

# ザガーロカプセル0.1mg ザガーロカプセル0.5mg に関する資料

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

グラクソ・スミスクライン株式会社

ザガーロカプセル0.1mg

ザガーロカプセル0.5mg

## 製造販売承認申請書添付資料

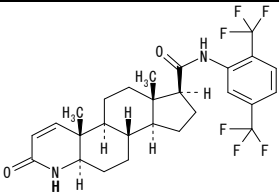
### 第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

グラクソ・スミスクライン株式会社

## 第 1 部の略号等一覧

### 化学名及び構造式

| 名称      | 化学名                                                                                      | 構造式                                                                                |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| デュタステリド | <i>N</i> -[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキソ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスタ-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド |  |

### 略号及び略称

| 略号（略称） | 内容                |
|--------|-------------------|
| 5AR    | 5 $\alpha$ 還元酵素   |
| BPH    | 前立腺肥大症            |
| CI     | 信頼区間              |
| DHT    | ジヒドロテストステロン       |
| PCa    | 前立腺癌              |
| PMDA   | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 |
| PSA    | 血清前立腺特異抗原         |

### 1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

デュタステリドは GlaxoWellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）で開発された  $\Delta^1$ -4-azasteroid 骨格を有する 1 型及び 2 型の 5 $\alpha$  還元酵素（5AR）阻害薬である。デュタステリドはテストステロンをより活性の高いジヒドロテストステロン（DHT）に変換する 1 型及び 2 型 5AR を阻害し、テストステロンから DHT への変換を抑制する。

海外では前立腺肥大症（BPH）を適応症とした臨床開発を 1994 年から開始し、米国では 2001 年 11 月に、欧州では 2002 年 7 月に承認されている。本邦においても 2008 年 7 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2009 年 7 月に BPH の適応で、「アボルブカプセル 0.5 mg」として製造販売承認を取得している。

また、

を行ってきたが、これらの適応症については承認されていない。

更に、男性型脱毛症の発現に 5AR によるテストステロンから DHT への変換が関与すると考えられることから、男性の男性型脱毛症を適応症とするデュタステリドの開発が進められた。本適応について、韓国では 2009 年 7 月に承認を取得している。なお、欧州及び米国では販売戦略上の理由により、男性型脱毛症に対する開発を行わないことが決定された。

#### 1.5.1. 開発の経緯

今回、男性の男性型脱毛症治療薬としてデュタステリド（以下、本剤）を開発するにあたり、男性型脱毛症は BPH とは対象疾患が異なることから、BPH の適応で既承認の 0.5 mg カプセルと識別可能な色違い製剤を別の販売名で申請することを計画した。

##### 1.5.1.1. 品質に関する試験

男性の男性型脱毛症に対しては、0.1 mg カプセル及び 0.5 mg カプセルの 2 製剤を予定し、適応及び含量間について識別性を確保することを目的として、カプセル剤皮の着色剤を変更した。

本剤の品質に関する試験は 2010 年に開始され、現在長期保存試験を継続中である。

##### 1.5.1.2. 臨床試験

男性の男性型脱毛症の治療薬とする本剤の開発は、1997 年に米国で開始された。海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）は、男性型脱毛症の治療における本剤の適切な用量（0.05～2.5 mg/日）及びフィナステリド 5 mg/日をプラセボと比較検討することを目的として米国で実施された 24 週間の第 II 相試験であり、1997 年に開始し、2000 年に終了した。本試験において、男性型脱毛症に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。

ALO106377 試験は、韓国人を対象として本剤 0.5 mg/日、24 週間の有効性及び安全性を評価することを目的としたプラセボ対照第 III 相試験であり、2006 年に開始し、2008 年に終了した。本試験において、韓国人男性における本剤の有効性及び安全性が確認された。

本邦においては、男性型脱毛症の治療薬として本剤を開発するに当たり、第 II/III 相試験に関する治験相談を行い、得られた助言をもとに国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試

験)を立案及び実施した。ARI114263 試験は、本剤の3用量(0.02、0.1及び0.5 mg/日)をフィナステリド1 mg/日及びプラセボと24週間比較することを目的とした国際共同第II/III相試験であり、本邦を含むアジア(台湾、フィリピン、タイ)及びロシア、メキシコ、南米(チリ、ペルー、アルゼンチン)において2010年に開始し、2012年に終了した。

また、本邦において実施された長期投与試験(ARI114264 試験)は、日本人を対象に本剤0.5 mg/日を52週間投与した際の安全性及び忍容性を評価することを目的とした試験で、2013年に開始し、2014年に終了した。

更に、有効成分の含量のみが異なる2つの製剤を承認申請することから、製剤間の生物学的同等性を担保するため、2013年には本剤0.1 mg カプセルと0.5 mg カプセルの生物学的同等性試験(ARI117342 試験)を実施し、2014年に終了した。

#### 1.5.1.3. 開発計画

国内における本剤の開発計画について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)との治験相談を回実施した。

本邦においてデュタステリドの男性の男性型脱毛症を適応症とした開発を行うにあたり、第II相臨床試験と第III相臨床試験を同時に行う第II/III相試験を計画し、相談(年 月 日、受付番号:第1273号)にて第II/III相試験の及びについて相談した。更に、医薬品相談(年 月 日、受付番号:第P1207号)にて、相談の助言及び状況の変化を踏まえて再検討した第II/III相臨床試験の及びについて相談した。

その後、デュタステリドの男性型脱毛症の開発について日本以外の国からの参加も検討することとなったため、医薬品相談の助言を踏まえ第II/III相試験の試験計画を一部変更し、0.1 mg/日以下の低用量群を含むデュタステリドの

とした国際共同第II/III相試験(ARI114263 試験)、並びに1用量での長期投与試験(ARI114264 試験)を計画した。医薬品相談(年 月 日、受付番号:第P1679号)にて、変更後の及びについて相談した。

医薬品相談での助言を踏まえ、ARI114263 試験では組み入れられたの検討も行うこととした。

ARI114264 試験については、ARI114263 試験の結果より臨床推奨用量の情報を得た上で、0.5 mg/日の用量での安全性を確認することを主要な目的として実施することとし、有効性評価も副次目的として検討することとした。

更に、有効成分、効能・効果及び剤形が同一で、有効成分の含量のみが異なる2つの製剤を申請することから、0.1 mg カプセルと0.5 mg カプセルの生物学的同等性について、医薬品相談(年 月 日、受付番号:第P2607号)を実施した。

前述の ARII14263 試験及び ARII14264 試験の試験結果より、日本人男性の男性型脱毛症における本剤の有効性及び安全性が確認された。また、本剤のリスクはベネフィットを上回るものではないと考えられたことから、今般、本邦において「男性における男性型脱毛症」を適応とした医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

開発の経緯図を図 1.5.1-1 に示す。

また、男性型脱毛症の病態及び治療等については、第 2 部での当該内容の記載場所を表 1.5.1-1 に示し、本項における記載を省略する。

**表 1.5.1-1 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部における記載場所**

| 第 1 部（5）に記載する内容         | 第 2 部での記載箇所                                      |
|-------------------------|--------------------------------------------------|
| 男性型脱毛症の病態及び治療           | 2.5.1.2. 疾患の特性                                   |
| 本申請における臨床試験データパッケージ     | 2.5.1.5. 臨床開発プログラム                               |
| 治験相談                    | 2.5.1.6. 規制当局によるガイダンス及び助言                        |
| 本剤の有効性、安全性に基づく有用性に関する記載 | 2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論                          |
| 申請製剤、臨床試験に使用した製剤        | 2.3.P.2. 製剤開発の経緯（ザガーロカプセル 0.1mg 及び 0.5mg、軟カプセル剤） |

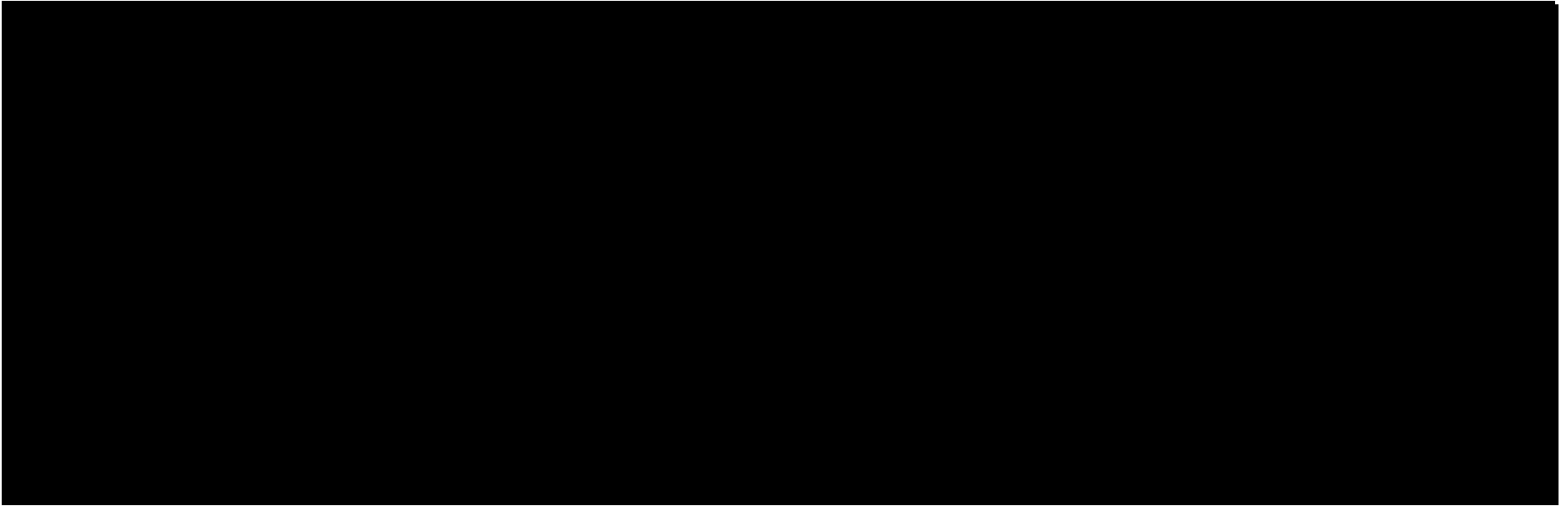


図 1.5.1-1 開発の経緯図

**1.5.2. 海外及び本邦における申請製剤、申請効能以外での開発状況（ 年 月現在）**

**1.5.2.1. 前立腺肥大症に係るデュタステリドとタムスロシン塩酸塩の配合剤の開発**

（ ）、（ ）、（ ）、（ ）において、デュタステリド 0.5 mg とタムスロシン塩酸塩 0.2 mg の配合剤について BPH 治療薬としての開発が進められている。 、 試験（ARI114265 試験） 、 。

なお、欧州では 2010 年 3 月、米国では 2010 年 6 月に、デュタステリド 0.5 mg とタムスロシン塩酸塩 0.4 mg の配合剤が BPH の適応で承認されている。

## 1.6. 外国における使用状況等に関する資料

デュタステリドは、前立腺肥大症治療薬として 2001 年 11 月に米国で最初の承認を取得して以来、AVODART 等の販売名で、欧州を含む世界 100 カ国以上で承認されている（2014 年 9 月現在）。また、男性型脱毛症治療薬として韓国では 2009 年 7 月に追加効能が承認された。台湾では国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）の結果に基づき、NUVANIV の販売名で 年 月に承認申請され、現在審査中である（ 年 月現在）。

韓国における男性型脱毛症の効能に係る承認状況を表 1.6-1 に示す。

また本項では、以下の資料を添付した。

### 1.6.1 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

**表 1.6-1 韓国における男性型脱毛症の効能に係る承認状況（2015 年 6 月現在）**

| 国名 | 販売名     | 剤形・含量                                         | 承認年月日              | 効能・効果及び用法・用量                                                                |
|----|---------|-----------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| 韓国 | AVODART | 剤形：ソフトカプセル<br>含量：1 カプセル中にデュタステリド 0.5mg を含有する。 | 2009 年 7 月<br>23 日 | 効能・効果：成人男性（満 18～50 歳）の男性型脱毛症の治療<br>用法・用量：本剤の推奨用量は 1 日 1 回 1 カプセル（0.5mg）である。 |

Active Name: Dutasteride (Alopecia)

Version Number:

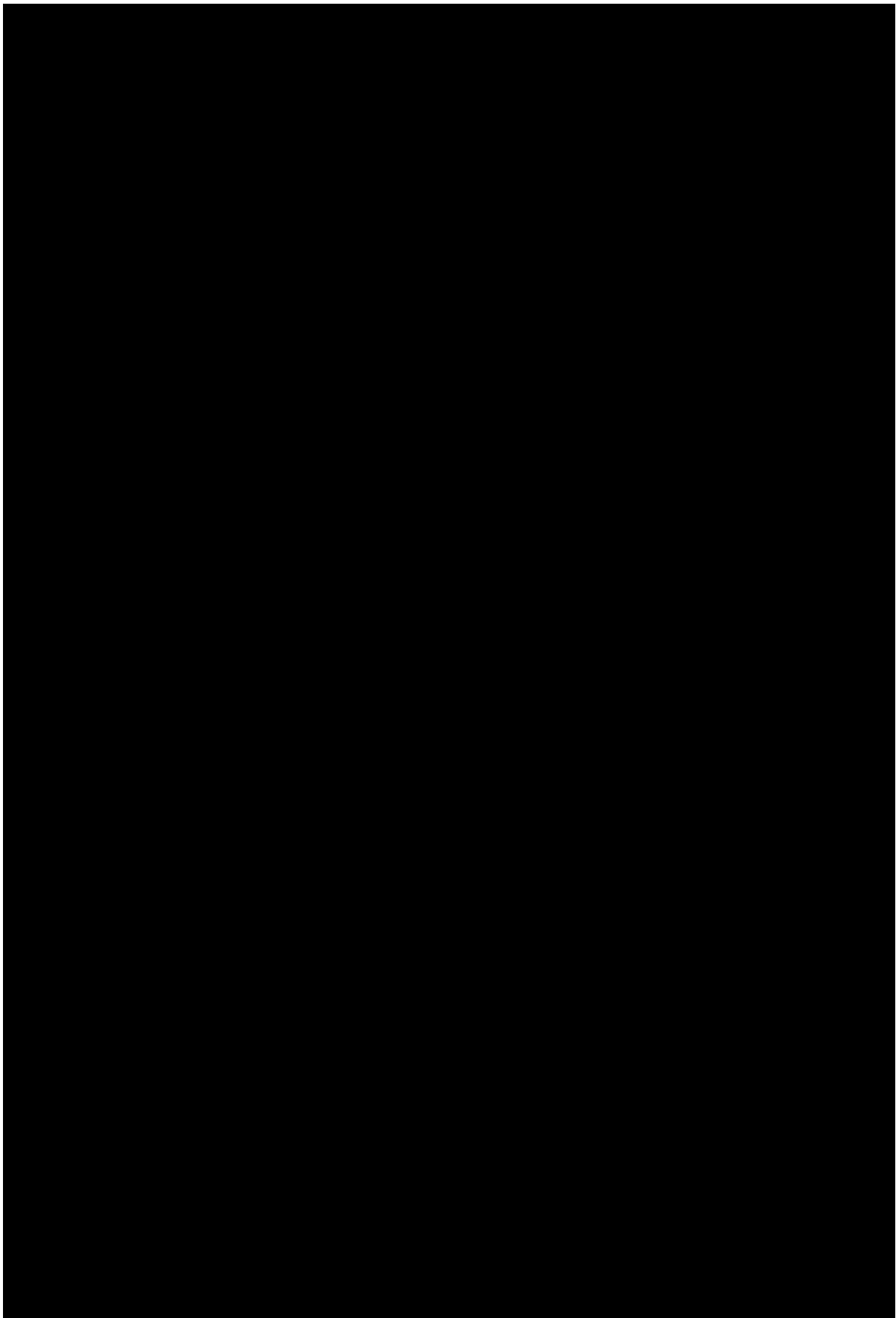
Version Date:



---

## **GLOBAL DATASHEET**

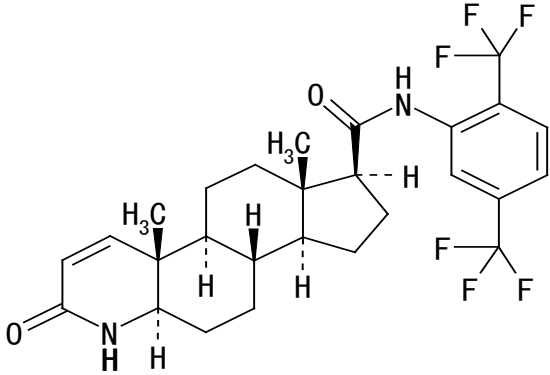
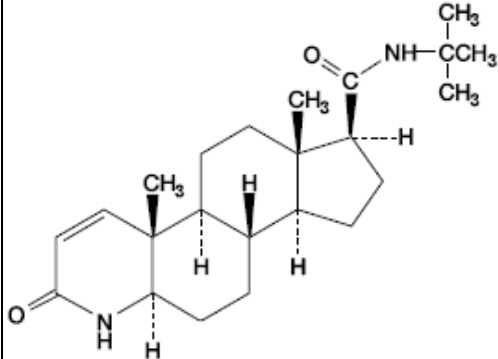
### **Dutasteride (Alopecia)**



### 1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、本剤と同じく  $5\alpha$  還元酵素阻害薬であるフィナステリド（プロペシア錠 0.2mg 及びプロペシア錠 1mg）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品との効能・効果、用法・用量、使用上の注意の比較表

| 一般名              | デュタステリド                                                                           | フィナステリド                                                                             |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名<br>(会社名)     | ザガーロカプセル0.1 mg、ザガーロカプセル0.5 mg<br>(グラクソ・スミスクライン株式会社)                               | プロペシア錠0.2mg、プロペシア錠1mg<br>(MSD株式会社)                                                  |
| 承認年月日            | —                                                                                 | 2005年10月11日                                                                         |
| 再審査年月日<br>再評価年月日 | —                                                                                 | —                                                                                   |
| 規制区分             | —                                                                                 | 劇薬、処方せん医薬品                                                                          |
| 化学構造式            |  |  |
| 剤形及び含量           | 軟カプセル剤<br>1カプセル中のデュタステリド含量：0.1 mg、0.5 mg                                          | フィルムコーティング錠<br>1錠中のフィナステリド含量：0.2mg、1mg                                              |
| 効能・効果            | 男性における男性型脱毛症                                                                      | 男性における男性型脱毛症の進行遅延                                                                   |

| 一般名   | デュタステリド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | フィナステリド                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 効能・効果 | <b>効能・効果に関連する使用上の注意</b><br>(1) 男性における男性型脱毛症のみの適応である。他の脱毛症に対する適応はない。<br>(2) 20歳未満での安全性及び有効性は確立されていない。                                                                                                                                                                                                                     | <b>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</b><br>(1) 男性における男性型脱毛症のみの適応である。他の脱毛症に対する適応はない。<br>(2) 20歳未満での安全性及び有効性は確立されていない。<br>(3) 女性に対する適応はない。〔海外で実施した閉経後女性の男性型脱毛症を対象とした12ヵ月間のプラセボ対照二重盲検比較試験（n＝137）において、フィナステリドの有効性は認められなかった。〕                                                                                                          |
| 用法・用量 | 男性成人には、通常、デュタステリドとして0.1mgを1日1回経口投与する。なお、必要に応じて0.5mgを1日1回経口投与する。<br><b>用法・用量に関連する使用上の注意</b><br>(1) カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合があるので、カプセルは嚙んだり開けたりせずに服用させること。<br>(2) 投与開始後12週間で改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常6ヵ月間の治療が必要である。<br>(3) 本剤を6ヵ月以上投与しても男性型脱毛症の改善がみられない場合には投薬を中止すること。また、6ヵ月以上投与する場合であっても定期的に効果を確認し、継続投与の必要性について検討すること。 | 男性成人には、通常、フィナステリドとして0.2mgを1日1回経口投与する。なお、必要に応じて適宜増量できるが、1日1mgを上限とする。<br><b>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</b><br>3ヵ月の連日投与により効果が発現する場合もあるが、効果が確認できるまで通常6ヵ月の連日投与が必要である。<br>また、効果を持続させるためには継続的に服用すること。<br>なお、増量による効果の増強は、確認されていない。<br>本剤を6ヵ月以上投与しても男性型脱毛症の進行遅延がみられない場合には投薬を中止すること。また、6ヵ月以上投与する場合であっても定期的に効果を確認し、継続投与の必要性について検討すること。 |

| 一般名    | デュタステリド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | フィナステリド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 禁忌     | <p><b>【禁忌】</b>（次の患者には投与しないこと）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤の成分及び他の 5<math>\alpha</math> 還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>(2) 女性〔「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</li> <li>(3) 小児等〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕</li> <li>(4) 重度の肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある（「慎重投与」の項参照）。〕</li> </ul>                                                                                                                         | <p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人〔「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 使用上の注意 | <p><b>1. 慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝され、半減期は約3～5週間である。肝機能障害のある患者に投与した場合の薬物動態は検討されていない（「薬物動態」の項参照）。〕</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」の項参照）。</li> <li>(2) 本剤は、血清前立腺特異抗原（PSA）に影響を与えるので、前立腺癌等の検査に際しては、以下の点に注意すること。また、PSAの検査を受ける際には本剤の服用について検査を行う医師に知らせるよう、患者を指導すること。</li> </ul> | <p><b>1. 慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるが、肝機能障害のある患者に投与した場合の安全性は確認されていない。〕</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>本剤の使用に際しては、患者に次の事項を説明すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤を妊婦に投与すると、本剤の薬理作用（DHT低下作用）により、男子胎児の生殖器官等の正常発育に影響を及ぼすおそれがある。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</li> <li>(2) 本剤を分割・粉砕しないこと。</li> </ul> <p>本剤が粉砕・破損した場合、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人は取扱わないこと。本剤はコーティングされているので、割れたり砕けたりしない限り、通常の取扱</p> |

| 一般名    | デュタステリド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | フィナステリド                                           |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 使用上の注意 | <p>1) PSA値は、前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標である。一般に、PSA値が基準値（通常、4.0ng/mL）以上の場合には、更なる評価が必要となり、前立腺生検の実施を考慮に入れる必要がある。なお、本剤投与中の患者で、本剤投与前のPSA値が基準値未満であっても、前立腺癌の診断を除外しないように注意すること。</p> <p>2) 本剤投与 6 ヶ月以降の PSA 値を新たなベースラインとし、その後は適宜 PSA 値を測定してベースラインからの変動を評価すること。</p> <p>3) デュタステリドは、前立腺肥大症患者に0.5mg/日投与した場合、前立腺癌の存在下であっても、投与6ヵ月後にPSA値を約50%減少させる。したがって、本剤を6ヵ月以上投与している患者のPSA値を評価する際には、測定値を2倍した値を目安として基準値と比較すること。また、PSA値は、本剤投与中止後6ヵ月以内に本剤投与開始前の値に戻る。なお、男性型脱毛症患者においても、臨床試験の結果から、本剤投与によりPSA値が減少すると推測される。</p> <p>4) 本剤投与中におけるPSA値の持続的増加に対しては、前立腺癌の発現や本剤の服薬不遵守を考慮に含め、注意して評価すること。</p> <p>5) 本剤投与中において、free/total PSA比は一定に維持されるので、前立腺癌のスクリーニングの目的で% free PSAを使用する場合には、測定値の調整は不要である。</p> | <p>いにおいて有効成分に接触することはない。〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> |

| 一般名                         | デュタステリド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | フィナステリド               |           |         |                             |                                  |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|---------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 使用上の注意                      | <p><b>3. 相互作用</b></p> <p>本剤は、主としてCYP3A4で代謝される（「薬物動態」の項参照）。</p> <p><b>併用注意</b>（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤<br/>リトナビル等</td><td>これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>CYP3A4による本剤の代謝が阻害される。</td></tr> </tbody> </table> <p><b>4. 副作用</b></p> <p>第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験において、本剤が投与された総症例 557 例（日本人 120 例を含む）中、95 例（17.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全 24 例（4.3%）、リビドー減退 22 例（3.9%）、精液量減少 7 例（1.3%）であった。</p> <p>日本人 120 例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告された症例は 14 例（11.7%）であった。その主なものは、リビドー減退 7 例（5.8%）、勃起不全 6 例（5.0%）、射精障害 2 例（1.7%）であった。（承認時）</p> <p>国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例120例中20例（16.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全13例（10.8%）、リビドー減退10例（8.3%）、射精障害5例（4.2%）であった（承認時）。</p> | 薬剤名等                  | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | CYP3A4 阻害作用を有する薬剤<br>リトナビル等 | これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 | CYP3A4による本剤の代謝が阻害される。 | <p><b>3. 副作用</b></p> <p>48週間の二重盲検比較試験において、安全性評価対象276例中 11 例（4.0%）に14件の副作用（臨床検査値異常変動を含む）が認められた。主な症状はリビドー減退3例（1.1%）、勃起機能不全2例（0.7%）等であった。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p><b>1) 肝機能障害</b>（頻度不明）<sup>注)</sup>：肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注) 自発報告あるいは海外において認められている。</p> |
| 薬剤名等                        | 臨床症状・措置方法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 機序・危険因子               |           |         |                             |                                  |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| CYP3A4 阻害作用を有する薬剤<br>リトナビル等 | これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | CYP3A4による本剤の代謝が阻害される。 |           |         |                             |                                  |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| 一般名    | デュタステリド                                |                                        |                           |                            | フィナステリド                                    |                                                              |                       |                                                   |
|--------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|
| 使用上の注意 | <b>その他の副作用</b>                         |                                        |                           |                            | <b>(2) その他の副作用</b>                         |                                                              |                       |                                                   |
|        |                                        | <b>1%以上</b>                            | <b>1%未満</b>               | <b>頻度不明<sup>注1)</sup></b>  | 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 |                                                              |                       |                                                   |
|        | <b>過敏症</b>                             |                                        | 発疹                        | 蕁麻疹、アレルギー反応、痒痒症、限局性浮腫、血管浮腫 | <b>種類／頻度</b>                               | <b>頻度不明<sup>注1)</sup></b>                                    | <b>1～5%未満</b>         | <b>1%未満</b>                                       |
|        | <b>精神神経系</b>                           |                                        | 頭痛、抑うつ気分                  | 浮動性めまい、味覚異常                | 過敏症                                        | 痒痒症、蕁麻疹、発疹、血管浮腫（口唇、舌、咽喉及び顔面腫脹を含む）                            |                       |                                                   |
|        | <b>生殖系及び乳房障害</b>                       | 性機能不全（リビドー減退、勃起不全、射精障害） <sup>注2)</sup> | 乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感） | 精巣痛、精巣腫脹                   | 生殖器                                        | 睾丸痛、男性不妊症・精液の質低下（精子濃度減少、無精子症、精子運動性低下、精子形態異常等） <sup>注2)</sup> | リビドー減退 <sup>注3)</sup> | 勃起機能不全 <sup>注3)</sup> 、射精障害 <sup>注3)</sup> 、精液量減少 |
|        | <b>皮膚</b>                              |                                        |                           | 脱毛症（主に体毛脱落）、多毛症            | 肝臓                                         | AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇                                |                       |                                                   |
|        | <b>消化器</b>                             |                                        | 腹部不快感                     | 腹痛、下痢                      | その他                                        | 乳房圧痛、乳房肥大、抑うつ症状、めまい                                          |                       |                                                   |
|        | <b>その他</b>                             |                                        |                           | 肝機能異常、倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 注1) 自発報告あるいは海外において認められている。                 |                                                              |                       |                                                   |
|        | 注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 |                                        |                           |                            | 注2) 本剤の投与中止後に、精液の質が正常化又は改善されたとの報告がある。      |                                                              |                       |                                                   |
|        | 注2) 投与中止後も持続したとの報告がある。                 |                                        |                           |                            | 注3) 市販後において、投与中止後も持続したとの報告がある。             |                                                              |                       |                                                   |

| 一般名    | デュタステリド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | フィナステリド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 使用上の注意 | <p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 女性には投与しないこと。〔ラット及びウサギにデュタステリドを経口投与した結果、雄胎児の外生殖器の雌性化がみられ、本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性が示唆された。〕</p> <p>(2) 本剤が乳汁中に移行するかは不明である。</p> <p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>小児等には投与しないこと。〔小児等に対する適応はなく、安全性及び有効性は確立されていない。〕</p> <p><b>7. 過量投与</b></p> <p><b>徴候・症状</b>：健康成人男性にデュタステリドを最大40mg 1日1回7日間投与した臨床試験において、重大な安全性上の問題は認められなかった。また、前立腺肥大症患者にデュタステリド5mgを1日1回6ヵ月間投与した臨床試験で認められた副作用は、デュタステリド0.5mg投与時に認められたものと同様であった。</p> <p><b>処置</b>：デュタステリドに特有の解毒剤はない。過量投与の場合には、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。</p> | <p><b>4. 高齢者への投与</b></p> <p>前立腺肥大症患者を対象にした臨床試験（フィナステリド5mg）では、高齢者と非高齢者において副作用発現率に明らかな差は認められていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。〔高齢者における有効性は確立していない。〕</p> <p><b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。〔本剤がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。〕</p> <p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>小児等に対する適応はない。〔小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。〕</p> <p><b>7. 臨床検査結果に及ぼす影響</b></p> <p>国内で実施した24歳から50歳の男性型脱毛症患者において、血清前立腺特異抗原（PSA）の濃度が約40%低下した。海外臨床試験において、高齢層の前立腺肥大症患者へのフィナステリド投与により血清PSA濃度が約50%低下した。したがって、<b>本剤投与中の男性型脱毛症患者に対し前立腺癌診断の目的で血清PSA濃度を測定する場合は、2倍した値を目安として評価すること。</b></p> |

| 一般名    | デュタステリド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | フィナステリド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 使用上の注意 | <p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p><b>薬剤交付時：</b>PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(1) 海外臨床試験において、18～52歳の健康成人（デュタステリド群：27例、プラセボ群：23例）を対象に、52週間の投与期間及び24週間の投与後追跡期間を通して、デュタステリド0.5mg/日の精液特性に対する影響を評価した。投与52週目における総精子数、精液量及び精子運動率の投与前値からの平均減少率（プラセボ群の投与前値からの変化で調整）は、それぞれ23、26及び18%であり、精子濃度及び精子形態への影響は認められなかった。デュタステリド群における総精子数の投与前値からの平均減少率は、24週間の追跡期間後においても23%のままであった。しかしながら、いずれの評価時期においても、全ての精液パラメータの平均値は正常範囲内であり、事前に規定した臨床的に重要な変動（30%）には至らなかった。また、デュタステリド群の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。デュ</p> | <p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p>(1) <b>調剤及び服用時：</b>本剤を分割・粉砕しないこと。<br/>本剤が粉砕・破損した場合、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人は取扱わないこと。</p> <p>(2) <b>薬剤交付時：</b>PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p>(3) 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。</p> <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(1) 市販後において、本剤を投与された患者で男性乳癌が報告されている。フィナステリド長期投与と男性乳癌の発現との因果関係は不明である。</p> <p>(参考)</p> <p>海外で実施された、3,047例（平均年齢：63歳）の前立腺肥大症患者を対象としたプラセボ及び比較対照薬との4～6年間の臨床試験において、フィナステリド5mg投与群（本剤承認用量の5～25倍用量）で4例の乳癌の報告があったが、フィナステリド非投与群ではみられなかった。一方、別の3,040例（平均年齢：64歳）の前立腺肥大症患者を対象としたプラセボとの4年間の海外臨床試験では、プラセボ投与群において2例の乳癌の報告があったが、フィナステリド5mg投与群ではみられなかった。また、18,882例（平均年齢：63歳）の健康男性を対象としたプラセボとの7年間の海外臨床試験では、フィナステリド5mg</p> |

| 一般名    | デュタステリド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | フィナステリド                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 使用上の注意 | <p>タステリドの精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義をもつかは不明である。</p> <p>(2) アカゲザルの器官形成期にデュタステリドを2010ng/匹/日まで静脈内投与した結果、2010ng/匹/日群（デュタステリドを服用した男性の精液5mLを介して100%吸収されると仮定した場合に、体重50kgの女性が曝露される推定最大曝露量の186倍に相当する）の雌胎児1例に、本薬投与との関連性は不明であるが、卵巣・卵管の不均衡発達が認められた。</p> <p>(3) ラットのがん原性試験において、高用量（臨床用量における曝露量の約141倍）投与時に精巣間細胞腫の増加がみられた。しかしながら、精巣間細胞腫及び過形成の発現に起因するラットの内分泌機構のヒトへの外挿性が低いことから、ヒトに精巣間細胞腫を発現させる危険性は低いと考えられている。なお、マウスのがん原性試験においては、デュタステリドに関連すると考えられる腫瘍の発生は認められなかった。</p> <p>(4) デュタステリドを投与された前立腺肥大症患者で男性乳癌が報告されている。デュタステリドと男性乳癌の発現との関連性は不明である。なお、前立腺肥大症患者を対象とした2～4年間の海外臨床試験（4325例）において3例の乳癌が報告された。このうち、デュタステリドが投与された症例では2例（曝露期間10週間、11ヵ月）、プラセボのみが投与された症例では1例報告されている。国内臨床試験での報告はない。</p> <p>(5) 白人を主体とした50～75歳の男性8231例（生検により前立腺癌が陰性かつPSA値2.5～10.0ng/mL）を対象とした4年間の国際共同試験（日本人57例を含む）において、Modified Gleason Score*8～10の前立腺癌の発現率がプラセボ群（0.5%）に対し</p> | <p>投与群及びプラセボ投与群で各1例ずつ乳癌の報告があった。なお、海外の市販後において、フィナステリド1日5mgを投与された患者で男性乳癌が報告されている。</p> <p>(2) 海外で実施された、18,882例（平均年齢：63歳）の健康男性を対象としたフィナステリド5mg（本剤承認用量の5～25倍用量）又はプラセボを7年間投与する臨床試験において、Modified Gleason Score*8～10の高悪性度前立腺癌の発現率が、プラセボ投与群（1.1%）と比較して、フィナステリド5mg投与群（1.8%）で高かった（相対リスク1.70 [95%信頼区間：1.23-2.34]）との報告がある。</p> <p>*組織学的悪性度の指標</p> <p>(3) 海外臨床試験において、本剤投与により前立腺容積が減少したとの報告がある。</p> <p>(4) アカゲザルの妊娠20日から100日までフィナステリド120ng/kg/dayを毎日静脈内投与した場合でも雌雄胎児に異常所見は認められなかった（アカゲザルへの投与量は、フィナステリド1mgが投与された患者の1回の射精を介して女性が曝露される可能性のあるフィナステリド量の少なくとも750倍に相当する）。〔「薬物動態」の項参照〕</p> |

| 一般名          | デュタステリド                                                                          | フィナステリド         |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 使用上の注意       | デュタステリド群（1.0％）において高かった（相対リスク2.06<br>[95％信頼区間：1.13-3.75] ）との報告がある。<br>＊組織学的悪性度の指標 |                 |
| 参照した<br>添付文書 | —                                                                                | 2014年3月改訂（第13版） |
| 備考           | —                                                                                | 臨床試験における対照薬     |

**1.8. 添付文書（案）**

**1.8.1. 添付文書（案）**

\* 添付文書（案）は審査段階のものであり、  
最新の添付文書を参照すること。

\* 新薬承認情報提供時に記載

規制区分：

5 $\alpha$ 還元酵素1型/2型阻害薬  
男性型脱毛症治療薬

ザガーロ®カプセル 0.1mg

ザガーロ®カプセル 0.5mg

Zagallo® Capsules

デュタステリドカプセル

貯 法：室温保存

（光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること）

使用期限：包装に表示

|      |             |
|------|-------------|
| 承認番号 |             |
| 薬価収載 | 年 月         |
| 販売開始 | 年 月         |
| 国際誕生 | 2001 年 11 月 |

## 【禁 忌】（次の患者には投与しないこと）

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

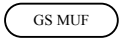
## 【組成・性状】

## 1. 組成

| 販売名                   | ザガーロカプセル<br>0.1 mg                                                                                                         | ザガーロカプセル<br>0.5 mg                                                                                             |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 カプセル中の<br>デュタステリド含量 | 0.1 mg                                                                                                                     | 0.5 mg                                                                                                         |
| 添加物                   | ジブチルヒドロキシ<br>シトルエン、中鎖<br>モノ・ジグリセリ<br>ド、ゼラチン、グ<br>リセリン、濃グリ<br>セリン、酸化チタ<br>ン、黄色三二酸化<br>鉄、三二酸化鉄、<br>中鎖脂肪酸トリグ<br>リセリド、レシチ<br>ン | ジブチルヒドロキシ<br>シトルエン、中鎖<br>モノ・ジグリセリ<br>ド、ゼラチン、グ<br>リセリン、濃グリ<br>セリン、酸化チタ<br>ン、三二酸化鉄、<br>中鎖脂肪酸トリグ<br>リセリド、レシチ<br>ン |

## 2. 性状

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

| 販売名                | 識別<br>コード | 外形                                                                                                                        | 質量     |
|--------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| ザガーロカプセル<br>0.1 mg | GS TFH    | <br>淡橙色<br>全長：約 19.3 mm<br>厚さ：約 6.6 mm | 599 mg |
| ザガーロカプセル<br>0.5 mg | GS MUF    | <br>淡紅色<br>全長：約 19.3 mm<br>厚さ：約 6.6 mm | 599 mg |

## 【効能・効果】

男性における男性型脱毛症

## 効能・効果に関連する使用上の注意

- （1） 男性における男性型脱毛症のみの適応である。他の脱毛症に対する適応はない。
- （2） 20 歳未満での安全性及び有効性は確立されていない。

## 【用法・用量】

男性成人には、通常、デュタステリドとして 0.1mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、必要に応じて 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

## 用法・用量に関連する使用上の注意

- （1） カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合があるので、カプセルは嚙んだり開けたりせずに服用させること。
- （2） 投与開始後 12 週間で改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常 6 ヶ月間の治療が必要である。
- （3） 本剤を 6 ヶ月以上投与しても男性型脱毛症の改善がみられない場合には投薬を中止すること。また、6 ヶ月以上投与する場合であっても定期的に効果を確認し、継続投与の必要性について検討すること。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

## 2. 重要な基本的注意

- （1） 本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」の項参照）。
- （2） 本剤は、血清前立腺特異抗原（PSA）に影響を与えるので、前立腺癌等の検査に際しては、以下の点に注意すること。また、PSA の検査を受ける際には本剤の服用について検査を行う医師に知らせるよう、患者を指導すること。
- （3） PSA 値は、前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標である。一般に、PSA 値が基準値（通常、4.0ng/mL）以上の場合には、更なる評価が必要となり、前立腺生検の実施を考慮に入れる必要がある。なお、本剤投与中の患者で、本剤投与前の PSA 値が基準値未満であっても、前立腺癌の診断を除外しないように注意すること。
- （4） 本剤投与 6 ヶ月以降の PSA 値を新たなベースラインとし、その後は適宜 PSA 値を測定してベースラインからの変動を評価すること。
- （5） デュタステリドは、前立腺肥大症患者に 0.5mg/日投与した場合、前立腺癌の存在下であっても、投与 6 ヶ月後に PSA 値を約 50%減少させる。したがって、本剤を 6 ヶ月以上投与している患者の PSA 値を評価する際には、測定値を 2 倍した値を目安として基準値と比較すること。また、PSA 値は、本剤投与中止後 6 ヶ月以内に本剤投与開始前の値に戻る。なお、男性型脱毛症患者においても、臨床試験の結果から、本剤投与により PSA 値が減少すると推測される。
- （6） 本剤投与中における PSA 値の持続的増加に対しては、前立腺癌の発現や本剤の服薬不遵守を考慮に含め、注意して評価すること。
- （7） 本剤投与中において、free/total PSA 比は一定に維持されるので、前立腺癌のスクリーニングの目的で % free PSA を使用する場合には、測定値の調整は不要である。

### 3. 相互作用

本剤は、主として CYP3A4 で代謝される（「薬物動態」の項参照）。

**併用注意**（併用に注意すること）

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

### 4. 副作用

第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験において、本剤が投与された総症例 557 例（日本人 120 例を含む）中、95 例（17.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全 24 例（4.3%）、リビドー減退 22 例（3.9%）、精液量減少 7 例（1.3%）であった。日本人 120 例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告された症例は 14 例（11.7%）であった。その主なものは、リビドー減退 7 例（5.8%）、勃起不全 6 例（5.0%）、射精障害 2 例（1.7%）であった。（承認時）

国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例 120 例中 20 例（16.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全 13 例（10.8%）、リビドー減退 10 例（8.3%）、射精障害 5 例（4.2%）であった（承認時）。

#### その他の副作用

|           | 1%以上                                   | 1%未満                      | 頻度不明 <sup>注1)</sup>        |
|-----------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| 過敏症       |                                        | 発疹                        | 蕁麻疹、アレルギー反応、痒痒症、限局性浮腫、血管浮腫 |
| 精神神経系     |                                        | 頭痛、抑うつ気分                  | 浮動性めまい、味覚異常                |
| 生殖系及び乳房障害 | 性機能不全（リビドー減退、勃起不全、射精障害） <sup>注2)</sup> | 乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感） | 精巣痛、精巣腫脹                   |
| 皮膚        |                                        |                           | 脱毛症（主に体毛脱落）、多毛症            |
| 消化器       |                                        | 腹部不快感                     | 腹痛、下痢                      |
| その他       |                                        |                           | 肝機能異常、倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 |

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

注 2）投与中止後も持続したとの報告がある。

### 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 女性には投与しないこと。〔ラット及びウサギにデュタステリドを経口投与した結果、雄胎児の外生殖器の雌性化がみられ、本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性が示唆された。〕
- 本剤が乳汁中に移行するかは不明である。

### 6. 小児等への投与

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

### 7. 過量投与

**徴候・症状**：健康成人男性にデュタステリドを最大 40mg 1 日 1 回 7 日間投与した臨床試験において、重大な安全性上の問題は認められなかった。また、前立腺肥大症患者にデュタステリド 5mg を 1 日 1 回 6 ヶ月間投与した臨床試験で認められた副作用は、デュタステリド 0.5mg 投与時に認められたものと同様であった。

**処置**：デュタステリドに特有の解毒剤はない。過量投与の場合には、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。

### 8. 適用上の注意

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

### 9. その他の注意

- 海外臨床試験において、18～52 歳の健康成人（デュタステリド群：27 例、プラセボ群：23 例）を対象に、52 週間の投与期間及び 24 週間の投与後追跡期間を通して、デュタステリド 0.5mg/日の精液特性に対する影響を評価した。投与 52 週目における総精子数、精液量及び精子運動率の投与前値からの平均減少率（プラセボ群の投与前値からの変化で調整）は、それぞれ 23、26 及び 18%であり、精子濃度及び精子形態への影響は認められなかった。デュタステリド群における総精子数の投与前値からの平均減少率は、24 週間の追跡期間後においても 23%のままであった。しかしながら、いずれの評価時期においても、全ての精液パラメータの平均値は正常範囲内であり、事前に規定した臨床的に重要な変動（30%）には至らなかった。また、デュタステリド群の 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。デュタステリドの精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義をもつかは不明である。
- アカゲザルの器官形成期にデュタステリドを 2010ng/匹/日まで静脈内投与した結果、2010ng/匹/日群（デュタステリドを服用した男性の精液 5mL を介して 100%吸収されると仮定した場合に、体重 50kg の女性が曝露される推定最大曝露量の 186 倍に相当する）の雌胎児 1 例に、本薬投与との関連性は不明であるが、卵巣・卵管の不均衡発達が認められた。
- ラットのがん原性試験において、高用量（臨床用量における曝露量の約 141 倍）投与時に精巣間細胞腫の増加がみられた。しかしながら、精巣間細胞腫及び過形成の発現に起因するラットの内分泌機構のヒトへの外挿性が低いことから、ヒトに精巣間細胞腫を発現させる危険性は低いと考えられている。なお、マウスのがん原性試験においては、デュタステリドに関連すると考えられる腫瘍の発生は認められなかった。
- デュタステリドを投与された前立腺肥大症患者で男性乳癌が報告されている。デュタステリドと男性乳癌の発現との関連性は不明である。なお、前立腺肥大症患者を対象とした 2～4 年間の海外臨床試験（4325 例）において 3 例の乳癌が報告された。このうち、デュタステリドが投与された症例では 2 例（曝露期間 10 週間、11 ヶ月）、プラセボのみが投与された症例では 1 例報告されている。国内臨床試験での報告はない。
- 白人を主体とした 50～75 歳の男性 8231 例（生検により前立腺癌が陰性かつ PSA 値 2.5～10.0ng/mL）を対象とした 4 年間の国際共同試験（日本人 57 例を含む）において、Modified Gleason Score\*8～10 の前立腺癌の発現率がプラセボ群（0.5%）に対しデュタステリド群（1.0%）において高かった（相対リスク 2.06 [95%信頼区間：1.13-3.75]）との報告がある<sup>1)～3)</sup>。  
\*組織学的悪性度の指標

#### 【薬物動態】

#### 1. 血中濃度

##### (1) 単回投与試験

健康成人にデュタステリド 0.5mg を単回経口投与したとき、投与後 1.5 時間に最高血清中薬物濃度（C<sub>max</sub> 平均値：3288.5pg/mL）に達し、AUC<sub>0-4</sub> は 52316.9hr・pg/mL（平均値）であった。（外国人データ：図-1 及び表-1）。

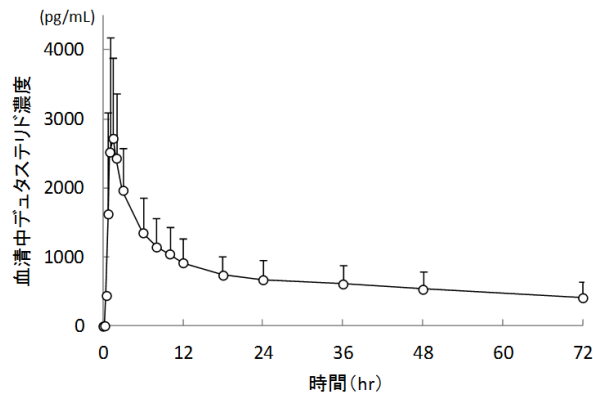


図-1 健康成人にデュタステリド 0.5mg を単回経口投与したときの血清中薬物濃度（外国人データ）（平均値±標準偏差、n=33）

表-1 健康成人にデュタステリド 0.5mg を単回経口投与したときの血清中デュタステリドの薬物動態パラメータ（外国人データ）

| C <sub>max</sub> (pg/mL) | AUC <sub>0-t</sub> (hr·pg/mL) | T <sub>max</sub> (hr) |
|--------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| 3288.5±1160.89           | 52316.9±20525.60              | 1.500 (0.75-6.00)     |

平均値±標準偏差 (n=33)、T<sub>max</sub>：中央値（範囲）

#### (2) 反復投与試験

男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド 0.05～2.5mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与したとき、投与後 24 週の平均血清中薬物濃度は 0.1 及び 0.5mg 投与群でそれぞれ 1.51±0.96 及び 30.69±13.90ng/mL であった。消失は非線形であり、血清中デュタステリド濃度が低い場合、高濃度域と比べて速やかに消失した（図-2）。デュタステリド 0.1 及び 0.5mg を 24 週間反復投与したとき、血清中薬物濃度はそれぞれ最終投与後 12 及び 20 週時で定量下限（0.1ng/mL）未満であった（外国人データ）。前立腺肥大症患者にデュタステリド 0.5mg を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与したとき、投与後 6 ヶ月の血清中薬物濃度は 44.82±17.91ng/mL であった。また、定常状態における t<sub>1/2</sub> は 3.4±1.2 週間であった。

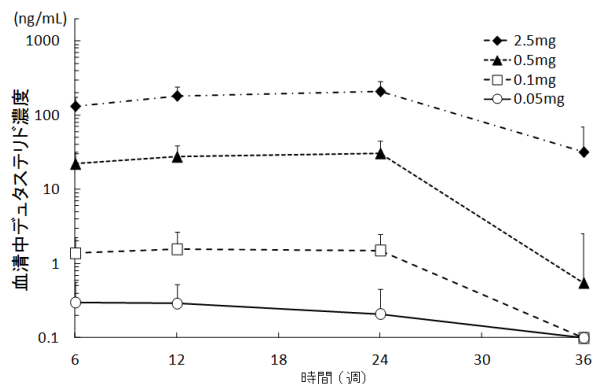


図-2 男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド 0.05～2.5mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与後の血清中薬物濃度（外国人データ）（平均値±標準偏差、n=34～47）

（注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.1mg 又は 0.5mg である。

## 2. 分布

デュタステリドは MRP2 及び OAT1 輸送を阻害しなかった。OAT3、OATPIB1 及び OATPIB3 輸送を阻害し、IC<sub>50</sub> の最小値はそれぞれ 0.5、0.8 及び 20μM であったが、いずれも臨床血清中濃度（約 0.07μM）より高かった。

## 3. 代謝

デュタステリドは主に肝代謝によって消失すると考えられる。

- (1) デュタステリドは CYP3A4/CYP3A5 によって水酸化されたが、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び

2E1 では代謝されなかった（*in vitro* 試験）。

- (2) デュタステリドは CYP1A2、2C9 及び 2D6 活性を阻害しなかったが、CYP2C19 及び 3A4 活性を阻害し、IC<sub>50</sub> は 50μM であった（*in vitro* 試験）。
- (3) デュタステリドは PXR 活性化による CYP3A4 誘導能を示さなかった（*in vitro* 試験）。
- (4) 前立腺肥大症患者にデュタステリド 0.5mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、主な代謝物として 1,2-二水素化体、4'-水酸化体、6-水酸化体が確認された。

## 4. 排泄

デュタステリドは主に代謝物として糞中に排泄される。

- (1) 健康成人にデュタステリド 1～20mg を単回経口投与したとき、投与後 48 時間以内の尿中に未変化体は検出されなかった。（注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.1mg 又は 0.5mg である。
- (2) 健康成人にデュタステリド 0.5mg を 1 日 1 回 6 ヶ月以上反復経口投与したとき、糞中に約 5% の未変化体が排泄され、関連物質（未変化体＋代謝物）として約 42% が回収された。尿中への未変化体の排泄は 0.1% 未満であり、関連物質の排泄も微量であった（外国人のデータ）。

## 5. 高齢者における薬物動態

24～87 歳の健康成人にデュタステリド 5mg を単回経口投与したとき、50～69 歳及び 70 歳以上の年齢群の t<sub>1/2</sub> は 49 歳以下の年齢群に比べて延長し、AUC<sub>0-∞</sub> は約 20% 増加した。なお、この変化は臨床に影響を与えるものではない（外国人のデータ）。

（注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.1mg 又は 0.5mg である。

## 6. 食事の影響

健康成人にデュタステリド 2.5mg を食後単回経口投与したとき、薬物動態パラメータに若干の変化を認め、AUC<sub>0-∞</sub> は空腹時投与の 2573 から 2197ng·hr/mL に減少した。なお、この変化は臨床に影響を与えるものではない。

（注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.1mg 又は 0.5mg である。

## 7. 薬物相互作用

- (1) CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

デュタステリドの酸化的代謝は CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾールによって阻害された（*in vitro* 試験）。CYP3A4 阻害薬とデュタステリドの薬物相互作用試験は実施されていないが、前立腺肥大症患者を対象とした臨床試験での母集団薬物動態解析の結果、ペラパミル塩酸塩又はジルチアゼム塩酸塩との併用により、デュタステリドのクリアランスが低下した（外国人のデータ）。

- (2) 他の薬剤との併用

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

（注）本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.1mg 又は 0.5mg である。

## 8. その他の薬物速度論的パラメータ

- (1) 生物学的利用率

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

- (2) 精液移行

健康成人にデュタステリド 0.5mg を反復経口投与したとき、精液中／血清中薬物濃度比は平均 11.5% であった（外国人のデータ）。

- (3) 蛋白結合率（*in vitro* 試験）

血清蛋白結合率は 99.8% と高く、アルブミン、α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白、コルチコステロイド結合グロブリン及び性ホルモン結合グロブリンに対する結合率は、それぞれ 99.0、96.6、89.2 及び 87.6% であった。蛋白結合は 20～2000ng/mL の範囲で線形であった（限外ろ過法）。

## 【臨床成績】

20 歳から 50 歳の男性の男性型脱毛症患者を対象とした、国際共同試験及び国内臨床試験を実施した。各臨床試験の成績は以下のと

おりであった。なお、51 歳以上の有効性を検討した臨床試験は実施されていない。

- (1) 第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>4)</sup> (国際共同試験)  
 男性の男性型脱毛症患者 (Norwood-Hamilton 分類<sup>5)</sup> のⅢv、Ⅳ又はⅤ：図-3) 917 例 (日本人 200 例を含む) を対象とし、本剤 (0.02、0.1 及び 0.5mg) を 24 週間投与した際のプラセボ及びフィナステリド 1mg に対する有効性及び安全性を検討した。その結果、頭頂部円内 (直径 2.54cm 円中) の毛髪数のベースラインからの変化において、本剤 0.1 及び 0.5mg のプラセボに対する優越性及びフィナステリド 1mg に対する非劣性が検証された (表-2)。



図-3 臨床試験の対象となった脱毛タイプ (Norwood- Hamilton 分類)

表-2 二重盲検比較試験：男性型脱毛症の男性患者に本剤 (0.02、0.1 及び 0.5mg) を投与したときの頭頂部円内 (直径 2.54cm 円中) の毛髪数

|                                                                      | プラセボ<br>(n=181) | デュタステリド                              |                                  |                                  | フィナステリド<br>1mg<br>(n=179) |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
|                                                                      |                 | 0.02mg<br>(n=185)                    | 0.1mg<br>(n=188)                 | 0.5mg<br>(n=184)                 |                           |
| 24 週時                                                                |                 |                                      |                                  |                                  |                           |
| n                                                                    | 148             | 155                                  | 158                              | 150                              | 141                       |
| 変化量<br>(SE)                                                          | -4.9<br>(7.89)  | 17.1<br>(7.74)                       | 63.0<br>(7.67)                   | 89.6<br>(7.87)                   | 56.5<br>(8.12)            |
| プラセボ<br>との差<br>(p 値) <sup>1)</sup>                                   | —               | 22.0<br>(p=0.046)                    | 67.9<br>(p<0.001)                | 94.4<br>(p<0.001)                | 61.4<br>(p<0.001)         |
| フィナステリドとの差<br>[99.165%<br>信頼区間] <sup>2)</sup><br>(p 値) <sup>1)</sup> | —               | -39.4<br>[-66.1, -12.7]<br>(p<0.001) | 6.5<br>[-20.1, 33.1]<br>(p=0.56) | 33.0<br>[6.1, 60.0]<br>(p=0.003) | —                         |

変化量、プラセボとの差及びフィナステリドとの差は、線形モデルに基づく調整済み平均値

- 1) 有意水準は両側 0.0167  
 2) 24 週時における 99.165% の片側信頼区間の下限が、非劣性限界値 -35 より大きい場合非劣性が示せたとした

(注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.1 又は 0.5mg である。

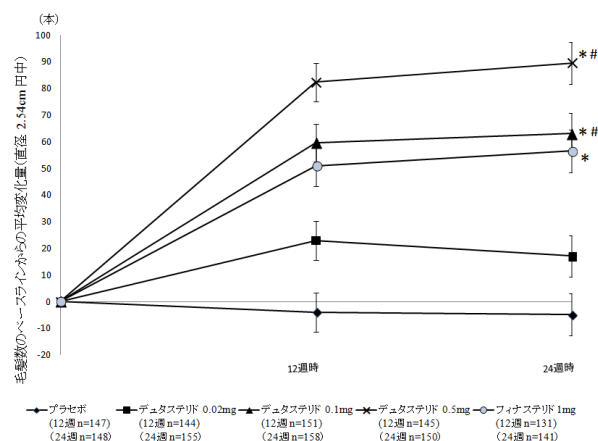


図-4 二重盲検比較試験：本剤 (0.02、0.1 及び 0.5mg) の頭頂部円内 (直径 2.54cm 円中) の毛髪数のベースラインからの変化量の推移

- (2) 長期投与試験 (国内臨床試験)  
 男性の男性型脱毛症患者 (Norwood-Hamilton 分類<sup>5)</sup> のⅢv、Ⅳ又はⅤ：図-3) 120 例を対象とし、本剤 0.5mg を 52 週間投与した際の安全性及び有効性を検討した。その結果、52 週時の頭頂部円内 (直径 2.54cm 円中) の毛髪数のベースラインからの変化量は、68.1 本であり改善が示された。

#### 【薬効薬理】

デュタステリドは、テストステロンをジヒドロテストステロンへ変換する 1 型及び 2 型 5 $\alpha$ 還元酵素を阻害する。ジヒドロテストステロンは男性型脱毛症に関与する主なアンドロゲンである。

- (1) 5 $\alpha$ 還元酵素阻害作用<sup>6)</sup>  
*In vitro* において、ヒト 1 型及び 2 型 5 $\alpha$ 還元酵素を阻害した。  
 (2) 血清中のジヒドロテストステロン濃度低下作用  
 男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与したとき、24 週時の血清中ジヒドロテストステロン濃度はベースラインからそれぞれ 83.6 及び 90.9% 減少した。

表-3 男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を投与したときの血清中ジヒドロテストステロン濃度のベースラインからの変化量

| 評価時点  | プラセボ  | デュタステリド |         |
|-------|-------|---------|---------|
|       |       | 0.1mg   | 0.5mg   |
| 12 週時 | -2.6% | -85.8%  | -91.2%* |
| 24 週時 | -6.2% | -83.6%  | -90.9%* |

調整済み平均値、n=40、\*n=39

(注) 本剤の承認用量は 1 日 1 回 0.1 又は 0.5mg である。

- (3) 頭皮中のジヒドロテストステロン濃度低下作用  
 男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5mg を 1 日 1 回反復経口投与したとき、投与 6 ヶ月のジヒドロテストステロン濃度はベースラインからそれぞれ血清中で 65 及び 90% 減少し、頭皮中で 40 及び 52% 減少した (調整済み平均値)。また、本剤投与による頭皮中ジヒドロテストステロン濃度の低下と発毛作用 (毛髪数のベースラインからの増加量) との間には関連性がみられた (外国人のデータ)。

#### 【有効成分に関する理化学的知見】

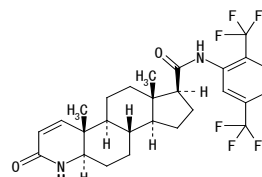
一般名：デュタステリド (Dutasteride)

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

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

分子量：528.53

構造式：



性状：本品は白色～微黄色の粉末である。

融点：242～250℃

分配係数 (logP)：4.9 (1-オクタノール/水系)

#### 【取扱い上の注意】

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

#### 【包装】

ザガーロカプセル 0.1mg：30 カプセル (10 カプセル×3) PTP

ザガーロカプセル 0.5mg：30 カプセル (10 カプセル×3) PTP

#### 【主要文献】

- 1) Andriole GL, et al. : N Engl J Med, 362, 1192-1202 (2010)
- 2) ATheoret MR, et al. : N Engl J Med, 365, 97-99 (2011)
- 3) Akaza H, et al. : Jpn J Clin Oncol, 41, 417-423 (2011)
- 4) Gubelin HW, et al. : J Am Acad Dermatol, 70, 489-98 (2014)
- 5) Norwod O, et al. : South Med J, 68, 1359-1365 (1975)

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

**【資料請求先】**

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00～18:00／土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24 時間受付)

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4－6－1 5

<http://glaxosmithkline.co.jp>

® : 登録商標

## 1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

### 1.8.2.1. 効能・効果

男性における男性型脱毛症

### 1.8.2.2. 設定根拠

男性の男性型脱毛症におけるデュタステリドの有効性は、国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）の成績に基づいて評価した。本試験では、デュタステリド 3 用量（0.02、0.1 及び 0.5 mg）における有効性及び安全性をフィナステリド 1 mg 及びプラセボと比較評価した。

#### 発毛の評価指標である毛髪数に対する効果

男性の男性型脱毛症患者に対する投与 24 週時の毛髪数（直径 30  $\mu\text{m}$  以上）のベースラインからの変化量〔調整済平均値（標準誤差）〕は、プラセボが-4.9（7.89）本、デュタステリド 0.02 mg が 17.1（7.74）本、0.1 mg が 63.0（7.67）本、0.5 mg が 89.6（7.87）本及びフィナステリド 1 mg が 56.5（8.12）本であり、プラセボでは減少したが、デュタステリドでは用量依存的な増加が認められた。更に、投与 24 週時における毛髪数のベースラインからの変化量は、デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg ではプラセボに対する優越性（いずれも  $p<0.001$ ）及びフィナステリド 1 mg に対する非劣性 [99.165%CI の下限：-20.1、6.1（非劣性限界-35）]、更にデュタステリド 0.5 mg においてはフィナステリド 1 mg に対する優越性（ $p=0.003$ ）が検証された。また、外部専門家委員会及び治験責任医師の写真による視覚的な評価においても、デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg ではプラセボと比較して有意に改善し（いずれも  $p<0.001$ ）、更に被験者自身による発毛の変化に関する評価においても有意な改善がみられた（いずれも  $p<0.001$ ）。これらの結果から計測できる毛髪数（直径 30  $\mu\text{m}$  以上）の増加、頭髮全体の視覚的な改善が明らかになったことから発毛効果が確認された。

#### 育毛の評価指標である硬毛数及び毛髪の太さに対する効果

投与 24 週時の硬毛数（直径 60  $\mu\text{m}$  以上の毛髪数）のベースラインからの変化量〔調整済平均値（標準誤差）〕では、プラセボが-17.5（5.13）本、デュタステリド 0.02 mg が-15.7（5.03）本、0.1 mg が 29.4（4.99）本及び 0.5 mg が 46.0（5.11）本であった。また、投与 24 週時の毛髪の太さ（直径 30  $\mu\text{m}$  以上の非軟毛の太さの合計）のベースラインからの変化量〔調整済平均値（標準誤差）〕は、プラセボが-0.9（0.45） $\times 10^3 \mu\text{m}$ 、デュタステリド 0.02 mg が 0.0（0.44） $\times 10^3 \mu\text{m}$ 、0.1 mg が 3.9（0.44） $\times 10^3 \mu\text{m}$  及び 0.5 mg が 5.8（0.45） $\times 10^3 \mu\text{m}$  であり、いずれの評価においても、デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg はプラセボと比べて有意に増加した（いずれも  $p<0.001$ ）。これらの結果から毛髪が太く成長したことによる硬毛数の増加及び毛髪の太さの合計が増加していることから毛髪の成長、つまり育毛効果が確認された。

国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）に組み入れられた日本人男性の男性型脱毛症患者 200 例の部分集団解析においても、投与 24 週時の毛髪数（直径 30  $\mu\text{m}$  以上）のベース

ラインからの変化量〔調整済平均値（標準誤差）〕は、プラセボが-17.3（15.67）本、デュタステリド 0.02 mg が 0.4（15.90）本、0.1 mg が 39.4（15.20）本、0.5 mg が 68.5（16.11）本及びフィナステリド 1 mg が 21.3（15.88）本であり、プラセボでは毛髪数の減少を示したが、デュタステリドでは用量依存的な増加が認められた。日本人部分集団においてもデュタステリドのプラセボに対する優越性を検討した結果、デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg はプラセボに対する優越性（ $p=0.010$ 、 $p<0.001$ ）が示された。外部専門家委員会及び治験責任医師の写真による視覚的な評価においても、デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg はプラセボに比して改善し、更に被験者自身による発毛の変化に関する評価においても改善がみられた。また、投与 24 週時の硬毛数（直径 60  $\mu\text{m}$  以上の毛髪数）のベースラインからの変化量〔調整済平均値（標準誤差）〕では、プラセボが-42.5（9.99）本、デュタステリド 0.02 mg が-34.1（10.11）本、0.1 mg が 19.5（9.61）本及び 0.5 mg が 27.6（10.31）本であり、毛髪の太さ（直径 30  $\mu\text{m}$  以上の非軟毛の太さの合計）のベースラインからの変化量は、プラセボが-2.5（0.91） $\times 10^3 \mu\text{m}$ 、デュタステリド 0.02 mg が-1.3（0.92） $\times 10^3 \mu\text{m}$ 、0.1 mg が 2.2（0.88） $\times 10^3 \mu\text{m}$  及び 0.5 mg が 4.1（0.93） $\times 10^3 \mu\text{m}$  であった。デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg ではいずれにおいても、プラセボと比べて有意な毛髪の太さの増加がみられた（いずれも  $p<0.001$ ）。日本人男性の男性型脱毛症患者の部分集団解析においても、全被験者集団での結果と同様の傾向が確認された。

また、日本人男性の男性型脱毛症患者 120 例を対象としたデュタステリド 0.5 mg を 52 週間投与する国内長期投与試験（ARI114264 試験）では、デュタステリド 0.5 mg における毛髪数、硬毛数及び毛の太さのベースラインからの変化量は、それぞれ 68.1 本、76.9 本及び  $6.5 \times 10^3 \mu\text{m}$  であり、外部専門家委員会の写真による視覚的な評価においても改善を示し、ARI114263 試験の投与 24 週時の結果と同様の傾向が確認され、投与 52 週時においてもデュタステリド 0.5 mg の発毛及び育毛効果が再確認された。

以上より、国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）において男性型脱毛症患者に対するデュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg の発毛及び育毛の効果が確認されたこと、本薬は医療用医薬品として医師の診断のもとで処方されることを勘案し、これらを踏まえた承認申請における審査の結果、効能・効果を「男性における男性型脱毛症」とした。

### 1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

#### 1.8.3.1. 用法・用量

男性成人には、通常、デュタステリドとして 0.1 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、必要に応じて 0.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。

#### 1.8.3.2. 設定根拠

デュタステリドは前立腺肥大症（BPH）を適応として、米国では 2001 年 11 月、欧州では 2002 年 7 月に承認されている。本邦においては 2009 年 7 月に BPH の適応で、「アボルブ カプセル 0.5 mg」として製造販売承認を取得している。また、韓国では BPH に加えて男性の男性型脱毛症の適応についても、2009 年 7 月に 1 日 1 回 0.5 mg の用法・用量にて承認されている。

本邦にて男性の男性型脱毛症の適応を承認申請するにあたり、海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）を参考として計画された、デュタステリドのプラセボに対する優越性及びフィナステリドに対する非劣性を検証することを目的とした ARI114263 試験（国際共同第 II/III 相試験）に参加した。更に日本人に対する長期投与時の安全性の確認を目的とした ARI114264 試験（国内長期投与試験）を行い、これらの成績に基づいて用法・用量の設定を行った。いずれの試験も男性の男性型脱毛症患者を対象とした。

デュタステリドの用法・用量の検討に用いた試験成績を以下に要約する。

#### 海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）

海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）では、デュタステリド 0.05、0.1、0.5 及び 2.5 mg の用量反応性及び安全性を検討した。また、試験実施時、国内外においてフィナステリド 1 mg は承認されていなかったことから、BPH の治療薬として市販されていたフィナステリド 5 mg を対照薬とした。投与 12 及び 24 週時の毛髪数はデュタステリドの用量に依存して増加し、毛髪数のベースラインからの変化量は、投与 12 週時では 0.1、0.5 及び 2.5 mg で、更に投与 24 週時では 0.05 mg を含むすべてのデュタステリド群において、プラセボに対して統計的に有意に増加した。また、デュタステリド 0.5 及び 2.5 mg では、投与 12 及び 24 週時の毛髪数のベースラインからの変化は、フィナステリド 5 mg に対して数値的に大きな増加量がみられた。安全性プロファイルは、デュタステリド群では用量間で類似していた。

#### 国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）

日本を含む 9 カ国で実施した国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）では、デュタステリド 3 用量（0.02、0.1 及び 0.5 mg）の用量反応性を検討するとともに、デュタステリドのプラセボに対する優越性、及びフィナステリドに対する非劣性の検証を行い、更にフィナステリド 1 mg との優越性の検証を行った。

本試験のデュタステリドの用量は、デュタステリド 0.05、0.1、0.5 及び 2.5 mg を用いた ARIA2004 試験に基づいて設定した。この ARIA2004 試験では、デュタステリド 0.1 mg は、フィナステリド 5 mg と同程度の効果を示していたが、その後、フィナステリド 1 及び 5 mg は、血清中ジヒドロステロン（DHT）濃度の低下もしくは頭皮毛髪の成長に関して差が認め

られなかったことから（プロペシア錠 0.2 mg, 同 1 mg 公開申請概要, 2005）、フィナステリド 1 mg が上限の承認用量となっている。これらのことから、デュタステリドの用量として、BPH の適応及び韓国での男性の男性型脱毛症に対する承認用量である 0.5 mg、フィナステリド 1 mg と同程度の効果を有することが推測された 0.1 mg 及び低用量群として一定の有効性が期待できると考えられた 0.02 mg の計 3 用量を選択した。フィナステリドの用量については、上限の承認用量である 1 mg を選択した。

本試験では、917 例がランダム化され、これを全被験者集団としてデュタステリドのプラセボに対する効果及び用量反応性の検討を行い、そのうち日本人集団 200 例においてもプラセボに対する効果及び用量反応性が全被験者集団と同様の傾向を示すことを確認した。

全被験者集団において、投与 24 週時の毛髪数はプラセボではベースラインから減少、デュタステリド 0.02 mg ではベースラインと同程度であった。一方、0.1 及び 0.5 mg ではベースラインからの用量依存的な増加が認められた。この投与 24 週時の毛髪数のベースラインからの変化量は、0.1 及び 0.5 mg ではプラセボに対する優越性（いずれも  $p < 0.001$ ）及びフィナステリド 1 mg に対する非劣性 [99.165%CI の下限: -20.1, 6.1 (非劣性限界-35)]、更にデュタステリド 0.5 mg のフィナステリド 1 mg に対する優越性 ( $p = 0.003$ ) が検証された。日本人部分集団においてもデュタステリドのプラセボに対する優越性を検討した結果、全被験者集団と同様、毛髪数の用量依存的な増加がみられ、毛髪数のベースラインからの変化量は、0.1 及び 0.5 mg ではプラセボに対する優越性 ( $p = 0.010$ ,  $p < 0.001$ ) が確認された。また、デュタステリド 0.5 mg では、毛髪数はフィナステリド 1 mg と比べて増加がみられた。

全被験者集団及び日本人集団とも、デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg では、硬毛数及び毛髪の太さがプラセボに対して有意に増加し ( $p < 0.001$ )、外部専門家委員会、治験責任医師又は被験者自身の写真による視覚的な評価でも、プラセボに対する有意な発毛効果が認められた ( $p < 0.001$ )。血清中 DHT 濃度は用量依存的に減少し、12 及び 24 週時におけるデュタステリド 0.5 mg の血清中 DHT 濃度の減少率はフィナステリド 1 mg の減少率よりも大きく、デュタステリド 0.1 mg とフィナステリド 1 mg の血清中 DHT 濃度の減少率は同程度であった。

デュタステリド 0.02、0.1 及び 0.5 mg を投与した際の安全性プロファイルは、用量間に大きな違いはなく、フィナステリド 1 mg と類似していた。有害事象の大多数は軽度又は中等度の事象であり、いずれもこれまでに報告されている安全性プロファイルと同様であり、臨床問題となる新たな所見は認められなかった。

### 国内長期投与試験 (ARI114264 試験)

ARI114263 試験において有効性及び安全性が確認されたデュタステリドの最高用量である 0.5 mg を 52 週間投与する国内長期投与試験 (ARI114264 試験) を実施した。デュタステリド 0.5 mg を 26 週間投与した時点での毛髪数、硬毛数及び毛髪の太さの合計のベースラインからの変化量、外部専門家委員会の写真による視覚的な評価結果は、ARI114263 試験と同様の結果が得られ、発毛及び育毛が確認された。更に、これらの結果は投与 52 週時においても引き続き改善が認められており、発毛及び育毛効果は 52 週間にわたり維持されたことが

確認された。また、52 週間投与時での安全性プロファイルは、ARI114263 試験と同様であった。

臨床試験結果より、デュタステリド 0.1 mg は既存治療薬で汎用されているフィナステリド 1 mg と同程度の効果であることが示された。このことから、デュタステリド 0.1 mg は男性の男性型脱毛症治療において有効性を示す最小有効用量であると考えられた。更に、デュタステリド 0.5 mg は、既存治療薬及びデュタステリド 0.1 mg と比べてより高い効果が期待できることが示された。安全性プロファイルについては、デュタステリド 0.1 mg と 0.5 mg で有害事象の種類及び発現頻度・程度に大きな違いはなく、用量に依存する有害事象は確認されなかった。

健康成人に類薬のフィナステリド 1 mg を 48 週間投与した際に前立腺容積の減少が報告されている (2.5.3.5.5.)。デュタステリドの前立腺容積に及ぼす臨床的意義は確立されていないものの、BPH 患者への 0.05~0.5 mg 投与で用量依存的な減少が確認されていることから、健康成人でもデュタステリドは前立腺容積に影響を及ぼす可能性があると考えられる。また、デュタステリド 0.1 mg を反復投与したとき、血清中デュタステリド濃度は 0.5 mg 反復投与時の血清中濃度よりも低く、投与を中止又は終了した際には、デュタステリドは 0.5 mg と比較して体外へ速やかに消失すること (2.5.3.3.2.1.) から、残余曝露期間が短くなるということが考えられる。

以上より、国内外の臨床試験から男性の男性型脱毛症患者に対するデュタステリド 0.1 及び 0.5 mg の有効性及び安全性が確認された。毛髪量が少ないこと以外何ら身体的異常所見のみられない健康成人に投与した際の、推測される前立腺容積への影響及び投与中止又は終了した際の残余曝露期間を考慮した結果、最小有効用量である 0.1 mg を標準用量とし、また、より高い効果を期待する患者に対しての治療の選択肢として 0.5 mg を投与できることとした。

これらのことより、「男性成人には、通常、デュタステリドとして 0.1 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、必要に応じて 0.5 mg を 1 日 1 回経口投与する」と設定した。

## 1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                          | 設定根拠                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>【禁忌】</b>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分及び他の 5<math>\alpha</math>還元酵素阻害薬に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 女性〔「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>(3) 小児等〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>(4) 重度の肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがある（「慎重投与」の項参照）。〕</p> | <p>(1)一般的な注意事項として、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者を、また、交叉過敏反応の発現を考慮し、他の 5<math>\alpha</math>還元酵素阻害薬に対する過敏症の既往歴のある患者を設定した。</p> <p>(2)本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性があるため設定した。</p> <p>(3)小児等に対する適応がなく、安全性および有効性が確認されていないため設定した。</p> <p>(4)本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇するおそれがあることおよび国内外の臨床試験において使用経験がないことから設定した。</p> |
| <p><b>効能・効果に関連する使用上の注意</b></p> <p>(1) 男性における男性型脱毛症のみの適応である。他の脱毛症に対する適応はない。</p> <p>(2) 20 歳未満での安全性及び有効性は確立されていない。</p>                                                                                                                                               | <p>(1)本剤の臨床試験成績により有効性、安全性が確認されたのは男性の男性型脱毛症のみであることから設定した。</p> <p>(2) 20 歳未満を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性及び有効性が確立されていないことから設定した。</p>                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>用法・用量に関連する使用上の注意</b></p> <p>(1) カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合があるので、カプセルは噛んだり開けたりせずに服用させること。</p>                                                                                                                                                                     | <p>(1)カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する報告があるため設定した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                        | 設定根拠                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(2) 投与開始後 12 週間で改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常 6 ヶ月間の治療が必要である。</p> <p>(3) 本剤を 6 ヶ月以上投与しても男性型脱毛症の改善がみられない場合には投薬を中止すること。また、6 ヶ月以上投与する場合であっても定期的に効果を確認し、継続投与の必要性について検討すること。</p> | <p>(2)臨床試験成績及び企業中核データシート（CCDS)を参考に、本剤の治療効果を評価するために必要な期間を記載した。</p> <p>(3)本剤を 6 ヶ月以上投与しても効果が認められない場合は漫然と投与を継続せず投薬中止を考慮することが必要であるため設定した。また、6 ヶ月以上投与する場合であっても、定期的に継続投与の必要性を検討することが必要であるため設定した。</p> |
| <p><b>【使用上の注意】</b></p> <p><b>1. 慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝され、半減期は約 3～5 週間である。肝機能障害のある患者に投与した場合の薬物動態は検討されていない（「薬物動態」の項参照）。〕</p>                       | <p>本剤はおもに肝臓で代謝され、半減期が長いため、肝機能障害のある患者に投与する場合には、注意が必要であることから設定した。</p>                                                                                                                            |
| <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」の項参照）。</p>                                        | <p>(1)本剤は女性及び小児は禁忌である（「禁忌」の設定根拠参照。）。また、本剤は経皮吸収されることから設定した。</p>                                                                                                                                 |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 設定根拠                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <p>(2) 本剤は、血清前立腺特異抗原（PSA）に影響を与えるので、前立腺癌等の検査に際しては、以下の点に注意すること。また、PSA の検査を受ける際には本剤の服用について検査を行う医師に知らせるよう、患者を指導すること。</p> <p>1) PSA 値は、前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標である。一般に、PSA 値が基準値（通常、4.0ng/mL）以上の場合には、更なる評価が必要となり、前立腺生検の実施を考慮に入れる必要がある。なお、本剤投与中の患者で、本剤投与前の PSA 値が基準値未満であっても、前立腺癌の診断を除外しないように注意すること。</p> <p>2) 本剤投与 6 ヶ月以降の PSA 値を新たなベースラインとし、その後は適宜 PSA 値を測定してベースラインからの変動を評価すること。</p> <p>3) デュタステリドは、前立腺肥大症患者に 0.5mg/日投与した場合、前立腺癌の存在下であっても、投与 6 ヶ月後に PSA 値を約 50%減少させる。したがって、本剤を 6 ヶ月以上投与している患者の PSA 値を評価する際には、測定値を 2 倍した値を目安として基準値と比較すること。また、PSA 値は、本剤投与中止後 6 ヶ月以内に本剤投与開始前の値に戻る。なお、男性型脱毛症患者においても、臨床試験の結果から、本剤投与により PSA 値が減少すると推測される。</p> <p>4) 本剤投与中における PSA 値の持続的増加に対しては、前立腺癌の発現や本剤の服薬不遵守を考慮に含め、注意して評価すること。</p> <p>5) 本剤投与中において、free/total PSA 比は一定に維持されるので、前立腺癌のスクリーニングの目的で % free PSA を使用する場合には、測定値の調整は不要である。</p> | <p>(2)本剤は、血清前立腺特異抗原(PSA)に影響を与えるため、前立腺癌等の検査に際しての、PSA 値の評価に関する注意を記載した。</p> |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |                        | 設定根拠                       |           |         |                             |                                  |                        |                                                                 |                            |       |  |          |          |                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------|---------|-----------------------------|----------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|-------|--|----------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>3. 相互作用</div> <div>本剤は、主として CYP3A4 で代謝される（「薬物動態」の項参照）。</div> <div>併用注意（併用に注意すること）</div> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤<br/>リトナビル等</td><td>これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td><td>CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                  |                        | 薬剤名等                       | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | CYP3A4 阻害作用を有する薬剤<br>リトナビル等 | これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 | CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。 | <div>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。</div> |                            |       |  |          |          |                                                                                                                        |
| 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 臨床症状・措置方法                        | 機序・危険因子                |                            |           |         |                             |                                  |                        |                                                                 |                            |       |  |          |          |                                                                                                                        |
| CYP3A4 阻害作用を有する薬剤<br>リトナビル等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | これらの薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 | CYP3A4 による本剤の代謝が阻害される。 |                            |           |         |                             |                                  |                        |                                                                 |                            |       |  |          |          |                                                                                                                        |
| <div>4. 副作用</div> <div>第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験において、本剤が投与された総症例 557 例（日本人 120 例を含む）中、95 例（17.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全 24 例（4.3%）、リビドー減退 22 例（3.9%）、精液量減少 7 例（1.3%）であった。日本人 120 例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告された症例は 14 例（11.7%）であった。その主なものは、リビドー減退 7 例（5.8%）、勃起不全 6 例（5.0%）、射精障害 2 例（1.7%）であった。（承認時）</div> <div>国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例 120 例中 20 例（16.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、勃起不全 13 例（10.8%）、リビドー減退 10 例（8.3%）、射精障害 5 例（4.2%）であった（承認時）。</div> <div>その他の副作用</div> <table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明<sup>※1)</sup></th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹</td><td>蕁麻疹、アレルギー反応、掻痒症、限局性浮腫、血管浮腫</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、抑うつ気分</td><td>浮動性めまい、味</td></tr></table> |                                  |                        |                            | 1%以上      | 1%未満    | 頻度不明 <sup>※1)</sup>         | 過敏症                              |                        | 発疹                                                              | 蕁麻疹、アレルギー反応、掻痒症、限局性浮腫、血管浮腫 | 精神神経系 |  | 頭痛、抑うつ気分 | 浮動性めまい、味 | <div>CCDS 及び国内臨床試験の結果に基づき記載した。発現頻度は、国内臨床試験の結果から算出し、海外及び本剤と同じ有効成分のアボルブカプセル（適応：前立腺肥大症）でのみ認められている副作用については頻度不明に分類した。</div> |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1%以上                             | 1%未満                   | 頻度不明 <sup>※1)</sup>        |           |         |                             |                                  |                        |                                                                 |                            |       |  |          |          |                                                                                                                        |
| 過敏症                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                  | 発疹                     | 蕁麻疹、アレルギー反応、掻痒症、限局性浮腫、血管浮腫 |           |         |                             |                                  |                        |                                                                 |                            |       |  |          |          |                                                                                                                        |
| 精神神経系                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                  | 頭痛、抑うつ気分               | 浮動性めまい、味                   |           |         |                             |                                  |                        |                                                                 |                            |       |  |          |          |                                                                                                                        |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                 |                                        |                           |                            |     | 設定根拠                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                           |                                        |                           |                            | 覚異常 |                                                                            |
| 生殖系及び乳房障害                                                                                                                                                                 | 性機能不全（リビドー減退、勃起不全、射精障害） <sup>注2)</sup> | 乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感） | 精巣痛、精巣腫脹                   |     |                                                                            |
| 皮膚                                                                                                                                                                        |                                        |                           | 脱毛症（主に体毛脱落）、多毛症            |     |                                                                            |
| 消化器                                                                                                                                                                       |                                        |                           | 腹痛、下痢                      |     |                                                                            |
| その他                                                                                                                                                                       |                                        | 腹部不快感                     | 肝機能異常、倦怠感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 |     |                                                                            |
| <p>注1)自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> <p>注2)投与中止後も持続したとの報告がある。</p>                                                                                                 |                                        |                           |                            |     |                                                                            |
| <b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b><br>(1) 女性には投与しないこと。〔ラット及びウサギにデュタステリドを経口投与した結果、雄胎児の外生殖器の雌性化がみられ、本剤の曝露により血中ジヒドロテストステロンが低下し、男子胎児の外生殖器の発達を阻害する可能性が示唆された。〕<br>(2) 本剤が乳汁中に移行するかは不明である。 |                                        |                           |                            |     | (1)本剤は女性は禁忌としている（「禁忌」の設定根拠参照。）ため設定した。<br>(2)本剤の乳汁中移行に関するデータは得られていないため記載した。 |
| <b>6. 小児等への投与</b><br>小児等には投与しないこと。〔小児等に対する適応はなく、安全性及び有効性は確立されていない。〕                                                                                                       |                                        |                           |                            |     | 本剤は小児は禁忌としている（「禁忌」の設定根拠参照。）ため設定した。                                         |
| <b>7. 過量投与</b>                                                                                                                                                            |                                        |                           |                            |     | CCDS を参考に過量投与時の                                                            |

| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 設定根拠                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>徴候・症状：</b>健康成人男性にデュタステリドを最大 40mg 1 日 1 回 7 日間投与した臨床試験において、重大な安全性上の問題は認められなかった。また、前立腺肥大症患者にデュタステリド 5mg を 1 日 1 回 6 ヶ月間投与した臨床試験で認められた副作用は、デュタステリド 0.5mg 投与時に認められたものと同様であった。</p> <p><b>処置：</b>デュタステリドに特有の解毒剤はない。過量投与の場合には、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>注意を記載した。</p>                                                             |
| <p><b>8. 適用上の注意</b></p> <p><b>薬剤交付時：</b>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>日本製薬団体連合会加盟会社の「自主申し合わせ」に従い記載した。</p>                                      |
| <p><b>9. その他の注意</b></p> <p>(1) 海外臨床試験において、18～52 歳の健康成人（デュタステリド群：27 例、プラセボ群：23 例）を対象に、52 週間の投与期間及び 24 週間の投与後追跡期間を通して、デュタステリド 0.5mg/日の精液特性に対する影響を評価した。投与 52 週目における総精子数、精液量及び精子運動率の投与前値からの平均減少率（プラセボ群の投与前値からの変化で調整）は、それぞれ 23、26 及び 18%であり、精子濃度及び精子形態への影響は認められなかった。デュタステリド群における総精子数の投与前値からの平均減少率は、24 週間の追跡期間後においても 23%のままであった。しかしながら、いずれの評価時期においても、全ての精液パラメータの平均値は正常範囲内であり、事前に規定した臨床的に重要な変動（30%）には至らなかった。また、デュタステリド群の 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。デュタステリドの精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に對しどのような臨床的意義をもつかは不明である。</p> | <p>(1)同一の有効成分であるアボルブカプセルの添付文書及び CCDS を参考に、本剤の健康成人男性の精液特性に対する影響について記載した。</p> |

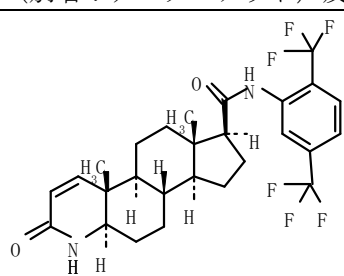
| 使用上の注意（案）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 設定根拠                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(2) アカゲザルの器官形成期にデュタステリドを 2010ng/匹/日まで静脈内投与した結果、2010ng/匹/日群（デュタステリドを服用した男性の精液 5mL を介して 100%吸収されると仮定した場合に、体重 50kg の女性が曝露される推定最大曝露量の 186 倍に相当する）の雌胎児 1 例に、本薬投与との関連性は不明であるが、卵巣・卵管の不均衡発達が認められた。</p> <p>(3) ラットのがん原性試験において、高用量（臨床用量における曝露量の約 141 倍）投与時に精巣間細胞腫の増加がみられた。しかしながら、精巣間細胞腫及び過形成の発現に起因するラットの内分泌機構のヒトへの外挿性が低いことから、ヒトに精巣間細胞腫を発現させる危険性は低いと考えられている。なお、マウスのがん原性試験においては、デュタステリドに関連すると考えられる腫瘍の発生は認められなかった。</p> <p>(4) デュタステリドを投与された前立腺肥大症患者で男性乳癌が報告されている。デュタステリドと男性乳癌の発現との関連性は不明である。なお、前立腺肥大症患者を対象とした 2～4 年間の海外臨床試験（4325 例）において 3 例の乳癌が報告された。このうち、デュタステリドが投与された症例では 2 例（曝露期間 10 週間、11 ヶ月）、プラセボのみが投与された症例では 1 例報告されている。国内臨床試験での報告はない。</p> <p>(5) 白人を主体とした 50～75 歳の男性 8231 例（生検により前立腺癌が陰性かつ PSA 値 2.5～10.0ng/mL）を対象とした 4 年間の国際共同試験（日本人 57 例を含む）において、Modified Gleason Score*8～10 の前立腺癌の発現率がプラセボ群（0.5%）に対しデュタステリド群（1.0%）において高かった（相対リスク 2.06 [95%信頼区間：1.13-3.75]）との報告がある<sup>1)～3)</sup>。</p> <p>*組織学的悪性度の指標</p> | <p>(2)(3)同一の有効成分であるアボルブカプセルの添付文書及び CCDS を参考に、動物試験で得られた知見に基づき記載した。</p> <p>(4)(5)同一の有効成分であるアボルブカプセルの添付文書及び CCDS を参考に、本剤の国内外の臨床試験成績に基づき記載した。</p> |

## **1.9. 一般的名称に係る文書**

本申請は適応追加及び剤形追加に係る申請であることから該当しない。

## 1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

&lt; 現行 &gt;

|              |                                                                                                      |                |      |                                    |                                |                                                                                                                         |                                                                                                                              |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化学名・別名       | N-[2,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-オキシ-4-アザ-5 $\alpha$ -アンドロスタ-1-エン-17 $\beta$ -カルボキサミド (別名：デュタステリド) 及びその製剤 |                |      |                                    |                                |                                                                                                                         |                                                                                                                              |
| 構造式          |                    |                |      |                                    |                                |                                                                                                                         |                                                                                                                              |
| 効能・効果        | 前立腺肥大症                                                                                               |                |      |                                    |                                |                                                                                                                         |                                                                                                                              |
| 用法・用量        | 通常、成人にはデュタステリドとして 1 回 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。                                                         |                |      |                                    |                                |                                                                                                                         |                                                                                                                              |
| 劇薬等の指定       | 劇薬                                                                                                   | 原体及び製剤         |      | 処方せん医薬品                            |                                | 製剤                                                                                                                      |                                                                                                                              |
| 市販名及び有効成分・分量 | 原体：デュタステリド<br>製剤：アボルブカプセル 0.5mg (1 カプセル中デュタステリド 0.5mg 含有)                                            |                |      |                                    |                                |                                                                                                                         |                                                                                                                              |
| 毒性           | 単回投与                                                                                                 | 概略の致死量 (mg/kg) |      |                                    | 経口                             |                                                                                                                         |                                                                                                                              |
|              |                                                                                                      | マウス♂♀          |      |                                    | >2000                          |                                                                                                                         |                                                                                                                              |
|              |                                                                                                      | ラット♂♀          |      |                                    | >1500                          |                                                                                                                         |                                                                                                                              |
|              |                                                                                                      | イヌ♂♀           |      |                                    | >100                           |                                                                                                                         |                                                                                                                              |
|              | 反復投与                                                                                                 | 動物種            | 投与期間 | 投与経路                               | 投与量 (mg/kg/日)                  | 無毒性量                                                                                                                    | 主な所見                                                                                                                         |
|              |                                                                                                      | ラット            | 5 週間 | 経口                                 | ♂: 2, 10, 500<br>♀: 2, 10, 100 | ♂10<br>♀2                                                                                                               | ♂500, ♀100mg/kg/日：円背位, 被毛汚染<br>♂500, ♀ $\geq$ 10mg/kg/日：体重増加量・摂餌量低値<br>$\geq$ 2mg/kg/日：精囊・前立腺萎縮, 卵巣・子宮重量低値, 黄体数減少, 発情間期動物数増加 |
|              | ラット                                                                                                  | 26 週間          | 経口   | ♂: 10, 50, 500<br>♀: 2.5, 12.5, 30 | ♂50<br>♀30                     | ♂500mg/kg/日：活動性低下, 消瘦, 切迫屠殺, 体重増加量低値<br>♂ $\geq$ 10mg/kg/日：精巣上体重量低値, 精囊・前立腺萎縮<br>♀ $\geq$ 12.5mg/kg/日：子宮重量低値, 発情間期動物数増加 |                                                                                                                              |
|              | イヌ                                                                                                   | 26 週間          | 経口   | 0.5, 5, 50                         | 5                              | 50mg/kg/日：重篤な一般状態の変化 (前肢震え・伸展, 正向反射消失), 切迫屠殺<br>50mg/kg/日：精巣上体上皮空胞化, 甲状腺 C 細胞過形成<br>$\geq$ 0.5mg/kg/日：前立腺萎縮             |                                                                                                                              |

(続く)

|     |                                                                                   |                                                   |                                                                                                                                       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 毒性  | イヌ 53 週間 経口 0.5, 3, 50/10 (投与 43 日より 10)                                          | 3                                                 | 50/10mg/kg/日：重篤な一般状態の変化（協調運動失調，振戦，痙攣），切迫屠殺<br>≥3mg/kg/日：卵巢重量低値<br>≥0.5mg/kg/日：前立腺・精巣上体萎縮，子宮内膜過形成，乳腺発達，下垂体前葉色素嫌性細胞肥大，甲状腺重量高値・濾胞上皮細胞空胞化 |
| 副作用 | 副作用発現率（臨床検査値異常変動を含む）<br><br>副作用の種類<br>勃起不全<br>リビドー減退<br>乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感） | 44／403<br><br>= 10.9%<br><br>例数<br>13<br>7<br>6 等 |                                                                                                                                       |
| 会社  | グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤：輸入                                                            |                                                   |                                                                                                                                       |

&lt;追加&gt;

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化学名・別名       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 構造式          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 効能・効果        | 男性における男性型脱毛症                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 用法・用量        | 男性成人には、通常、デュタステリドとして 0.1mg を 1 日 1 回経口投与する。<br>なお、必要に応じて 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 劇薬等の指定       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 市販名及び有効成分・分量 | 原体：デュタステリド<br>製剤：ザガーロカプセル 0.1mg (1 カプセル中デュタステリド 0.1mg 含有)<br>ザガーロカプセル 0.5mg (1 カプセル中デュタステリド 0.5mg 含有)                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 毒性           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 副作用          | <p>第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験 (ARI114263 試験)</p> <p>全体 (日本人含む)</p> <p>副作用発現率：95/557 例=17.1%</p> <p>副作用の種類：勃起不全 24 例<br/>リビドー減退 22 例<br/>精液量減少 7 例<br/>など</p> <p>日本人のみ</p> <p>副作用発現率：14/120 例=11.7%</p> <p>副作用の種類：リビドー減退 7 例<br/>勃起不全 6 例<br/>射精障害 2 例<br/>など</p> <p>国内長期投与試験 (ARI114264 試験)</p> <p>副作用発現率：20/120 例=16.7%</p> <p>副作用の種類：勃起不全 13 例<br/>リビドー減退 10 例<br/>射精障害 5 例<br/>など</p> |
| 会社           | グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤：輸入                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## 1.12. 添付資料一覧

## 1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

| 第3部（品質に関する文書） |                                                        |                 |                 |     |      |           |
|---------------|--------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----|------|-----------|
| 添付資料番号        | タイトル                                                   | 試験実施期間          | 治験依頼者           | 報種類 | 掲載誌  | 評価<br>／参考 |
| 3             | Quality(Zagallo capsule 0.1mg and 0.5mg, soft capsule) | 2010年8月<br>～継続中 | GlaxoSmithKline | 海外  | 社内資料 | 評価        |

| 第5部（臨床試験報告書）    |                                                                                                                                                                                       |                                     |                   |     |      |           |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-----|------|-----------|
| 添付資料番号          | タイトル                                                                                                                                                                                  | 試験実施期間                              | 治験依頼者             | 報種類 | 掲載誌  | 評価<br>／参考 |
| 5.3.1.2         |                                                                                                                                                                                       |                                     |                   |     |      |           |
| ARI117342       | An Evaluation of the Bioequivalence of five 0.1 mg GI198745/dutasteride Soft Gelatin Capsules Compared to one 0.5 mg GI198745/dutasteride Gelatin Capsules in Healthy Male Volunteers | 2013年9月～<br>2014年1月                 | GlaxoSmithKline   | 海外  | 社内資料 | 評価        |
| 5.3.1.4         |                                                                                                                                                                                       |                                     |                   |     |      |           |
| ARI117342       | Quantitation of Dutasteride and Tamsulosin in Human Serum via HPLC with MS/MS Detection                                                                                               | 01/02/2012                          | ■■■■              | 海外  | 社外資料 | 評価        |
| 42-1033         | Validation of a Method for the Determination of Dutasteride in Human Serum by LC-MS/MS                                                                                                | 2010年11月～<br>2010年12月               | ■■■■              | 海外  | 社内資料 | 評価        |
| 99AVS0057       | Validation of a Semi-Automated Method (RBMT-MET-139.01) to Determine GI198745 in Human or Monkey Serum using 96-Well Protein Precipitation and LC/MS/MS                               | 1999年10月～<br>2000年7月                | GlaxoWellcome Inc | 海外  | 社内資料 | 評価        |
| 5.3.2.2         |                                                                                                                                                                                       |                                     |                   |     |      |           |
| RR2008/00019/01 | Further studies on the in vitro pharmacology of dutasteride (GI198745X)                                                                                                               | 2005年3月～<br>2006年7月<br>(2008年11月改訂) | GlaxoSmithKline   | 海外  | 社内資料 | 評価        |

| 添付資料番号         | タイトル                                                                                                                                                                                                                                                                     | 試験実施期間               | 治験依頼者                              | 報種類 | 掲載誌  | 評価<br>／参考 |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------|-----|------|-----------|
| 5.3.3.5        |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                    |     |      |           |
| ARI114263      | Population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of GI198745 (dutasteride) in male subjects with androgenic alopecia (study ARI114263)                                                                                                            | 2010年10月～<br>2012年2月 | GlaxoSmithKline                    | 海外  | 社内資料 | 評価        |
| 5.3.5.1        |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                    |     |      |           |
| ARIA2004       | A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Clinical Evaluation of GI198745 and Finasteride in Subjects with Male Pattern Baldness                                                                                                                                  | 1997年12月～<br>2000年2月 | GlaxoSmithKline<br>(GlaxoWellcome) | 海外  | 社内資料 | 評価        |
| ARIA2004       | A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Clinical Evaluation of GI198745 and Finasteride in Subjects with Male Pattern Baldness<br>- Addendum                                                                                                                    | 1997年12月～<br>2000年2月 | GlaxoSmithKline<br>(GlaxoWellcome) | 海外  | 社内資料 | 評価        |
| ARI114263      | A Study of the Efficacy and Safety of Multiple Doses of Dutasteride versus Placebo and Finasteride in the Treatment of Male Subjects with Androgenetic Alopecia                                                                                                          | 2010年10月～<br>2012年2月 | GlaxoSmithKline                    | 海外  | 社内資料 | 評価        |
| ARI114263      | A Study of the Efficacy and Safety of Multiple Doses of Dutasteride versus Placebo and Finasteride in the Treatment of Male Subjects with Androgenetic Alopecia<br>- Japanese subgroup analysis                                                                          | 2010年10月～<br>2012年2月 | GlaxoSmithKline                    | 海外  | 社内資料 | 評価        |
| ALO106377      | A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of dutasteride 0.5 mg once daily for 6 months in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia (Norwood-Hamilton Classification Type IIIv, IV, and V) | 2006年12月～<br>2008年1月 | GlaxoSmithKline                    | 海外  | 社内資料 | 参考        |
| 5.3.5.2        |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                    |     |      |           |
| ARI114264      | Study ARI114264: A Long-Term Study of the Safety and Efficacy of Dutasteride in the Treatment of Male Subjects with Androgenetic Alopecia                                                                                                                                | 2013年4月～<br>2014年11月 | グラクソ・スミスクライン株式会社                   | 国内  | 社内資料 | 評価        |
| 5.3.5.4        |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                    |     |      |           |
| —              | Summary Document Analysis for Common Technical Document and Package Insert of Dutasteride Alopecia for Japan submission                                                                                                                                                  | —                    | GlaxoSmithKline                    | 海外  | 社内資料 | 評価        |
| —              | Summary Document Analysis for Common Technical Document and Package Insert of Dutasteride Alopecia for Japan submission_Non-Japanese Analysis (performed on 17 FEB 2015)                                                                                                 | —                    | GlaxoSmithKline                    | 海外  | 社内資料 | 評価        |
| 5.3.6          |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                      |                                    |     |      |           |
| 2014N200319_01 | Periodic Benefit-Risk Evaluation Report /EU Periodic Safety Update Report (20 Nov 2013 to 19 May 2014)                                                                                                                                                                   | 2014年 7月 報告          | GlaxoSmithKline                    | 海外  | 社内資料 | 参考        |

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部 非臨床試験報告書

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
- 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
- 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書