				1(1%)
眼障害		2(3%)	3(4%)	2(3%)	
	霧視			2(3%)	
	角膜びらん	1(1%)			
	眼出血		1(1%)		
	結膜炎	1(1%)			
	硝子体浮遊物		1(1%)		
	白内障		1(1%)		
耳および迷路障害			3(4%)		2(3%)
	耳鳴		1(1%)		2(3%)
	メニエール病		1(1%)		
	耳痛		1(1%)		

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 3
有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		56(78%)	55(79%)	46(65%)	53(77%)
心臓障害		3(4%)	2(3%)		
	動悸	1(1%)	1(1%)		
	肥大型心筋症	1(1%)			
	頻脈	1(1%)			
	不整脈		1(1%)		
血液およびリンパ系障害		1(1%)		1(1%)	2(3%)
	貧血	1(1%)			2(3%)
	リンパ節炎			1(1%)	
血管障害		1(1%)		3(4%)	
	ほてり	1(1%)		1(1%)	
	起立性低血圧			1(1%)	
	高血圧			1(1%)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1(1%)		1(1%)	2(3%)
	リンパ節転移				1(1%)
	胃癌	1(1%)			
	肝転移	1(1%)			
	再発食道癌				1(1%)
	脂漏性角化症			1(1%)	
	大腸癌				1(1%)
外科および内科処置			1(1%)		
	抜歯		1(1%)		
免疫系障害			1(1%)		
	季節性アレルギー		1(1%)		

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 4
有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		25(81%)	34(89%)	44(90%)	37(86%)
感染症および寄生虫症		15(48%)	23(61%)	27(55%)	26(60%)
	鼻咽頭炎	10(32%)	13(34%)	25(51%)	21(49%)
	咽頭炎	1(3%)	2(5%)	1(2%)	2(5%)
	中耳炎		1(3%)		2(5%)
	齲歯			2(4%)	1(2%)
	鼻炎	1(3%)			1(2%)
	慢性気管支炎		1(3%)		1(2%)
	毛包炎		2(5%)		
	Ｃ型肝炎				1(2%)
	インフルエンザ		1(3%)		
	ウイルス性腸炎		1(3%)		
	トリコフィトン感染		1(3%)		
	胃腸炎			1(2%)	
	気道感染				1(2%)
	細菌尿				1(2%)
	歯膿瘍	1(3%)			
	足部白癬		1(3%)		
	唾液腺炎				1(2%)
	帯状疱疹		1(3%)		
	爪囲炎		1(3%)		
	尿道炎	1(3%)			
	尿路感染		1(3%)		
	膿痂疹	1(3%)			
	麦粒腫	1(3%)			
	皮下組織膿瘍	1(3%)			
	副鼻腔炎				1(2%)
	慢性副鼻腔炎				1(2%)
	膀胱炎		1(3%)		

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 4
有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		25(81%)	34(89%)	44(90%)	37(86%)
胃腸障害		12(39%)	15(39%)	12(24%)	14(33%)
	下痢	5(16%)	7(18%)	5(10%)	3(7%)
	便秘	1(3%)		3(6%)	3(7%)
	胃不快感	1(3%)	3(8%)	1(2%)	1(2%)
	上腹部痛		2(5%)	2(4%)	2(5%)
	歯痛	2(6%)	2(5%)		1(2%)
	胃炎	2(6%)		1(2%)	1(2%)
	歯肉炎	2(6%)	1(3%)	1(2%)	
	腹部不快感	1(3%)	1(3%)	1(2%)	1(2%)
	腹部膨満	1(3%)	1(3%)	1(2%)	1(2%)
	消化不良	1(3%)	1(3%)		1(2%)
	腸炎	2(6%)			1(2%)
	腹痛		2(5%)	1(2%)	
	嘔吐		1(3%)	1(2%)	1(2%)
	悪心		1(3%)		1(2%)
	歯周炎			1(2%)	1(2%)
	痔核		1(3%)	1(2%)	
	メレナ				1(2%)
	胃酸過多				1(2%)
	胃潰瘍		1(3%)		
	逆流性食道炎				1(2%)
	口内炎				1(2%)
	出血性胃潰瘍	1(3%)			
	腹部圧痛	1(3%)			
	慢性膵炎				1(2%)
	裂肛				1(2%)
	鼠径ヘルニア	1(3%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 4
有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		25(81%)	34(89%)	44(90%)	37(86%)
筋骨格系および結合組織障害		9(29%)	9(24%)	11(22%)	7(16%)
	背部痛	3(10%)	4(11%)	5(10%)	3(7%)
	関節痛	4(13%)	2(5%)	2(4%)	
	筋痛	1(3%)	1(3%)		
	頚部痛			1(2%)	1(2%)
	骨関節炎		2(5%)		
	顎関節症候群	1(3%)			
	関節炎		1(3%)		
	関節腫脹			1(2%)	
	関節障害		1(3%)		
	筋筋膜炎		1(3%)		
	筋骨格系胸痛				1(2%)
	筋骨格硬直		1(3%)		
	筋骨格不快感		1(3%)		
	筋痙縮	1(3%)			
	肩回旋筋腱板症候群	1(3%)			
	肩部痛				1(2%)
	四肢痛				1(2%)
	側腹部痛	1(3%)			
	腱鞘炎			1(2%)	
	肢径部痛			1(2%)	

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 4
有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

器官分類(SOC)	事象名(PT)	Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
合計		25(81%)	34(89%)	44(90%)	37(86%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		5(16%)	8(21%)	13(27%)	10(23%)
	上気道の炎症	1(3%)	5(13%)	8(16%)	6(14%)
	咽喉頭疼痛	1(3%)	2(5%)		2(5%)
	咳嗽		3(8%)		1(2%)
	鼻漏	1(3%)		1(2%)	2(5%)
	発声障害	1(3%)			1(2%)
	痰貯留	1(3%)		1(2%)	
	アレルギー性咳嗽				1(2%)
	アレルギー性鼻炎			1(2%)	
	咽頭不快感			1(2%)	
	肺気腫			1(2%)	
	鼻茸			1(2%)	
	鼻閉				1(2%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 4
有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		25(81%)	34(89%)	44(90%)	37(86%)
皮膚および皮下組織障害		3(10%)	10(26%)	12(24%)	10(23%)
	湿疹	2(6%)	5(13%)	3(6%)	4(9%)
	発疹		3(8%)		2(5%)
	接触性皮膚炎			2(4%)	1(2%)
	そう痒症			2(4%)	
	痒疹		1(3%)	1(2%)	
	紅斑			1(2%)	
	寝汗		1(3%)		
	全身性そう痒症				1(2%)
	爪破損				1(2%)
	白斑症			1(2%)	
	皮脂欠乏性湿疹	1(3%)			
	皮膚びらん			1(2%)	
	皮膚炎				1(2%)
	皮膚乾燥			1(2%)	
	冷汗			1(2%)	
	老人性そう痒症				1(2%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 4
有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		25(81%)	34(89%)	44(90%)	37(86%)
神経系障害		6(19%)	7(18%)	12(24%)	8(19%)
	頭痛	2(6%)	4(11%)	3(6%)	3(7%)
	浮動性めまい	3(10%)	1(3%)	5(10%)	3(7%)
	感覚鈍麻	1(3%)			2(5%)
	体位性めまい	1(3%)		2(4%)	
	意識消失		1(3%)		
	傾眠	1(3%)			
	頚腕症候群	1(3%)			
	坐骨神経痛			1(2%)	
	睡眠の質低下		1(3%)		
	知覚過敏			1(2%)	
	脳梗塞			1(2%)	
	片頭痛				1(2%)
全身障害および投与局所様態		6(19%)	5(13%)	8(16%)	6(14%)
	発熱	3(10%)	2(5%)		3(7%)
	倦怠感		2(5%)	2(4%)	2(5%)
	口渇	1(3%)	1(3%)		3(7%)
	胸痛	1(3%)		3(6%)	
	熱感		1(3%)	1(2%)	
	浮腫		1(3%)	1(2%)	
	冷感		1(3%)	1(2%)	
	異常感			1(2%)	
	疲労	1(3%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 4
有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		25(81%)	34(89%)	44(90%)	37(86%)
生殖系および乳房障害		2(6%)	2(5%)	5(10%)	6(14%)
	勃起不全		1(3%)	2(4%)	4(9%)
	前立腺炎	2(6%)	1(3%)		
	射精障害			1(2%)	
	女性化乳房			1(2%)	
	乳房痛				1(2%)
	乳房不快感				1(2%)
	包皮炎			1(2%)	
傷害、中毒および処置合併症		4(13%)	4(11%)		5(12%)
	関節捻挫	2(6%)	1(3%)		1(2%)
	節足動物刺傷				2(5%)
	アルコール中毒	1(3%)			
	外耳道損傷		1(3%)		
	挫傷		1(3%)		
	擦過傷		1(3%)		
	凍瘡				1(2%)
	皮下血腫				1(2%)
	靱帯断裂	1(3%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 4
有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		25(81%)	34(89%)	44(90%)	37(86%)
腎および尿路障害		4(13%)	2(5%)	3(6%)	3(7%)
	排尿困難			1(2%)	2(5%)
	血尿	1(3%)	1(3%)		
	腎結石症	1(3%)			1(2%)
	排尿異常	1(3%)		1(2%)	
	尿道出血			1(2%)	
	尿路結石		1(3%)		
	頻尿	1(3%)			
	夜間頻尿	1(3%)			
臨床検査		3(10%)	2(5%)	3(6%)	3(7%)
	肝機能検査値異常			1(2%)	1(2%)
	血中尿素増加		1(3%)		1(2%)
	血中アルカリホスファターゼ増加			1(2%)	
	血中カリウム減少	1(3%)			
	血中乳酸脱水素酵素増加				1(2%)
	精液量減少	1(3%)			
	尿中ブドウ糖陽性	1(3%)			
	尿中蛋白陽性			1(2%)	
	白血球数増加		1(3%)		
肝胆道系障害			4(11%)	2(4%)	3(7%)
	肝機能異常		3(8%)	2(4%)	1(2%)
	胆石症		1(3%)		
	胆嚢ポリープ				1(2%)
	胆嚢障害				1(2%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 4
有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		25(81%)	34(89%)	44(90%)	37(86%)
代謝および栄養障害		3(10%)	1(3%)	4(8%)	1(2%)
	高脂血症	1(3%)		1(2%)	1(2%)
	食欲減退	1(3%)		1(2%)	
	痛風	1(3%)	1(3%)		
	食欲不振			1(2%)	
	耐糖能障害			1(2%)	
眼障害		1(3%)	4(11%)	1(2%)	1(2%)
	結膜炎	1(3%)		1(2%)	
	白内障		1(3%)	1(2%)	
	眼充血		1(3%)		
	眼出血		1(3%)		
	硝子体浮遊物		1(3%)		
	複視				1(2%)
血管障害		1(3%)	1(3%)	2(4%)	1(2%)
	ほてり	1(3%)			1(2%)
	高血圧		1(3%)	1(2%)	
	起立性低血圧			1(2%)	

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 4
有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		25(81%)	34(89%)	44(90%)	37(86%)
精神障害				4(8%)	1(2%)
	不眠症			2(4%)	1(2%)
	リビドー減退			2(4%)	
心臓障害		1(3%)	2(5%)		1(2%)
	動悸	1(3%)	1(3%)		
	心房細動				1(2%)
	不整脈		1(3%)		
耳および迷路障害		1(3%)	1(3%)		1(2%)
	耳鳴		1(3%)		1(2%)
	片耳ろう	1(3%)			
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				1(2%)	2(5%)
	胃癌			1(2%)	1(2%)
	肝転移			1(2%)	
	脂肪腫				1(2%)
血液およびリンパ系障害				1(2%)	1(2%)
	貧血			1(2%)	1(2%)
免疫系障害			1(3%)		1(2%)
	季節性アレルギー		1(3%)		1(2%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 5
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名 (PT)								
合計		32(70%)	35(76%)	33(72%)	35(78%)	24(92%)	20(83%)	13(52%)	18(75%)
感染症および寄生虫症		15(33%)	21(46%)	13(28%)	15(33%)	9(35%)	7(29%)	6(24%)	7(29%)
	鼻咽頭炎	8(17%)	14(30%)	12(26%)	9(20%)	5(19%)	5(21%)	6(24%)	7(29%)
	中耳炎	1(2%)	1(2%)	1(2%)	1(2%)		1(4%)		
	咽頭炎	2(4%)	1(2%)		1(2%)				
	鼻炎	1(2%)	1(2%)		1(2%)	1(4%)			
	胃腸炎	1(2%)	1(2%)		1(2%)				
	齲歯	2(4%)					1(4%)		
	インフルエンザ		2(4%)						
	ウイルス性腸炎		1(2%)				1(4%)		
	感染性腸炎	1(2%)	1(2%)						
	帯状疱疹		1(2%)				1(4%)		
	毛包炎		2(4%)						
	感染性皮膚炎		1(2%)						
	気管支炎	1(2%)							
	気道感染				1(2%)				
	歯膿瘍					1(4%)			
	足部白癬				1(2%)				
	唾液腺炎				1(2%)				
	単純ヘルペス		1(2%)						
	爪囲炎		1(2%)						
	尿道炎					1(4%)			
	尿路感染				1(2%)				
	麦粒腫					1(4%)			
	副鼻腔炎		1(2%)						
	扁桃炎					1(4%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 5
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名 (PT)								
合計		32(70%)	35(76%)	33(72%)	35(78%)	24(92%)	20(83%)	13(52%)	18(75%)
胃腸障害		14(30%)	17(37%)	11(24%)	13(29%)	10(38%)	10(42%)	5(20%)	8(33%)
	下痢	4(9%)	10(22%)	4(9%)	6(13%)	3(12%)	1(4%)	3(12%)	4(17%)
	便秘	2(4%)		3(7%)	2(4%)		1(4%)	2(8%)	1(4%)
	胃不快感		1(2%)	1(2%)		1(4%)	4(17%)	1(4%)	
	上腹部痛		2(4%)	4(9%)				2(8%)	
	胃炎	1(2%)		2(4%)	1(2%)	2(8%)	1(4%)		
	消化不良		2(4%)		1(2%)	1(4%)	2(8%)		1(4%)
	腹痛	3(7%)	2(4%)				1(4%)		1(4%)
	悪心	2(4%)	1(2%)	1(2%)			1(4%)		1(4%)
	歯痛	1(2%)	1(2%)		1(2%)	1(4%)			2(8%)
	腹部不快感			2(4%)	1(2%)	2(8%)			
	腹部膨満	1(2%)	1(2%)		1(2%)		1(4%)	1(4%)	
	逆流性食道炎		1(2%)						2(8%)
	結腸ポリープ	1(2%)				1(4%)	1(4%)		
	歯肉炎		1(2%)	1(2%)		1(4%)			
	痔核	1(2%)	1(2%)		1(2%)				
	嘔吐		1(2%)		1(2%)				1(4%)
	歯周炎		1(2%)		1(2%)				
	腸炎	1(2%)				1(4%)			
	鼠径ヘルニア	1(2%)	1(2%)						
	胃ポリープ						1(4%)		
	胃酸過多						1(4%)		
	下腹部痛	1(2%)							
	口内炎				1(2%)				
	十二指腸潰瘍	1(2%)							
	腸管閉塞	1(2%)							
	腹部圧痛	1(2%)							

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 5
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名 (PT)								
合計		32(70%)	35(76%)	33(72%)	35(78%)	24(92%)	20(83%)	13(52%)	18(75%)
神経系障害		8(17%)	6(13%)	10(22%)	7(16%)	6(23%)	5(21%)	1(4%)	4(17%)
	浮動性めまい	4(9%)	2(4%)	4(9%)	3(7%)	2(8%)	2(8%)		2(8%)
	頭痛	1(2%)	4(9%)	2(4%)	1(2%)	3(12%)	2(8%)		2(8%)
	感覚鈍麻	2(4%)	1(2%)		2(4%)	1(4%)			1(4%)
	体位性めまい			2(4%)		1(4%)			
	傾眠					1(4%)			
	頚腕症候群	1(2%)							
	錯感覚							1(4%)	
	睡眠の質低下						1(4%)		
	知覚過敏	1(2%)							
	脳梗塞			1(2%)					
	片頭痛				1(2%)				
	肋間神経痛			1(2%)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2(4%)	5(11%)	8(17%)	5(11%)	2(8%)	4(17%)	4(16%)	2(8%)
	上気道の炎症	2(4%)	4(9%)	5(11%)	5(11%)	1(4%)	2(8%)	1(4%)	
	咽喉頭疼痛						1(4%)	2(8%)	2(8%)
	咳嗽			1(2%)		1(4%)	2(8%)		
	鼻漏					1(4%)		3(12%)	
	アレルギー性咳嗽				1(2%)				
	アレルギー性鼻炎		1(2%)						
	咽頭不快感			1(2%)					
	睡眠時無呼吸症候群					1(4%)			
	肺気腫			1(2%)					
	発声障害				1(2%)				
	鼻閉								1(4%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 5
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名 (PT)								
合計		32(70%)	35(76%)	33(72%)	35(78%)	24(92%)	20(83%)	13(52%)	18(75%)
筋骨格系および結合組織障害		7(15%)	3(7%)	7(15%)	2(4%)	4(15%)	4(17%)		2(8%)
	背部痛	1(2%)	1(2%)	3(7%)		3(12%)	1(4%)		1(4%)
	関節痛	1(2%)	1(2%)		1(2%)	1(4%)	1(4%)		
	骨関節炎	1(2%)	1(2%)				1(4%)		
	関節炎	1(2%)	1(2%)						
	側腹部痛	1(2%)			1(2%)				
	顎関節症候群	1(2%)							
	滑膜炎						1(4%)		
	関節腫脹			1(2%)					
	筋骨格硬直		1(2%)						
	筋骨格不快感						1(4%)		
	筋痛			1(2%)					
	筋力低下			1(2%)					
	筋痙縮					1(4%)			
	頚部痛			1(2%)					
	肩回旋筋腱板症候群	1(2%)							
	骨粗鬆症	1(2%)							
	四肢痛								1(4%)
	腱鞘炎			1(2%)					

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 5
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名 (PT)								
合計		32(70%)	35(76%)	33(72%)	35(78%)	24(92%)	20(83%)	13(52%)	18(75%)
皮膚および皮下組織障害		6(13%)	3(7%)	6(13%)	7(16%)		3(13%)	1(4%)	2(8%)
	湿疹	3(7%)		2(4%)	2(4%)				
	発疹		1(2%)		1(2%)		2(8%)		1(4%)
	接触性皮膚炎	1(2%)		1(2%)	1(2%)				
	皮膚炎		1(2%)		1(2%)				
	痒疹		1(2%)				1(4%)		
	ざ瘡				1(2%)				
	そう痒症			1(2%)					
	過角化							1(4%)	
	乾皮症	1(2%)							
	丘疹	1(2%)							
	紅斑			1(2%)					
	全身性そう痒症				1(2%)				
	爪破損				1(2%)				
	皮脂欠乏性湿疹	1(2%)							
	皮膚乾燥			1(2%)					
	老人性そう痒症				1(2%)				
	蕁麻疹								1(4%)
全身障害および投与局所様態		4(9%)	4(9%)	8(17%)	5(11%)	4(15%)	1(4%)		
	倦怠感	3(7%)	3(7%)	2(4%)	2(4%)		1(4%)		
	口渇		1(2%)		2(4%)	1(4%)			
	胸痛			3(7%)					
	熱感			1(2%)		1(4%)	1(4%)		
	発熱				1(2%)	1(4%)			
	浮腫			1(2%)			1(4%)		
	末梢性浮腫	1(2%)		1(2%)					
	異常感			1(2%)					
	胸部不快感		1(2%)						
	疲労					1(4%)			
	冷感						1(4%)		

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 5
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名 (PT)								
合計		32(70%)	35(76%)	33(72%)	35(78%)	24(92%)	20(83%)	13(52%)	18(75%)
生殖系および乳房障害		2(4%)	2(4%)	9(20%)	4(9%)		1(4%)	1(4%)	1(4%)
	勃起不全	1(2%)	2(4%)	3(7%)	3(7%)			1(4%)	1(4%)
	射精障害			2(4%)					
	陰嚢血瘤			1(2%)					
	女性化乳房				1(2%)				
	精巣痛						1(4%)		
	前立腺炎			1(2%)					
	乳頭痛	1(2%)							
	乳房硬結			1(2%)					
	包皮炎			1(2%)					
傷害、中毒および処置合併症		3(7%)	3(7%)	1(2%)	2(4%)	2(8%)		1(4%)	3(13%)
	関節捻挫	1(2%)				1(4%)		1(4%)	
	節足動物刺傷								2(8%)
	アルコール中毒					1(4%)			
	眼の擦過傷	1(2%)							
	筋断裂		1(2%)						
	挫傷		1(2%)						
	擦過傷				1(2%)				
	凍瘡				1(2%)				
	背部損傷			1(2%)					
	皮下血腫								1(4%)
	肋骨骨折		1(2%)						
	靱帯断裂	1(2%)							
精神障害		2(4%)	1(2%)	2(4%)		2(8%)	2(8%)	2(8%)	2(8%)
	リビドー減退			1(2%)				2(8%)	1(4%)
	不眠症	1(2%)	1(2%)	1(2%)			1(4%)		
	うつ病								1(4%)
	ストレス					1(4%)			
	神経過敏					1(4%)			
	不安障害						1(4%)		
	不快気分	1(2%)							

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 5
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名 (PT)								
合計		32(70%)	35(76%)	33(72%)	35(78%)	24(92%)	20(83%)	13(52%)	18(75%)
臨床検査		4(9%)	1(2%)	1(2%)	1(2%)	3(12%)	2(8%)		1(4%)
	肝機能検査値異常			1(2%)	1(2%)		1(4%)		
	血中アルカリホスファターゼ増加	1(2%)					1(4%)		
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加					1(4%)			
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					1(4%)			
	血圧低下	1(2%)							
	血中カリウム減少					1(4%)			
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(2%)							
	血中尿素増加								1(4%)
	精液量減少					1(4%)			
	尿中ブドウ糖陽性	1(2%)							
	白血球数増加		1(2%)						
腎および尿路障害		1(2%)	1(2%)	2(4%)	2(4%)	4(15%)			1(4%)
	尿閉			1(2%)		2(8%)			
	排尿困難			1(2%)	2(4%)				
	頻尿					1(4%)			1(4%)
	血尿		1(2%)						
	腎結石症	1(2%)							
	尿流量減少		1(2%)						
	夜間頻尿					1(4%)			
代謝および栄養障害		1(2%)		3(7%)	1(2%)	2(8%)	4(17%)		
	痛風				1(2%)	1(4%)	1(4%)		
	食欲減退			1(2%)		1(4%)			
	高カリウム血症						1(4%)		
	高尿酸血症	1(2%)							
	食欲不振			1(2%)					
	多飲症						1(4%)		
	耐糖能障害			1(2%)					
	電解質失調						1(4%)		
	糖尿病						1(4%)		

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 5
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名 (PT)								
合計		32(70%)	35(76%)	33(72%)	35(78%)	24(92%)	20(83%)	13(52%)	18(75%)
肝胆道系障害			2(4%)	2(4%)	2(4%)	1(4%)		1(4%)	1(4%)
	肝機能異常		2(4%)	2(4%)	1(2%)	1(4%)		1(4%)	1(4%)
	肝嚢胞				1(2%)				
	脂肪肝				1(2%)				
	胆嚢ポリープ				1(2%)				
眼障害		1(2%)	2(4%)	1(2%)		1(4%)	1(4%)	1(4%)	
	霧視			1(2%)				1(4%)	
	角膜びらん	1(2%)							
	眼出血		1(2%)						
	結膜炎					1(4%)			
	硝子体浮遊物		1(2%)						
	白内障						1(4%)		
耳および迷路障害			1(2%)		1(2%)		2(8%)		1(4%)
	耳鳴		1(2%)		1(2%)				1(4%)
	メニエール病						1(4%)		
	耳痛						1(4%)		
心臓障害		3(7%)	1(2%)				1(4%)		
	動悸	1(2%)	1(2%)						
	肥大型心筋症	1(2%)							
	頻脈	1(2%)							
	不整脈						1(4%)		
血液およびリンパ系障害				1(2%)	2(4%)	1(4%)			
	貧血				2(4%)	1(4%)			
	リンパ節炎			1(2%)					
血管障害				3(7%)		1(4%)			
	ほてり			1(2%)		1(4%)			
	起立性低血圧			1(2%)					
	高血圧			1(2%)					

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 5
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名 (PT)								
合計		32(70%)	35(76%)	33(72%)	35(78%)	24(92%)	20(83%)	13(52%)	18(75%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					1(2%)	1(4%)		1(4%)	1(4%)
	リンパ節転移				1(2%)				
	胃癌					1(4%)			
	肝転移					1(4%)			
	再発食道癌								1(4%)
	脂漏性角化症							1(4%)	
	大腸癌				1(2%)				
外科および内科処置							1(4%)		
	抜歯						1(4%)		
免疫系障害							1(4%)		
	季節性アレルギー						1(4%)		

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 6
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		併用				非併用			
		Placebo (N=18)	0.05mg (N=29)	0.5mg (N=32)	2.5mg (N=32)	Placebo (N=13)	0.05mg (N=9)	0.5mg (N=17)	2.5mg (N=11)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		13(72%)	25(86%)	29(91%)	29(91%)	12(92%)	9(100%)	15(88%)	8(73%)
感染症および寄生虫症		6(33%)	19(66%)	19(59%)	19(59%)	9(69%)	4(44%)	8(47%)	7(64%)
	鼻咽頭炎	5(28%)	11(38%)	17(53%)	14(44%)	5(38%)	2(22%)	8(47%)	7(64%)
	咽頭炎	1(6%)	1(3%)	1(3%)	2(6%)		1(11%)		
	中耳炎				2(6%)		1(11%)		
	齲歯			2(6%)	1(3%)				
	鼻炎	1(6%)			1(3%)				
	慢性気管支炎						1(11%)		1(9%)
	毛包炎		2(7%)						
	Ｃ型肝炎				1(3%)				
	インフルエンザ		1(3%)						
	ウイルス性腸炎		1(3%)						
	トリコフィトン感染		1(3%)						
	胃腸炎			1(3%)					
	気道感染				1(3%)				
	細菌尿				1(3%)				
	歯膿瘍					1(8%)			
	足部白癬						1(11%)		
	唾液腺炎				1(3%)				
	帯状疱疹		1(3%)						
	爪囲炎		1(3%)						
	尿道炎					1(8%)			
	尿路感染		1(3%)						
	膿痂疹					1(8%)			
	麦粒腫					1(8%)			
	皮下組織膿瘍					1(8%)			
	副鼻腔炎								1(9%)
	慢性副鼻腔炎				1(3%)				
	膀胱炎		1(3%)						

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 6
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		併用				非併用			
		Placebo (N=18)	0.05mg (N=29)	0.5mg (N=32)	2.5mg (N=32)	Placebo (N=13)	0.05mg (N=9)	0.5mg (N=17)	2.5mg (N=11)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		13(72%)	25(86%)	29(91%)	29(91%)	12(92%)	9(100%)	15(88%)	8(73%)
胃腸障害		5(28%)	11(38%)	11(34%)	9(28%)	7(54%)	4(44%)	1(6%)	5(45%)
	下痢	3(17%)	6(21%)	4(13%)	3(9%)	2(15%)	1(11%)	1(6%)	
	便秘	1(6%)		3(9%)	3(9%)				
	胃不快感		1(3%)	1(3%)		1(8%)	2(22%)		1(9%)
	上腹部痛		2(7%)	2(6%)	1(3%)				1(9%)
	歯痛	1(6%)				1(8%)	2(22%)		1(9%)
	胃炎	1(6%)		1(3%)	1(3%)	1(8%)			
	歯肉炎	1(6%)	1(3%)	1(3%)		1(8%)			
	腹部不快感		1(3%)	1(3%)	1(3%)	1(8%)			
	腹部膨満	1(6%)	1(3%)		1(3%)			1(6%)	
	消化不良					1(8%)	1(11%)		1(9%)
	腸炎	1(6%)				1(8%)			1(9%)
	腹痛		2(7%)	1(3%)					
	嘔吐			1(3%)	1(3%)		1(11%)		
	悪心						1(11%)		1(9%)
	歯周炎			1(3%)					1(9%)
	痔核		1(3%)	1(3%)					
	メレナ				1(3%)				
	胃酸過多				1(3%)				
	胃潰瘍		1(3%)						
	逆流性食道炎								1(9%)
	口内炎				1(3%)				
	出血性胃潰瘍					1(8%)			
	腹部圧痛	1(6%)							
	慢性膵炎				1(3%)				
	裂肛								1(9%)
	鼠径ヘルニア	1(6%)							

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 6
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		併用				非併用			
		Placebo (N=18)	0.05mg (N=29)	0.5mg (N=32)	2.5mg (N=32)	Placebo (N=13)	0.05mg (N=9)	0.5mg (N=17)	2.5mg (N=11)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		13(72%)	25(86%)	29(91%)	29(91%)	12(92%)	9(100%)	15(88%)	8(73%)
筋骨格系および結合組織障害		4(22%)	6(21%)	10(31%)	5(16%)	5(38%)	3(33%)	1(6%)	2(18%)
	背部痛		3(10%)	5(16%)	3(9%)	3(23%)	1(11%)		
	関節痛	1(6%)	1(3%)	2(6%)		3(23%)	1(11%)		
	筋痛	1(6%)	1(3%)						
	頚部痛			1(3%)	1(3%)				
	骨関節炎		1(3%)				1(11%)		
	顎関節症候群	1(6%)							
	関節炎		1(3%)						
	関節腫脹			1(3%)					
	関節障害		1(3%)						
	筋筋膜炎						1(11%)		
	筋骨格系胸痛				1(3%)				
	筋骨格硬直		1(3%)						
	筋骨格不快感		1(3%)						
	筋痙縮					1(8%)			
	肩回旋筋腱板症候群	1(6%)							
	肩部痛								1(9%)
	四肢痛								1(9%)
	側腹部痛	1(6%)							
	腱鞘炎			1(3%)					
	鼠径部痛							1(6%)	

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 6
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		併用				非併用			
		Placebo (N=18)	0.05mg (N=29)	0.5mg (N=32)	2.5mg (N=32)	Placebo (N=13)	0.05mg (N=9)	0.5mg (N=17)	2.5mg (N=11)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		13(72%)	25(86%)	29(91%)	29(91%)	12(92%)	9(100%)	15(88%)	8(73%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3(17%)	5(17%)	11(34%)	8(25%)	2(15%)	3(33%)	2(12%)	2(18%)
	上気道の炎症	1(6%)	4(14%)	8(25%)	6(19%)		1(11%)		
	咽喉頭疼痛	1(6%)	1(3%)		1(3%)		1(11%)		1(9%)
	咳嗽		1(3%)		1(3%)		2(22%)		
	鼻漏				1(3%)	1(8%)		1(6%)	1(9%)
	発声障害				1(3%)	1(8%)			
	痰貯留	1(6%)						1(6%)	
	アレルギー性咳嗽				1(3%)				
	アレルギー性鼻炎							1(6%)	
	咽頭不快感			1(3%)					
	肺気腫			1(3%)					
	鼻茸			1(3%)					
	鼻閉								1(9%)
皮膚および皮下組織障害		2(11%)	4(14%)	10(31%)	8(25%)	1(8%)	6(67%)	2(12%)	2(18%)
	湿疹	1(6%)	2(7%)	3(9%)	4(13%)	1(8%)	3(33%)		
	発疹						3(33%)		2(18%)
	接触性皮膚炎			2(6%)	1(3%)				
	そう痒症			2(6%)					
	痒疹		1(3%)					1(6%)	
	紅斑			1(3%)					
	寝汗		1(3%)						
	全身性そう痒症				1(3%)				
	爪破損				1(3%)				
	白斑症			1(3%)					
	皮脂欠乏性湿疹	1(6%)							
	皮膚びらん							1(6%)	
	皮膚炎				1(3%)				
	皮膚乾燥			1(3%)					
	冷汗			1(3%)					
	老人性そう痒症				1(3%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 6
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		併用				非併用			
		Placebo (N=18)	0.05mg (N=29)	0.5mg (N=32)	2.5mg (N=32)	Placebo (N=13)	0.05mg (N=9)	0.5mg (N=17)	2.5mg (N=11)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		13(72%)	25(86%)	29(91%)	29(91%)	12(92%)	9(100%)	15(88%)	8(73%)
神経系障害		1(6%)	5(17%)	11(34%)	6(19%)	5(38%)	2(22%)	1(6%)	2(18%)
	頭痛		4(14%)	3(9%)	2(6%)	2(15%)			1(9%)
	浮動性めまい			4(13%)	1(3%)	3(23%)	1(11%)	1(6%)	2(18%)
	感覚鈍麻				2(6%)	1(8%)			
	体位性めまい			2(6%)		1(8%)			
	意識消失		1(3%)						
	傾眠					1(8%)			
	頚腕症候群	1(6%)							
	坐骨神経痛			1(3%)					
	睡眠の質低下						1(11%)		
	知覚過敏			1(3%)					
	脳梗塞			1(3%)					
	片頭痛				1(3%)				
全身障害および投与局所様態		3(17%)	3(10%)	7(22%)	6(19%)	3(23%)	2(22%)	1(6%)	
	発熱	2(11%)	1(3%)		3(9%)	1(8%)	1(11%)		
	倦怠感		1(3%)	2(6%)	2(6%)		1(11%)		
	口渇		1(3%)		3(9%)	1(8%)			
	胸痛	1(6%)		3(9%)					
	熱感			1(3%)			1(11%)		
	浮腫			1(3%)			1(11%)		
	冷感						1(11%)	1(6%)	
	異常感			1(3%)					
	疲労					1(8%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 6
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		併用				非併用			
		Placebo (N=18)	0.05mg (N=29)	0.5mg (N=32)	2.5mg (N=32)	Placebo (N=13)	0.05mg (N=9)	0.5mg (N=17)	2.5mg (N=11)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		13(72%)	25(86%)	29(91%)	29(91%)	12(92%)	9(100%)	15(88%)	8(73%)
生殖系および乳房障害		1(6%)	2(7%)	4(13%)	5(16%)	1(8%)		1(6%)	1(9%)
	勃起不全		1(3%)	1(3%)	3(9%)			1(6%)	1(9%)
	前立腺炎	1(6%)	1(3%)			1(8%)			
	射精障害			1(3%)					
	女性化乳房			1(3%)					
	乳房痛				1(3%)				
	乳房不快感				1(3%)				
	包皮炎			1(3%)					
傷害、中毒および処置合併症		2(11%)	2(7%)		2(6%)	2(15%)	2(22%)		3(27%)
	関節捻挫	1(6%)	1(3%)		1(3%)	1(8%)			
	節足動物刺傷								2(18%)
	アルコール中毒					1(8%)			
	外耳道損傷						1(11%)		
	挫傷		1(3%)						
	擦過傷						1(11%)		
	凍瘡				1(3%)				
	皮下血腫								1(9%)
	靱帯断裂	1(6%)							
腎および尿路障害		2(11%)	2(7%)	1(3%)	3(9%)	2(15%)		2(12%)	
	排尿困難			1(3%)	2(6%)				
	血尿	1(6%)	1(3%)						
	腎結石症	1(6%)			1(3%)				
	排尿異常					1(8%)		1(6%)	
	尿道出血							1(6%)	
	尿路結石		1(3%)						
	頻尿					1(8%)			
	夜間頻尿					1(8%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 6
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		併用				非併用			
		Placebo (N=18)	0.05mg (N=29)	0.5mg (N=32)	2.5mg (N=32)	Placebo (N=13)	0.05mg (N=9)	0.5mg (N=17)	2.5mg (N=11)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		13(72%)	25(86%)	29(91%)	29(91%)	12(92%)	9(100%)	15(88%)	8(73%)
臨床検査		1(6%)	2(7%)	2(6%)	2(6%)	2(15%)		1(6%)	1(9%)
	肝機能検査値異常				1(3%)			1(6%)	
	血中尿素増加		1(3%)						1(9%)
	血中アルカリホスファターゼ増加			1(3%)					
	血中カリウム減少					1(8%)			
	血中乳酸脱水素酵素増加				1(3%)				
	精液量減少					1(8%)			
	尿中ブドウ糖陽性	1(6%)							
	尿中蛋白陽性			1(3%)					
	白血球数増加		1(3%)						
肝胆道系障害			2(7%)		3(9%)		2(22%)	2(12%)	
	肝機能異常		2(7%)		1(3%)		1(11%)	2(12%)	
	胆石症						1(11%)		
	胆嚢ポリープ				1(3%)				
	胆嚢障害				1(3%)				
代謝および栄養障害		1(6%)		3(9%)		2(15%)	1(11%)	1(6%)	1(9%)
	高脂血症	1(6%)						1(6%)	1(9%)
	食欲減退			1(3%)		1(8%)			
	痛風					1(8%)	1(11%)		
	食欲不振			1(3%)					
	耐糖能障害			1(3%)					
眼障害			3(10%)		1(3%)	1(8%)	1(11%)	1(6%)	
	結膜炎					1(8%)		1(6%)	
	白内障						1(11%)	1(6%)	
	眼充血		1(3%)						
	眼出血		1(3%)						
	硝子体浮遊物		1(3%)						
	複視				1(3%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 6
塩酸タムスロシン使用別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		併用				非併用			
		Placebo (N=18)	0.05mg (N=29)	0.5mg (N=32)	2.5mg (N=32)	Placebo (N=13)	0.05mg (N=9)	0.5mg (N=17)	2.5mg (N=11)
器官分類(SOC) 合計	事象名(PT)	13(72%)	25(86%)	29(91%)	29(91%)	12(92%)	9(100%)	15(88%)	8(73%)
血管障害			1(3%)	2(6%)		1(8%)			1(9%)
	ほてり					1(8%)			1(9%)
	高血圧		1(3%)	1(3%)					
	起立性低血圧			1(3%)					
精神障害				4(13%)	1(3%)				
	不眠症			2(6%)	1(3%)				
	リビドー減退			2(6%)					
心臓障害		1(6%)	1(3%)		1(3%)		1(11%)		
	動悸	1(6%)	1(3%)						
	心房細動				1(3%)				
	不整脈						1(11%)		
耳および迷路障害			1(3%)		1(3%)	1(8%)			
	耳鳴		1(3%)		1(3%)				
	片耳ろう					1(8%)			
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）					2(6%)			1(6%)	
	胃癌				1(3%)			1(6%)	
	肝転移							1(6%)	
	脂肪腫				1(3%)				
血液およびリンパ系障害				1(3%)	1(3%)				
	貧血			1(3%)	1(3%)				
免疫系障害			1(3%)		1(3%)				
	季節性アレルギー		1(3%)		1(3%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 7
おもな有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
(いずれかの投与群で発現率>=5%)

		Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		56(78%)	55(79%)	46(65%)	53(77%)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	13(18%)	19(27%)	18(25%)	16(23%)
胃腸障害	下痢	7(10%)	11(16%)	7(10%)	10(14%)
	便秘	2(3%)	1(1%)	5(7%)	3(4%)
	胃不快感	1(1%)	5(7%)	2(3%)	
	上腹部痛		2(3%)	6(8%)	
	消化不良	1(1%)	4(6%)		2(3%)
神経系障害	浮動性めまい	6(8%)	4(6%)	4(6%)	5(7%)
	頭痛	4(6%)	6(9%)	2(3%)	3(4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	3(4%)	6(9%)	6(8%)	5(7%)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	4(6%)	2(3%)	3(4%)	1(1%)
全身障害および投与局所様態	倦怠感	3(4%)	4(6%)	2(3%)	2(3%)
生殖系および乳房障害	勃起不全	1(1%)	2(3%)	4(6%)	4(6%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 8
おもな有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期）
(いずれかの投与群で発現例数>=3例)

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		25(81%)	34(89%)	44(90%)	37(86%)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	10(32%)	13(34%)	25(51%)	21(49%)
胃腸障害	下痢	5(16%)	7(18%)	5(10%)	3(7%)
	便秘	1(3%)		3(6%)	3(7%)
	胃不快感	1(3%)	3(8%)	1(2%)	1(2%)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	3(10%)	4(11%)	5(10%)	3(7%)
	関節痛	4(13%)	2(5%)	2(4%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	1(3%)	5(13%)	8(16%)	6(14%)
	咳嗽		3(8%)		1(2%)
皮膚および皮下組織障害	湿疹	2(6%)	5(13%)	3(6%)	4(9%)
	発疹		3(8%)		2(5%)
神経系障害	頭痛	2(6%)	4(11%)	3(6%)	3(7%)
	浮動性めまい	3(10%)	1(3%)	5(10%)	3(7%)
全身障害および投与局所様態	発熱	3(10%)	2(5%)		3(7%)
	口渇	1(3%)	1(3%)		3(7%)
	胸痛	1(3%)		3(6%)	
生殖系および乳房障害	勃起不全		1(3%)	2(4%)	4(9%)
肝胆道系障害	肝機能異常		3(8%)	2(4%)	1(2%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 9
塩酸タムスロシン使用別のおもな有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
(いずれかの投与群で発現例数>=2例)

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		32(70%)	35(76%)	33(72%)	35(78%)	24(92%)	20(83%)	13(52%)	18(75%)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	8(17%)	14(30%)	12(26%)	9(20%)	5(19%)	5(21%)	6(24%)	7(29%)
	咽頭炎	2(4%)	1(2%)		1(2%)				
	齲歯	2(4%)					1(4%)		
	インフルエンザ		2(4%)						
	毛包炎		2(4%)						
胃腸障害	下痢	4(9%)	10(22%)	4(9%)	6(13%)	3(12%)	1(4%)	3(12%)	4(17%)
	便秘	2(4%)		3(7%)	2(4%)		1(4%)	2(8%)	1(4%)
	胃不快感		1(2%)	1(2%)		1(4%)	4(17%)	1(4%)	
	上腹部痛		2(4%)	4(9%)				2(8%)	
	胃炎	1(2%)		2(4%)	1(2%)	2(8%)	1(4%)		
	消化不良		2(4%)		1(2%)	1(4%)	2(8%)		1(4%)
	腹痛	3(7%)	2(4%)				1(4%)		1(4%)
	悪心	2(4%)	1(2%)	1(2%)			1(4%)		1(4%)
	歯痛	1(2%)	1(2%)		1(2%)	1(4%)			2(8%)
	腹部不快感			2(4%)	1(2%)	2(8%)			
	逆流性食道炎		1(2%)						2(8%)
神経系障害	浮動性めまい	4(9%)	2(4%)	4(9%)	3(7%)	2(8%)	2(8%)		2(8%)
	頭痛	1(2%)	4(9%)	2(4%)	1(2%)	3(12%)	2(8%)		2(8%)
	感覚鈍麻	2(4%)	1(2%)		2(4%)	1(4%)			1(4%)
	体位性めまい			2(4%)		1(4%)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	2(4%)	4(9%)	5(11%)	5(11%)	1(4%)	2(8%)	1(4%)	
	咽喉頭疼痛						1(4%)	2(8%)	2(8%)
	咳嗽			1(2%)		1(4%)	2(8%)		
	鼻漏					1(4%)		3(12%)	
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1(2%)	1(2%)	3(7%)		3(12%)	1(4%)		1(4%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 9
塩酸タムスロシン使用別のおもな有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
(いずれかの投与群で発現例数>=2例)

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		32(70%)	35(76%)	33(72%)	35(78%)	24(92%)	20(83%)	13(52%)	18(75%)
皮膚および皮下組織障害	湿疹	3(7%)		2(4%)	2(4%)				
	発疹		1(2%)		1(2%)		2(8%)		1(4%)
全身障害および投与局所様態	倦怠感	3(7%)	3(7%)	2(4%)	2(4%)		1(4%)		
	口渇		1(2%)		2(4%)	1(4%)			
	胸痛			3(7%)					
生殖系および乳房障害	勃起不全	1(2%)	2(4%)	3(7%)	3(7%)			1(4%)	1(4%)
	射精障害			2(4%)					
傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷								2(8%)
精神障害	リビドー減退			1(2%)				2(8%)	1(4%)
腎および尿路障害	尿閉			1(2%)		2(8%)			
	排尿困難			1(2%)	2(4%)				
肝胆道系障害	肝機能異常		2(4%)	2(4%)	1(2%)	1(4%)		1(4%)	1(4%)
血液およびリンパ系障害	貧血				2(4%)	1(4%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 10
塩酸タムスロシン使用別のおもな有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期）
(いずれかの投与群で発現例数>=2例）

		併用				非併用			
		Placebo (N=18)	0.05mg (N=29)	0.5mg (N=32)	2.5mg (N=32)	Placebo (N=13)	0.05mg (N=9)	0.5mg (N=17)	2.5mg (N=11)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		13(72%)	25(86%)	29(91%)	29(91%)	12(92%)	9(100%)	15(88%)	8(73%)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	5(28%)	11(38%)	17(53%)	14(44%)	5(38%)	2(22%)	8(47%)	7(64%)
	咽頭炎	1(6%)	1(3%)	1(3%)	2(6%)		1(11%)		
	中耳炎				2(6%)		1(11%)		
	齲歯			2(6%)	1(3%)				
	毛包炎		2(7%)						
胃腸障害	下痢	3(17%)	6(21%)	4(13%)	3(9%)	2(15%)	1(11%)	1(6%)	
	便秘	1(6%)		3(9%)	3(9%)				
	胃不快感		1(3%)	1(3%)		1(8%)	2(22%)		1(9%)
	上腹部痛		2(7%)	2(6%)	1(3%)				1(9%)
	歯痛	1(6%)				1(8%)	2(22%)		1(9%)
	腹痛		2(7%)	1(3%)					
筋骨格系および結合組織障害	背部痛		3(10%)	5(16%)	3(9%)	3(23%)	1(11%)		
	関節痛	1(6%)	1(3%)	2(6%)		3(23%)	1(11%)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	1(6%)	4(14%)	8(25%)	6(19%)		1(11%)		
	咳嗽		1(3%)		1(3%)		2(22%)		
皮膚および皮下組織障害	湿疹	1(6%)	2(7%)	3(9%)	4(13%)	1(8%)	3(33%)		
	発疹						3(33%)		2(18%)
	接触性皮膚炎			2(6%)	1(3%)				
	そう痒症			2(6%)					
神経系障害	頭痛		4(14%)	3(9%)	2(6%)	2(15%)			1(9%)
	浮動性めまい			4(13%)	1(3%)	3(23%)	1(11%)	1(6%)	2(18%)
	感覚鈍麻				2(6%)	1(8%)			
	体位性めまい			2(6%)		1(8%)			

[redacted]
Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 10
塩酸タムスロシン使用別のおもな有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
(いずれかの投与群で発現例数>=2例)

		併用				非併用			
		Placebo (N=18)	0.05mg (N=29)	0.5mg (N=32)	2.5mg (N=32)	Placebo (N=13)	0.05mg (N=9)	0.5mg (N=17)	2.5mg (N=11)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		13(72%)	25(86%)	29(91%)	29(91%)	12(92%)	9(100%)	15(88%)	8(73%)
全身障害および投与局所様態	発熱	2(11%)	1(3%)		3(9%)	1(8%)	1(11%)		
	倦怠感		1(3%)	2(6%)	2(6%)		1(11%)		
	口渇		1(3%)		3(9%)	1(8%)			
	胸痛	1(6%)		3(9%)					
生殖系および乳房障害	勃起不全		1(3%)	1(3%)	3(9%)			1(6%)	1(9%)
傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷								2(18%)
腎および尿路障害	排尿困難			1(3%)	2(6%)				
肝胆道系障害	肝機能異常		2(7%)		1(3%)		1(11%)	2(12%)	
精神障害	不眠症			2(6%)	1(3%)				
	リビドー減退			2(6%)					

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 11
治験薬と関連のある有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		8(11%)	4(6%)	11(15%)	9(13%)
生殖系および乳房障害		2(3%)	2(3%)	5(7%)	4(6%)
	勃起不全	1(1%)	2(3%)	2(3%)	3(4%)
	射精障害			2(3%)	
	女性化乳房				1(1%)
	乳頭痛	1(1%)			
	乳房硬結			1(1%)	
神経系障害		3(4%)	1(1%)		1(1%)
	浮動性めまい	1(1%)			1(1%)
	傾眠	1(1%)			
	知覚過敏	1(1%)			
	頭痛		1(1%)		
精神障害		1(1%)		3(4%)	1(1%)
	リビドー減退			3(4%)	1(1%)
	神経過敏	1(1%)			
全身障害および投与局所様態		3(4%)	1(1%)		
	倦怠感	1(1%)	1(1%)		
	口渇	1(1%)			
	熱感	1(1%)			
胃腸障害		1(1%)		1(1%)	1(1%)
	胃不快感			1(1%)	
	消化不良	1(1%)			
	便秘				1(1%)
肝胆道系障害			1(1%)	1(1%)	1(1%)
	肝機能異常		1(1%)	1(1%)	1(1%)
臨床検査		1(1%)		1(1%)	
	肝機能検査値異常			1(1%)	
	精液量減少	1(1%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 11
治験薬と関連のある有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
器官分類(SOC)	事象名 (PT)				
合計		8(11%)	4(6%)	11(15%)	9(13%)
血管障害				1(1%)	
	ほてり			1(1%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害					1(1%)
	発声障害				1(1%)
傷害、中毒および処置合併症		1(1%)			
	アルコール中毒	1(1%)			
皮膚および皮下組織障害					1(1%)
	蕁麻疹				1(1%)

[redacted]
Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 12
治験薬と関連のある有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期）

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		4(13%)	3(8%)	6(12%)	8(19%)
生殖系および乳房障害			1(3%)	3(6%)	5(12%)
	勃起不全		1(3%)	1(2%)	3(7%)
	射精障害			1(2%)	
	女性化乳房			1(2%)	
	乳房痛				1(2%)
	乳房不快感				1(2%)
胃腸障害		1(3%)		1(2%)	1(2%)
	胃不快感			1(2%)	
	消化不良	1(3%)			
	便秘				1(2%)
肝胆道系障害			1(3%)	2(4%)	
	肝機能異常		1(3%)	2(4%)	
臨床検査		1(3%)	1(3%)		1(2%)
	血中乳酸脱水素酵素増加				1(2%)
	血中尿素増加		1(3%)		
	精液量減少	1(3%)			
精神障害				2(4%)	
	リビドー減退			2(4%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害					1(2%)
	発声障害				1(2%)
耳および迷路障害					1(2%)
	耳鳴				1(2%)
傷害、中毒および処置合併症		1(3%)			
	アルコール中毒	1(3%)			
神経系障害		1(3%)			
	傾眠	1(3%)			
全身障害および投与局所様態		1(3%)			
	口渇	1(3%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 13
塩酸タムスロシン使用別の治験薬と関連のある有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		3(7%)	3(7%)	8(17%)	5(11%)	5(19%)	1(4%)	3(12%)	4(17%)
生殖系および乳房障害		2(4%)	2(4%)	5(11%)	3(7%)				1(4%)
	勃起不全	1(2%)	2(4%)	2(4%)	2(4%)				1(4%)
	射精障害			2(4%)					
	女性化乳房				1(2%)				
	乳頭痛	1(2%)							
	乳房硬結			1(2%)					
神経系障害		1(2%)			1(2%)	2(8%)	1(4%)		
	浮動性めまい				1(2%)	1(4%)			
	傾眠					1(4%)			
	知覚過敏	1(2%)							
	頭痛						1(4%)		
精神障害				1(2%)		1(4%)		2(8%)	1(4%)
	リビドー減退			1(2%)				2(8%)	1(4%)
	神経過敏					1(4%)			
全身障害および投与局所様態		1(2%)	1(2%)			2(8%)			
	倦怠感	1(2%)	1(2%)						
	口渇					1(4%)			
	熱感					1(4%)			
胃腸障害				1(2%)	1(2%)	1(4%)			
	胃不快感			1(2%)					
	消化不良					1(4%)			
	便秘				1(2%)				
肝胆道系障害			1(2%)					1(4%)	1(4%)
	肝機能異常		1(2%)					1(4%)	1(4%)

[redacted]
Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 13
塩酸タムスロシン使用別の治験薬と関連のある有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		併用				非併用			
		Placebo (N=46)	0.05mg (N=46)	0.5mg (N=46)	2.5mg (N=45)	Placebo (N=26)	0.05mg (N=24)	0.5mg (N=25)	2.5mg (N=24)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計		3(7%)	3(7%)	8(17%)	5(11%)	5(19%)	1(4%)	3(12%)	4(17%)
臨床検査				1(2%)		1(4%)			
	肝機能検査値異常			1(2%)					
	精液量減少					1(4%)			
血管障害				1(2%)					
	ほてり			1(2%)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害					1(2%)				
	発声障害				1(2%)				
傷害、中毒および処置合併症						1(4%)			
	アルコール中毒					1(4%)			
皮膚および皮下組織障害									1(4%)
	蕁麻疹								1(4%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 14
塩酸タムスロシン使用別の治験薬と関連のある有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		併用				非併用			
		Placebo (N=18)	0.05mg (N=29)	0.5mg (N=32)	2.5mg (N=32)	Placebo (N=13)	0.05mg (N=9)	0.5mg (N=17)	2.5mg (N=11)
器官分類(SOC)	事象名(PT)								
合計			3(10%)	4(13%)	7(22%)	4(31%)		2(12%)	1(9%)
生殖系および乳房障害			1(3%)	3(9%)	4(13%)				1(9%)
	勃起不全		1(3%)	1(3%)	2(6%)				1(9%)
	射精障害			1(3%)					
	女性化乳房			1(3%)					
	乳房痛				1(3%)				
	乳房不快感				1(3%)				
胃腸障害				1(3%)	1(3%)	1(8%)			
	胃不快感			1(3%)					
	消化不良					1(8%)			
	便秘				1(3%)				
肝胆道系障害			1(3%)					2(12%)	
	肝機能異常		1(3%)					2(12%)	
臨床検査			1(3%)		1(3%)	1(8%)			
	血中乳酸脱水素酵素増加				1(3%)				
	血中尿素増加		1(3%)						
	精液量減少					1(8%)			
精神障害				2(6%)					
	リビドー減退			2(6%)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害					1(3%)				
	発声障害				1(3%)				
耳および迷路障害					1(3%)				
	耳鳴				1(3%)				
傷害、中毒および処置合併症						1(8%)			
	アルコール中毒					1(8%)			
神経系障害						1(8%)			
	傾眠					1(8%)			
全身障害および投与局所様態						1(8%)			
	口渇					1(8%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 15
おもな治験薬と関連のある有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
(いずれかの投与群で発現例数>=2例)

		Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		8(11%)	4(6%)	11(15%)	9(13%)
生殖系および乳房障害	勃起不全	1(1%)	2(3%)	2(3%)	3(4%)
	射精障害			2(3%)	
精神障害	リビドー減退			3(4%)	1(1%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 16
おもな治験薬と関連のある有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
(いずれかの投与群で発現例数>=2例)

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		4(13%)	3(8%)	6(12%)	8(19%)
生殖系および乳房障害	勃起不全		1(3%)	1(2%)	3(7%)
肝胆道系障害	肝機能異常		1(3%)	2(4%)	
精神障害	リビドー減退			2(4%)	

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_1
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=72)						0.05mg (N=70)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
感染症および寄生虫症			23(32%)		1(1%)				25(36%)		4(6%)		
	鼻咽頭炎		12(17%)		1(1%)				18(26%)		1(1%)		
	中耳炎		1(1%)						2(3%)				
	咽頭炎		2(3%)						1(1%)				
	鼻炎		2(3%)						1(1%)				
	胃腸炎		1(1%)						1(1%)				
	齲歯		2(3%)						1(1%)				
	インフルエンザ								1(1%)		1(1%)		
	ウイルス性腸炎								2(3%)				
	感染性腸炎		1(1%)						1(1%)				
	帯状疱疹										2(3%)		
	毛包炎								2(3%)				
	感染性皮膚炎								1(1%)				
	気管支炎		1(1%)										
	気道感染												
	歯膿瘍		1(1%)										
	足部白癬												
	唾液腺炎												
	単純ヘルペス								1(1%)				
	爪囲炎								1(1%)				
	尿道炎		1(1%)										
	尿路感染												
	麦粒腫		1(1%)										
	副鼻腔炎								1(1%)				
	扁桃炎		1(1%)										

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_1
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=72)						0.05mg (N=70)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
胃腸障害		1(1%)	22(31%)	6(8%)				27(39%)					
	下痢		7(10%)	1(1%)				11(16%)					
	便秘		1(1%)	1(1%)				1(1%)					
	胃不快感			1(1%)				5(7%)					
	上腹部痛							2(3%)					
	胃炎		2(3%)	1(1%)				1(1%)					
	消化不良	1(1%)						4(6%)					
	腹痛		3(4%)					3(4%)					
	悪心		2(3%)					2(3%)					
	歯痛		2(3%)					1(1%)					
	腹部不快感		2(3%)										
	腹部膨満		1(1%)					2(3%)					
	逆流性食道炎							1(1%)					
	結腸ポリープ		1(1%)	1(1%)				1(1%)					
	歯肉炎			1(1%)				1(1%)					
	痔核		1(1%)					1(1%)					
	嘔吐							1(1%)					
	歯周炎							1(1%)					
	腸炎		2(3%)										
	鼠径ヘルニア			1(1%)				1(1%)					
	胃ポリープ							1(1%)					
	胃酸過多							1(1%)					
	下腹部痛		1(1%)										
	口内炎												
	十二指腸潰瘍		1(1%)										
	腸管閉塞			1(1%)									
	腹部圧痛		1(1%)										

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_1
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=72)						0.05mg (N=70)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
神経系障害		1(1%)	9(13%)	1(1%)	2(3%)	1(1%)			10(14%)	1(1%)			
	浮動性めまい		5(7%)			1(1%)			4(6%)				
	頭痛		3(4%)		1(1%)				5(7%)	1(1%)			
	感覚鈍麻		2(3%)		1(1%)				1(1%)				
	体位性めまい		1(1%)										
	傾眠	1(1%)											
	頚腕症候群		1(1%)										
	錯感覚												
	睡眠の質低下								1(1%)				
	知覚過敏			1(1%)									
	脳梗塞												
	片頭痛												
	肋間神経痛												
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4(6%)						9(13%)				
	上気道の炎症		3(4%)						6(9%)				
	咽喉頭疼痛								1(1%)				
	咳嗽		1(1%)						2(3%)				
	鼻漏		1(1%)										
	アレルギー性咳嗽												
	アレルギー性鼻炎								1(1%)				
	咽頭不快感												
	睡眠時無呼吸症候群		1(1%)										
	肺気腫												
	発声障害												
	鼻閉												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_1
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=72)						0.05mg (N=70)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
筋骨格系および結合組織障害			10(14%)		1(1%)				7(10%)				
	背部痛		4(6%)						2(3%)				
	関節痛		2(3%)						2(3%)				
	骨関節炎		1(1%)						2(3%)				
	関節炎		1(1%)						1(1%)				
	側腹部痛		1(1%)										
	顎関節症候群		1(1%)										
	滑膜炎								1(1%)				
	関節腫脹												
	筋骨格硬直								1(1%)				
	筋骨格不快感								1(1%)				
	筋痛												
	筋力低下												
	筋痙縮		1(1%)										
	頚部痛												
	肩回旋筋腱板症候群				1(1%)								
	骨粗鬆症		1(1%)										
	四肢痛												
	腱鞘炎												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_1
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=72)						0.05mg (N=70)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
皮膚および皮下組織障害			6(8%)						5(7%)		1(1%)		
	湿疹		3(4%)										
	発疹								2(3%)		1(1%)		
	接触性皮膚炎		1(1%)										
	皮膚炎								1(1%)				
	痒疹								2(3%)				
	ざ瘡												
	そう痒症												
	過角化												
	乾皮症		1(1%)										
	丘疹		1(1%)										
	紅斑												
	全身性そう痒症												
	爪破損												
	皮脂欠乏性湿疹		1(1%)										
	皮膚乾燥												
	老人性そう痒症												
	蕁麻疹												
全身障害および投与局所様態		2(3%)	5(7%)			1(1%)			5(7%)	1(1%)			
	倦怠感	1(1%)	2(3%)						3(4%)	1(1%)			
	口渇	1(1%)							1(1%)				
	胸痛												
	熱感					1(1%)			1(1%)				
	発熱		1(1%)										
	浮腫								1(1%)				
	末梢性浮腫		1(1%)										
	異常感												
	胸部不快感								1(1%)				
	疲労		1(1%)										
	冷感								1(1%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_1
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=72)						0.05mg (N=70)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
生殖系および乳房障害		2(3%)						1(1%)	1(1%)	1(1%)			
	勃起不全	1(1%)						1(1%)		1(1%)			
	射精障害												
	陰嚢血瘤												
	女性化乳房												
	精巣痛								1(1%)				
	前立腺炎												
	乳頭痛	1(1%)											
	乳房硬結												
	包皮炎												
傷害、中毒および処置合併症		1(1%)	3(4%)				1(1%)		2(3%)		1(1%)		
	関節捻挫		2(3%)										
	節足動物刺傷												
	アルコール中毒	1(1%)											
	眼の擦過傷		1(1%)										
	筋断裂								1(1%)				
	挫傷								1(1%)				
	擦過傷												
	凍瘡												
	背部損傷												
	皮下血腫												
	肋骨骨折										1(1%)		
	靱帯断裂						1(1%)						

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_1
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=72)						0.05mg (N=70)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
精神障害			2(3%)		1(1%)		1(1%)		3(4%)				
	リビドー減退												
	不眠症		1(1%)						2(3%)				
	うつ病												
	ストレス				1(1%)								
	神経過敏						1(1%)						
	不安障害								1(1%)				
	不快気分		1(1%)										
臨床検査		1(1%)	6(8%)						2(3%)		1(1%)		
	肝機能検査値異常										1(1%)		
	血中アルカリホスファターゼ増加		1(1%)						1(1%)				
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1(1%)										
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1(1%)										
	血圧低下		1(1%)										
	血中カリウム減少		1(1%)										
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1(1%)										
	血中尿素増加												
	精液量減少	1(1%)											
	尿中ブドウ糖陽性		1(1%)										
	白血球数増加								1(1%)				
腎および尿路障害			3(4%)		2(3%)				1(1%)				
	尿閉				2(3%)								
	排尿困難												
	頻尿		1(1%)										
	血尿								1(1%)				
	腎結石症		1(1%)										
	尿流量減少								1(1%)				
	夜間頻尿		1(1%)										

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_1
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=72)						0.05mg (N=70)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名 (PT)												
代謝および栄養障害			3(4%)						3(4%)		1(1%)		
	痛風		1(1%)						1(1%)				
	食欲減退		1(1%)										
	高カリウム血症								1(1%)				
	高尿酸血症		1(1%)										
	食欲不振												
	多飲症										1(1%)		
	耐糖能障害												
	電解質失調								1(1%)				
	糖尿病										1(1%)		
肝胆道系障害			1(1%)					1(1%)	1(1%)				
	肝機能異常		1(1%)					1(1%)	1(1%)				
	肝嚢胞												
	脂肪肝												
	胆嚢ポリープ												
眼障害			2(3%)						3(4%)				
	霧視												
	角膜びらん		1(1%)										
	眼出血								1(1%)				
	結膜炎		1(1%)										
	硝子体浮遊物								1(1%)				
	白内障								1(1%)				
耳および迷路障害									3(4%)				
	耳鳴								1(1%)				
	メニエール病								1(1%)				
	耳痛								1(1%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_1
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=72)						0.05mg (N=70)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
心臓障害			3(4%)						2(3%)				
	動悸		1(1%)						1(1%)				
	肥大型心筋症		1(1%)										
	頻脈		1(1%)										
	不整脈								1(1%)				
血液およびリンパ系障害			1(1%)										
	貧血		1(1%)										
	リンパ節炎												
血管障害			1(1%)										
	ほてり		1(1%)										
	起立性低血圧												
	高血圧												
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）							1(1%)						
	リンパ節転移												
	胃癌						1(1%)						
	肝転移						1(1%)						
	再発食道癌												
	脂漏性角化症												
	大腸癌												
外科および内科処置									1(1%)				
	抜歯								1(1%)				
免疫系障害									1(1%)				
	季節性アレルギー								1(1%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_2
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=71)						2.5mg (N=69)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
感染症および寄生虫症			17(24%)		2(3%)				20(29%)		2(3%)		
	鼻咽頭炎		16(23%)		2(3%)				15(22%)		1(1%)		
	中耳炎		1(1%)						1(1%)				
	咽頭炎								1(1%)				
	鼻炎										1(1%)		
	胃腸炎								1(1%)				
	齲歯												
	インフルエンザ												
	ウイルス性腸炎												
	感染性腸炎												
	帯状疱疹												
	毛包炎												
	感染性皮膚炎												
	気管支炎												
	気道感染								1(1%)				
	歯膿瘍												
	足部白癬								1(1%)				
	唾液腺炎								1(1%)				
	単純ヘルペス												
	爪囲炎												
	尿道炎												
	尿路感染								1(1%)				
	麦粒腫												
	副鼻腔炎												
	扁桃炎												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_2
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=71)						2.5mg (N=69)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
胃腸障害		1(1%)	14(20%)	1(1%)				1(1%)	19(28%)		2(3%)		
	下痢		7(10%)						9(13%)		1(1%)		
	便秘		5(7%)					1(1%)	2(3%)				
	胃不快感	1(1%)	1(1%)										
	上腹部痛		6(8%)										
	胃炎		2(3%)						1(1%)				
	消化不良								2(3%)				
	腹痛								1(1%)				
	悪心		1(1%)						1(1%)				
	歯痛								3(4%)				
	腹部不快感		2(3%)						1(1%)				
	腹部膨満			1(1%)					1(1%)				
	逆流性食道炎								1(1%)		1(1%)		
	結腸ポリープ												
	歯肉炎		1(1%)										
	痔核								1(1%)				
	嘔吐								2(3%)				
	歯周炎								1(1%)				
	腸炎												
	鼠径ヘルニア												
	胃ポリープ												
	胃酸過多												
	下腹部痛												
	口内炎								1(1%)				
	十二指腸潰瘍												
	腸管閉塞												
	腹部圧痛												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_2
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=71)						2.5mg (N=69)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
神経系障害			11(15%)						7(10%)	1(1%)	3(4%)		
	浮動性めまい		4(6%)						3(4%)	1(1%)	1(1%)		
	頭痛		2(3%)						2(3%)		1(1%)		
	感覚鈍麻								2(3%)		1(1%)		
	体位性めまい		2(3%)										
	傾眠												
	頚腕症候群												
	錯感覚		1(1%)										
	睡眠の質低下												
	知覚過敏												
	脳梗塞		1(1%)										
	片頭痛								1(1%)				
	肋間神経痛		1(1%)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害			12(17%)		2(3%)			1(1%)	6(9%)		1(1%)		
	上気道の炎症		6(8%)						5(7%)				
	咽喉頭疼痛		1(1%)		1(1%)				1(1%)		1(1%)		
	咳嗽		1(1%)		1(1%)								
	鼻漏		3(4%)										
	アレルギー性咳嗽								1(1%)				
	アレルギー性鼻炎												
	咽頭不快感		1(1%)										
	睡眠時無呼吸症候群												
	肺気腫		1(1%)										
	発声障害							1(1%)					
	鼻閉								1(1%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_2
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=71)						2.5mg (N=69)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
筋骨格系および結合組織障害			6(8%)		1(1%)				4(6%)				
	背部痛		2(3%)		1(1%)				1(1%)				
	関節痛								1(1%)				
	骨関節炎												
	関節炎												
	側腹部痛								1(1%)				
	顎関節症候群												
	滑膜炎												
	関節腫脹		1(1%)										
	筋骨格硬直												
	筋骨格不快感												
	筋痛		1(1%)										
	筋力低下		1(1%)										
	筋痙縮												
	頚部痛				1(1%)								
	肩回旋筋腱板症候群												
	骨粗鬆症												
	四肢痛								1(1%)				
	腱鞘炎		1(1%)										

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_2
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=71)						2.5mg (N=69)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
皮膚および皮下組織障害			6(8%)		1(1%)			1(1%)	7(10%)		1(1%)		
	湿疹		1(1%)		1(1%)				2(3%)				
	発疹								2(3%)				
	接触性皮膚炎		1(1%)						1(1%)				
	皮膚炎										1(1%)		
	痒疹												
	ざ瘡								1(1%)				
	そう痒症		1(1%)										
	過角化		1(1%)										
	乾皮症												
	丘疹												
	紅斑		1(1%)										
	全身性そう痒症										1(1%)		
	爪破損								1(1%)				
	皮脂欠乏性湿疹												
	皮膚乾燥		1(1%)										
	老人性そう痒症								1(1%)				
	蕁麻疹							1(1%)					
全身障害および投与局所様態			8(11%)						5(7%)				
	倦怠感		2(3%)						2(3%)				
	口渇								2(3%)				
	胸痛		3(4%)										
	熱感		1(1%)										
	発熱								1(1%)				
	浮腫		1(1%)										
	末梢性浮腫		1(1%)										
	異常感		1(1%)										
	胸部不快感												
	疲労												
	冷感												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_2
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=71)						2.5mg (N=69)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
生殖系および乳房障害		2(3%)	4(6%)	2(3%)	1(1%)	1(1%)		4(6%)	1(1%)				
	勃起不全	1(1%)	2(3%)			1(1%)		3(4%)	1(1%)				
	射精障害			2(3%)									
	陰嚢血瘤				1(1%)								
	女性化乳房							1(1%)					
	精巣痛												
	前立腺炎		1(1%)										
	乳頭痛												
	乳房硬結	1(1%)											
	包皮炎		1(1%)										
傷害、中毒および処置合併症			2(3%)						5(7%)				
	関節捻挫		1(1%)										
	節足動物刺傷								2(3%)				
	アルコール中毒												
	眼の擦過傷												
	筋断裂												
	挫傷												
	擦過傷								1(1%)				
	凍瘡								1(1%)				
	背部損傷		1(1%)										
	皮下血腫								1(1%)				
	肋骨骨折												
	靭帯断裂												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_2
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=71)						2.5mg (N=69)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
精神障害		3(4%)	1(1%)					1(1%)	1(1%)				
	リビドー減退	3(4%)						1(1%)					
	不眠症		1(1%)										
	うつ病								1(1%)				
	ストレス												
	神経過敏												
	不安障害												
	不快気分												
臨床検査		1(1%)							2(3%)				
	肝機能検査値異常	1(1%)							1(1%)				
	血中アルカリホスファターゼ増加												
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加												
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加												
	血圧低下												
	血中カリウム減少												
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加												
	血中尿素増加								1(1%)				
	精液量減少												
	尿中ブドウ糖陽性												
	白血球数増加												
腎および尿路障害			1(1%)		1(1%)				3(4%)				
	尿閉				1(1%)								
	排尿困難		1(1%)						2(3%)				
	頻尿								1(1%)				
	血尿												
	腎結石症												
	尿流量減少												
	夜間頻尿												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_2
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=71)						2.5mg (N=69)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
代謝および栄養障害			3(4%)						1(1%)				
	痛風								1(1%)				
	食欲減退		1(1%)										
	高カリウム血症												
	高尿酸血症												
	食欲不振		1(1%)										
	多飲症												
	耐糖能障害		1(1%)										
	電解質失調												
	糖尿病												
肝胆道系障害		1(1%)	2(3%)						2(3%)	1(1%)			
	肝機能異常	1(1%)	2(3%)						1(1%)	1(1%)			
	肝嚢胞								1(1%)				
	脂肪肝								1(1%)				
	胆嚢ポリープ								1(1%)				
眼障害			2(3%)										
	霧視		2(3%)										
	角膜びらん												
	眼出血												
	結膜炎												
	硝子体浮遊物												
	白内障												
耳および迷路障害									1(1%)		1(1%)		
	耳鳴								1(1%)		1(1%)		
	メニエール病												
	耳痛												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 17_2
重症度・因果関係別の有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=71)						2.5mg (N=69)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
心臓障害													
	動悸												
	肥大型心筋症												
	頻脈												
	不整脈												
血液およびリンパ系障害			1(1%)						2(3%)				
	貧血								2(3%)				
	リンパ節炎		1(1%)										
血管障害		1(1%)	2(3%)										
	ほてり	1(1%)											
	起立性低血圧		1(1%)										
	高血圧		1(1%)										
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1(1%)						1(1%)		1(1%)		1(1%)
	リンパ節転移								1(1%)				
	胃癌												
	肝転移												
	再発食道癌										1(1%)		
	脂漏性角化症		1(1%)										
	大腸癌												1(1%)
外科および内科処置													
	抜歯												
免疫系障害													
	季節性アレルギー												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_1
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=31)						0.05mg (N=38)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
感染症および寄生虫症			14(45%)		1(3%)				20(53%)		3(8%)		
	鼻咽頭炎		10(32%)						13(34%)				
	咽頭炎		1(3%)						1(3%)		1(3%)		
	中耳炎								1(3%)				
	齲歯												
	鼻炎		1(3%)										
	慢性気管支炎								1(3%)				
	毛包炎								2(5%)				
	C型肝炎												
	インフルエンザ										1(3%)		
	ウイルス性腸炎								1(3%)				
	トリコフィトン感染								1(3%)				
	胃腸炎												
	気道感染												
	細菌尿												
	歯膿瘍		1(3%)										
	足部白癬								1(3%)				
	唾液腺炎												
	帯状疱疹										1(3%)		
	爪囲炎								1(3%)				
	尿道炎		1(3%)										
	尿路感染								1(3%)				
	膿痂疹		1(3%)										
	麦粒腫		1(3%)										
	皮下組織膿瘍				1(3%)								
	副鼻腔炎												
	慢性副鼻腔炎												
	膀胱炎								1(3%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_1
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=31)						0.05mg (N=38)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
胃腸障害		1(3%)	9(29%)		4(13%)		1(3%)		15(39%)		1(3%)		
	下痢		4(13%)		1(3%)				7(18%)				
	便秘		1(3%)										
	胃不快感				1(3%)				3(8%)				
	上腹部痛								2(5%)				
	歯痛		2(6%)						2(5%)				
	胃炎		1(3%)		1(3%)								
	歯肉炎		1(3%)		1(3%)				1(3%)				
	腹部不快感		1(3%)						1(3%)				
	腹部膨満		1(3%)						1(3%)				
	消化不良	1(3%)							1(3%)				
	腸炎		2(6%)										
	腹痛								2(5%)				
	嘔吐										1(3%)		
	悪心								1(3%)				
	歯周炎												
	痔核								1(3%)				
	メレナ												
	胃酸過多												
	胃潰瘍								1(3%)				
	逆流性食道炎												
	口内炎												
	出血性胃潰瘍						1(3%)						
	腹部圧痛		1(3%)										
	慢性膵炎												
	裂肛												
	鼠径ヘルニア		1(3%)		1(3%)								

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_1
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=31)						0.05mg (N=38)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
筋骨格系および結合組織障害			9(29%)		1(3%)				9(24%)				
	背部痛		3(10%)						4(11%)				
	関節痛		4(13%)						2(5%)				
	筋痛		1(3%)						1(3%)				
	頚部痛												
	骨関節炎								2(5%)				
	顎関節症候群		1(3%)										
	関節炎								1(3%)				
	関節腫脹												
	関節障害								1(3%)				
	筋筋膜炎								1(3%)				
	筋骨格系胸痛												
	筋骨格硬直								1(3%)				
	筋骨格不快感								1(3%)				
	筋痙縮		1(3%)										
	肩回旋筋腱板症候群				1(3%)								
	肩部痛												
	四肢痛												
	側腹部痛		1(3%)										
	腱鞘炎												
	尺径部痛												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_1
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=31)						0.05mg (N=38)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4(13%)		1(3%)				7(18%)		1(3%)		
	上気道の炎症		1(3%)						5(13%)				
	咽喉頭疼痛		1(3%)						1(3%)		1(3%)		
	咳嗽								2(5%)		1(3%)		
	鼻漏		1(3%)										
	発声障害				1(3%)								
	痰貯留		1(3%)										
	アレルギー性咳嗽												
	アレルギー性鼻炎												
	咽頭不快感												
	肺気腫												
	鼻茸												
	鼻閉												
皮膚および皮下組織障害			3(10%)						9(24%)		1(3%)		
	湿疹		2(6%)						4(11%)		1(3%)		
	発疹								3(8%)				
	接触性皮膚炎												
	そう痒症												
	痒疹								1(3%)				
	紅斑												
	寝汗								1(3%)				
	全身性そう痒症												
	爪破損												
	白斑症												
	皮脂欠乏性湿疹		1(3%)										
	皮膚びらん												
	皮膚炎												
	皮膚乾燥												
	冷汗												
	老人性そう痒症												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_1
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=31)						0.05mg (N=38)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
神経系障害		1(3%)	4(13%)		1(3%)				6(16%)		2(5%)		
	頭痛		1(3%)		1(3%)				4(11%)				
	浮動性めまい		3(10%)						1(3%)		1(3%)		
	感覚鈍麻		1(3%)										
	体位性めまい		1(3%)										
	意識消失										1(3%)		
	傾眠	1(3%)											
	頚腕症候群		1(3%)										
	坐骨神経痛												
	睡眠の質低下								1(3%)				
	知覚過敏												
	脳梗塞												
	片頭痛												
全身障害および投与局所様態		1(3%)	5(16%)		1(3%)				5(13%)				
	発熱		2(6%)		1(3%)				2(5%)				
	倦怠感								2(5%)				
	口渇	1(3%)	1(3%)						1(3%)				
	胸痛		1(3%)										
	熱感								1(3%)				
	浮腫								1(3%)				
	冷感								1(3%)				
	異常感												
	疲労		1(3%)										

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_1
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=31)						0.05mg (N=38)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
生殖系および乳房障害			1(3%)		1(3%)				1(3%)	1(3%)			
	勃起不全									1(3%)			
	前立腺炎		1(3%)		1(3%)				1(3%)				
	射精障害												
	女性化乳房												
	乳房痛												
	乳房不快感												
	包皮炎												
傷害、中毒および処置合併症		1(3%)	2(6%)				1(3%)		4(11%)				
	関節捻挫		2(6%)						1(3%)				
	節足動物刺傷												
	アルコール中毒	1(3%)											
	外耳道損傷								1(3%)				
	挫傷								1(3%)				
	擦過傷								1(3%)				
	凍瘡												
	皮下血腫												
	靱帯断裂						1(3%)						
腎および尿路障害			4(13%)						2(5%)				
	排尿困難												
	血尿		1(3%)						1(3%)				
	腎結石症		1(3%)										
	排尿異常		1(3%)										
	尿道出血												
	尿路結石								1(3%)				
	頻尿		1(3%)										
	夜間頻尿		1(3%)										

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_1
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=31)						0.05mg (N=38)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
臨床検査		1(3%)	2(6%)					1(3%)	1(3%)				
	肝機能検査値異常												
	血中尿素増加							1(3%)					
	血中アルカリホスファターゼ増加												
	血中カリウム減少		1(3%)										
	血中乳酸脱水素酵素増加												
	精液量減少	1(3%)											
	尿中ブドウ糖陽性		1(3%)										
	尿中蛋白陽性												
	白血球数増加								1(3%)				
肝胆道系障害								1(3%)	3(8%)				
	肝機能異常							1(3%)	2(5%)				
	胆石症								1(3%)				
	胆嚢ポリープ												
	胆嚢障害												
代謝および栄養障害			3(10%)						1(3%)				
	高脂血症		1(3%)										
	食欲減退		1(3%)										
	痛風		1(3%)						1(3%)				
	食欲不振												
	耐糖能障害												
眼障害			1(3%)						4(11%)				
	結膜炎		1(3%)										
	白内障								1(3%)				
	眼充血								1(3%)				
	眼出血								1(3%)				
	硝子体浮遊物								1(3%)				
	複視												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_1
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=31)						0.05mg (N=38)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
血管障害			1(3%)						1(3%)				
	ほてり		1(3%)										
	高血圧								1(3%)				
	起立性低血圧												
精神障害													
	不眠症												
	リビドー減退												
心臓障害			1(3%)						2(5%)				
	動悸		1(3%)						1(3%)				
	心房細動												
	不整脈								1(3%)				
耳および迷路障害			1(3%)						1(3%)				
	耳鳴								1(3%)				
	片耳ろう		1(3%)										
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）													
	胃癌												
	肝転移												
	脂肪腫												
血液およびリンパ系障害													
	貧血												
免疫系障害									1(3%)				
	季節性アレルギー								1(3%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_2
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=49)						2.5mg (N=43)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
感染症および寄生虫症			26(53%)		1(2%)				25(58%)		1(2%)		
	鼻咽頭炎		24(49%)		1(2%)				21(49%)				
	咽頭炎		1(2%)						2(5%)				
	中耳炎								2(5%)				
	齲歯		2(4%)						1(2%)				
	鼻炎										1(2%)		
	慢性気管支炎								1(2%)				
	毛包炎												
	Ｃ型肝炎								1(2%)				
	インフルエンザ												
	ウイルス性腸炎												
	トリコフィトン感染												
	胃腸炎		1(2%)										
	気道感染								1(2%)				
	細菌尿								1(2%)				
	歯膿瘍												
	足部白癬												
	唾液腺炎								1(2%)				
	帯状疱疹												
	爪囲炎												
	尿道炎												
	尿路感染												
	膿痂疹												
	麦粒腫												
	皮下組織膿瘍												
	副鼻腔炎								1(2%)				
	慢性副鼻腔炎								1(2%)				
	膀胱炎												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_2
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=49)						2.5mg (N=43)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
胃腸障害		1(2%)	11(22%)					1(2%)	14(33%)				
	下痢		5(10%)						3(7%)				
	便秘		3(6%)					1(2%)	2(5%)				
	胃不快感	1(2%)							1(2%)				
	上腹部痛		2(4%)						2(5%)				
	歯痛								1(2%)				
	胃炎		1(2%)						1(2%)				
	歯肉炎		1(2%)										
	腹部不快感		1(2%)						1(2%)				
	腹部膨満		1(2%)						1(2%)				
	消化不良								1(2%)				
	腸炎								1(2%)				
	腹痛		1(2%)										
	嘔吐		1(2%)						1(2%)				
	悪心								1(2%)				
	歯周炎		1(2%)						1(2%)				
	痔核		1(2%)										
	メレナ								1(2%)				
	胃酸過多								1(2%)				
	胃潰瘍												
	逆流性食道炎								1(2%)				
	口内炎								1(2%)				
	出血性胃潰瘍												
	腹部圧痛												
	慢性膵炎								1(2%)				
	裂肛								1(2%)				
	鼠径ヘルニア												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_2
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=49)						2.5mg (N=43)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
筋骨格系および結合組織障害			11(22%)						7(16%)				
	背部痛		5(10%)						3(7%)				
	関節痛		2(4%)										
	筋痛												
	頚部痛		1(2%)						1(2%)				
	骨関節炎												
	顎関節症候群												
	関節炎												
	関節腫脹		1(2%)										
	関節障害												
	筋筋膜炎												
	筋骨格系胸痛								1(2%)				
	筋骨格硬直												
	筋骨格不快感												
	筋痙縮												
	肩回旋筋腱板症候群												
	肩部痛								1(2%)				
	四肢痛								1(2%)				
	側腹部痛												
	腱鞘炎		1(2%)										
	鼡径部痛		1(2%)										

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_2
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=49)						2.5mg (N=43)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
呼吸器、胸郭および縦隔障害			12(24%)		2(4%)			1(2%)	10(23%)				
	上気道の炎症		8(16%)		1(2%)				6(14%)				
	咽喉頭疼痛								2(5%)				
	咳嗽								1(2%)				
	鼻漏		1(2%)						2(5%)				
	発声障害							1(2%)					
	痰貯留		1(2%)										
	アレルギー性咳嗽								1(2%)				
	アレルギー性鼻炎		1(2%)										
	咽頭不快感		1(2%)										
	肺気腫		1(2%)										
	鼻茸				1(2%)								
	鼻閉								1(2%)				
皮膚および皮下組織障害			11(22%)		1(2%)				9(21%)		1(2%)		
	湿疹		2(4%)		1(2%)				4(9%)				
	発疹								2(5%)				
	接触性皮膚炎		2(4%)						1(2%)				
	そう痒症		2(4%)										
	痒疹		1(2%)										
	紅斑		1(2%)										
	寝汗												
	全身性そう痒症										1(2%)		
	爪破損								1(2%)				
	白斑症		1(2%)										
	皮脂欠乏性湿疹												
	皮膚びらん		1(2%)										
	皮膚炎										1(2%)		
	皮膚乾燥		1(2%)										
	冷汗		1(2%)										
	老人性そう痒症								1(2%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_2
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=49)						2.5mg (N=43)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
神経系障害		12(24%)						7(16%)		1(2%)			
	頭痛	3(6%)						3(7%)					
	浮動性めまい	5(10%)						2(5%)		1(2%)			
	感覚鈍麻							2(5%)					
	体位性めまい	2(4%)											
	意識消失												
	傾眠												
	頚腕症候群												
	坐骨神経痛	1(2%)											
	睡眠の質低下												
	知覚過敏	1(2%)											
	脳梗塞	1(2%)											
	片頭痛							1(2%)					
全身障害および投与局所様態		8(16%)						6(14%)					
	発熱							3(7%)					
	倦怠感	2(4%)						2(5%)					
	口渇							3(7%)					
	胸痛	3(6%)											
	熱感	1(2%)											
	浮腫	1(2%)											
	冷感	1(2%)											
	異常感	1(2%)											
	疲労												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_2
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=49)						2.5mg (N=43)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
生殖系および乳房障害		3(6%)	2(4%)	1(2%)				5(12%)	1(2%)				
	勃起不全	1(2%)	1(2%)					3(7%)	1(2%)				
	前立腺炎												
	射精障害	1(2%)		1(2%)									
	女性化乳房	1(2%)											
	乳房痛							1(2%)					
	乳房不快感							1(2%)					
	包皮炎		1(2%)										
傷害、中毒および処置合併症									5(12%)				
	関節捻挫								1(2%)				
	節足動物刺傷								2(5%)				
	アルコール中毒												
	外耳道損傷												
	挫傷												
	擦過傷												
	凍瘡								1(2%)				
	皮下血腫								1(2%)				
	靭帯断裂												
腎および尿路障害			3(6%)						3(7%)				
	排尿困難		1(2%)						2(5%)				
	血尿												
	腎結石症								1(2%)				
	排尿異常		1(2%)										
	尿道出血		1(2%)										
	尿路結石												
	頻尿												
	夜間頻尿												

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_2
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=49)						2.5mg (N=43)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
臨床検査			3(6%)					1(2%)	2(5%)				
	肝機能検査値異常		1(2%)						1(2%)				
	血中尿素増加								1(2%)				
	血中アルカリホスファターゼ増加		1(2%)										
	血中カリウム減少												
	血中乳酸脱水素酵素増加							1(2%)					
	精液量減少												
	尿中ブドウ糖陽性												
	尿中蛋白陽性		1(2%)										
	白血球数増加												
肝胆道系障害		2(4%)							3(7%)				
	肝機能異常	2(4%)							1(2%)				
	胆石症												
	胆嚢ポリープ								1(2%)				
	胆嚢障害								1(2%)				
代謝および栄養障害			3(6%)		1(2%)				1(2%)				
	高脂血症				1(2%)				1(2%)				
	食欲減退		1(2%)										
	痛風												
	食欲不振		1(2%)										
	耐糖能障害		1(2%)										
眼障害			1(2%)						1(2%)				
	結膜炎		1(2%)										
	白内障		1(2%)										
	眼充血												
	眼出血												
	硝子体浮遊物												
	複視								1(2%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 18_2
重症度・因果関係別の有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)
Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		0.5mg (N=49)						2.5mg (N=43)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
血管障害			2(4%)						1(2%)				
	ほてり								1(2%)				
	高血圧		1(2%)										
	起立性低血圧		1(2%)										
精神障害		2(4%)	2(4%)						1(2%)				
	不眠症		2(4%)						1(2%)				
	リビドー減退	2(4%)											
心臓障害									1(2%)				
	動悸												
	心房細動								1(2%)				
	不整脈												
耳および迷路障害								1(2%)					
	耳鳴							1(2%)					
	片耳ろう												
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						1(2%)			1(2%)		1(2%)		
	胃癌					1(2%)					1(2%)		
	肝転移					1(2%)							
	脂肪腫								1(2%)				
血液およびリンパ系障害			1(2%)						1(2%)				
	貧血		1(2%)						1(2%)				
免疫系障害									1(2%)				
	季節性アレルギー								1(2%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
感染症および寄生虫症		111(60%)		2(1%)				98(51%)		9(5%)			
	鼻咽頭炎	78(42%)		1(<1%)				78(40%)		2(1%)			
	齲歯	6(3%)		1(<1%)				7(4%)		1(<1%)			
	咽頭炎	7(4%)						6(3%)					
	鼻炎	7(4%)						3(2%)					
	帯状疱疹	4(2%)						5(3%)					
	急性気管支炎	4(2%)						3(2%)					
	胃腸炎	2(1%)						3(2%)		1(<1%)			
	中耳炎	3(2%)						3(2%)					
	膀胱炎	1(<1%)						5(3%)					
	気管支炎	2(1%)						3(2%)					
	足部白癬	3(2%)						2(1%)					
	毛包炎	1(<1%)						3(2%)					
	インフルエンザ	2(1%)						1(<1%)					
	単純ヘルペス	1(<1%)								2(1%)			
	肺炎	2(1%)								1(<1%)			
	白癬感染	1(<1%)						2(1%)					
	麦粒腫	2(1%)						1(<1%)					

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
	せつ								2(1%)				
	外耳炎								2(1%)				
	歯肉感染		1(<1%)						1(<1%)				
	副鼻腔炎		2(1%)										
	慢性副鼻腔炎		1(<1%)						1(<1%)				
	ウイルス性胃炎		1(<1%)										
	ウイルス性胃腸炎								1(<1%)				
	ウイルス性腸炎										1(<1%)		
	ヘリコバクター感染								1(<1%)				
	胃腸感染		1(<1%)										
	化膿		1(<1%)										
	喉頭炎								1(<1%)				
	甲状腺膿瘍		1(<1%)										
	四肢膿瘍		1(<1%)										
	水痘								1(<1%)				
	尖圭コンジローム		1(<1%)										
	蓄膿								1(<1%)				
	爪白癬								1(<1%)				
	尿道炎		1(<1%)										
	尿路感染										1(<1%)		
	皮下組織膿瘍								1(<1%)				
	慢性気管支炎								1(<1%)				
	扁桃炎		1(<1%)										

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
胃腸障害		4(2%)	58(32%)	1(<1%)	8(4%)				77(40%)	1(<1%)	1(<1%)		1(<1%)
	下痢		16(9%)						19(10%)				
	便秘		11(6%)		1(<1%)				13(7%)				
	胃炎		2(1%)		2(1%)				10(5%)				
	胃不快感	2(1%)	2(1%)	1(<1%)	1(<1%)				8(4%)				
	腹痛		8(4%)						6(3%)				
	悪心	1(<1%)	4(2%)						5(3%)	1(<1%)			
	歯肉炎		6(3%)						5(3%)				
	消化不良	1(<1%)	7(4%)						3(2%)				
	上腹部痛		3(2%)						8(4%)				
	結腸ポリープ		3(2%)		1(<1%)				6(3%)				
	口内炎		3(2%)						7(4%)				
	歯痛		4(2%)						6(3%)				
	下腹部痛		6(3%)						3(2%)				
	嘔吐		3(2%)						3(2%)				
	腹部膨満								5(3%)				
	痔核		2(1%)		1(<1%)				1(<1%)				
	腸炎		2(1%)		1(<1%)								1(<1%)
	腹部不快感		1(<1%)						3(2%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
	萎縮性胃炎		2(1%)						1(<1%)				
	逆流性食道炎		1(<1%)						2(1%)				
	歯周炎		1(<1%)						2(1%)				
	痔出血		1(<1%)						2(1%)				
	胃潰瘍				2(1%)								
	血便排泄		1(<1%)						1(<1%)				
	口唇炎		2(1%)										
	歯周病		1(<1%)						1(<1%)				
	肛門周囲痛		1(<1%)						1(<1%)				
	鼠径ヘルニア		1(<1%)		1(<1%)								
	鼓腸								1(<1%)				
	口の感覚鈍麻		1(<1%)										
	歯不快感		1(<1%)										
	心窩部不快感	1(<1%)											
	舌障害								1(<1%)				
	舌痛								1(<1%)				
	大腸炎								1(<1%)				
	腸管閉塞										1(<1%)		
	裂肛								1(<1%)				
	嚥下痛								1(<1%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
筋骨格系および結合組織障害		34(18%)				1(<1%)		38(20%)		5(3%)			
	背部痛	14(8%)						12(6%)					
	関節痛	6(3%)						10(5%)					
	四肢痛	4(2%)						6(3%)					
	筋骨格硬直	5(3%)						3(2%)					
	肩部痛	2(1%)						3(2%)		1(<1%)			
	頚部痛	2(1%)						3(2%)					
	関節周囲炎							2(1%)		1(<1%)			
	筋痛	1(<1%)						2(1%)					
	筋痙縮	2(1%)						1(<1%)					
	関節炎	1(<1%)						1(<1%)					
	狭窄性腱鞘炎							1(<1%)		1(<1%)			
	腰部脊椎管狭窄					1(<1%)				1(<1%)			
	骨関節炎	1(<1%)						1(<1%)					
	椎間板突出	1(<1%)								1(<1%)			
	腱鞘炎	2(1%)											
	ガングリオン							1(<1%)					
	顎痛	1(<1%)											
	滑膜炎									1(<1%)			
	関節滲出液	1(<1%)											
	筋骨格痛									1(<1%)			
	結節性変形性関節炎							1(<1%)					
	肩回旋筋腱板症候群							1(<1%)					
	骨粗鬆症							1(<1%)					
	脊柱管狭窄症							1(<1%)					
	脱力発作	1(<1%)											
	変形性脊椎炎	1(<1%)											

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1(<1%)	23(13%)						37(19%)				
	上気道の炎症		14(8%)						19(10%)				
	咽喉頭疼痛		3(2%)						6(3%)				
	咳嗽		1(<1%)						6(3%)				
	鼻漏		2(1%)						3(2%)				
	アレルギー性鼻炎								3(2%)				
	発声障害		1(<1%)						2(1%)				
	鼻閉		2(1%)						1(<1%)				
	呼吸困難	1(<1%)							1(<1%)				
	湿性咳嗽		1(<1%)						1(<1%)				
	鼻出血								2(1%)				
	しゃっくり		1(<1%)										
	咽頭不快感		1(<1%)										
	過換気								1(<1%)				
	喘息								1(<1%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
皮膚および皮下組織障害			24(13%)	1(<1%)	1(<1%)				27(14%)				
	湿疹		8(4%)						14(7%)				
	そう痒症		5(3%)						5(3%)				
	皮膚炎		3(2%)						2(1%)				
	接触性皮膚炎		1(<1%)						3(2%)				
	発疹			1(<1%)	1(<1%)				2(1%)				
	蕁麻疹		3(2%)						1(<1%)				
	過角化		2(1%)										
	ざ瘡		1(<1%)										
	アレルギー性皮膚炎		1(<1%)										
	乾皮症								1(<1%)				
	丘疹		1(<1%)										
	光線性皮膚症								1(<1%)				
	全身性そう痒症		1(<1%)										
	皮膚の炎症								1(<1%)				
	皮膚乾燥		1(<1%)										
	皮膚疼痛		1(<1%)										
	慢性蕁麻疹								1(<1%)				
	薬疹								1(<1%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
神経系障害		22(12%)		2(1%)				25(13%)		2(1%)	2(1%)		
	頭痛	11(6%)						8(4%)					
	浮動性めまい	4(2%)		1(<1%)				6(3%)		2(1%)			
	感覚鈍麻	1(<1%)						4(2%)					
	脳梗塞	1(<1%)		1(<1%)							1(<1%)		
	体位性めまい	1(<1%)						1(<1%)					
	アルツハイマー型認知症										1(<1%)		
	パーキンソニズム							1(<1%)					
	概日リズム睡眠障害							1(<1%)					
	企図振戦	1(<1%)											
	緊張性頭痛	1(<1%)											
	坐骨神経痛							1(<1%)					
	錯感覚							1(<1%)					
	三叉神経痛	1(<1%)											
	声帯麻痺							1(<1%)					
	全健忘							1(<1%)					
	頭部不快感	1(<1%)											
	脳血栓							1(<1%)					
	片頭痛	1(<1%)											
	末梢性ニューロパシー	1(<1%)											
	味覚異常	1(<1%)											
	肋間神経痛	1(<1%)											

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
臨床検査		2(1%)	19(10%)		1(<1%)			2(1%)	26(13%)				
	血中アルカリホスファターゼ増加		2(1%)						5(3%)				
	白血球数増加		4(2%)						3(2%)				
	肝機能検査値異常	1(<1%)	2(1%)					1(<1%)	2(1%)				
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		3(2%)						2(1%)				
	尿中ブドウ糖陽性		1(<1%)						4(2%)				
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		3(2%)										
	血中ビリルビン増加		3(2%)										
	リンパ球数減少								2(1%)				
	血圧上昇								2(1%)				
	血小板数減少								2(1%)				
	血中乳酸脱水素酵素増加							1(<1%)	1(<1%)				
	好酸球数増加	1(<1%)							1(<1%)				
	尿中白血球陽性								2(1%)				
	尿沈渣異常		1(<1%)						1(<1%)				
	白血球数減少		1(<1%)						1(<1%)				
	ヘモグロビン減少				1(<1%)								
	血圧低下		1(<1%)										
	血小板数増加		1(<1%)										
	血中尿素増加								1(<1%)				
	好中球数増加								1(<1%)				
	最低血圧上昇								1(<1%)				
	腎機能検査異常								1(<1%)				
	潜血陽性								1(<1%)				
	体重減少		1(<1%)										
	尿中血陽性		1(<1%)										
	尿中細菌検出								1(<1%)				
	尿中蛋白陽性								1(<1%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
眼障害			12(7%)						19(10%)		2(1%)		
	結膜炎		5(3%)						2(1%)				
	白内障		2(1%)						4(2%)				
	緑内障		2(1%)						3(2%)				
	アレルギー性結膜炎		1(<1%)						1(<1%)				
	眼脂		1(<1%)						1(<1%)				
	眼瞼浮腫		1(<1%)						1(<1%)				
	網膜裂孔								1(<1%)		1(<1%)		
	暗点								1(<1%)				
	黄斑変性										1(<1%)		
	眼の炎症								1(<1%)				
	眼乾燥								1(<1%)				
	眼瞼炎								1(<1%)				
	眼瞼下垂								1(<1%)				
	強膜炎								1(<1%)				
	結膜出血		1(<1%)										
	後嚢部混濁								1(<1%)				
	霧視		1(<1%)										
	網膜出血								1(<1%)				
	網膜障害		1(<1%)										
	網膜静脈閉塞								1(<1%)				
	翼状片								1(<1%)				
	睫毛乱生								1(<1%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
傷害、中毒および処置合併症			12(7%)		2(1%)				20(10%)				
	挫傷		4(2%)						4(2%)				
	節足動物刺傷		1(<1%)						6(3%)				
	創傷		1(<1%)						3(2%)				
	擦過傷		2(1%)						1(<1%)				
	関節捻挫		2(1%)										
	背部損傷		1(<1%)						1(<1%)				
	皮膚裂傷		1(<1%)						1(<1%)				
	靭帯損傷		1(<1%)						1(<1%)				
	急性高山病				1(<1%)								
	頚部損傷		1(<1%)										
	骨格損傷		1(<1%)										
	耳部損傷								1(<1%)				
	手骨折								1(<1%)				
	処置後合併症								1(<1%)				
	足骨折								1(<1%)				
	損傷								1(<1%)				
	凍瘡								1(<1%)				
	肋骨骨折				1(<1%)								

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
生殖系および乳房障害		2(1%)	10(5%)		2(1%)			5(3%)	8(4%)	1(<1%)	1(<1%)		
	前立腺炎		6(3%)		2(1%)				2(1%)				
	勃起不全	1(<1%)	1(<1%)					3(2%)		1(<1%)			
	血精液症		1(<1%)						3(2%)				
	陰部そう痒症								2(1%)				
	逆行性射精症		2(1%)										
	射精障害		1(<1%)					1(<1%)					
	女性化乳房	1(<1%)						1(<1%)					
	精巣上体炎								1(<1%)		1(<1%)		
	陰茎痛								1(<1%)				
	会陰痛								1(<1%)				
	前立腺痛		1(<1%)										
	乳頭痛							1(<1%)					
全身障害および投与局所様態			10(5%)						13(7%)				
	倦怠感		4(2%)						4(2%)				
	口渇		2(1%)						1(<1%)				
	発熱		2(1%)						1(<1%)				
	胸痛		1(<1%)						1(<1%)				
	胸部不快感								2(1%)				
	末梢性浮腫								2(1%)				
	圧痛								1(<1%)				
	浮腫								1(<1%)				
	末梢冷感		1(<1%)										
	冷感		1(<1%)										
	疼痛								1(<1%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
血管障害			8(4%)		2(1%)			1(<1%)	6(3%)		2(1%)		
	高血圧		5(3%)		1(<1%)			1(<1%)	3(2%)		1(<1%)		
	ほてり		1(<1%)						1(<1%)				
	起立性低血圧								1(<1%)				
	血管障害		1(<1%)										
	顕微鏡的多発血管炎				1(<1%)								
	充血								1(<1%)				
	大動脈解離										1(<1%)		
	動脈硬化症		1(<1%)										
腎および尿路障害			5(3%)		3(2%)				10(5%)				
	尿閉		2(1%)		3(2%)				1(<1%)				
	血尿		1(<1%)						2(1%)				
	排尿困難		1(<1%)						2(1%)				
	尿管結石								2(1%)				
	頻尿		1(<1%)						1(<1%)				
	腎結石症		1(<1%)										
	尿異常								1(<1%)				
	尿道障害								1(<1%)				

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
心臓障害			8(4%)						6(3%)		1(<1%)		1(<1%)
	動悸		3(2%)						2(1%)				
	不整脈		2(1%)						1(<1%)		1(<1%)		
	上室性期外収縮		2(1%)						1(<1%)				
	プリンツメタル狭心症								1(<1%)				
	右脚ブロック		1(<1%)										
	冠動脈狭窄		1(<1%)										
	急性心筋梗塞												1(<1%)
	心室性期外収縮								1(<1%)				
	肥大型心筋症								1(<1%)				
代謝および栄養障害			4(2%)		1(<1%)				10(5%)				
	糖尿病		3(2%)		1(<1%)				5(3%)				
	高脂血症		1(<1%)						3(2%)				
	痛風								2(1%)				
	食欲不振								1(<1%)				
	低アルブミン血症								1(<1%)				
耳および迷路障害			4(2%)						6(3%)				
	耳鳴								5(3%)				
	耳痛		1(<1%)						1(<1%)				
	メニエール病		1(<1%)										
	回転性めまい		1(<1%)										
	乗物酔い		1(<1%)										

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI105326
Population:Safety Population
Table 19
重症度・因果関係別の有害事象

Note: 同じ対象者が複数の有害事象を発現し別々の集計カテゴリーに入る場合は、別々の対象者としてカウントする

治験薬群		Placebo (N=184)						0.5mg (N=193)					
重症度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
因果関係		あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
器官分類(SOC)	事象名(PT)												
良性、悪性および詳細不明の新生物					1(<1%)		1(<1%)		3(2%)		2(1%)		1(<1%)
（嚢胞およびポリープを含む）	胃癌				1(<1%)						1(<1%)		
	皮膚乳頭腫								2(1%)				
	陰茎新生物								1(<1%)				
	髄膜腫										1(<1%)		
	転移性リンパ節癌												1(<1%)
	膀胱癌						1(<1%)						
精神障害			4(2%)					2(1%)	1(<1%)				
	不眠症		3(2%)										
	リビドー減退							2(1%)					
	睡眠障害								1(<1%)				
	不安		1(<1%)										
肝胆道系障害			3(2%)								2(1%)		1(<1%)
	肝機能異常		1(<1%)								1(<1%)		
	脂肪肝		1(<1%)										
	胆管炎												1(<1%)
	胆石症										1(<1%)		
	胆嚢嚢胞		1(<1%)										
血液およびリンパ系障害			2(1%)						3(2%)				
	貧血		2(1%)						3(2%)				
免疫系障害			1(<1%)						3(2%)				
	季節性アレルギー		1(<1%)						3(2%)				
社会環境									1(<1%)				
	男性更年期								1(<1%)				
先天性、家族性および遺伝性障害			1(<1%)										
	陰嚢水腫		1(<1%)										
	脊椎すべり症		1(<1%)										

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 20
治験の中止に至った有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		9(13%)	3(4%)	3(4%)	7(10%)
神経系障害		2(3%)	1(1%)		2(3%)
	浮動性めまい	1(1%)			1(1%)
	感覚鈍麻				1(1%)
	知覚過敏	1(1%)			
	頭痛		1(1%)		
生殖系および乳房障害		1(1%)	1(1%)	2(3%)	1(1%)
	勃起不全	1(1%)	1(1%)	1(1%)	
	射精障害			1(1%)	
	女性化乳房				1(1%)
胃腸障害		2(3%)	1(1%)	1(1%)	
	悪心	1(1%)			
	胃炎		1(1%)		
	腸管閉塞	1(1%)			
	腹部膨満			1(1%)	
精神障害		3(4%)	1(1%)		
	ストレス	1(1%)			
	神経過敏	1(1%)			
	不安障害		1(1%)		
	不快気分	1(1%)			
全身障害および投与局所様態		3(4%)	1(1%)		
	倦怠感	2(3%)	1(1%)		
	熱感	1(1%)			
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1(1%)			2(3%)
	胃癌	1(1%)			
	再発食道癌				1(1%)
	大腸癌				1(1%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 20
治験の中止に至った有害事象(投与開始後[用量反応試験期＋フォローアップ期])

		Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		9(13%)	3(4%)	3(4%)	7(10%)
肝胆道系障害					1(1%)
	肝機能異常				1(1%)
耳および迷路障害			1(1%)		
	メニエール病		1(1%)		
心臓障害		1(1%)			
	肥大型心筋症	1(1%)			
腎および尿路障害		1(1%)			
	尿閉	1(1%)			
皮膚および皮下組織障害					1(1%)
	蕁麻疹				1(1%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 21
治験の中止に至った有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期)

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		1(3%)			3(7%)
胃腸障害		1(3%)			
	出血性胃潰瘍	1(3%)			
感染症および寄生虫症					1(2%)
	C型肝炎				1(2%)
心臓障害					1(2%)
	心房細動				1(2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					1(2%)
	胃癌				1(2%)

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 22
重篤な有害事象(投与開始後[治療期＋フォローアップ期])

		Placebo (N=72)	0.05 mg (N=70)	0.5 mg (N=71)	2.5 mg (N=69)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		4(6%)	2(3%)		2(3%)
胃腸障害		3(4%)	1(1%)		
	結腸ポリープ	1(1%)			
	腸炎	1(1%)			
	腸管閉塞	1(1%)			
	臍径ヘルニア		1(1%)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1(1%)			2(3%)
	リンパ節転移				1(1%)
	胃癌	1(1%)			
	肝転移	1(1%)			
	再発食道癌				1(1%)
	大腸癌				1(1%)
傷害、中毒および処置合併症		1(1%)			
	靱帯断裂	1(1%)			
代謝および栄養障害			1(1%)		
	糖尿病		1(1%)		

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 23
重篤な有害事象(52週間継続投与[用量反応試験期＋長期投与試験期]+フォローアップ期）

		Placebo (N=31)	0.05 mg (N=38)	0.5 mg (N=49)	2.5 mg (N=43)
器官分類(SOC)	事象名(PT)				
合計		4(13%)		2(4%)	1(2%)
胃腸障害		2(6%)			
	出血性胃潰瘍	1(3%)			
	鼠径ヘルニア	1(3%)			
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				1(2%)	1(2%)
	胃癌			1(2%)	1(2%)
	肝転移			1(2%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害				1(2%)	
	鼻茸			1(2%)	
傷害、中毒および処置合併症		1(3%)			
	靱帯断裂	1(3%)			
生殖系および乳房障害		1(3%)			
	前立腺炎	1(3%)			

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
血液およびリンパ系障害	貧血	血液およびリンパ系障害	貧血	貧血
血液およびリンパ系障害	リンパ節炎	血液およびリンパ系障害	リンパ節炎	そ径リンパ節炎
心臓障害	不整脈	心臓障害	不整脈	不整脈
心臓障害	肥大型心筋症	心臓障害	肥大型心筋症	肥大型心筋症
心臓障害	動悸	心臓障害	動悸	動悸
心臓障害	頻脈	心臓障害	頻脈	頻脈
耳および迷路障害	耳痛	耳および迷路障害	耳痛	耳痛
耳および迷路障害	メニエール病	耳および迷路障害	メニエール病	メニエル病悪化
耳および迷路障害	耳鳴	耳および迷路障害	耳鳴	耳鳴
耳および迷路障害	耳鳴	耳および迷路障害	耳鳴	耳鳴り
眼障害	白内障	眼障害	白内障	白内障
眼障害	結膜炎	眼障害	結膜炎	右結膜炎
眼障害	角膜びらん	傷害、中毒および処置合併症	角膜びらん	左眼角膜びらん
眼障害	眼出血	眼障害	眼出血	右眼球出血
眼障害	霧視	眼障害	霧視	眼のかすみ
眼障害	霧視	眼障害	霧視	目のかすみ
眼障害	硝子体浮遊物	眼障害	硝子体浮遊物	飛蚊症

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
胃腸障害	腹部不快感	胃腸障害	腹部不快感	右下腹部異和感
胃腸障害	腹部不快感	胃腸障害	腹部不快感	下腹部圧迫感
胃腸障害	腹部不快感	胃腸障害	腹部不快感	下腹部異和感
胃腸障害	腹部不快感	胃腸障害	腹部不快感	下腹部違和感
胃腸障害	腹部不快感	胃腸障害	腹部不快感	腹部不快
胃腸障害	腹部膨満	胃腸障害	腹部膨満	胃部膨満感
胃腸障害	腹部膨満	胃腸障害	腹部膨満	腹部膨満
胃腸障害	腹部膨満	胃腸障害	腹部膨満	腹部膨満感
胃腸障害	腹部膨満	胃腸障害	腹部膨満	腹満
胃腸障害	腹痛	胃腸障害	腹痛	腹痛
胃腸障害	下腹部痛	胃腸障害	下腹部痛	下腹痛
胃腸障害	上腹部痛	胃腸障害	上腹部痛	胃痛
胃腸障害	上腹部痛	胃腸障害	上腹部痛	胃部痛
胃腸障害	上腹部痛	胃腸障害	上腹部痛	胃部疼痛
胃腸障害	腹部圧痛	胃腸障害	腹部圧痛	右腹部圧痛
胃腸障害	結腸ポリープ	胃腸障害	結腸ポリープ	大腸ポリープ
胃腸障害	結腸ポリープ	胃腸障害	結腸ポリープ	大腸ポリープ（切除）
胃腸障害	便秘	胃腸障害	便秘	便秘
胃腸障害	便秘	胃腸障害	便秘	便秘症
胃腸障害	下痢	胃腸障害	下痢	下痢
胃腸障害	下痢	胃腸障害	下痢	下痢症
胃腸障害	下痢	胃腸障害	軟便	軟便
胃腸障害	十二指腸潰瘍	胃腸障害	十二指腸潰瘍	十二指腸潰瘍
胃腸障害	消化不良	胃腸障害	消化不良	胸やけ
胃腸障害	消化不良	胃腸障害	消化不良	胸やけ感
胃腸障害	腸炎	胃腸障害	腸炎	急性腸炎
胃腸障害	腸炎	胃腸障害	腸炎	腸炎疑い
胃腸障害	胃ポリープ	胃腸障害	胃ポリープ	胃ポリープ
胃腸障害	胃炎	胃腸障害	胃炎	胃炎
胃腸障害	胃炎	胃腸障害	胃炎	胃炎悪化
胃腸障害	胃炎	胃腸障害	胃炎	急性胃炎
胃腸障害	歯肉炎	胃腸障害	歯肉炎	歯肉炎
胃腸障害	痔核	胃腸障害	痔核	痔
胃腸障害	痔核	胃腸障害	痔核	痔疾の悪化

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
胃腸障害	胃酸過多	胃腸障害	胃酸過多	胃酸過多
胃腸障害	臍径ヘルニア	胃腸障害	臍径ヘルニア	右ソケイヘルニア
胃腸障害	臍径ヘルニア	胃腸障害	臍径ヘルニア	右ソ径ヘルニア
胃腸障害	腸管閉塞	胃腸障害	腸管閉塞	腸閉塞
胃腸障害	腸管閉塞	胃腸障害	腸管閉塞	腸閉塞（再発）
胃腸障害	悪心	胃腸障害	悪心	胃のむかつき
胃腸障害	悪心	胃腸障害	悪心	嘔気
胃腸障害	歯周炎	胃腸障害	歯周炎	歯槽膿漏
胃腸障害	逆流性食道炎	胃腸障害	逆流性食道炎	逆流性食道炎
胃腸障害	逆流性食道炎	胃腸障害	逆流性食道炎	逆流性食道炎の増悪
胃腸障害	胃不快感	胃腸障害	消化器不調	胃が重い
胃腸障害	胃不快感	胃腸障害	消化器不調	胃もたれ
胃腸障害	胃不快感	胃腸障害	胃不快感	胃部不快
胃腸障害	胃不快感	胃腸障害	胃不快感	胃部不快感
胃腸障害	口内炎	胃腸障害	口内炎	口内炎
胃腸障害	歯痛	胃腸障害	歯痛	歯根痛
胃腸障害	歯痛	胃腸障害	歯痛	歯痛
胃腸障害	嘔吐	胃腸障害	嘔吐	嘔吐

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
全身障害および投与局所様態	胸部不快感	全身障害および投与局所様態	胸部不快感	左胸腹部異和感
全身障害および投与局所様態	胸痛	全身障害および投与局所様態	胸痛	胸部痛
全身障害および投与局所様態	胸痛	全身障害および投与局所様態	胸痛	左胸部痛
全身障害および投与局所様態	疲労	全身障害および投与局所様態	疲労	下肢疲労
全身障害および投与局所様態	異常感	全身障害および投与局所様態	異常感	気分不良
全身障害および投与局所様態	冷感	全身障害および投与局所様態	冷感	寒気
全身障害および投与局所様態	熱感	全身障害および投与局所様態	熱感	頭部熱感
全身障害および投与局所様態	熱感	全身障害および投与局所様態	熱感	熱感
全身障害および投与局所様態	倦怠感	全身障害および投与局所様態	倦怠感	倦怠感
全身障害および投与局所様態	倦怠感	全身障害および投与局所様態	倦怠感	全身倦怠感
全身障害および投与局所様態	浮腫	全身障害および投与局所様態	浮腫	むくみ（顔・手）
全身障害および投与局所様態	浮腫	全身障害および投与局所様態	浮腫	四肢および顔面のむくみ
全身障害および投与局所様態	末梢性浮腫	全身障害および投与局所様態	末梢性浮腫	下肢浮腫
全身障害および投与局所様態	末梢性浮腫	全身障害および投与局所様態	末梢性浮腫	両足甲の浮腫
全身障害および投与局所様態	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	発熱
全身障害および投与局所様態	口渇	全身障害および投与局所様態	口渇	口渇
肝胆道系障害	肝嚢胞	肝胆道系障害	肝嚢胞	肝のう胞
肝胆道系障害	肝機能異常	肝胆道系障害	肝機能異常	肝キ能障害
肝胆道系障害	肝機能異常	肝胆道系障害	肝機能異常	肝機能異常
肝胆道系障害	肝機能異常	肝胆道系障害	肝機能異常	肝機能障害
肝胆道系障害	脂肪肝	肝胆道系障害	脂肪肝	脂肪肝
肝胆道系障害	胆嚢ポリープ	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	胆道新生物	胆のうポリープ
免疫系障害	季節性アレルギー	免疫系障害	季節性アレルギー	花粉症

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
感染症および寄生虫症	気管支炎	感染症および寄生虫症	気管支炎	気管支炎
感染症および寄生虫症	齲歯	感染症および寄生虫症	齲歯	う歯
感染症および寄生虫症	感染性皮膚炎	感染症および寄生虫症	感染性皮膚炎	左上肢化膿疹
感染症および寄生虫症	毛包炎	感染症および寄生虫症	毛包炎	陰部毛嚢炎
感染症および寄生虫症	毛包炎	感染症および寄生虫症	毛包炎	毛のう炎
感染症および寄生虫症	胃腸炎	感染症および寄生虫症	胃腸炎	胃腸炎
感染症および寄生虫症	胃腸炎	感染症および寄生虫症	胃腸炎	急性胃腸炎
感染症および寄生虫症	単純ヘルペス	感染症および寄生虫症	単純ヘルペス	口唇ヘルペス
感染症および寄生虫症	帯状疱疹	感染症および寄生虫症	帯状疱疹	帯状疱疹
感染症および寄生虫症	麦粒腫	感染症および寄生虫症	麦粒腫	麦粒腫
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	感染症および寄生虫症	インフルエンザ	インフルエンザ
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	かぜ
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	感冒
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	風邪
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	風邪症候群
感染症および寄生虫症	中耳炎	感染症および寄生虫症	中耳炎	右中耳炎
感染症および寄生虫症	中耳炎	感染症および寄生虫症	中耳炎	左耳中耳炎
感染症および寄生虫症	中耳炎	感染症および寄生虫症	中耳炎	中耳炎
感染症および寄生虫症	中耳炎	感染症および寄生虫症	中耳炎	中耳炎再燃
感染症および寄生虫症	中耳炎	感染症および寄生虫症	中耳炎	両耳中耳炎
感染症および寄生虫症	爪囲炎	感染症および寄生虫症	爪囲炎	ひょう疽
感染症および寄生虫症	咽頭炎	感染症および寄生虫症	咽頭炎	急性咽頭炎
感染症および寄生虫症	鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻炎	鼻炎
感染症および寄生虫症	唾液腺炎	感染症および寄生虫症	唾液腺炎	顎下腺炎
感染症および寄生虫症	副鼻腔炎	感染症および寄生虫症	副鼻腔炎	副鼻腔炎
感染症および寄生虫症	足部白癬	感染症および寄生虫症	足部白癬	足白癬
感染症および寄生虫症	扁桃炎	感染症および寄生虫症	扁桃炎	扁桃腺炎
感染症および寄生虫症	歯膿瘍	感染症および寄生虫症	歯膿瘍	歯根化膿
感染症および寄生虫症	尿道炎	感染症および寄生虫症	尿道炎	非淋菌性尿道炎
感染症および寄生虫症	尿路感染	感染症および寄生虫症	尿路感染	尿路感染症
感染症および寄生虫症	感染性腸炎	感染症および寄生虫症	感染性小腸結腸炎	感染性胃腸炎
感染症および寄生虫症	ウイルス性腸炎	感染症および寄生虫症	ウイルス性腸炎	ウィルス性腸炎
感染症および寄生虫症	ウイルス性腸炎	感染症および寄生虫症	ウイルス性腸炎	ウイルス性腸炎
感染症および寄生虫症	気道感染	感染症および寄生虫症	気道感染	呼吸器感染症

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	異常な悪酔い
傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	左下肢虫刺症
傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	虫ささされ
傷害、中毒および処置合併症	背部損傷	傷害、中毒および処置合併症	背部損傷	腰椎捻挫
傷害、中毒および処置合併症	凍瘡	傷害、中毒および処置合併症	凍瘡	しもやけ
傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	ねんざ（右足首）
傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	指捻挫
傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	捻挫
傷害、中毒および処置合併症	筋断裂	傷害、中毒および処置合併症	筋断裂	左下腿三頭筋不全断裂
傷害、中毒および処置合併症	肋骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	肋骨骨折	肋骨骨折
傷害、中毒および処置合併症	皮下血腫	傷害、中毒および処置合併症	皮下血腫	皮下血腫
傷害、中毒および処置合併症	眼の擦過傷	傷害、中毒および処置合併症	眼の擦過傷	左眼瞼擦過傷
傷害、中毒および処置合併症	擦過傷	傷害、中毒および処置合併症	擦過傷	右肘・右膝擦過傷
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	傷害、中毒および処置合併症	挫傷	右頬部挫創
傷害、中毒および処置合併症	靭帯断裂	傷害、中毒および処置合併症	関節靭帯断裂	足関節靭帯断裂

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ＡＬＴ上昇
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ＡＳＴ上昇
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血清ＣＰＫ上昇
臨床検査	血中カリウム減少	臨床検査	血中カリウム減少	カリウム値減少
臨床検査	血圧低下	臨床検査	血圧低下	血圧低下
臨床検査	血中尿素増加	臨床検査	血中尿素増加	ＢＵＮ値の上昇
臨床検査	尿中ブドウ糖陽性	臨床検査	尿中ブドウ糖陽性	尿糖上昇
臨床検査	肝機能検査値異常	臨床検査	肝機能検査値異常	ＡＳＴ、ＡＬＴ上昇
臨床検査	肝機能検査値異常	臨床検査	肝機能検査値異常	ＧＯＴ・ＧＰＴ上昇
臨床検査	肝機能検査値異常	臨床検査	肝機能検査値異常	肝機能値上昇
臨床検査	精液量減少	臨床検査	精液量減少	精液量の減少
臨床検査	白血球数増加	臨床検査	白血球数増加	血中白血球増加
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	ＡＬＰ上昇
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	血中ＡＬＰ上昇
代謝および栄養障害	食欲不振	代謝および栄養障害	食欲不振	食欲不振
代謝および栄養障害	糖尿病	代謝および栄養障害	糖尿病	糖尿病の悪化
代謝および栄養障害	電解質失調	代謝および栄養障害	電解質失調	電解質異常
代謝および栄養障害	耐糖能障害	代謝および栄養障害	耐糖能障害	耐糖能異常
代謝および栄養障害	痛風	代謝および栄養障害	痛風	痛風
代謝および栄養障害	痛風	代謝および栄養障害	痛風	痛風の悪化
代謝および栄養障害	痛風	代謝および栄養障害	痛風	痛風の増悪
代謝および栄養障害	高カリウム血症	代謝および栄養障害	高カリウム血症	高カリウム血症
代謝および栄養障害	高尿酸血症	代謝および栄養障害	高尿酸血症	高尿酸血症
代謝および栄養障害	多飲症	代謝および栄養障害	多飲症	多飲・多尿
代謝および栄養障害	食欲減退	代謝および栄養障害	食欲減退	食思不振
代謝および栄養障害	食欲減退	代謝および栄養障害	食欲減退	食欲減退

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	右膝関節痛
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	右肘関節痛
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	左肩関節痛
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	膝関節痛
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	膝痛
筋骨格系および結合組織障害	関節炎	筋骨格系および結合組織障害	単関節炎	膝関節炎
筋骨格系および結合組織障害	関節炎	筋骨格系および結合組織障害	関節炎	肘関節炎
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	ぎっくり腰
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	右腰部痛
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	急性腰痛症
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	腰痛
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	腰痛の悪化
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	腰痛症
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	背部痛
筋骨格系および結合組織障害	側腹部痛	筋骨格系および結合組織障害	側腹部痛	左側腹部痛
筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹	筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹	左肘腫脹
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣	下腿足つり症状
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	全身障害および投与局所様態	無力症	足の脱力感
筋骨格系および結合組織障害	筋痛	筋骨格系および結合組織障害	筋痛	下肢筋肉痛
筋骨格系および結合組織障害	頚部痛	筋骨格系および結合組織障害	頚部痛	頚痛
筋骨格系および結合組織障害	骨関節炎	筋骨格系および結合組織障害	限局性骨関節炎	肩関節炎
筋骨格系および結合組織障害	骨関節炎	筋骨格系および結合組織障害	限局性骨関節炎	左肩関節炎
筋骨格系および結合組織障害	骨粗鬆症	筋骨格系および結合組織障害	骨粗鬆症	骨粗鬆症
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	右足疲労痛
筋骨格系および結合組織障害	肩回旋筋腱板症候群	筋骨格系および結合組織障害	腱炎	左肩石灰沈着性肩板炎
筋骨格系および結合組織障害	滑膜炎	筋骨格系および結合組織障害	滑膜炎	右膝滑膜炎
筋骨格系および結合組織障害	顎関節症候群	筋骨格系および結合組織障害	関節症	顎関節症
筋骨格系および結合組織障害	腱鞘炎	筋骨格系および結合組織障害	腱鞘炎	左足関節腱鞘炎
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	肩こり
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格不快感	筋骨格系および結合組織障害	筋骨格不快感	ソケイ部張り感

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	胃癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	胃癌	胃癌
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝転移	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝転移	肝転移
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	リンパ節転移	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	リンパ節転移	大腸癌リンパ節転移
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	再発食道癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	再発食道癌	食道癌再燃
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脂漏性角化症	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脂漏性角化症	老人性ゆうぜい
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	大腸癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	大腸癌	大腸癌
神経系障害	脳梗塞	神経系障害	脳梗塞	無症候性脳梗塞
神経系障害	頚腕症候群	筋骨格系および結合組織障害	頚肩腕症候群	頚肩腕症候群
神経系障害	浮動性めまい	神経系障害	浮動性めまい	ふらつき
神経系障害	浮動性めまい	神経系障害	浮動性めまい	めまい
神経系障害	浮動性めまい	神経系障害	浮動性めまい	頭のふらつき
神経系障害	浮動性めまい	神経系障害	浮動性めまい	浮動感
神経系障害	浮動性めまい	神経系障害	浮動性めまい	眩暈
神経系障害	体位性めまい	神経系障害	体位性めまい	頭位性めまい
神経系障害	体位性めまい	神経系障害	体位性めまい	立ちくらみ
神経系障害	頭痛	神経系障害	頭痛	右前頭部痛
神経系障害	頭痛	神経系障害	頭痛	頭重感
神経系障害	頭痛	神経系障害	頭痛	頭痛
神経系障害	知覚過敏	神経系障害	知覚過敏	知覚過敏
神経系障害	感覚鈍麻	神経系障害	感覚減退	右第１指しびれ
神経系障害	感覚鈍麻	神経系障害	感覚減退	右第１足趾しびれ

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
神経系障害	感覚鈍麻	神経系障害	感覚減退	左手のしびれ
神経系障害	感覚鈍麻	神経系障害	感覚減退	左大腿部しびれ
神経系障害	感覚鈍麻	神経系障害	感覚減退	足尖部しびれ
神経系障害	感覚鈍麻	神経系障害	感覚減退	両下肢のしびれ（痛み）
神経系障害	感覚鈍麻	神経系障害	感覚減退	両腕しびれ
神経系障害	片頭痛	神経系障害	片頭痛	片頭痛
神経系障害	錯感覚	神経系障害	錯感覚	首のヒリヒリ感
神経系障害	傾眠	神経系障害	傾眠	眠気
神経系障害	肋間神経痛	神経系障害	肋間神経痛	肋間神経痛
神経系障害	睡眠の質低下	精神障害	睡眠障害	浅眠
精神障害	うつ病	精神障害	うつ病	うつの増悪
精神障害	不快気分	精神障害	不快気分	気分不快
精神障害	不眠症	精神障害	不眠症	不眠
精神障害	不眠症	精神障害	不眠症	不眠症
精神障害	リビドー減退	精神障害	リビドー減退	性欲減退
精神障害	リビドー減退	精神障害	リビドー減退	性欲低下
精神障害	神経過敏	精神障害	神経過敏	動揺感
精神障害	ストレス	精神障害	ストレス症状	急性ストレス状態
精神障害	不安障害	精神障害	不安障害	不安神経症
腎および尿路障害	排尿困難	腎および尿路障害	排尿困難	排尿困難の悪化
腎および尿路障害	排尿困難	腎および尿路障害	排尿困難	排尿痛
腎および尿路障害	血尿	腎および尿路障害	血尿	血尿
腎および尿路障害	腎結石症	腎および尿路障害	腎結石症	左腎結石
腎および尿路障害	夜間頻尿	腎および尿路障害	夜間頻尿	夜間頻尿
腎および尿路障害	頻尿	腎および尿路障害	頻尿	頻尿
腎および尿路障害	尿閉	腎および尿路障害	尿閉	急性尿閉
腎および尿路障害	尿閉	腎および尿路障害	尿閉	尿閉
腎および尿路障害	尿流量減少	腎および尿路障害	尿流量減少	尿勢低下

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
生殖系および乳房障害	乳房硬結	生殖系および乳房障害	乳房硬結	左乳房硬結
生殖系および乳房障害	射精障害	生殖系および乳房障害	射精障害	射精障害
生殖系および乳房障害	女性化乳房	生殖系および乳房障害	女性化乳房	女性化乳房
生殖系および乳房障害	乳頭痛	生殖系および乳房障害	乳頭痛	右胸乳頭部痛
生殖系および乳房障害	包皮炎	生殖系および乳房障害	包皮炎	包皮炎
生殖系および乳房障害	前立腺炎	生殖系および乳房障害	前立腺炎	急性前立腺炎
生殖系および乳房障害	精巣痛	生殖系および乳房障害	精巣痛	両睾丸痛
生殖系および乳房障害	勃起不全	生殖系および乳房障害	勃起不全	ＥＤ
生殖系および乳房障害	勃起不全	生殖系および乳房障害	勃起不全	ＥＤの悪化
生殖系および乳房障害	勃起不全	生殖系および乳房障害	勃起不全	ＥＤの増悪
生殖系および乳房障害	勃起不全	生殖系および乳房障害	勃起不全	インポテンス
生殖系および乳房障害	勃起不全	生殖系および乳房障害	勃起不全	精力並勃起力減退
生殖系および乳房障害	勃起不全	生殖系および乳房障害	勃起不全	勃起障害
生殖系および乳房障害	勃起不全	生殖系および乳房障害	勃起不全	勃起不全
生殖系および乳房障害	陰嚢血瘤	生殖系および乳房障害	陰嚢血瘤	陰嚢出血
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	咳
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	咳嗽
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害	呼吸器、胸郭および縦隔障害	嗄声	嗄声
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺気腫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺気腫	肺気腫
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	右鼻づまり
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	左鼻づまり
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	のどの痛み
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	咽頭痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	喉と舌の痛み
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭不快感	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭不快感	上気道不快感
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	鼻汁
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	鼻水
呼吸器、胸郭および縦隔障害	睡眠時無呼吸症候群	神経系障害	睡眠時無呼吸症候群	睡眠時無呼吸症候群
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	急性上気道炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	上気道炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性咳嗽	免疫系障害	過敏症	アトピー性咳

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	座瘡
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	口囲皮フ炎
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	皮膚炎（両耳の中）
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	かぶれ（右内股）
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	かぶれ（顔面）
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	接触性皮膚炎
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	全身皮膚乾燥症
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	右胸湿疹
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	下肢湿疹
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	急性湿疹
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	湿疹
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	湿疹（右手首）
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	背部湿疹
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	臍周囲湿疹
皮膚および皮下組織障害	皮脂欠乏性湿疹	皮膚および皮下組織障害	皮脂欠乏性湿疹	下肢皮脂欠乏性皮フ炎
皮膚および皮下組織障害	紅斑	皮膚および皮下組織障害	紅斑	左肘発赤
皮膚および皮下組織障害	過角化	皮膚および皮下組織障害	過角化	角化性皮膚炎
皮膚および皮下組織障害	痒疹	皮膚および皮下組織障害	痒疹	そう痒疹
皮膚および皮下組織障害	痒疹	皮膚および皮下組織障害	痒疹	下肢掻痒疹
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	手足の関節部の痒み
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	躯幹～四肢の発疹
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	左腋部発疹
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	全身の発疹
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	発疹
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	皮疹
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	皮疹（左上腕）
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	腹部および下肢の発疹
皮膚および皮下組織障害	丘疹	皮膚および皮下組織障害	丘疹	小丘疹
皮膚および皮下組織障害	老人性そう痒症	皮膚および皮下組織障害	老人性そう痒症	老人性掻痒症
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	蕁麻疹
皮膚および皮下組織障害	乾皮症	皮膚および皮下組織障害	乾皮症	老人性乾皮症
皮膚および皮下組織障害	爪破損	皮膚および皮下組織障害	爪甲葉状剥離症	手爪甲剥離
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	全身のかゆみ

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI20005
Population:Safety Population
Table 24
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
外科および内科処置	抜歯	外科および内科処置	抜歯	抜歯
血管障害	高血圧	血管障害	高血圧	高血圧症の増悪
血管障害	起立性低血圧	血管障害	起立性低血圧	脳貧血
血管障害	ほてり	血管障害	潮紅	顔のほてり

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 25
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
血液およびリンパ系障害	貧血	血液およびリンパ系障害	貧血	貧血
心臓障害	不整脈	心臓障害	不整脈	不整脈
心臓障害	心房細動	心臓障害	心房細動	心房細動
心臓障害	動悸	心臓障害	動悸	動悸
耳および迷路障害	耳鳴	耳および迷路障害	耳鳴	耳鳴
耳および迷路障害	耳鳴	耳および迷路障害	耳鳴	耳鳴り
耳および迷路障害	片耳ろう	耳および迷路障害	片耳ろう	左耳難聴
眼障害	白内障	眼障害	白内障	白内障
眼障害	結膜炎	眼障害	結膜炎	右結膜炎
眼障害	結膜炎	眼障害	結膜炎	結膜炎
眼障害	複視	眼障害	複視	右眼複視
眼障害	眼出血	眼障害	眼出血	右眼球出血
眼障害	眼充血	眼障害	眼の充血	目の充血
眼障害	硝子体浮遊物	眼障害	硝子体浮遊物	飛蚊症
胃腸障害	腹部不快感	胃腸障害	腹部不快感	下腹部圧迫感
胃腸障害	腹部不快感	胃腸障害	腹部不快感	下腹部異和感
胃腸障害	腹部不快感	胃腸障害	腹部膨満	腹部重圧感
胃腸障害	腹部不快感	胃腸障害	腹部不快感	腹部不快
胃腸障害	腹部膨満	胃腸障害	腹部膨満	腹部膨満感
胃腸障害	腹部膨満	胃腸障害	腹部膨満	腹満
胃腸障害	腹痛	胃腸障害	腹痛	腹痛
胃腸障害	上腹部痛	胃腸障害	上腹部痛	胃痛
胃腸障害	上腹部痛	胃腸障害	上腹部痛	胃部疼痛
胃腸障害	腹部圧痛	胃腸障害	腹部圧痛	右腹部圧痛
胃腸障害	裂肛	胃腸障害	裂肛	肛門裂傷
胃腸障害	便秘	胃腸障害	便秘	便秘
胃腸障害	下痢	胃腸障害	下痢	下痢
胃腸障害	消化不良	胃腸障害	消化不良	胸やけ
胃腸障害	腸炎	胃腸障害	腸炎	感冒性腸炎
胃腸障害	腸炎	胃腸障害	腸炎	急性腸炎
胃腸障害	胃潰瘍	胃腸障害	胃潰瘍	胃潰瘍
胃腸障害	出血性胃潰瘍	胃腸障害	出血性胃潰瘍	出血性胃潰瘍
胃腸障害	胃炎	胃腸障害	胃炎	胃炎
胃腸障害	胃炎	胃腸障害	胃炎	胃炎（神経性）

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 25
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
胃腸障害	胃炎	胃腸障害	胃炎	胃炎の悪化
胃腸障害	歯肉炎	胃腸障害	歯肉炎	歯肉炎
胃腸障害	痔核	胃腸障害	痔核	痔
胃腸障害	痔核	胃腸障害	痔核	痔疾
胃腸障害	胃酸過多	胃腸障害	胃酸過多	胃酸過多
胃腸障害	鼠径ヘルニア	胃腸障害	鼠径ヘルニア	右ソケイヘルニア
胃腸障害	鼠径ヘルニア	胃腸障害	鼠径ヘルニア	右ソ径ヘルニア
胃腸障害	メレナ	胃腸障害	メレナ	下血
胃腸障害	悪心	胃腸障害	悪心	嘔気
胃腸障害	慢性膵炎	胃腸障害	慢性膵炎	慢性膵炎
胃腸障害	歯周炎	胃腸障害	歯周炎	歯槽膿漏
胃腸障害	歯周炎	胃腸障害	歯周炎	歯槽膿漏増悪
胃腸障害	逆流性食道炎	胃腸障害	逆流性食道炎	逆流性食道炎
胃腸障害	胃不快感	胃腸障害	消化器不調	胃が重い
胃腸障害	胃不快感	胃腸障害	消化器不調	胃のもたれ
胃腸障害	胃不快感	胃腸障害	消化器不調	胃もたれ
胃腸障害	胃不快感	胃腸障害	消化器不調	胃重感
胃腸障害	胃不快感	胃腸障害	胃不快感	胃部不快
胃腸障害	胃不快感	胃腸障害	胃不快感	胃部不快感
胃腸障害	口内炎	胃腸障害	口内炎	口内炎
胃腸障害	歯痛	胃腸障害	歯痛	歯痛
胃腸障害	歯痛	胃腸障害	歯痛	歯痛（歯槽膿漏）
胃腸障害	嘔吐	胃腸障害	嘔吐	嘔吐

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 25
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
全身障害および投与局所様態	胸痛	全身障害および投与局所様態	胸痛	胸痛
全身障害および投与局所様態	胸痛	全身障害および投与局所様態	胸痛	胸部の痛み
全身障害および投与局所様態	胸痛	全身障害および投与局所様態	胸痛	胸部痛
全身障害および投与局所様態	胸痛	全身障害および投与局所様態	胸痛	左胸部痛
全身障害および投与局所様態	疲労	全身障害および投与局所様態	疲労	下肢疲労
全身障害および投与局所様態	異常感	全身障害および投与局所様態	異常感	気分不良
全身障害および投与局所様態	冷感	全身障害および投与局所様態	冷感	寒気
全身障害および投与局所様態	熱感	全身障害および投与局所様態	熱感	頭部熱感
全身障害および投与局所様態	熱感	全身障害および投与局所様態	熱感	熱感
全身障害および投与局所様態	倦怠感	全身障害および投与局所様態	倦怠感	倦怠感
全身障害および投与局所様態	倦怠感	全身障害および投与局所様態	倦怠感	全身倦怠感
全身障害および投与局所様態	浮腫	全身障害および投与局所様態	浮腫	むくみ（顔・手）
全身障害および投与局所様態	浮腫	全身障害および投与局所様態	浮腫	四肢および顔面のむくみ
全身障害および投与局所様態	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	熱発
全身障害および投与局所様態	発熱	全身障害および投与局所様態	発熱	発熱
全身障害および投与局所様態	口渇	全身障害および投与局所様態	口渇	口渇
肝胆道系障害	胆石症	肝胆道系障害	胆石症	胆石症
肝胆道系障害	胆嚢障害	肝胆道系障害	胆嚢障害	胆のう腺筋症
肝胆道系障害	肝機能異常	肝胆道系障害	肝機能異常	肝機能異常
肝胆道系障害	肝機能異常	肝胆道系障害	肝機能異常	肝機能障害
肝胆道系障害	胆嚢ポリープ	良性、悪性および詳細不明の	胆道新生物	胆のうポリープ
免疫系障害	季節性アレルギー	免疫系障害	季節性アレルギー	花粉症
感染症および寄生虫症	細菌尿	感染症および寄生虫症	細菌尿	細菌尿
感染症および寄生虫症	慢性気管支炎	感染症および寄生虫症	慢性気管支炎	慢性気管支炎
感染症および寄生虫症	慢性副鼻腔炎	感染症および寄生虫症	慢性副鼻腔炎	慢性副鼻腔炎
感染症および寄生虫症	膀胱炎	感染症および寄生虫症	膀胱炎	膀胱炎
感染症および寄生虫症	齲歯	感染症および寄生虫症	齲歯	う歯
感染症および寄生虫症	毛包炎	感染症および寄生虫症	毛包炎	陰部毛嚢炎
感染症および寄生虫症	毛包炎	感染症および寄生虫症	毛包炎	毛のう炎
感染症および寄生虫症	胃腸炎	感染症および寄生虫症	胃腸炎	感染性胃腸炎
感染症および寄生虫症	Ｃ型肝炎	感染症および寄生虫症	Ｃ型肝炎	Ｃ型肝炎
感染症および寄生虫症	帯状疱疹	感染症および寄生虫症	帯状疱疹	帯状疱疹
感染症および寄生虫症	麦粒腫	感染症および寄生虫症	麦粒腫	麦粒腫
感染症および寄生虫症	膿痂疹	感染症および寄生虫症	膿痂疹	左肘膿痂疹

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 25
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	感染症および寄生虫症	インフルエンザ	インフルエンザ
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	かぜ
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	感冒
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	風邪
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	風邪（鼻水、くしゃみ）
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	風邪症候群
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	風邪症状
感染症および寄生虫症	中耳炎	感染症および寄生虫症	中耳炎	左耳中耳炎
感染症および寄生虫症	中耳炎	感染症および寄生虫症	中耳炎	中耳炎
感染症および寄生虫症	中耳炎	感染症および寄生虫症	中耳炎	中耳炎（両耳）
感染症および寄生虫症	中耳炎	感染症および寄生虫症	中耳炎	両耳中耳炎
感染症および寄生虫症	爪囲炎	感染症および寄生虫症	爪囲炎	ひょう疽
感染症および寄生虫症	咽頭炎	感染症および寄生虫症	咽頭炎	咽頭炎
感染症および寄生虫症	咽頭炎	感染症および寄生虫症	咽頭炎	急性咽頭炎
感染症および寄生虫症	鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻炎	鼻炎
感染症および寄生虫症	唾液腺炎	感染症および寄生虫症	唾液腺炎	顎下腺炎
感染症および寄生虫症	副鼻腔炎	感染症および寄生虫症	副鼻腔炎	副鼻腔炎
感染症および寄生虫症	皮下組織膿瘍	感染症および寄生虫症	皮下組織膿瘍	左臀部膿瘍
感染症および寄生虫症	足部白癬	感染症および寄生虫症	足部白癬	足白癬
感染症および寄生虫症	歯膿瘍	感染症および寄生虫症	歯膿瘍	歯根化膿
感染症および寄生虫症	尿道炎	感染症および寄生虫症	尿道炎	非淋菌性尿道炎
感染症および寄生虫症	尿路感染	感染症および寄生虫症	尿路感染	尿路感染症
感染症および寄生虫症	トリコフィトン感染	感染症および寄生虫症	トリコフィトン感染	足汗泡性白癬
感染症および寄生虫症	ウイルス性腸炎	感染症および寄生虫症	ウイルス性腸炎	ウィルス性腸炎
感染症および寄生虫症	気道感染	感染症および寄生虫症	気道感染	呼吸器感染症

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 25
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	異常な悪酔い
傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	左下肢虫刺症
傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	虫ささされ
傷害、中毒および処置合併症	凍瘡	傷害、中毒および処置合併症	凍瘡	しもやけ
傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	ねんざ（右足首）
傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	右手首捻挫
傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	右足首捻挫
傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	傷害、中毒および処置合併症	関節捻挫	捻挫
傷害、中毒および処置合併症	皮下血腫	傷害、中毒および処置合併症	皮下血腫	皮下血腫
傷害、中毒および処置合併症	擦過傷	傷害、中毒および処置合併症	擦過傷	前額部擦過傷
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	傷害、中毒および処置合併症	挫傷	右頬部挫創
傷害、中毒および処置合併症	外耳道損傷	傷害、中毒および処置合併症	外耳道損傷	外耳道炎
傷害、中毒および処置合併症	靭帯断裂	傷害、中毒および処置合併症	関節靭帯断裂	足関節靭帯断裂
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加	臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加	ＬＤＨ上昇
臨床検査	血中カリウム減少	臨床検査	血中カリウム減少	カリウム値減少
臨床検査	血中尿素増加	臨床検査	血中尿素増加	ＢＵＮ値の上昇
臨床検査	血中尿素増加	臨床検査	血中尿素増加	ＢＵＮ値上昇
臨床検査	尿中ブドウ糖陽性	臨床検査	尿中ブドウ糖陽性	尿糖陽性
臨床検査	肝機能検査値異常	臨床検査	肝機能検査値異常	ＡＳＴ、ＡＬＴの上昇
臨床検査	肝機能検査値異常	臨床検査	肝機能検査値異常	肝機能検査値異常
臨床検査	精液量減少	臨床検査	精液量減少	精液量減少
臨床検査	白血球数増加	臨床検査	白血球数増加	血中白血球増加
臨床検査	尿中蛋白陽性	臨床検査	尿中蛋白陽性	尿蛋白陽性
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	ＡＬ－Ｐ上昇
代謝および栄養障害	食欲不振	代謝および栄養障害	食欲不振	食欲不振
代謝および栄養障害	耐糖能障害	代謝および栄養障害	耐糖能障害	耐糖能異常
代謝および栄養障害	痛風	代謝および栄養障害	痛風	痛風
代謝および栄養障害	痛風	代謝および栄養障害	痛風	痛風の増悪
代謝および栄養障害	食欲減退	代謝および栄養障害	食欲減退	食思不振
代謝および栄養障害	食欲減退	代謝および栄養障害	食欲減退	食欲減退
代謝および栄養障害	高脂血症	代謝および栄養障害	高脂血症	高脂血症

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 25
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	右足首の痛み
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	右膝の痛み
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	右膝関節痛
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	関節痛
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	左足関節痛
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	左膝関節痛
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	膝関節痛
筋骨格系および結合組織障害	関節炎	筋骨格系および結合組織障害	単関節炎	膝関節炎
筋骨格系および結合組織障害	関節障害	筋骨格系および結合組織障害	関節症	膝関節症
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	ぎっくり腰
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	右腰痛
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	急性腰痛症
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	腰痛
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	腰痛症
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	背部痛
筋骨格系および結合組織障害	側腹部痛	筋骨格系および結合組織障害	側腹部痛	左側腹部痛
筋骨格系および結合組織障害	鼡径部痛	筋骨格系および結合組織障害	鼡径部痛	右鼠径部痛
筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹	筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹	左肘腫脹
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣	下腿足つり症状
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣	両手のつり
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣	両手のひきつり
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣	両足のつり
筋骨格系および結合組織障害	筋痛	筋骨格系および結合組織障害	筋痛	（両）下腿筋肉痛
筋骨格系および結合組織障害	筋痛	筋骨格系および結合組織障害	筋痛	背筋痛
筋骨格系および結合組織障害	頚部痛	筋骨格系および結合組織障害	頚部痛	後頸部痛
筋骨格系および結合組織障害	頚部痛	筋骨格系および結合組織障害	頚部痛	寝ちがえ
筋骨格系および結合組織障害	骨関節炎	筋骨格系および結合組織障害	限局性骨関節炎	肩関節炎
筋骨格系および結合組織障害	骨関節炎	筋骨格系および結合組織障害	限局性骨関節炎	左肩関節炎
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	右足疲労痛
筋骨格系および結合組織障害	肩回旋筋腱板症候群	筋骨格系および結合組織障害	腱炎	左肩石灰沈着性肩板炎
筋骨格系および結合組織障害	肩部痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	肩痛
筋骨格系および結合組織障害	顎関節症候群	筋骨格系および結合組織障害	関節症	顎関節症
筋骨格系および結合組織障害	腱鞘炎	筋骨格系および結合組織障害	腱鞘炎	左足関節腱鞘炎
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格系胸痛	筋骨格系および結合組織障害	胸壁痛	右肋骨下部痛

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 25
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
筋骨格系および結合組織障害	筋筋膜炎	筋骨格系および結合組織障害	筋筋膜炎	腰筋筋膜症
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	肩こり
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格不快感	筋骨格系および結合組織障害	筋骨格不快感	左肩異和感
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	胃癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	胃癌	胃癌
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脂肪腫	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	脂肪腫	脂肪腫
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝転移	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝転移	肝転移
神経系障害	脳梗塞	神経系障害	脳梗塞	無症候性脳梗塞
神経系障害	頚腕症候群	筋骨格系および結合組織障害	頚肩腕症候群	頚肩腕症候群
神経系障害	浮動性めまい	神経系障害	浮動性めまい	ふらつき
神経系障害	浮動性めまい	神経系障害	浮動性めまい	めまい
神経系障害	浮動性めまい	神経系障害	浮動性めまい	浮動感
神経系障害	浮動性めまい	神経系障害	浮動性めまい	眩暈
神経系障害	浮動性めまい	神経系障害	浮動性めまい	眩暈感
神経系障害	体位性めまい	神経系障害	体位性めまい	頭位性めまい
神経系障害	体位性めまい	神経系障害	体位性めまい	立ちくらみ
神経系障害	頭痛	神経系障害	頭痛	右前頭部痛
神経系障害	頭痛	神経系障害	頭痛	頭重感
神経系障害	頭痛	神経系障害	頭痛	頭痛
神経系障害	知覚過敏	神経系障害	知覚過敏	知覚過敏
神経系障害	感覚鈍麻	神経系障害	感覚減退	右第１指しびれ
神経系障害	感覚鈍麻	神経系障害	感覚減退	左手のしびれ
神経系障害	感覚鈍麻	神経系障害	感覚減退	左上肢のしびれ疼痛
神経系障害	感覚鈍麻	神経系障害	感覚減退	足尖部しびれ
神経系障害	意識消失	神経系障害	意識消失	意識消失発作
神経系障害	片頭痛	神経系障害	片頭痛	片頭痛
神経系障害	坐骨神経痛	神経系障害	坐骨神経痛	坐骨神経痛
神経系障害	傾眠	神経系障害	傾眠	眠気
神経系障害	睡眠の質低下	精神障害	睡眠障害	浅眠

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 25
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
精神障害	不眠症	精神障害	不眠症	不眠
精神障害	不眠症	精神障害	不眠症	不眠症
精神障害	リビドー減退	精神障害	リビドー減退	性欲減退
腎および尿路障害	尿路結石	腎および尿路障害	尿路結石	尿路結石
腎および尿路障害	排尿困難	腎および尿路障害	排尿困難	排尿困難の悪化
腎および尿路障害	排尿困難	腎および尿路障害	排尿困難	排尿痛
腎および尿路障害	血尿	腎および尿路障害	血尿	血尿
腎および尿路障害	血尿	腎および尿路障害	血尿	顕微鏡的血尿
腎および尿路障害	排尿異常	腎および尿路障害	排尿異常	排尿状態の悪化
腎および尿路障害	排尿異常	腎および尿路障害	排尿異常	排尿状態悪化
腎および尿路障害	腎結石症	腎および尿路障害	腎結石症	左腎結石
腎および尿路障害	夜間頻尿	腎および尿路障害	夜間頻尿	夜間頻尿
腎および尿路障害	頻尿	腎および尿路障害	頻尿	頻尿
腎および尿路障害	尿道出血	腎および尿路障害	尿道出血	尿道出血
生殖系および乳房障害	乳房痛	生殖系および乳房障害	乳房痛	右乳房痛
生殖系および乳房障害	射精障害	生殖系および乳房障害	射精障害	射精障害
生殖系および乳房障害	女性化乳房	生殖系および乳房障害	女性化乳房	女性化乳房
生殖系および乳房障害	包皮炎	生殖系および乳房障害	包皮炎	包皮炎
生殖系および乳房障害	前立腺炎	生殖系および乳房障害	前立腺炎	急性前立腺炎
生殖系および乳房障害	前立腺炎	生殖系および乳房障害	前立腺炎	慢性前立腺炎
生殖系および乳房障害	乳房不快感	生殖系および乳房障害	乳房不快感	左乳頭部のしこり
生殖系および乳房障害	勃起不全	生殖系および乳房障害	勃起不全	ＥＤ
生殖系および乳房障害	勃起不全	生殖系および乳房障害	勃起不全	ＥＤの悪化
生殖系および乳房障害	勃起不全	生殖系および乳房障害	勃起不全	インポテンス
生殖系および乳房障害	勃起不全	生殖系および乳房障害	勃起不全	精力並勃起力減退
生殖系および乳房障害	勃起不全	生殖系および乳房障害	勃起不全	勃起障害

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 25
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	咳
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	咳嗽
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	夜間のカラ咳
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害	呼吸器、胸郭および縦隔障害	嗄声	さ声
呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害	呼吸器、胸郭および縦隔障害	嗄声	嗄声
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺気腫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺気腫	肺気腫
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	右鼻づまり
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	左鼻づまり
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻茸	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻茸	鼻茸
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	のどの痛み
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭疼痛	咽頭痛
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭不快感	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭不快感	上気道不快感
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	鼻汁
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	鼻水
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	急性上気道炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	上気道炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性咳嗽	免疫系障害	過敏症	アトピー咳
呼吸器、胸郭および縦隔障害	痰貯留	呼吸器、胸郭および縦隔障害	痰貯留	喀痰排出困難
呼吸器、胸郭および縦隔障害	痰貯留	呼吸器、胸郭および縦隔障害	痰貯留	痰のきれが悪い
皮膚および皮下組織障害	冷汗	皮膚および皮下組織障害	冷汗	冷汗
皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	皮膚炎	皮膚炎（両耳の中）
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	かぶれ（右内股）
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	接触性皮膚炎
皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	全身皮膚乾燥症
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	陰部湿疹
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	急性湿疹
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	後頭部湿疹
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	湿疹
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	湿疹（皮膚そう痒症）
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	湿疹（鼻）
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	湿疹（腋窩）
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	手背の湿疹
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	背部湿疹

[redacted]

Project:GI198745
Protocol:ARI30016
Population:Safety Population
Table 25
有害事象辞書対応表

MedDRA Ver.9.0		MedDRA Ver.6.1		CRF記載語
SOC	PT	SOC	PT	
皮膚および皮下組織障害	湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹	臍周囲湿疹
皮膚および皮下組織障害	皮脂欠乏性湿疹	皮膚および皮下組織障害	皮脂欠乏性湿疹	下肢皮脂欠乏性皮膚炎
皮膚および皮下組織障害	紅斑	皮膚および皮下組織障害	紅斑	左肘発赤
皮膚および皮下組織障害	寝汗	皮膚および皮下組織障害	寝汗	寝汗
皮膚および皮下組織障害	痒疹	皮膚および皮下組織障害	痒疹	そう痒疹
皮膚および皮下組織障害	痒疹	皮膚および皮下組織障害	痒疹	掻痒疹
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	かゆみ（側腹部）
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	手足のかゆみ
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	手足の関節部の痒み
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	躯幹～四肢の発疹
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	左腋部発疹
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	全身の発疹
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	発疹
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	皮疹
皮膚および皮下組織障害	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	腹部および下肢の発疹
皮膚および皮下組織障害	老人性そう痒症	皮膚および皮下組織障害	老人性そう痒症	老人性掻痒症
皮膚および皮下組織障害	皮膚びらん	皮膚および皮下組織障害	皮膚潰瘍	手首びらん
皮膚および皮下組織障害	爪破損	皮膚および皮下組織障害	爪甲葉状剥離症	手爪甲剥離
皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	皮膚および皮下組織障害	全身性そう痒症	全身のかゆみ
皮膚および皮下組織障害	白斑症	皮膚および皮下組織障害	白斑症	白斑症
血管障害	高血圧	血管障害	高血圧	高血圧症
血管障害	高血圧	血管障害	高血圧	高血圧症の悪化
血管障害	起立性低血圧	血管障害	起立性低血圧	脳貧血
血管障害	ほてり	血管障害	潮紅	顔のほてり

2.7.5. 参考文献

第 2.7 項で引用した文献を以下に示す。

AUA practice guidelines committee. AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol.* 2003;170:530-47.

Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, et al. The American Urological Association Symptom Index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1992;148:1549-57.

Barry MJ, Williford WO, Chang Y, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research; How much change in the American Urological Association Symptom Index and the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index is perceptible to patients?. *J Urol.* 1995;154:1770-4.

Berman NG, Wang C, Paulsen CA. Methodological issues in the analysis of human sperm concentration data. *J Androl.* 1996;17:68-73.

Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology.* 1996;48:398-405.

Boyle P, Liu GF, Jacobsen S, et al. Epidemiology and natural history. In: Chatelain C, Denis L, Foo KT, Khoury S, McConnell JM, editor. *Proceedings of the Fifth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia.* Plymouth, United Kingdom:Health Publication Ltd, 2001:17-68.

Drach GW, Layton TN, Binard WJ. Male peak urinary flow rate: Relationships to volume voided and age. *J Urol.* 1979;122:210-4.

Gisleskog PO, Hermann D, Hammarlund-Udenaes M, et al. The pharmacokinetic modelling of GI198745 (dutasteride), a compound with parallel linear and nonlinear elimination. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:53-8.

Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 1998;51:892-900.

Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol.* 2004;46:547-54.

Masumori N, Tsukamoto T, Kumamoto Y, et al. Japanese men have smaller prostate volumes but comparable urinary flow rates relative to American men: Results of community based studies in 2 countries. *J Urol.* 1996;155:1324-7.

McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et.al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 1998;338:557-63.

McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349:2387-98.

Narayan P, Tewari A. A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1998;160:1701-6.

Ogata H, Aoyagi N, Kaniwa N, et al. Development and evaluation of a new peroral test agent GA-test for assessment of gastric acidity. *J Pharmacobiodyn.* 1984;7:656-664.

Tsukamoto T, Masumori N. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol.* 1997;4:233-46.

World Health Organization (WHO). *Recommendations of the International Consensus Committee concerning.* The International Consensus Committee, Paris; 1994. 553-64.

大島 伸一, 西澤 理, 平尾 佳彦 ら. 前立腺肥大症診療ガイドライン. In: 泌尿器科領域の治療標準化に関する研究班, editor. *EBM に基づく前立腺肥大症診療ガイドライン*. 東京:株式会社じほう, 2001:11-24.

排尿障害臨床試験ガイドライン作成委員会. 前立腺肥大症. *排尿障害臨床試験ガイドライン*. 東京:医学図書出版株式会社, 1997:1-17.

2.7.6.　　個々の試験のまとめ

個々の臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示す。
また、個々の試験の概要を以下に示す。

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

試験の種類	実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	報告書の種類
薬物動態 薬力学	ARI10015	5.3.1.1.1	絶対的バイオアベイラビリティ	非盲検 クロスオーバー	･0.5mg （経口投与） ･0.5mg （静脈内投与、2 時間）	6 例	健康成人	単回	完了 完全な報告書
安全性 薬物動態 薬力学	745-01	5.3.1.2.1	安全性 薬物動態 薬力学 食事の影響	Ⅰ, Ⅱ期：非盲検 Ⅲ期：二重盲検 プラセボ対照	Ⅰ期：1mg, 2.5mg Ⅱ期：2.5mg 食後 Ⅲ期：10mg, 20mg, プラセボ （経口投与）	34 例	健康成人	単回	完了 完全な報告書
薬物動態 薬力学	ARI10018	5.3.1.2.2	生物学的同等性	二重盲検 クロスオーバー	･0.5mg [redacted]カプセル ･0.5mg [redacted]カプセル （経口投与）	24 例	健康成人	単回	完了 完全な報告書
薬物動態 薬力学	ARIA1004	5.3.3.1.1	生物学的利用率 高脂肪食の影響	非盲検 並行群間	･0.5mg PEG カプセル ･0.5mg MDC カプセル ･0.5mg MDC カプセル 食後 ･1mg (0.5mg×2) MDC カプセル （経口投与）	72 例	健康成人	単回	完了 完全な報告書
薬物動態 薬力学	ARIA1009	5.3.3.1.2 5.3.5.4.1	精液に対する影響 薬物動態（精液中）	二重盲検 プラセボ・実薬対照 並行群間	･0.5mg ･フィナステリド 5mg ･プラセボ （1 日 1 回経口投与）	99 例	健康成人	52 週間	完了 完全な報告書
薬物動態	ARIA1012*1	5.3.3.1.3	代謝および排泄経路	二重盲検 プラセボ・実薬対照 並行群間	･0.5mg ･フィナステリド 5mg ･プラセボ （1 日 1 回経口投与）	11 例	健康成人	6-12 ヵ月間	完了 完全な報告書

*1: ARIA1009 試験の付随試験
PEG: Polyethylene Glycol 400
MDC: 中鎖モノ・ジグリセリド

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	報告書の種類
薬物動態 薬力学	ARI10019	5.3.3.1.4	QT 間隔に対する影響	二重盲検 プラセボ対照 並行群間	･0.5mg （初日 25mg） ･5mg （1-7 日 40mg） ･プラセボ （1 日 1 回経口投与）	97 例	健康成人	28 日間	完了 完全な報告書
安全性 薬物動態 薬力学	ARIA1001	5.3.3.1.5	安全性 薬物動態 薬力学	単盲検 プラセボ・実薬対照 並行群間	Ⅰ期： ･0.01mg, 0.1mg, 1mg, 2.5mg, 5mg, 10mg, 20mg, 40mg PEG 溶液 ･フィナステリド 5mg ･プラセボ PEG 溶液 （経口投与） Ⅱ期： ･1mg, 20mg PEG 溶液 ･フィナステリド 5mg ･プラセボ PEG 溶液 （1 日 1 回経口投与）	Ⅰ期：48 例 Ⅱ期：15 例	健康成人	Ⅰ期：単回 Ⅱ期：7 日間	完了 完全な報告書
薬物動態 薬力学	ARIA1007	5.3.3.3.1	年齢による影響	非盲検 並行群間	･5mg （経口投与）	36 例	健康成人	単回	完了 完全な報告書
薬物動態 薬力学	ARIA1011	5.3.3.4.1	薬物相互作用 （タムスロシン） （テラゾシン）	非盲検 クロスオーバー	･0.5mg+タムスロシン 0.4mg ･0.5mg+テラゾシン（10mg まで漸増） （1 日 1 回経口投与）	48 例	健康成人	14 日間	完了 完全な報告書
薬物動態	ARIA1010	5.3.3.4.2	薬物相互作用 （コレスチラミン）	非盲検 並行群間	･5mg ･5mg+コレスチラミン 12g （経口投与）	24 例	健康成人	単回	完了 完全な報告書
薬物動態 薬力学	ARI10016	5.3.3.4.3	薬物相互作用 （ワルファリン）	二重盲検 プラセボ対照 並行群間	･0.5mg（初日 25mg） +ワルファリン ･プラセボ +ワルファリン （1 日 1 回経口投与）	24 例	健康成人	20 日間	完了 完全な報告書

PEG: Polyethylene Glycol 400

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	報告書の種類
薬物動態	ARI10017	5.3.3.4.4	薬物相互作用 （ジゴキシン）	二重盲検 プラセボ対照 並行群間	･0.5mg（初日 25mg） +ジゴキシン 0.25mg ･プラセボ +ジゴキシン 0.25mg （1 日 1 回経口投与）	24 例	健康成人	20 日間	完了 完全な報告書
薬物動態 薬力学	ARI40014	5.3.4.2.1	薬力学 （前立腺組織中）	二重盲検 プラセボ対照	･0.5mg ･プラセボ （1 日 1 回経口投与）	43 例	前立腺肥大症患者	3 ヵ月間	完了 完全な報告書
有効性 安全性 薬物動態 薬力学	ARI20005	5.3.5.1.1 5.3.5.3.4/ref 5.3.3.2.1	推奨用量の検討 欧米人との類似性	層別無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	･0.05mg ･0.5mg ･2.5mg ･プラセボ （1 日 1 回経口投与）	284 例	前立腺肥大症患者	24 週間	完了 完全な報告書
安全性 有効性 薬物動態 薬力学	ARI30016*[2]	5.3.5.1.2	長期安全性	層別無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	･0.05mg ･0.5mg ･2.5mg ･プラセボ （1 日 1 回経口投与）	161 例	前立腺肥大症患者	52 週間	完了 完全な報告書
有効性 安全性	ARI105326	5.3.5.1.3	有効性 長期安全性	層別無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	･0.5mg ･プラセボ （1 日 1 回経口投与）	378 例	前立腺肥大症患者	52 週間	完了 完全な報告書

*2: ARI20005 試験の継続試験

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	実施計画書の識別コード	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	報告書の種類
有効性 安全性 薬物動態 薬力学	ARIA2001	5.3.5.1.4/ref 5.3.3.5.1	推奨用量の検討	二重盲検 プラセボ・実薬対照 並行群間	･0.01mg ･0.05mg ･0.5mg ･2.5mg ･5mg ･フィナステリド 5mg ･プラセボ （1 日 1 回経口投与）	399 例	前立腺肥大症患者	24 週間	完了 完全な報告書
有効性 安全性 薬力学	ARIA3001	5.3.5.1.5/ref 5.3.5.1.8/ref 5.3.5.2.1/ref 5.3.5.3.1	有効性 長期安全性	二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検継続	･0.5mg ･プラセボ （1 日 1 回経口投与）	1440 例 （二重盲検） →804 例 （非盲検）	前立腺肥大症患者	24 ヵ月間 （二重盲検） →24 ヵ月間 （非盲検）	完了 完全な報告書
有効性 安全性 薬力学	ARIA3002	5.3.5.1.6/ref 5.3.5.1.9/ref 5.3.5.2.2/ref 5.3.5.3.1 5.3.5.4.2/ref	有効性 長期安全性 Free/Total PSA 比	二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検継続	･0.5mg ･プラセボ （1 日 1 回経口投与）	1362 例 （二重盲検） →766 例 （非盲検）	前立腺肥大症患者	24 ヵ月間 （二重盲検） →24 ヵ月間 （非盲検）	完了 完全な報告書
有効性 安全性 薬物動態 薬力学	ARIB3003	5.3.5.1.7/ref 5.3.5.1.10/ref 5.3.5.2.3/ref 5.3.5.3.1	有効性 長期安全性	二重盲検 プラセボ対照 並行群間 非盲検継続	･0.5mg ･プラセボ （1 日 1 回経口投与）	1523 例 （二重盲検） →770 例 （非盲検）	前立腺肥大症患者	24 ヵ月間 （二重盲検） →24 ヵ月間 （非盲検）	完了 完全な報告書
有効性 安全性	ARI40005	5.3.5.1.11/ref	有効性 長期安全性	二重盲検 実薬対照 並行群間	･0.5mg ･タムスロシン 0.4mg ･0.5mg+タムスロシン 0.4mg （1 日 1 回経口投与）	4844 例	前立腺肥大症患者	48 ヵ月間	進行中 2 年目の報告書

2.7.6.1. 生物薬剤学試験報告書

2.7.6.1.1. バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

2.7.6.1.1.1. ARI10015 試験

5.3.1.1.1

試験の概略

項目	内容
表題	健康成人男性におけるデュタステリド静脈内投与液に対するソフトゼラチンカプセルの絶対的バイオアベイラビリティの評価
目的	デュタステリド静脈内投与に対するソフトゼラチンカプセル（SGC）の絶対的バイオアベイラビリティの予測
試験の種類	非盲検、クロスオーバー試験
開発のフェーズ	第 I 相試験
被験者数	完了例 5 例（6 例が参加し、1 例が脱落した）
対象	健康成人男性、18～55 歳、BMI 19～29kg/m^2
用法･用量	・デュタステリド溶液 0.5mg の静脈内投与 （0.0111mg/mL で含有する溶液 45mL を 2 時間 [約 0.004mg/min] かけて投与） ・デュタステリド SGC 0.5mg の単回経口投与
評価項目	PK：血清中デュタステリド濃度（PK パラメータ） 安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床検査値
統計手法	検出力： 本試験の目的は、比較よりも記述的なものであり、検出力やサンプル数の算出は適切ではない。本試験の目的を達成するには 6 例の被験者で実施することが適切と判断した。 PK： 本試験の主目的は絶対的バイオアベイラビリティの算出である（SGC の $AUC_{0-\infty}$ と静脈内投与の $AUC_{0-\infty}$ の比）。2 次的パラメータの AUC_{0-24} と AUC_{0-last} を用いた算出も行った。これら 3 つの PK パラメータの解析として、投与期、投与順序、被験者（投与順序）、製剤による効果を考慮した分散分析を実施した。PK パラメータは対数変換して解析に用いた。製剤の比の信頼区間は、最小二乗平均の対数の差を累乗し、またその差に対応する 90%および 95%信頼区間を累乗することで推定した。正規性の検定は行わなかったが、正規性を仮定したモデルを検証するために、スチューデント化残差のプロットを作成した。さらに、すべての薬物動態パラメータと血清中デュタステリド濃度について標準的な要約統計量として例数、平均値、中央値、標準偏差、変動係数、最小値、最大値、幾何平均値、対数変換後の標準偏差を算出した。
治験実施施設	米国（1 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果・結論	PK： デュタステリド SGC の絶対的バイオアベイラビリティは 59%で 90%信頼区間は 47～75%であった。値の範囲は 40～94%であった。2 次的パラメータによる値は、AUC_{0-24} で 62%、AUC_{0-last} で 58%であった。 安全性： 死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止例は認められなかった。重篤でない有害事象が 7 件報告されたがいずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。もっとも報告の多い有害事象は頭痛であり 1 例の被験者で 5 回発現した。臨床上注目するべき臨床検査値異常は認められなかった。1 日目と 29 日目のバイタルサイン（心拍数、血圧、体温）値の変動において、スクリーニング検査と比較して傾向は認められなかった。健康成人男性に対するデュタステリド 0.5mg の経口投与または 2 時間での静脈内投与において、良好な忍容性が認められた。

2.7.6.1.2. 比較 BA 試験および生物学的同等性（BE）試験報告書

2.7.6.1.2.1. 745-01 試験

5.3.1.2.1

試験の概略

項目	内容
表題	デュタステリドカプセルの臨床第Ⅰ相試験　－単回経口投与試験および食事の影響試験－
目的	・デュタステリドの薬物動態および薬力学作用の検討 ・デュタステリドの薬物動態に対する食事による影響の検討（Ⅱ期に実施） ・デュタステリドの安全性、忍容性の検討
試験の種類	無作為化、二重盲検（Ⅰ、Ⅱ期は非盲検）、プラセボ対照、群間比較試験
開発のフェーズ	第Ⅰ相試験
被験者数	完了例 34 例（34 例が参加）
対象	健康成人男性、日本人、40～60 歳、BMI 18～27kg/m^2
用法･用量	デュタステリドソフトゼラチンカプセル（SGC）1mg、2.5mg、10mg、20mg またはプラセボの単回経口投与。ただし、2.5mg では食後単回経口投与を合わせて実施。
評価項目	PK：血漿中デュタステリド濃度（PK パラメータ）、精液中デュタステリド濃度、尿中デュタステリド濃度 PD：血清中 DHT 濃度、血清中テストステロン濃度 安全性：有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、精液検査、内分泌ホルモン濃度
統計手法	PK： 血漿中未変化体濃度推移から、各被験者ごとに薬物動態パラメータを算出し、各用量群ごとに集計･解析を行った。精液中未変化体濃度に関しては、特別な集計および統計解析を実施しなかった。 安全性項目： 各投与群ごとに平均値および標準偏差を算出した。また、投与前値と投与後値について対応のある t-検定を用い比較検討した。また、内分泌ホルモン濃度に関しては、必要に応じて投与群間（デュタステリドのみ）にて、対応のない t-検定も実施した。ただし、プラセボ投与群のデータに関しては、投与前･後あるいは、デュタステリド群との比較は行わず、視覚的対照比較用として集計した。なお、両側危険率５%未満（$p < 0.05$）をもって統計学的に有意な差とした。
治験実施施設	日本（1 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果	PK： デュタステリド SGC 1mg、2.5mg、10mg および 20mg を空腹時単回経口投与した時の血漿中薬物濃度推移ならびに薬物動態パラメータを算出し、投与量との関係を検討した。いずれの投与群においても投与後速やかに吸収され、消失過程は二相性を示した。また、薬物動態パラメータにおいて、本投与量の範囲での最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は、投与量にかかわらずほぼ一定であった。また、最高血漿中濃度（C_{max}）は、1 mg から 20mg の投与量の範囲で線形性を認めた。血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）については、投与量の増加に依存して増加したが、線形性は認められなかった。これは、血漿中デュタステリド濃度時間推移の終末相から算出した見かけ上の半減期（$t_{1/2}$）が投与量の増加に伴い延長したことが要因であると考えられた。C_{max} に線形性を認めていること、追加して求めた 2 コンパートメントモデルによる解析の結果からも分布相（α相）の半減期に投与量による影響を認めていないことから、この変化は終末相（β相）の変化によるものと予想された。このことは分布容積が体液量をはるかに越えた値であることからも、薬剤の分布が組織深部であり、組織から血漿中への排出あるいは組織から排出された薬剤の血漿中からの体外排泄に投与量増加による影響が考えられた。なお、$t_{1/2}$ において 10mg 投与群と 20mg 投与群の間に差が認められず、約 1 週間の半減期であった。また、デュタステリド SGC 2.5mg を食後 30 分に単回経口投与した結果を空腹時単回経口投与の成績と比較したところ、C_{max} と $AUC_{0-\infty}$ は若干低値を示し、t_{max} は若干延長していたが、食事による大きな影響は認められなかっ

	た。20mg 投与群の 5 例で投与後 6 週目に検討した精液中デュタステリド濃度はいずれも血漿中濃度の約 10%程度で、ほとんどの被験者において血漿中の薬剤消失（検出限界以下）を確認した投与後 12 週目には検出限界以下（0.1ng/mL）となっていた。なお、投与後 48 時間までの尿中の未変化体濃度を測定したが、いずれの投与群においてもデュタステリドは検出されなかった（検出限界：5ng/mL）。 PD： 本剤の薬力学的パラメータとして、血清中 DHT の投与後の経時的変化を投与量および血漿中デュタステリド濃度と関係付けて検討した。その結果、本剤の DHT に対する抑制効果は、投与量の増加に伴い増強することが確認され、10mg と 20mg 投与群では投与前から 90%以上抑制されることが確認された。また、この抑制効果は、投与量の増加により持続することが確認され、投与前値の±30%への回復を認める時期は、ほぼ血漿中デュタステリド濃度の消失時期に一致していた。また、食事の有無による DHT 抑制効果に対する影響も認められなかった。さらに、投与量と本抑制効果の最大値との関係の検討を Sigmoid Emax Model を用いて試みたが、投与量、特に低用量での検討結果がないことから、十分な評価は不可能であった。また、DHT の前駆体であるテストステロンについても投与後の経時的推移を検討したが、本試験においては、投与量の増加による一定の変化を認めなかった。さらに、20mg 投与群の 5 例の被験者において検討された精液検査の精子数および精液量の項目において本剤投与によると思われる減少が認められ、同時期に検討した精液中デュタステリド濃度との関連が示唆された。このため、精液中デュタステリド濃度と精液検査結果との関連性を追加検討した結果、精液中デュタステリド濃度の上昇に伴い精子数の減少および精液量の減少が示唆された。しかしながら、本試験においては検討例数が少なく、投与量も 1 用量であることから、本剤との関連性の評価は十分ではなかった。 安全性： いずれの投与群においても途中脱落および中止は認めず、20mg までの単回投与において忍容性が認められた。デュタステリド 1mg、2.5mg、10mg、20mg 投与群各 6 例（24 例：空腹時投与）、プラセボ投与群 4 例を対象とした有害事象の発現件数（発現被験者数）は、それぞれ 19 件（6 例）、18 件（5 例）、33 件（6 例）、23 件（6 例）および 16 件（4 例）で、おもな症状は感冒様の症状および下痢・軟便であった。いずれの症状も臨床的に問題となる程度ではなく、投与量の増加による関連性は認められなかった。また、プラセボ投与群においても同様の有害事象が認められ、有害事象が多く認められた原因として長期にわたる治験期間（観察）が影響したものと考えられた。また、発現した有害事象のうち、2.5mg 投与群の腹部の発赤・痒みを伴う小丘疹 1 件（1 例）、アミラーゼ上昇 1 件（1 例）、10mg 投与群の尿酸値上昇、好酸球増加、GPT 上昇およびγ-GTP 上昇各 1 件（2 例）、20mg 投与群の精液量減少および精子数の減少各 1 件（1 例）、精子数の減少および精子運動率低下各 1 件（1 例）については、本薬剤との因果関係が示唆された（副作用）。なお、重篤な有害事象は認められなかった。また、食後投与群 6 例を対象とした有害事象の発現件数は 19 件（6 例）で、前述した同用量の空腹時投与群と同程度であり、本剤特有あるいは重篤な有害事象は認められなかった。また、本薬剤との因果関係が示唆される有害事象（副作用）を認めず、薬物動態と同様に食事の有無により有害事象の発現に影響を認めなかった。なお、併せて検討したバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温および呼吸数）、心電図の検査ならびに内分泌ホルモン検査値において食後投与を含めたいずれの投与群においても臨床上問題となる変動あるいは所見は認められなかった。
結論	・薬物動態においていずれの投与群においても単回経口投与後約 2 時間（t_{max}）で最高血漿中濃度に到達し、その後の消失過程は二相性の推移を示し、C_{max} では線形性が認められた。しかしながら、終末相における見かけ上の半減期ならびに AUC においては投与量の増加に依存して延長あるいは増加傾向を認めたが、10mg と 20mg でほぼ一定であった。また、食事の有無による薬物動態への影響は認められなかった。また、20mg 投与群の 5 例において投与後 6 週目に検討した精液中デュタステリド濃度は血漿中デュタステリド濃度の約 10%で、血漿中のデュタステリドが検出限界以下となった投与後 12 週目には検出限界以下であった。なお、いずれの投与群においても投与後 48 時間までの尿中にデュタステリドは検出されなかった。 ・薬力学作用の指標として測定した投与前値に対する DHT の低下率は、投与量の増加に伴い増加し、10mg 投与群と 20mg 投与群でほぼ一定となり、最大低下率で 90%以上を認めた。また、DHT の抑制時間も投与量に依存して延長し、血中濃度の消失（検出

	限界以下）とほぼ同程度まで持続した。また、食事の有無による DHT 抑制率への影響は認められなった。なお、DHT の前駆体であるテストステロンにおいては本剤投与による影響はないものと考えられた。 ・有害事象としても取り上げられた精子数および精液量に関して同時期に測定した精液中デュタステリド濃度との関連を検討した結果、薬剤による影響が示唆されたが被験者数も少ないことから十分な評価はできなかった。 ・本剤投与による関連性が否定できない有害事象（副作用）として、2.5mg 投与群の腹部の発赤・痒みを伴う小丘疹 1 件（1 例）、アミラーゼ上昇 1 件（1 例）、10mg 投与群の尿酸値上昇、好酸球増加、GPT 上昇およびγ-GTP 上昇各 1 件（2 例）、20mg 投与群の精液量減少および精子数の減少各 1 件（1 例）、精子数の減少および精子運動率低下各 1 件（1 例）が認められたが、いずれも臨床上問題となるものではなかった。また、重篤な有害事象は認められなかった。なお、食後投与群において副作用は認められなかった。 ・デュタステリド 20mg までの単回経口投与において被験者の中止･脱落を認めず、臨床上問題となる、あるいは重篤な有害事象を認めず、安全性･忍容性が認められた。

2.7.6.1.2.2. ARI10018 試験

5.3.1.2.2

試験の概略

項目	内容
表題	健康成人男性におけるデュタステリドソフトゼラチンカプセルと[redacted]デュタステリドソフトゼラチンカプセルの生物学的同等性の評価
目的	[redacted]ソフトゼラチンカプセル（評価）と、[redacted]新しいカプセル（基準）の生物学的同等性の証明
試験の種類	二重盲検、無作為化、二処置、二期クロスオーバー、単施設試験
開発のフェーズ	第 I 相試験
被験者数	完了例 22 例（参加 24 例）
対象	健康成人男性、18～55 歳
用法･用量	デュタステリド 0.5mg の[redacted]カプセル、または、デュタステリド 0.5mg の新しく作成した[redacted]カプセルの単回経口投与
評価項目	PK：血清中デュタステリド濃度（PK パラメータ） 安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床検査値
統計手法	検出力： 少なくとも 20 名の評価可能な被験者データを得るために、24 名の被験者を試験に組入れた。被験者内変動の推定値を用いた正確なサンプルサイズの算出は行なっていないが、被験者間変動がおよそ 25%であったことから、本試験のサンプルサイズは生物学的同等性を証明するのに適切なサイズであると予想された。 PK： 生物学的同等性を証明するための主要評価パラメータは $AUC_{0\text{-}24}$ 、$AUC_{0\text{-}72}$ 、$AUC_{0\text{-}last}$ 、$AUC_{0\text{-}\infty}$ および C_{max} であった。これらのパラメータは解析の前に対数変換し、順序、順序（被験者）、期、処置を含んだ ANOVA モデルを用いて解析した。基準および試験処置に対する最小二乗（LS）平均値を推定し、これらを用いて処置間の比較を行った。最小二乗平均値の差（試験群 - 基準群）および差の 90%信頼区間（CI）を算出し、逆変換した。逆変換した 90%信頼区間（CI）が 0.80-1.25 の範囲内であった場合に生物学的に同等と判断した。
治験実施施設	米国（1 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果	22 名の被験者の薬物動態パラメータを統計的な比較に用いた。ある被験者（統計的比較に含む）は 1 期、2 期の処置を受たが、2 期の投与 14 日後の採血を実施しなかった。 2 期目の投与の直前に中断した別の 2 名の被験者（1 名は尿中コカインの陽性のため、1 名はフォローアップ未実施のため）は統計的な比較から除外した。C_{max} の幾何学最小二乗平均の比およびその 90%信頼区間は 0.98（0.88-1.10）、$AUC_{0\text{-}last}$ のそれは 1.02（0.84-1.23）であった。
結論	デュタステリドの[redacted]ソフトゼラチンカプセルは、新しく作られたデュタステリドの[redacted]ソフトゼラチンカプセルと生物学的に同等である。$AUC_{0\text{-}24}$ 、$AUC_{0\text{-}72}$ 、$AUC_{0\text{-}last}$ および C_{max} の幾何学最小二乗平均の比およびその 90%信頼区間は 0.80-1.25 の生物学的同等区間の範囲であった。$AUC_{0\text{-}\infty}$ の 90%信頼区間は 0.79-1.23 であった。これらの被験者において、デュタステリド 0.5mg のソフトゼラチンカプセルの忍容性はどちらも良好であった。

2.7.6.2. 臨床薬物動態（PK）試験報告書

2.7.6.2.1. 健康被験者における PK および初期忍容性試験報告書

2.7.6.2.1.1. ARIA1004 試験

5.3.3.1.1

試験の概略

項目	内容
表題	健康成人男性におけるデュタステリド MDC ソフトゼラチンカプセルの相対的バイオアベイラビリティの評価
目的	・デュタステリド 0.5mg MDC ソフトゼラチンカプセル（SGC）と 0.5mg PEG400-SGC の相対バイオアベイラビリティを評価する ・デュタステリド 0.5mg MDC-SGC の薬物動態に対する高脂肪食の影響を評価する ・デュタステリド MDC-SGC を 1 カプセル（0.5mg）投与した時と 2 カプセル（1.0mg）投与した時の相対バイオアベイラビリティを評価する ・DHT を指標としてデュタステリドの薬力学的同等性の証明の可能性を検討する ・デュタステリドの単回投与時の安全性と忍容性を検討する
試験の種類	無作為化、非盲検、並行群間比較試験
開発のフェーズ	第 I 相試験
被験者数	完了例 72 例（72 例が参加。1 例が事後検査を受けなかった。）
対象	健康成人男性、20～65 歳、体重 120kg 未満
用法･用量	0.5mg PEG400-SGC、0.5mg MDC-SGC、0.5mg MDC-SGC（食後投与）、1.0mg（2 x 0.5mg）MDC-SGC をそれぞれ単回経口投与
評価項目	PK：血清中デュタステリド濃度（PK パラメータ） PD：血清中 DHT 濃度、血清中テストステロン濃度 安全性：有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、問診
統計手法	$AUC_{0-\infty}$ 、AUC_{0-72} 、AUC_{last}、C_{max} 、t_{max} および $t_{1/2}$ では対数変換したデータを用いて主要な解析を実施した。また、未変換データによる補足的な解析を合わせて実施した。処置の効果は、一般化線形モデルを用た分散分析（ANOVA）により評価し、それぞれの処置に対して幾何学最小二乗平均とその 95%信頼区間（CI）を算出した。異なるデュタステリド剤型による $AUC_{0-\infty}$ 、AUC_{0-72} 、AUC_{last}、C_{max} および $t_{1/2}$ を比較するために 2 つの片側検定（90%の CI）を実施した。t_{max} に対してはノンパラメトリック手法のウイルコクソンの符号付き統計値を用いて中央値とその 95%CI を算出した。t_{max} の中央値の差とその 90%CI はウイルコクソンの符号付き検定により算出した。
治験実施施設	米国（1 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果	PK： AUC： 吸収過程が通常 24～48 時間以内に終了するため、本治験では AUC_{0-72} を吸収量の指標とした。AUC_{0-72} の幾何最小二乗平均値の比により、0.5mg MDC カプセルのバイオアベイラビリティは PEG400 カプセルと比べて 60%大きかった。高脂肪食摂取により MDC カプセルのバイオアベイラビリティ（AUC_{0-72}）は減少する傾向を示したが、この差は統計学的に有意ではなかった。0.5mg MDC カプセル 2 カプセル（1.0mg）を投与した時の用量補正した AUC_{0-72} は、1 カプセル投与に対して 50%増加した。以上から製剤のバイオアベイラビリティは次のような順番となる（用量補正後）：1.0mg（2 x 0.5mg）MDC＞0.5mg MDC≧0.5mg MDC+食事≧0.5mg PEG400。$AUC_{0-\infty}$ を用いて評価しても同様な結果であった。 C_{max}： C_{max} での比較は、AUC と同様な成績であった。 t_{max}： t_{max} の中央値は 0.5mg MDC 群、1.0mg（2 x 0.5mg）MDC 群、0.5mg PEG400 群で同様であった。高脂肪食摂取後の 0.5mg MDC カプセル時の t_{max} は、延長する傾向、ばらつきが大きくなる傾向を示した。t_{max} の CV%は空腹時投与群で約 25%、食後投与群では 72%であった。

	$t_{1/2}$： 0.5mg 投与群の消失半減期の平均値はほぼ同じ値であった（36～43 時間）。1.0mg（2 x 0.5mg）MDC 投与群の消失半減期の平均値は顕著に延長した（79 時間）。 PD： デュタステリドの曝露量の多い 1.0mg MDC 投与群を除いて、デュタステリドの作用は各製剤間で類似していた。 安全性： デュタステリドの安全性の結果は以下のとおりであった。 ・重篤な有害事象、死亡、有害事象による中止は認められなかった。 ・30 名から 64 件の有害事象が報告され、うち 4 名から報告された 5 件は、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できない有害事象と判断された（1.0mg MDC 群に頭痛および尿失禁が 1 名、0.5mg PEG400 群で筋肉痛、0.5mg MDC 食後投与群で便秘、1.0mg MDC 群で疲労がそれぞれ 1 名）。もっとも報告の多かった有害事象は鼻汁および頭痛であった。重度な有害事象 1 件（0.5mg MDC 食後投与群 1 名の咽頭炎）は治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。 ・治験担当医師が問題と判断するような臨床検査値の異常は認められなかった。臨床検査値の変動はいずれの投与群でも類似していた。試験中に測定した臨床検査値に投与による異常は認められなかった。試験中、0.5mg MDC 投与群の 1 名にしきい値（重要と考えられる）の臨床検査値として、コレステロールの上昇が認められた。 ・治験中の問診により、4 件の所見が報告された 。2 件は良好な所見（0.5mg PEG400 群の 2 名に密着した耳垢の除去）で、2 件は好ましくない所見（0.5mg MDC 群の 1 名に下唇痂皮、0.5mg MDC 食後群の 1 名に指の皮下出血）であった。 ・試験中、収縮期・拡張期血圧に臨床上問題となる変動は認められなかった。 ・試験中、心拍数に臨床上問題となる変動は認められなった（0.5mg PEG400 群の 1 名に>100bpm が報告された）。 ・試験中、呼吸数および体温に臨床上問題となる変動は認められなった（1.0mg MDC 群の 1 名および 0.5mg MDC 食後群の 1 名で<35°C が報告された）。 ・試験中、臨床上問題となる ECG の変動が 1 件報告された（0.5mg PEG400 群の 1 名に V3 と V4 で T 波の逆転）。この変動は治験担当医師により治験薬との因果関係が否定された。
結論	・MDC-SGC のバイオアベイラビリティは、PEG400 製剤よりも 40～60%大きかった。 ・0.5mg MDC-SGC のバイオアベイラビリティに、食事による顕著な変動は認められなかった。 ・0.5mg MDC カプセルを 2 カプセル投与した時の曝露量は、1 カプセル投与と比較して用量比例以上に増加した。 ・0.5mg 投与群間に認められた薬物動態の差は、DHT への効果の差を引き起こさなかった。 ・本試験において、デュタステリドの開発に影響するような安全性の結果は得られなかった。

2.7.6.2.1.2. ARIA1009 試験

5.3.3.1.2

試験の概略

項目	内容
表題	健康成人男性に 12 ヵ月間反復投与した時のデュタステリドの薬物動態および精液特性への影響の検討
目的	・デュタステリドの精液の特性（精子数、形態、運動性、精液量）に与える影響の検討 ・デュタステリドの精液中薬物動態の検討 ・デュタステリドの性機能、骨代謝、性腺刺激ホルモン、副腎ステロイド生成に与える影響の検討
試験の種類	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、群間比較試験
開発のフェーズ	第 I 相試験
被験者数	完了 75 例（99 例が参加し、24 例が脱落した。内 1 例は 52 週投与完了後に脱落した）
対象	・健康成人男性、18～55 歳、BMI 19～32、精子検査が正常 ・米国泌尿器学会の症状指針（AUA-SI）のスコアが<8 または男性型禿げの被験者を除外しない
用法･用量	デュタステリド群：デュタステリド 0.5mg 1 カプセル、フィナステリドのプラセボ 1 カプセル プラセボ群：フィナステリドのプラセボ 1 カプセル、デュタステリドのプラセボ 1 カプセル フィナステリド群：デュタステリドのプラセボ 1 カプセル、フィナステリド 5.0mg 1 カプセル 　をそれぞれ 1 日 1 回 52 週間投与
評価項目	PK：精液および血清中のデュタステリド濃度 PD：血清中の DHT およびテストステロン濃度 安全性：精液検査、性機能質問表、RigiScan による夜間ペニス腫脹モニターでの勃起機能、骨密度および代謝、ホルモンレベルと脂質パネル、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）刺激試験、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図
統計手法	本試験のサンプルサイズはデュタステリド、フィナステリド、プラセボ間の別々の精液パラメータ（主要評価項目）における差を推定することによって算出した。サンプルサイズ 1 群 24 例と計画した。臨床的に有意な差を α=0.05 とした片側検定により投与群間の平均値の差として検定する時、このサンプルサイズでの検出力は約 80%であった。20%の脱落を考慮して、1 群の被験者数を 30 例とした。投与群または評価項目に関する多重性は考慮していない。 プラセボと実薬の主要評価項目の比較（フィナステリド vs. プラセボおよびデュタステリド vs. プラセボ）には、片側検定を用いた。その他のすべての検定（実薬投与群間の主要評価項目の比較と副次的評価項目の比較）には両側検定を用いた。さらに、すべて解析を共分散分析で実施し、投与群間差の最小二乗平均の 90%信頼区間を算出して示した。施設間差の可能性を考慮して、すべての共分散分析では施設の項をモデルに含めた。
治験実施施設	米国（7 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果	PK： ・24 週の投与により血清中デュタステリド濃度は定常状態に到達した。平均値は 24 週で 32.6ng/mL、52 週では 30.1ng/mL であった。 ・定常状態（6 ヵ月以上）の精液中デュタステリド濃度の平均値は、24 週で 3.2ng/mL、52 週で 3.4ng/mL であった。報告された濃度でもっとも高い精液中デュタステリド濃度は 52 週の 14ng/mL であった。 ・デュタステリドの血清から精液への分配もまた 24 週で定常状態に到達した。平均値は 24 週で 10.2%、52 週での 11.5%であった。 ・デュタステリドの投与中止 24 週後には、血清中デュタステリド濃度では 81%の被験者が、精液中デュタステリド濃度では 96%の被験者が検出限界以下の濃度となった。 ・デュタステリドの消失半減期は 2～4.5 週間で、平均値は 3 週間であった。

	PD： ・5α還元酵素阻害薬は作用メカニズムのとおり、各来院時点の血清中 DHT 濃度をプラセボに比較して著しく、統計学的に有意に減少させた（p<0.001）。 ・デュタステリド群の血清中 DHT 濃度の減少は、各来院時において 90%を超えており、フィナステリド群と比べても少なくとも 20%以上大きな減少であった。血清中 DHT 濃度の最大減少はデュタステリド群で 93.8%（24 週）、フィナステリド群で 72.7%（52 週）であった。事後検査期の 24 週までにデュタステリド群の血清中 DHT 濃度はベースラインの 13%、フィナステリド群では 9%までにそれぞれ回復した。 ・フィナステリド群およびデュタステリド群（52 週を除く）のいずれにおいても、投与期間中の各来院時に血清中テストステロンレベルのベースライン値からの増加が認められた。血清中テストステロンの最大増加は、デュタステリド群で 8 週の 24.7%であったのに対し、フィナステリド群では 24 週の 23.5%であった。投与終了時の 52 週におけるベースラインからの変化はフィナステリドで 15.7%、デュタステリドでは-0.6%であった。投与期の 8 週を除き、投与期間中または事後検査期間のいずれの時点においても両投与群に明らかな差は認められなかった。 安全性（主要）： ・24～28 週および 48～52 週において、フィナステリド群とデュタステリド群のいずれにおいても精子数のベースライン値からの減少が認められた。24～28 週のフィナステリド群（-39.6%の精子数の減少）を除いて、臨床上問題となる基準（>30%）に達する変動は認められなかった。投与群間での精子数の比較では、24～28 週においてプラセボ群とフィナステリド群の間に有意な差が認められたのみであった。事後検査の 24 週では、精子数のベースライン値からの変化はいずれの投与群においてもほとんどなかった（-2.1%～7.6%の範囲）。 ・5α還元酵素阻害薬の作用メカニズムから予想されるとおり、24～28 週および 48～52 週のフィナステリド群とデュタステリド群の両群の精液量はベースライン値から減少した。ここでも、臨床上問題となる基準に達する変動は認められなかった。しかし、24～28 週では両実薬投与群とプラセボ投与群の間に、48～52 週ではデュタステリド群とプラセボ群との間に精液量の統計学的に有意な差が認められた。20～24 週の事後検査により、いずれの投与群間においても精液量の統計学的に有意な差は認められなかった。 ・精子濃度は、24～28 週にフィナステリド群で認められた 17%の減少を除き、試験中おおむね変動を認めなかった。この変動は臨床上問題ではなかった（>30%）。24～28 週のフィナステリド群とプラセボ群の間に統計学的に有意な精子濃度の差が認められた。しかし、48～52 週ではいずれの投与群間でも統計学的に有意な差は認められなかった。これは、事後検査の 20～24 週でも同様であった。 ・24～28 週のフィナステリド群とデュタステリド群の両群と、48～52 週のデュタステリド群に精子運動性のわずかな減少が認められたが、いずれも臨床上問題となる基準（<30%）には達しなかった。プラセボ群と比較したこれらの投与群での運動性の差はいずれも統計学的に有意であった。事後検査の 20～24 週にも統計学的に有意な差は認められたが、臨床上問題となるものではなかった。 ・投与期間の 24～28 週および 48～52 週、事後検査期間 20～24 週において、いずれの投与群間においても統計学的に有意な、あるいは臨床上問題となる（<7.5%）精子形態の変化は認められなかった。 ・個々の被験者において、臨床上問題となる基準に達する精子パラメータの散発的な異常が認められたが、明らかな傾向は認められなかった。しかし、デュタステリド群の 1 例にベースライン後のすべての時点（24～28 週と事後検査の 20～24 週の精子運動性を除く）で精子パラメータの異常が認められた。これらは、本試験で決めた基準に達しないものであったが、臨床上問題であると考えられた。事後検査期間の 20～24 週までに、この被験者の精子パラメータは増加したが基準値以下のままであった。 安全性（副次）： ・全体として、いずれの性機能パラメータにも、どの投与群においても投与に関連する明らかな影響は認められなかった。投与群間に統計学的に有意な差がいくつか認められたが、全体として実薬投与による性機能への有害な影響の傾向は認められなかった。 ・フィナステリド群とデュタステリド群の両群においてすべての RigiScan パラメータのベースライン値からの減少傾向が認められた。デュタステリド群の減少はより顕著

	であった。事後検査の 20～24 週では、実薬投与群に RigiScan パラメータのさらなる減少はほとんど認められず（効果の持続を除いて）、ベースライン値近くまたはそれを超える回復傾向が認められた。RigiScan パラメータの減少の臨床的意義はわずかなようであり、性機能質問結果と対応する変化は認められなかった。 ・いずれの投与群においても、骨密度または骨代謝に臨床上問題となる変化は認められなかった。 ・試験中にホルモンパネルの臨床上問題となる変動は認められなかった。しかし、8 週の総テストステロンにおいて、フィナステリド群とプラセボ群間（77.8ng/dL、p=0.018）およびデュタステリド群とプラセボ群間（97.1ng/dL、p=0.003）に統計学的に有意な差が認められた。52 週の TSH における、プラセボ群とデュタステリド群間（0.4MCIU/mL、p=0.045）およびフィナステリド群とデュタステリド群間（0.5MCIU/dL、p=0.034）は統計学的に有意であるが、臨床上問題とならない差であった。事後検査の 24 週におけるホルモンパネルデータの LH に、デュタステリド群とフィナステリド群間に統計学的に有意な差が認められたが（0.9U/L、p=0.050）、臨床上問題となるものではなかった。 ・試験期間における投与群間の脂質レベルに臨床上問題となる差は認められなかった。プラセボ群を含めたいずれの投与群においてもコレステロールと LDL の平均値に上昇傾向が認められた。試験期間中のいずれの投与群においても HDL とトリグリセライドの値がばらついたが、一定の傾向は認められなかった。事後検査の 24 週に、すべての脂質パネルデータはベースライン値とほぼ同じになったが、プラセボ群とデュタステリド群のトリグリセライド値はベースライン値よりも増加していた（それぞれ 51.4%、27.8%）。プラセボ群のベースライン値からの増加比率は、デュタステリド群のほぼ 2 倍であったが、トリグリセライドはもっともばらつきの大きい脂質パラメータであるため、臨床上問題であるとはみなされない。 ・両実薬投与群の PSA 値は、8 週のフィナステリド群とデュタステリド群、および 52 週のデュタステリド群を除いていずれの来院時においても 20%以上減少した。24 週において、フィナステリド群とプラセボ群間（-0.23ng/mL、p<0.001）およびデュタステリド群とプラセボ群間（-0.24ng/mL、p<0.001）に統計学的に有意な PSA 値の差が認められた。事後検査 24 週の PSA 値は、デュタステリド群はベースライン値にまで回復し、フィナステリド群ではベースライン値からわずかに減少した。 ・ACTH 刺激によるホルモン値の変化で測定した副腎の貯蔵に対し、フィナステリドまたはデュタステリドによる影響は認められなかった。 ・それぞれの投与群で報告された有害事象は同程度であった（プラセボ：88%、フィナステリド：85%、デュタステリド：91%）。ほとんどの有害事象は軽度から中等度であった。 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の割合は、デュタステリド群（24%）に比べて、プラセボ群（41%）とフィナステリド（32%）群で高かった。 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象でもっとも報告が多かったのは女性化乳房であり、フィナステリド群で 15%、デュタステリド群で 9%、プラセボ群で 6%であった。その他の注目すべき有害事象（治験薬との因果関係は問わない）は、リビドーの変化（減退）（プラセボ：3%、フィナステリド：18%、デュタステリド：6%）、インポテンス（プラセボ：6%、フィナステリド：3%、デュタステリド：6%）、射精障害（フィナステリド：6%、デュタステリド：3%）、性機能異常（デュタステリド：3%）であった。 ・3 例に重篤な有害事象が報告された。投与期間中のプラセボ群に 1 例（慢性[再発性]虫垂炎）、フィナステリド群に 1 例（軽度の精神状態の変化）、事後検査期間（投与終了後 1 週間）のプラセボ群 1 例に重度の胃液の逆流が認められた。精神状態の変化は、治験担当医師により治験薬との因果関係が考えられ、被験者は治験から脱落した。 ・投与を制限した事象はほとんどなかった。プラセボ群 2 例（インポテンス、躁うつ）、デュタステリド群 2 例（インポテンスおよび射精量の減少、リビドーの減退）、フィナステリド群 3 例（リビドーの減退、女性化乳房、精神状態の変化）が無作為割付け後に有害事象のため治験から脱落した。 ・試験中 1 例にパートナーの妊娠が報告された。被験者はプラセボ群でありパートナーは健康な女児を出産した。 ・3 つの投与群の間で臨床検査値の変化は一致していた。薬剤の投与は試験中に測定し

	た臨床検査値に有害な影響を与えなかった。バイタルサインと心電図にも影響は認められなかった。
結論	・デュタステリドまたはフィナステリドを 12 ヵ月間投与した健康成人男性の精子パラメータに、フィナステリド群の 24 週で総精子数の平均が 30%以上減少した変化を除き、臨床上問題となる変化は認められなかった。事後検査の 24 週までに、すべてのパラメータはベースライン値付近となった。デュタステリドの使用により顕著な DHT の減少（92～94%）が確認され、これはフィナステリド（67～73%）よりも 20%程度大きかった。事後検査期間中に DHT はベースライン値にまで回復した。デュタステリドを投与した被験者において、有害事象および一連の性機能質問により示されるように性機能は影響を受けなかった。フィナステリドを投与した被験者では性欲およびリビドーの減退傾向が認められた。しかし全体として、5α還元酵素の阻害が性機能に臨床上問題となる影響を与える証拠は得られなかった。 ・副次的評価項目の他の生殖ホルモンの変化、骨密度、骨代謝では、12 ヵ月の治験薬投与において臨床上問題となる変化は認められなかった。 ・血清中デュタステリド濃度（32.6ng/mL）および精液中デュタステリド濃度（3.2ng/mL）は 24 週で定常状態に到達し、精液中へのデュタステリドの分布も定常状態に達した（10.2%）。52 週のデュタステリドの平均血清中濃度は 30.1ng/mL、平均精液中濃度は 3.4ng/mL であった。デュタステリドを 0.5mg/日で 52 週間投与した時の、血清に対する精液の比の平均値は 0.115 であり、血清の 11.5%のデュタステリドが精液に分布することを意味する。

2.7.6.2.1.3. ARIA1012 試験

5.3.3.1.3

試験の概略

項目	内容
表題	健康成人男性における定常状態におけるデュタステリドの代謝過程および排泄経路の検討
目的	ARIA1009（精子形成）試験に参加した男性被験者のデュタステリドの未変化体および代謝物測定用検体（糞、尿および血清）を用いた、定常状態におけるデュタステリドの代謝過程および排泄経路の検討
試験の種類	無作為化、二重盲検、並行群間比較、マスバランス試験（ARIA1009 の付随試験）
開発のフェーズ	第 I 相試験
被験者数	解析例数 8 例（11 例が参加し、8 例がデュタステリドを投与）
対象	健康成人男性、18～55 歳、BMI 19～32kg/m^2、ARIA1009 の投与期間を少なくとも 6 ヵ月以上実施、治験参加 4 ヵ月前の治験薬の服薬状況が 80%以上、毎日排便のある被験者
用法･用量	デュタステリド群：デュタステリド 0.5mg 1 カプセル、フィナステリドのプラセボ 1 カプセル プラセボ群：フィナステリドのプラセボ 1 カプセル、デュタステリドのプラセボ 1 カプセル フィナステリド群：デュタステリドのプラセボ 1 カプセル、フィナステリド 5.0mg 1 カプセル をそれぞれ 1 日 1 回 52 週間投与
評価項目	PK：血清中未変化体（デュタステリド）濃度および代謝物濃度、 糞中、尿中の未変化体（デュタステリド）濃度および代謝物濃度
統計手法	サンプルサイズの算出は行わなかった。デュタステリドの平均的な排泄および代謝過程を示すのに十分な情報を得るためには、少なくとも 6 名のデュタステリド投与被験者が必要と考えられた。 すべての薬物動態パラメータと回収率などの導出パラメータの要約統計量として、平均、標準偏差、変動係数%、中央値、最小値、最大値を算出した。被験者をランダム効果とする混合効果モデルを用い、2 期間の血清中濃度の比較によって定常状態を検討し、2 期間の比の 90%および 95%信頼区間を推定した。
治験実施施設	米国（3 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果	PK： 血清： 血清中デュタステリド濃度は定常状態に到達しており（中央値 34.8ng/mL、範囲 16.1～78.2ng/mL）、ARIA1009 試験で報告された 6 ヵ月（24 週）の濃度（平均値：32.6ng/mL、範囲 9.8～79.4ng/mL）と同様であった。デュタステリドが血清中の主要化合物であり、少なくとも 3 つの代謝物が検出された。LC/MS で測定した結果、血清中に 4'-水酸化体、6,4'-二水酸化体、1,2-二水素化体の存在が確認された。これらの代謝物はいずれもラット、イヌ、マウスの定常状態において血清中に検出されている。新たに開発された HPLC 法（LOQ=0.1ng/mL）により 4'-水酸化体の血清中濃度を測定した。血清中 4'-水酸化体濃度の中央値は 5.9ng/mL（範囲：2.3～30.5 ng/mL）であり、血清中濃度の中央値の代謝物/未変化体（4'-水酸化体/デュタステリド）の比は 17%（範囲： 4～98%）であった。 糞： デュタステリドを投与した時の糞中回収率（すべてのデュタステリド関連物質）の中央値は、42.4%（範囲：5.4～97.2%）であった。^{19}F-NMR で糞抽出物を測定し、糞中に排泄された未変化体と代謝物の相対量を算出した。^{19}F-NMR によって 4 つの主代謝物および 6 つのマイナーな代謝物が糞中に検出された。4 つの糞中主代謝物は、ラットに 0.5 mg/kg/日を定常状態まで投与した時に得られた糞中主代謝物と同じであった。糞中に排泄された 2 つの主代謝物は、薬剤関連物質の大部分を占め、未変化体よりも多かった。糞中代謝物の中でもっとも比率の大きな代謝物は平均 39%（中央値 37%、範囲：21～65%）で、次に平均 21%（中央値 19%、範囲：15～27%）、未変化体の 14%

	（中央値 15%、範囲：7.3～22%）であった。続いて 4 つの代謝物がそれぞれ平均で 7.4%（中央値 6.2%、範囲：≦1～22%）、7.3%（中央値 7.8%、範囲：≦1～13%）、4.5%（中央値 4%、範囲：≦1～13%）、2.7%（中央値 2.8%、範囲：≦1～10%）の比率で認められた。投与量の約 5%（中央値 4.8%、範囲：1.0～15.4%）が糞中に未変化体として排泄された。LC/MS により、糞中の 2 つの代謝物が 4'-水酸化体と 6-水酸化体の誘導体であることが示された。 尿： 尿中に排泄された未変化体は 0.1%よりも少なかった。尿中に検出されたデュタステリド関連物質は糞中に排泄された量に比べて少なかった。NMR による測定でも 8 名中 6 名の尿検体からは、薬剤関連物質が検出されなかった。 安全性： ARIA1012 試験中に、新たな有害事象は認められなかった。ARIA1012 試験の開始前にデュタステリド投与群の 4 名に 6 件の有害事象が報告されていたが、これは試験終了時にも回復しなかった。有害事象のうち 1 件（性機能障害）は治験薬との因果関係が示唆された。
結論	・デュタステリドはほとんどが糞中に排泄された。 ・投与量に対する糞中の総回収率は中央値で 42.4%（範囲：5.4 ～ 97.2%）、尿中は 0.1%未満であった。 ・糞中に排泄された未変化体の投与量に対する割合は中央値で 4.8%（範囲：1.0～15.4%）であった。 ・糞中に少なくとも 10 種の代謝物が排泄され、4 つの主要代謝物はラットに定常状態まで投与した時に糞中から検出された代謝物と同じであった。 ・デュタステリド 0.5mg を 6～12 ヵ月間連日投与した時の血清中薬物濃度は、定常状態に到達していた（中央値：34.8ng/mL）。 ・血清中からは少なくとも 3 つの代謝物（4'-水酸化体、1,2-二水素化体[仮]、6,4'-二水酸化体[仮]）が検出された。 ・4'-水酸化体が血清中の主要な代謝物であった。血清中濃度は中央値で 5.9ng/mL（範囲：2.3～30.5ng/mL）であった。 ・忍容性は良好で、新たな、あるいは未知の有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.1.4. ARI10019 試験

5.3.3.1.4

試験の概略

項目	内容
表題	健康成人男性におけるデュタステリドを反復経口投与した時の補正した QT 間隔の変化を検討する、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、並行群間試験
目的	・デュタステリドの QT（QTc）間隔に与える影響の検討 ・デュタステリドの血清中の DHT、テストステロン（フリー体および総）、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）への影響の検討 ・デュタステリドの安全性と忍容性の検討
試験の種類	二重盲検、反復投与、並行群間比較、プラセボ対照試験
開発のフェーズ	第 I 相試験
被験者数	完了例 86 例（99 例が参加し、13 例が脱落した。）
対象	・健康成人男性、非喫煙、18～60 歳、BMI 19～29kg/m^2 ・スクリーニング検査時の ECG QTc 間隔が 450 msec 以下で心拍数が 50bpm 以上 ・スクリーニング検査で QT 解析に適切でないと判断した被験者は本治験には組み入れなかった（例えば、脚ブロック、invalid T 波 vector、著しい洞性不整脈）
用法･用量	プラセボ群：-1 日目にプラセボを 1 カプセル、1～7 日目にプラセボを 8 カプセル、8～28 日目にプラセボを 1 カプセル 0.5mg 群：-1 日目にプラセボを 1 カプセル、1 日目に 5mg を 5 カプセル（25mg）、2～28 日目に 0.5mg を 1 カプセル（0.5mg） 5mg 群：-1 日目にプラセボを 1 カプセル、1～7 日目に 5mg を 8 カプセル（40mg）、8～28 日目に 5mg を 1 カプセル（5mg） の投与を行った。
評価項目	ECG：QT 間隔、Fridericia 補正 QT（QTcF）の重み付け平均、Bazett 補正 QT（QTcB）の重み付け平均、最大 QTcF、最大 QTcB。QT、QTcF、QTcB のベースラインからの変化が<30 秒、30～60 秒、>60 秒の被験者数およびパーセント。 安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床検査、血清中のフリー体および総前立腺特有抗原（PSA） PK：血清中のデュタステリドと 4'-水酸化体代謝物の濃度 PD：血清中の DHT、フリー体および総テストステロン、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）
統計手法	被験者数の算出： 本試験の目的は、デュタステリドが補正した QT 間隔を延長することを示唆する強い根拠があるかを確認することである。片側検定の有意水準 0.05 により被験者数を算出した。これまでの治験の結果、QTcF（Fridericia 式による補正した QT 間隔）の重み付け平均の妥当な標準偏差値は 12 msec であった。デュタステリドとプラセボを比較した時、80%の検出力での QTcF の重み付け平均の 10 msec の増加を検出するには、各投与群の被験者数は 19 例必要である。そのため、結果の説明を確実に行うために、途中中止例などを考慮して少なくとも計 90 例（1 群 30）の被験者で実施することとした。 ECG： 補正した QT 間隔を含むすべての ECG パラメータを被験者別に一覧にし、投与群および評価時間ごとに要約した。QTc は Fridericia および Bazett の式を用いて算出した。主要エンドポイントは Fridericia の式に基づくが、いずれの補正した間隔（QTcF と QTcB）にも下記に記載するすべての解析を実施した。-1 日目（ベースライン、プラセボ投与）、1 日目および 28 日目において誘導エンドポイントである 0～12 時間の QTc の重み付け平均と最大値を各被験者ごとに算出した。主要解析として、28 日目における QTcF の重み付け平均をデュタステリド群とプラセボ群で比較した。比較は投与群の時期や施設を考慮して共分散解析を行い、ベースライン（-1 日目）の QTcF の重み付け平均を共分散とした。デュタステリド群（試験）とプラセボ群（対照）の最小二乗平均の差に基づき薬剤の効果を推定した。この共分散解析は、28 日目までの QTcB の重み付け平均、QTcF の最大値および QTcB の最大値について繰り返し実施した。同様に、1 日目の補正した QT 間隔についてもこの解析を実施した。QT、QTcF および

	QTcB のベースラインからの変化の<30 秒、30～60 秒、>60 秒に分けた被験者数を投与群ごとに一覧にし、要約した。 PK： 血清中デュタステリド濃度は投与群ごとに一覧にし、要約した。 ECG-PK の相関：各時点で、対数変換後の血清中デュタステリド濃度に対する QT、QTcF、QTcB 間隔のベースラインからの変化をプロットした。
治験実施施設	米国（3 施設）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果・結論	ECG： デュタステリドの 0.5mg または 5mg の投与による、QTc 間隔の臨床的または統計学的に有意な変化は認められなかった。 その他の安全性： 試験中に死亡例は認められなかった。デュタステリド 5mg の投与を受けた被験者 1 例で、事後検査期間中の SAE が 1 件報告された。被験者は 60 歳の男性で治験薬最終投与後 129 日に重度の胸痛が発現し、後で正常な心臓カテーテルを持っていることが判明した。事象は発現の 6 日後に消失し、治験担当医師により、この非心臓性の胸痛は治験薬との因果関係はないと判断された。28 日間の投与を終了した被験者において、事後検査期間中に女性パートナーの妊娠報告があった。この被験者はプラセボ群であった。妊娠の転帰は追跡されなかったため不明である。 有害事象により 2 例が脱落した。いずれもデュタステリドの 0.5mg 投与群であった。1 例はリウマチ因子陽性の関節炎症状の発現のために脱落し、全身ステロイド投与を行った。もう 1 例は接触性皮膚炎症状の発現のために脱落し、局所および全身ステロイドを投与した。治験担当医師により治験薬との因果関係はないと判断された。 有害事象の発現率は投与群間で類似していた。もっとも報告の多かった有害事象は頭痛（プラセボ：12%、デュタステリド 0.5mg：13%、デュタステリド 5mg：9%）とウイルス性耳鼻咽喉感染症（プラセボ：6%、デュタステリド 0.5mg：3%、デュタステリド 5mg：9%）であった。 治験薬との因果関係が否定されない有害事象の発現率も投与群間で類似していた。もっとも報告の多かった治験薬との因果関係が否定されない有害事象（いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現）は頭痛であり、プラセボ群で 2 例（6%）、デュタステリド 0.5mg 群で 1 例（3%）、デュタステリド 5mg 群では 2 例（6%）であった。2 番目に報告の多かった治験薬との因果関係が否定されない有害事象は倦怠および疲労であり、プラセボ群で 2 例（6%）、デュタステリド 0.5mg 群で 1 例（3%）、デュタステリド 5mg 群では 1 例（3%）であった。 PK： ・デュタステリド 0.5mg 投与群で、1～28 日目の平均血清中デュタステリド濃度を治療上の定常状態である 40ng/mL 以上に維持することができた。 ・デュタステリド 5mg 投与群では、7～28 日目の平均血清中デュタステリド濃度は 500ng/mL を超え、結果として治療濃度から 13～15 倍高い予測曝露量であった。 ・本試験における 4’-水酸化体代謝物濃度は、第Ⅲ相試験（ARIB3003）で測定した代謝物濃度の平均よりも平均で 8～12 倍高かった。 ・QTcF、QTcB または QT 間隔のベースラインからの変化と血清中デュタステリドまたは 4’-水酸化体濃度との間に相関は認められなかった。 PD： ・0.5mg または 5mg 投与により平均血清中 DHT 濃度は、ベースラインから 91%以上減少した。0.5mg 投与群では、事後検査期間中にベースラインまで回復し、事後検査 2 ヵ月における平均減少率は 52%であった。 ・デュタステリド投与により、血清中総テストステロン濃度の平均はベースラインに対して 14～32%上昇した。

2.7.6.2.1.5. ARIA1001 試験

5.3.3.1.5

試験の概略

項目	内容
表題	健康成人男性における 5α 還元酵素阻害薬であるデュタステリドの安全性、忍容性、薬物動態および薬力学の検討
目的	・デュタステリドの安全性および忍容性の検討 ・デュタステリドの血清中 DHT 濃度に対する効果の検討 ・デュタステリドの薬物動態特性の検討
試験の種類	無作為化、単盲検、プラセボ実薬対照、並行群関比較、用量漸増試験
開発のフェーズ	第 I 相試験
被験者数	Part I：48 例が参加、Part II：15 例が参加
対象	健康成人男性、20～65 歳、体重 120kg 未満
用法･用量	Part I： デュタステリド：0.01mg、0.1mg、1.0mg、2.5mg、5.0mg、10mg、20mg、40mg フィナステリド：5.0mg またはプラセボを単回経口投与 Part II： デュタステリドの 1.0mg、20mg、フィナステリドの 5.0mg またはプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与
評価項目	PK：血清中デュタステリド濃度（PK パラメータ） PD：血清中 DHT 濃度、血清中テストステロン濃度 安全性：問診、身体所見、バイタルサイン、臨床検査、心電図、有害事象
統計手法	濃度-時間のデータから、標準的なモデル非依存的手法により薬物動態解パラメータ、AUC、C_{max}、t_{max} および λz を算出した。分散分析（ANOVA）モデルを用い、デュタステリドの用量と AUC と C_{max} の線形性を、Part I（単回投与）では用量の効果として、Part II（反復投与）では用量と投与日の効果として評価した。変換および未変換データで解析を実施し、薬物動態パラメータおよびその用量標準化値の要約統計量（中央値、範囲、平均値、標準偏差、%CV、幾何学平均値、幾何学最小二乗平均値、95%信頼区間）を、Part I（単回投与）では用量ごとに、Part II（反復投与）では用量と投与日ごとに算出した。t_{max} では未変換の値を用い、Part I（単回投与）ではクラスカル・ワリス検定、Part II（反復投与）ではウイルコクソンの順位和検定を用いて解析した。
治験実施施設	英国（1 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果	PD： デュタステリド単回投与時の血清中 DHT 濃度は用量に依存して減少した。DHT の平均最大減少率は、デュタステリド（単回投与）の 0.01mg 投与では影響が認められず、40mg 投与では最大 95%の効果が認められた。この平均値を E_{max} モデルに当てはめると、デュタステリド投与時の DHT 濃度の最大減少率（E_{max}）は約 93%、最大効果の 50%を引き起こす用量（ED_{50}）は約 0.6mg であった。最大効果時の血清中 DHT 濃度は、フィナステリド 5mg 投与時に認められた 80%の減少よりもさらに大きく減少した。さらに、デュタステリドの DHT 減少の持続はフィナステリドに比べて非常に長く、フィナステリド（5mg）単回投与時の 2 週間に比べデュタステリドを 10mg 以上単回投与した時は 8～12 週間、同様に、フィナステリド（5mg）反復投与の 2 週間に比べてデュタステリドを 1、20mg を反復投与した時は 8～12 週間であった。テストステロン濃度に臨床的上問題となる変動は認められなかった。 PK： デュタステリドは単回および反復投与において速やかに吸収され（t_{max}：1～2 時間）、緩やかに消失し、消失半減期は約 225～350 時間（9～15 日間）であった。消失半減期から推測すると、1 日 1 回投与により 45～75 日間に定常状態に到達し、デュタステリド濃度は単回投与時の約 15 倍に蓄積すると考えられる。血清中濃度特性は、おおむね 2 相性であり、すみやかな分布相と終末相の延長が認められた。デュタステリドの定常状態における見かけの分布容積は大きく、約 300～500L であった。経口クリ

	アランス（CL/F）は 0.83～1.54L/hr であった。被験者数が少なく、データのばらつきが大きく、低用量での測定感度により、明確な結論は得られないが、本試験の単回および反復投与の結果からデュタステリドは投与量 1～20mg の範囲で線形の動態を示したが、それ以上の用量では用量比よりも小さな増加であった。 安全性： デュタステリドの最大 40mg までの単回投与、20mg/日の 7 日間までの反復投与の忍容性は良好であった。身体所見、ECG、心拍数、体温、呼吸数にデュタステリド投与に起因する変動は認められなかった。拡張期および収縮期血圧のいずれも投与後に低下したが、本試験の被験者数が少ないことから明確に結果と原因の関連を説明することはできない。デュタステリド投与群の有害事象は対照群に比べて多く報告された。しかし、1 例をこえて報告のあった有害事象は頭痛および鼻出血（それぞれ 2 例の被験者から報告）のみであった。これらの有害事象のうち 2 件は治験薬投与終了後の 7 日以後に認められた。治験薬投与といずれの臨床検査値の変動にも明確な関係は認められなかった。投与中止（終了）後 16 週に臨床的に注目すべき臨床検査値の変動が認められた（デュタステリド 20mg 反復投与時の被験者 1 例でアミラーゼおよびリパーゼの上昇）。 死亡例および有害事象による治験からの脱落はなかった。1 例の被験者（Part II：1mg デュタステリド群）が治験薬投与終了の約 1 ヵ月後に吐血により入院した。治験担当医師はこれを治験薬との因果関係のない重篤な有害事象と評価した。
結論	PK： デュタステリドは単回および反復投与において速やかに吸収され（t_{max}：1～2 時間）、緩やかに消失し、消失半減期は約 225～350 時間（9～15 日間）であった。消失半減期から推測すると、1 日 1 回投与により 45～75 日間に定常状態に到達し、デュタステリド濃度は単回投与時の約 15 倍に蓄積すると考えられる。血清中濃度特性は、おおむね 2 相性であり、すみやかな分布相と終末相の延長が認められた。デュタステリドの定常状態における見かけの分布容積は大きく、約 300～500L であった。経口クリアランス（CL/F）は 0.83～1.54L/hr であった。被験者数が少なく、データのばらつきが大きく、低用量での測定感度により、明確な結論は得られないが、本試験の単回および反復投与の結果からデュタステリドは投与量 1～20mg の範囲で線形の動態を示したが、それ以上の用量では用量比よりも小さな増加であった。 安全性： デュタステリドの最大 40mg までの単回投与、20mg/日の 7 日間までの反復投与の忍容性は良好であった。身体所見、ECG、心拍数、体温、呼吸数にデュタステリド投与に起因する変動は認められなかった。拡張期および収縮期血圧のいずれも投与後に低下したが、本試験の被験者数が少ないことから明確に結果と原因の関連を説明することはできない。デュタステリド投与群の有害事象は対照群に比べて多く報告された。しかし、1 例をこえて報告のあった有害事象は頭痛および鼻出血（それぞれ 2 例の被験者から報告）のみであった。これらの有害事象のうち 2 件は治験薬投与終了後の 7 日以後に認められた。治験薬投与といずれの臨床検査値の変動にも明確な関係は認められなかった。投与中止（終了）後 16 週に臨床的に注目すべき臨床検査値の変動が認められた（デュタステリド 20mg 反復投与時の被験者 1 例でアミラーゼおよびリパーゼの上昇）。 死亡例および有害事象による治験からの脱落はなかった。1 例の被験者（Part II：1mg デュタステリド群）が治験薬投与終了の約 1 ヵ月後に吐血により入院した。治験担当医師はこれを治験薬との因果関係のない重篤な有害事象と評価した。

2.7.6.2.2. 患者における PK および初期忍容性試験報告書

2.7.6.2.2.1. 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）

5.3.3.2.1

追加解析報告書であるので、シノプシスは該当しない。

2.7.6.2.3. 内因性要因を検討した PK 試験報告書

2.7.6.2.3.1. ARIA1007 試験

5.3.3.3.1

試験の概略

項目	内容
表題	健康成人男性におけるデュタステリドの薬物動態および薬力学に対する年齢の影響
目的	・デュタステリドの薬物動態に対する年齢の影響 ・デュタステリドの DHT 濃度に対する影響 ・デュタステリド単回投与時の安全性および忍容性
試験の種類	並行群間、単回投与、単施設試験
開発のフェーズ	第 I 相試験
被験者数	完了例 36 例（36 例参加）
対象	健康成人男性、20 歳以上、体重 120kg 未満
用法･用量	デュタステリド 5.0mg の単回経口投与
評価項目	PK：血清中デュタステリド濃度（PK パラメータ） PD：血清中 DHT 濃度、血清中テストステロン濃度 安全性：有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、心電図、問診
統計手法	3 つの年齢群間の主要および副次パラメータの平均値の差を、年齢を分類変数とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて評価した。主要な解析は対数変換したパラメータ値を用いて実施した。各群の幾何学最小二乗平均値とその 95%信頼区間（CI）はそれぞれの年齢群に対する ANOVA の出力を用いて算出した。関心のあるパラメータの比較のために 2 つの片側検定（90%CI）を実施した。また、未変換データを用いた補足的な解析も合わせて実施した。t_{max} に対してはノンパラメトリック手法を用い、それぞれの群の中央値とその 95%CI を算出した。t_{max} の中央値の比較をウイルコクソンの順位和検定により実施し、連続補正なしの正規分布近似によって評価した。群間の中央値の差の Hodges-Lehman 推定値とその 90%CI は Moses の手法により算出した。また、薬物動態パラメータへの年齢の影響を検討するために、線形回帰分析を実施した。
治験実施施設	米国（1 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果	PK： 36 例全員のデータを薬物動態解析に使用した。デュタステリドに対する年齢の影響を評価するため、$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} を主要な薬物動態パラメータとして使用した。ARIA1004 試験（デュタステリド 0.5mg）の薬物動態データを参考に、本試験では 80%の検出力において、AUC の 51%減少または 104%増加[log（1-0.511）～ -log（1+1.04）]および C_{max} の 33%減少または 50%の増加[log（1-0.332）～ -log（1+0.496）]が検出できるような十分なパワーとなる例数で実施した。 線形回帰分析より予測した CL/F によると、定常状態における濃度（C_{ss}）[$C_{ss} = k_0/CL$; k_0 = 投与量]値は、年齢に従い約 100%まで増加すると予測された（20 歳 vs 90 歳）。もっとも強い効果が認められるデュタステリドの最低用量（この用量で Phase III を実施）は 0.5mg である（ARIA2001）。前立腺肥大症患者を対象としてデュタステリドを 1 日 1 回 0.5mg 投与した時の C_{ss} は約 40ng/mL であった（平均年齢 63 歳）。同じ試験（ARIA2001）で投与量を 5.0mg まで上げた時の平均 C_{ss} は、535ng/mL であった。デュタステリド 0.5mg 投与群と 5.0mg 投与群の安全性プロファイルは類似しており、デュタステリドは広い治療係数を持っていることが示唆された。90 歳の被験者で C_{ss} が平均的な患者から 100%増加したと仮定すると、0.5mg 投与した時の年齢補正した C_{ss} は約 80ng/mL となる。この濃度（80ng/mL）は、患者で忍容性が確認された 5.0mg 投与時のデュタステリド濃度のまだ 1/7.5 以下である。このため、C_{ss} はおそらく高齢者で高くなるが、デュタステリドが広い治療係数を持つことからこの増加による臨床的影響はほとんどなく、年齢による用量の調整は必要ではない。 PD： 投与後の 24 時間の間に、3 群の平均 DHT 濃度はいずれも 82～86%減少した。いずれの時点においても、年齢群間に DHT の減少の有意な差は認められなかった。血清中 DHT の平均最大減少は、いずれの群でも 88～90%で、投与後 72 時間であった。年齢

	群間の最大 DHT 減少値に有意な差は認められなかった。 いずれの年齢群においてもテストステロン濃度に臨床的に問題となる変動は認められず、いずれの時点においても正常域の上限（10000pg/mL）を超えなかった。 安全性： デュタステリドの安全性の結果は以下のとおりであった: ・3 つの年齢群の間に安全性プロファイルの差は認められなかった。 ・重篤な有害事象、死亡、有害事象による脱落は認められなかった。 ・9 例の被験者から 18 件の有害事象が報告された; 壮年群（50～69 歳）の 2 例、高齢群（70 歳以上）の 3 例、若年群（20～49 歳）の 4 例。治験薬との因果関係が否定できない有害事象が 4 例から報告された: 若年群で 3 例（被験者 1 例に腹痛および下痢、2 例にめまい）および壮年群に 1 例（嘔気）。いずれの有害事象も程度は軽度であり、2 例をこえては認められなかった。 ・治験担当医師により臨床的に問題と判断された臨床検査値異常が 1 件（グルコース上昇）認められ、これは有害事象としても報告されている（治験薬との因果関係は否定された）。臨床検査値の変動は一定であり、３つの年齢群で報告されたベースライン値とベースライン以後の異常値の分布を比較した時、傾向は認められなかった。若年群（20～49 歳）の被験者 1 例にしきい値（重要な可能性のある）の臨床検査値（トリグリセライド上昇）が報告された。 ・身体所見および ECG の結果に臨床的に問題となる変動は認められなかった。 ・高齢群（70 歳以上）の 4 例で、ベースライン以後にしきい値のバイタルサイン（拡張期血圧>165mmHg が 2 例と体温<35℃が 2 例）が認められた。
結論	PK： ・デュタステリドは単回投与後速やかに吸収され（t_{max}：1～4 時間）、緩やかに排泄された（CL/F：0.65～2.32L/hr）。消失半減期は約 7～12 日で、定常状態におけるみかけの分布容積は 255～623L であった。 ・$AUC_{0\text{-}last}$ と C_{max} で表されるデュタステリドの曝露量は、年齢群間で統計学的に異ならなかった。$AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、若年群に比べて高齢群と壮年群では約 20%高いことを示している。しかしながら、この傾向は線形回帰モデルにおいて統計学的に有意ではなかった（p=0.08）。 ・半減期は年齢とともに顕著に増加した。半減期の平均は若年群（20～49 歳）の 168 時間に対し、高齢群（70 歳以上）では 296 時間であった。 ・本試験において $t_{1/2}$ に年齢による影響が認められたが、デュタステリドが広い治療係数を持つことから年齢による用量調整は必要ではない。 PD： ・年齢群間で DHT 減少を指標とした薬力学作用に差は認められなかった。 ・いずれの年齢群においても臨床的に問題となるテストステロン濃度の変動は認められず、いずれの被験者のどの時点においてもテストステロン濃度は正常域の上限（10000pg/mL）を超えなかった。 安全性： ・３つの年齢群の安全性プロファイルに差は認められなった。 ・本試験の安全性の結果はデュタステリドの臨床評価の実施をサポートするものである。

2.7.6.2.4. 外因性要因を検討した PK 試験報告書

2.7.6.2.4.1. ARIA1011 試験

5.3.3.4.1

試験の概略

項目	内容
表題	健康成人男性において(1)タムスロシンとデュタステリド、(2)テラゾシンとデュタステリドを 14 日間併用投与した時の薬物動態、薬力学の相互作用を検討する、オープンラベル、クロスオーバー試験
目的	・デュタステリドを連続投与した時のタムスロシンとテラゾシンの薬物動態特性に対する影響の検討 ・タムスロシンまたはテラゾシンを連続投与した時のデュタステリドが減少させた DHT に対する影響の検討
試験の種類	無作為化、非盲検、クロスオーバー試験
開発のフェーズ	第 I 相試験
被験者数	完了例 38 例（48 例が参加）
対象	健康成人男性、非喫煙者、18～55 歳、BMI 19～29kg/m^2
用法･用量	タムスロシン群：14 日間（1～14 日目）タムスロシン 0.4mg を連日投与し、その後 7 日間休薬した（15～21 日目）。22 日目にデュタステリド 40mg を投与し、続けて 20 日間 0.5mg を連日投与した（23～42 日目）。最後の 14 日間はデュタステリド 0.5mg を投与しながらタムスロシン 0.4mg を再び投与した（43～56 日目）。 テラゾシン群：14 日間（1～14 日目）1mg～10mg までテラゾシンを連日漸増投与し、その後 7 日間休薬した（15～21 日目）。22 日目にデュタステリド 40mg を投与し、続けて 20 日間 0.5mg を連日投与した（23～42 日目）。最後の 14 日間はデュタステリド 0.5mg を投与しながらを再びテラゾシンを（1 日 1mg～10mg まで漸増投与）投与した（43～56 日目）。
評価項目	PK：血漿中テラゾシンおよびタムスロシン濃度（PK パラメータ） 血清中デュタステリド濃度 PD：DHT 濃度、テストステロン濃度 安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床検査、血中脂質、心電図
統計手法	サンプルサイズと検出力： 被験者内変動を推定できないため、被験者間変動からサンプル数を推定した。この方法によると目的を達成するために必要なサンプル数よりも大きいサンプル数となることが予測される。文献データから、20 名のサンプル数はタムスロシンの $AUC_{0\text{-}24}$ と C_{max} を比の範囲 0.73～1.38 で、テラゾシンの $AUC_{0\text{-}24}$ と C_{max} を比の範囲 0.8～1.25 で 80%の検出力で同等性を証明できると推定された。DHT 濃度の被験者内標準偏差の推定値を用い、デュタステリドの投与前、投与中およびデュタステリドと α_{1A}拮抗薬の併用投与時の DHT 濃度を 0.8～1.25 の比で同等とする時、20 名での検出力が約 74%であることが示された。 PK/PD： t_{max} を除く薬物動態パラメータはすべて対数変換して解析した。被験者（subject）と時期（day）による効果を考慮し、14 日目と 56 日目のテラゾシンとタムスロシンの薬物動態パラメータの差を用いてすべてのパラメータの分散分析を行った。相互作用の可能性は比の最小二乗平均の差と対応する 90%信頼区間を累乗することにより評価した。t_{max} の解析には、ノンパラメトリック手法の Hodges-Lehmann 推定を行い、中央値の差と対応する 90%信頼区間を推定した。14 日目と 56 日目のデュタステリド濃度は、併用投与が完了した被験者データを用いて記述要約統計量として一覧にした。1 日目（ベースライン）と 43 日目と 56 日目の DHT 濃度はベースラインに対するパーセントともに一覧にした。各投与群についても、以下のモデルを用い 43 日目と 56 日目の差を比較した：log（ベースライン後の DHT/ベースラインの DHT）= Day + subject + log（デュタステリド濃度）+ subject×Day。Day はカテゴリー変数として当てはめた。56 日目に対する 43 日目の幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間を各投与群ごとに算出した。

治験実施施設	米国（1 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果	タムスロシンとテラゾシンに対するデュタステリドの相互作用： タムスロシンとテラゾシンの薬物動態パラメータにおいて、タムスロシンとテラゾシンの単独投与とデュタステリドとの併用投与との間で差を認めなかった。主要薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値の比はいずれも 0.93～1.05 の範囲内であった。90%信頼区間はいずれも 0.80-1.25 の範囲内であった。 デュタステリドのトラフの血清中薬物濃度： デュタステリド 40mg の負荷投与によって定常状態の濃度が過大評価されていたため、トラフの血清中デュタステリド濃度の中央値は、タムスロシンとテラゾシンを併用投与した 13 日間後にはそれぞれ 29%、23%減少した。しかし、デュタステリドの血清中薬物濃度の中央値は治療域レベルを超えたままであった。 DHT/テストステロン濃度： タムスロシン群とテラゾシン群の DHT 濃度は、おのおののベースライン値（1 日目）の 496pg/mL、507pg/mL に比べて著しく減少した。デュタステリド投与後（43 日目）の DHT 濃度の中央値は、タムスロシン群とテラゾシン群でそれぞれ 28pg/mL、25pg/mL に減少した。併用投与後（56 日目）の DHT 濃度の中央値は、それぞれ 34pg/mL、29pg/mL と減少したままであった。テストステロン濃度は、デュタステリドの単独投与と併用投与の最終時にいずれもベースライン濃度から 10～37%増加した。 安全性： タムスロシンとテラゾシンの単独投与、デュタステリドの単独投与、およびデュタステリドとテラゾシンまたはタムスロシンとの併用のいずれの投与においても忍容性は良好であった。有害事象の程度はいずれも軽度から中等度であり消失した。重篤な有害事象や死亡例は認められなかった。被験者の女性パートナー1 名から妊娠が報告された。
結論	・α_{1A}拮抗薬であるタムスロシンまたはテラゾシンを、14 日間単独投与した時とデュタステリドと併用投与した時のタムスロシンまたはテラゾシンの薬物動態パラメータに、有意な差を認めなかった。 ・デュタステリドを 14 日間連日単独投与、またはタムスロシンまたはテラゾシンと併用投与した時の DHT 濃度は大きく低下した。 ・タムスロシンまたはテラゾシンとデュタステリドとの併用投与はおおむね良好な忍容性を示した。治験薬との因果関係が否定されないもっとも多く認められた有害事象は、テラゾシン、タムスロシン、デュタステリドで一般に認められているものであった。有害事象の程度はいずれも軽度から中等度であり、併用投与で認められた有害事象は単独投与よりも少なかった。

2.7.6.2.4.2. ARIA1010 試験

5.3.3.4.2

試験の概略

項目	内容
表題	デュタステリドの薬物動態に対するコレスチラミンの影響の評価
目的	・デュタステリドの相対的バイオアベイラビリティに対するコレスチラミンの影響の評価
試験の種類	無作為化、並行群間、単回投与試験
開発のフェーズ	第 I 相試験
被験者数	完了例 24 例（24 例が参加した）
対象	健康成人男性、20～45 歳、体重 60～120kg
用法･用量	投与 1：デュタステリドソフトゼラチンカプセル（SGC）5mg を単回経口投与 投与 2：デュタステリド SGC 5mg を単回経口投与後、1 時間後に 12g コレスチラミンを経口投与
評価項目	PK：血清中デュタステリド濃度（PK パラメータ） 安全性：身体所見、バイタルサイン、臨床検査、心電図、有害事象
統計手法	主要なパラメータの $AUC_{0\text{-}72}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}last}$ と C_{max}、および副次的パラメータの λz と $t_{1/2}$ の 2 つの処置群間の平均値の差を、時期を処置に含む分散分析（ANOVA）モデルを用いて評価した。主要なパラメータの解析は e を底とする対数変換値を用いて実施した。処置群の幾何学最小二乗平均値とその 95%信頼区間（CI）はそれぞれの処置群に対する ANOVA の出力を用いて算出した。関心のあるパラメータにおいて、基準処置群の幾何学最小二乗平均値に対する比とその 90%CI（2 つの片側検定に対応する）を算出した。対数変換した変数では算出値を元のスケールに逆変換した。また、未変換データによる補足的な解析も合わせて実施した。t_{max} に対してはノンパラメトリック手法を用い、それぞれの処置群の中央値とその 95%CI を算出した。t_{max} の中央値の比較をウイルコクソンの順位和検定により実施し、連続補正なしの正規分布近似によって評価した。処置群間の中央値の差の Hodges-Lehman 推定値とその 90%CI は Moses の手法により算出した。
治験実施施設	米国（1 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果	PK： 24 名の被験者が本試験に参加し、試験を終了した。すべての被験者から得られたデータを薬物動態および統計解析に使用した。 デュタステリドとコレスチラミンの薬物相互作用の可能性を評価するため、$AUC_{0\text{-}72}$、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max} を主要薬物動態パラメータとして用いた。本試験はデュタステリドの AUC の 30%以上の変化を検出できる検出力で実施した。 デュタステリドを 5mg 単回投与した 1 時間後にコレスチラミンを投与した時のデュタステリドの薬物動態には、対数変換したデータで解析した結果から、コレスチラミンによる有意な影響は認められなかった。概して、コレスチラミンの併用投与により $AUC_{0\text{-}72}$、$AUC_{0\text{-}last}$ および $AUC_{0\text{-}\infty}$に変化を認めず、C_{max} にわずかな（10%）有意でない（$p>0.3$）増加が認められた。対数変換しないデータにおいても解析結果は同じであった。 安全性： 24 名の男性被験者において両投与群とも良好な忍容性を示した。試験中に、死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象は報告されず、有害事象による中止例もなかった。スクリーニング時あるいは最終検査訪問時において身体所見または心電図に臨床上問題となる変動は認められなかった。有害事象、バイタルサイン、臨床検査値において、両投与群間に臨床上重要と考えられる差は認められなかった。
結論	・コレスチラミンの併用投与（デュタステリド投与の 1 時間後に 12g 投与）は、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しなかった。 ・健康成人男性にデュタステリド 5mg の単独またはコレスチラミンと併用単回投与した時の忍容性は良好であった。

2.7.6.2.4.3. ARI10016 試験

5.3.3.4.3

試験の概略

項目	内容
表題	健康成人男性におけるワルファリン薬物動態および薬力学に対するデュタステリドを21日間投与した時の影響を評価する、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
目的	・デュタステリドのソフトゼラチンカプセル（SGC）を反復投与した時のワルファリンの薬力学作用（プロトロンビン時間）に対する影響の評価 ・デュタステリドSGCを反復投与した時の定常状態のワルファリンの薬物動態に対する影響の評価
試験の種類	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
開発のフェーズ	第I相試験
被験者数	完了例数23例（24例が参加し、1例が脱落した）
対象	健康成人男性、21～55歳、BMI 19～29kg/m^2、体重55kg以上
用法･用量	ワルファリン：1～3日目にワルファリン5mgを1日1回投与し、その後4～10日目には、International Normalized Ratio（INR）が1.5～2.0で安定するまで増量して維持投与量を設定。その後の11～35日目に、被験者ごとに固定した用量（投与量は増量期に決定）を連日投与した。 デュタステリド併用群：15日目にデュタステリド25mgを単回経口投与し、16～35日目にデュタステリド0.5mgを連日経口投与した。 プラセボ併用群：16～35日目にプラセボを連日経口投与した。
評価項目	PK：血漿中（R）-および（S）-ワルファリン濃度（PKパラメータ） PD：プロトロンビン時間（PT）、PT値から算出したINR 安全性：有害事象モニタリング、バイタルサイン、臨床検査値
統計手法	15日目（ワルファリン投与前）と35日目（ワルファリン投与前）のPT値を測定し、薬物相互作用を評価した。各投与群間（ワルファリン＋デュタステリド投与 vs ワルファリン＋プラセボ）の比較には、35日目のPT値（未変換）を用い、15日目のPT値を共分散（つまりベースライン）として、投与効果による変動を考慮した共分散分析モデルを使用した。各投与群の最小二乗平均値を算出した。投与群を比較するため、最小二乗平均値の差と対応する90%信頼区間（CI）を対照投与の最小二乗平均値との比として表した。ワルファリン＋プラセボ投与を対照投与とした。90%信頼区間が80～120%に入る場合、薬力学的な薬物相互作用はないとみなした。35日目におけるワルファリンの各光学異性体の薬物動態パラメータ（t_{max}を除く）を対数変換し、共分散分析モデルを用いて投与群間（ワルファリン＋デュタステリド投与 vs ワルファリン＋プラセボ）の比較を行った。モデルには14日目（ベースライン）の推定パラメータを共変量として使用した。投与群間の比較のために、それぞれのパラメータにおいて試験群と対照群の最小二乗平均値の差の90%信頼区間を算出した。AUC_{0-24}の90%信頼区間が80～125%内である時、C_{max}とC_{min}の90%信頼区間が70～144%の間である時、同等であり、相互作用がないとみなした。
治験実施施設	米国（1施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果・結論	PD： デュタステリドSGCは、PTを指標として測定したワルファリンの薬力学作用に影響を与えなかった。 PK： デュタステリドSGCは、ワルファリンの薬物動態に影響を与えなかった。（R）-と（S）-ワルファリンのAUC_{0-24}として測定した曝露量、ピーク（C_{max}）とトラフ（C_{min}）の血漿中薬物濃度において、デュタステリドの併用投与による有意な変化は認められなかった。 安全性： デュタステリドまたはプラセボとワルファリンとの併用に、良好な忍容性が認められた。死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止例は認められなかった。

2.7.6.2.4.4. ARI10017 試験

5.3.3.4.4

試験の概略

項目	内容
表題	健康成人男性におけるジゴキシンの薬物動態に対するデュタステリドの影響の検討
目的	デュタステリドを反復投与した時のジゴキシンの定常状態の薬物動態に与える影響の評価
試験の種類	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
開発のフェーズ	第 I 相試験
被験者数	完了例 20 例（24 例が参加し、3 例が脱落した。1 例は AE により投与されず。）
対象	健康成人男性、非喫煙者、18～50 歳、BMI 19～29 kg/m^2、体重 55kg 以上、 推定 CL_{cr} 60mL/min 以上
用法･用量	ジゴキシン：1 日目～35 日目までジゴキシン 0.25mg を連日単回経口投与 デュタステリド併用群：15 日目にデュタステリド 25mg を経口投与し、16～35 日目に 0.5mg を連日単回経口投与 プラセボ併用群：15～35 日目にプラセボを連日単回経口投与
評価項目	PK：血漿中ジゴキシン濃度（PK パラメータ）、尿中ジゴキシン濃度（PK パラメータ）、血清中デュタステリド濃度 安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床検査、心電図
統計手法	ジゴキシンの対数変換後の AUC と C_{max} の被験者間標準偏差が 0.24 と仮定して、被験者数を算出した。この被験者間変動から、各パラメータを 80%以上の検出力で同等（70～143%）とみなすためには 18 例の被験者（35 日目の各投与群 9 例）が必要であると考えられた。これはジゴキシンレベルが 30%変動すると臨床的に問題だろうという仮定に基づいている。脱落例も考慮して計 24 例の被験者を本試験の 1 日目に組み入れた。35 日目のジゴキシンの薬物動態を投与群間（デュタステリド+ジゴキシン群およびプラセボ+ジゴキシン群）で比較するために共分散分析を行った。共変量としてベースライン（14 日目）の薬物動態値を用いた。解析には対数変換後のパラメータを用いた。投与群間の比は、最小二乗平均値の差とその 90%信頼区間を累乗して算出した。$AUC_{0\text{-}24}$、C_{max}、CL_r の比の 90%信頼区間が 0.70～1.43 以内であれば臨床的に同等とすることにした（＜30%の差）。15、16、27、30、33、35、45、95、125、155 日目のデュタステリド濃度と 14 および 35 日目のジゴキシンの結果を要約統計量として示した。
治験実施施設	米国（1 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果	デュタステリドとジゴキシンの相互作用： 35 日目の両投与群において同等性が確認された。ジゴキシンの主要薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$、C_{max}、CL_r）の最小二乗平均値の比（ジゴキシン単独投与を対照として）は 0.95～1.00 の範囲内であり、90%信頼区間は 0.75～1.28 の範囲内であった。 トラフの血清中デュタステリド濃度： デュタステリド+ジゴキシン群において、15 日目の負荷投与以降の血清中デュタステリドの平均トラフ濃度は 49～59ng/mL に減少した。また、16 日目（デュタステリド負荷投与の翌日）と 35 日目の投与後 2、3 時間の採血におけるデュタステリドの血清中濃度は同程度であった。 安全性： もっとも報告の多かった有害事象は耳鼻咽喉系の症状であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。デュタステリド+ジゴキシン群の被験者 87473 は、35 日目に心室性期外収縮が認められたが治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。デュタステリドとジゴキシンの併用投与における忍容性はおおむね良好であった。報告された有害事象の程度はいずれも軽度～中等度であり、有害事象の報告件数はジゴキシンの単独投与と併用投与で同程度であった。重篤な有害事象や死亡例は認められなかった。
結論	・ジゴキシンとデュタステリドまたはプラセボを 21 日間併用投与した時、35 日目の両投与群におけるジゴキシンの薬物動態パラメータは臨床的に同等とする範囲内（30%以内の差）であった。

	・両投与群の 35 日目において、ジゴキシンの単独投与を対照とした時の主要な薬物動態パラメータにおける最小二乗平均値の比は 0.95～1.00 の範囲内であり、90%信頼区間は 0.75～1.28 の範囲内であった。 ・デュタステリドとジゴキシンを併用投与した時の忍容性は良好であった。報告された有害事象の程度はすべて軽度～中等度であり、併用投与で報告された有害事象の件数はジゴキシン単独投与と同様であった。 ・単独投与、併用投与のいずれにおいても臨床上問題となる臨床検査の変化は認められなかった。

2.7.6.2.5. ポピュレーション PK 試験報告書

2.7.6.2.5.1. The population modelling of dutasteride pharmacokinetics, dihydrotestosterone suppression and changes in prostate specific antigen.

5.3.3.5.1

公表資料であるので、シノプシスは該当しない。

2.7.6.2.6. 患者における PD 試験及び PK／PD 試験報告書

2.7.6.2.6.1. ARI40014 試験

5.3.4.2.1

試験の概略

項目	内容
表題	前立腺内 DHT レベルに対するデュタステリドの効果
目的	主要評価項目： 経尿道的前立腺切除術前にデュタステリド 0.5mg を 1 日 1 回 3 ヵ月反復経口投与した時の前立腺組織中 DHT 量に対する作用をプラセボと比較検討する。 副次的評価項目： 経尿道的前立腺切除術前にデュタステリド 0.5mg を 1 日 1 回 3 ヵ月反復経口投与した時の前立腺組織中テストステロン量に対する作用をプラセボと比較検討する。 経尿道的前立腺切除術前にデュタステリド 0.5mg を 1 日 1 回 3 ヵ月反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度変化およびテストステロン濃度変化を評価する。また、前立腺組織中および血清中の DHT ならびにテストステロンの相関関係を各投与群ごとに評価する。 経尿道的前立腺切除術前にデュタステリド 0.5mg またはプラセボを 1 日 1 回 3 ヵ月反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度を評価する。
試験の種類	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設試験
開発のフェーズ	第Ⅳ相試験
被験者数	デュタステリド：完了例 20 例（22 例が参加し、2 例が脱落した。） プラセボ：完了例 18 例（21 例が参加し、3 例が脱落した。）
対象	前立腺肥大患者、年齢 50 歳以上、男性、経尿道的前立腺切除術の予定があり手術の実施まで 3 ヵ月間猶予がある。前立腺がんでなく、かつ既往歴がない。血清中 PSA が <1.5ng/mL または≥15ng/mL（≥4ng/mL であるときには、12 ヵ月以内に超音波検査あるいは生検によって前立腺がんが否定されている）。
用法･用量	デュタステリド群：デュタステリド 0.5mg を 3 ヵ月間 1 日 1 回反復経口投与 プラセボ群：プラセボを 3 ヵ月間 1 日 1 回反復経口投与
評価項目	PD：前立腺中 DHT 濃度、前立腺中テストステロン濃度、投与前値に対する血清中 DHT 濃度変化、投与前値に対する血清中テストステロン濃度変化、 PK：血清中デュタステリド濃度、前立腺中デュタステリド濃度 安全性：有害事象、バイタルサイン、臨床検査
統計手法	前立腺内の DHT 濃度においてプラセボとデュタステリドの間の優越性を示すための検出力を 99%とするために、各処置群約 25 例の組み入れ（評価可能被験者各群 20 例）を最初に計画した。検出力の算出は以下の仮定に基づき算出した：プラセボでの前立腺内 DHT 濃度が 6000pg/g、標準偏差が 2000pg/g、相対処置効果が 90%。この処置効果は、デュタステリドにおいて平均前立腺内 DHT 濃度が 600pg/g に減少することに対応する。統計解析に用いる被験者の集団は、試験の処置に割り付けられ、少なくとも 1 回以上の治験薬の投与を受けた、ITT（Intent to Treat）患者集団であった。主要評価項目は、経尿道的前立腺切除術前にデュタステリドまたはプラセボを 3 ヵ月投与された被験者で測定した前立腺内 DHT 濃度である。前立腺内 DHT 濃度の主要評価は、一般化線形モデルによる t-test に基ずく。前立腺内 DHT 濃度の解析は、対数変換値に対して計画された。処置群は以下の一般化線形モデルを用いて比較した：Log（前立腺内 DHT 濃度）=処置。
治験実施施設	米国（6 施設）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
結果	有効性： 経尿道的前立腺切除術実施時の前立腺中 DHT 濃度の主要解析により、プラセボの投与を受けた被験者と比較してデュタステリドの投与を受けた被験者が統計的に有意に低い（94%の減少）ことが示された。Visit5 における血清中 DHT 濃度の調整済平均値はプラセボ投与群（287.8pg/mL）と比較してデュタステリド投与群（26.0pg/mL）において低かった。プラセボ投与による血清中 DHT 濃度の 15%の減少と比較して、デュタステリド 0.5mg を 1 日 1 回 3 ヵ月間投与された被験者では、93%の減少が認められた。

	予想していたとおり、デュタステリド投与群の前立腺中テストステロン濃度は増加した。血清中テストステロン濃度の投与前値からの変化率において、デュタステリド（7.8%）とプラセボ（9.9%）の間で有意な差を認めなかった（p=0.85）。 安全性： デュタステリドの忍容性は概して良好であり、経尿道的前立腺切除術およびその後遺症の様相において否定的な影響は生じなかった。総計 22/43（51%）の被験者が 36 の有害事象を報告し、13/21（62%）がプラセボ群、9/22（41%）がデュタステリド群であった。もっとも頻繁に報告された有害事象は、尿路感染症（3/21（14%）がプラセボ群、1/22（5%）がデュタステリド群）、前立腺がん（1/21（5%）がプラセボ群、2/22（9%）がデュタステリド群）、頭痛および排尿障害（それぞれ 1/21（5%）がプラセボ群、1/22（5%）がデュタステリド群）であった。デュタステリド群の 1 例において、治験責任医師により治験薬との因果関係があると考えられた有害事象（血管神経性浮腫）が生じた。治験期間中に死亡例は認められず、総計 6/43（14%）の被験者（各群 3 例）で、8 件の致死的でない重篤な有害事象が認められた。もっとも頻繁に報告された重篤な有害事象は、前立腺がん（1/21（5%）がプラセボ群、2/22（9%）がデュタステリド群）であった。デュタステリド群の 2 例の被験者には、それぞれ治験からの早期脱落につながる有害事象（1 例は重篤な排尿障害、1 例は中等度の血管神経性浮腫）が報告された。二つの投与群間の全体的な有害事象の頻度には統計学的に有意な差はなく、試験期間中に治験薬との因果関係が（治験責任医師により）否定されない有害事象が 1 件のみ認められた。加えて、性機能に関連した有害事象の発生率は低く、臨床検査値に関する安全性評価において、デュタステリド群とプラセボ群の間に顕著な差を認めなかった。バイタルサインも群間で類似していた。
結論	有効性： ・デュタステリド 0.5mg の投与を受けた被験者の前立腺内 DHT 濃度はプラセボ投与の被験者と比較して有意に低かった（プラセボに対して 94%；p<0.001）。 ・デュタステリドによる血清中 DHT 濃度の減少（93%）はプラセボ（15%）と比較して有意に大きかった。 ・デュタステリド 0.5mg の投与を受けた被験者の前立腺内テストステロン濃度はプラセボの投与に比べて有意に高かった。血清中テストステロン濃度の投与前値からの変化率はデュタステリド（7.8%）とプラセボ（9.9%）の間で有意な差を認めなかった。 ・被験者の 52.4%が定常状態の血清中デュタステリド濃度に到達した。異なる程度の前立腺内デュタステリド濃度によって前立腺内 DHT 濃度の有意な抑制が成し遂げられた。 安全性： ・経尿道的前立腺切除術前にデュタステリド 0.5mg を 1 日 1 回 3 ヵ月間投与した時の忍容性は概して良好であった。 ・デュタステリド 0.5mg の 1 日 1 回投与とプラセボによる有害事象の概要は類似していた。 ・臨床検査値に関する安全性評価において、デュタステリド群とプラセボ群に顕著な差異は認められなかった。

2.7.6.3. 有効性及び安全性試験

2.7.6.3.1. 申請する適応症に関する比較対照臨床試験

2.7.6.3.1.1. ARI20005 試験

5.3.5.1.1

試験方法の概略

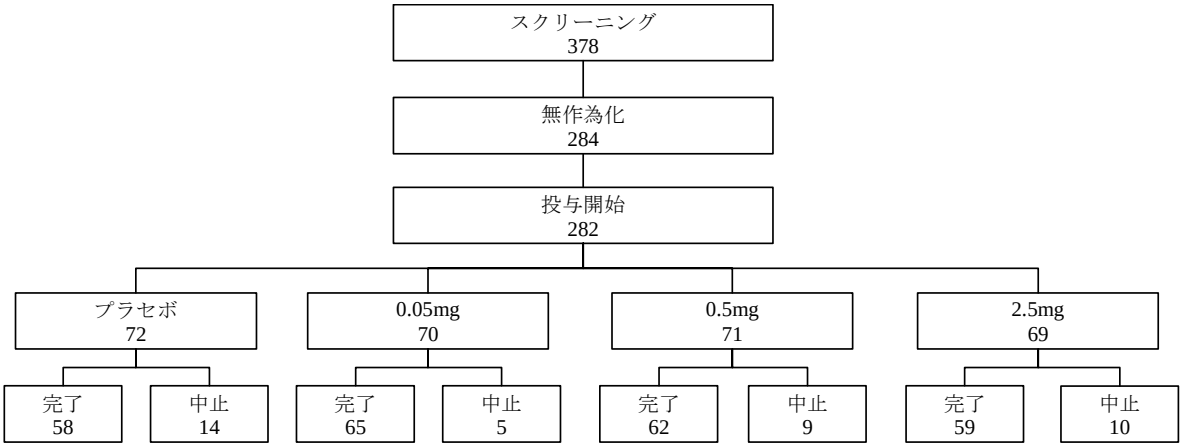
項目	内容
標題	GI198745 の前立腺肥大症に対する臨床評価 －二重盲検法による用量反応試験－
目的	主要目的： ・本剤 0.05mg、本剤 0.5mg、本剤 2.5mg またはプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与した時の有効性および安全性を検討する。 ・本剤 0.05mg、本剤 0.5mg、本剤 2.5mg またはプラセボを 1 日 1 回 24 週間投与した時の薬力学を検討する。 ・日本人の前立腺肥大症治療における本剤の推奨用量を決定する。 副次目的： ・本剤反復投与時の定常状態到達およびその際の血中未変化体濃度を確認する。また定常状態および投与終了後における代謝物を確認する。 ・ARIA2001 試験成績との類似性を評価する（別途、ブリッジング報告書を作成）。
試験の種類	層別無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
開発のフェーズ	第Ⅱ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断 ・男性 ・年齢≥50 歳 ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・IPSS≥8 ・Qmax≤15mL/sec（排尿量≥150mL） ・塩酸タムスロシンについて、以下のいずれかを満たす患者 （a）塩酸タムスロシンによる治療を受けている患者：塩酸タムスロシンによる治療を 4 週間以上継続して実施中の患者で、追跡期間終了時まで用法・用量を変更せずに塩酸タムスロシンによる治療を継続する予定である （b）塩酸タムスロシンによる治療を受けていない患者：4 週間以内に塩酸タムスロシンなどの前立腺肥大症の治療薬の投与を受けていない患者で、追跡期間終了時まで塩酸タムスロシンを使用しない予定である 除外基準： ・残尿量≥250mL（経腹超音波検査） ・PSA>4.0ng/mL かつ free/total PSA 比<0.150（ただし、4.0<PSA≤10.0ng/mL で、前立腺癌陰性が確認された患者は組入れ可）
用法･用量	観察期間：4 週間以内 治療期間：24 週間 ・本剤 0.05mg 群：本剤 0.05mg（1 日 1 回） ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回） ・本剤 2.5mg 群：本剤 2.5mg（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回） 追跡期間：16 週間
評価項目	有効性：前立腺容積（主要評価）、IPSS、Qmax 薬力学：DHT、テストステロン 薬物動態：未変化体濃度、代謝物濃度 安全性：有害事象、臨床検査、PSA、バイタルサイン、残尿量

試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	主要評価項目である前立腺容積のベースラインからの変化率について、有意水準 5%、検出力 90%でプラセボとの群間差 14%（標準偏差を 23%と想定）を検出するために必要な症例数は 1 群 57 例であったことから、1 群 60 例を目標症例数とした。 すべての解析は一般線形モデルによる t 検定を用いて実施し、多重性を考慮した用量（2.5mg 群より検定を開始）に基づく閉検定手順により評価した。検定の際の有意水準は両側 5%とした。これらの解析は、LOCF 解析および At Visit 解析の両方にて行い、LOCF 解析を主要な解析とした。 有効性および薬力学の解析対象集団は、無作為化された症例から、治験薬を 1 カプセルも服用しなかった症例、前立腺容積の測定値がない症例を除いた集団（Full Analysis Set: FAS）とした。薬物動態の解析対象集団は、無作為化された症例から、治験薬を 1 カプセルも服用しなかった症例、治験薬投与後の血清中薬物濃度に関するデータが存在しない症例、服薬率が 75%未満の症例を除いた集団とした。安全性の解析対象集団は、治験薬を 1 カプセルでも服薬した症例とした（Safety Population: SP）。
試験実施施設	日本（計 25 施設）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

症例の内訳

284 例が無作為化され、282 例がプラセボ群（72 例）、本剤 0.05mg 群（70 例）、本剤 0.5mg 群（71 例）または本剤 2.5mg 群（69 例）の投与を受けた。これらのうち、244 例が試験を完了した（図 2.7.6.3-1）。



Source Data : 5.3.5.1.1 表 13-1

図 2.7.6.3-1　症例の内訳：ARI20005 試験

中止理由

38 例が治療期間中または追跡期間中に試験を中止した。おもな中止理由は有害事象および被験者の希望であった（表 2.7.6.3-1）。

表 2.7.6.3-1 中止理由（治療期間または追跡期間）：ARI20005 試験

	プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
合計 (例数, %)	14 (19%)	5 (7%)	9 (13%)	10 (14%)
有害事象	9 (13%)	3 (4%)	3 (4%)	7 (10%)
被験者の希望	3 (4%)	0	4 (6%)	2 (3%)
来院せず	0	0	1 (1%)	0
治験実施計画書の不遵守	0	0	1 (1%)	0
その他*[1]	2 (3%)	2 (3%)	0	1 (1%)

Source Data : 5.3.5.1.1 表 13-6
治験薬の投与を一度も受けなかった症例を除く
*1: 0.05mg 群の 2 例は効果不十分

人口統計学的特性

平均年齢は 65.0 歳（本剤 2.5mg 群）～66.1 歳（本剤 0.5mg 群）であり、塩酸タムスロシン使用患者と非使用患者の比はいずれの投与群においてもほぼ 2：1 であった。人口統計学的特性は各投与群で概して類似していた（表 2.7.6.3-2）。

表 2.7.6.3-2 人口統計学的特性：ARI20005 試験（FAS）

		プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
年齢 (歳)	平均値	65.8	65.7	66.1	65.0
	標準偏差	7.69	8.14	6.85	6.94
人種 (例数, %)	アジア人	70 (100%)	67 (100%)	70 (100%)	67 (100%)
身長 (cm)	平均値	165.8	164.3	164.5	164.6
	標準偏差	6.24	5.54	6.48	6.84
体重 (kg)	平均値	65.6	64.9	66.2	64.7
	標準偏差	9.61	9.19	9.20	9.83
塩酸タムスロシンの使用 (例数, %)	あり	45 (64%)	45 (67%)	46 (66%)	44 (66%)
	なし	25 (36%)	22 (33%)	24 (34%)	23 (34%)

Source Data : 5.3.5.1.1 表 13-17

有効性

1）前立腺容積（主要評価）

投与 24 週における前立腺容積の変化率（調整済み平均値）はプラセボ群で－8.7%、本剤 0.05mg 群で－15.5%、本剤 0.5mg 群で－25.3%、本剤 2.5mg 群で－25.6%であり、用量反応性が認められた。すべての本剤群でプラセボ群に比し有意な前立腺容積の減少が認められた（表 2.7.6.3-3）。

表 2.7.6.3-3 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)
ベースライン (cc)	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	45.7	44.4	45.4	41.0
標準偏差	20.26	14.22	15.20	13.61
24 週*[1]	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
変化率	-8.7	-15.5	-25.3	-25.6
群間差	-	-6.8	-16.6	-16.9
95%CI	-	-12.5, -1.0	-22.0, -11.2	-22.3, -11.4
p 値	-	0.021	<0.001	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-1, 14-5
*1: 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)

2）IPSS

投与 24 週における IPSS の変化量（調整済み平均値）はプラセボ群で－4.3、本剤 0.05mg 群で－5.9、本剤 0.5mg 群で－6.5、本剤 2.5mg 群で－7.0 であり、用量反応性が認められた。本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群でプラセボ群に比し有意な IPSS の減少が認められた（表 2.7.6.3-4）。

表 2.7.6.3-4 IPSS のベースラインからの変化量：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
ベースライン	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	15.9	17.0	14.6	15.6
標準偏差	6.33	6.59	5.65	5.95
24 週*[1]	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
変化量	-4.3	-5.9	-6.5	-7.0
群間差	-	-1.5	-2.2	-2.6
95%CI	-	-3.3, 0.2	-3.9, -0.5	-4.4, -0.9
p 値	-	0.082	0.012	0.003

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-23, 14-27
*1: 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)

3）Qmax

投与 24 週における Qmax の変化量（調整済み平均値）はプラセボ群で 1.4mL/sec、本剤 0.05mg 群で 2.6mL/sec、本剤 0.5mg 群で 2.8mL/sec、本剤 2.5mg 群で 3.0mL/sec であり、用量反応性が認められた。本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群でプラセボ群に比し有意な Qmax の増加が認められた（表 2.7.6.3-5）。

表 2.7.6.3-5 Qmax のベースラインからの変化量：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
ベースライン (mL/sec)	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	11.3	10.9	11.5	11.3
標準偏差	4.54	4.30	3.65	4.10
24 週*[1]	(n=70)	(n=65)	(n=69)	(n=67)
変化量	1.4	2.6	2.8	3.0
群間差	-	1.2	1.5	1.7
95%CI	-	-0.2, 2.7	0.0, 2.9	0.2, 3.1
p 値	-	0.098	0.047	0.026

Source Data : 5.3.5.1.1 表 14-39, 14-43
*1: 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)

薬力学

1）DHT

本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群において、血清中 DHT 濃度は投与 2 週から約 90%減少し、その減少は投与 24 週まで維持された。投与 24 週における血清中 DHT 濃度の変化率（調整済み平均値）はプラセボ群で 1.4%、本剤 0.05mg 群で－69.2%、本剤 0.5mg 群で－89.7%、本剤 2.5mg 群で－89.7%であり、用量反応性が認められた（表 2.7.6.3-6）。

表 2.7.6.3-6 血清中 DHT 濃度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)
ベースライン (pg/mL)	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	469.0	468.1	517.4	528.3
標準偏差	232.04	187.09	240.34	237.81
24 週*[1]	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
変化率	1.4	-69.2	-89.7	-89.7
群間差	-	-70.6	-91.1	-91.1
95%CI	-	-83.1, -58.2	-103.1, -79.1	-103.1, -79.1
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.1 表 15-9, 15-19
*1: 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)

2）テストステロン

投与 24 週における血清中テストステロン濃度の変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で 3.1%、本剤 0.05mg 群で 11.6%、本剤 0.5mg 群で 18.8%、本剤 2.5mg 群で 21.1%であり、本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群でプラセボ群に比し有意な増加が認められた（表 2.7.6.3-7）。

血清中テストステロン濃度が治験薬投与前に 10,000pg/mL 未満で、投与後に 10,000pg/mL 以上を示した被験者は、プラセボ群 5 例、本剤 0.05mg 群 8 例、本剤 0.5mg 群 8 例および本剤 2.5mg 群 7 例であった。これらの症例においてテストステロン増加に関連すると考えられる有害事象は、プラセボ群における 1 例（右胸乳頭部痛）のみであった。

表 2.7.6.3-7 血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率
：ARI20005 試験（FAS）

	プラセボ (N=70)	0.05mg (N=67)	0.5mg (N=70)	2.5mg (N=67)
ベースライン (pg/mL)	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
平均値	4887.3	4833.6	5189.0	5225.8
標準偏差	2102.00	1767.83	1913.23	1696.46
24 週*[1]	(n=70)	(n=67)	(n=70)	(n=67)
変化率	3.1	11.6	18.8	21.1
群間差	-	8.5	15.7	18.0
95%CI	-	-1.0, 18.0	6.1, 25.4	8.1, 28.0
p 値	-	0.077	0.001	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.1 表 15-24, 15-32
*1: 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)

薬物動態

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、血清中未変化体濃度は投与量に対して非線形であった。本剤の 1 日 1 回反復投与により、血清中未変化体濃度は本剤 0.05mg 群で投与 8 週、本剤 0.5mg 群で投与 20 週、本剤 2.5mg 群で投与 24 週あるいは投与 24 週以降に定常状態に達すると考えられた。

投与 24 週において、投与量増加に伴う血清中 4'-水酸化体濃度および血清中 6-水酸化体濃度の増加は、血清中未変化体濃度の増加に比例しており、4'-水酸化体および 6-水酸化体への代謝過程は線形であった。一方、投与量増加に伴う血清中 1,2-二水素化体濃度の増加は、血清中未変化体濃度の増加に比例しておらず、1,2-二水素化体への代謝過程は非線形であった。

安全性

1）有害事象

有害事象の発現率はプラセボ群で 78%、本剤群で 65%～79%であった。よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現率≥5%）は鼻咽頭炎、下痢および上気道の炎症などであり、これらの発現率は各投与群で概して同程度であった。しかしながら、勃起不全の発現率はプラセボ群に比し、本剤群で高かった（表 2.7.6.3-8）。

表 2.7.6.3-8 有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARI20005 試験（SP）

	プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
発現例数 (%)	56 (78%)	55 (79%)	46 (65%)	53 (77%)
鼻咽頭炎	13 (18%)	19 (27%)	18 (25%)	16 (23%)
下痢	7 (10%)	11 (16%)	6 (8%)	10 (14%)
上気道の炎症	3 (4%)	6 (9%)	6 (8%)	5 (7%)
浮動性めまい	6 (8%)	4 (6%)	4 (6%)	5 (7%)
頭痛	4 (6%)	6 (9%)	2 (3%)	3 (4%)
倦怠感	3 (4%)	4 (6%)	2 (3%)	2 (3%)
便秘	2 (3%)	1 (1%)	5 (7%)	3 (4%)
勃起不全	1 (1%)	2 (3%)	4 (6%)	4 (6%)
背部痛	4 (6%)	2 (3%)	3 (4%)	1 (1%)
消化不良	1 (1%)	4 (6%)	0	2 (3%)
上腹部痛	0	2 (3%)	6 (8%)	0
胃不快感	0	4 (6%)	2 (3%)	0

Source Data : 5.3.5.1.1 表 16-9
MedDRA (version 6.1)

治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で 11%、本剤群で 6%～15%であった。よく見られた治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率≥3%）は勃起不全、リビドー減退および射精障害であり、これらの発現率はプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群で高かった（表 2.7.6.3-9）。

表 2.7.6.3-9 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=3%）：ARI20005 試験（SP）

	プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
発現例数 (%)	8 (11%)	4 (6%)	11 (15%)	9 (13%)
勃起不全	1 (1%)	2 (3%)	2 (3%)	3 (4%)
リビドー減退	0	0	3 (4%)	1 (1%)
射精障害	0	0	2 (3%)	0

Source Data : 5.3.5.1.1 表 16-24
MedDRA (version 6.1)

死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象は 8 例（12 件）で報告された（プラセボ群：4 例、本剤 0.05mg 群：2 例、本剤 2.5mg 群：2 例）。これらのうち治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

中止に至った有害事象は 22 例（30 件）に認められた（プラセボ群：9 例、本剤 0.05mg 群：3 例、本剤 0.5mg 群：3 例、本剤 2.5mg 群：7 例）。これらのうち治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は 11 例（15 件）に認められた。

2）臨床検査

治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者の割合は各投与群で概して同程度であった（表 2.7.6.3-10）。また、臨

床検査閾値および変化量について検討した結果を併せ、本剤群で臨床的な問題は認められなかった。

表 2.7.6.3-10 治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARI20005 試験（SP）

	プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
例数 (%)	66/71 (93%)	65/69 (94%)	66/71 (93%)	67/69 (97%)
赤血球数	15/53 (28%)	9/48 (19%)	17/56 (30%)	17/52 (33%)
ヘモグロビン	13/60 (22%)	12/56 (21%)	6/60 (10%)	13/59 (22%)
ヘマトクリット	14/63 (22%)	10/60 (17%)	11/63 (17%)	17/61 (28%)
白血球数	12/69 (17%)	10/66 (15%)	0/68	9/65 (14%)
血小板数	6/68 (9%)	8/66 (12%)	6/68 (9%)	2/68 (3%)
好酸球	8/64 (13%)	7/68 (10%)	4/61 (7%)	7/68 (10%)
好中球	12/68 (18%)	12/62 (19%)	12/63 (19%)	10/66 (15%)
好塩基球	3/71 (4%)	3/69 (4%)	2/70 (3%)	1/69 (1%)
リンパ球	10/70 (14%)	11/63 (17%)	10/65 (15%)	9/65 (14%)
単球	22/56 (39%)	26/63 (41%)	23/64 (36%)	27/57 (47%)
総蛋白	10/69 (14%)	11/66 (17%)	3/66 (5%)	9/63 (14%)
アルブミン	6/71 (8%)	2/69 (3%)	1/68 (1%)	3/69 (4%)
AST (GOT)	5/66 (8%)	4/66 (6%)	7/64 (11%)	6/64 (9%)
ALT (GPT)	3/64 (5%)	7/65 (11%)	7/64 (11%)	5/67 (7%)
AL-P	4/65 (6%)	4/63 (6%)	5/68 (7%)	4/66 (6%)
LDH	5/71 (7%)	1/64 (2%)	3/69 (4%)	9/69 (13%)
BUN	18/63 (29%)	17/61 (28%)	13/61 (21%)	19/61 (31%)
クレアチニン	11/61 (18%)	10/60 (17%)	12/57 (21%)	7/64 (11%)
総ビリルビン	8/64 (13%)	6/65 (9%)	9/70 (13%)	5/62 (8%)
Na	2/70 (3%)	1/69 (1%)	7/71 (10%)	2/68 (3%)
K	11/67 (16%)	12/69 (17%)	10/70 (14%)	6/68 (9%)
Cl	6/71 (8%)	9/67 (13%)	7/70 (10%)	2/68 (3%)
Ca	2/71 (3%)	6/67 (9%)	6/67 (9%)	5/69 (7%)
尿蛋白	2/71 (3%)	2/69 (3%)	3/68 (4%)	2/69 (3%)
尿糖	7/67 (10%)	6/59 (10%)	10/66 (15%)	6/65 (9%)
ウロビリノーゲン	3/71 (4%)	0/69	4/71 (6%)	2/69 (3%)
潜血	11/60 (18%)	18/63 (29%)	8/58 (14%)	7/61 (11%)

Source Data : 5.3.5.1.1 表 16-43, 16-44
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 24 週における PSA の変化率（中央値）はプラセボ群で 1.4%、本剤 0.05mg 群で－20.8%、本剤 0.5mg 群で－41.2%、本剤 2.5mg 群で－46.0%であった（表 2.7.6.3-11）。

表 2.7.6.3-11 PSA のベースラインからの変化率：ARI20005 試験（SP）

	プラセボ (N=72)	0.05mg (N=70)	0.5mg (N=71)	2.5mg (N=69)
ベースライン (ng/mL)	(n=72)	(n=70)	(n=71)	(n=69)
平均値	3.24	3.09	3.13	3.38
中央値	2.55	2.40	2.50	2.20
標準偏差	2.354	2.436	2.280	2.758
24 週（変化率）	(n=71)	(n=69)	(n=71)	(n=68)
平均値	6.91	-19.71	-36.23	-38.70
中央値	1.43	-20.83	-41.18	-45.95
標準偏差	27.592	27.054	30.788	56.904

Source Data : 5.3.5.1.1 表 16-62, 16-64
LOCF

4）バイタルサインおよび残尿量

投与 24 週におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数）の変化量は各投与群で概して同程度であり、臨床的に重要な変動は認められなかった。

投与 24 週における残尿量の変化量（平均値）は、プラセボ群で－5.2mL、本剤 0.05mg 群で 9.0mL、本剤 0.5mg 群で 3.4mL、本剤 2.5mg 群で－4.0mL であったが、データのばらつきが大きかった。

結論

前立腺容積の減少および血清中 DHT 濃度の低下について用量反応性が認められ、本剤 0.5mg 以上（1 日 1 回 24 週間投与）の投与群で、投与 24 週における前立腺容積の減少および血清中 DHT 濃度の低下はプラトーであった。IPSS および Qmax についても用量反応性が認められ、本剤 0.5mg 以上の投与群でプラセボ群に比し、IPSS および Qmax は有意に改善した。これらの結果から、本剤 0.5mg は DHT をほぼ完全に抑制し、肥大した前立腺を縮小させることにより、臨床症状（IPSS、Qmax）を改善させることが支持された。安全性については、性機能系事象（勃起不全）が本剤投与群で特徴的に認められたものの、本剤 0.5mg 群と 2.5mg 群で安全性に相違はなく、本剤 0.5mg は良好な安全性を示した。

以上より、本剤は前立腺肥大症に有用な薬剤であると考えられ、本邦における本剤の推奨用量は 0.5mg であると判断した。

2.7.6.3.1.2. ARI30016 試験

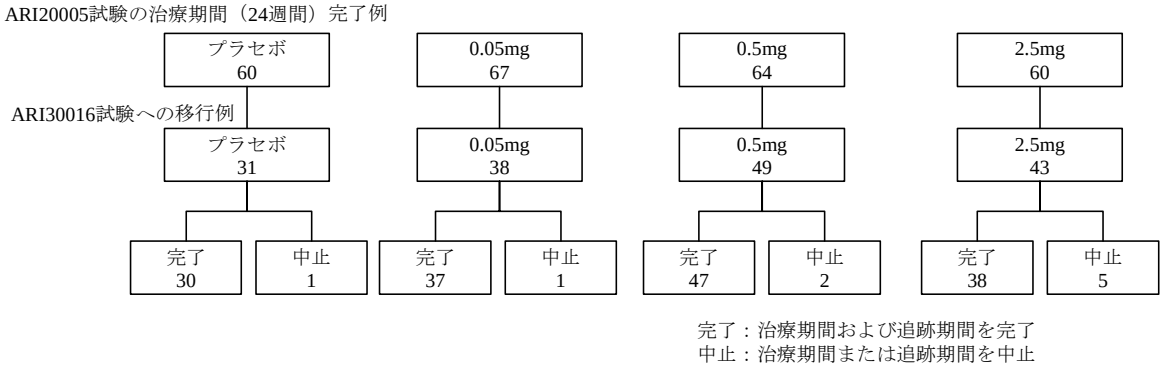
5.3.5.1.2

試験方法の概略

項目	内容
標題	GI198745 の前立腺肥大症に対する臨床評価 －長期（継続）投与試験－
目的	主要目的： ・本剤 0.05mg、本剤 0.5mg、本剤 2.5mg またはプラセボを 1 日 1 回 52 週間投与した時の安全性を検討する。 副次目的： ・本剤 0.05mg、本剤 0.5mg、本剤 2.5mg またはプラセボを 1 日 1 回 52 週間投与した時の有効性を検討する。 ・本剤 0.05mg、本剤 0.5mg、本剤 2.5mg またはプラセボを 1 日 1 回 52 週間投与した時の薬物動態、薬力学および代謝物を検討する。
試験の種類	層別無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間（ARI20005 試験からの継続試験）
開発のフェーズ	第Ⅱ相
対象	選択基準： ・ARI20005 試験において、20 週間以上の治験薬投与がなされ、治験薬に対する忍容性が確認された患者 除外基準： ・ARI20005 試験を中止した患者 ・ARI20005 試験における服薬率が 75%未満の患者 ・前立腺癌を合併している、あるいは疑われる患者 ・残尿量≥250mL（経腹超音波検査）
用法･用量	治療期間：28 週間（ARI20005 試験と併せて、通算 52 週間の治療期間） ・本剤 0.05mg 群：本剤 0.05mg（1 日 1 回） ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回） ・本剤 2.5mg 群：本剤 2.5mg（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回） 追跡期間：16 週間
評価項目	安全性（主要評価）：有害事象、臨床検査、PSA、バイタルサイン、残尿量 有効性：前立腺容積、IPSS、Qmax 薬力学：DHT、テストステロン 薬物動態：未変化体濃度、代謝物濃度
統計手法	ARI20005 試験では解析対象症例数として 1 群 60 例を目標症例数とした。ARI20005 試験から本治験へ移行し、かつ本治験を完了する症例を 50%と想定すると症例数は 1 群 30 例であった。 安全性について、要約表および一覧表を作成した。有効性および薬力学について、各評価時におけるベースライン（ARI20005 試験のスクリーニングまたは投与 0 週のデータ）からの変化率または変化量の要約統計量について算出し、統計学的な群間比較は実施しなかった。薬物動態について、各評価時における要約統計量を算出した。 安全性の解析対象集団は、本治験における長期投与期用治験薬を 1 カプセルでも服薬した症例とした（Safety Population: SP）。有効性および薬力学の解析対象集団は、本治験に移行した症例のうち、長期投与期用治験薬を 1 カプセルも服用しなかった症例、前立腺容積、IPSS および Qmax のすべての測定値がない症例を除いた集団（Full Analysis Set: FAS）とした。薬物動態の解析対象集団は、本治験に移行した症例のうち、長期投与期用治験薬を 1 カプセルも服用しなかった症例、長期投与期用治験薬投与後の血清中薬物濃度に関するデータが存在しない症例、服薬率が 75%未満の症例を除いた集団とした。
試験実施施設	日本（計 22 施設）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

症例の内訳

ARI20005 試験において 24 週間の治療期間を終了した 251 例のうち、161 例（プラセボ群：31 例、本剤 0.05mg 群：38 例、本剤 0.5mg 群：49 例、本剤 2.5mg 群：43 例）が ARI30016 試験に移行し、152 例が試験を完了した（図 2.7.6.3-2）。



Source Data : 5.3.5.1.1 表 13-9, 5.3.5.1.2 表 6-2

図 2.7.6.3-2　症例の内訳：ARI30016 試験

中止理由

9 例が治療期間中または追跡期間中に試験を中止した。おもな中止理由は有害事象および被験者の希望であった（表 2.7.6.3-12）。

表 2.7.6.3-12　中止理由（治療期間または追跡期間）：ARI30016 試験

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
合計 (例数, %)	1 (3%)	1 (3%)	2 (4%)	5 (12%)
有害事象	1 (3%)	0	0	3 (7%)
被験者の希望	0	1 (3%)	1 (2%)	1 (2%)
来院せず	0	0	0	0
治験実施計画書の不遵守	0	0	0	0
その他	0	0	1 (2%)	1 (2%)

Source Data : 5.3.5.1.2 表 6-4

人口統計学的特性

平均年齢は 65.3 歳（本剤 0.05mg 群）～66.3 歳（本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群）であった（表 2.7.6.3-13）。

表 2.7.6.3-13 人口統計学的特性：ARI30016 試験（SP）

		プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
年齢 (歳)	平均値	65.9	65.3	66.3	66.3
	標準偏差	7.17	8.52	6.93	6.60
人種 (例数, %)	アジア人	31 (100%)	38 (100%)	49 (100%)	43 (100%)
身長 (cm)	平均値	167.0	165.2	164.8	164.8
	標準偏差	5.32	5.53	6.56	7.37
体重 (kg)	平均値	67.8	65.2	67.5	64.9
	標準偏差	6.74	6.91	9.46	10.82
塩酸タムスロシンの使用 (例数, %)	あり	18 (58%)	29 (76%)	32 (65%)	32 (74%)
	なし	13 (42%)	9 (24%)	17 (35%)	11 (26%)

Source Data : 5.3.5.1.2 表 6-10

安全性（主要評価）

1）有害事象

有害事象の発現率はプラセボ群で 81%、本剤群で 86%～90%であった。よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現例≥3 例）は鼻咽頭炎、下痢および上気道の炎症などであった。勃起不全はプラセボ群では認められなかったが、本剤 0.05mg 群で 1 例、本剤 0.5mg 群で 2 例、本剤 2.5mg 群で 4 例に認められた（表 2.7.6.3-14）。

表 2.7.6.3-14 有害事象（いずれかの投与群で発現例>=3 例）：ARI30016 試験（SP）

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
発現例数 (%)	25 (81%)	34 (89%)	44 (90%)	37 (86%)
鼻咽頭炎	10 (32%)	13 (34%)	25 (51%)	21 (49%)
下痢	5 (16%)	7 (18%)	5 (10%)	3 (7%)
上気道の炎症	1 (3%)	5 (13%)	8 (16%)	6 (14%)
背部痛	3 (10%)	4 (11%)	5 (10%)	3 (7%)
湿疹	2 (6%)	5 (13%)	3 (6%)	4 (9%)
浮動性めまい	3 (10%)	1 (3%)	5 (10%)	3 (7%)
関節痛	4 (13%)	2 (5%)	2 (4%)	1 (2%)
頭痛	2 (6%)	4 (11%)	3 (6%)	3 (7%)
発熱	3 (10%)	2 (5%)	0	3 (7%)
便秘	1 (3%)	0	3 (6%)	3 (7%)
勃起不全	0	1 (3%)	2 (4%)	4 (9%)
肝機能異常	0	3 (8%)	2 (4%)	1 (2%)
口渇	1 (3%)	1 (3%)	0	3 (7%)
発疹	0	3 (8%)	0	2 (5%)
胸痛	1 (3%)	0	3 (6%)	0
咳嗽	0	3 (8%)	0	1 (2%)

Source Data : 5.3.5.1.2 表 7-8
MedDRA (version 6.1)

治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で 13%、本剤群で 8%～19%であった。よく見られた治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現例≥2 例）は勃起不全、肝機能異常およびリビドー減退であり、これらの発現率はプラセボ群に比し本剤群で高かった（表 2.7.6.3-15）。

表 2.7.6.3-15 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現例>=2 例）：ARI30016 試験（SP）

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
発現例数 (%)	4 (13%)	3 (8%)	6 (12%)	8 (19%)
勃起不全	0	1 (3%)	1 (2%)	3 (7%)
肝機能異常	0	1 (3%)	2 (4%)	0
リビドー減退	0	0	2 (4%)	0

Source Data : 5.3.5.1.2 表 7-9
MedDRA (version 6.1)

死亡例は報告されなかった。

重篤な有害事象は 7 例（8 件）で報告された（プラセボ群：4 例、本剤 0.5mg 群：2 例、本剤 2.5mg 群：1 例）。これらのうち治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

中止に至った有害事象はプラセボ群で 1 例（1 件）、本剤 2.5mg 群で 3 例（3 件）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係「なし」と判断された。

2）臨床検査

治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者の割合は各投与群で概して同程度であった（表 2.7.6.3-16）。臨床検査閾値および変化量について検討した結果を併せ、本剤群で臨床的な問題は認められなかった。

表 2.7.6.3-16 治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARI30016 試験（SP）

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
例数 (%)	31/31 (100%)	37/38 (97%)	47/49 (96%)	43/43 (100%)
赤血球数	9/24 (38%)	6/25 (24%)	17/40 (43%)	12/30 (40%)
ヘモグロビン	11/28 (39%)	9/30 (30%)	10/43 (23%)	12/36 (33%)
ヘマトクリット	8/29 (28%)	11/34 (32%)	13/46 (28%)	14/37 (38%)
白血球数	9/30 (30%)	9/37 (24%)	5/49 (10%)	7/40 (18%)
血小板数	6/30 (20%)	6/37 (16%)	5/47 (11%)	2/42 (5%)
好酸球	8/29 (28%)	7/38 (18%)	5/40 (13%)	7/43 (16%)
好中球	10/29 (34%)	8/33 (24%)	10/45 (22%)	15/41 (37%)
好塩基球	4/31 (13%)	4/38 (11%)	3/48 (6%)	2/43 (5%)
リンパ球	6/31 (19%)	8/35 (23%)	10/45 (22%)	14/41 (34%)
単球	15/24 (63%)	21/36 (58%)	25/44 (57%)	23/36 (64%)
総蛋白	4/30 (13%)	11/35 (31%)	8/46 (17%)	9/40 (23%)
アルブミン	3/31 (10%)	1/38 (3%)	4/48 (8%)	3/43 (7%)
AST (GOT)	4/31 (13%)	5/38 (13%)	6/44 (14%)	5/39 (13%)
ALT (GPT)	2/29 (7%)	6/37 (16%)	6/44 (14%)	5/41 (12%)
AL-P	4/30 (13%)	3/34 (9%)	5/46 (11%)	6/41 (15%)
LDH	2/31 (6%)	3/35 (9%)	7/48 (15%)	6/43 (14%)
BUN	12/29 (41%)	15/35 (43%)	12/40 (30%)	21/36 (58%)
クレアチニン	6/26 (23%)	8/33 (24%)	8/40 (20%)	9/40 (23%)
総ビリルビン	6/29 (21%)	3/37 (8%)	7/49 (14%)	2/39 (5%)
Na	1/31 (3%)	2/38 (5%)	6/49 (12%)	1/42 (2%)
K	14/31 (45%)	10/38 (26%)	12/48 (25%)	5/42 (12%)
Cl	6/31 (19%)	11/37 (30%)	5/48 (10%)	1/42 (2%)
Ca	2/31 (6%)	4/36 (11%)	5/45 (11%)	9/43 (21%)
尿蛋白	4/31 (13%)	4/38 (11%)	3/48 (6%)	3/43 (7%)
尿糖	6/29 (21%)	7/36 (19%)	12/47 (26%)	5/41 (12%)
ウロビリノーゲン	2/31 (6%)	1/38 (3%)	2/49 (4%)	1/43 (2%)
潜血	9/28 (32%)	16/35 (46%)	7/38 (18%)	7/36 (19%)

Source Data : 5.3.5.1.2 表 7-39
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 24 週における PSA の変化率（中央値）はプラセボ群で 0.0%、本剤 0.05mg 群で－20.4%、本剤 0.5mg 群で－43.4%、本剤 2.5mg 群で－48.1%であり、投与 52 週における PSA の変化率（中央値）はプラセボ群で 18.2%、本剤 0.05mg 群で－25.0%、本剤 0.5mg 群で－50.8%、本剤 2.5mg 群で－52.3%であった（表 2.7.6.3-17）。

表 2.7.6.3-17 PSA のベースラインからの変化率：ARI30016 試験（SP）

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
ベースライン (ng/mL)	(n=31)	(n=38)	(n=49)	(n=43)
平均値	3.08	2.79	3.45	3.18
中央値	2.50	1.75	2.70	1.80
標準偏差	2.463	2.674	2.372	2.799
24 週（変化率）	(n=31)	(n=38)	(n=49)	(n=43)
平均値	6.22	-20.83	-35.48	-36.11
中央値	0.00	-20.42	-43.40	-48.08
標準偏差	30.880	27.276	33.312	70.634
52 週（変化率）	(n=31)	(n=37)	(n=48)	(n=38)
平均値	20.90	-18.01	-44.78	-48.97
中央値	18.18	-25.00	-50.81	-52.27
標準偏差	37.572	36.384	22.687	23.160

Source Data : 5.3.5.1.2 表 7-40, 7-42

4）バイタルサインおよび残尿量

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数）の変化量は各投与群で概して同程度であり、臨床的に重要な変動は認められなかった。

投与 52 週における残尿量の変化量（平均値）はプラセボ群で 0.2mL、本剤 0.05mg 群で 1.5mL、本剤 0.5mg 群で－6.9mL、本剤 2.5mg 群で－11.7mL であったが、データのばらつきが大きかった。

有効性

1）前立腺容積

投与 24 週における前立腺容積の変化率（調整済み平均値）はプラセボ群で－16.7%、本剤 0.05mg 群で－21.5%、本剤 0.5mg 群で－27.9%、本剤 2.5mg 群で－28.2%であり、投与 52 週における前立腺容積の変化率（調整済み平均値）はプラセボ群で－20.0%、本剤 0.05mg 群で－24.8%、本剤 0.5mg 群で－34.6%、本剤 2.5mg 群で－36.0%であった（表 2.7.6.3-18）。

表 2.7.6.3-18 前立腺容積のベースラインからの変化率：ARI30016 試験（FAS）

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
ベースライン (cc)	(n=31)	(n=38)	(n=49)	(n=43)
平均値	43.9	42.9	47.4	39.4
標準偏差	13.42	13.83	16.96	9.02
24 週*[1]	(n=31)	(n=38)	(n=49)	(n=43)
変化率	-16.7	-21.5	-27.9	-28.2
52 週*[1]	(n=31)	(n=37)	(n=48)	(n=38)
変化率	-20.0	-24.8	-34.6	-36.0

Source Data : 5.3.5.1.2 表 8-1, 8-2

*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)

2）IPSS

投与 24 週における IPSS の変化量（調整済み平均値）はプラセボ群で－6.2、本剤 0.05mg 群で－6.6、本剤 0.5mg 群で－6.7、本剤 2.5mg 群で－7.6 であり、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－5.6、本剤 0.05mg 群で－7.0、本剤 0.5mg 群で－6.9、本剤 2.5mg 群で－8.6 であった（表 2.7.6.3-19）。

表 2.7.6.3-19　IPSS のベースラインからの変化量：ARI30016 試験（FAS）

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
ベースライン	(n=31)	(n=38)	(n=49)	(n=43)
平均値	15.9	16.7	14.8	15.0
標準偏差	6.28	6.49	5.84	6.13
24 週*[1]	(n=31)	(n=38)	(n=49)	(n=43)
変化量	-6.2	-6.6	-6.7	-7.6
52 週*[1]	(n=31)	(n=37)	(n=48)	(n=38)
変化量	-5.6	-7.0	-6.9	-8.6

Source Data : 5.3.5.1.2 表 8-9, 8-10
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)

3）Qmax

投与 24 週における Qmax の変化量（調整済み平均値）はプラセボ群で 2.3mL/sec、本剤 0.05mg 群で 2.7mL/sec、本剤 0.5mg 群で 3.0mL/sec、本剤 2.5mg 群で 3.2mL/sec であり、投与 52 週における Qmax の変化量（調整済み平均値）はプラセボ群で 2.4mL/sec、本剤 0.05mg 群で 2.2mL/sec、本剤 0.5mg 群で 2.2mL/sec、本剤 2.5mg 群で 3.1mL/sec であった（表 2.7.6.3-20）。

表 2.7.6.3-20　Qmax のベースラインからの変化量：ARI30016 試験（FAS）

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
ベースライン (mL/sec)	(n=31)	(n=38)	(n=49)	(n=43)
平均値	11.8	11.4	11.3	11.7
標準偏差	5.10	4.49	3.43	4.03
24 週*[1]	(n=30)	(n=37)	(n=49)	(n=40)
変化量	2.3	2.7	3.0	3.2
52 週*[1]	(n=30)	(n=37)	(n=48)	(n=35)
変化量	2.4	2.2	2.2	3.1

Source Data : 5.3.5.1.2 表 8-17, 8-18
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)

薬力学

1）DHT

投与 24 週における血清中 DHT 濃度の変化率（調整済み平均値）はプラセボ群で－12.9%、本剤 0.05mg 群で－70.8%、本剤 0.5mg 群で－90.3%、本剤 2.5mg 群で－90.7%であり、投与 52 週における血清中 DHT 濃度の変化率（調整済み平均値）はプラセボ群で－12.5%、本剤 0.05mg 群で－69.2%、本剤 0.5mg 群で－89.6%、本剤 2.5mg 群で－90.5%であった（表 2.7.6.3-21）。

表 2.7.6.3-21 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率：ARI30016 試験（FAS）

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
ベースライン (pg/mL)	(n=31)	(n=38)	(n=49)	(n=43)
平均値	408.1	487.9	521.5	523.1
標準偏差	199.92	191.21	233.68	234.74
24 週*[1]	(n=30)	(n=38)	(n=49)	(n=43)
変化率	-12.9	-70.8	-90.3	-90.7
52 週*[1]	(n=31)	(n=37)	(n=48)	(n=38)
変化率	-12.5	-69.2	-89.6	-90.5

Source Data : 5.3.5.1.2 表 10-1, 10-3
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)

2）テストステロン

投与 24 週における血清中テストステロン濃度の変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で 1.1%、本剤 0.05mg 群で 16.2%、本剤 0.5mg 群で 17.8%、本剤 2.5mg 群で 22.4%であり、投与 52 週における血清中テストステロン濃度の変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で－5.2%、本剤 0.05mg 群で 9.6%、本剤 0.5mg 群で 18.1%、本剤 2.5mg 群で 14.7%であった（表 2.7.6.3-22）。

血清中テストステロン濃度が治験薬投与前に 10,000pg/mL 未満で、投与後に 10,000pg/mL 以上を示した被験者は、本剤 0.05mg 群で 4 例、本剤 0.5mg 群で 6 例、本剤 2.5mg 群で 2 例であった。しかしながら、これらの症例においてテストステロン増加に関連すると考えられる有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3-22 血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率
：ARI30016 試験（FAS）

	プラセボ (N=31)	0.05mg (N=38)	0.5mg (N=49)	2.5mg (N=43)
ベースライン (pg/mL)	(n=31)	(n=38)	(n=49)	(n=43)
平均値	4408.1	4800.8	5246.9	5014.0
標準偏差	1249.47	1750.38	1947.47	1588.99
24 週*[1]	(n=30)	(n=38)	(n=49)	(n=43)
変化率	1.1	16.2	17.8	22.4
52 週*[1]	(n=31)	(n=37)	(n=48)	(n=38)
変化率	-5.2	9.6	18.1	14.7

Source Data : 5.3.5.1.2 表 10-8, 10-10
*1: 調整済み平均値 (一般線形モデル)

薬物動態

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 1.09ng/mL、本剤 0.5mg 群で 45.42ng/mL、本剤 2.5mg 群で 291.18ng/mL、投与 52 週における血清中未変化体濃度（平均値）は本剤 0.05mg 群で 1.17ng/mL、本剤 0.5mg 群で 52.17ng/mL、本剤 2.5mg 群で 265.78ng/mL であり、血清中未変化体濃度は投与量に対して非線形であった。本剤の 1 日 1 回反復投与により、血清中未変化体濃度は本剤 0.05mg 群で投与 8 週、本剤 0.5mg 群で投与

20 週、本剤 2.5mg 群で投与 24 週までに定常状態に達すると考えられ、このときの各投与群の血清中未変化体濃度は投与 52 週まで維持されることが確認された。

投与 52 週において、投与量増加に伴う血清中 4’-水酸化体濃度および血清中 6-水酸化体濃度の増加は、血清中未変化体濃度の増加に比例しており、4’-水酸化体および 6-水酸化体への代謝過程は線形であった。一方、投与量増加に伴う血清中 1,2-二水素化体濃度の増加は、血清中未変化体濃度の増加に比例しておらず、1,2-二水素化体への代謝過程は非線形であった。

結論

本剤は 52 週間投与において良好な忍容性を示し、安全性に関する新たな問題は認められなかった。本剤による血清中 DHT 濃度の低下、前立腺容積の減少、IPSS の減少および Qmax の増加は 52 週間の投与期間を通して認められた。

2.7.6.3.1.3. ARI105326 試験

5.3.5.1.3

試験方法の概略

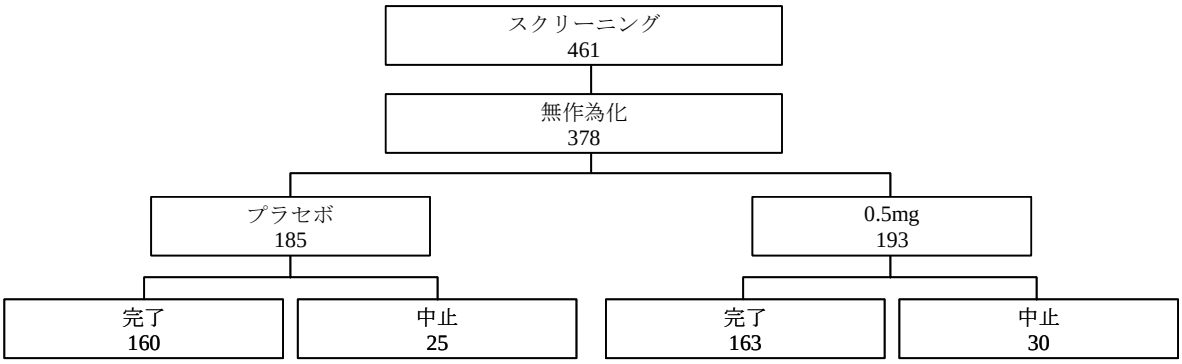
項目	内容
標題	GI198745 の前立腺肥大症に対する臨床評価 －プラセボ対照二重盲検比較試験－
目的	主要目的： ・前立腺肥大症患者を対象に本剤 0.5mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与した際の有効性（IPSS）について、プラセボを対照に検証する。 副次目的： ・前立腺肥大症患者を対象に本剤 0.5mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与した際の有効性（前立腺容積および Qmax）について、プラセボを対照に評価する。 ・前立腺肥大症患者を対象に本剤 0.5mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与した際の安全性について、プラセボを対照に評価する。
試験の種類	層別無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
開発のフェーズ	第Ⅲ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断 ・男性 ・年齢≥50 歳 ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・IPSS≥8 ・Qmax≤15mL/sec（排尿量≥150mL） ・塩酸タムスロシンについて、以下のいずれかを満たす患者 （a）塩酸タムスロシンによる治療を受けている患者：塩酸タムスロシンによる治療を 4 週間以上継続して実施中の患者で、治験薬投与終了時まで用法・用量を変更せずに塩酸タムスロシンによる治療を継続する予定である （b）塩酸タムスロシンによる治療を受けていない患者：4 週間以内に塩酸タムスロシンの投与を受けていない患者で、治験薬投与終了時まで塩酸タムスロシンを使用しない予定である 除外基準： ・残尿量≥250mL（経腹超音波検査） ・PSA>10ng/mL（PSA>4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組み入れること）
用法･用量	観察期間：4 週間以内 治療期間：52 週間 ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回） 追跡期間：16 週間
評価項目	有効性：IPSS（主要評価）、前立腺容積、Qmax 安全性：有害事象、臨床検査、PSA、バイタルサイン、残尿量

試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	Full Analysis Set（FAS）として、300 例（1 群 150 例）を目標症例数とした。主要評価項目である投与 52 週における IPSS のベースラインからの変化量について、1 群 150 例を確保すると検出力 82%で本剤 0.5mg 群のプラセボ群に対する優越性を検証できる（群間差 2.0、標準偏差 6.0 と想定）。 すべての解析は一般線形モデルによる t 検定を用いて実施した。検定の際の有意水準は両側 5%とした。これらの解析は、LOCF 解析および At Visit 解析の両方にて行い、LOCF 解析を用いた結果を主要な解析とした。 有効性の解析対象集団は、無作為化された症例から、治験薬を 1 カプセルも服用しなかった症例および IPSS の測定値がない症例を除いた集団（FAS）とした。安全性の解析対象集団は、治験薬を 1 カプセルでも服薬した症例とした（Safety Population: SP）。
試験実施施設	日本（計 26 施設）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

症例の内訳

378 例が無作為化され、プラセボ群（185 例）または本剤 0.5mg 群（193 例）に割り付けられた。これらのうち、323 例（プラセボ群：160 例、本剤 0.5mg 群：163 例）が試験を完了した（図 2.7.6.3-3）。



完了：治療期間および追跡期間を完了
中止：治療期間または追跡期間を中止

Source Data : 5.3.5.1.3 Table6-1

図 2.7.6.3-3　症例の内訳：ARI105326 試験

中止理由

55 例が治療期間中または追跡期間中に試験を中止した。おもな中止理由は有害事象および被験者の希望であった（表 2.7.6.3-23）。

表 2.7.6.3-23 中止理由（治療期間または追跡期間）：ARI105326 試験

	プラセボ (N=185)	0.5mg (N=193)
合計 (例数, %)	25 (14%)	30 (16%)
有害事象	9 (5%)	16 (8%)
被験者の希望	5 (3%)	9 (5%)
来院せず	1 (<1%)	0
効果不十分	5 (3%)	3 (2%)
治験実施計画書の不遵守	2 (1%)	1 (<1%)
その他	3 (2%)	1 (<1%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table6-4

人口統計学的特性

平均年齢はプラセボ群で 66.9 歳、本剤 0.5mg 群で 68.0 歳であった。塩酸タムスロシン使用患者と非使用患者の比はいずれの投与群においてもほぼ 2：1 であった。人口統計学的特性は各投与群で概して類似していた（表 2.7.6.3-24）。

表 2.7.6.3-24 人口統計学的特性：ARI105326 試験（FAS）

		プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)
年齢 (歳)	平均値 標準偏差 Min : Max	66.9 6.76 52 : 83	68.0 6.07 53 : 80
人種 (例数, %)	アジア人	181 (100%)	184 (100%)
身長 (cm)	平均値 標準偏差 Min : Max	165.7 6.33 133 : 185	165.4 5.66 150 : 178
体重 (kg)	平均値 標準偏差 Min : Max	65.14 7.760 47.5 : 92.5	64.19 8.142 42.6 : 89.0
前立腺肥大症罹患期間 (年)	平均値 標準偏差 Min : Max	3.35 3.383 0.0 : 20.0	3.51 3.591 0.0 : 20.0
塩酸タムスロシンの使用 (例数, %)	あり なし	116 (64%) 65 (36%)	117 (64%) 67 (36%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table6-9

有効性

1）IPSS（主要評価）

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 群でプラセボ群に比し有意な IPSS の減少が認められた（p=0.003）（表 2.7.6.3-25）。

表 2.7.6.3-25 IPSS のベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)
ベースライン	(n=181)	(n=184)
平均値	16.0	16.6
標準偏差	6.01	6.56
12 週*1	(n=181)	(n=184)
変化量	-2.9	-3.0
群間差	-	-0.1
95%CI	-	-1.0, 0.8
p 値	-	0.908
24 週*1	(n=181)	(n=184)
変化量	-3.7	-4.1
群間差	-	-0.4
95%CI	-	-1.4, 0.6
p 値	-	0.431
36 週*1	(n=181)	(n=184)
変化量	-3.4	-4.7
群間差	-	-1.3
95%CI	-	-2.4, -0.3
p 値	-	0.014
52 週*1	(n=181)	(n=184)
変化量	-3.7	-5.3
群間差	-	-1.6
95%CI	-	-2.7, -0.5
p 値	-	0.003

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-1, 7-3
*1: 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)

2）前立腺容積

投与 52 週における前立腺容積の変化率（調整済み平均値）はプラセボ群で－10.8%、本剤 0.5mg 群で－33.8%であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な前立腺容積の減少が認められた（p<0.001）（表 2.7.6.3-26）。

表 2.7.6.3-26 前立腺容積のベースラインからの変化率：ARI105326 試験（FAS）

	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)
ベースライン (cc)	(n=181)	(n=184)
平均値	49.4	50.2
標準偏差	17.16	19.79
24 週*[1]	(n=180)	(n=183)
変化率	-8.6	-25.6
群間差	-	-17.0
95%CI	-	-20.5, -13.5
p 値	-	<0.001
52 週*[1]	(n=180)	(n=183)
変化率	-10.8	-33.8
群間差	-	-22.9
95%CI	-	-26.9, -18.9
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-27, 7-31
*1: 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)

3）Qmax

投与 52 週における Qmax の変化量（調整済み平均値）はプラセボ群で 0.7mL/sec、本剤 0.5mg 群で 2.2mL/sec であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な Qmax の増加が認められた（p<0.001）（表 2.7.6.3-27）。

表 2.7.6.3-27 Qmax のベースラインからの変化量：ARI105326 試験（FAS）

	プラセボ (N=181)	0.5mg (N=184)
ベースライン (mL/sec)	(n=181)	(n=184)
平均値	11.2	11.2
標準偏差	4.41	4.13
12 週*1	(n=177)	(n=177)
変化量	0.2	1.3
群間差	-	1.1
95%CI	-	0.3, 2.0
p 値	-	0.007
24 週*1	(n=179)	(n=183)
変化量	0.8	1.7
群間差	-	0.9
95%CI	-	-0.0, 1.8
p 値	-	0.061
36 週*1	(n=179)	(n=183)
変化量	0.9	2.2
群間差	-	1.3
95%CI	-	0.4, 2.2
p 値	-	0.005
52 週*1	(n=179)	(n=183)
変化量	0.7	2.2
群間差	-	1.6
95%CI	-	0.7, 2.5
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.3 Table7-63, 7-65
*1: 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)

安全性

1）有害事象

有害事象の発現率はプラセボ群で 90%、本剤 0.5mg 群で 88%と同程度であった。よく見られた有害事象は鼻咽頭炎、下痢および上気道の炎症などであり、これらの発現率は両投与群で概して同程度であった。湿疹および胃炎の発現率がプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で高かった（表 2.7.6.3-28）。

表 2.7.6.3-28 有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARI105326 試験（SP）

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	166 (90%)	170 (88%)
鼻咽頭炎	78 (42%)	80 (41%)
下痢	16 (9%)	19 (10%)
上気道の炎症	14 (8%)	19 (10%)
背部痛	14 (8%)	12 (6%)
便秘	12 (7%)	13 (7%)
湿疹	8 (4%)	14 (7%)
頭痛	11 (6%)	8 (4%)
関節痛	6 (3%)	10 (5%)
胃炎	4 (2%)	10 (5%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-10
MedDRA (version 9.0)

治験薬と関連のある有害事象の発現率は、プラセボ群で 5%、本剤 0.5mg 群で 6%であった。よく見られた治験薬と関連のある有害事象のうち、勃起不全、浮動性めまいおよびリビドー減退の発現率がプラセボ群に比し本剤 0.5mg 群で高かった（表 2.7.6.3-29）。

表 2.7.6.3-29 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARI105326 試験（SP）

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
発現例数 (%)	9 (5%)	12 (6%)
勃起不全	1 (<1%)	4 (2%)
胃不快感	3 (2%)	0
浮動性めまい	0	2 (1%)
リビドー減退	0	2 (1%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-24
MedDRA (version 9.0)

死亡例は 1 例（本剤 0.5mg 群：膵臓癌末期）で報告された。担当医師により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。治験薬投与約 2 ヵ月後に膵臓癌末期と診断されたことから、試験開始前から罹患していたものと考えられた。

重篤な有害事象は 28 例（30 件）で報告された（プラセボ群：8 例、本剤 0.5mg 群：20 例）。これらのうち治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。発現例≥2 例の事象は脳梗塞（プラセボ群：2 例、本剤 0.5mg 群：1 例）、結腸ポリープ（本剤 0.5mg 群：3 例）、鼠径ヘルニア（プラセボ群：2 例）および胃癌（プラセボ群：1 例、本剤 0.5mg 群：1 例）であった。

中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群で 5%、本剤 0.5mg 群で 8%であった。発現例≥2 例の事象は、尿閉（プラセボ群：3 例、本剤 0.5mg 群：1 例）および勃起不全（本剤 0.5mg 群：2 例）であった。治験薬との因果関係「あり」と判断された中止に至った有害事象は、プラセボ群で 3 例、本剤 0.5mg 群で 4 例に認められた。

2）臨床検査

治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者の割合は各投与群で概して同程度であった（表 2.7.6.3-30）。また、臨床検査閾値および変化量について検討した結果を併せ、本剤群で臨床的な問題は認められなかった。

表 2.7.6.3-30　治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARI105326 試験（SP）

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
例数 (%)	166/184 (90%)	173/192 (90%)
赤血球数	39/137 (28%)	44/141 (31%)
ヘモグロビン	45/151 (30%)	62/165 (38%)
ヘマトクリット	31/160 (19%)	49/160 (31%)
血小板数	13/174 (7%)	8/182 (4%)
白血球数	19/175 (11%)	21/186 (11%)
好酸球	12/171 (7%)	9/180 (5%)
好中球	31/175 (18%)	24/177 (14%)
好塩基球	3/183 (2%)	2/191 (1%)
リンパ球	21/171 (12%)	24/180 (13%)
単球	33/163 (20%)	24/169 (14%)
総蛋白	29/169 (17%)	30/183 (16%)
アルブミン	4/183 (2%)	4/189 (2%)
Na	6/182 (3%)	11/188 (6%)
K	9/178 (5%)	15/186 (8%)
Cl	10/181 (6%)	13/188 (7%)
Ca	10/182 (5%)	4/186 (2%)
AST	14/181 (8%)	12/185 (6%)
ALT	10/178 (6%)	15/184 (8%)
AL-P	13/170 (8%)	8/177 (5%)
LDH	3/178 (2%)	8/184 (4%)
BUN	41/166 (25%)	50/165 (30%)
クレアチニン	16/167 (10%)	19/169 (11%)
総ビリルビン	19/169 (11%)	17/178 (10%)
尿蛋白	3/182 (2%)	1/188 (<1%)
尿糖	18/165 (11%)	29/170 (17%)
ウロビリノーゲン	1/182 (<1%)	4/189 (2%)
尿潜血	15/174 (9%)	17/187 (9%)

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-47
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 52 週における PSA の変化率（中央値）はプラセボ群で 6.1%、本剤 0.5mg 群で－54.2%であった（表 2.7.6.3-31）。

表 2.7.6.3-31 PSA のベースラインからの変化率：ARI105326 試験（SP）

	プラセボ (N=184)	0.5mg (N=193)
ベースライン (ng/mL)	(n=184)	(n=193)
平均値 (標準偏差)	3.5 (2.34)	3.5 (2.29)
中央値	3.1	3.1
Min : Max	0.3 : 9.9	0.3 : 10.1
12 週 (変化率)	(n=182)	(n=186)
平均値 (標準偏差)	6.2 (25.81)	-37.6 (23.39)
中央値	4.2	-39.5
Min : Max	-99.8 : 142.0	-88.2 : 98.8
24 週 (変化率)	(n=182)	(n=186)
平均値 (標準偏差)	12.0 (40.69)	-42.2 (34.48)
中央値	5.8	-48.0
Min : Max	-60.0 : 373.5	-86.8 : 281.7
36 週 (変化率)	(n=182)	(n=186)
平均値 (標準偏差)	16.2 (34.97)	-44.1 (31.44)
中央値	10.2	-50.0
Min : Max	-65.9 : 220.9	-93.2 : 275.6
52 週 (変化率)	(n=182)	(n=186)
平均値 (標準偏差)	10.1 (35.99)	-46.1 (35.73)
中央値	6.1	-54.2
Min : Max	-69.2 : 283.8	-94.3 : 270.0

Source Data : 5.3.5.1.3 Table8-48, 8-52
LOCF

4）バイタルサインおよび残尿量

投与 52 週におけるバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数）の変化量は各投与群で概して同程度であり、臨床的に重要な変動は認められなかった。

投与 52 週における残尿量の変化量（平均値）は、プラセボ群で 2.6mL、本剤 0.5mg 群で－2.7mL であったが、データのばらつきが大きかった。

結論

投与 52 週において、本剤 0.5mg はプラセボに比し IPSS を有意に改善させた。前立腺容積および Qmax に関しても、投与 52 週において、本剤 0.5mg でプラセボに比し有意な改善が認められた。本剤 0.5mg の 1 日 1 回経口投与は 1 年間の投与期間を通して良好な忍容性を示し、本剤の安全性プロファイルは性機能に関する事象を除き、プラセボとほぼ同様であると考えられた。

2.7.6.3.1.4. ARIA2001 試験

5.3.5.1.4/ref

試験方法の概略

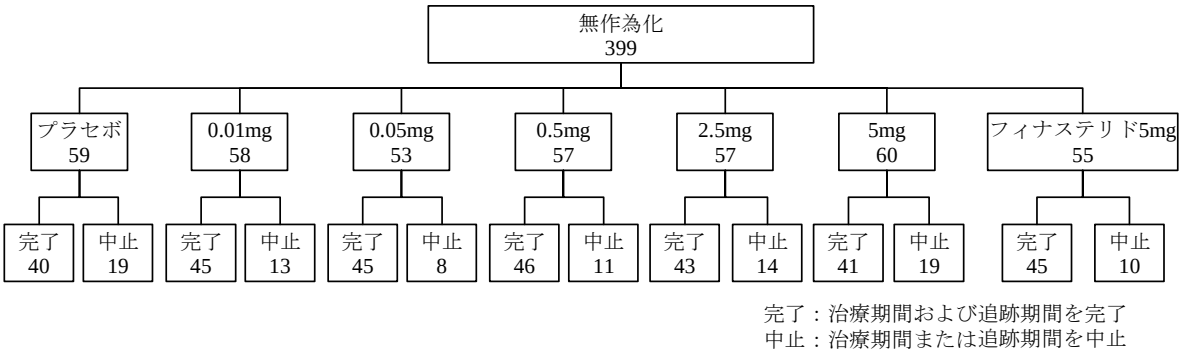
項目	内容
標題	前立腺肥大症患者における GI198745 およびフィナステリドの臨床評価 －二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験－
目的	主要目的： ・本剤およびフィナステリド反復投与時の有効性をプラセボと比較し、本剤の推奨用量を設定する。 ・本剤およびフィナステリド反復投与時の安全性および忍容性をプラセボと比較する。 ・本剤およびフィナステリド反復投与時の血清中 DHT および血清中テストステロンへの影響をプラセボと比較する。 副次目的： ・本剤反復投与時の薬物動態特性および生化学的応答、有効性、安全性の関係を検討する。 ・本剤およびフィナステリド反復投与時の Humanistic and resource utilization assessments への影響をプラセボと比較する。
試験の種類	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ・実薬対照、並行群間
開発のフェーズ	第Ⅱ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断（病歴および直腸診を含む身体検査） ・男性 ・年齢≥50 歳 ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・IPSS≥8 ・Qmax≤15mL/sec（排尿量≥125mL） 除外基準： ・残尿量>250mL（経腹超音波検査） ・PSA≥4.0ng/mL（ただし、4.0<PSA≤10.0ng/mL で、前立腺癌陰性が確認された患者は組入れ可）
用法･用量	観察期間：2～14 日間 治療期間：24 週間 ・本剤 0.01mg 群：本剤 0.01mg（1 日 1 回）、プラセボ B（1 日 1 回） ・本剤 0.05mg 群：本剤 0.05mg（1 日 1 回）、プラセボ B（1 日 1 回） ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回）、プラセボ B（1 日 1 回） ・本剤 2.5mg 群：本剤 2.5mg（1 日 1 回）、プラセボ B（1 日 1 回） ・本剤 5mg 群：本剤 5mg（1 日 1 回）、プラセボ B（1 日 1 回） ・フィナステリド 5mg 群：フィナステリド 5mg（1 日 1 回）、プラセボ A（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ A（1 日 1 回）、プラセボ B（1 日 1 回） ※プラセボ A=本剤と合わせたプラセボ、プラセボ B=フィナステリドと合わせたプラセボ 追跡期間：16 週間 長期追跡期間：12～16 ヵ月間 ・本剤 0.5mg 群、本剤 5mg 群、フィナステリド 5mg 群、プラセボ群の被験者
評価項目	有効性：IPSS（主要評価）、前立腺容積、Qmax 薬力学：DHT、テストステロン 薬物動態：未変化体濃度 Humanistic and resource utilization assessments：BII（BPH Impact Index）、SPI（Symptom Problem Index）、BSIA（BPH-Specific Interference with Activities）、PWB（Urinary Problems: BPH-Specific Psychological Well Being）、Lifestyle Changes、MOS-Sleep（Medical Outcomes Study-Sleep）、SFI（Sexual Function Inventory） 安全性：有害事象、臨床検査、PSA、HDL、LH、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体的所見、残尿量

試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	主要評価項目である IPSS のベースラインからの変化量について、有意水準 5%、検出力 80%でプラセボとの群間差 1.5（標準偏差を 5.7 と想定）を検出するために必要な症例数は、1 群 227 例であったが、用量設定試験の実施可能性の観点から 1 群 35 例を目標症例数とした。 すべての解析は一般線形モデルによる t 検定を用いて実施し、多重性を考慮した用量（5mg 群より検定を開始）に基づく閉検定手順により評価した。検定の際の有意水準は両側 5%とした。これらの解析は、LOCF 解析および At Visit 解析の両方にて行い、LOCF 解析を用いた結果を主要な解析とした。 解析対象集団は、無作為化され、治験薬を 1 カプセルでも服用したすべての症例（Intent-to-Treat: ITT）とした。
試験実施施設	米国、カナダ（計 33 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

症例の内訳

399 例が無作為化され、プラセボ群（59 例）、本剤 0.01mg 群（58 例）、本剤 0.05mg 群（53 例）、本剤 0.5mg 群（57 例）、本剤 2.5mg 群（57 例）、本剤 5mg 群（60 例）またはフィナステリド 5mg 群（55 例）に割り付けられた。これらのうち 305 例が試験を完了した（図 2.7.6.3-4）。



Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table1, 2

図 2.7.6.3-4　症例の内訳：ARIA2001 試験

中止理由

94 例が治療期間中または追跡期間中に試験を中止した。おもな中止理由は有害事象であった（表 2.7.6.3-32）。

表 2.7.6.3-32 中止理由（治療期間または追跡期間）：ARIA2001 試験（ITT）

	プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
合計 (例数, %)	19 (32%)	13 (22%)	8 (15%)	11 (19%)	14 (25%)	19 (32%)	10 (18%)
有害事象	3 (5%)	4 (7%)	3 (6%)	3 (5%)	7 (12%)	4 (7%)	4 (7%)
来院せず	1 (2%)	4 (7%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (5%)	3 (5%)	2 (4%)
効果不十分	5 (8%)	2 (3%)	1 (2%)	2 (4%)	0	1 (2%)	0
その他	10 (17%)	3 (5%)	3 (6%)	5 (9%)	4 (7%)	11 (18%)	4 (7%)

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table3

人口統計学的特性

平均年齢は 62.6 歳（フィナステリド 5mg 群）～65.5 歳（本剤 2.5mg 群）であり、大部分の被験者は白人であった。人口統計学的特性は各投与群で概して類似していた（表 2.7.6.3-33）。

表 2.7.6.3-33 人口統計学的特性：ARIA2001 試験（ITT）

		プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
年齢 (歳)	平均値	63.5	63.7	63.4	63.0	65.5	62.7	62.6
	標準偏差	7.11	7.85	8.05	8.20	7.68	7.07	8.10
人種 (例数, %)	白人	54 (92%)	50 (86%)	49 (92%)	54 (95%)	53 (93%)	54 (90%)	48 (87%)
	黒人	3 (5%)	5 (9%)	0	0	1 (2%)	0	4 (7%)
	東洋人	1 (2%)	0	1 (2%)	0	0	3 (5%)	1 (2%)
	ヒスパニック	1 (2%)	3 (5%)	2 (4%)	3 (5%)	3 (5%)	3 (5%)	1 (2%)
	その他	0	0	1 (2%)	0	0	0	1 (2%)
身長 (cm)	平均値	175.1	177.6	176.8	177.0	178.3	176.4	177.3
	標準偏差	7.87	7.05	6.65	8.59	6.40	9.44	6.98
体重 (kg)	平均値	88.3	90.8	88.4	88.5	88.1	86.4	89.6
	標準偏差	14.94	16.28	17.63	15.30	14.21	14.24	13.96

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table8

有効性

1）IPSS（主要評価）

投与 24 週における IPSS の変化量（調整済み平均値）について、本剤 0.5mg 群および本剤 5mg 群でプラセボ群に比し大きな減少が認められたものの、有意差は認められなかった。一方、フィナステリド 5mg 群でプラセボ群に比し有意差が認められた（表 2.7.6.3-34）。

表 2.7.6.3-34 IPSS のベースラインからの変化量：ARIA2001 試験（ITT）

	プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
ベースライン	(n=59)	(n=58)	(n=53)	(n=57)	(n=57)	(n=60)	(n=55)
平均値	18.8	19.2	20.3	18.4	18.9	19.3	19.1
標準偏差	5.65	6.96	6.95	6.06	5.64	6.82	5.64
24 週*[1]	(n=57)	(n=58)	(n=53)	(n=57)	(n=56)	(n=55)	(n=53)
変化量	-4.2	-3.0	-4.1	-5.5	-3.5	-4.9	-6.7
群間差	-	1.2	0.2	-1.3	0.8	-0.7	-2.5
95%CI	-	-1.1, 3.5	-2.2, 2.5	-3.6, 1.0	-1.5, 3.1	-3.0, 1.6	-4.8, -0.1
p 値	-	p=0.29	p=0.89	p=0.28	p=0.51	p=0.56	p=0.039

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table13, 15
*1: 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)

2）前立腺容積

投与 24 週における前立腺容積の変化率（調整済み平均値）はプラセボ群で－10.2%、本剤 0.01mg 群で－3.0%、本剤 0.05mg 群で－10.8%、本剤 0.5mg 群で－24.1%、本剤 2.5mg 群で－28.6%、本剤 5mg 群で－26.6%であり、用量反応性が認められた。本剤 0.5mg 以上の投与群およびフィナステリド 5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（表 2.7.6.3-35）。

表 2.7.6.3-35 前立腺容積のベースラインからの変化率：ARIA2001 試験（ITT）

	プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
ベースライン (cc)	(n=59)	(n=58)	(n=53)	(n=57)	(n=57)	(n=60)	(n=55)
平均値	46.4	46.7	47.3	43.7	45.1	42.9	41.9
標準偏差	18.83	20.49	18.92	15.61	14.20	12.82	10.59
24 週*[1]	(n=48)	(n=52)	(n=48)	(n=49)	(n=47)	(n=50)	(n=48)
変化率	-10.2	-3.0	-10.8	-24.1	-28.6	-26.6	-23.8
群間差	-	7.2	-0.6	-13.9	-18.5	-16.4	-13.7
95%CI	-	-2.0, 16.4	-9.7, 8.4	-22.3, -5.6	-26.7, -10.2	-24.7, -8.2	-22.1, -5.3
p 値	-	0.13	0.89	0.001	<0.001	<0.001	0.001

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table23, 25
*1: 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)

3）Qmax

投与 24 週における Qmax の変化量（調整済み平均値）について、用量反応性は認められなかった。いずれの測定ポイントにおいても、本剤群またはフィナステリド 5mg 群とプラセボ群間で有意差は認められなかった（表 2.7.6.3-36）。

表 2.7.6.3-36 Qmax のベースラインからの変化量：ARIA2001 試験（ITT）

	プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
ベースライン (mL/sec)	(n=59)	(n=58)	(n=53)	(n=56)	(n=57)	(n=58)	(n=55)
平均値	9.8	10.0	9.7	10.6	9.9	10.2	9.8
標準偏差	2.66	2.98	3.05	2.96	2.87	2.85	2.62
24 週*[1]	(n=54)	(n=58)	(n=53)	(n=52)	(n=53)	(n=54)	(n=50)
変化量	1.9	1.6	1.6	1.9	1.9	2.3	2.5
群間差	-	-0.3	-0.4	-0.1	-0.0	0.4	0.6
95%CI	-	-1.7, 1.1	-1.8, 1.1	-1.5, 1.4	-1.5, -1.5	-1.0, 1.9	-0.9, 2.1
p 値	-	0.68	0.63	0.94	1.00	0.58	0.43

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table29, 31
*1: 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)

薬力学

1）DHT

投与終了時における血清中 DHT 濃度の変化率（調整済み平均値）について、用量反応性が認められた。本剤 0.5mg 以上の投与群で一貫して 94%を超える血清中 DHT 濃度の減少が認められ、高用量の本剤 2.5mg 群および本剤 5mg 群では 97%を超える減少が認められた。フィナステリド 5mg 群では約 70%の減少が認められた（表 2.7.6.3-37）。

表 2.7.6.3-37 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率：ARIA2001 試験（ITT）

	プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
ベースライン (pg/mL)	(n=59)	(n=58)	(n=53)	(n=57)	(n=57)	(n=60)	(n=55)
平均値	385.7	417.7	392.6	380.0	387.5	390.2	375.4
標準偏差	221.40	205.12	184.39	154.83	152.73	185.46	192.96
投与終了時*[1]	(n=48)	(n=51)	(n=48)	(n=50)	(n=41)	(n=50)	(n=49)
変化率	2.3	-7.8	-52.4	-94.5	-97.4	-98.2	-70.3
群間差	-	-10.1	-54.8	-96.8	-99.8	-101	-72.6
95%CI	-	-32.5, 12.3	-73.3, -36.2	-114, -80.0	-117, -82.9	-117, -83.7	-90.1, -55.1
p 値	-	0.37	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table43, 44
*1: 調整済み平均値
p 値 (vs プラセボ、一般線形モデルによる t 検定)

2）テストステロン

投与終了時における血清中テストステロン濃度の変化率（調整済み平均値）について、本剤 0.5mg 群および本剤 2.5mg 群でプラセボ群に比し有意な増加が認められた。その他の投与群における変化率（調整済み平均値）は 4%（プラセボ群）～14%（本剤 5mg 群）であり、フィナステリド 5mg 群では 13%であった（表 2.7.6.3-38）。

血清中テストステロン濃度（平均値）は、いずれの測定ポイントにおいても 10,000pg/mL 未満であった。また、血清中テストステロン濃度が治験薬投与前に 10,000pg/mL 未満で、投与後に 10,000pg/mL 以上を示した被験者は、プラセボ群 1 例、本剤 5mg 群 1 例、フィナステ

リド 5mg 群 1 例であった。しかしながら、これらの症例においてテストステロン増加に関連すると考えられる有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.3-38 血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率
：ARIA2001 試験（ITT）

	プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
ベースライン (pg/mL)	(n=58)	(n=54)	(n=52)	(n=56)	(n=54)	(n=60)	(n=51)
平均値	4075.5	4447.8	4273.8	4225.7	4187.2	4024.5	4135.1
標準偏差	1681.30	1444.86	1502.79	1453.19	1691.53	1576.77	1343.16
投与終了時*[1]	(n=43)	(n=46)	(n=47)	(n=46)	(n=43)	(n=47)	(n=40)
変化率	3.9	8.9	4.9	21.0	18.9	13.7	13.4
群間差	-	5.0	1.0	17.1	15.0	9.8	9.5
95%CI	-	-7.1, 17.1	-10.8, -12.8	4.3, 29.9	2.1, 27.9	-2.5, 22.1	-3.3, 22.3
p 値	-	0.42	0.87	0.009	0.022	0.12	0.14

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table46, 47
*1: 調整済み平均値
p 値 (vs プラセボ、一般線形モデルによる t 検定)

薬物動態

投与 24 週における血清中未変化体濃度（平均値）は、本剤 0.01mg 群で検出限界以下、本剤 0.05mg 群で 1.1ng/mL、本剤 0.5mg 群で 38ng/mL、本剤 2.5mg 群で 272ng/mL、本剤 5mg 群で 535ng/mL であった。本剤は非線形の排泄特性を有し、緩徐に消失した。本剤の薬物濃度の増加に伴いクリアランスは減少し、半減期は延長した。

本剤 0.05mg の 1 日 1 回反復投与では 1～2 ヵ月以内で定常状態に達するが、本剤 2.5mg 以上の 1 日 1 回反復投与で定常状態に達するには 6 ヵ月以上の期間が必要と考えられた。また、本剤 0.5mg の 1 日 1 回反復投与により、血清中薬物濃度は最初の数ヵ月間において蓄積され、ほとんどの被験者は 6 ヵ月以内に約 40ng/mL の定常濃度に達した。本剤 0.5mg の 1 日 1 回反復投与終了後、血清中薬物濃度が定量限界値まで減少するのに、ほとんどの被験者（75%）で約 4 ヵ月が必要であった。

Humanistic and resource utilization assessments

投与 24 週において、本剤群で MOS-Sleep の改善が認められた。フィナステリド 5mg 群では、SPI および BII の減少、MOS-Sleep および PWB の改善が認められた。

安全性

1）有害事象

有害事象の発現率はプラセボ群で 61%、本剤群で 63%～77%、フィナステリド 5mg 群で 69%であった。よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現率≥10%）は耳鼻咽喉の感染、リビドー減退、倦怠感および疲労、筋骨格痛、頭痛、インポテンスならびに浮動性めまいであった（表 2.7.6.3-39）。本剤 5mg 群およびフィナステリド 5mg 群におけるリビドー減退の発現率はいずれも 13%であり、プラセボ群の 2%に比し有意に高かった。一方、インポテンスの発現率についてはプラセボ群と本剤群で有意差は認められなかった。

表 2.7.6.3-39 有害事象（いずれかの投与群で発現率>=10%）：ARIA2001 試験（ITT）

	プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
発現例数 (%)	36 (61%)	43 (74%)	40 (75%)	44 (77%)	36 (63%)	40 (67%)	38 (69%)
耳鼻咽喉の感染	6 (10%)	2 (3%)	7 (13%)	7 (12%)	4 (7%)	6 (10%)	8 (15%)
リビドー減退	1 (2%)	4 (7%)	2 (4%)	6 (11%)	4 (7%)	8 (13%)	7 (13%)
倦怠感および疲労	6 (10%)	3 (5%)	5 (9%)	3 (5%)	2 (4%)	6 (10%)	3 (5%)
筋骨格痛	6 (10%)	1 (2%)	3 (6%)	4 (7%)	3 (5%)	4 (7%)	6 (11%)
頭痛	2 (3%)	4 (7%)	5 (9%)	2 (4%)	2 (4%)	4 (7%)	6 (11%)
インポテンス	2 (3%)	1 (2%)	6 (11%)	3 (5%)	2 (4%)	5 (8%)	6 (11%)
浮動性めまい	5 (8%)	6 (10%)	0	4 (7%)	0	3 (5%)	2 (4%)

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table106, 107
MIDAS

治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で 20%、本剤群で 18%～30%、フィナステリド 5mg 群で 29%であった。よく見られた治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率≥5%）は、リビドー減退、インポテンス、射精障害、倦怠感および疲労、浮動性めまい、頭痛および下痢であった（表 2.7.6.3-40）。

表 2.7.6.3-40 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARIA2001 試験（ITT）

	プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
発現例数 (%)	12 (20%)	11 (19%)	12 (23%)	17 (30%)	10 (18%)	17 (28%)	16 (29%)
リビドー減退	0	3 (5%)	2 (4%)	6 (11%)	4 (7%)	8 (13%)	7 (13%)
インポテンス	1 (2%)	1 (2%)	6 (11%)	3 (5%)	1 (2%)	5 (8%)	6 (11%)
射精障害	0	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (7%)	4 (7%)	3 (5%)
倦怠感および疲労	2 (3%)	2 (3%)	4 (8%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (5%)	1 (2%)
浮動性めまい	2 (3%)	4 (7%)	0	2 (4%)	0	0	2 (4%)
頭痛	0	2 (3%)	3 (6%)	0	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)
下痢	1 (2%)	0	1 (2%)	3 (5%)	0	1 (2%)	0

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table108
MIDAS

死亡例は本剤 0.01mg 群で 1 例（心肺停止）、本剤 0.05mg 群で 1 例（心筋梗塞）に認められた。

重篤な有害事象は 29 例（36 件）で報告された（プラセボ群：1 例、本剤 0.01mg 群：7 例、本剤 0.05mg 群：6 例、本剤 0.5mg 群：4 例、本剤 2.5mg 群：4 例、本剤 5mg 群：4 例、フィナステリド 5mg 群：3 例）。これらの多くは心血管系事象および癌／新生物であった。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

中止に至った有害事象は 29 例（46 件）に認められた（プラセボ群：3 例、本剤 0.01mg 群：5 例、本剤 0.05mg 群：3 例、本剤 0.5mg 群：3 例、本剤 2.5mg 群：7 例、本剤 5mg 群：4 例、フィナステリド 5mg 群：4 例）。これらのほとんどは治験薬との因果関係「なし」と判断された。

2）臨床検査

治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者の割合は各投与群で同程度であった（表 2.7.6.3-41）。また、臨床検査閾値および変化量について検討した結果を併せ、本剤群で臨床的な問題は認められなかった。

表 2.7.6.3-41 治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合
（いずれかの投与群で>=10%）：ARIA2001 試験（ITT）

	プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
例数 (%)	48/58 (83%)	51/57 (89%)	43/53 (81%)	47/57 (82%)	42/56 (75%)	45/57 (79%)	37/53 (70%)
ALT	5/53 (9%)	4/54 (7%)	5/51 (10%)	6/54 (11%)	1/50 (2%)	3/55 (5%)	3/49 (6%)
MCV	3/55 (5%)	6/55 (11%)	3/49 (6%)	3/54 (6%)	3/56 (5%)	6/55 (11%)	5/51 (10%)
リンパ球	5/55 (9%)	6/54 (11%)	5/50 (10%)	2/54 (4%)	2/55 (4%)	3/52 (6%)	1/51 (2%)
Na	11/49 (22%)	15/50 (30%)	12/47 (26%)	11/51 (22%)	11/50 (22%)	15/52 (29%)	12/46 (26%)
Ca	3/55 (5%)	4/56 (7%)	6/51 (12%)	5/57 (9%)	1/53 (2%)	0/54	3/51 (6%)
HCO_3	8/55 (15%)	9/52 (17%)	7/47 (15%)	8/53 (15%)	10/48 (21%)	8/50 (16%)	5/52 (10%)
グルコース	14/44 (32%)	9/45 (20%)	6/43 (14%)	9/47 (19%)	10/40 (25%)	9/45 (20%)	10/45 (22%)
リパーゼ	9/48 (19%)	5/54 (9%)	7/45 (16%)	11/50 (22%)	5/50 (10%)	7/51 (14%)	5/45 (11%)
アミラーゼ	5/52 (10%)	2/51 (4%)	4/51 (8%)	4/56 (7%)	5/53 (9%)	3/53 (6%)	3/49 (6%)
BUN	3/55 (5%)	6/56 (11%)	4/51 (8%)	1/54 (2%)	8/55 (15%)	2/55 (4%)	0/52
クレアチニン	8/54 (15%)	2/49 (4%)	2/48 (4%)	3/47 (6%)	4/51 (8%)	2/49 (4%)	4/47 (9%)
尿酸	6/50 (12%)	5/52 (10%)	3/48 (6%)	4/52 (8%)	4/53 (8%)	6/50 (12%)	4/46 (9%)
尿比重	3/51 (6%)	6/47 (13%)	9/47 (19%)	9/49 (18%)	7/52 (13%)	7/44 (16%)	10/43 (23%)

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table111
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与後の各評価時から投与終了時までの PSA の変化率（平均値）について、本剤 0.5mg 群、本剤 2.5mg 群、本剤 5mg 群およびフィナステリド 5mg 群で減少が認められた（表 2.7.6.3-42）。

表 2.7.6.3-42 PSA のベースラインからの変化率：ARIA2001 試験（ITT）

	プラセボ (N=59)	0.01mg (N=58)	0.05mg (N=53)	0.5mg (N=57)	2.5mg (N=57)	5mg (N=60)	フィナステリド 5mg (N=55)
ベースライン (ng/mL)	(n=59)	(n=58)	(n=53)	(n=57)	(n=57)	(n=59)	(n=55)
平均値	2.06	2.40	2.27	1.79	1.71	2.35	2.00
中央値	1.70	1.80	2.00	1.70	1.30	1.70	1.70
標準偏差	1.341	1.868	1.660	1.137	1.426	1.914	1.492
投与終了時 (変化率)	(n=55)	(n=54)	(n=50)	(n=53)	(n=52)	(n=55)	(n=51)
平均値	51.58	31.55	19.78	-26.73	-27.55	-26.65	-27.85
中央値	25.00	25.97	10.08	-29.41	-34.61	-38.10	-33.33
標準偏差	130.698	39.296	47.939	34.165	36.281	41.269	25.825

Source Data : 5.3.5.1.4/ref Table116, 118

4）HDL

投与 24 週における HDL の変化量（平均値）について、プラセボ群でベースラインからの減少傾向（－0.7mg/dL）、本剤 0.05mg 群および本剤 5mg 群で増加が認められた（1.5mg/dL、2.2mg/dL）。しかしながら、データのばらつきが大きく投与群間で有意差は認められなかった。

5）LH

LH はプラセボ群でベースラインから減少したが、本剤 0.5mg 群およびフィナステリド 5mg 群ではベースラインから若干増加した。しかしながら、これら LH の増加は有意ではなく、臨床的に重要な変化ではないと考えられた。測定値およびベースラインからの変化量について、ばらつきが大きかった。

6）バイタルサイン、12 誘導心電図および残尿量

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数）について、閾値を越えた被験者の割合は各投与群で同程度であった。

12 誘導心電図の結果、3 例の被験者（プラセボ群：1 例、投与 24 週に心室期外収縮、本剤 0.05mg 群：1 例、投与 24 週に不整脈から一次性房室ブロックを伴う洞調律の変化、本剤 0.5mg 群：1 例、ベースラインの心房細動が投与 8 週に消失）にベースラインからの重要な変化が認められた。

残尿量について、投与 24 週における変化量（平均値）は－10.1mL（本剤 5mg 群）～24.8mL（プラセボ群）であった。本剤 5mg 群およびフィナステリド 5mg 群でベースラインからの減少傾向、プラセボ群および本剤 0.01mg～2.5mg 群で増加傾向が認められたが、投与 24 週における変化率（調整済み平均値）について、プラセボ群との有意差は認められなかった。

結論

本剤 0.5mg（1 日 1 回投与）は DHT の抑制、PSA の減少および前立腺容積の減少に関し、最大効果が得られる最低用量であった。有効性および安全性のバランスを考慮すると、第Ⅲ相試験における推奨用量は 0.5mg であると判断した。

2.7.6.3.1.5. ARIA3001 試験（1 年目の報告書）

5.3.5.1.5/ref

本報告書は二重盲検期間における 1 年目の成績を記載したものである。

試験方法の概略

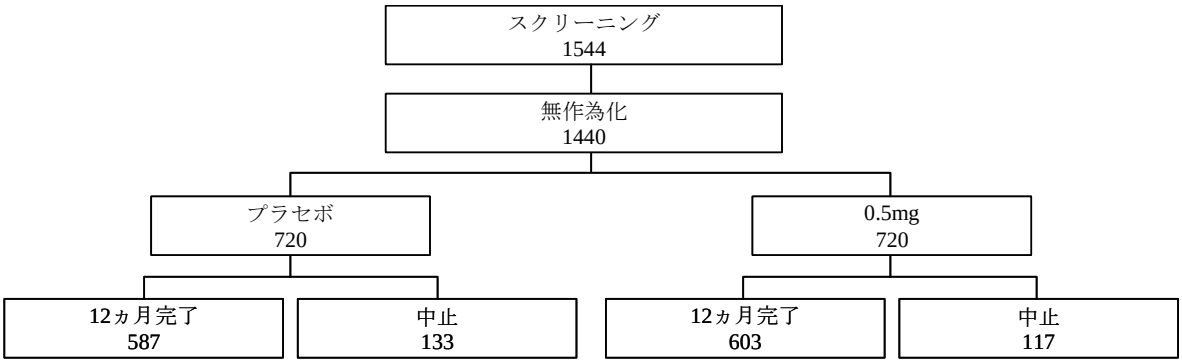
項目	内容
標題	GI198745 0.5mg の前立腺肥大症の治療および進行抑制に対する有効性および安全性の評価－無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間比較試験（2 年非盲検期継続）－
目的	主要目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の AUA-SI に対する有効性をプラセボと比較し評価する。 副次目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の前立腺容積および Qmax に対する有効性をプラセボと比較し評価する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の Humanistic and resource utilization assessments への影響をプラセボと比較する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の血清中テストステロン、DHT および PSA への影響をプラセボと比較し評価する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の安全性および忍容性をプラセボと比較し評価する。
試験の種類	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間、2 年非盲検継続
開発のフェーズ	第Ⅲ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断（病歴および直腸診を含む身体検査） ・男性 ・年齢≥50 歳 ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・AUA-SI≥12 ・Qmax≤15mL/sec（排尿量≥125mL） 除外基準： ・残尿量>250mL（経腹超音波検査） ・PSA<1.5ng/mL または>10.0ng/mL（PSA>4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組み入れること）
用法･用量	観察期間：4 週間 ・プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（二重盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（非盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg（1 日 1 回）
評価項目	有効性：AUA-SI（主要評価）、前立腺容積、Qmax 薬力学：DHT、テストステロン Humanistic and resource utilization assessments：BII（BPH Impact Index）、SPI（Symptom Problem Index）、BSIA（BPH-Specific Interference with Activities）、PASFI（Problem Assessment scale of the Sexual Function Inventory）、PWB（Urinary Problems: BPH-Specific Psychological Well Being）、BSLA（BPH-Specific Lifestyle Adaptations） 安全性：有害事象、臨床検査、PSA、バイタルサイン、身体的所見、残尿量

試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	1 年目の主要評価項目である AUA-SI について、有意水準 5%、検出力 90%で 1.5（標準偏差を 7.0 と想定）の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 500 例であった。2 年目の主要評価項目である急性尿閉の発現率について、有意水準 5%、検出力 80%で 1.5%（本剤 0.5mg 群：1.25%、プラセボ群：2.75%）の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 1500 例であった。以上より、目標症例数は 1 群 500 例とし、急性尿閉の結果については 1 群 1500 例を確保するため類似した試験（ARIA3002 試験および ARIB3003 試験）を併合した解析を行うこととした。 すべての解析は一般線形モデルによる t 検定を用いて実施し、多重性を考慮した評価時期（投与 12 ヵ月より検定を開始）に基づく閉検定手順により評価した。検定の際の有意水準は両側 5%とした。これらの解析は、LOCF 解析および At Visit 解析の両方にて行い、LOCF 解析を用いた結果を主要な解析とした。 解析対象集団は、無作為化され、治験薬を 1 カプセルでも服用したすべての症例（Intent-to-Treat: ITT）とした。また、血清中 DHT 濃度および血清中テストステロン濃度については、各投与群から無作為に抽出した PDP（Pharmacodynamic population）も解析対象とした。
試験実施施設	米国（計 106 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～進行中（本報告書作成時）

症例の内訳

1544 例が観察期間に移行した。これらのうち 1440 例が無作為化され、プラセボ群（720 例）または本剤 0.5mg 群（720 例）に割り付けられた。1190 例（プラセボ群：587 例、本剤 0.5mg 群：603 例）が 24 ヵ月間の二重盲検期間のうち 12 ヵ月目まで完了した（図 2.7.6.3-5）。



Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table2

図 2.7.6.3-5　症例の内訳：ARIA3001 試験

中止理由

250 例が二重盲検期間（12 ヵ月目まで）に試験を中止した。おもな中止理由は効果不十分、有害事象および同意撤回であった（表 2.7.6.3-43）。

表 2.7.6.3-43 中止理由：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
合計 (例数, %)	133 (18%)	117 (16%)
効果不十分	35 (5%)	30 (4%)
有害事象	33 (5%)	36 (5%)
同意撤回	38 (5%)	18 (3%)
来院せず	12 (2%)	13 (2%)
治験実施計画書違反	12 (2%)	10 (1%)
その他	3 (<1%)	10 (1%)

Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table4

人口統計学的特性

平均年齢はプラセボ群で 65.9 歳、本剤 0.5mg 群で 66.4 歳であり、大部分の被験者は白人であった。人口統計学的特性は両投与群で概して類似していた（表 2.7.6.3-44）。

表 2.7.6.3-44 人口統計学的特性：ARIA3001 試験（ITT）

		プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
年齢 (歳)	平均値	65.9	66.4
	標準偏差	7.47	7.82
人種 (例数, %)	白人	640 (89%)	634 (88%)
	黒人	41 (6%)	44 (6%)
	アジア人	5 (<1%)	10 (1%)
	ヒスパニック	28 (4%)	29 (4%)
	その他	6 (<1%)	3 (<1%)
身長 (cm)	平均値	176.8	175.6
	標準偏差	7.48	7.55
体重 (kg)	平均値	86.7	86.2
	標準偏差	13.71	13.95

Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table8

有効性

1）AUA-SI（主要評価）

投与 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し AUA-SI の有意な改善が認められた。投与 12 ヵ月における群間差は－1.1 であった（表 2.7.6.3-45）。

表 2.7.6.3-45　AUA-SI のベースラインからの変化量：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
ベースライン	(n=707)	(n=704)
平均値	17.2	17.2
標準偏差	5.98	6.00
1 ヵ月*1	(n=706)	(n=703)
変化量	-1.4	-1.3
群間差	-	0.1
95%CI	-	-0.4, 0.5
p 値	-	0.81
3 ヵ月*1	(n=709)	(n=705)
変化量	-2.1	-2.3
群間差	-	-0.2
95%CI	-	-0.8, 0.3
p 値	-	0.39
6 ヵ月*1	(n=709)	(n=705)
変化量	-2.4	-2.9
群間差	-	-0.5
95%CI	-	-1.0, 0.1
p 値	-	0.12
12 ヵ月*1	(n=709)	(n=705)
変化量	-2.0	-3.0
群間差	-	-1.1
95%CI	-	-1.7, -0.5
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table15, 16
*1: 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)

2）前立腺容積

前立腺容積の変化率（調整済み平均値）について、投与 1 ヵ月、6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群とプラセボ群で有意差が認められた。投与 12 ヵ月における群間差は－21.2%であった（表 2.7.6.3-46）。

表 2.7.6.3-46　前立腺容積のベースラインからの変化率：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
ベースライン (cc)	(n=718)	(n=717)
平均値	54.7	53.9
標準偏差	23.39	23.60
1 ヵ月*[1]	(n=704)	(n=702)
変化率	-2.9	-8.5
群間差	-	-5.6
95%CI	-	-7.5, -3.6
p 値	-	<0.001
6 ヵ月*[1]	(n=706)	(n=705)
変化率	-3.5	-20.1
群間差	-	-16.6
95%CI	-	-18.7, -14.5
p 値	-	<0.001
12 ヵ月*[1]	(n=706)	(n=705)
変化率	-2.0	-23.2
群間差	-	-21.2
95%CI	-	-23.4, -18.9
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table20, 21
*1: 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)

3）Qmax

Qmax の変化量（調整済み平均値）について、投与 3 ヵ月、6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群とプラセボ群で有意差が認められた。投与 12 ヵ月における群間差は 0.7mL/sec であった（表 2.7.6.3-47）。

表 2.7.6.3-47　Qmax のベースラインからの変化量：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
ベースライン (mL/sec)	(n=709)	(n=709)
平均値	10.8	10.2
標準偏差	3.93	3.81
1 ヵ月*1	(n=676)	(n=686)
変化量	0.5	0.7
群間差	-	0.2
95%CI	-	-0.2, 0.5
p 値	-	0.31
3 ヵ月*1	(n=702)	(n=703)
変化量	0.6	1.1
群間差	-	0.5
95%CI	-	0.1, 0.8
p 値	-	0.017
6 ヵ月*1	(n=703)	(n=706)
変化量	0.7	1.1
群間差	-	0.4
95%CI	-	0.0, 0.7
p 値	-	0.041
12 ヵ月*1	(n=703)	(n=706)
変化量	0.7	1.3
群間差	-	0.7
95%CI	-	0.3, 1.1
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table28, 29
*1: 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)

薬力学

1）DHT

投与 12 ヵ月において、血清中 DHT 濃度の変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で 1.7%、本剤 0.5mg 群で－93.6%であった（表 2.7.6.3-48）。

表 2.7.6.3-48 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
ベースライン (pg/mL)	(n=718)	(n=713)
平均値	396.4	416.5
標準偏差	176.36	187.62
12 ヵ月*[1]	(n=655)	(n=647)
変化率	1.7	-93.6
群間差	-	-95.3
95%CI	-	-98.9, -91.6
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table32, 33
*1: 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)

投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し血清中 DHT 濃度の有意な減少が認められた（表 2.7.6.3-49）。

表 2.7.6.3-49 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3001 試験（PDP）

	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
ベースライン (pg/mL)	(n=65)	(n=65)
平均値	456.9	427.9
標準偏差	201.03	192.19
1 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=62)
変化率	17.1	-90.6
群間差	-	-108
95%CI	-	-120, -95.9
p 値	-	<0.001
3 ヵ月*[1]	(n=65)	(n=65)
変化率	19.0	-91.8
群間差	-	-111
95%CI	-	-125, -96.5
p 値	-	<0.001
6 ヵ月*[1]	(n=65)	(n=65)
変化率	12.7	-93.2
群間差	-	-106
95%CI	-	-119, -92.4
p 値	-	<0.001
12 ヵ月*[1]	(n=65)	(n=65)
変化率	5.7	-94.2
群間差	-	-99.8
95%CI	-	-114, -85.2
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Supporting Table93, 96
*1: 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)

2）テストステロン

本剤投与後、血清中テストステロン濃度の増加が認められた（表 2.7.6.3-50）。治験薬投与後に血清中テストステロン濃度 10,000pg/mL 以上を示した被験者は 7 例（プラセボ群：3

例、本剤 0.5mg 群：4 例）であり、これらのうち 5 例（プラセボ群：1 例、本剤 0.5mg 群：4 例）はスクリーニング時には 10,000pg/mL 以下であった。しかしながら、これらの症例において血清中テストステロン濃度の増加と有害事象との関連はないと考えられた。

表 2.7.6.3-50　血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
ベースライン (pg/mL)	(n=717)	(n=711)
平均値	3919.7	3957.4
標準偏差	1418.3	1522.4
12 ヵ月 *[1]	(n=653)	(n=644)
変化率	-2.0	16.5
群間差	-	18.5
95%CI	-	15.4, 21.6
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table35, 36
*1: 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)

Humanistic and resource utilization assessments

投与 12 ヵ月において、BII の有意な改善が認められた。SPI についても投与 12 ヵ月において有意な改善が認められたものの、多重性の問題から明確な結論は導き出せなかった。BSIA については投与群間で有意差は認められなかった。

安全性

1）有害事象

1440 例中 930 例（65%）で有害事象が報告された（プラセボ群：67%、本剤 0.5mg 群：62%）。いずれかの投与群で発現率≥10%の有害事象はなかった。いずれかの投与群で発現率≥5%の有害事象は耳鼻咽喉の感染、筋骨格痛、インポテンスおよび耳鼻咽喉のウイルス感染であった（表 2.7.6.3-51）。

表 2.7.6.3-51 有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
発現例数 (%)	484 (67%)	446 (62%)
耳鼻咽喉の感染	53 (7%)	55 (8%)
筋骨格痛	49 (7%)	38 (5%)
インポテンス	22 (3%)	47 (7%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	36 (5%)	29 (4%)

Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table57
MIDAS

治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で 11%、本剤 0.5mg 群で 13%であった。インポテンス（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：5%）、リビドー減退（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：4%）および射精障害（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：2%）などが報告された（表 2.7.6.3-52）。

表 2.7.6.3-52 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
発現例数 (%)	76 (11%)	96 (13%)
インポテンス	18 (3%)	39 (5%)
リビドー減退	12 (2%)	26 (4%)
射精障害	5 (<1%)	14 (2%)
倦怠感および疲労	8 (1%)	4 (<1%)

Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table58
MIDAS

死亡例は 7 例（プラセボ群：2 例、本剤 0.5mg 群：5 例）で報告された。これらのうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

重篤な有害事象は 127 例（182 件）で報告された（各投与群：9%）。おもな事象は心血管系事象および皮膚系事象であり、いずれかの投与群で発現率≥1%の事象は冠動脈疾患（各投与群：1%）および原発性皮膚悪性新生物（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：1%）であった。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は 1 件（プラセボ群：軽度の卒中発作）であった。

中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群で 5%、本剤 0.5mg 群で 6%であり、両投与群で同程度であった。中止に至ったおもな有害事象は生殖系事象および心血管系事象であったが、いずれかの投与群で発現率>1%の事象はなかった。

2）臨床検査

臨床検査値の変動は両投与群で同様であった。治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者は、いずれの投与群においても約 1/3（プラセボ群：33%、本剤 0.5mg 群：36%）であった。異常値を示した被験者の割合がもっとも高かった検査項目はグルコースであった（プラセボ群：18%、本剤 0.5mg 群：19%）。また、ALT 異常値（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：6%）を示した被験者の

割合が本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比しやや高かったが、その他の検査項目では両投与群で同程度であった（表 2.7.6.3-53）。

治験薬投与前に閾値内であった被験者のうち、投与後に閾値外を示した被験者の割合は両投与群で同程度であった（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：4%）。グルコースについて閾値外を示した被験者（>1.75×ULN）はプラセボ群で 2%、本剤 0.5mg 群で 3%であったが、その他の項目で閾値外を示した被験者の割合は 1%未満であった。

表 2.7.6.3-53　治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
例数 (%)	217/655 (33%)	236/658 (36%)
白血球	27/617 (4%)	20/616 (3%)
血小板数	7/620 (1%)	8/621 (1%)
ヘモグロビン	21/615 (3%)	17/603 (3%)
MCV	19/605 (3%)	20/608 (3%)
グルコース	92/525 (18%)	94/506 (19%)
Na	30/615 (5%)	39/616 (6%)
K	12/634 (2%)	9/642 (1%)
総蛋白	9/635 (1%)	10/639 (2%)
総ビリルビン	5/630 (<1%)	10/633 (2%)
アルブミン	11/637 (2%)	15/644 (2%)
ALT	17/616 (3%)	34/617 (6%)
AL-P	9/634 (1%)	9/636 (1%)
クレアチニン	16/621 (3%)	15/616 (2%)

Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table61
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し、PSA は有意に減少した。投与 12 ヵ月における PSA の変化率（中央値）はプラセボ群で 2.2%、本剤 0.5mg 群で－50.0%であった（表 2.7.6.3-54）。

表 2.7.6.3-54　PSA のベースラインからの変化率：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
ベースライン (ng/mL)	(n=720)	(n=719)
平均値	3.8	3.9
中央値	3.2	3.2
標準偏差	1.98	2.16
12 ヵ月 (変化率)	(n=711)	(n=712)
平均値	9.9	-41.7
中央値	2.2	-50.0
標準偏差	58.77	56.17

Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table65, 67
LOCF

4）バイタルサイン、身体的所見および残尿量

バイタルサインについて、両投与群で差異は認められなかった。

直腸診検査について、ベースラインからの変化は 55 例に認められ（プラセボ群：24 例、本剤 0.5mg 群：31 例）、これらのうち 19 例は臨床的に重要な変化であった（プラセボ群：9 例、本剤 0.5mg 群：10 例）。触知可能な乳房組織（palpable breast tissue）のベースラインからの変化は、各投与群で 2%に認められ、これらのうちプラセボ群の 3 例、本剤 0.5mg 群の 2 例で臨床的に重要な変化が認められた。

投与 12 ヵ月における残尿量の変化率（平均値）について、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し大きな減少が認められたが（プラセボ群：－16.0%、本剤 0.5mg 群：－23.6%）、有意差は認められなかった。

結論

本剤 0.5mg の 1 日 1 回投与は前立腺肥大症の症状の治療および管理に安全かつ有効であった。AUA-SI の有意な改善は投与 12 ヵ月までに認められた。DHT は投与 1 ヵ月までにほぼ完全に抑制された。前立腺容積の有意な減少は最初の測定時（投与 1 ヵ月）に、Qmax の有意な改善は投与 3 ヵ月に認められた。本剤は前立腺肥大症のネガティブインパクト（BII）を減少させることにより患者の健康状態を改善した。

本剤は良好な忍容性を示した。有害事象の発現率はプラセボ群で 67%、本剤 0.5mg 群で 62%であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で 11%、本剤 0.5mg 群で 13%であり、ほとんどは生殖系事象であった。中止に至った有害事象および重篤な有害事象の発現率は両投与群で同程度であった。

2.7.6.3.1.6. ARIA3002 試験（1 年目の報告書）

5.3.5.1.6/ref

本報告書は二重盲検期間における 1 年目の成績を記載したものである。なお、1 年目における PSA に関する成績は別途 2.7.6.3.4.2 に記載する。

試験方法の概略

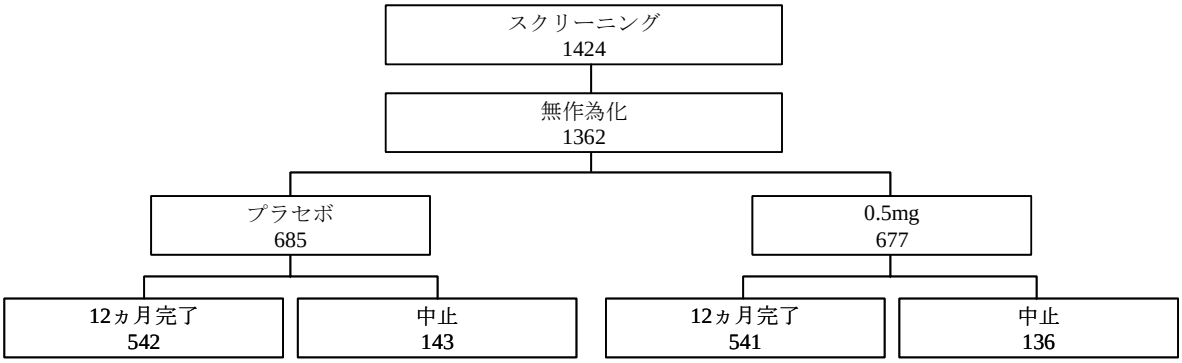
項目	内容
標題	GI198745 0.5mg の前立腺肥大症の治療および進行抑制に対する有効性および安全性の評価－無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間比較試験（2 年非盲検期継続）－
目的	主要目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の AUA-SI に対する有効性をプラセボと比較し評価する。 副次目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の前立腺容積および Qmax に対する有効性をプラセボと比較し評価する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の Humanistic and resource utilization assessments への影響をプラセボと比較する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の血清中テストステロン、DHT および PSA への影響をプラセボと比較し評価する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の安全性および忍容性をプラセボと比較し評価する。
試験の種類	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間、2 年非盲検継続
開発のフェーズ	第Ⅲ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断（病歴および直腸診を含む身体検査） ・男性 ・年齢≥50 歳 ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・AUA-SI≥12 ・Qmax≤15mL/sec（排尿量≥125mL） 除外基準： ・残尿量>250mL（経腹超音波検査） ・PSA<1.5ng/mL または>10.0ng/mL（PSA>4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組み入れること）
用法･用量	観察期間：4 週間 ・プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（二重盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（非盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg（1 日 1 回）
評価項目	有効性：AUA-SI（主要評価）、前立腺容積、Qmax 薬力学：DHT、テストステロン Humanistic and resource utilization assessments：BII（BPH Impact Index）、SPI（Symptom Problem Index）、BSIA（BPH-Specific Interference with Activities）、PASFI（Problem Assessment scale of the Sexual Function Inventory）、PWB（Urinary Problems: BPH-Specific Psychological Well Being）、BSLA（BPH-Specific Lifestyle Adaptations） 安全性：有害事象、臨床検査、PSA、バイタルサイン、身体的所見、残尿量

試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	1 年目の主要評価項目である AUA-SI について、有意水準 5%、検出力 90%で 1.5（標準偏差を 7.0 と想定）の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 500 例であった。2 年目の主要評価項目である急性尿閉の発現率について、有意水準 5%、検出力 80%で 1.5%（本剤 0.5mg 群：1.25%、プラセボ群：2.75%）の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 1500 例であった。以上より、目標症例数は 1 群 500 例とし、急性尿閉の結果については 1 群 1500 例を確保するため類似した試験（ARIA3001 試験および ARIB3003 試験）を併合した解析を行うこととした。 すべての解析は一般線形モデルによる t 検定を用いて実施し、多重性を考慮した評価時期（投与 12 ヵ月より検定を開始）に基づく閉検定手順により評価した。検定の際の有意水準は両側 5%とした。これらの解析は、LOCF 解析および At Visit 解析の両方にて行い、LOCF 解析を用いた結果を主要な解析とした。 解析対象集団は、無作為化され、治験薬を 1 カプセルでも服用したすべての症例（Intent-to-Treat: ITT）とした。また、血清中 DHT 濃度および血清中テストステロン濃度については、各投与群から無作為に抽出した PDP（Pharmacodynamic population）も解析対象とした。
試験実施施設	米国（計 89 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～進行中（本報告書作成時）

症例の内訳

1424 例が観察期間に移行した。これらのうち 1362 例が無作為化され、プラセボ群（685 例）または本剤 0.5mg 群（677 例）に割り付けられた。1083 例（プラセボ群：542 例、本剤 0.5mg 群：541 例）が 24 ヵ月間の二重盲検期間のうち 12 ヵ月目まで完了した（図 2.7.6.3-6）。



Source Data : 5.3.5.1.6/ref Table2

図 2.7.6.3-6　症例の内訳：ARIA3002 試験

中止理由

279 例が二重盲検期間（12 ヵ月目まで）に試験を中止した。おもな中止理由は効果不十分、有害事象および同意撤回であった（表 2.7.6.3-55）。

表 2.7.6.3-55 中止理由：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
合計 (例数, %)	143 (21%)	136 (20%)
効果不十分	47 (7%)	35 (5%)
有害事象	46 (7%)	33 (5%)
同意撤回	29 (4%)	40 (6%)
来院せず	8 (1%)	10 (1%)
治験実施計画書違反	6 (<1%)	9 (1%)
その他	7 (1%)	9 (1%)

Source Data : 5.3.5.1.6/ref Table4

人口統計学的特性

平均年齢はプラセボ群で 66.6 歳、本剤 0.5mg 群で 66.7 歳であり、大部分の被験者は白人であった。人口統計学的特性は両投与群で概して類似していた（表 2.7.6.3-56）。

表 2.7.6.3-56 人口統計学的特性：ARIA3002 試験（ITT）

		プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
年齢 (歳)	平均値	66.6	66.7
	標準偏差	7.37	7.78
人種 (例数, %)	白人	637 (93%)	613 (91%)
	黒人	23 (3%)	25 (4%)
	アジア人	4 (<1%)	8 (1%)
	ヒスパニック	20 (3%)	29 (4%)
	その他	1 (<1%)	2 (<1%)
身長 (cm)	平均値	175.7	176.2
	標準偏差	6.95	7.33
体重 (kg)	平均値	85.9	86.0
	標準偏差	13.22	13.93

Source Data : 5.3.5.1.6/ref Table8

有効性

1）AUA-SI（主要評価）

投与 3 ヵ月、6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し AUA-SI の有意な改善が認められた。投与 12 ヵ月における群間差は－1.5 であった（表 2.7.6.3-57）。

表 2.7.6.3-57　AUA-SI のベースラインからの変化量：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
ベースライン	(n=678)	(n=673)
平均値	17.1	17.1
標準偏差	6.29	5.98
1 ヵ月*[1]	(n=664)	(n=655)
変化量	-1.2	-1.2
群間差	-	-0.0
95%CI	-	-0.5, 0.5
p 値	-	0.98
3 ヵ月*[1]	(n=670)	(n=663)
変化量	-1.8	-2.4
群間差	-	-0.6
95%CI	-	-1.2, -0.1
p 値	-	0.032
6 ヵ月*[1]	(n=671)	(n=664)
変化量	-1.9	-2.7
群間差	-	-0.8
95%CI	-	-1.4, -0.2
p 値	-	0.008
12 ヵ月*[1]	(n=671)	(n=664)
変化量	-1.3	-2.8
群間差	-	-1.5
95%CI	-	-2.1, -0.9
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.6/ref Table15, 16
*1: 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)

2）前立腺容積

前立腺容積の変化率（調整済み平均値）について、投与 3 ヵ月、6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群とプラセボ群で有意差が認められた。投与 12 ヵ月における群間差は－20.9%であった（表 2.7.6.3-58）。

表 2.7.6.3-58　前立腺容積のベースラインからの変化率：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
ベースライン (cc)	(n=684)	(n=677)
平均値	53.7	56.3
標準偏差	20.82	24.46
3 ヵ月*[1]	(n=645)	(n=630)
変化率	-1.9	-15.9
群間差	-	-14.1
95%CI	-	-15.9, -12.2
p 値	-	<0.001
6 ヵ月*[1]	(n=654)	(n=641)
変化率	-2.3	-19.7
群間差	-	-17.4
95%CI	-	-19.4, -15.4
p 値	-	<0.001
12 ヵ月*[1]	(n=655)	(n=641)
変化率	-2.0	-22.9
群間差	-	-20.9
95%CI	-	-23.0, -18.8
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.6/ref Table20, 21
*1: 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)

3）Qmax

Qmax の変化量（調整済み平均値）について、投与 3 ヵ月、6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群とプラセボ群で有意差が認められた。投与 12 ヵ月における群間差は 0.8mL/sec であった（表 2.7.6.3-59）。

表 2.7.6.3-59　Qmax のベースラインからの変化量：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
ベースライン (mL/sec)	(n=672)	(n=662)
平均値	10.4	10.0
標準偏差	3.31	3.25
1 ヵ月*1	(n=647)	(n=629)
変化量	0.6	0.8
群間差	-	0.1
95%CI	-	-0.2, 0.5
p 値	-	0.47
3 ヵ月*1	(n=664)	(n=651)
変化量	0.7	1.2
群間差	-	0.5
95%CI	-	0.2, 0.9
p 値	-	0.006
6 ヵ月*1	(n=667)	(n=653)
変化量	0.7	1.2
群間差	-	0.5
95%CI	-	0.1, 0.9
p 値	-	0.025
12 ヵ月*1	(n=669)	(n=653)
変化量	0.9	1.7
群間差	-	0.8
95%CI	-	0.3, 1.2
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.6/ref Table28, 29
*1: 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)

薬力学

1）DHT

投与 12 ヵ月において、血清中 DHT 濃度の変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で 4.5%、本剤 0.5mg 群で－93.5%であった（表 2.7.6.3-60）。

表 2.7.6.3-60 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
ベースライン (pg/mL)	(n=669)	(n=661)
平均値	396.0	411.3
標準偏差	191.42	233.96
12 ヵ月	(n=590)	(n=562)
変化率*[1]	4.5	-93.5
群間差*[1]	-	-98.0
95%CI	-	-102, -93.7
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.6/ref Table32, 33
*1: 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)

投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し血清中 DHT 濃度の有意な減少が認められた（表 2.7.6.3-61）。

表 2.7.6.3-61 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3002 試験（PDP）

	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
ベースライン (pg/mL)	(n=64)	(n=62)
平均値	387.3	444.0
標準偏差	180.17	211.01
1 ヵ月*[1]	(n=63)	(n=57)
変化率	9.7	-90.1
群間差	-	-99.8
95%CI	-	-110, -89.6
p 値	-	<0.001
3 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=61)
変化率	15.8	-91.7
群間差	-	-107
95%CI	-	-120, -94.5
p 値	-	<0.001
6 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=61)
変化率	10.8	-92.9
群間差	-	-104
95%CI	-	-117, -90.0
p 値	-	<0.001
12 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=61)
変化率	4.5	-93.3
群間差	-	-97.8
95%CI	-	-110, -85.2
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Supporting Table93, 96
*1: 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)

2）テストステロン

本剤投与後、血清中テストステロン濃度の増加が認められた（表 2.7.6.3-62）。治験薬投与後に血清中テストステロン濃度 10,000pg/mL 以上を示した被験者は 5 例（プラセボ群：3

例、本剤 0.5mg 群：2 例）であり、これらのうち本剤 0.5mg 群における 1 例はスクリーニング時には 10,000pg/mL 以下であった。しかしながら、これらの症例において血清中テストステロン濃度の増加と有害事象との関連はないと考えられた。

表 2.7.6.3-62　血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
ベースライン (pg/mL)	(n=668)	(n=660)
平均値	3877.0	3900.6
標準偏差	1506.1	1445.6
12 ヵ月*[1]	(n=588)	(n=560)
変化率	2.1	21.9
群間差	-	19.8
95%CI	-	16.2, 23.5
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.6/ref Table35, 36
*1: 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)

Humanistic and resource utilization assessments

投与 6 ヵ月から 12 ヵ月において、BII の有意な改善が認められた。SPI および BSIA についても投与 12 ヵ月において有意な改善が認められた。

安全性

1）有害事象

1362 例中 890 例（65%）で有害事象が報告された（プラセボ群：66%、本剤 0.5mg 群：65%）。いずれかの投与群で発現率≥10%の有害事象はなかった。いずれかの投与群で発現率≥5%の有害事象は耳鼻咽喉の感染、筋骨格痛、インポテンスおよび耳鼻咽喉のウイルス感染であった（表 2.7.6.3-63）。

表 2.7.6.3-63　有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
発現例数 (%)	452 (66%)	438 (65%)
耳鼻咽喉の感染	41 (6%)	52 (8%)
筋骨格痛	48 (7%)	40 (6%)
インポテンス	28 (4%)	41 (6%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	36 (5%)	32 (5%)

Source Data : 5.3.5.1.6/ref Table57
MIDAS

治験薬と関連のある有害事象の発現率は本剤 0.5mg 群（15%）でプラセボ群（11%）に比し有意に高かった。インポテンス（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：5%）、リビドー減退（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：3%）、射精障害（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：

2%）および女性化乳房（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：1%）などが報告された（表 2.7.6.3-64）。

表 2.7.6.3-64 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
発現例数 (%)	73 (11%)	100 (15%)
インポテンス	22 (3%)	36 (5%)
リビドー減退	11 (2%)	20 (3%)
射精障害	3 (<1%)	13 (2%)
女性化乳房	3 (<1%)	10 (1%)
倦怠感および疲労	8 (1%)	3 (<1%)

Source Data : 5.3.5.1.6/ref Table58
MIDAS

死亡例は 5 例（プラセボ群：1 例、本剤 0.5mg 群：5 例）で報告された。これらのうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

重篤な有害事象は 170 例（123 件）で報告された（各投与群：9%）。おもな事象は心血管系事象および癌／新生物であり、いずれかの投与群で発現率≥1%の事象は冠動脈疾患（プラセボ群：1%、本剤 0.5mg 群：2%）および狭心症（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：1%）であった。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は 1 件（プラセボ群：重度の回転性めまい、単一エピソード）であった。

中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群で 7%、本剤 0.5mg 群で 6%であり、両投与群で同程度であった。中止に至ったおもな有害事象は生殖系事象および心血管系事象であったが、いずれかの投与群で発現率≥1%の事象はなかった。

2）臨床検査

臨床検査値の変動は両投与群で同様であった。治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者は、いずれの投与群においても約 1/3（プラセボ群：33%、本剤 0.5mg 群：32%）であった。異常値を示した被験者の割合がもっとも高かった検査項目はグルコースであった。グルコース異常値（プラセボ群：17%、本剤 0.5mg 群：14%）および総蛋白異常値（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：<1%）を示した被験者の割合がプラセボ群で本剤 0.5mg 群に比しやや高かったが、ALT 異常値（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：5%）および AL-P 異常値（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：2%）を示した被験者の割合は本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比しやや高かった（表 2.7.6.3-65）。

治験薬投与前に閾値内であった被験者のうち、投与後に閾値外を示した被験者の割合はプラセボ群で 4%、本剤 0.5mg 群で 2%であった。グルコースについて閾値外を示した被験者（>1.75×ULN）はプラセボ群で 2%、本剤 0.5mg 群で 1%であったが、その他の検査項目で閾値外を示した被験者の割合は 1%未満であった。

表 2.7.6.3-65 治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
例数 (%)	208/626 (33%)	192/604 (32%)
白血球	23/592 (4%)	21/561 (4%)
血小板数	9/586 (2%)	11/566 (2%)
ヘモグロビン	18/583 (3%)	14/557 (3%)
MCV	15/577 (3%)	15/550 (3%)
グルコース	84/490 (17%)	70/483 (14%)
Na	26/584 (4%)	17/570 (3%)
K	10/608 (2%)	10/583 (2%)
総蛋白	11/609 (2%)	5/590 (<1%)
総ビリルビン	10/605 (2%)	6/582 (1%)
アルブミン	11/611 (2%)	10/586 (2%)
ALT	19/588 (3%)	29/563 (5%)
AL-P	5/602 (<1%)	11/576 (2%)
クレアチニン	19/584 (3%)	15/557 (3%)

Source Data : 5.3.5.1.6/ref Table61
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し、PSA は有意に減少した。投与 12 ヵ月における PSA の変化率（中央値）はプラセボ群で 2.6%、本剤 0.5mg 群で－50.0%であった（表 2.7.6.3-66）。

表 2.7.6.3-66 PSA のベースラインからの変化率：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
ベースライン (ng/mL)	(n=683)	(n=674)
平均値	3.9	3.9
中央値	3.5	3.4
標準偏差	2.09	2.03
12 ヵ月 (変化率)	(n=675)	(n=665)
平均値	11.0	-45.0
中央値	2.6	-50.0
標準偏差	110.68	35.85

Source Data : 5.3.5.1.5/ref Table65, 67
LOCF

4）バイタルサイン、身体的所見および残尿量

バイタルサインについて、両投与群で差異は認められなかった。

直腸診検査について、ベースラインからの変化は 62 例に認められ（プラセボ群：30 例、本剤 0.5mg 群：32 例）、これらのうち 12 例は臨床的に重要な変化であった（プラセボ群：9 例、本剤 0.5mg 群：3 例）。触知可能な乳房組織（palpable breast tissue）のベースラインからの変化は、各投与群で 3%に認められ、これらのうちプラセボ群の 2 例、本剤 0.5mg 群の 5 例で臨床的に重要な変化が認められた。

投与 12 ヵ月における残尿量の変化率（平均値）について、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（プラセボ群：8.8%、本剤 0.5mg 群：－7.3%）。

結論

本剤 0.5mg の 1 日 1 回投与は前立腺肥大症の症状の治療および管理に安全かつ有効であった。AUA-SI の有意な改善は投与 3 ヵ月までに認められた。DHT は投与 1 ヵ月までにほぼ完全に抑制された。前立腺容積の有意な減少は最初の測定時（投与 3 ヵ月）に、Qmax の有意な改善は投与 3 ヵ月に認められた。本剤は前立腺肥大症のネガティブインパクト（BII、SPI および BSIA）を減少させることにより患者の健康状態を改善した。

本剤は良好な忍容性を示した。有害事象の発現率は両投与群で同程度であった（プラセボ群：66%、本剤 0.5mg 群：65%）。治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で 11%、本剤 0.5mg 群で 15%であり、ほとんどは生殖系事象であった。中止に至った有害事象および重篤な有害事象の発現率は両投与群で同程度であった。

2.7.6.3.1.7. ARIB3003 試験（1 年目の報告書）

5.3.5.1.7/ref

本報告書は二重盲検期間における 1 年目の成績を記載したものである。

試験方法の概略

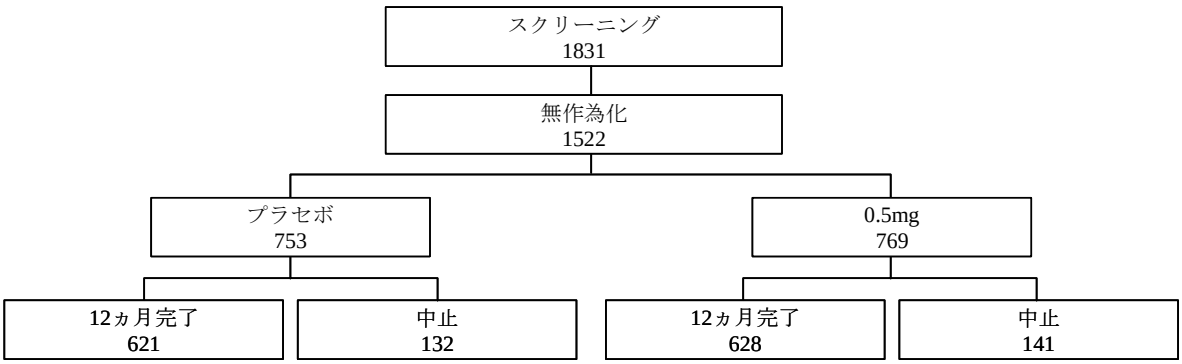
項目	内容
標題	GI198745 の前立腺肥大症の治療および進行抑制に対する有効性および安全性の評価 －無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間比較試験（2 年非盲検期継続）－
目的	主要目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の AUA-SI に対する有効性をプラセボと比較し評価する。 副次目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の前立腺容積および Qmax に対する有効性をプラセボと比較し評価する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の Humanistic and resource utilization assessments への影響をプラセボと比較する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の血清中テストステロン、DHT および PSA への影響をプラセボと比較し評価する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の安全性および忍容性をプラセボと比較し評価する。
試験の種類	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間、2 年非盲検継続
開発のフェーズ	第Ⅲ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断（病歴および直腸診を含む身体検査） ・男性 ・年齢≥50 歳 ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・AUA-SI≥12 ・Qmax≤15mL/sec（排尿量≥125mL） 除外基準： ・残尿量>250mL（経腹超音波検査） ・PSA<1.5ng/mL または>10.0ng/mL（PSA>4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組み入れること）
用法･用量	観察期間：4 週間 ・プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（二重盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（非盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg（1 日 1 回）
評価項目	有効性：AUA-SI（主要評価）、前立腺容積、Qmax 薬力学：DHT、テストステロン 薬物動態：未変化体濃度 Humanistic and resource utilization assessments：BII（BPH Impact Index）、SPI（Symptom Problem Index）、BSIA（BPH-Specific Interference with Activities）、PWB（Urinary Problems: BPH-Specific Psychological Well Being） 安全性：有害事象、臨床検査、PSA、LH、バイタルサイン、身体的所見、残尿量

試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	1 年目の主要評価項目である AUA-SI について、有意水準 5%、検出力 90%で 1.5（標準偏差を 7.0 と想定）の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 500 例であった。2 年目の主要評価項目である急性尿閉の発現率について、有意水準 5%、検出力 80%で 1.5%（本剤 0.5mg 群：1.25%、プラセボ群：2.75%）の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 1500 例であった。以上より、目標症例数は 1 群 500 例とし、急性尿閉の結果については 1 群 1500 例を確保するため類似した試験（ARIA3001 試験および ARIA3002 試験）を併合した解析を行うこととした。 すべての解析は一般線形モデルによる t 検定を用いて実施し、多重性を考慮した評価時期（投与 12 ヵ月より検定を開始）に基づく閉検定手順により評価した。検定の際の有意水準は両側 5%とした。これらの解析は、LOCF 解析および At Visit 解析の両方にて行い、LOCF 解析を用いた結果を主要な解析とした。 解析対象集団は、無作為化され、治験薬を 1 カプセルでも服用したすべての症例（Intent-to-Treat: ITT）とした。また、血清中 DHT 濃度および血清中テストステロン濃度については、各投与群から無作為に抽出した PDP（Pharmacodynamic population）も解析対象とした。
試験実施施設	オーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、オランダ、ノルウェー、ニュージーランド、ポーランド、ポルトガル、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、英国および米国（計 205 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～進行中（本報告書作成時）

症例の内訳

1831 例が観察期間に移行した。これらのうち 1522 例が無作為化され、プラセボ群（753 例）または本剤 0.5mg 群（769 例）に割り付けられた。1249 例（プラセボ群：621 例、本剤 0.5mg 群：628 例）が 24 ヵ月間の二重盲検期間のうち 12 ヵ月目まで完了した（図 2.7.6.3-7）。



Source Data : 5.3.5.1.7/ref Table2

図 2.7.6.3-7　症例の内訳：ARIB3003 試験

中止理由

273 例が二重盲検期間（12 ヵ月目まで）に試験を中止した。おもな中止理由は効果不十分および有害事象であった（表 2.7.6.3-67）。

表 2.7.6.3-67 中止理由：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=769)
合計 (例数, %)	132 (18%)	141 (18%)
効果不十分	39 (5%)	25 (3%)
有害事象	41 (5%)	49 (6%)
同意撤回	16 (2%)	16 (2%)
来院せず	6 (<1%)	9 (1%)
治験実施計画書違反	14 (2%)	19 (2%)
その他	16 (2%)	23 (3%)

Source Data : 5.3.5.1.7/ref Table4

人口統計学的特性

平均年齢はプラセボ群で 65.7 歳、本剤 0.5mg 群で 66.4 歳であり、大部分の被験者は白人であった。人口統計学的特性は両投与群で概して類似していた（表 2.7.6.3-68）。

表 2.7.6.3-68 人口統計学的特性：ARIB3003 試験（ITT）

		プラセボ (N=753)	0.5mg (N=769)
年齢 (歳)	平均値	65.7	66.4
	標準偏差	7.23	7.08
人種 (例数, %)	白人	709 (94%)	727 (95%)
	黒人	15 (2%)	13 (2%)
	アジア人	11 (1%)	10 (1%)
	ヒスパニック	12 (2%)	10 (1%)
	その他	6 (<1%)	9 (1%)
身長 (cm)	平均値	174.3	174.4
	標準偏差	7.32	7.45
体重 (kg)	平均値	81.8	82.2
	標準偏差	12.34	12.71

Source Data : 5.3.5.1.7/ref Table8

有効性

1）AUA-SI（主要評価）

投与 6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し AUA-SI の有意な改善が認められた。投与 12 ヵ月における群間差は－1.2 であった（表 2.7.6.3-69）。

表 2.7.6.3-69　AUA-SI のベースラインからの変化量：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=769)
ベースライン	(n=746)	(n=760)
平均値	17.1	16.9
標準偏差	5.96	5.95
1 ヵ月*[1]	(n=723)	(n=737)
変化量	-1.4	-1.5
群間差	-	-0.1
95%CI	-	-0.6, 0.4
p 値	-	0.78
3 ヵ月*[1]	(n=738)	(n=750)
変化量	-2.8	-2.7
群間差	-	0.0
95%CI	-	-0.5, 0.6
p 値	-	0.90
6 ヵ月*[1]	(n=741)	(n=750)
変化量	-2.8	-3.4
群間差	-	-0.6
95%CI	-	-1.2, 0.0
p 値	-	0.038
12 ヵ月*[1]	(n=742)	(n=750)
変化量	-2.9	-4.1
群間差	-	-1.2
95%CI	-	-1.8, -0.6
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.7/ref Table15, 16
*1: 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)

2）前立腺容積

前立腺容積の変化率（調整済み平均値）について、投与 6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群とプラセボ群で有意差が認められた。投与 12 ヵ月における群間差は－21.5%であった（表 2.7.6.3-70）。

表 2.7.6.3-70　前立腺容積のベースラインからの変化率：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=769)
ベースライン (cc)	(n=746)	(n=765)
平均値	53.5	54.8
標準偏差	21.15	23.88
6 ヵ月*[1]	(n=672)	(n=674)
変化率	-7.8	-24.7
群間差	-	-16.9
95%CI	-	-19.1, -14.6
p 値	-	<0.001
12 ヵ月*[1]	(n=682)	(n=682)
変化率	-6.0	-27.6
群間差	-	-21.5
95%CI	-	-23.9, -19.2
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.7/ref Table20, 21
*1: 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)

3）Qmax

Qmax の変化量（調整済み平均値）について、投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群とプラセボ群で有意差が認められた。投与 12 ヵ月における群間差は 1.1mL/sec であった（表 2.7.6.3-71）。

表 2.7.6.3-71 Qmax のベースラインからの変化量：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=769)
ベースライン (mL/sec)	(n=734)	(n=753)
平均値	9.9	10.1
標準偏差	3.56	3.34
1 ヵ月*[1]	(n=693)	(n=710)
変化量	0.5	1.0
群間差	-	0.5
95%CI	-	0.2, 0.9
p 値	-	0.002
3 ヵ月*[1]	(n=724)	(n=742)
変化量	0.6	1.6
群間差	-	1.0
95%CI	-	0.6, 1.3
p 値	-	<0.001
6 ヵ月*[1]	(n=730)	(n=743)
変化量	0.7	1.5
群間差	-	0.9
95%CI	-	0.5, 1.2
p 値	-	<0.001
12 ヵ月*[1]	(n=732)	(n=744)
変化量	0.6	1.7
群間差	-	1.1
95%CI	-	0.7, 1.5
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.7/ref Table24, 25
*1: 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)

薬力学

1）DHT

投与 12 ヵ月において、血清中 DHT 濃度の変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で－0.5%、本剤 0.5mg 群で－93.1%であった（表 2.7.6.3-72）。

表 2.7.6.3-72 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=769)
ベースライン (pg/mL)	(n=721)	(n=733)
平均値	453.7	453.2
標準偏差	226.57	231.17
12 ヵ月*[1]	(n=591)	(n=609)
変化率	-0.5	-93.1
群間差	-	-92.6
95%CI	-	-97.3, -87.9
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.7/ref Table28, 29
*1: 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)

投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し血清中 DHT 濃度の有意な減少が認められた（表 2.7.6.3-73）。

表 2.7.6.3-73 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率
：ARIB3003 試験（PDP）

	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
ベースライン (pg/mL)	(n=63)	(n=62)
平均値	387.7	399.5
標準偏差	140.34	191.08
1 ヵ月*[1]	(n=61)	(n=55)
変化率	14.5	-90.5
群間差	-	-105
95%CI	-	-116, -94.2
p 値	-	<0.001
3 ヵ月*[1]	(n=63)	(n=62)
変化率	11.6	-92.2
群間差	-	-104
95%CI	-	-117, -91.0
p 値	-	<0.001
6 ヵ月*[1]	(n=63)	(n=62)
変化率	10.8	-92.6
群間差	-	-103
95%CI	-	-118, -89.4
p 値	-	<0.001
12 ヵ月*[1]	(n=63)	(n=62)
変化率	5.9	-93.1
群間差	-	-98.9
95%CI	-	-113, -85.3
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.7/ref Supporting Table75, 78
*1: 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)

2）テストステロン

本剤投与後、血清中テストステロン濃度の増加が認められた（表 2.7.6.3-74）。治験薬投与後に血清中テストステロン濃度 10,000pg/mL 以上を示した被験者は 14 例（プラセボ群：5 例、本剤 0.5mg 群：9 例）であり、これらのうち 7 例（プラセボ群：2 例、本剤 0.5mg 群：5 例）はスクリーニング時には 10,000pg/mL 以下であった。しかしながら、これらの症例において血清中テストステロン濃度の増加と有害事象との関連はないと考えられた。

表 2.7.6.3-74 血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=769)
ベースライン (pg/mL)	(n=723)	(n=734)
平均値	4162.4	4204.6
標準偏差	1730.2	1876.7
12 ヵ月*[1]	(n=594)	(n=609)
変化率	-0.0	16.2
群間差	-	16.2
95%CI	-	12.5, 19.9
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.7/ref Table31, 32
*1: 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)

薬物動態

ほとんどの被験者において、投与 6 ヵ月で本剤の血清中濃度は定常状態に達した。投与 6 ヵ月から 12 ヵ月において本剤のさらなる蓄積性は認められなかった。

Humanistic and resource utilization assessments

投与 12 ヵ月において、BII の有意な改善が認められた。SPI および BSIA についても投与 12 ヵ月において有意な改善が認められた。

安全性

1）有害事象

1522 例中 930 例（61%）で有害事象が報告された（プラセボ群：57%、本剤 0.5mg 群：65%）。いずれかの投与群で発現率≥10%の有害事象はなかった。いずれかの投与群で発現率≥5%の有害事象は、筋骨格痛、インポテンス、呼吸器ウイルス感染および耳鼻咽喉のウイルス感染であった（表 2.7.6.3-75）。

表 2.7.6.3-75 有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=769)
発現例数 (%)	428 (57%)	502 (65%)
筋骨格痛	53 (7%)	34 (4%)
インポテンス	26 (3%)	53 (7%)
呼吸器ウイルス感染	42 (6%)	34 (4%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	34 (5%)	34 (4%)

Source Data : 5.3.5.1.7/ref Table52
MIDAS

治験薬と関連のある有害事象の発現率は本剤 0.5mg 群（18%）でプラセボ群（14%）に比し有意に高かった。インポテンス（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：5%）、リビドー減退（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：4%）、射精障害（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：

2%）および女性化乳房（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：2%）などが報告された（表 2.7.6.3-76）。

表 2.7.6.3-76 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=769)
発現例数 (%)	103 (14%)	137 (18%)
インポテンス	19 (3%)	42 (5%)
リビドー減退	17 (2%)	28 (4%)
射精障害	6 (<1%)	13 (2%)
女性化乳房	4 (<1%)	12 (2%)
倦怠感および疲労	16 (2%)	7 (<1%)
頭痛	10 (1%)	9 (1%)

Source Data : 5.3.5.1.7/ref Table53
MIDAS

死亡例は 8 例（プラセボ群：5 例、本剤 0.5mg 群：3 例）で報告された。これらのうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

重篤な有害事象は 118 例（148 件）で報告された（プラセボ群：6%、本剤 0.5mg 群：9%）。おもな事象は心血管系事象および癌／新生物であり、いずれかの投与群で発現率≥1%の事象は心筋梗塞（各投与群：1%）のみであった。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は 2 件（プラセボ群：重度の狭心症 1 例、本剤 0.5mg 群：重度のアレルギー反応 1 例）であった。

中止に至った有害事象の発現率は各投与群で 7%であった。中止に至ったおもな有害事象は生殖系事象および心血管系事象であったが、いずれかの投与群で発現率≥1%の事象はなかった。

2）臨床検査

臨床検査値の変動は両投与群で同様であった。治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者は、いずれの投与群においても約 1/3（プラセボ群：30%、本剤 0.5mg 群：31%）であった。異常値を示した被験者の割合がもっとも高かった検査項目はグルコースであった（プラセボ群：15%、本剤 0.5mg 群：14%）。ヘモグロビン異常値（プラセボ群：1%、本剤 0.5mg 群：3%）、総ビリルビン異常値（プラセボ群：1%、本剤 0.5mg 群：3%）および AL-P 異常値（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：4%）を示した被験者の割合が本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比しやや高かったが、クレアチニン異常値（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：<1%）を示した被験者の割合はプラセボ群で本剤 0.5mg 群に比しやや高かった（表 2.7.6.3-77）。

治験薬投与前に閾値内であった被験者のうち、投与後に閾値外を示した被験者の割合は両投与群で同程度であった（各投与群：3%）。グルコースについて閾値外を示した被験者（>1.75×ULN）は各投与群で 1%であったが、その他の検査項目で閾値外を示した被験者の割合は 1%未満であった。

表 2.7.6.3-77 治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=769)
例数 (%)	195/649 (30%)	206/663 (31%)
白血球	17/597 (3%)	22/600 (4%)
血小板数	9/566 (2%)	10/577 (2%)
ヘモグロビン	9/602 (1%)	17/608 (3%)
MCV	35/534 (7%)	32/553 (6%)
グルコース	81/530 (15%)	76/538 (14%)
Na	12/630 (2%)	10/646 (2%)
K	2/637 (<1%)	7/644 (1%)
総蛋白	4/635 (<1%)	1/651 (<1%)
総ビリルビン	8/610 (1%)	18/621 (3%)
アルブミン	4/631 (<1%)	9/645 (1%)
ALT	22/600 (4%)	24/630 (4%)
AL-P	11/595 (2%)	27/604 (4%)
クレアチニン	17/605 (3%)	6/624 (<1%)

Source Data : 5.3.5.1.7/ref Table56
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月および 12 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し、PSA は有意に減少した。投与 12 ヵ月における PSA の変化率（中央値）はプラセボ群で 1.6%、本剤 0.5mg 群で－52.6%であった（表 2.7.6.3-78）。

表 2.7.6.3-78 PSA のベースラインからの変化率：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=769)
ベースライン (ng/mL)	(n=752)	(n=766)
平均値	4.2	4.2
中央値	3.7	3.7
標準偏差	2.22	2.19
12 ヵ月 (変化率)	(n=741)	(n=753)
平均値	6.9	-41.4
中央値	1.6	-52.6
標準偏差	58.74	65.25

Source Data : 5.3.5.1.7/ref Table60, 62
LOCF

4）バイタルサイン、身体的所見および残尿量

バイタルサインについて、両投与群で差異は認められなかった。

直腸診検査について、ベースラインからの変化は 30 例に認められ（プラセボ群：21 例、本剤 0.5mg 群：9 例）、これらのうち 7 例は臨床的に重要な変化であった（プラセボ群：5 例、本剤 0.5mg 群：2 例）。触知可能な乳房組織（palpable breast tissue）のベースラインからの変化はプラセボ群で 2%、本剤 0.5mg 群で 3%に認められ、これらのうちプラセボ群の 3 例、本剤 0.5mg 群の 7 例で臨床的に重要な変化が認められた。

投与 12 ヵ月における残尿量の変化率（平均値）について、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意な減少が認められた（プラセボ群：－4.0%、本剤 0.5mg 群：－20.6%）。

結論

本剤 0.5mg の 1 日 1 回投与は前立腺肥大症の症状の治療および管理に安全かつ有効であった。AUA-SI の有意な改善は投与 6 ヵ月までに認められ、12 ヵ月まで継続した。DHT は投与 1 ヵ月までにほぼ完全に抑制された。前立腺容積の有意な減少は最初の測定時（投与 6 ヵ月）に、Qmax の有意な改善は投与 1 ヵ月に認められた。本剤は前立腺肥大症のネガティブインパクト（BII、SPI および BSIA）を減少させることにより患者の健康状態を改善した。

本剤は良好な忍容性を示した。有害事象の発現率はプラセボ群で 57%、本剤 0.5mg 群で 65%であった。治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で 14%、本剤 0.5mg 群で 18%であり、ほとんどは生殖系事象であった。中止に至った有害事象および重篤な有害事象の発現率は両投与群で同程度であった。

2.7.6.3.1.8. ARIA3001 試験（2 年目の報告書）

5.3.5.1.8/ref

本報告書は二重盲検期間における 2 年目の成績を記載したものである。なお、2 年目における急性尿閉および外科的治療に関する統計手法および成績は別途 2.7.6.3.3.1 に記載する。

試験方法の概略

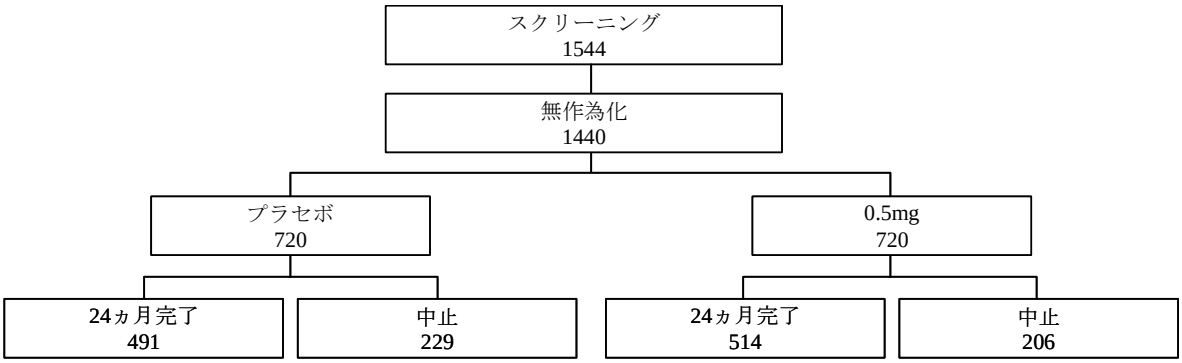
項目	内容
標題	GI198745 0.5mg の前立腺肥大症の治療および進行抑制に対する有効性および安全性の評価－無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間比較試験（2 年非盲検期継続）－
目的	主要目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の急性尿閉の発現率に対する有効性をプラセボと比較し評価する（本データは ARIA3002 試験および ARIB3003 試験と併合し、別途報告する）。 副次目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の外科的治療施行率に対する有効性をプラセボと比較し評価する（本データは ARIA3002 試験および ARIB3003 試験と併合し、別途報告する）。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の AUA-SI、前立腺容積および Qmax に対する有効性をプラセボと比較し評価する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の Humanistic and resource utilization assessments への影響をプラセボと比較する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の血清中テストステロン、DHT および PSA への影響をプラセボと比較し評価する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の安全性および忍容性をプラセボと比較し評価する。
試験の種類	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間、2 年非盲検継続
開発のフェーズ	第Ⅲ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断（病歴および直腸診を含む身体検査） ・男性 ・年齢≥50 歳 ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・AUA-SI≥12 ・Qmax≤15mL/sec（排尿量≥125mL） 除外基準： ・残尿量>250mL（経腹超音波検査） ・PSA<1.5ng/mL または>10.0ng/mL（PSA>4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組み入れること）
用法･用量	観察期間：4 週間 ・プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（二重盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（非盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg（1 日 1 回）
評価項目	有効性：急性尿閉（主要評価）、外科的治療、AUA-SI、前立腺容積、Qmax 薬力学：DHT、テストステロン Humanistic and resource utilization assessments：BII（BPH Impact Index）、SPI（Symptom Problem Index）、BSIA（BPH-Specific Interference with Activities）、PASFI（Problem Assessment scale of the Sexual Function Inventory）、PWB（Urinary Problems: BPH-Specific Psychological Well Being）、BSLA（BPH-Specific Lifestyle Adaptations） 安全性：有害事象、臨床検査、PSA、バイタルサイン、身体的所見、残尿量

試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	1 年目の主要評価項目である AUA-SI について、有意水準 5%、検出力 90%で 1.5（標準偏差を 7.0 と想定）の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 500 例であった。2 年目の主要評価項目である急性尿閉の発現率について、有意水準 5%、検出力 80%で 1.5%（本剤 0.5mg 群：1.25%、プラセボ群：2.75%）の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 1500 例であった。以上より、目標症例数は 1 群 500 例とし、急性尿閉の結果については 1 群 1500 例を確保するため類似した試験（ARIA3002 試験および ARIB3003 試験）を併合した解析を行うこととした。 すべての解析は一般線形モデルによる t 検定を用いて実施し、多重性を考慮した評価時期（投与 12 ヵ月より検定を開始）に基づく閉検定手順により評価した。検定の際の有意水準は両側 5%とした。これらの解析は、LOCF 解析および At Visit 解析の両方にて行い、LOCF 解析を用いた結果を主要な解析とした。 解析対象集団は、無作為化され、治験薬を 1 カプセルでも服用したすべての症例（Intent-to-Treat: ITT）とした。また、血清中 DHT 濃度および血清中テストステロン濃度については、各投与群から無作為に抽出した PDP（Pharmacodynamic population）も解析対象とした。
試験実施施設	米国（計 106 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（二重盲検期間の終了日）

症例の内訳

1544 例が観察期間に移行した。これらのうち 1440 例が無作為化され、プラセボ群（720 例）または本剤 0.5mg 群（720 例）に割り付けられた。1005 例（プラセボ群：491 例、本剤 0.5mg 群：514 例）が 24 ヵ月間の二重盲検期間を完了した（図 2.7.6.3-8）。



Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table2

図 2.7.6.3-8　症例の内訳：ARIA3001 試験

中止理由

435 例が二重盲検期間に試験を中止した。おもな中止理由は効果不十分、有害事象および同意撤回であった（表 2.7.6.3-79）。

表 2.7.6.3-79 中止理由：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
合計 (例数, %)	229 (32%)	206 (29%)
効果不十分	61 (9%)	43 (6%)
有害事象	52 (7%)	60 (8%)
同意撤回	58 (8%)	37 (5%)
来院せず	18 (3%)	21 (3%)
治験実施計画書違反	18 (3%)	11 (2%)
その他	15 (2%)	25 (4%)

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table4

人口統計学的特性

平均年齢はプラセボ群で 65.9 歳、本剤 0.5mg 群で 66.4 歳であり、大部分の被験者は白人であった。人口統計学的特性は両投与群で概して類似していた（表 2.7.6.3-80）。

表 2.7.6.3-80 人口統計学的特性：ARIA3001 試験（ITT）

		プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
年齢 (歳)	平均値	65.9	66.4
	標準偏差	7.47	7.82
人種 (例数, %)	白人	640 (89%)	634 (88%)
	黒人	41 (6%)	44 (6%)
	アジア人	5 (<1%)	10 (1%)
	ヒスパニック	28 (4%)	29 (4%)
	その他	6 (<1%)	3 (<1%)
身長 (cm)	平均値	176.8	175.6
	標準偏差	7.49	7.55
体重 (kg)	平均値	86.7	86.2
	標準偏差	13.71	13.94

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table8

有効性

1）急性尿閉（主要評価）

ARIA3002 試験および ARIB3003 試験と併合し、別途報告書にて記載した（2.7.6.3.3.1 参照）。

2）外科的治療

ARIA3002 試験および ARIB3003 試験と併合し、別途報告書にて記載した（2.7.6.3.3.1 参照）。

3）AUA-SI

投与 12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し AUA-SI の有意な改善が認められた。投与 24 ヵ月における群間差は－1.9 であった（表 2.7.6.3-81）。

表 2.7.6.3-81　AUA-SI のベースラインからの変化量：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
ベースライン	(n=707)	(n=704)
平均値	17.2	17.2
標準偏差	5.98	6.00
1 ヵ月*[1]	(n=706)	(n=703)
変化量	-1.4	-1.3
群間差	-	0.1
95%CI	-	-0.4, 0.5
p 値	-	0.81
3 ヵ月*[1]	(n=709)	(n=705)
変化量	-2.1	-2.3
群間差	-	-0.2
95%CI	-	-0.8, 0.3
p 値	-	0.39
6 ヵ月*[1]	(n=709)	(n=705)
変化量	-2.4	-2.9
群間差	-	-0.5
95%CI	-	-1.1, 0.1
p 値	-	0.12
12 ヵ月*[1]	(n=709)	(n=705)
変化量	-2.0	-3.0
群間差	-	-1.1
95%CI	-	-1.7, -0.4
p 値	-	<0.001
18 ヵ月*[1]	(n=709)	(n=705)
変化量	-2.2	-3.6
群間差	-	-1.4
95%CI	-	-2.0, -0.7
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=709)	(n=705)
変化量	-1.6	-3.6
群間差	-	-1.9
95%CI	-	-2.6, -1.3
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table15, 16
*1: 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)

4）前立腺容積

前立腺容積の変化率（調整済み平均値）について、投与 1 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群とプラセボ群で有意差が認められた。投与 24 ヵ月における群間差は－25.1%であった（表 2.7.6.3-82）。

表 2.7.6.3-82　前立腺容積のベースラインからの変化率：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
ベースライン (cc)	(n=718)	(n=717)
平均値	54.7	53.9
標準偏差	23.39	23.60
1 ヵ月*[1]	(n=704)	(n=702)
変化率	-2.9	-8.6
群間差	-	-5.7
95%CI	-	-7.6, -3.7
p 値	-	<0.001
6 ヵ月*[1]	(n=706)	(n=706)
変化率	-3.5	-20.1
群間差	-	-16.6
95%CI	-	-18.7, -14.5
p 値	-	<0.001
12 ヵ月*[1]	(n=706)	(n=706)
変化率	-2.0	-23.3
群間差	-	-21.3
95%CI	-	-23.5, -19.1
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=706)	(n=706)
変化率	0.1	-25.0
群間差	-	-25.1
95%CI	-	-27.5, -22.7
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table20, 21
*1: 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)

5）Qmax

Qmax の変化量（調整済み平均値）について、投与 3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群とプラセボ群で有意差が認められた。投与 24 ヵ月における群間差は 1.0mL/sec であった（表 2.7.6.3-83）。

表 2.7.6.3-83　Qmax のベースラインからの変化量：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
ベースライン (mL/sec)	(n=709)	(n=709)
平均値	10.8	10.2
標準偏差	3.93	3.81
1 ヵ月*1	(n=676)	(n=686)
変化量	0.5	0.7
群間差	-	0.2
95%CI	-	-0.2, 0.5
p 値	-	0.31
3 ヵ月*1	(n=702)	(n=703)
変化量	0.6	1.1
群間差	-	0.5
95%CI	-	0.1, 0.8
p 値	-	0.017
6 ヵ月*1	(n=703)	(n=706)
変化量	0.7	1.1
群間差	-	0.4
95%CI	-	0.0, 0.7
p 値	-	0.041
12 ヵ月*1	(n=703)	(n=706)
変化量	0.6	1.3
群間差	-	0.7
95%CI	-	0.3, 1.1
p 値	-	<0.001
18 ヵ月*1	(n=703)	(n=706)
変化量	0.7	1.5
群間差	-	0.8
95%CI	-	0.4, 1.2
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*1	(n=703)	(n=706)
変化量	0.7	1.6
群間差	-	1.0
95%CI	-	0.5, 1.4
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table28, 29
*1: 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)

薬力学

1）DHT

投与 24 ヵ月において、血清中 DHT 濃度の変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で 3.8%、本剤 0.5mg 群で－92.8%であった（表 2.7.6.3-84）。

表 2.7.6.3-84　血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
ベースライン (pg/mL)	(n=718)	(n=713)
平均値	396.4	416.5
標準偏差	176.36	187.62
12 ヵ月*[1]	(n=660)	(n=655)
変化率	1.8	-93.5
群間差	-	-95.3
95%CI	-	-99.0, -91.5
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=666)	(n=665)
変化率	3.8	-92.8
群間差	-	-96.6
95%CI	-	-101, -92.3
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table32, 33
*1: 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)

投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し血清中 DHT 濃度の有意な減少が認められた（表 2.7.6.3-85）。

表 2.7.6.3-85　血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3001 試験（PDP）

	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
ベースライン (pg/mL)	(n=65)	(n=65)
平均値	456.9	427.9
標準偏差	201.03	192.19
1 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=62)
変化率	17.1	-90.6
群間差	-	-108
95%CI	-	-120, -95.9
p 値	-	<0.001
3 ヵ月*[1]	(n=65)	(n=65)
変化率	19.0	-91.8
群間差	-	-111
95%CI	-	-125, -96.5
p 値	-	<0.001
6 ヵ月*[1]	(n=65)	(n=65)
変化率	12.7	-93.2
群間差	-	-106
95%CI	-	-119, -92.4
p 値	-	<0.001

表 2.7.6.3-85 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3001 試験（PDP）（続き）

	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
12 ヵ月*[1]	(n=65)	(n=65)
変化率	5.7	-94.2
群間差	-	-99.8
95%CI	-	-114, -85.2
p 値	-	<0.001
18 ヵ月*[1]	(n=65)	(n=65)
変化率	7.2	-94.0
群間差	-	-101
95%CI	-	-117, -85.7
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=65)	(n=65)
変化率	8.2	-93.4
群間差	-	-102
95%CI	-	-120, -83.1
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Supporting Table94, 97
*1: 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)

2）テストステロン

本剤投与後、血清中テストステロン濃度の増加が認められた（表 2.7.6.3-86）。治験薬投与後に血清中テストステロン濃度 10,000pg/mL 以上を示した被験者は 12 例（プラセボ群：5 例、本剤 0.5mg 群：7 例）であり、これらのうち 9 例（プラセボ群：3 例、本剤 0.5mg 群：6 例）はスクリーニング時には 10,000pg/mL 以下であった。ほとんどの症例において血清中テストステロン濃度の増加は有害事象または重篤な有害事象の増加と関連はないと考えられたが、1 例で血清中テストステロン濃度の増加と有害事象（A3_16/30176：女性化乳房が 729 日に発現）の関連性が否定されなかった。

表 2.7.6.3-86 血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
ベースライン (pg/mL)	(n=717)	(n=711)
平均値	3919.7	3957.4
標準偏差	1418.3	1522.4
12 ヵ月*[1]	(n=658)	(n=652)
変化率	-2.0	16.6
群間差	-	18.6
95%CI	-	15.5, 21.7
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=665)	(n=663)
変化率	-2.9	15.8
群間差	-	18.7
95%CI	-	14.9, 22.5
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table35, 36
*1: 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)

Humanistic and resource utilization assessments

投与 12 ヵ月から 24 ヵ月において、BII の有意な改善が認められた。SPI についても投与 12 ヵ月および 24 ヵ月において有意な改善が認められたものの、多重性の問題から明確な結論は導き出せなかった。BSIA については投与群間で有意差は認められなかった。

安全性

1）有害事象

1440 例中 1109 例（77%）で有害事象が報告された（各投与群：77%）。いずれかの投与群で発現率≥10%の有害事象は、耳鼻咽喉の感染および筋骨格痛であった（表 2.7.6.3-87）。

発現時期別の有害事象の発現率について検討した結果、2 年目の発現率（プラセボ群：63%、本剤 0.5mg 群：60%）は、1 年目（プラセボ群：67%、本剤 0.5mg 群：63%）に比しやや低かった。

表 2.7.6.3-87 有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
発現例数 (%)	556 (77%)	553 (77%)
耳鼻咽喉の感染	84 (12%)	83 (12%)
筋骨格痛	76 (11%)	65 (9%)
呼吸器ウイルス感染	49 (7%)	55 (8%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	53 (7%)	48 (7%)
インポテンス	32 (4%)	61 (8%)
高血圧	41 (6%)	42 (6%)
尿路感染	46 (6%)	21 (3%)
脂質代謝障害	32 (4%)	34 (5%)
下痢	34 (5%)	24 (3%)
関節痛および関節性リウマチ	33 (5%)	24 (3%)
気管支炎	33 (5%)	23 (3%)
前立腺炎	36 (5%)	19 (3%)
リビドー減退	18 (3%)	34 (5%)

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table57
MIDAS

治験薬と関連のある有害事象の発現率は本剤 0.5mg 群（17%）でプラセボ群（12%）に比し有意に高かった。インポテンス（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：7%）、リビドー減退（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：4%）、射精障害（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：2%）および女性化乳房（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：2%）などが報告された（表 2.7.6.3-88）。

表 2.7.6.3-88 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
発現例数 (%)	88 (12%)	120 (17%)
インポテンス	25 (3%)	52 (7%)
リビドー減退	13 (2%)	31 (4%)
射精障害	6 (<1%)	16 (2%)
女性化乳房	4 (<1%)	15 (2%)
下痢	8 (1%)	5 (<1%)
倦怠感および疲労	8 (1%)	4 (<1%)

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table58
MIDAS

死亡例は 13 例（プラセボ群：3 例、本剤 0.5mg 群：10 例）で報告された。これらのうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

重篤な有害事象は 216 例（326 件）で報告された（各投与群：15%）。おもな事象は心血管系事象、消化管事象および癌／新生物であり、いずれかの投与群で発現率>1%の事象は前立腺癌（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：<1%）、原発性皮膚悪性新生物（プラセボ群：1%、本剤 0.5mg 群：2%）および冠動脈疾患（各投与群：2%）であった。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は 3 件（プラセボ群：軽度の卒中発作および前立腺癌の 2 例、本剤 0.5mg 群：前立腺癌 1 例）であった。

中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群で 7%、本剤 0.5mg 群で 8%であり、両投与群で同程度であった。中止に至ったおもな有害事象は生殖系事象であり、いずれかの投与群で発現率>1%の事象はインポテンス（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：2%）および前立腺癌（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：<1%）であった。

2）臨床検査

臨床検査値の変動は両投与群で同様であった。治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者は、いずれの投与群においても半数（各投与群：50%）であった。異常値を示した被験者の割合がもっとも高かった検査項目はグルコースであったが、その割合はプラセボ群でやや高かった（プラセボ群：30%、本剤 0.5mg 群：26%）。ALT 異常値（プラセボ群：5%、本剤 0.5mg 群：9%）およびアルブミン異常値（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：5%）を示した被験者の割合は、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比しやや高かった（表 2.7.6.3-89）。

治験薬投与前に閾値内であった被験者のうち、投与後に閾値外を示した被験者の割合は両投与群で同程度であった（プラセボ群：5%、本剤 0.5mg 群：6%）。グルコースについて閾値外を示した被験者（>1.75×ULN）はプラセボ群で 3%、本剤 0.5mg 群で 4%であったが、その他の検査項目で閾値外を示した被験者の割合は 1%未満であった。

表 2.7.6.3-89　治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
例数 (%)	332/659 (50%)	333/661 (50%)
白血球	43/629 (7%)	34/627 (5%)
血小板数	11/635 (2%)	14/635 (2%)
ヘモグロビン	31/626 (5%)	30/613 (5%)
MCV	25/618 (4%)	31/618 (5%)
グルコース	159/532 (30%)	134/510 (26%)
Na	56/619 (9%)	60/618 (10%)
K	16/645 (2%)	14/648 (2%)
総蛋白	24/639 (4%)	20/642 (3%)
総ビリルビン	12/634 (2%)	20/637 (3%)
アルブミン	15/642 (2%)	34/647 (5%)
ALT	34/621 (5%)	53/621 (9%)
AL-P	20/641 (3%)	15/641 (2%)
クレアチニン	28/625 (4%)	25/618 (4%)

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table61
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し、PSA は有意に減少した。投与 24 ヵ月における PSA の変化率（中央値）はプラセボ群で 7.9%、本剤 0.5mg 群で－55.4%であった（表 2.7.6.3-90）。

表 2.7.6.3-90 PSA のベースラインからの変化率：ARIA3001 試験（ITT）

	プラセボ (N=720)	0.5mg (N=720)
ベースライン (ng/mL)	(n=720)	(n=719)
平均値	3.8	3.9
中央値	3.2	3.2
標準偏差	1.98	2.16
12 ヵ月 (変化率)	(n=711)	(n=712)
平均値	9.9	-41.7
中央値	2.2	-50.0
標準偏差	58.77	56.17
24 ヵ月 (変化率)	(n=711)	(n=712)
平均値	17.6	-45.1
中央値	7.9	-55.4
標準偏差	73.43	56.94

Source Data : 5.3.5.1.8/ref Table65, 67
LOCF

4）バイタルサイン、身体的所見および残尿量

バイタルサインについて、両投与群で差異は認められなかった。

直腸診検査について、ベースラインからの変化は 46 例に認められ（プラセボ群：26 例、本剤 0.5mg 群：20 例）、これらのうち 20 例は臨床的に重要な変化であった（プラセボ群：14 例、本剤 0.5mg 群：6 例）。触知可能な乳房組織（palpable breast tissue）のベースラインからの変化は、プラセボ群で 2%、本剤 0.5mg 群で 3%に認められ、これらのうちプラセボ群の 4 例、本剤 0.5mg 群の 3 例で臨床的に重要な変化が認められた。

投与 24 ヵ月における残尿量の変化率（平均値）について、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し大きな減少が認められた（プラセボ群：－19.4%、本剤 0.5mg 群：－38.5%）。有意差が認められたが、多重性の観点から本結果の解釈には留意が必要である。

結論

本剤 0.5mg はプラセボに比し、前立腺容積および DHT について投与 1 ヵ月（最初の測定時）で有意な減少を示し、Qmax については投与 3 ヵ月で有意な改善を示したことから、客観的な指標において速やかな効果の発現が確認された。これらの速やかな効果発現にもかかわらず、主観的な指標である AUA-SI については投与 12 ヵ月までプラセボとの有意差は認められなかった。しかしながら、AUA-SI の改善は投与 12 ヵ月から 24 ヵ月まで継続して認められた。また、別途報告する併合解析の結果は、客観的指標の速やかな改善が前立腺肥大症の合併症（急性尿閉および外科的治療）の減少、すなわち疾患管理におけるベネフィットをもたらすかどうかを示すものである。

有害事象の発現率は両投与群で同程度であり（各投与群：77%）、1 年目より 2 年目で低く、本剤の良好な忍容性が示された。治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で 12%、本剤 0.5mg 群で 17%であり、ほとんどは生殖系事象であった。中止に至った有害事象および重篤な有害事象の発現率は両投与群で同程度であった。

2.7.6.3.1.9. ARIA3002 試験（2 年目の報告書）

5.3.5.1.9/ref

本報告書は二重盲検期間における 2 年目の成績を記載したものである。なお、2 年目における急性尿閉および外科的治療に関する統計手法および成績は別途 2.7.6.3.3.1 に記載する。

試験方法の概略

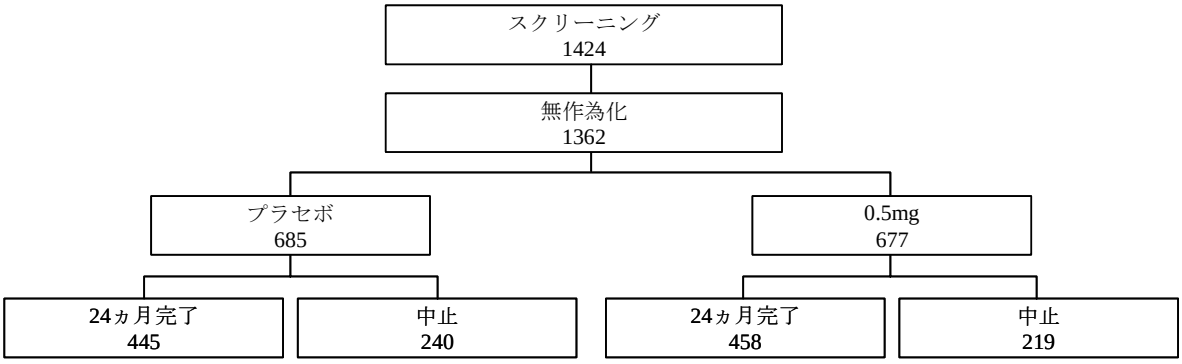
項目	内容
標題	GI198745 0.5mg の前立腺肥大症の治療および進行抑制に対する有効性および安全性の評価－無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間比較試験（2 年非盲検期継続）－
目的	主要目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の急性尿閉の発現率に対する有効性をプラセボと比較し評価する（本データは ARIA3001 試験および ARIB3003 試験と併合し、別途報告する）。 副次目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の外科的治療施行率に対する有効性をプラセボと比較し評価する（本データは ARIA3001 試験および ARIB3003 試験と併合し、別途報告する）。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の AUA-SI、前立腺容積および Qmax に対する有効性をプラセボと比較し評価する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の Humanistic and resource utilization assessments への影響をプラセボと比較する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の血清中テストステロン、DHT および PSA への影響をプラセボと比較し評価する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の安全性および忍容性をプラセボと比較し評価する。
試験の種類	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間、2 年非盲検継続
開発のフェーズ	第Ⅲ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断（病歴および直腸診を含む身体検査） ・男性 ・年齢≥50 歳 ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・AUA-SI≥12 ・Qmax≤15mL/sec（排尿量≥125mL） 除外基準： ・残尿量>250mL（経腹超音波検査） ・PSA<1.5ng/mL または>10.0ng/mL（PSA>4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組み入れること）
用法･用量	観察期間：4 週間 ・プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（二重盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（非盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg（1 日 1 回）
評価項目	有効性：急性尿閉（主要評価）、外科的治療、AUA-SI、前立腺容積、Qmax 薬力学：DHT、テストステロン Humanistic and resource utilization assessments：BII（BPH Impact Index）、SPI（Symptom Problem Index）、BSIA（BPH-Specific Interference with Activities）、PASFI（Problem Assessment scale of the Sexual Function Inventory）、PWB（Urinary Problems: BPH-Specific Psychological Well Being）、BSLA（BPH-Specific Lifestyle Adaptations） 安全性：有害事象、臨床検査、PSA、バイタルサイン、身体的所見、残尿量

試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	1 年目の主要評価項目である AUA-SI について、有意水準 5%、検出力 90%で 1.5（標準偏差を 7.0 と想定）の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 500 例であった。2 年目の主要評価項目である急性尿閉の発現率について、有意水準 5%、検出力 80%で 1.5%（本剤 0.5mg 群：1.25%、プラセボ群：2.75%）の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 1500 例であった。以上より、目標症例数は 1 群 500 例とし、急性尿閉の結果については 1 群 1500 例を確保するため類似した試験（ARIA3001 試験および ARIB3003 試験）を併合した解析を行うこととした。 すべての解析は一般線形モデルによる t 検定を用いて実施し、多重性を考慮した評価時期（投与 12 ヵ月より検定を開始）に基づく閉検定手順により評価した。検定の際の有意水準は両側 5%とした。これらの解析は、LOCF 解析および At Visit 解析の両方にて行い、LOCF 解析を用いた結果を主要な解析とした。 解析対象集団は、無作為化され、治験薬を 1 カプセルでも服用したすべての症例（Intent-to-Treat: ITT）とした。また、血清中 DHT 濃度および血清中テストステロン濃度については、各投与群から無作為に抽出した PDP（Pharmacodynamic population）も解析対象とした。
試験実施施設	米国（計 89 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（二重盲検期間の終了日）

症例の内訳

1424 例が観察期間に移行した。これらのうち 1362 例が無作為化され、プラセボ群（685 例）または本剤 0.5mg 群（677 例）に割り付けられた。903 例（プラセボ群：445 例、本剤 0.5mg 群：458 例）が 24 ヵ月間の二重盲検期間を完了した（図 2.7.6.3-9）。



Source Data : 5.3.5.1.9/ref Table2

図 2.7.6.3-9　症例の内訳：ARIA3002 試験

中止理由

459 例が二重盲検期間に試験を中止した。おもな中止理由は効果不十分、有害事象および同意撤回であった（表 2.7.6.3-91）。

表 2.7.6.3-91 中止理由：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
合計 (例数, %)	240 (35%)	219 (32%)
効果不十分	81 (12%)	54 (8%)
有害事象	71 (10%)	60 (9%)
同意撤回	45 (7%)	58 (9%)
来院せず	20 (3%)	25 (4%)
治験実施計画書違反	11 (2%)	9 (1%)
その他	12 (2%)	12 (2%)

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Table4

人口統計学的特性

平均年齢はプラセボ群で 66.6 歳、本剤 0.5mg 群で 66.7 歳であり、大部分の被験者は白人であった。人口統計学的特性は両投与群で概して類似していた（表 2.7.6.3-92）。

表 2.7.6.3-92 人口統計学的特性：ARIA3002 試験（ITT）

		プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
年齢 (歳)	平均値	66.6	66.7
	標準偏差	7.37	7.78
人種 (例数, %)	白人	637 (93%)	613 (91%)
	黒人	23 (3%)	25 (4%)
	アジア人	4 (<1%)	8 (1%)
	ヒスパニック	20 (3%)	29 (4%)
	その他	1 (<1%)	2 (<1%)
身長 (cm)	平均値	175.7	176.2
	標準偏差	6.96	7.33
体重 (kg)	平均値	85.9	86.0
	標準偏差	13.22	13.93

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Table8

有効性

1）急性尿閉（主要評価）

ARIA3001 試験および ARIB3003 試験と併合し、別途報告書にて記載した（2.7.6.3.3.1 参照）。

2）外科的治療

ARIA3001 試験および ARIB3003 試験と併合し、別途報告書にて記載した（2.7.6.3.3.1 参照）。

3）AUA-SI

投与 3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg でプラセボ群に比し AUA-SI の有意な改善が認められた。投与 24 ヵ月における群間差は－2.2 であった（表 2.7.6.3-93）。

表 2.7.6.3-93　AUA-SI のベースラインからの変化量：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
ベースライン	(n=678)	(n=673)
平均値	17.1	17.1
標準偏差	6.29	5.98
1 ヵ月*1	(n=664)	(n=655)
変化量	-1.2	-1.2
群間差	-	-0.0
95%CI	-	-0.5, 0.5
p 値	-	0.98
3 ヵ月*1	(n=670)	(n=664)
変化量	-1.8	-2.4
群間差	-	-0.6
95%CI	-	-1.1, -0.0
p 値	-	0.041
6 ヵ月*1	(n=671)	(n=665)
変化量	-1.9	-2.7
群間差	-	-0.8
95%CI	-	-1.4, -0.2
p 値	-	0.009
12 ヵ月*1	(n=671)	(n=665)
変化量	-1.2	-2.7
群間差	-	-1.5
95%CI	-	-2.1, -0.9
p 値	-	<0.001
18 ヵ月*1	(n=671)	(n=665)
変化量	-1.4	-3.3
群間差	-	-1.9
95%CI	-	-2.5, -1.3
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*1	(n=671)	(n=665)
変化量	-0.8	-3.0
群間差	-	-2.2
95%CI	-	-2.8, -1.5
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Table15, 16
*1: 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)

4）前立腺容積

前立腺容積の変化率（調整済み平均値）について、投与 3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群とプラセボ群で有意差が認められた。投与 24 ヵ月における群間差は－24.3%であった（表 2.7.6.3-94）。

表 2.7.6.3-94　前立腺容積のベースラインからの変化率：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
ベースライン (cc)	(n=684)	(n=677)
平均値	53.7	56.3
標準偏差	20.82	24.46
3 ヵ月*1	(n=645)	(n=630)
変化率	-1.9	-15.9
群間差	-	-14.1
95%CI	-	-15.9, -12.2
p 値	-	<0.001
6 ヵ月*1	(n=654)	(n=641)
変化率	-2.3	-19.7
群間差	-	-17.4
95%CI	-	-19.4, -15.4
p 値	-	<0.001
12 ヵ月*1	(n=655)	(n=641)
変化率	-1.9	-22.9
群間差	-	-21.0
95%CI	-	-23.1, -18.9
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*1	(n=655)	(n=641)
変化率	-1.0	-25.3
群間差	-	-24.3
95%CI	-	-26.7, -21.9
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Table20, 21
*1: 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)

5）Qmax

Qmax の変化量（調整済み平均値）について、投与 3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群とプラセボ群で有意差が認められた。投与 24 ヵ月における群間差は 1.1mL/sec であった（表 2.7.6.3-95）。

表 2.7.6.3-95　Qmax のベースラインからの変化量：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
ベースライン (mL/sec)	(n=672)	(n=662)
平均値	10.4	10.0
標準偏差	3.31	3.25
1 ヵ月*1	(n=647)	(n=629)
変化量	0.6	0.8
群間差	-	0.1
95%CI	-	-0.2, 0.5
p 値	-	0.47
3 ヵ月*1	(n=664)	(n=651)
変化量	0.7	1.2
群間差	-	0.5
95%CI	-	0.2, 0.9
p 値	-	0.006
6 ヵ月*1	(n=667)	(n=653)
変化量	0.7	1.2
群間差	-	0.5
95%CI	-	0.1, 0.9
p 値	-	0.024
12 ヵ月*1	(n=669)	(n=653)
変化量	0.9	1.7
群間差	-	0.8
95%CI	-	0.4, 1.2
p 値	-	<0.001
18 ヵ月*1	(n=669)	(n=653)
変化量	0.7	1.6
群間差	-	0.9
95%CI	-	0.5, 1.4
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*1	(n=669)	(n=653)
変化量	0.7	1.8
群間差	-	1.1
95%CI	-	0.7, 1.6
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Table28, 29
*1: 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)

薬力学

1）DHT

投与 24 ヵ月において、血清中 DHT 濃度の変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で 3.4%、本剤 0.5mg 群で－92.5%であった（表 2.7.6.3-96）。

表 2.7.6.3-96 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
ベースライン (pg/mL)	(n=677)	(n=668)
平均値	395.7	412.1
標準偏差	191.16	233.51
12 ヵ月*[1]	(n=615)	(n=596)
変化率	4.2	-93.3
群間差	-	-97.5
95%CI	-	-102, -93.1
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=624)	(n=604)
変化率	3.4	-92.5
群間差	-	-95.9
95%CI	-	-101, -91.0
P 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Table32, 33
*1: 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)

投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し血清中 DHT 濃度の有意な減少が認められた（表 2.7.6.3-97）。

表 2.7.6.3-97 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3002 試験（PDP）

	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
ベースライン (pg/mL)	(n=64)	(n=63)
平均値	387.3	444.7
標準偏差	180.17	209.38
1 ヵ月*[1]	(n=63)	(n=58)
変化率	9.8	-90.1
群間差	-	-99.9
95%CI	-	-110, -89.7
p 値	-	<0.001
3 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=61)
変化率	15.8	-91.7
群間差	-	-107
95%CI	-	-120, -94.5
p 値	-	<0.001
6 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=61)
変化率	10.8	-92.9
群間差	-	-104
95%CI	-	-117, -90.0
p 値	-	<0.001

表 2.7.6.3-97 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3002 試験（PDP）（続き）

	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
12 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=61)
変化率	4.5	-93.3
群間差	-	-97.8
95%CI	-	-110, -85.2
p 値	-	<0.001
18 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=61)
変化率	7.6	-93.2
群間差	-	-101
95%CI	-	-116, -85.1
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=61)
変化率	6.8	-92.4
群間差	-	-99.2
95%CI	-	-115, -83.1
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Supporting Table94, 97
*1: 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)

2）テストステロン

本剤投与後、血清中テストステロン濃度の増加が認められた（表 2.7.6.3-98）。治験薬投与後に血清中テストステロン濃度 10,000pg/mL 以上を示した被験者は 10 例（プラセボ群：3 例、本剤 0.5mg 群：7 例）であり、本剤 0.5mg 群における 6 例はスクリーニング時には 10,000pg/mL 以下であった。しかしながら、これらの症例において血清中テストステロン濃度の増加と有害事象との関連はないと考えられた。

表 2.7.6.3-98 血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
ベースライン (pg/mL)	(n=676)	(n=667)
平均値	3878.8	3899.1
標準偏差	1506.3	1441.8
12 ヵ月*[1]	(n=613)	(n=594)
変化率	1.8	21.4
群間差	-	19.6
95%CI	-	16.1, 23.2
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=623)	(n=603)
変化率	0.8	18.5
群間差	-	17.7
95%CI	-	13.7, 21.8
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Table35, 36
*1: 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)

Humanistic and resource utilization assessments

投与 6 ヵ月から 24 ヵ月において、BII の有意な改善が認められた。SPI についても投与 12 ヵ月および 24 ヵ月において有意な改善が認められ、BSIA については、投与 12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において有意な改善が認められた。

安全性

1）有害事象

1362 例中 1061 例（78%）で有害事象が報告された（プラセボ群：77%、本剤 0.5mg 群：79%）。いずれかの投与群で発現率≥10%の有害事象は、耳鼻咽喉の感染および筋骨格痛であった（表 2.7.6.3-99）。

発現時期別の有害事象の発現率について検討した結果、2 年目の発現率（プラセボ群：58%、本剤 0.5mg 群：63%）は、1 年目（各投与群：66%）に比し低かった。

表 2.7.6.3-99　有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
発現例数 (%)	528 (77%)	533 (79%)
耳鼻咽喉の感染	67 (10%)	76 (11%)
筋骨格痛	74 (11%)	62 (9%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	63 (9%)	60 (9%)
インポテンス	42 (6%)	62 (9%)
呼吸器ウイルス感染	43 (6%)	57 (8%)
高血圧	38 (6%)	44 (6%)
脂質代謝障害	34 (5%)	43 (6%)
頭痛	32 (5%)	38 (6%)
尿路感染	32 (5%)	30 (4%)
リビドー減退	20 (3%)	31 (5%)

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Table57
MIDAS

治験薬と関連のある有害事象の発現率は本剤 0.5mg 群（18%）でプラセボ群（14%）に比し有意に高かった。インポテンス（プラセボ群：5%、本剤 0.5mg 群：7%）、リビドー減退（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：4%）、女性化乳房（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：3%）および射精障害（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：2%）などが報告された（表 2.7.6.3-100）。

表 2.7.6.3-100 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
発現例数 (%)	94 (14%)	123 (18%)
インポテンス	32 (5%)	48 (7%)
リビドー減退	16 (2%)	25 (4%)
女性化乳房	5 (<1%)	19 (3%)
射精障害	4 (<1%)	14 (2%)
倦怠感および疲労	9 (1%)	3 (<1%)

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Table58
MIDAS

死亡例は 15 例（プラセボ群：6 例、本剤 0.5mg 群：9 例）で報告された。これらのうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

重篤な有害事象は 207 例（314 件）で報告された（各投与群：15%）。おもな事象は心血管系事象、消化管系事象および癌／新生物であり、いずれかの投与群で発現率>1%の事象は冠動脈疾患（プラセボ群：1%、本剤 0.5mg 群：2%）および前立腺癌（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：1%）であった。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は 1 件（プラセボ群：重度の回転性めまい、単一エピソード）であった。

中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群で 10%、本剤 0.5mg 群で 9%であり、両投与群で同程度であった。中止に至ったおもな有害事象は生殖系事象であり、いずれかの投与群で発現率≥1%の事象は前立腺癌（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：1%）およびインポテンス（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：1%）であった。

2）臨床検査

臨床検査値の変動は両投与群で同様であった。治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者は、いずれの投与群においても約半数（プラセボ群：47%、本剤 0.5mg 群：48%）であった。異常値を示した被験者の割合がもっとも高かった検査項目はグルコースであったが、その割合は両投与群で同程度であった（プラセボ群：24%、本剤 0.5mg 群：23%）。ALT 異常値（プラセボ群：5%、本剤 0.5mg 群：8%）および AL-P 異常値（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：4%）を示した被験者の割合は、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比しやや高かった（表 2.7.6.3-101）。

治験薬投与前に閾値内であった被験者のうち、投与後に閾値外を示した被験者の割合は両投与群で同程度であった（プラセボ群：6%、本剤 0.5mg 群：4%）。グルコースについて閾値外を示した被験者（>1.75×ULN）はプラセボ群と本剤 0.5mg 群でともに 3%であったが、その他の検査項目で閾値外を示した被験者の割合は 1%未満であった。

表 2.7.6.3-101 治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
例数 (%)	295/630 (47%)	292/609 (48%)
白血球	38/602 (6%)	26/574 (5%)
血小板数	16/602 (3%)	21/582 (4%)
ヘモグロビン	32/593 (5%)	30/569 (5%)
MCV	22/587 (4%)	23/562 (4%)
グルコース	120/495 (24%)	115/490 (23%)
Na	41/588 (7%)	44/575 (8%)
K	11/616 (2%)	12/596 (2%)
総蛋白	22/612 (4%)	15/596 (3%)
総ビリルビン	17/611 (3%)	14/590 (2%)
アルブミン	26/617 (4%)	19/594 (3%)
ALT	32/595 (5%)	45/571 (8%)
AL-P	13/609 (2%)	23/588 (4%)
クレアチニン	30/588 (5%)	24/561 (4%)

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Table61
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し PSA は有意に減少した。投与 24 ヵ月における PSA の変化率（中央値）はプラセボ群で 6.2%、本剤 0.5mg 群で－55.3%であった（表 2.7.6.3-102）。

表 2.7.6.3-102 PSA のベースラインからの変化率：ARIA3002 試験（ITT）

	プラセボ (N=685)	0.5mg (N=677)
ベースライン (ng/mL)	(n=685)	(n=677)
平均値	3.9	3.9
中央値	3.5	3.4
標準偏差	2.09	2.03
12 ヵ月 (変化率)	(n=675)	(n=665)
平均値	11.0	-45.0
中央値	2.6	-50.0
標準偏差	110.68	35.85
24 ヵ月 (変化率)	(n=675)	(n=665)
平均値	18.5	-48.2
中央値	6.2	-55.3
標準偏差	117.50	31.08

Source Data : 5.3.5.1.9/ref Table65, 67
LOCF

4）バイタルサイン、身体的所見および残尿量

バイタルサインについて、両投与群で差異は認められなかった。

直腸診検査について、ベースラインからの変化は 44 例に認められ（プラセボ群：29 例、本剤 0.5mg 群：15 例）、これらのうち 16 例は臨床的に重要な変化であった（プラセボ群：11 例、本剤 0.5mg 群：5 例）。触知可能な乳房組織（palpable breast tissue）のベースラインからの変化は、プラセボ群で 3%、本剤 0.5mg 群で 5%に認められ、これらのうちプラセボ群の 4 例、本剤 0.5mg 群の 8 例で臨床的に重要な変化が認められた。

投与 24 ヵ月における残尿量の変化率（平均値）について、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し大きな減少が見られたが（プラセボ群：11.0%、本剤 0.5mg 群：－3.4%）、有意差は認められなかった。

結論

本剤 0.5mg の 1 日 1 回 24 ヵ月投与は前立腺肥大症の症状の治療および管理に安全かつ有効であった。AUA-SI の有意な改善は投与 3 ヵ月から認められ 24 ヵ月まで持続した。DHT は投与 1 ヵ月までにほぼ完全に抑制された。前立腺容積の有意な減少は最初の測定時（投与 3 ヵ月）に、Qmax の有意な改善は投与 3 ヵ月までに認められた。本剤は前立腺肥大症のネガティブインパクト（BII、SPI および BSIA）を減少させることにより患者の健康状態を改善した。

有害事象の発現率は両投与群で同程度であり（プラセボ群：77%、本剤 0.5mg 群：79%）、1 年目より 2 年目で低かった。治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で 14%、本剤 0.5mg 群で 18%であり、ほとんどは生殖系事象であった。中止に至った有害事象および重篤な有害事象の発現率は両投与群で同程度であった。

2.7.6.3.1.10. ARIB3003 試験（2 年目の報告書）

5.3.5.1.10/ref

本報告書は二重盲検期間における 2 年目の成績を記載したものである。なお、2 年目における急性尿閉および外科的治療に関する統計手法および成績は別途 2.7.6.3.3.1 に記載する。

試験方法の概略

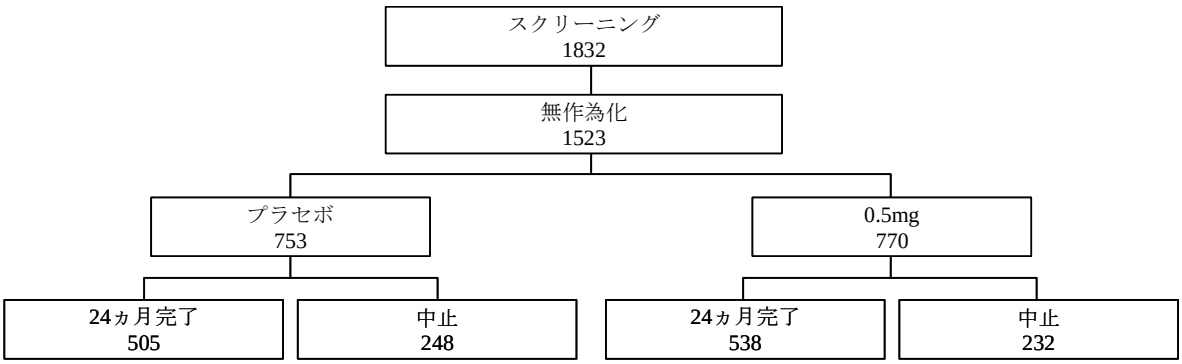
項目	内容
標題	GI198745 の前立腺肥大症の治療および進行抑制に対する有効性および安全性の評価 －無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間比較試験（2 年非盲検期継続）－
目的	主要目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の急性尿閉の発現率に対する有効性をプラセボと比較し評価する（本データは ARIA3001 試験および ARIA3002 試験と併合し、別途報告する）。 副次目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の外科的治療施行率に対する有効性をプラセボと比較し評価する（本データは ARIA3001 試験および ARIA3002 試験と併合し、別途報告する）。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の AUA-SI、前立腺容積および Qmax に対する有効性をプラセボと比較し評価する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の Humanistic and resource utilization assessments への影響をプラセボと比較する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の血清中テストステロン、DHT および PSA への影響をプラセボと比較し評価する。 ・本剤 0.5mg 反復投与時の安全性および忍容性をプラセボと比較し評価する。 ・本剤の投与 3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月における血清中トラフ濃度を比較し、定常状態への到達を評価する。
試験の種類	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間、2 年非盲検継続
開発のフェーズ	第Ⅲ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断（病歴および直腸診を含む身体検査） ・男性 ・年齢≥50 歳 ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・AUA-SI≥12 ・Qmax≤15mL/sec（排尿量≥125mL） 除外基準： ・残尿量>250mL（経腹超音波検査） ・PSA<1.5ng/mL または>10.0ng/mL（PSA>4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組み入れること）
用法･用量	観察期間：4 週間 ・プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（二重盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（非盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg（1 日 1 回）
評価項目	有効性：急性尿閉（主要評価）、外科的治療、AUA-SI、前立腺容積、Qmax 薬力学：DHT、テストステロン 薬物動態：未変化体濃度、代謝物濃度 Humanistic and resource utilization assessments：BII（BPH Impact Index）、SPI（Symptom Problem Index）、BSIA（BPH-Specific Interference with Activities）、PWB（Urinary Problems: BPH-Specific Psychological Well Being） 安全性：有害事象、臨床検査、PSA、LH、バイタルサイン、身体的所見、残尿量

試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	1 年目の主要評価項目である AUA-SI について、有意水準 5%、検出力 90%で 1.5（標準偏差を 7.0 と想定）の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 500 例であった。2 年目の主要評価項目である急性尿閉の発現率について、有意水準 5%、検出力 80%で 1.5%（本剤 0.5mg 群：1.25%、プラセボ群：2.75%）の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 1500 例であった。以上より、目標症例数は 1 群 500 例とし、急性尿閉の結果については 1 群 1500 例を確保するため類似した試験（ARIA3001 試験および ARIA3002 試験）を併合した解析を行うこととした。 すべての解析は一般線形モデルによる t 検定を用いて実施し、多重性を考慮した評価時期（投与 12 ヵ月より検定を開始）に基づく閉検定手順により評価した。検定の際の有意水準は両側 5%とした。これらの解析は、LOCF 解析および At Visit 解析の両方にて行い、LOCF 解析を用いた結果を主要な解析とした。 解析対象集団は、無作為化され、治験薬を 1 カプセルでも服用したすべての症例（Intent-to-Treat: ITT）とした。また、血清中 DHT 濃度および血清中テストステロン濃度については、各投与群から無作為に抽出した PDP（Pharmacodynamic population）も解析対象とした。
試験実施施設	オーストラリア、ベルギー、カナダ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、オランダ、ノルウェー、ニュージーランド、ポーランド、ポルトガル、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、スイス、英国および米国（計 205 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（二重盲検期間の終了日）

症例の内訳

1832 例が観察期間に移行した。これらのうち 1523 例が無作為化され、プラセボ群（753 例）または本剤 0.5mg 群（770 例）に割り付けられた。1043 例（プラセボ群：505 例、本剤 0.5mg 群：538 例）が 24 ヵ月間の二重盲検期間を完了した（図 2.7.6.3-10）。



Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table2

図 2.7.6.3-10　症例の内訳：ARIB3003 試験

中止理由

480 例が二重盲検期間に試験を中止した。おもな中止理由は効果不十分および有害事象であった（表 2.7.6.3-103）。

表 2.7.6.3-103 中止理由：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
合計 (例数, %)	248 (33%)	232 (30%)
効果不十分	70 (9%)	37 (5%)
有害事象	69 (9%)	73 (10%)
同意撤回	32 (4%)	34 (4%)
来院せず	14 (2%)	21 (3%)
治験実施計画書違反	21 (3%)	23 (3%)
その他	37 (5%)	38 (5%)

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table4

人口統計学的特性

平均年齢はプラセボ群で 65.7 歳、本剤 0.5mg 群で 66.5 歳であり、大部分の被験者は白人であった。人口統計学的特性は両投与群で概して類似していた（表 2.7.6.3-104）。

表 2.7.6.3-104 人口統計学的特性：ARIB3003 試験（ITT）

		プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
年齢 (歳)	平均値	65.7	66.5
	標準偏差	7.24	7.09
人種 (例数, %)	白人	709 (94%)	728 (95%)
	黒人	15 (2%)	13 (2%)
	アジア人	11 (1%)	10 (1%)
	ヒスパニック	12 (2%)	10 (1%)
	その他	6 (<1%)	9 (1%)
身長 (cm)	平均値	174.3	174.4
	標準偏差	7.32	7.45
体重 (kg)	平均値	81.8	82.2
	標準偏差	12.34	12.73

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table8

有効性

1）急性尿閉（主要評価）

ARIA3001 試験および ARIA3002 試験と併合し、別途報告書にて記載した（2.7.6.3.3.1 参照）。

2）外科的治療

ARIA3001 試験および ARIA3002 試験と併合し、別途報告書にて記載した（2.7.6.3.3.1 参照）。

3）AUA-SI

投与 12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し AUA-SI の有意な改善が認められた。投与 24 ヵ月における群間差は－2.0 であった（表 2.7.6.3-105）。

表 2.7.6.3-105　AUA-SI のベースラインからの変化量：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
ベースライン	(n=746)	(n=762)
平均値	17.1	16.9
標準偏差	5.96	5.95
1 ヵ月*[1]	(n=727)	(n=739)
変化量	-1.4	-1.5
群間差	-	-0.0
95%CI	-	-0.5, 0.5
p 値	-	0.95
3 ヵ月*[1]	(n=741)	(n=752)
変化量	-2.8	-2.7
群間差	-	0.1
95%CI	-	-0.5, 0.6
p 値	-	0.84
6 ヵ月*[1]	(n=742)	(n=752)
変化量	-2.8	-3.4
群間差	-	-0.6
95%CI	-	-1.2, 0.0
p 値	-	0.053
12 ヵ月*[1]	(n=743)	(n=752)
変化量	-2.9	-4.1
群間差	-	-1.2
95%CI	-	-1.8, -0.5
p 値	-	<0.001
18 ヵ月*[1]	(n=743)	(n=752)
変化量	-2.8	-4.3
群間差	-	-1.6
95%CI	-	-2.2, -0.9
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=743)	(n=752)
変化量	-2.8	-4.7
群間差	-	-2.0
95%CI	-	-2.6, -1.3
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table15, 16
*1: 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)

4）前立腺容積

前立腺容積の変化率（調整済み平均値）について、投与 6 ヵ月、12 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群とプラセボ群で有意差が認められた。投与 24 ヵ月における群間差は－24.0%であった（表 2.7.6.3-106）。

表 2.7.6.3-106　前立腺容積のベースラインからの変化率：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
ベースライン (cc)	(n=746)	(n=765)
平均値	53.6	54.6
標準偏差	21.28	23.77
6 ヵ月*[1]	(n=673)	(n=673)
変化率	-7.9	-24.8
群間差	-	-16.9
95%CI	-	-19.1, -14.7
p 値	-	<0.001
12 ヵ月*[1]	(n=682)	(n=680)
変化率	-6.1	-27.7
群間差	-	-21.6
95%CI	-	-23.9, -19.3
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=682)	(n=681)
変化率	-5.7	-29.7
群間差	-	-24.0
95%CI	-	-26.5, -21.5
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table20, 21
*1: 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)

5）Qmax

Qmax の変化量（調整済み平均値）について、投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群とプラセボ群で有意差が認められた。投与 24 ヵ月における群間差は 1.2mL/sec であった（表 2.7.6.3-107）。

表 2.7.6.3-107　Qmax のベースラインからの変化量：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
ベースライン (mL/sec)	(n=734)	(n=754)
平均値	9.9	10.1
標準偏差	3.56	3.34
1 ヵ月*[1]	(n=695)	(n=712)
変化量	0.5	1.0
群間差	-	0.5
95%CI	-	0.2, 0.9
p 値	-	0.003
3 ヵ月*[1]	(n=726)	(n=743)
変化量	0.6	1.6
群間差	-	0.9
95%CI	-	0.6, 1.3
p 値	-	<0.001
6 ヵ月*[1]	(n=731)	(n=744)
変化量	0.7	1.5
群間差	-	0.8
95%CI	-	0.5, 1.2
p 値	-	<0.001
12 ヵ月*[1]	(n=733)	(n=745)
変化量	0.7	1.7
群間差	-	1.0
95%CI	-	0.6, 1.4
p 値	-	<0.001
18 ヵ月*[1]	(n=733)	(n=745)
変化量	0.8	1.9
群間差	-	1.1
95%CI	-	0.7, 1.5
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=733)	(n=745)
変化量	0.8	1.9
群間差	-	1.2
95%CI	-	0.7, 1.6
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table24, 25
*1: 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)

薬力学

1）DHT

投与 24 ヵ月において、血清中 DHT 濃度の変化率（調整済み平均値）は、プラセボ群で－4.3%、本剤 0.5mg 群で－92.2%であった（表 2.7.6.3-108）。

表 2.7.6.3-108 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
ベースライン (pg/mL)	(n=731)	(n=749)
平均値	452.3	453.7
標準偏差	226.06	229.61
12 ヵ月*[1]	(n=632)	(n=644)
変化率	-0.7	-93.0
群間差	-	-92.2
95%CI	-	-96.9, -87.6
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=649)	(n=667)
変化率	-4.3	-92.2
群間差	-	-88.0
95%CI	-	-92.6, -83.3
P 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table28, 29
*1: 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)

投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し血清中 DHT 濃度の有意な減少が認められた（表 2.7.6.3-109）。

表 2.7.6.3-109 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率
：ARIB3003 試験（PDP）

	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
ベースライン (pg/mL)	(n=64)	(n=62)
平均値	388.5	399.5
標準偏差	139.36	191.08
1 ヵ月*[1]	(n=63)	(n=56)
変化率	14.9	-90.1
群間差	-	-105
95%CI	-	-117, -93.0
p 値	-	<0.001
3 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=62)
変化率	12.0	-92.1
群間差	-	-104
95%CI	-	-117, -91.0
p 値	-	<0.001
6 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=62)
変化率	10.1	-92.7
群間差	-	-103
95%CI	-	-116, -89.6
p 値	-	<0.001

表 2.7.6.3-109 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率
：ARIB3003 試験（PDP）（続き）

	プラセボ (N=65)	0.5mg (N=65)
12 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=62)
変化率	6.4	-93.0
群間差	-	-99.4
95%CI	-	-113, -85.7
p 値	-	<0.001
18 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=62)
変化率	6.3	-93.0
群間差	-	-99.3
95%CI	-	-113, -85.9
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=64)	(n=62)
変化率	5.9	-92.5
群間差	-	-98.4
95%CI	-	-110, -86.4
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Supporting Table76, 79
*1: 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)

2）テストステロン

本剤投与後、血清中テストステロン濃度の増加が認められた（表 2.7.6.3-110）。治験薬投与後に血清中テストステロン濃度 10,000pg/mL 以上を示した被験者は 20 例（プラセボ群：5 例、本剤 0.5mg 群：15 例）であり、これらのうち 12 例（プラセボ群：2 例、本剤 0.5mg 群：10 例）はスクリーニング時には 10,000pg/mL 以下であった。しかしながら、これらの症例において血清中テストステロン濃度の増加と有害事象との関連はないと考えられた。

表 2.7.6.3-110 血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
ベースライン (pg/mL)	(n=733)	(n=750)
平均値	4151.2	4204.1
標準偏差	1724.0	1862.2
12 ヵ月*[1]	(n=635)	(n=645)
変化率	-0.3	16.3
群間差	-	16.6
95%CI	-	13.0, 20.2
p 値	-	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=651)	(n=668)
変化率	0.6	19.9
群間差	-	19.3
95%CI	-	15.8, 22.7
p 値	-	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table31, 32
*1: 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)

薬物動態

ほとんどの被験者において、投与 6 ヵ月で本剤の血清中濃度は定常状態に達した。投与 12 ヵ月から 24 ヵ月において本剤のさらなる蓄積性は認められなかった。

Humanistic and resource utilization assessments

投与 12 ヵ月から 24 ヵ月において、BII の有意な改善が認められた。SPI についても投与 12 ヵ月および 24 ヵ月において有意な改善が認められ、BSIA については投与 12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において有意な改善が認められた。

安全性

1）有害事象

1523 例中 1109 例（73%）で有害事象が報告された（プラセボ群：70%、本剤 0.5mg 群：75%）。いずれかの投与群で発現率≥10%以上の有害事象は筋骨格痛であった（表 2.7.6.3-111）。

発現時期別の有害事象の発現率について検討した結果、2 年目の発現率（プラセボ群：51%、本剤 0.5mg 群：53%）は、1 年目（プラセボ群：59%、本剤 0.5mg 群：66%）に比し低かった。

表 2.7.6.3-111 有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
発現例数 (%)	528 (70%)	581 (75%)
筋骨格痛	72 (10%)	59 (8%)
呼吸器ウイルス感染	58 (8%)	59 (8%)
インポテンス	40 (5%)	72 (9%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	51 (7%)	51 (7%)
高血圧	50 (7%)	43 (6%)
耳鼻咽喉の感染	41 (5%)	43 (6%)
頭痛	35 (5%)	30 (4%)
リビドー減退	22 (3%)	38 (5%)

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table54
MIDAS

治験薬と関連のある有害事象の発現率は本剤 0.5mg 群（22%）でプラセボ群（16%）に比し有意に高かった。インポテンス（プラセボ群：4%、本剤 0.5mg 群：8%）、リビドー減退（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：5%）、射精障害（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：2%）および女性化乳房（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：2%）などが報告された（表 2.7.6.3-112）。

表 2.7.6.3-112 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
発現例数 (%)	121 (16%)	169 (22%)
インポテンス	29 (4%)	58 (8%)
リビドー減退	17 (2%)	35 (5%)
射精障害	7 (<1%)	18 (2%)
女性化乳房	7 (<1%)	16 (2%)
倦怠感および疲労	16 (2%)	6 (<1%)
頭痛	11 (1%)	9 (1%)

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table55
MIDAS

死亡例は 18 例（プラセボ群：11 例、本剤 0.5mg 群：7 例）で報告された。これらのうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はプラセボ群における肝機能検査異常および肝細胞癌の 1 例であった。

重篤な有害事象は 208 例（295 件）で報告された（プラセボ群：12%、本剤 0.5mg 群：15%）。おもな事象は心血管系事象であり、いずれかの投与群で発現率>1%の事象は心筋梗塞（各投与群：2%）のみであった。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は 4 件（プラセボ群：重度の狭心症 1 例および膀胱癌 1 例、本剤 0.5mg 群：皮疹 1 例および膵炎 1 例）であった。

中止に至った有害事象の発現率は各投与群で 9%であった。中止に至ったおもな有害事象は生殖系事象であったが、いずれかの投与群で発現率≥1%の事象はなかった。

2）臨床検査

臨床検査値の変動は両投与群で同様であった。治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者は、プラセボ群で 41%、本剤 0.5mg 群で 44%であった。異常値を示した被験者の割合がもっとも高かった検査項目はグルコースであったが、その割合は両投与群で同程度であった（プラセボ群：22%、本剤 0.5mg 群：21%）。ヘモグロビン異常値（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：5%）、K 異常値（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：2%）、総ビリルビン異常値（プラセボ群：2%、本剤 0.5mg 群：3%）、アルブミン異常値（プラセボ群：<1%、本剤 0.5mg 群：2%）および AL-P 異常値（プラセボ群：3%、本剤 0.5mg 群：5%）を示した被験者の割合は、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比しやや高かった（表 2.7.6.3-113）。

治験薬投与前に閾値内であった被験者のうち、投与後に閾値外を示した被験者の割合は両投与群で同程度であった（プラセボ群：5%、本剤 0.5mg 群：4%）。グルコースについて閾値外を示した被験者（>1.75×ULN）はプラセボ群と本剤 0.5mg 群でともに 2%であったが、その他の検査項目で閾値外を示した被験者の割合は 1%未満であった。

表 2.7.6.3-113　治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
例数 (%)	273/665 (41%)	302/682 (44%)
白血球	32/628 (5%)	35/634 (6%)
血小板数	15/598 (3%)	13/613 (2%)
ヘモグロビン	18/630 (3%)	35/642 (5%)
MCV	49/563 (9%)	48/585 (8%)
グルコース	120/549 (22%)	118/557 (21%)
Na	22/650 (3%)	19/669 (3%)
K	3/658 (<1%)	15/670 (2%)
総蛋白	11/655 (2%)	5/672 (<1%)
総ビリルビン	10/629 (2%)	21/645 (3%)
アルブミン	6/649 (<1%)	13/668 (2%)
ALT	36/617 (6%)	34/654 (5%)
AL-P	20/614 (3%)	32/628 (5%)
クレアチニン	20/625 (3%)	14/647 (2%)

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table58
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 1 ヵ月、3 ヵ月、6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し、PSA は有意に減少した。投与 24 ヵ月における PSA の変化率（中央値）はプラセボ群で 6.3%、本剤 0.5mg 群で－54.5%であった（表 2.7.6.3-114）。

表 2.7.6.3-114 PSA のベースラインからの変化率：ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=753)	0.5mg (N=770)
ベースライン (ng/mL)	(n=753)	(n=768)
平均値	4.2	4.2
中央値	3.7	3.7
標準偏差	2.22	2.21
12 ヵ月 (変化率)	(n=743)	(n=755)
平均値	6.8	-41.5
中央値	1.8	-52.9
標準偏差	58.66	65.20
24 ヵ月 (変化率)	(n=743)	(n=755)
平均値	13.4	-42.8
中央値	6.3	-54.5
標準偏差	66.21	61.93

Source Data : 5.3.5.1.10/ref Table62, 64
LOCF

4）LH

投与 6 ヵ月、12 ヵ月、18 ヵ月および 24 ヵ月において、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し LH の有意な増加が認められた。投与 24 ヵ月において、LH レベルは本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し増加した。

5）バイタルサイン、身体的所見および残尿量

バイタルサインについて両投与群で差異は認められなかった。

直腸診検査について、ベースラインからの変化は 35 例に認められた（プラセボ群：19 例、本剤 0.5mg 群：16 例）。触知可能な乳房組織（palpable breast tissue）のベースラインからの変化は、プラセボ群で 2%、本剤 0.5mg 群で 3%に認められ、これらのうちプラセボ群の 1 例、本剤 0.5mg 群の 9 例で臨床的に重要な変化が認められた。

投与 24 ヵ月における残尿量の変化率（平均値）について、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し大きな減少が見られたが（プラセボ群：－5.6%、本剤 0.5mg 群：－16.6%）、有意差は認められなかった。

結論

本剤 0.5mg の 1 日 1 回 24 ヵ月投与は、前立腺肥大症の症状の治療および管理に安全かつ有効であった。AUA-SI の有意な改善は投与 6 ヵ月から認められ 24 ヵ月まで持続した。DHT は投与 1 ヵ月までにほぼ完全に抑制された。前立腺容積の有意な減少は最初の測定時（投与 6 ヵ月）に、Qmax の有意な改善は投与 1 ヵ月に認められた。本剤は前立腺肥大症のネガティブインパクト（BII、SPI および BSIA）を減少させることにより患者の健康状態を改善した。

本剤は良好な忍容性を示した。有害事象の発現率はプラセボ群で 70%、本剤 0.5mg 群で 75%であり、1 年目より 2 年目で低かった。治験薬と関連のある有害事象の発現率はプラセボ群で 16%、本剤 0.5mg 群で 22%であり、ほとんどは生殖系事象であった。中止に至った有害事象および重篤な有害事象の発現率は両投与群で同程度であった。

2.7.6.3.1.11. ARI40005 試験（2 年目の報告書）

5.3.5.1.11/ref

本報告書は 2 年目の成績を記載したものである。

試験方法の概略

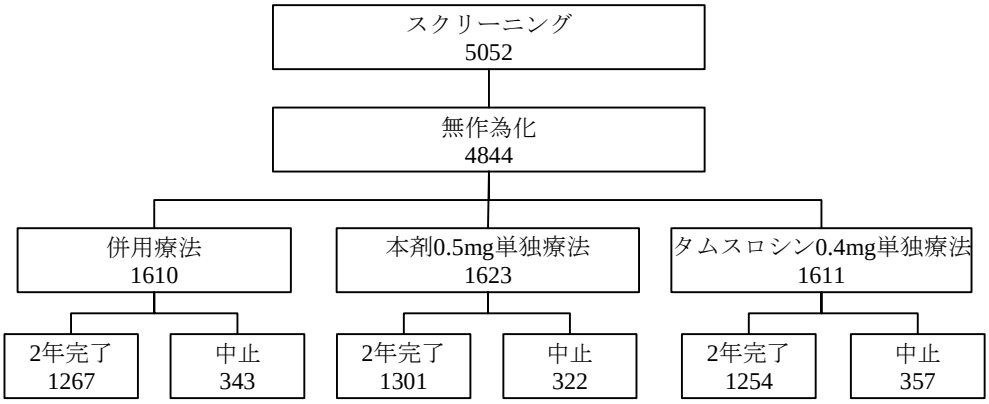
項目	内容
標題	デュタステリド（0.5mg）とタムスロシン（0.4mg）を単独および併用投与した際の中等度から重度の症候性前立腺肥大症の症状改善、臨床転帰に対する有効性および安全性の評価－無作為化、二重盲検、並行群間比較試験－
目的	主要目的： ・併用療法の症状の改善に対する有効性を本剤および/またはタムスロシンの単独療法と比較し評価する（2 年目）。 ・併用療法の臨床転帰（急性尿閉、前立腺肥大症に関連する外科的治療）に対する有効性を本剤またはタムスロシンの単独療法と比較し評価する（4 年目）。 副次目的： ・併用療法の前立腺肥大症の臨床的進行の全般リスクに対する有効性を本剤およびタムスロシンの単独療法と比較し評価する（4 年目）。 ・併用療法、本剤単独療法およびタムスロシン単独療法のヘルスアウトカムに対する影響を評価する。 ・併用療法、本剤単独療法およびタムスロシン単独療法の安全性および忍容性を評価する。
試験の種類	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間
開発のフェーズ	第Ⅲ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断（病歴および直腸診を含む身体検査） ・男性 ・年齢≥50 歳 ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・IPSS≥12 ・5mL/sec<Qmax≤15mL/sec（排尿量≥125mL） ・PSA≥1.5ng/mL 除外基準： ・残尿量>250mL（経腹超音波検査） ・PSA>10.0ng/mL
用法･用量	観察期間：4 週間 ・プラセボ（1 日 1 回） 治療期間：4 年間 ・併用療法群：本剤 0.5mg（1 日 1 回）、タムスロシン 0.4mg（1 日 1 回） ・本剤 0.5mg 単独療法群：本剤 0.5mg（1 日 1 回）、タムスロシンプラセボ（1 日 1 回） ・タムスロシン 0.4mg 単独療法群：本剤プラセボ（1 日 1 回）、タムスロシン 0.4mg（1 日 1 回） 追跡期間：16 週間
評価項目	有効性：IPSS（主要評価）、前立腺容積、Qmax ヘルスアウトカム：BII（BPH Impact Index）、BHS（BPH-related Health Status）、PPSM（Patient's Perception of Study Medication）スコア 安全性：有害事象、臨床検査、PSA、バイタルサイン、身体的所見、残尿量

試験方法の概略（続き）

項目	内容
統計手法	約 4500 例を目標症例数とした。2 年目の IPSS 解析において、1 群 1500 例を確保すると、検出力 91%で併用療法群の各単独療法群に対する優越性を検証できる。 すべての解析は一般線形モデルによる t 検定を用いて実施し、主要評価、副次評価および評価時期の多重性を考慮した閉検定手順により評価した。検定の際の有意水準は両側 1%とした。これらの解析は、LOCF 解析および At Visit 解析の両方にて行い、LOCF 解析を用いた結果を主要な解析とした。 解析対象集団は、二重盲検の治療期に無作為化されたすべての症例（Intent-to-Treat: ITT）とした。
試験実施施設	アルゼンチン、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、キリシャ、ハンガリー、アイスランド、イスラエル、イタリア、韓国、リトアニア、メキシコ、オランダ、ノルウェー、フィリピン、ポーランド、ポルトガル、プエルトリコ、ルーマニア、ロシア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、台湾、タイ、トルコ、英国および米国（計 446 施設）
試験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（2 年目の終了日）

症例の内訳

5052 例が観察期間に移行した。これらのうち 4844 例が無作為化され、併用療法群（1610 例）、本剤 0.5mg 単独療法群（1623 例）またはタムスロシン 0.4mg 単独療法群（1611 例）に割り付けられた。3822 例（併用療法群：1267 例、本剤 0.5mg 単独療法群：1301 例、タムスロシン 0.4mg 単独療法群：1254 例）が 4 年間の投与期間のうち 2 年目まで完了した（図 2.7.6.3-11）。



Source Data : 5.3.5.1.11/ref TableB1, B3

図 2.7.6.3-11　症例の内訳：ARI40005 試験

中止理由

1022 例が 2 年目までに試験を中止した。おもな中止理由は有害事象および同意撤回であった（表 2.7.6.3-115）。

表 2.7.6.3-115 中止理由：ARI40005 試験（ITT）

	併用療法 (N=1610)	0.5mg 単独療法 (N=1623)	タムスロシン 0.4mg 単独療法 (N=1611)
合計 (例数, %)	343 (21%)	322 (20%)	357 (22%)
有害事象	154 (45%)	108 (34%)	136 (38%)
同意撤回	71 (21%)	95 (30%)	74 (21%)
来院せず	30 (9%)	30 (9%)	29 (8%)
治験実施計画書の不遵守	24 (7%)	17 (5%)	27 (8%)
効果不十分	36 (10%)	45 (14%)	53 (15%)
その他	28 (8%)	27 (8%)	38 (11%)
データなし	0	0	0

Source Data : 5.3.5.1.11/ref TableB3

人口統計学的特性

平均年齢は併用療法群で 66.0 歳、本剤単独療法群で 66.0 歳、タムスロシン単独療法群で 66.2 歳であった。大部分の被験者は白人であった。人口統計学的特性は各投与群で概して類似していた（表 2.7.6.3-116）。

表 2.7.6.3-116 人口統計学的特性：AR40005 試験（ITT）

		併用療法 (N=1610)	0.5mg 単独療法 (N=1623)	タムスロシン 0.4mg 単独療法 (N=1611)
年齢 (歳)	平均値	66.0	66.0	66.2
	標準偏差	7.05	6.99	7.00
人種 (例数, %)	白人	1421 (88%)	1433 (88%)	1405 (87%)
	黒人	22 (1%)	17 (1%)	24 (1%)
	アジア人	107 (7%)	106 (7%)	112 (7%)
	ヒスパニック	44 (3%)	48 (3%)	55 (3%)
	その他	16 (<1%)	19 (1%)	15 (<1%)
身長 (cm)	平均値	172.9	173.4	173.0
	標準偏差	7.49	7.46	7.27
体重 (kg)	平均値	82.1	82.1	82.1
	標準偏差	13.65	13.71	14.19

Source Data : 5.3.5.1.11/ref TableB8

有効性

1）IPSS（主要評価）

投与 24 ヵ月において、併用療法群で各単独療法群に比し IPSS の有意な改善が認められた。本剤単独療法群に比し 3 ヵ月目から、タムスロシン単独療法群に比し 9 ヵ月目から併用療法群で IPSS の有意な改善が認められた。また、投与 24 ヵ月において、本剤単独療法群でタムスロシン単独療法群に比し IPSS の大きな改善が認められた（表 2.7.6.3-117）。

部分集団解析（年齢、人種、ベースラインの IPSS、ベースラインの Qmax、ベースラインの前立腺容積、ベースラインの PSA、ベースラインの QOL、ベースラインの BMI、前立腺肥大症の治療歴）においても、併用療法群で IPSS の大きな改善が認められた。

表 2.7.6.3-117　IPSS のベースラインからの変化量：ARI40005 試験（ITT）

	併用療法 (N=1610)	0.5mg 単独療法 (N=1623)	タムスロシン 0.4mg 単独療法 (N=1611)
ベースライン	(n=1607)	(n=1622)	(n=1608)
平均値	16.6	16.4	16.4
標準偏差	6.35	6.03	6.10
3 ヵ月*[1]	(n=1564)	(n=1582)	(n=1573)
変化量	-4.8	-2.8	-4.5
群間差	-	-2.0	-0.26
95%CI	-	-2.33, -1.57	-0.63, 0.12
p 値	-	<0.001	0.18
6 ヵ月*[1]	(n=1572)	(n=1591)	(n=1581)
変化量	-4.8	-3.4	-4.4
群間差	-	-1.5	-0.42
95%CI	-	-1.84, -1.08	-0.80, -0.04
p 値	-	<0.001	0.032
9 ヵ月*[1]	(n=1575)	(n=1592)	(n=1582)
変化量	-5.4	-4.0	-4.7
群間差	-	-1.4	-0.74
95%CI	-	-1.79, -1.01	-1.13, -0.35
p 値	-	<0.001	<0.001
12 ヵ月*[1]	(n=1575)	(n=1592)	(n=1582)
変化量	-5.6	-4.2	-4.5
群間差	-	-1.4	-1.1
95%CI	-	-1.80, -1.01	-1.53, -0.73
p 値	-	<0.001	<0.001
15 ヵ月*[1]	(n=1575)	(n=1592)	(n=1582)
変化量	-6.0	-4.8	-4.8
群間差	-	-1.2	-1.2
95%CI	-	-1.63, -0.82	-1.59, -0.78
p 値	-	<0.001	<0.001
18 ヵ月*[1]	(n=1575)	(n=1592)	(n=1582)
変化量	-6.0	-4.9	-4.5
群間差	-	-1.2	-1.5
95%CI	-	-1.58, -0.75	-1.95, -1.12
p 値	-	<0.001	<0.001
21 ヵ月*[1]	(n=1575)	(n=1592)	(n=1582)
変化量	-6.2	-5.0	-4.4
群間差	-	-1.1	-1.8
95%CI	-	-1.55, -0.73	-2.19, -1.36
p 値	-	<0.001	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=1575)	(n=1592)	(n=1582)
変化量	-6.2	-4.9	-4.3
群間差	-	-1.3	-1.8
95%CI	-	-1.69, -0.86	-2.23, -1.40
p 値	-	<0.001	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.11/ref TableE1, E3
*1: 調整済み平均値、LOCF
p 値 (vs 併用療法、一般線形モデルによる t 検定)

2）前立腺容積

投与 12 ヵ月および 24 ヵ月において、併用療法群でタムスロシン単独療法群に比し前立腺容積の有意な減少が認められた。一方、併用療法群と本剤単独療法群で有意差は認められなかった（表 2.7.6.3-118）。

表 2.7.6.3-118　前立腺容積のベースラインからの変化率：ARI40005 試験（ITT）

	併用療法 (N=1610)	0.5mg 単独療法 (N=1623)	タムスロシン 0.4mg 単独療法 (N=1611)
ベースライン(cc)	(n=1605)	(n=1616)	(n=1605)
平均値	54.7	54.6	55.8
標準偏差	23.51	23.02	24.18
12 ヵ月*[1]	(n=1412)	(n=1443)	(n=1451)
変化率	-24.1	-25.2	-1.5
群間差	-	1.0	-22.6
95%CI	-	-0.6, 2.7	-24.5, -20.7
p 値	-	0.21	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=1427)	(n=1452)	(n=1465)
変化率	-26.9	-28.0	0.0
群間差	-	1.1	-26.9
95%CI	-	-0.6, 2.8	-28.9, -24.9
p 値	-	0.19	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.11/ref TableE13, E16
*1: 調整済み平均値、LOCF
p 値 (vs 併用療法、一般線形モデルによる t 検定)

3）Qmax

投与 6 ヵ月から 24 ヵ月において、併用療法群で各単独療法群に比し Qmax の有意な改善が認められた（表 2.7.6.3-119）。

表 2.7.6.3-119 Qmax のベースラインからの変化量：ARI40005 試験（ITT）

	併用療法 (N=1610)	0.5mg 単独療法 (N=1623)	タムスロシン 0.4mg 単独療法 (N=1611)
ベースライン (mL/sec)	(n=1605)	(n=1622)	(n=1610)
平均値	10.9	10.6	10.7
標準偏差	3.62	3.57	3.66
6 ヵ月*[1]	(n=1388)	(n=1406)	(n=1445)
変化量	2.0	1.2	1.2
群間差	-	0.75	0.78
95%CI	-	0.43, 1.06	0.46, 1.09
p 値	-	<0.001	<0.001
12 ヵ月*[1]	(n=1477)	(n=1483)	(n=1510)
変化量	2.0	1.5	0.9
群間差	-	0.50	1.12
95%CI	-	0.17, 0.82	0.80, 1.44
p 値	-	0.002	<0.001
18 ヵ月*[1]	(n=1487)	(n=1496)	(n=1517)
変化量	2.3	1.8	1.1
群間差	-	0.47	1.23
95%CI	-	0.14, 0.81	0.90, 1.57
p 値	-	0.006	<0.001
24 ヵ月*[1]	(n=1492)	(n=1502)	(n=1519)
変化量	2.4	1.9	0.9
群間差	-	0.51	1.52
95%CI	-	0.17, 0.84	1.19, 1.86
p 値	-	0.003	<0.001

Source Data : 5.3.5.1.11/ref TableE7, E9
*1: 調整済み平均値、LOCF
p 値 (vs 併用療法、一般線形モデルによる t 検定)

ヘルスアウトカム

投与 24 ヵ月において、併用療法群で各単独療法群に比し BII および BHS の有意な改善が認められた。併用療法群と本剤単独療法群間の有意差は 3 ヵ月目から認められた。併用療法群とタムスロシン単独療法群間の有意差は BII では 9 ヵ月目から、BHS では 12 ヵ月目から認められた。

投与 24 ヵ月において、併用療法群は各単独療法群に比し、併用療法群とタムスロシン単独療法群間の Q5 を除いたすべての PPSM の質問（計 12 個）を有意に改善させた。

1）有害事象

有害事象の発現率は併用療法群で 65%、本剤単独療法群で 64%、タムスロシン単独療法群で 63%であった。よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現率≥3%）は勃起不全、高血圧、鼻咽頭炎などであった（表 2.7.6.3-120）。勃起不全の発現率はタムスロシン単独療法群に比し併用療法群で有意に高かった。また、逆行性射精、射精不能および精液量減少の発現率は各単独療法群に比し併用療法群で高かった。

表 2.7.6.3-120 有害事象（いずれかの投与群で発現率>=3%）：ARI40005 試験（ITT）

	併用療法 (N=1610)	0.5mg 単独療法 (N=1623)	タムスロシン 0.4mg 単独療法 (N=1611)
発現例数 (%)	1048 (65%)	1039 (64%)	1011 (63%)
勃起不全	132 (8%)	118 (7%)	72 (4%)
高血圧	81 (5%)	92 (6%)	90 (6%)
鼻咽頭炎	80 (5%)	91 (6%)	102 (6%)
逆行性射精	70 (4%)	10 (<1%)	18 (1%)
背部痛	68 (4%)	61 (4%)	73 (5%)
リビドー減退	60 (4%)	52 (3%)	28 (2%)
インフルエンザ	50 (3%)	50 (3%)	63 (4%)
浮動性めまい	50 (3%)	39 (2%)	51 (3%)
上気道感染	45 (3%)	35 (2%)	35 (2%)
関節痛	45 (3%)	36 (2%)	47 (3%)
射精不能	41 (3%)	10 (<1%)	14 (<1%)
頭痛	25 (2%)	49 (3%)	38 (2%)

Source Data : 5.3.5.1.11/ref TableS6
MedDRA (version 9.1)

治験薬と関連のある有害事象の発現率は、各単独療法群に比し併用療法群で有意に高かった。この差異は勃起不全および射精障害（逆行性射精、射精不能、精液量減少）の発現率が併用療法群で高かったことに起因すると考えられた（表 2.7.6.3-121）。

表 2.7.6.3-121 治験薬と関連のある有害事象
（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARI40005 試験（ITT）

	併用療法 (N=1610)	0.5mg 単独療法 (N=1623)	タムスロシン 0.4mg 単独療法 (N=1611)
発現例数 (%)	391 (24%)	291 (18%)	259 (16%)
勃起不全	119 (7%)	98 (6%)	61 (4%)
逆行性射精	67 (4%)	10 (<1%)	18 (1%)
リビドー減退	55 (3%)	45 (3%)	28 (2%)
射精不能	39 (2%)	8 (<1%)	13 (<1%)
精液量減少	29 (2%)	5 (<1%)	13 (<1%)
リビド消失	28 (2%)	21 (1%)	15 (<1%)
浮動性めまい	26 (2%)	12 (<1%)	27 (2%)
乳房腫大	22 (1%)	29 (2%)	13 (<1%)
乳頭痛	20 (1%)	9 (<1%)	5 (<1%)
乳房圧痛	16 (<1%)	17 (1%)	5 (<1%)

Source Data : 5.3.5.1.11/ref TableS11
MedDRA (version 9.1)

死亡例は 60 例（併用療法群：20 例、本剤単独療法群：19 例、タムスロシン単独療法群：21 例）で報告された。これらのうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は本剤単独療法群における心筋梗塞 1 件のみであった。

重篤な有害事象の発現率は各投与群で同程度であった（併用療法群：12%、本剤単独療法群：12%、タムスロシン単独療法群：13%）。おもな事象は前立腺癌（併用療法群：14 例、本剤単独療法群：3 例、タムスロシン単独療法群：13 例）および心筋梗塞（併用療法群：10 例、本剤単独療法群：12 例、タムスロシン単独療法群：14 例）であった。治験薬との因果

関係「あり」と判断された重篤な有害事象（2 例以上）は、低血圧（併用療法群：2 例）、失神（併用療法群：1 例、本剤単独療法群：1 例）、心筋梗塞（本剤単独療法群：1 例、タムスロシン単独療法群：1 例）および狭心症（本剤単独療法群：1 例、タムスロシン単独療法群：1 例）であった。

中止に至った有害事象の発現率は、本剤単独療法群に比し併用療法群でやや高かった（併用療法群：10%、本剤単独療法群：8%、タムスロシン単独療法群：9%）。中止に至ったおもな有害事象は勃起不全および前立腺癌であった。

2）臨床検査

臨床検査値の変動は各投与群で同様であった。治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者は、いずれの投与群においても約 35%（併用療法群：35%、本剤単独療法群：34%、タムスロシン単独療法群：36%）であった。異常値を示した被験者の割合がもっとも高かった検査項目はグルコース（併用療法群：24%、本剤単独療法群：23%、タムスロシン単独療法群：24%）であった（表 2.7.6.3-122）。

治験薬投与前に閾値内であった被験者のうち、投与後に閾値外を示した被験者の割合は各投与群で同程度であった（各投与群：2%）。

表 2.7.6.3-122　治験薬投与後に基準範囲外を示した被験者の割合：ARI40005 試験（ITT）

	併用療法 (N=1610)	0.5mg 単独療法 (N=1623)	タムスロシン 0.4mg 単独療法 (N=1611)
例数 (%)	539/1520 (35%)	526/1531 (34%)	543/1525 (36%)
白血球	73/1415 (5%)	59/1457 (4%)	69/1449 (5%)
血小板数	32/1434 (2%)	23/1460 (2%)	32/1441 (2%)
ヘモグロビン	113/1398 (8%)	91/1397 (7%)	105/1411 (7%)
MCV	40/1426 (3%)	26/1450 (2%)	30/1448 (2%)
グルコース	64/263 (24%)	60/264 (23%)	67/277 (24%)
Na	36/1466 (2%)	67/1472 (5%)	68/1479 (5%)
K	51/1420 (4%)	74/1420 (5%)	64/1423 (4%)
総蛋白	16/1479 (1%)	19/1499 (1%)	21/1482 (1%)
総ビリルビン	50/1444 (3%)	43/1460 (3%)	57/1450 (4%)
BUN	65/1469 (4%)	72/1488 (5%)	47/1478 (3%)
アルブミン	16/1491 (1%)	16/1496 (1%)	27/1495 (2%)
ALT	46/1475 (3%)	43/1489 (3%)	35/1485 (2%)
AST	22/1492 (1%)	28/1509 (2%)	21/1507 (1%)
AL-P	27/1481 (2%)	31/1507 (2%)	20/1500 (1%)
クレアチニン	78/1448 (5%)	84/1458 (6%)	86/1456 (6%)

Source Data : 5.3.5.1.11/ref TableS59
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 12 ヵ月および 24 ヵ月において、併用療法群でタムスロシン単独療法群に比し、PSA の有意な減少が認められた。なお、PSA の減少は併用療法群と本剤単独療法群で同様であった（表 2.7.6.3-123）。

表 2.7.6.3-123 PSA のベースラインからの変化率：ARI40005 試験（ITT）

	併用療法 (N=1610)	0.5mg 単独療法 (N=1623)	タムスロシン 0.4mg 単独療法 (N=1611)
ベースライン (ng/mL)	(n=1600)	(n=1612)	(n=1601)
平均値	4.0	3.9	4.0
中央値	3.4	3.4	3.6
標準偏差	2.05	2.06	2.08
12 ヵ月 (変化率)	(n=1503)	(n=1509)	(n=1504)
平均値	-47.6	-48.1	4.4
中央値	-55.6	-53.7	0.0
標準偏差	65.88	40.93	51.26
24 ヵ月 (変化率)	(n=1510)	(n=1518)	(n=1512)
平均値	-46.3	-47.5	18.7
中央値	-55.7	-55.0	12.5
標準偏差	69.00	36.71	53.57

Source Data : 5.3.5.1.11/ref TableS74, S77
LOCF

4）バイタルサイン、身体的所見および残尿量

バイタルサインについて、投与群間で差異は認められなかった。

直腸診検査について、異常と判断された被験者の割合は低く、投与群間で同程度であった（1～2%）。触知可能な乳房組織（palpable breast tissue）のベースラインからの変化は併用療法群で 8%、本剤単独療法群で 8%、タムスロシン単独療法群で 6%に認められ、これらのうち併用療法群の 22 例、本剤単独療法群の 17 例、タムスロシン単独療法群の 6 例で臨床的に重要な変化が認められた。

投与 24 ヵ月における残尿量の変化量（平均値）は併用療法群で－12.4mL、本剤単独療法群で－7.5mL、タムスロシン単独療法群で－0.4mL であった。

結論

- 2 年目の主要目的は達成された。併用療法は各単独療法に比し、IPSS および Qmax を有意に改善させた。
- 部分集団解析（年齢、人種、ベースラインの IPSS、ベースラインの Qmax、ベースラインの前立腺容積、ベースラインの PSA、ベースラインの QOL、ベースラインの BMI、前立腺肥大症の治療歴）においても、各単独療法に比し併用療法で IPSS の改善が認められた。
- 併用療法はタムスロシン単独療法に比し前立腺容積を有意に減少させ、本剤単独療法と同程度の減少が認められた。
- 併用療法は各単独療法に比しヘルスアウトカム（BII、BHS）を有意に改善させた。
- 投与 24 ヵ月において、併用療法は各単独療法に比し、併用療法とタムスロシン単独療法間の Q5 を除いたすべての PPSM の質問（計 12 個）を有意に改善させた。
- 併用療法は概して良好な忍容性を示し、各単独療法の安全性プロファイルと同様の安全性プロファイルであった。

2.7.6.3.2. 非対照臨床試験

2.7.6.3.2.1. ARIA3001 試験（4 年目の報告書）

5.3.5.2.1/ref

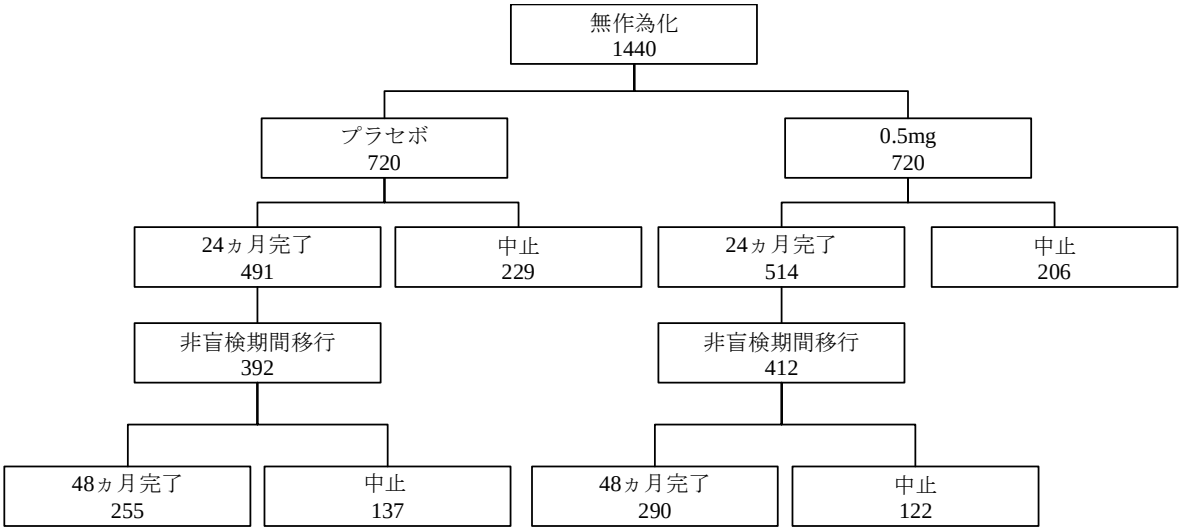
本報告書は非盲検期間における結果を記載したものである。

試験方法の概略

項目	内容
標題	GI198745 0.5mg の前立腺肥大症の治療および進行抑制に対する有効性および安全性の評価－無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間比較試験（2 年非盲検期継続）－
目的	主要目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の安全性および忍容性を評価する。
試験の種類	非盲検・継続（2 年間の二重盲検試験からの継続）
開発のフェーズ	第Ⅲ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断（病歴および直腸診を含む身体検査） ・男性 ・年齢≥50 歳 ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・AUA-SI≥12 ・Qmax≤15mL/sec（排尿量≥125mL） ・二重盲検期の完了 除外基準： ・残尿量>250mL（経腹超音波検査） ・PSA<1.5ng/mL または>10.0ng/mL（PSA>4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組み入れること）
用法･用量	観察期間：4 週間 ・プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（二重盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（非盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg（1 日 1 回）
評価項目	安全性（主要評価）：有害事象、臨床検査、PSA、バイタルサイン、身体的所見、残尿量 有効性：AUA-SI、前立腺容積、Qmax 薬力学：DHT、テストステロン
統計手法	症例数は二重盲検期間を完了し、引き続き非盲検期間に移行した症例数に基づく。安全性、有効性および薬力学における要約統計量を二重盲検期間における投与群ごと（P/D 群：二重盲検期間＝プラセボ群、非盲検期間＝本剤 0.5mg 群、D/D 群：二重盲検期間＝本剤 0.5mg 群、非盲検期間＝本剤 0.5mg 群）に表示し、統計比較あるいは統計分析は行わなかった。 主要な解析対象集団は、二重盲検期間完了後、非盲検期間に移行し、治験薬の投与を一度でも受けた症例（Open-Label Intent-to-Treat: Open-Label ITT）とした。
試験実施施設	米国（計 76 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

症例の内訳

1440 例が無作為化され（プラセボ群：720 例、本剤 0.5mg 群：720 例）、804 例（P/D 群：392 例、D/D 群：412 例）が非盲検期間に移行した。これらのうち、545 例（P/D 群：255 例、D/D 群：290 例）が 48 ヵ月間の非盲検期間を完了した（図 2.7.6.3-12）。



Source Data : 5.3.5.2.1/ref Table12.4

図 2.7.6.3-12　症例の内訳：ARIA3001 試験

中止理由

259 例が非盲検期間に試験を中止した。おもな中止理由は有害事象、同意撤回および効果不十分であった（表 2.7.6.3-124）。

表 2.7.6.3-124　中止理由：ARIA3001 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=392)	D/D (N=412)
合計 (例数, %)	137 (35%)	122 (30%)
有害事象	39 (10%)	36 (9%)
同意撤回	30 (8%)	27 (7%)
効果不十分	23 (6%)	14 (3%)
来院せず	16 (4%)	9 (2%)
治験実施計画書違反	3 (<1%)	2 (<1%)
その他	25 (6%)	34 (8%)

Source Data : 5.3.5.2.1/ref Table12.8

人口統計学的特性

平均年齢は P/D 群で 65.5 歳、D/D 群で 66.0 歳であり、大部分の被験者は白人であった。人口統計学的特性は両投与群で概して類似していた（表 2.7.6.3-125）。

表 2.7.6.3-125　人口統計学的特性：ARIA3001 試験（Open-Label ITT）

		P/D (N=392)	D/D (N=412)
年齢 (歳)	平均値	65.5	66.0
	標準偏差	7.21	7.77
人種 (例数, %)	白人	350 (89%)	358 (87%)
	黒人	18 (5%)	28 (7%)
	東洋人	4 (1%)	6 (1%)
	ヒスパニック	19 (5%)	18 (4%)
	その他	1 (<1%)	2 (<1%)
身長 (cm)	平均値	176.3	175.8
	標準偏差	7.73	7.68
体重 (kg)	平均値	86.8	86.2
	標準偏差	14.08	14.32

Source Data : 5.3.5.2.1/ref Table12.17

安全性

1）有害事象

非盲検期間に認められた有害事象の発現率は、いずれの投与群においても 76%であった。もっともよく見られた有害事象は耳鼻咽喉の感染であった（表 2.7.6.3-126）。

表 2.7.6.3-126　有害事象（いずれの投与群で発現率>=5%）
：ARIA3001 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=392)	D/D (N=412)
発現例数 (%)	298 (76%)	315 (76%)
耳鼻咽喉の感染	38 (10%)	52 (13%)
筋骨格痛	28 (7%)	37 (9%)
脂質代謝障害	39 (10%)	24 (6%)
高血圧	29 (7%)	30 (7%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	14 (4%)	35 (8%)
インポテンス	19 (5%)	16 (4%)

Source Data : 5.3.5.2.1/ref Table13.9
MIDAS

治験薬と関連のある有害事象の発現率は P/D 群（12%）と D/D 群（10%）で同程度であった。性機能系事象（インポテンス、リビドー減退および射精障害）の発現率は低く、いずれの投与群においても新たな事象の発現率は経時的に減少した。女性化乳房（乳房／乳頭圧痛および乳房腫大）の発現率は低かった（表 2.7.6.3-127）。

表 2.7.6.3-127 治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIA3001 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=392)	D/D (N=412)
発現例数 (%)	46 (12%)	41 (10%)
インポテンス	14 (4%)	11 (3%)
女性化乳房	9 (2%)	7 (2%)
リビドー減退	12 (3%)	3 (<1%)
射精障害	7 (2%)	3 (<1%)

Source Data : 5.3.5.2.1/ref Table13.17
MIDAS

死亡例は 13 例（P/D 群：5 例、D/D 群：8 例）で報告された。これらのうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は D/D 群の 1 例に認められた心筋梗塞であったが、基礎疾患として有していた高脂血症も要因と考えられた。

重篤な有害事象の発現率は P/D 群（10%）と D/D 群（12%）で同程度であった。おもな事象は心血管系事象であった。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は 2 例において 2 件に認められた（D/D 群：副腎新生物、前立腺癌）。

中止に至った有害事象の発現率は両投与群で同程度であった（P/D 群：9%、D/D 群：8%）。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は各投与群 9 例に認められた。

有害事象、治験薬と関連のある有害事象および中止に至った有害事象の発現率は、P/D 群および D/D 群の両投与群において 3 年目に比し 4 年目で減少した。重篤な有害事象の発現率は 3 年目と 4 年目で同程度であった。

2）臨床検査

治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者は、P/D 群と D/D 群で同程度であった（表 2.7.6.3-128）。また、治験薬投与前に閾値内であった被験者のうち、投与後に閾値外を示した被験者の割合は低かった（P/D 群：7%、D/D 群：6%）。

表 2.7.6.3-128 治験薬投与後に基準値範囲外を示した被験者の割合
：ARIA3001 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=392)	D/D (N=412)
例数 (%)	203/363 (56%)	213/386 (55%)
白血球	20/350 (6%)	22/360 (6%)
血小板数	10/349 (3%)	8/370 (2%)
ヘモグロビン	25/345 (7%)	22/360 (6%)
MCV	9/346 (3%)	10/358 (3%)
グルコース	95/293 (32%)	95/294 (32%)
Na	53/338 (16%)	56/365 (15%)
K	14/356 (4%)	16/380 (4%)
総蛋白	17/346 (5%)	14/375 (4%)
総ビリルビン	9/350 (3%)	12/370 (3%)
アルブミン	14/353 (4%)	13/379 (3%)
ALT	22/343 (6%)	24/360 (7%)
AL-P	8/352 (2%)	11/378 (3%)
クレアチニン	35/344 (10%)	40/365 (11%)

Source Data : 5.3.5.2.1/ref Table13.54
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 48 ヵ月における PSA の変化率（平均値）は P/D 群で－48.3%（中央値：－56.5%）、D/D 群で－56.2%（中央値：－64.0%）であった（表 2.7.6.3-129）。

表 2.7.6.3-129 PSA のベースラインからの変化率：ARIA3001 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=392)	D/D (N=412)
ベースライン (ng/mL)	(n=392)	(n=412)
平均値	3.7	4.0
中央値	3.1	3.3
標準偏差	1.96	2.26
24 ヵ月 (変化率)	(n=387)	(n=408)
平均値	13.4	-53.8
中央値	8.7	-59.3
標準偏差	38.10	24.18
48 ヵ月 (変化率)	(n=249)	(n=287)
平均値	-48.3	-56.2
中央値	-56.5	-64.0
標準偏差	45.24	37.15

Source Data : 5.3.5.2.1/ref Table13.74, 13.76
At Visit

有効性

1）AUA-SI

D/D 群では、症状の改善は 24 ヵ月の二重盲検期間以降も持続し、投与 48 ヵ月における変化量（平均値）は−6.8 に達した。投与 48 ヵ月において、D/D 群で P/D 群に比し AUA-SI の大きな改善が認められた（表 2.7.6.3-130）。

表 2.7.6.3-130　AUA-SI のベースラインからの変化量
：ARIA3001 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=392)	D/D (N=412)
ベースライン	(n=388)	(n=404)
平均値	16.7	16.8
標準偏差	5.99	5.73
24 ヵ月 (変化量)	(n=389)	(n=400)
平均値	-2.5	-4.4
標準偏差	6.92	6.67
48 ヵ月 (変化量)	(n=251)	(n=289)
平均値	-6.1	-6.8
標準偏差	6.82	5.92

Source Data : 5.3.5.2.1/ref Table14.9, 14.10
At Visit

2）前立腺容積

D/D 群では、投与 48 ヵ月において 26.2%の前立腺容積の減少が認められた。二重盲検期間においてプラセボを投与された被験者（P/D 群）では前立腺容積の増加が認められたが、その後、非盲検期間において本剤 0.5mg を投与されると前立腺容積の減少が認められた。前立腺容積の減少は、D/D 群の投与 48 ヵ月において最大であった（表 2.7.6.3-131）。

表 2.7.6.3-131　前立腺容積のベースラインからの変化率
：ARIA3001 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=392)	D/D (N=412)
ベースライン (cc)	(n=391)	(n=411)
平均値	53.4	54.9
標準偏差	20.33	24.52
24 ヵ月 (変化率)	(n=389)	(n=409)
平均値	4.5	-25.0
標準偏差	24.39	18.80
48 ヵ月 (変化率)	(n=248)	(n=283)
平均値	-21.4	-26.2
標準偏差	20.04	20.67

Source Data : 5.3.5.2.1/ref Table14.16, 14.17
At Visit

3）Qmax

D/D 群では、投与 48 ヵ月において 2.7mL/sec の Qmax の改善が認められた。投与 48 ヵ月において、D/D 群で P/D 群に比し Qmax の大きな改善が認められた（表 2.7.6.3-132）。

表 2.7.6.3-132 Qmax のベースラインからの変化量：ARIA3001 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=392)	D/D (N=412)
ベースライン (mL/sec)	(n=389)	(n=405)
平均値	11.2	10.4
標準偏差	4.15	3.96
24 ヵ月 (変化量)	(n=362)	(n=394)
平均値	0.1	2.2
標準偏差	4.24	5.46
48 ヵ月 (変化量)	(n=241)	(n=268)
平均値	1.6	2.7
標準偏差	5.23	5.58

Source Data : 5.3.5.2.1/ref Table14.28, 14.29
At Visit

薬力学

1）DHT

投与 48 ヵ月における血清中 DHT 濃度の変化率（中央値）は、P/D 群で－95.4%、D/D 群で－95.3%と同程度であった（表 2.7.6.3-133）。

表 2.7.6.3-133 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3001 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=392)	D/D (N=412)
ベースライン (pg/mL)	(n=391)	(n=409)
平均値	386.9	416.4
中央値	350.0	392.0
標準偏差	171.70	189.01
24 ヵ月 (変化率)	(n=384)	(n=405)
平均値	14.9	-91.7
中央値	9.3	-93.8
標準偏差	43.92	11.44
48 ヵ月 (変化率)	(n=244)	(n=280)
平均値	-93.6	-92.7
中央値	-95.4	-95.3
標準偏差	8.39	14.17

Source Data : 5.3.5.2.1/ref Table15.5, 15.6
At Visit

2）テストステロン

投与 48 ヵ月において P/D 群で 19.6%、D/D 群で 21.7%の血清中テストステロン濃度（中央値）の増加が認められたが（表 2.7.6.3-134）、テストステロン濃度の平均値および中央値は基準範囲内であった。

二重盲検期間または非盲検期間に血清中テストステロン濃度 10,000pg/mL 以上を示した被験者は 24 例（P/D 群：9 例、D/D 群：15 例）であり、これらのうち P/D 群の 1 例および D/D 群の 1 例はスクリーニング時点で 10,000pg/mL を超えていた。また、投与終了時において 6

例（P/D 群：4 例、D/D 群：2 例）で血清中テストステロン濃度は減少し基準範囲内に回復した。

表 2.7.6.3-134 血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率：ARIA3001 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=392)	D/D (N=412)
ベースライン (pg/mL)	(n=391)	(n=408)
平均値	3909.0	3974.8
中央値	3670.0	3725.0
標準偏差	1424.41	1564.66
24 ヵ月 (変化率)	(n=383)	(n=404)
平均値	3.5	22.3
中央値	1.3	18.3
標準偏差	30.18	36.44
48 ヵ月 (変化率)	(n=248)	(n=281)
平均値	23.7	26.4
中央値	19.6	21.7
標準偏差	40.39	40.88

Source Data : 5.3.5.2.1/ref Table15.10, 15.11
At Visit

結論

本剤は P/D 群および D/D 群のいずれにおいても概して良好な忍容性を示した。D/D 群における本剤の 48 ヵ月投与は、P/D 群における本剤の 24 ヵ月投与に比し有害事象の発現率を増加させなかった。P/D 群および D/D 群においてよく見られた治験薬と関連のある有害事象は、性機能系事象（インポテンス、リビドー減退、射精障害）および女性化乳房であった。しかしながら、いずれの投与群においても治験薬と関連のある性機能系事象の発現率は低く、新たな事象の発現は経時的に減少した。また、いずれの投与群においても、女性化乳房の発現率は低く、本剤投与中一定であった。中止に至った有害事象や治験薬と関連のある有害事象の発現率について、増加は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は 3 年目と 4 年目で同程度であった。よく見られた重篤な有害事象は心血管系事象であり、これらのうち担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断され、死亡に至るものとして心筋梗塞が 1 例に認められた。その他に 2 例の重篤な有害事象が担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断されたが（副腎新生物、前立腺癌）、いずれも死亡に至るものではなかった。

臨床検査について、生化学検査、血液学検査および肝機能パラメータに臨床的に重要な影響は認められず、いずれの投与群でも悪化傾向は認められなかった。

主観的および客観的な有効性評価項目について、48 ヵ月間を通して本剤の持続的な有効性が認められた。AUA-SI、前立腺容積および Qmax について経時的な改善が認められた。本剤の 48 ヵ月投与を受けた被験者では、24 ヵ月のプラセボ投与後に本剤の投与を受けた被験者に比し、投与 48 ヵ月において大きな改善が認められた。プラセボ投与 2 年間における疾患の進行（前立腺の肥大、尿流の悪化）を考慮すると、本剤による早期治療は 24 ヵ月遅い治療開始（P/D 群）に比し大きなベネフィットをもたらすと考えられる。なお、24 ヵ月の

プラセボ投与後に本剤の投与を受けた被験者においても、二重盲検期間において本剤の投与を受けた被験者と同程度の有効性が認められた。

2.7.6.3.2.2. ARIA3002 試験（4 年目の報告書）

5.3.5.2.2/ref

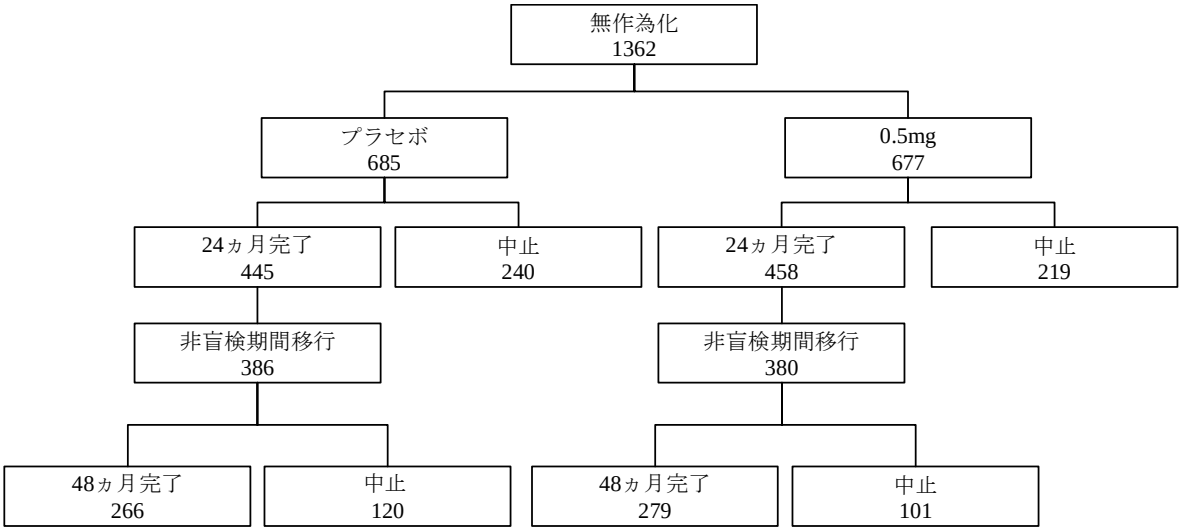
本報告書は非盲検期間における結果を記載したものである。

試験方法の概略

項目	内容
標題	GI198745 0.5mg の前立腺肥大症の治療および進行抑制に対する有効性および安全性の評価－無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間比較試験（2 年非盲検期継続）－
目的	主要目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の安全性および忍容性を評価する。
試験の種類	非盲検・継続（2 年間の二重盲検試験からの継続）
開発のフェーズ	第Ⅲ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断（病歴および直腸診を含む身体検査） ・男性 ・年齢≥50 歳 ・Qmax≤15mL/sec（排尿量≥125mL） ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・AUA-SI≥12 ・二重盲検期の完了 除外基準： ・残尿量>250mL（経腹超音波検査） ・PSA<1.5ng/mL または>10.0ng/mL（PSA>4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組み入れること）
用法･用量	観察期間：4 週間 ・プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（二重盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（非盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg（1 日 1 回）
評価項目	安全性（主要評価）：有害事象、臨床検査、PSA、バイタルサイン、身体的所見、残尿量 有効性：AUA-SI、前立腺容積、Qmax 薬力学：DHT、テストステロン
統計手法	症例数は二重盲検期間を完了し、引き続き非盲検期間に移行した症例数に基づく。安全性、有効性および薬力学における要約統計量を二重盲検期間における投与群ごと（P/D 群：二重盲検期間＝プラセボ群、非盲検期間＝本剤 0.5mg 群、D/D 群：二重盲検期間＝本剤 0.5mg 群、非盲検期間＝本剤 0.5mg 群）に表示し、統計比較あるいは統計分析は行わなかった。 主要な解析対象集団は、二重盲検期間完了後、非盲検期間に移行し、治験薬の投与を一度でも受けた症例（Open-Label Intent-to-Treat: Open-Label ITT）とした。
試験実施施設	米国（計 66 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

症例の内訳

1362 例が無作為化され（プラセボ群：685 例、本剤 0.5mg 群：677 例）、766 例（P/D 群：386 例、D/D 群：380 例）が非盲検期間に移行した。これらのうち、545 例（P/D 群：266 例、D/D 群：279 例）が 48 ヵ月間の非盲検期間を完了した（図 2.7.6.3-13）。



Source Data : 5.3.5.2.2/ref Table12.4

図 2.7.6.3-13　症例の内訳：ARIA3002 試験

中止理由

221 例が非盲検期間に試験を中止した。おもな中止理由は有害事象、効果不十分および同意撤回であった（表 2.7.6.3-135）。

表 2.7.6.3-135　中止理由：ARIA3002 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=386)	D/D (N=380)
合計 (例数, %)	120 (31%)	101 (27%)
有害事象	44 (11%)	34 (9%)
効果不十分	22 (6%)	16 (4%)
同意撤回	21 (5%)	19 (5%)
来院せず	9 (2%)	10 (3%)
治験実施計画書違反	4 (1%)	3 (<1%)
その他	20 (5%)	19 (5%)

Source Data : 5.3.5.2.2/ref Table12.8

人口統計学的特性

平均年齢は P/D 群で 66.5 歳、D/D 群で 66.3 歳であり、大部分の被験者は白人であった。人口統計学的特性は投与群間で概して類似していた（表 2.7.6.3-136）。

表 2.7.6.3-136　人口統計学的特性：ARIA3002 試験（Open-Label ITT）

		P/D (N=386)	D/D (N=380)
年齢 (歳)	平均値	66.5	66.3
	標準偏差	6.75	7.52
人種 (例数, %)	白人	361 (94%)	348 (92%)
	黒人	14 (4%)	12 (3%)
	東洋人	2 (<1%)	5 (1%)
	ヒスパニック	9 (2%)	14 (4%)
	その他	0	1 (<1%)
身長 (cm)	平均値	175.8	176.4
	標準偏差	6.85	7.45
体重 (kg)	平均値	86.2	86.2
	標準偏差	13.26	13.60

Source Data : 5.3.5.2.2/ref Table12.17

安全性

1）有害事象

非盲検期間に認められた有害事象の発現率は、P/D 群（80%）と D/D 群（78%）で同程度であった。もっともよく見られた有害事象は耳鼻咽喉の感染であった（表 2.7.6.3-137）。

表 2.7.6.3-137　有害事象（いずれの投与群で発現率>=5%）
：ARIA3002 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=386)	D/D (N=380)
発現例数 (%)	307 (80%)	295 (78%)
耳鼻咽喉の感染	30 (8%)	37 (10%)
高血圧	22 (6%)	31 (8%)
脂質代謝障害	24 (6%)	28 (7%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	22 (6%)	30 (8%)
筋骨格痛	22 (6%)	28 (7%)
呼吸器ウイルス感染	29 (8%)	14 (4%)
インポテンス	20 (5%)	8 (2%)
冠動脈疾患	7 (2%)	18 (5%)

Source Data : 5.3.5.2.2/ref Table13.9
MIDAS

治験薬と関連のある有害事象の発現率は P/D 群（15%）に比し D/D 群（8%）で低かった。性機能系事象（インポテンス、リビドー減退および射精障害）の発現率は低く、いずれの投与群においても新たな事象の発現率は経時的に減少した。女性化乳房（乳房／乳頭圧痛および乳房腫大）の発現率は低かった（表 2.7.6.3-138）。

表 2.7.6.3-138 治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIA3002 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=386)	D/D (N=380)
発現例数 (%)	56 (15%)	32 (8%)
女性化乳房	9 (2%)	15 (4%)
インポテンス	14 (4%)	5 (1%)
リビドー減退	10 (3%)	1 (<1%)
射精障害	6 (2%)	0

Source Data : 5.3.5.2.2/ref Table13.17
MIDAS

死亡例は 11 例（P/D 群：7 例、D/D 群：4 例）で報告された。これらのうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

重篤な有害事象の発現率は、いずれの投与群でも 14%であった。おもな事象は心血管系事象であった。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は 2 例において 3 件に認められた（P/D 群：乳癌、D/D 群：黄疸および肝機能検査値上昇）。

中止に至った有害事象の発現率は両投与群で同程度であった（P/D 群：11%、D/D 群：9%）。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は P/D 群で 12 例、D/D 群で 10 例に認められた。

有害事象、治験薬と関連のある有害事象および中止に至った有害事象の発現率は、P/D 群および D/D 群の両投与群において 3 年目に比し 4 年目で減少した。重篤な有害事象の発現率は 3 年目と 4 年目で同程度であった。

2）臨床検査

治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者は、P/D 群と D/D 群で同程度であった（表 2.7.6.3-139）。また、治験薬投与前に閾値内であった被験者のうち、投与後に閾値外を示した被験者の割合は低かった（P/D 群：6%、D/D 群：7%）。

表 2.7.6.3-139 治験薬投与後に基準値範囲外を示した被験者の割合
：ARIA3002 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=386)	D/D (N=380)
例数 (%)	211/361 (58%)	211/355 (59%)
白血球	25/343 (7%)	17/337 (5%)
血小板数	14/347 (4%)	17/343 (5%)
ヘモグロビン	35/339 (10%)	27/333 (8%)
MCV	8/332 (2%)	16/332 (5%)
グルコース	77/285 (27%)	77/290 (27%)
Na	47/336 (14%)	52/336 (15%)
K	6/352 (2%)	9/345 (3%)
総蛋白	6/349 (2%)	9/351 (3%)
総ビリルビン	12/349 (3%)	11/342 (3%)
アルブミン	19/356 (5%)	21/347 (6%)
ALT	31/344 (9%)	26/334 (8%)
AL-P	7/352 (2%)	12/342 (4%)
クレアチニン	34/342 (10%)	35/331 (11%)

Source Data : 5.3.5.2.2 Table13.54
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 48 ヵ月における PSA の変化率（平均値）は P/D 群で－48.5%（中央値：－58.1%）、D/D 群で－58.8%（中央値：－68.2%）であった（表 2.7.6.3-140）。

表 2.7.6.3-140 PSA のベースラインからの変化率：ARIA3002 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=386)	D/D (N=380)
ベースライン (ng/mL)	(n=386)	(n=380)
平均値	3.9	4.1
中央値	3.5	3.6
標準偏差	2.17	2.09
24 ヵ月 (変化率)	(n=375)	(n=377)
平均値	15.8	-53.1
中央値	6.8	-59.5
標準偏差	63.13	23.83
48 ヵ月 (変化率)	(n=257)	(n=276)
平均値	-48.5	-58.8
中央値	-58.1	-68.20
標準偏差	41.40	42.32

Source Data : 5.3.5.2.2/ref Table13.74, 13.76
At Visit

有効性

1）AUA-SI

D/D 群では、症状の改善は 24 ヵ月の二重盲検期間以降も持続し、投与 48 ヵ月における変化量（平均値）は−5.5 に達した。投与 48 ヵ月において、D/D 群で P/D 群に比し AUA-SI の大きな改善が認められた（表 2.7.6.3-141）。

表 2.7.6.3-141　AUA-SI のベースラインからの変化量
：ARIA3002 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=386)	D/D (N=380)
ベースライン	(n=383)	(n=378)
平均値	17.1	16.5
標準偏差	6.05	5.97
24 ヵ月 (変化量)	(n=381)	(n=372)
平均値	-1.2	-3.5
標準偏差	6.38	6.26
48 ヵ月 (変化量)	(n=264)	(n=278)
平均値	-4.5	-5.5
標準偏差	6.98	6.51

Source Data : 5.3.5.2.2/ref Table14.9, 14.10
At Visit

2）前立腺容積

D/D 群では、投与 48 ヵ月において 26.1%の前立腺容積の減少が認められた。二重盲検期間においてプラセボを投与された被験者（P/D 群）では前立腺容積の増加が認められたが、その後、非盲検期間において本剤 0.5mg を投与されると前立腺容積の減少が認められた。前立腺容積の減少は、D/D 群の投与 48 ヵ月において最大であった（表 2.7.6.3-142）。

表 2.7.6.3-142　前立腺容積のベースラインからの変化率
：ARIA3002 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=386)	D/D (N=380)
ベースライン (cc)	(n=386)	(n=380)
平均値	54.3	58.6
標準偏差	20.24	23.94
24 ヵ月 (変化率)	(n=380)	(n=377)
平均値	3.4	-23.7
標準偏差	26.80	20.18
48 ヵ月 (変化率)	(n=260)	(n=276)
平均値	-20.0	-26.1
標準偏差	25.34	23.28

Source Data : 5.3.5.2.2/ref Table14.16, 14.17
At Visit

3）Qmax

D/D 群では、投与 48 ヵ月において 2.8mL/sec の Qmax の改善が認められた。投与 48 ヵ月において、D/D 群で P/D 群に比し Qmax の大きな改善が認められた（表 2.7.6.3-143）。

表 2.7.6.3-143 Qmax のベースラインからの変化量：ARIA3002 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=386)	D/D (N=380)
ベースライン (mL/sec)	(n=382)	(n=373)
平均値	10.5	10.1
標準偏差	3.32	3.27
24 ヵ月 (変化量)	(n=359)	(n=354)
平均値	0.8	2.5
標準偏差	4.92	5.31
48 ヵ月 (変化量)	(n=239)	(n=264)
平均値	2.0	2.8
標準偏差	5.20	5.33

Source Data : 5.3.5.2.2/ref Table14.28, 14.29
At Visit

薬力学

1）DHT

投与 48 ヵ月における血清中 DHT 濃度の変化率（中央値）は、P/D 群、D/D 群ともに－95.7%であった（表 2.7.6.3-144）。

表 2.7.6.3-144 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率
：ARIA3002 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=386)	D/D (N=380)
ベースライン (pg/mL)	(n=382)	(n=375)
平均値	396.2	416.8
中央値	364.0	370.0
標準偏差	185.62	266.26
24 ヵ月 (変化率)	(n=371)	(n=370)
平均値	11.2	-89.3
中央値	6.0	-93.9
標準偏差	48.86	20.11
48 ヵ月 (変化率)	(n=246)	(n=270)
平均値	-90.2	-93.4
中央値	-95.7	-95.7
標準偏差	22.94	11.48

Source Data : 5.3.5.2.2/ref Table15.5, 15.6
At Visit

2）テストステロン

投与 48 ヵ月において P/D 群で 20.3%、D/D 群で 18.1%の血清中テストステロン濃度（中央値）の増加が認められたが（表 2.7.6.3-145）、テストステロン濃度の平均値および中央値は基準範囲内であった。

二重盲検期間または非盲検期間に血清中テストステロン濃度 10,000pg/mL 以上を示した被験者は 17 例（P/D 群：6 例、D/D 群：11 例）であり、これらのうち P/D 群の 3 例および D/D 群の 1 例はスクリーニング時点で 10,000pg/mL を超えていた。また、投与終了時において 10

例（P/D 群：4 例、D/D 群：6 例）で血清中テストステロン濃度は減少し基準範囲内に回復した。

表 2.7.6.3-145 血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率：ARIA3002 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=386)	D/D (N=380)
ベースライン (pg/mL)	(n=382)	(n=374)
平均値	3921.9	3926.9
中央値	3710.0	3590.0
標準偏差	1590.20	1473.80
24 ヵ月 (変化率)	(n=371)	(n=369)
平均値	7.8	25.5
中央値	3.6	21.4
標準偏差	31.18	38.82
48 ヵ月 (変化率)	(n=249)	(n=269)
平均値	27.0	23.3
中央値	20.3	18.1
標準偏差	39.01	42.76

Source Data : 5.3.5.2.2/ref Table15.10, 15.11
At Visit

結論

本剤は P/D 群および D/D 群のいずれにおいても概して良好な忍容性を示した。D/D 群における本剤の 48 ヵ月投与は、P/D 群における本剤の 24 ヵ月投与に比し有害事象の発現率を増加させなかった。P/D 群および D/D 群においてよく見られた治験薬と関連のある有害事象は性機能系事象（インポテンス、リビドー減退、射精障害）および女性化乳房であった。しかしながら、いずれの投与群においても治験薬と関連のある性機能系事象の発現率は低く、新たな事象の発現は経時的に減少した。また、いずれの投与群においても女性化乳房の発現率は低く、本剤投与中一定であった。中止に至った有害事象や治験薬と関連のある有害事象の発現率について、増加は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は 3 年目と 4 年目で同程度であった。よく見られた重篤な有害事象は心血管系事象であったが、これらのうち担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。なお、重篤な有害事象のうち、2 例において 3 件（乳癌、黄疸および肝機能値上昇）が因果関係「あり」と判断された。

臨床検査について、生化学検査、血液学検査および肝機能パラメータに臨床的に重要な影響は認められず、いずれの投与群でも悪化傾向は認められなかった。

主観的および客観的な有効性評価項目について、48 ヵ月間を通して本剤の持続的な有効性が認められた。AUA-SI、前立腺容積および Qmax について、経時的な改善が認められた。本剤の 48 ヵ月投与を受けた被験者では、24 ヵ月のプラセボ投与後に本剤の投与を受けた被験者に比し、投与 48 ヵ月において大きな改善が認められた。プラセボ投与 2 年間における疾患の進行（前立腺の肥大、尿流の悪化）を考慮すると、本剤による早期治療開始は 24 ヵ月遅い治療（P/D 群）に比し大きなベネフィットをもたらすと考えられる。なお、24 ヵ月の

プラセボ投与後に本剤の投与を受けた被験者においても、二重盲検期間において本剤の投与を受けた被験者と同程度の有効性が認められた。

2.7.6.3.2.3. ARIB3003 試験（4 年目の報告書）

5.3.5.2.3/ref

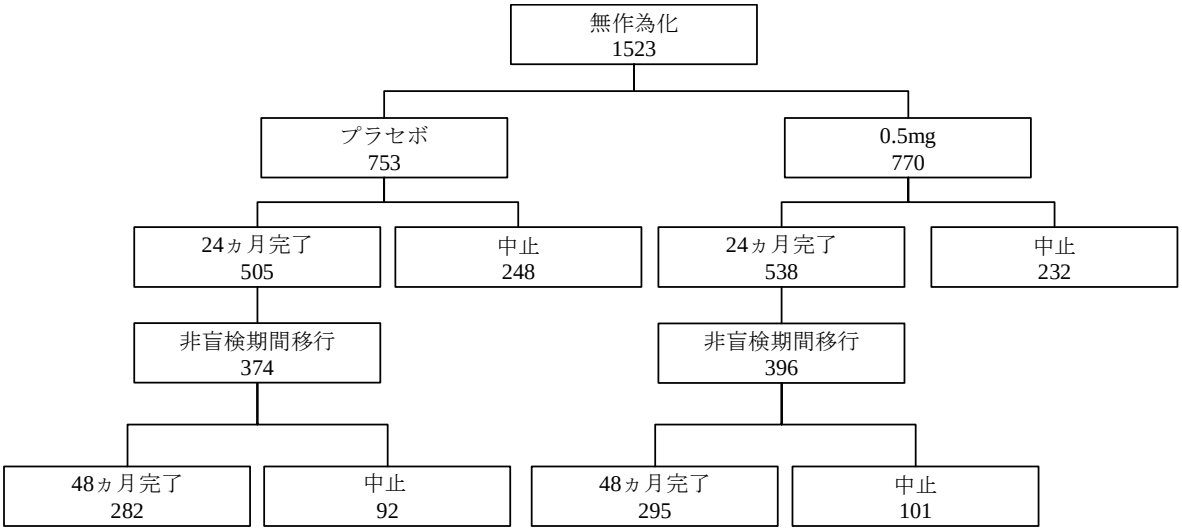
本報告書は非盲検期間における結果を記載したものである。

試験方法の概略

項目	内容
標題	GI198745 の前立腺肥大症の治療および進行抑制に対する有効性および安全性の評価 －無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 年並行群間比較試験（2 年非盲検期継続）－
目的	主要目的： ・本剤 0.5mg 反復投与時の安全性および忍容性を評価する。
試験の種類	非盲検・継続（2 年間の二重盲検試験からの継続）
開発のフェーズ	第Ⅲ相
対象	選択基準： ・前立腺肥大症の診断（病歴および直腸診を含む身体検査） ・男性 ・年齢≥50 歳 ・Qmax≤15mL/sec（排尿量≥125mL） ・前立腺容積≥30cc（経直腸的超音波検査） ・AUA-SI≥12 ・二重盲検期の完了 除外基準： ・残尿量>250mL（経腹超音波検査） ・PSA<1.5ng/mL または>10.0ng/mL（PSA>4ng/mL の場合、前立腺癌の疑いが除外された患者を組み入れること）
用法･用量	観察期間：4 週間 ・プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（二重盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg 群：本剤 0.5mg（1 日 1 回） ・プラセボ群：プラセボ（1 日 1 回） 治療期間（非盲検期間）：24 ヵ月間 ・本剤 0.5mg（1 日 1 回）
評価項目	安全性（主要評価）：有害事象、臨床検査、PSA、バイタルサイン、身体的所見、残尿量 有効性：AUA-SI、前立腺容積、Qmax 薬力学：DHT、テストステロン
統計手法	症例数は二重盲検期間を完了し、引き続き非盲検期間に移行した症例数に基づく。安全性、有効性および薬力学における要約統計量を二重盲検期間における投与群ごと（P/D 群：二重盲検期間＝プラセボ群、非盲検期間＝本剤 0.5mg 群、D/D 群：二重盲検期間＝本剤 0.5mg 群、非盲検期間＝本剤 0.5mg 群）に表示し、統計比較あるいは統計分析は行わなかった。 主要な解析対象集団は、二重盲検期間完了後、非盲検期間に移行し、治験薬の投与を一度でも受けた症例（Open-Label Intent-to-Treat: Open-Label ITT）とした。
試験実施施設	欧州他 16 ヵ国（計 121 施設）
試験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

症例の内訳

1523 例が無作為化され（プラセボ群：753 例、本剤 0.5mg 群：770 例）、770 例（P/D 群：374 例、D/D 群：396 例）が非盲検期間に移行した。これらのうち、577 例（P/D 群：282 例、D/D 群：295 例）が 48 ヵ月間の非盲検期間を完了した（図 2.7.6.3-14）。



Source Data : 5.3.5.2.3/ref Table12.4

図 2.7.6.3-14　症例の内訳：ARIB3003 試験

中止理由

193 例が非盲検期間に試験を中止した。おもな中止理由は有害事象、効果不十分および同意撤回であった（表 2.7.6.3-146）。

表 2.7.6.3-146　中止理由：ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=374)	D/D (N=396)
合計 (例数, %)	92 (25%)	101 (26%)
有害事象	35 (9%)	35 (9%)
効果不十分	22 (6%)	16 (4%)
同意撤回	16 (4%)	25 (6%)
来院せず	10 (3%)	11 (3%)
治験実施計画書違反	1 (<1%)	3 (<1%)
その他	7 (2%)	11 (3%)

Source Data : 5.3.5.2.3/ref Table12.8

人口統計学的特性

平均年齢は P/D 群で 66.0 歳、D/D 群で 66.4 歳であり、大部分の被験者は白人であった。人口統計学的特性は両投与群で概して類似していた（表 2.7.6.3-147）。

表 2.7.6.3-147　人口統計学的特性：ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

		P/D (N=374)	D/D (N=396)
年齢 (歳)	平均値	66.0	66.4
	標準偏差	6.93	6.95
人種 (例数, %)	白人	354 (95%)	372 (94%)
	黒人	6 (2%)	7 (2%)
	東洋人	5 (1%)	9 (2%)
	ヒスパニック	6 (2%)	5 (1%)
	その他	3 (<1%)	3 (<1%)
身長 (cm)	平均値	174.1	174.2
	標準偏差	7.58	7.74
体重 (kg)	平均値	83.1	82.5
	標準偏差	13.34	12.84

Source Data : 5.3.5.2.3/ref Table12.17

安全性

1）有害事象

非盲検期間に認められた有害事象の発現率は、P/D 群（62%）と D/D 群（61%）で同程度であった。もっともよく見られた有害事象は筋骨格痛であった（表 2.7.6.3-148）。

表 2.7.6.3-148　有害事象（いずれかの投与群で発現率>=5%）
：ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=374)	D/D (N=396)
発現例数 (%)	232 (62%)	242 (61%)
筋骨格痛	31 (8%)	24 (6%)
耳鼻咽喉のウイルス感染	16 (4%)	24 (6%)
高血圧	17 (5%)	22 (6%)
耳鼻咽喉の感染	18 (5%)	18 (5%)

Source Data : 5.3.5.2.3/ref Table13.9
MIDAS

治験薬と関連のある有害事象の発現率は P/D 群で 10%、D/D 群で 6%であった。性機能系事象（インポテンス、リビドー減退および射精障害）の発現率は低く、いずれの投与群においても新たな事象の発現率は経時的に減少した。女性化乳房（乳房／乳頭圧痛および乳房腫大）の発現率は低かった（表 2.7.6.3-149）。

表 2.7.6.3-149 治験薬と関連のある有害事象（いずれかの投与群で発現率>=1%）：ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=374)	D/D (N=396)
発現例数 (%)	37 (10%)	25 (6%)
インポテンス	8 (2%)	5 (1%)
女性化乳房	5 (1%)	6 (2%)
リビドー減退	8 (2%)	2 (<1%)
射精障害	4 (1%)	1 (<1%)

Source Data : 5.3.5.2.3/ref Table13.17
MIDAS

死亡例は 12 例（P/D 群：7 例、D/D 群：5 例）で報告された。これらのうち、治験薬との因果関係「あり」と判断された事象はなかった。

重篤な有害事象の発現率は、P/D 群（10%）と D/D 群（12%）で同程度であった。おもな事象は心血管系事象であった。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は 2 例において 3 件に認められた（P/D 群：深部静脈血栓症、D/D 群：脳血管発作および高血圧増悪）。

中止に至った有害事象の発現率は両投与群で同程度であった（P/D 群：9%、D/D 群：8%）。治験薬との因果関係「あり」と判断された事象は P/D 群で 7 例、D/D 群で 5 例に認められた。

有害事象および治験薬と関連のある有害事象の発現率は、P/D 群および D/D 群の両投与群において 3 年目に比し 4 年目で減少した。重篤な有害事象および中止に至った有害事象の発現率は 3 年目と 4 年目で同程度であった。

2）臨床検査

治験薬投与前に基準範囲内（正常値）であった被験者のうち、投与後に基準範囲外（異常値）を示した被験者は、P/D 群と D/D 群で同程度であった（表 2.7.6.3-150）。また、治験薬投与前に閾値内であった被験者のうち、投与後に閾値外を示した被験者の割合は低かった（P/D 群：9%、D/D 群：5%）。

表 2.7.6.3-150 治験薬投与後に基準値範囲外を示した被験者の割合
：ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=374)	D/D (N=396)
例数 (%)	132/334 (40%)	144/359 (40%)
白血球	16/321 (5%)	12/341 (4%)
血小板数	7/306 (2%)	12/331 (4%)
ヘモグロビン	16/319 (5%)	20/341 (6%)
MCV	19/293 (6%)	28/315 (9%)
グルコース	62/273 (23%)	75/294 (26%)
Na	9/329 (3%)	5/356 (1%)
K	4/329 (1%)	4/355 (1%)
総蛋白	7/327 (2%)	1/354 (<1%)
総ビリルビン	4/319 (1%)	3/334 (<1%)
アルブミン	2/326 (<1%)	2/353 (<1%)
ALT	15/312 (5%)	12/346 (3%)
AL-P	7/312 (2%)	11/334 (3%)
クレアチニン	14/315 (4%)	14/341 (4%)

Source Data : 5.3.5.2.3/ref Table13.54
ベースライン値が基準範囲外である症例を除く

3）PSA

投与 48 ヵ月における PSA の変化率（平均値）は P/D 群で－48.3%（中央値：－55.7%）、D/D 群で－56.8%（中央値：－64.5%）であった（表 2.7.6.3-151）。

表 2.7.6.3-151 PSA のベースラインからの変化率：ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=374)	D/D (N=396)
ベースライン (ng/mL)	(n=374)	(n=396)
平均値	4.0	4.3
中央値	3.6	4.0
標準偏差	2.09	2.19
24 ヵ月 (変化率)	(n=365)	(n=393)
平均値	15.8	-51.8
中央値	8.3	-59.5
標準偏差	55.91	42.50
48 ヵ月 (変化率)	(n=261)	(n=285)
平均値	-48.3	-56.8
中央値	-55.7	-64.5
標準偏差	31.03	27.41

Source Data : 5.3.5.2.3/ref Table13.74, 13.76
At Visit

有効性

1）AUA-SI

D/D 群では、症状の改善は 24 ヵ月の二重盲検期間以降も持続し、投与 48 ヵ月における変化量（平均値）は－7.1 に達した。投与 48 ヵ月において、D/D 群で P/D 群に比し AUA-SI の大きな改善が認められた（表 2.7.6.3-152）。

表 2.7.6.3-152 AUA-SI のベースラインからの変化量：
ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=374)	D/D (N=396)
ベースライン	(n=370)	(n=396)
平均値	16.9	16.6
標準偏差	5.56	5.54
24 ヵ月 (変化量)	(n=369)	(n=393)
平均値	-3.8	-5.3
標準偏差	6.45	6.51
48 ヵ月 (変化量)	(n=279)	(n=293)
平均値	-6.1	-7.1
標準偏差	6.56	6.68

Source Data : 5.3.5.2.3/ref Table14.7, 14.8
At Visit

2）前立腺容積

D/D 群では、投与 48 ヵ月において 29.9%の前立腺容積の減少が認められた。P/D 群では投与 48 ヵ月において 24.0%の前立腺容積の減少が認められた。前立腺容積の減少は、D/D 群の投与 48 ヵ月において最大であった（表 2.7.6.3-153）。

表 2.7.6.3-153 前立腺容積のベースラインからの変化率
：ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=374)	D/D (N=396)
ベースライン (cc)	(n=369)	(n=395)
平均値	54.2	54.9
標準偏差	22.02	23.88
24 ヵ月 (変化率)	(n=365)	(n=389)
平均値	-3.9	-29.2
標準偏差	26.55	18.81
48 ヵ月 (変化率)	(n=226)	(n=237)
平均値	-24.0	-29.9
標準偏差	21.33	30.11

Source Data : 5.3.5.2.3/ref Table14.14, 14.15
At Visit

3）Qmax

D/D 群では、投与 48 ヵ月において 2.5mL/sec の Qmax の改善が認められた。投与 48 ヵ月において、D/D 群で P/D 群に比し Qmax の大きな改善が認められた（表 2.7.6.3-154）。

表 2.7.6.3-154 Qmax のベースラインからの変化量：ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=374)	D/D (N=396)
ベースライン (mL/sec)	(n=367)	(n=391)
平均値	10.4	10.2
標準偏差	3.37	3.34
24 ヵ月 (変化量)	(n=345)	(n=377)
平均値	0.8	2.1
標準偏差	4.50	4.63
48 ヵ月 (変化量)	(n=254)	(n=265)
平均値	2.2	2.5
標準偏差	4.96	4.70

Source Data : 5.3.5.2.3/ref Table14.20, 14.21
At Visit

薬力学

1）DHT

投与 48 ヵ月において、血清中 DHT 濃度の変化率（中央値）は P/D 群で－95.1%、D/D 群で－94.8%と同程度であった（表 2.7.6.3-155）。

表 2.7.6.3-155 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率：ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=374)	D/D (N=396)
ベースライン (pg/mL)	(n=363)	(n=382)
平均値	440.1	450.9
中央値	395.0	417.5
標準偏差	241.15	236.76
24 ヵ月 (変化率)	(n=351)	(n=370)
平均値	5.1	-89.3
中央値	0.0	-93.2
標準偏差	37.93	20.25
48 ヵ月 (変化率)	(n=241)	(n=255)
平均値	-92.9	-90.9
中央値	-95.1	-94.8
標準偏差	10.85	14.28

Source Data : 5.3.5.2.3/ref Table15.5, 15.6
At Visit

2）テストステロン

投与 48 ヵ月において P/D 群で 21.8%、D/D 群で 26.6%の血清中テストステロン濃度（中央値）の増加が認められたが（表 2.7.6.3-156）、テストステロン濃度の平均値および中央値は基準範囲内であった。

二重盲検期間または非盲検期間に血清中テストステロン濃度 10,000pg/mL 以上を示した被験者は 17 例（P/D 群：6 例、D/D 群：11 例）であり、これらのうち P/D 群の 1 例および D/D 群の 1 例はスクリーニング時点で 10,000pg/mL を超えていた。また、投与終了時において 6 例（P/D 群：3 例、D/D 群：3 例）で血清中テストステロン濃度は減少し基準範囲内に回復した。

表 2.7.6.3-156 血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化率
：ARIB3003 試験（Open-Label ITT）

	P/D (N=374)	D/D (N=396)
ベースライン (pg/mL)	(n=365)	(n=383)
平均値	4050.1	4226.2
中央値	3750.0	3950.0
標準偏差	1763.57	2023.39
24 ヵ月 (変化率)	(n=353)	(n=370)
平均値	6.2	27.7
中央値	1.8	21.3
標準偏差	35.55	47.23
48 ヵ月 (変化率)	(n=242)	(n=255)
平均値	30.5	36.5
中央値	21.8	26.6
標準偏差	44.95	73.12

Source Data : 5.3.5.2.3/ref Table15.10, 15.11
At Visit

結論

本剤は P/D 群および D/D 群のいずれにおいても概して良好な忍容性を示した。D/D 群における本剤の 48 ヵ月投与は、P/D 群における本剤の 24 ヵ月投与に比し有害事象の発現率を増加させなかった。P/D 群および D/D 群においてよく見られた治験薬と関連のある有害事象は性機能系事象（インポテンス、リビドー減退、射精障害）および女性化乳房であった。しかしながら、いずれの投与群においても治験薬と関連のある性機能系事象の発現率は低く、新たな事象の発現は経時的に減少した。また、いずれの投与群においても女性化乳房の発現率は低く、本剤投与中一定であった。中止に至った有害事象や治験薬と関連のある有害事象の発現率について、増加は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は 3 年目と 4 年目で同程度であった。よく見られた重篤な有害事象は心血管系事象であり、これらのうち 2 例において 3 件（深部静脈血栓症、脳血管発作および高血圧増悪）が担当医師により治験薬との因果関係「あり」と判断された。

臨床検査について、生化学検査、血液学検査、肝機能パラメータに臨床的に重要な影響は認められず、いずれの投与群でも悪化傾向は認められなかった。

主観的および客観的な有効性評価項目について、48 ヵ月を通して本剤の持続的な有効性が認められた。AUA-SI、前立腺容積および Qmax について経時的な改善が認められた。本剤の 48 ヵ月投与を受けた被験者では、24 ヵ月のプラセボ投与後に本剤の投与を受けた被験者に比し、投与 48 ヵ月において大きな改善が認められた。プラセボ投与 2 年間における疾患の進行（前立腺の肥大、尿流の悪化）を考慮すると、本剤による早期治療開始は 24 ヵ月遅い治療（P/D 群）に比し大きなベネフィットをもたらすと考えられる。なお、24 ヵ月のプラセボ投与後に本剤の投与を受けた被験者に認められた本剤の効果は、二重盲検期間において本剤投与を受けた被験者と同程度であった。

2.7.6.3.3. 複数の試験成績を併せて解析した報告書

2.7.6.3.3.1. 急性尿閉および外科的治療に関する併合解析報告書（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験）

5.3.5.3.1

本報告書は ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験について、急性尿閉および外科的治療に関する統計手法および成績（併合解析）を記載したものである。

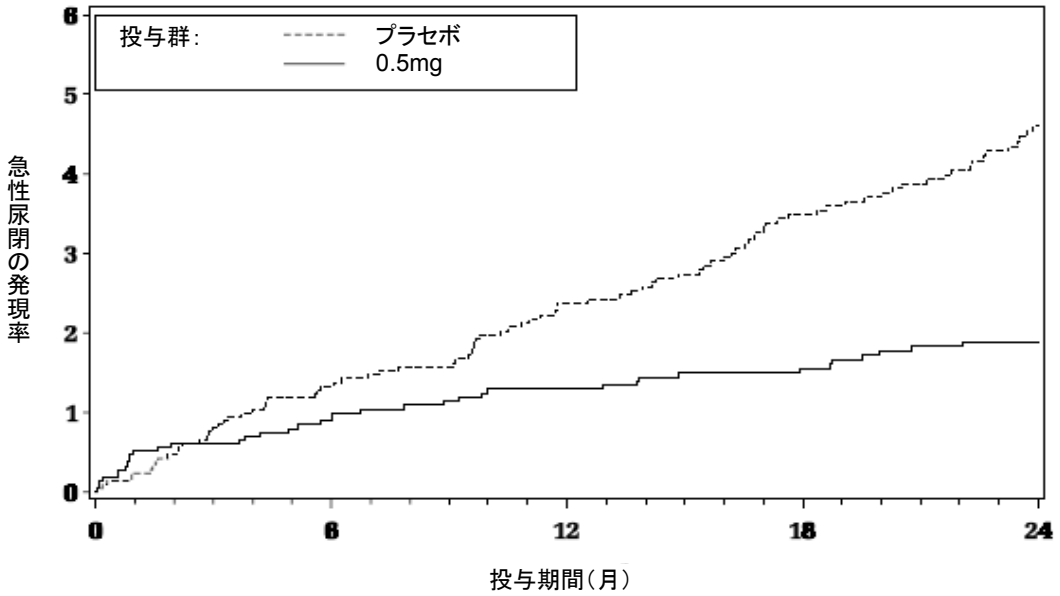
試験方法の概略

ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験の概略はそれぞれ 2.7.6.3.1.8、2.7.6.3.1.9、2.7.6.3.1.10 に示した通りである。急性尿閉および外科的治療に関する統計手法について以下に示す。

統計手法：主要評価項目である急性尿閉の発現率について、有意水準 5%、検出力 80%で 1.5%の群間差を検出するために必要な症例数は 1 群 1500 例であった。1 群 1500 例を確保するため、類似した 3 試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）を併合した解析を行うこととした。初回の急性尿閉を発現するまでに要した時間について、プラセボ群との群間差を各試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）を層別因子とした層別 Log-rank 検定にて評価するとともに、Kaplan-Meier 法で Kaplan-Meier 推定量を計算した。また、各試験を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルにより相対リスクおよびリスク減少率を推定した。さらに、急性尿閉の発現率について、群間差を試験で層別化し Mantel-Haenszel 検定にて評価した。検定の際の有意水準は両側 5%とした。外科的治療に関しても同様の統計手法を用いた。

急性尿閉（主要評価）

24 ヵ月の投与期間中に発現した急性尿閉について以下に示す（図 2.7.6.3-15、表 2.7.6.3-157）。24 ヵ月の投与期間を通して、本剤 0.5mg はプラセボに比し急性尿閉のリスクを 57%減少させた。0 ヵ月～6 ヵ月、6 ヵ月～12 ヵ月、12 ヵ月～18 ヵ月および 18 ヵ月～24 ヵ月のいずれの期間においても、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し急性尿閉を発現した被験者が少なかった。



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

Source Data : 5.3.5.3.1 Figure1

図 2.7.6.3-15 急性尿閉の発現率（Kaplan-Meier 法）
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

表 2.7.6.3-157 急性尿閉発現までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	0 ヵ月-6 ヵ月	6 ヵ月-12 ヵ月	12 ヵ月-18 ヵ月	18 ヵ月-24 ヵ月
プラセボ (N=2158)				
イベント数	28	21	21	20
被験者数	2158	2039	1919	1793
0.5mg (N=2167)				
イベント数	19	8	4	8
被験者数	2167	2052	1928	1827
p 値	<0.001			
相対リスク (95%CI)	0.43 (0.29 : 0.62)			
リスク減少率 (95%CI)	57% (38 : 71)			

Source Data : 5.3.5.3.1 Table4
p 値 (vs プラセボ、試験で層別化した Log-rank 検定)
相対リスク (vs プラセボ、試験で層別化した Cox proportional hazards モデル)

投与 24 ヵ月までの急性尿閉の発現率を以下に示す（表 2.7.6.3-158）。急性尿閉の発現率は、プラセボ群で 4.2%（90 例）、本剤 0.5mg 群で 1.8%（39 例）であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意に低かった。

表 2.7.6.3-158 急性尿閉の発現率

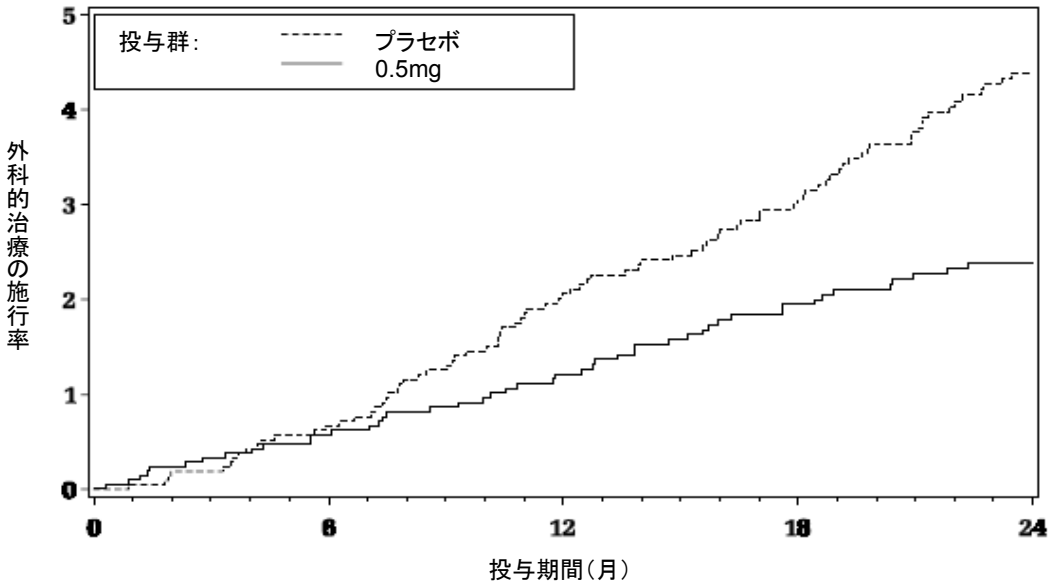
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
急性尿閉の発現例数 (発現率)	90 (4.2%)	39 (1.8%)
p 値	-	<0.001
複数回急性尿閉を発現した被験者数	24 (1.1%)	6 (<1%)
2 回	19 (<1%)	5 (<1%)
3 回	5 (<1%)	0
4 回以上	0	1 (<1%)

Source Data : 5.3.5.3.1 Table5
p 値 (vs プラセボ、試験で層別化した Mantel-Haenszel 検定)

前立腺肥大症に関連した外科的治療

24 ヵ月の投与期間中に施行された前立腺肥大症に関連した外科的治療について以下に示す（図 2.7.6.3-16、表 2.7.6.3-159）。24 ヵ月の投与期間を通して、本剤 0.5mg はプラセボに比し前立腺肥大症に関連した外科的治療のリスクを 48%減少させた。6 ヵ月～12 ヵ月、12 ヵ月～18 ヵ月および 18 ヵ月～24 ヵ月のいずれの期間においても、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し外科的治療を施行した被験者が少なかった。



プラセボ				
イベント数 (累積)	13	40	59	89
被験者数	2158	2057	1944	1823
0.5mg				
イベント数 (累積)	12	25	39	47
被験者数	2167	2064	1944	1846

Source Data : 5.3.5.3.1 Figure2

図 2.7.6.3-16 外科的治療の施行率（Kaplan-Meier 法）

：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

表 2.7.6.3-159 外科的治療施行までの期間
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	0 ヵ月-6 ヵ月	6 ヵ月-12 ヵ月	12 ヵ月-18 ヵ月	18 ヵ月-24 ヵ月
プラセボ (N=2158)				
イベント数	13	27	19	30
被験者数	2158	2057	1944	1823
0.5mg (N=2167)				
イベント数	12	13	14	8
被験者数	2167	2064	1944	1846
p 値	<0.001			
相対リスク (95%CI)	0.52 (0.37 : 0.74)			
リスク減少率 (95%CI)	48% (26 : 63)			

Source Data : 5.3.5.3.1 Table7
p 値 (vs プラセボ、試験で層別化した Log-rank 検定)
相対リスク (vs プラセボ、試験で層別化した Cox proportional hazards モデル)

投与 24 ヵ月までの前立腺肥大症に関連した外科的治療の施行率を以下に示す（表 2.7.6.3-160）。外科的治療の施行率は、プラセボ群で 4.1%（89 例）、本剤 0.5mg 群で 2.2%（47 例）であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意に低かった。

表 2.7.6.3-160 外科的治療の施行率
：ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験（ITT）

	プラセボ (N=2158)	0.5mg (N=2167)
外科的治療の施行例数 (施行率)	89 (4.1%)	47 (2.2%)
p 値	-	<0.001
複数回外科的治療を施行した被験者数	0	3 (<1%)
2 回	0	2 (<1%)
3 回	0	1 (<1%)
4 回以上	0	0

Source Data : 5.3.5.3.1 Table8
p 値 (vs プラセボ、試験で層別化した Mantel-Haenszel 検定)

急性尿閉または前立腺肥大症に関連した外科的治療

24 ヵ月の投与期間を通して、本剤 0.5mg 群はプラセボ群に比し急性尿閉または前立腺肥大症に関連した外科的治療のリスクを 49%減少させた。0 ヵ月～6 ヵ月、6 ヵ月～12 ヵ月、12 ヵ月～18 ヵ月および 18 ヵ月～24 ヵ月のいずれの期間においても、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し急性尿閉を発現または外科的治療を施行した被験者が少なかった。

急性尿閉または外科的治療の頻度は、プラセボ群で 6.8%（146 例）、本剤 0.5mg 群で 3.5%（75 例）であり、本剤 0.5mg 群でプラセボ群に比し有意に低かった。

結論

24 ヵ月の投与期間を通して、本剤はプラセボに比し急性尿閉のリスクを有意に減少させた（プラセボ群：4.2%、本剤 0.5mg 群：1.8%、p<0.001、57%のリスク減少）。

24 ヵ月の投与期間を通して、本剤はプラセボに比し前立腺肥大症に関連した外科的治療のリスクを有意に減少させた（プラセボ群：4.1%、本剤 0.5mg 群：2.2%、p<0.001、48%のリスク減少）。

24 ヵ月の投与期間を通して、本剤はプラセボに比し急性尿閉または前立腺肥大症に関連した外科的治療のリスクを有意に減少させた（プラセボ群：6.8%、本剤 0.5mg 群：3.5%、p<0.001、49%のリスク減少）。

2.7.6.3.3.2. ブリッジング報告書

5.3.5.3.4/ref

本報告書は ARI20005 試験と ARIA2001 試験について、類似性の検討結果を記載したものである。

試験方法の概略

ARI20005 試験および ARIA2001 試験の概略はそれぞれ 2.7.6.3.1.1 および 2.7.6.3.1.4 に示した通りである。類似性の検討に関する統計手法について以下に示す。

統計手法：ARI20005 試験および ARIA2001 試験にて実施された各集計に基づいた対応表、用量反応図、推移図および散布図を用いて視覚的に類似性を検討した。また、投与 24 週におけるベースラインからの変化率または変化量に関して、各試験と各用量間の交互作用を一般線形モデルで比較した。なお、有効性の評価には LOCF 解析を用い、薬力学の評価には At Visit 解析を用いた。相関係数の算出および散布図については At Visit 解析を用いた。前立腺容積の変化率について、ARI20005 試験の用量反応図が ARIA2001 試験と視覚的に類似した反応パターンを示した場合、両地域で類似した用量反応性が示されたと判断した。さらに、血清中薬物濃度、血清中 DHT 濃度変化率、有害事象および治験薬と関連のある有害事象の種類およびその発現率などについて ARI20005 試験と ARIA2001 試験の比較結果を総合的に加味し、ブリッジング成立／不成立を判定した。

薬物動態および薬力学

本剤 0.05mg、本剤 0.5mg および本剤 2.5mg を 24 週間反復投与した時の血清中薬物濃度の推移および投与 24 週（定常状態）における用量ごとの血清中薬物濃度は、両試験で類似していた。

血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化率の推移についても、両試験で類似していた。血清中 DHT 濃度の低下は、いずれの試験においても本剤 0.05mg の投与では最大反応に達せず、本剤 0.5mg 以上の投与によりプラトー（約－90%）に達すると考えられた。これらの反応パターンは両試験で同様であった。

投与 24 週（定常状態）における血清中薬物濃度と血清中 DHT 濃度の減少率の分布は、両試験で類似していた。本剤の薬物動態特性は非線型であり、被験者間の血清中薬物濃度のばらつきは大きいものの、本剤 0.5mg 以上の投与で得られる血清中薬物濃度レベルにより DHT はほぼ完全に抑制されることが示された。

以上より、血清中薬物濃度、血清中 DHT 濃度の減少率およびそれぞれの関係について、日本人と欧米人で類似性が認められた。

有効性

投与 24 週における前立腺容積の減少は、いずれの試験においても本剤 0.05mg の投与では最大反応に達せず、本剤 0.5mg 以上の投与によりプラトー（約－25%）に達すると考えられ

た。これらの反応パターンは両試験で同様であった。なお、ARI20005 試験において、塩酸タムスロシン使用別のいずれの部分集団においても、前立腺容積の減少は同様に認められたことから、塩酸タムスロシンに関する試験デザインの相違は、前立腺容積の比較に大きな影響を与えないと考えられた。

以上より、前立腺容積の変化率について、両地域で類似した用量反応性が認められ、本剤 0.5mg の投与により日本人と欧米人で同程度の前立腺の縮小が認められることが示された。

安全性

有害事象の発現率は両試験で同程度であった。発現事象の種類および発現率も概して同様であった。なお、ARI20005 試験について、塩酸タムスロシン使用別のいずれの部分集団においても有害事象の種類および発現率は同様であったことから、塩酸タムスロシンに関する試験デザインの相違は、有害事象の比較に大きな影響を与えないと考えられた。

治験薬と関連のある有害事象について、いずれの試験においても性機能系事象（勃起不全およびリビドー減退）の発現率がプラセボ群に比し本剤群で概してやや高かった。個々の事象の発現率は ARI20005 試験でやや低かったものの、発現事象の種類は概して同様であった。

以上より、有害事象および治験薬と関連のある有害事象の種類および発現率について、日本人と欧米人で大きな相違は認められないと考えられた。

結論

ARI20005 試験と ARIA2001 試験成績を比較した結果、血清中薬物濃度、血清中 DHT 濃度の減少、前立腺容積の減少およびそれぞれの関係について、両試験で類似性が認められた。また、有害事象および治験薬と関連のある有害事象の種類および発現率についても両試験で大きな相違は認められなかった。以上より、本邦と海外でブリッジングが成立し、海外第Ⅲ相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験および ARIB3003 試験）で検証された臨床成績を日本人へ外挿できると判断した。

2.7.6.3.4. その他の報告書

2.7.6.3.4.1. 精液パラメータに関する追加報告書（ARIA1009 試験）

5.3.5.4.1

本報告書にシノプシスはないため、結論のみを以下に示す。

結論

対数変換データを用いた追加解析の結果、投与 24 週～28 週における総精子数について、プラセボ群と本剤 0.5mg 群との間に新たに有意差が認められた。しかしながら、ベースラインからの変動は臨床的に重要なもの（>30%）ではなかった。本追加解析により、最初の報告書における全体としての結論は変わらないと考えられた。

2.7.6.3.4.2. PSA 報告書（ARIA3002 試験）

5.3.5.4.2/ref

本報告書は ARIA3002 試験について、PSA に関する成績を記載したものである。

試験方法の概略

ARIA3002 試験の概略は 2.7.6.3.1.6 に示した通りである。PSA に関する統計手法について以下に示す。

統計手法：ARIA3002 試験では、1 年目の AUA-SI の変化率および 2 年目の急性尿閉の発現率に関して有意差を示すために症例数が設定された。したがって、本追加解析のための症例数は計画されておらず、ベースラインおよび 12 ヵ月の血清が検査可能であった 674 例を対象とした（PSA Subset Population）。Total PSA、free PSA および F/T 比について投与群ごとに要約表を作成し、ベースラインからの変化量および変化率も算出した。なお、PSA Subset Population に関するこれらの解析は At Visit 解析のみ実施したため、欠測値のある被験者は PSA Subset Population には含まれない。

PSA

ベースラインにおける total PSA、free PSA および F/T 比（平均値、中央値）はプラセボ群と本剤 0.5mg 群で類似していた。プラセボ群では、ベースラインと投与 12 ヵ月における total PSA、free PSA および F/T 比（平均値、中央値）は同程度であり、これらの変化は小さかった。本剤 0.5mg 群では、投与 12 ヵ月における total PSA および free PSA レベルは約 1/2 に減少した。また、本剤 0.5mg 群における F/T 比（中央値）は、ベースラインで 0.22、投与 12 ヵ月で 0.18 であり、0.03（14.7%）の減少が認められた（表 2.7.6.3-161）。

表 2.7.6.3-161 Total PSA、free PSA および F/T 比のベースラインからの変化率：ARIA3002 試験（PSA Subset Population）

	プラセボ (N=337)		0.5mg (N=337)	
	平均値	中央値	平均値	中央値
Total PSA (ng/mL)				
ベースライン	4.1	3.6	4.4	3.7
投与 12 ヵ月	4.3	3.7	2.2	1.8
変化率 (%)	8.4	4.0	-45.7	-52.5
Free PSA (ng/mL)				
ベースライン	0.9	0.7	0.9	0.8
投与 12 ヵ月	0.9	0.8	0.4	0.3
変化率 (%)	14.0	5.3	-55.5	-61.0
F/T 比				
ベースライン	0.23	0.21	0.23	0.22
投与 12 ヵ月	0.23	0.22	0.20	0.18
変化率 (%)	6.7	2.0	-6.7	-14.7

Source Data : 5.3.5.4.2/ref Table1, 2, 3, 7, 8, 9
At Visit

結論

投与 12 ヵ月において、プラセボ群では total PSA、free PSA および F/T 比の変動は認められなかった。本剤 0.5mg 群では total PSA および free PSA はそれぞれ 52.5%および 61.0%減少した。また、本剤 0.5mg 群で F/T 比は 0.22 から 0.18 に減少したが、この減少は臨床的に意義のあるものではないと考えられた。