

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。－

# 使用上の注意改訂のお知らせ

2012年9月

グラクソ・スミスクライン株式会社

5 $\alpha$ 還元酵素阻害薬  
前立腺肥大症治療薬

**アボルブ<sup>®</sup>カプセル0.5mg**

(一般名：デュタステリド)

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**アボルブ<sup>®</sup>カプセル0.5mg**の【使用上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

## 1. 改訂内容

項目	内容
副作用	「抑うつ気分」を追加しました。
その他の注意	前立腺癌の発現リスクが高い男性を対象とした国際共同試験において示された悪性度の高い前立腺癌の発現率について記載しました。

■3ページ以降に改訂後の「使用上の注意」全文を記載していますので、ご参照下さい。

また、ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://www.glaxosmithkline.co.jp>)でもご覧になれます。

## 2. 改訂内容および改訂理由

### 2.1 副作用

改訂後（下線部：改訂箇所）				改訂前			
<b>【使用上の注意】</b> <b>4. 副作用</b> （中略） 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				<b>【使用上の注意】</b> <b>4. 副作用</b> （中略） 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			
	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>		1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症		蕁麻疹	アレルギー反応 <sup>注2)</sup> 、 発疹 <sup>注2)</sup> 、痒痒症 <sup>注2)</sup> 、 限局性浮腫 <sup>注2)</sup> 、血管 浮腫 <sup>注2)</sup>	過敏症	(省略)		
精神障害	リビドー減退		抑うつ気分 <sup>注2)</sup>	精神障害			
生殖系及び乳房障害	勃起不全、乳房障害（女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感）	射精障害		生殖系及び乳房障害			
皮膚			脱毛症（主に体毛脱落） <sup>注3)</sup> 、 多毛症 <sup>注3)</sup>	皮膚			
その他	肝機能異常		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	その他			
注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 注2) 海外での頻度：0.01%未満 注3) 海外での頻度：0.1%未満				注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。 注2) 海外での頻度：0.01%未満 注3) 海外での頻度：0.1%未満			

#### <改訂理由>

主に海外において副作用の報告が集積されたことに基づき、「抑うつ気分」を追記致しました。

### 2.2 その他の注意

改訂後（下線部：改訂箇所）	改訂前
<b>【使用上の注意】</b> <b>8. その他の注意</b> (1)～(4) 省略 (5) <u>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%)に対し本剤群(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。</u> <u>*組織学的悪性度の指標</u>	<b>【使用上の注意】</b> <b>8. その他の注意</b> (1)～(4) 省略

#### <改訂理由>

前立腺癌の発現リスクが高い男性を対象とし、前立腺生検で検出される前立腺癌の発現リスク減少に対する本剤の有効性および安全性を評価することを目的とした国際共同試験(REDUCE試験)を実施致しました(日本人57例を含む)<sup>1),2)</sup>。

Modified Gleason Scoreが8～10の前立腺癌の発現率はプラセボ群および本剤群ともに低かったものの、その発現率はプラセボ群と比較して本剤群で高い<sup>3)</sup>との結果が示されましたので、この結果を「その他の注意」の項に記載致しました。

また、REDUCE試験に関する文献を「主要文献」の項に追加致しました。

なお、本剤の効能・効果は「前立腺肥大症」であり、前立腺癌の発現リスク減少に関連する効能・効果については、国内外で承認を取得しておりません。

#### [参考文献]

- 1) Andriole GL, et al. N Engl J Med. 2010; 362(13): 1192-1202
- 2) Akaza H, et al. Jpn J Clin Oncol. 2011; 41(3): 417-423
- 3) Theoret MR, et al. N Engl J Med. 2011; 365(2): 97-99

### 改訂添付文書使用時期

2013年2月以降生産分より使用予定

**【禁忌】**(次の患者には投与しないこと)

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

**効能・効果に関連する使用上の注意**

前立腺が肥大していない患者における有効性及び安全性は確認されていない。[国内臨床試験では前立腺容積30cc以上の患者を対象とした(「臨床成績」の項参照)。]

**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) 投与開始初期に改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常6ヵ月間の治療が必要である。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)

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

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤は経皮吸収されることから、女性や小児はカプセルから漏れた薬剤に触れないこと。漏れた薬剤に触れた場合には、直ちに石鹸と水で洗うこと(「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「小児等への投与」の項参照)。
- (2) 本剤投与前に直腸診や他の前立腺癌の検査を実施すること。また、本剤投与中においても定期的にこれらの検査を実施すること。
- (3) 本剤は、血清前立腺特異抗原(PSA)に影響を与えるので、以下の点に注意すること。
  - 1) PSA値は、前立腺癌のスクリーニングにおける重要な指標である。一般に、PSA値が基準値(通常、4.0ng/mL)以上の場合には、更なる評価が必要となり、前立腺生検の実施を考慮に入れる必要がある。なお、本剤投与中の患者で、本剤投与前のPSA値が基準値未満であっても、前立腺癌の診断を除外しないように注意すること。
  - 2) 本剤は、前立腺癌の存在下であっても、投与6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。なお、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。
  - 3) 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。
  - 4) 本剤投与中において、free/total PSA比は一定に維持されるので、前立腺癌のスクリーニングの目的で% free PSAを使用する場合には、測定値の調整は不要である。

**3. 相互作用**

本剤は、主としてCYP3A4で代謝される(「薬物動態」の項参照)。

**併用注意**(併用に注意すること)

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

**4. 副作用**

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

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症		蕁麻疹	アレルギー反応 <sup>注2)</sup> 、発疹 <sup>注2)</sup> 、掻痒症 <sup>注2)</sup> 、限局性浮腫 <sup>注2)</sup> 、血管浮腫 <sup>注2)</sup>
精神障害	リビドー減退		抑うつ気分 <sup>注2)</sup>
生殖系及び乳房障害	勃起不全、乳房障害(女性化乳房、乳頭痛、乳房痛、乳房不快感)	射精障害	
皮膚			脱毛症(主に体毛脱落) <sup>注3)</sup> 、多毛症 <sup>注3)</sup>
その他	肝機能異常		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) 海外での頻度：0.01%未満

注3) 海外での頻度：0.1%未満

**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**

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

**6. 小児等への投与**

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

**7. 適用上の注意**

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

**8. その他の注意**

- (1) 海外臨床試験において、18～52歳の健康成人(本剤群：27例、プラセボ群：23例)を対象に、52週間の投与期間及び24週間の投与後追跡期間を通して、本剤0.5mg/日の精液特性に対する影響を評価した。投与52週目における総精子数、精液量及び精子運動率の投与前値からの平均減少率(プラセボ群の投与前値からの変化で調整)は、それぞれ23%、26%、18%であり、精子濃度及び精子形態への影響は認められなかった。本剤群における総精子数の投与前値からの平均減少率は、24週間の追跡期間後においても23%のままであった。しかしながら、いずれの評価時期においても、

全ての精液パラメータの平均値は正常範囲内であり、事前に規定した臨床的に重要な変動(30%)には至らなかった。また、本剤群の2例において、投与52週目に投与前値から90%を超える精子数の減少が認められたが、追跡24週目には軽快した。本剤の精液特性に及ぼす影響が、個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義をもつかは不明である。

- (2) アカゲザルの器官形成期にデュタステリドを2010ng/匹/日まで静脈内投与した結果、2010ng/匹/日群(本剤を服用した男性の精液5 mLを介して100%吸収されると仮定した場合に、体重50kgの女性が曝露される推定最大曝露量の186倍に相当する)の雌胎児1例に、本薬投与との関連性は不明であるが、卵巣・卵管の不均衡発達が認められた。
- (3) ラットのがん原性試験において、高用量(臨床用量における曝露量の約141倍)投与時に精巣間細胞腫の増加がみられた。しかしながら、精巣間細胞腫及び過形成の発現に起因するラットの内分泌機構のヒトへの外挿性が低いことから、ヒトに精巣間細胞腫を発現させる危険性は低いと考えられている。なお、マウスのがん原性試験においては、デュタステリドに関連すると考えられる腫瘍の発生は認められなかった。
- (4) デュタステリドと男性乳癌の発現との関連性は不明である。なお、2～4年間の海外臨床試験(4325例)において3例の乳癌が報告された。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。
- (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%)に対し本剤群(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。

\*組織学的悪性度の指標

**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 GSKビル  
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>