

アボルブカプセル 0.5mg
ザガーロカプセル 0.1mg
ザガーロカプセル 0.5mg
に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を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

アボルブカプセル 0.5mg、ザガーロカプセル 0.1mg、ザガーロカプセル 0.5mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①アボルブカプセル0.5mg ②ザガーロカプセル0.1mg ③ザガーロカプセル0.5mg	有効成分	デュタステリド
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	87249
提出年月		平成30年3月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
性機能不全の持続を含む性機能不全（リビドー変化、インポテンス、射精障害）	3	男性乳癌	7	該当なし	
乳房の圧痛及び腫大	4	前立腺癌	8		
肝機能障害、黄疸	5	抑うつ気分	8		
		催奇形性（男子胎児の外性器発達障害）	10		
		精子／精液特性への影響による男性生殖能低下	10		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下での男性における男性型脱毛症に対する有効性	13頁				

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	14
追加の医薬品安全性監視活動	
男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査	14
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査	16

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	
1. 添付文書への記載	17
2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
男性における男性型脱毛症を対象とした患者向け資材の作成と提供	17

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 30 年 3 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区赤坂1丁目8番1号

氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社

代表取締役社長 ポール・リレット 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①2009年7月7日 ②③2015年9月28日	薬効分類	87249
再審査期間	①8年 ②③4年	承認番号	①22100AMX01821000 ②22700AMX01012000 ③22700AMX01013000
国際誕生日	2001年11月20日		
販売名	①アボルブカプセル 0.5mg ②ザガーロカプセル 0.1mg ③ザガーロカプセル 0.5mg		
有効成分	デュタステリド		
含量及び剤型	①1カプセル中にデュタステリド 0.5mg を含むカプセル剤 ②1カプセル中にデュタステリド 0.1mg を含むカプセル剤 ③1カプセル中にデュタステリド 0.5mg を含むカプセル剤		
用法及び用量	①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。 ②③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。		
効能又は効果	①前立腺肥大症 ②③男性における男性型脱毛症		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		

備	考
---	---

変更の履歴
前回提出日： <u>平成 29 年 4 月 14 日</u>
変更内容の概要： 1. <u>事業所移転に伴い、住所及び連絡先を変更。</u>
変更理由： 1. <u>事業所移転に伴い、住所及び連絡先が変更になったため。</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
性機能不全の持続を含む性機能不全（リビドー変化、インポテンス、射精障害）	
重要な特定されたリスクとした理由：	
	<p>性機能不全はデュタステリドの5α還元酵素（5AR）阻害作用によるジヒドロテストステロン濃度低下と関連していると考えられている。</p> <p>また、前立腺肥大症を対象とし、タムスロシンと比較した海外第Ⅲ相臨床試験（ARI40005 試験）において、デュタステリド 0.5 mg 群で性機能不全が高い頻度で認められた（勃起不全関連事象 9.1% 147/1623 例、リビドー減退関連事象 5.4% 88/1623 例、射精不全関連事象 2.5% 40/1623 例）が、重篤症例はなかった。前立腺肥大症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（ARI105326 試験）でもリビドー減退関連事象（プラセボ群 0% 0/184 例、デュタステリド 0.5 mg 群 1% 2/193 例）及び勃起不全関連事象（プラセボ群 1% 2/184 例、デュタステリド 0.5 mg 群 2% 4/193 例）がプラセボと比較してデュタステリド群でやや高い頻度で認められたが、重篤症例は報告されなかった。男性における男性型脱毛症を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（ARI114263 試験）では、プラセボと比較してデュタステリド群でリビドー減退（プラセボ群 1.7% 3/181 例、デュタステリド 0.1 mg 群 6.9% 13/188 例、デュタステリド 0.5 mg 群 4.9% 9/184 例）、勃起不全（プラセボ群 3.9% 7/181 例、デュタステリド 0.1 mg 群 3.7% 7/188 例、デュタステリド 0.5 mg 群 5.4% 10/184 例）及び射精障害（プラセボ群 3.3% 6/181 例、デュタステリド 0.1 mg 群 4.8% 9/188 例、デュタステリド 0.5 mg 群 3.9% 7/184 例）が高い頻度で認められた。男性における男性型脱毛症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（ARI114264 試験）でも、デュタステリド 0.5 mg 群で性機能不全が高い頻度で認められた（リビドー減退 11.7% 14/120 例、勃起不全 11.7% 14/120 例、射精障害 5.0% 6/120 例）。男性における男性型脱毛症を対象とした臨床試験においても重篤症例は報告されなかった。これまで実施した臨床試験全体では、男性における男性型脱毛症患者においては、前立腺肥大症患者等と比較して性機能不全の発現頻度は低く、ほとんどが軽度又は中等度で、治験薬の投与中止例はわずかであった。</p> <p>他の 5AR 阻害薬（フィナステリド）において、薬剤中止後に性機能不全が持続したという報告があり、デュタステリドの前立腺肥大症及び男性における男性型脱毛症を対象とした臨床試験においても、試験期間終了時に性機能不全が回復しない症例がデュタステリド群でみられた。</p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	
【内容】	
● 通常の医薬品安全性監視活動	

	<ul style="list-style-type: none"> 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査（重点調査事項として設定） <p>【選択理由】</p> <p>デュタステリドによる本事象の発現状況については、国内外臨床試験及び市販後において一定の情報が得られているが、男性における男性型脱毛症に対しては、通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査で情報収集を行い、使用実態下での本事象の発現率、重篤性及び転帰について詳細情報を収集し、危険因子等を分析するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項へ記載する。 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 男性における男性型脱毛症を対象とした患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>本事象の発現状況に関する情報並びに使用上の注意に関する情報を医療従事者に対し適切に提供することにより、適正使用の理解を促すことができると考えたため。</p> <p>患者向け資材に関しては、前立腺肥大症患者に対する使用経験から効果及び忍容性は示されており、前立腺肥大症患者に関して更なる情報提供は不要と考える。しかしながら、男性における男性型脱毛症に関しては前立腺肥大症と比較して医療上の重要度は低く、また適応患者が比較的若いことから、性機能不全はより重要なリスクとなる。したがって、デュタステリド服用を開始する前に、患者に対してリスクについて情報を提供する必要があると考えたため。</p>
乳房の圧痛及び腫大	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>乳房の圧痛及び腫大はデュタステリドの5AR阻害作用によるジヒドロテストステロン濃度低下と関連していると考えられる。</p> <p>また、前立腺肥大症を対象とし、タムスロシンと比較した海外第Ⅲ相臨床試験（ARI40005試験）において、デュタステリド0.5 mg群で乳房の圧痛及び腫大が高い頻度で認められた（乳房圧痛関連事象 2.6% 42/1623例、乳房腫大 2.5% 40/1623例）が、重篤症例はなかった。前立腺肥大症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（ARI105326試験）でも、乳房障害関連事象（プラセボ群 <1% 1/184例、デュタステリド0.5 mg群 1% 2/193例）がプラセボと比較してデュタステリド群でやや高い頻度で認められたが、重篤症例は報告されなかった。前立腺肥大症を対象とした24ヵ月評価（ARIA3001試験/ARIA3002試験/ARIB3003試験の24週間投与時の併合解析）においては、女性化乳房の発現頻度は、プラセボ群に比べデュタステリド群で高かった（6ヵ</p>

	<p>月間隔の各期間で被験者の0.5～1.1%）。男性における男性型脱毛症を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（ARI114263 試験）では、プラセボと比較してデュタステリド群で乳房の圧痛及び腫大が高い頻度で認められた（プラセボ群 0% 0/181 例、0.02 mg 群 0.5% 1/185 例、0.1 mg 群 1.1% 2/188 例、0.5 mg 群 0.5% 1/184 例）が、重篤症例はなかった。男性における男性型脱毛症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（ARI114264 試験）では乳房障害は認められなかった。</p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>デュタステリドによる本事象の発現状況については、国内外臨床試験及び市販後において一定の情報が得られているが、男性における男性型脱毛症に対しては、通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項へ記載する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 男性における男性型脱毛症を対象とした患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>本事象の発現状況に関する情報並びに使用上の注意に関する情報を医療従事者に対し適切に提供することにより、適正使用の理解を促すことができると考えたため。</p> <p>患者向け資材に関しては、前立腺肥大症患者に対する使用経験から効果及び忍容性は示されており、前立腺肥大症患者に関して更なる情報提供は不要と考える。しかしながら、男性における男性型脱毛症に関しては前立腺肥大症と比較して医療上の重要度は低く、また適応患者が比較的若いことから、乳房の圧痛及び腫大はより重要なリスクとなる。したがって、デュタステリド服用を開始する前に、患者に対してリスクについて情報を提供する必要があると考えたため。</p>
<p>肝機能障害、黄疸</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>前立腺肥大症患者を対象とした国内臨床試験において、本剤との因果関係がありと判断された肝機能障害関連事象は、「肝機能異常」4/403 例（1.0%）及び「肝機能検査値異常」2/403 例（0.5%）で、いずれも非重篤であった。男性における男性型脱毛症を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相国際共同試験（ARI114263 試験）及び国内臨床試験（ARI114264</p>

試験)において、日本人被験者に肝機能障害関連事象は認められていない。また、非臨床試験では、本剤の臨床曝露量に相当する用量において肝毒性は認められなかった¹⁾。一方、国内製造販売後の自発報告において、前立腺肥大症患者に使用された本剤との関連性が否定できない重篤な「肝機能障害、黄疸」が集積している。このように、本剤のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼし得る事象の発現がヒトにおいて認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

1) アボルブカプセル 0.5mg 公開申請資料概要.(デュタステリド) 2.6 項 平成 21 年 7 月 7 日承認.2009.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査

【選択理由】

前立腺肥大症患者における本剤投与後の本事象の発現状況については、国内外臨床試験及び市販後において一定の情報が得られているが、男性における男性型脱毛症に対しては、通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査で情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。
添付文書の「重大な副作用」の項への記載
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
男性における男性型脱毛症を対象とした患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

本事象の発現状況に関する情報並びに使用上の注意に関する情報を医療従事者に対し適切に提供することにより、適正使用の理解を促すことができたため。

患者向け資材に関しては、前立腺肥大症患者に対する使用経験から効果及び忍容性は示されており、前立腺肥大症患者に関して更なる情報提供は不要と考える。しかしながら、男性における男性型脱毛症に関しては前立腺肥大症と比較して医療上の重要度は低く、また適応患者が比較的若いことから、肝機能障害、黄疸はより重要なリスクとなる。したがって、デュタステリド服用を開始する前に、患者に対してリスクについて情報を提供する必要があると考えたため。

重要な潜在的リスク

男性乳癌

重要な潜在的リスクとした理由：

5AR 阻害薬と女性化乳房との関連性は知られており、女性化乳房が男性乳癌の潜在的リスクであるとの報告もある[Ewertz 2001]。また、他の 5AR 阻害薬（フィナステリド）においても男性乳癌の報告がある。

前立腺肥大症を対象とした 2～4 年間の海外臨床試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験 4325 例）においてデュタステリド群で 2 例の乳癌が報告されており、また市販後においてデュタステリドとの関連性が否定できない男性乳癌が報告されている。本事象が発現した場合、重篤な転帰を辿る可能性が考えられる。なお、男性における男性型脱毛症を対象とした国内外臨床試験では男性乳癌の報告はない。

以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。

Ewertz M, Holmberg L, Tretli S Pedersen B and Kristensen A. Risk factors for male breast cancer. Acta Oncologica 2001; 40 (4): 467-471.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

デュタステリドによる本事象の発現頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項へ記載する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

男性における男性型脱毛症を対象とした患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

本事象の発現状況に関する情報並びに使用上の注意に関する情報を医療従事者に対し適切に提供することにより、適正使用の理解を促すことができると考えたため。

患者向け資材に関しては、前立腺肥大症患者に対する使用経験から効果及び忍容性は示されており、前立腺肥大症患者に関して更なる情報提供は不要と考える。しかしながら、男性における男性型脱毛症に関しては前立腺肥大症と比較して医療上の重要度は低いため、男性乳癌はより重要なリスクとなる。したがって、デュタステリド服用を開始する前に、患者に対してリスクについて情報を提供する必要があると考えたため。

前立腺癌	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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（血清前立腺特異抗原）値 2.5～10.0ng/mL）を対象とした 4 年間の国際共同試験（ARI40006 試験、日本人 57 例を含む）において、Modified Gleason スコア（組織学的悪性度の指標）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。本事象が発現した場合、重篤な転帰を辿ると考えられる。なお、男性における男性型脱毛症を対象とした国内外臨床試験では前立腺癌の報告はない。</p> <p>また、前立腺癌は他の 5AR 阻害薬（フィナステリド）においてもリスクとされている。</p> <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>デュタステリドによる本事象の発現頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項へ記載する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>男性における男性型脱毛症を対象とした患者向け資材の作成と提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>本事象の発現状況に関する情報並びに使用上の注意に関する情報を医療従事者に対し適切に提供することにより、適正使用の理解を促すことができると考えたため。</p> <p>患者向け資材に関しては、前立腺肥大症患者に対する使用経験から効果及び忍容性は示されており、前立腺肥大症患者に関して更なる情報提供は不要と考える。しかしながら、男性における男性型脱毛症に関しては前立腺肥大症と比較して医療上の重要度は低いため、前立腺癌はより重要なリスクとなる。したがって、デュタステリド服用を開始する前に、患者に対してリスクについて情報を提供する必要があると考えたため。</p>
抑うつ気分	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>非臨床試験において、5AR 阻害薬は神経ステロイド代謝又は海馬における神経新生への影響が知られていることから気分変調に関する可能性があり、またデュタステリドは脳血管閉門を通過することが知られている[Paba 2011; Duskova 2009, Belelli 2005]。</p>

前立腺肥大症を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）の併合解析において、プラセボ群と比較して、デュタステリド群でのうつ病性障害（プラセボ群 2% 36/2158 例、デュタステリド群 1% 31/2167 例）、気分障害（プラセボ群 0% 0/2158 例、デュタステリド群<1% 4/2167 例）及び抑うつ気分（プラセボ群 0% 0/2158 例、デュタステリド群<1% 2/2167 例）の有意な発現頻度の増加は認められなかった。男性における男性型脱毛症を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（ARI114263 試験）においては、デュタステリド 0.1 mg 群で 1% 2/188 例（うつ病が 1 例、抑うつ気分及び抑うつ症状が 1 例）、デュタステリド 0.5 mg 群で<1% 1/184 例（うつ病 1 例）が報告されたが、重篤症例はなかった。男性における男性型脱毛症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（ARI114264 試験）ではデュタステリド 0.5 mg 群で 2.5% 3/120 例（抑うつ気分 2 例及び自殺念慮 1 例）が報告されたが、重篤症例はなかった。デュタステリド群と対照群との間で抑うつ気分の発現に違いはみられなかったが、市販後においてもデュタステリドとの関連性が否定できない抑うつ気分の報告がある。

また、他の 5AR 阻害薬（フィナステリド）において、抑うつ気分が発現したとの報告があった。

以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。

Paba S, Frau R, Godar S, et al. Steroid 5 α -Reductase as a Novel Therapeutic Target for Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders. *Curr Pharm Des* 2011, 17, 151-167.

Duskova M, Hill M, Hanus M, et al. Finasteride treatment and neuroactive steroid formation. *Prague Med Rep* 2009; 110 (3):222-230.

Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA_A receptor. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:565-75.

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査

【選択理由】

デュタステリドによる本事象の発現状況については、国内外臨床試験及び市販後において一定の情報が得られているが、男性における男性型脱毛症に対しては、通常の医薬品安全性監視活動に加え、使用成績調査で情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項へ記載する。

【選択理由】

本事象の発現状況に関する情報並びに使用上の注意に関する情報を医療従事者に対し適切に提供することにより、適正使用の理解を促すことができると考えたため。

催奇形性（男子胎児の外性器発達障害）	
重要な潜在的リスクとした理由：	<p>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、雄胎児の外性器の雌性化がみられた。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、男子胎児の外性器の発達を阻害する可能性が示唆された。</p> <p>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、本剤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>妊娠女性への皮膚、精液又は輸血を介して、もしくは妊娠可能な女性への適応外使用によって、胎児がデュタステリドに曝露される可能性がある。妊娠第一期の女性が臨床用量のデュタステリドを服用した場合、男子胎児の外性器発達障害（雌性化）が発現する可能性がある。</p> <p>以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>デュタステリドによる本事象の発現頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」及び「その他の注意」の項へ記載する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 男性における男性型脱毛症を対象とした患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>本事象の発現状況に関する情報並びに使用上の注意に関する情報を医療従事者に対し適切に提供することにより、適正使用の理解を促すことができたため。</p> <p>患者向け資材に関しては、本剤の取り扱いに関する注意を促すことにより、本リスクの最小化を図れると考えたため。</p>

精子／精液特性への影響による男性生殖能低下	
重要な潜在的リスクとした理由：	<p>海外臨床試験（ARIA1009 試験）において、18～52 歳の健康成人（デュタステリド</p>

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じ、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。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持つかは不明である。

以上の理由により、重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

デュタステリドによる本事象の発現頻度は低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の注意」の項へ記載する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

男性における男性型脱毛症を対象とした患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

本事象の発現状況に関する情報並びに使用上の注意に関する情報を医療従事者に対し適切に提供することにより、適正使用の理解を促すことができると考えたため。

患者向け資材に関しては、前立腺肥大症患者に対する使用経験から効果及び忍容性は示されており、前立腺肥大症患者に関して更なる情報提供は不要と考える。しかしながら、男性における男性型脱毛症に関しては前立腺肥大症と比較して医療上の重要度は低く、また適応患者が比較的若いことから、男性生殖能低下はより重要なリスクとなる。したがって、デュタステリド服用を開始する前に、患者に対してリスクについて情報を提供する必要があると考えたため。

重要な不足情報

該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下での男性における男性型脱毛症に対する有効性	
有効性に関する検討事項とした理由：	使用実態下における有効性に関する情報収集を行うため。
有効性に関する調査・試験の名称：	男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：	使用実態下における有効性の検討を目的とし、安全性に関する評価とともに、有効性に関する情報も収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 性機能不全の持続を含む性機能不全（リビドー変化、インポテンス、射精障害）、乳房の圧痛及び腫大、抑うつ気分、肝機能障害、黄疸</p> <p>【目的】 使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集、評価</p> <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は2年11ヵ月（登録期間は1年8ヵ月） 目標症例数：4,000例（登録） 実施方法：中央登録方式にて実施。観察期間は本剤投与開始後1年間。 重点調査事項：性機能不全の持続を含む性機能不全（リビドー変化、インポテンス、射精障害）</p> <p>【実施計画の根拠】 日本人200人を含むARI114263試験（デュタステリド投与症例557例）において、1例に発現した副作用の発現率は0.17%であった。0.1%以上の頻度で発現する副作用を少なくとも1例、95%の確率で検出するためには約3,000例が必要となることから、中止・脱落例を考慮し、登録目標例数を4,000例とした。 なお、日本人200人を含むARI114263試験を参考にデュタステリドにおける性機能異常の出現率を10%と考え、性機能異常について閾値となる発現率を10%とすると、仮に真のリスクが閾値の1.2倍以上存在した場合に閾値10%に対する検出力が90%以上となるよう推定精度を担保した上で製造販売後調査における発現率を確認するためには2,554例の安全性解析対象症例が必要となることから、4,000例の使用成績調査において検討が可能であると考え。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安全性定期報告時：安全性及び有効性情報について包括的な検討を行うため。 ● 再審査申請時：回収された全ての調査票の固定データより得られた集計解析結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>	

- 性機能不全の持続を含む性機能不全（リビドー変化、インポテンス、射精障害）について、本剤の副作用としての発現割合、発現時期が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査

2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査を参照。

4. リスク最小化活動の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 1. 添付文書への記載 2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
男性における男性型脱毛症を対象とした患者向け資材の作成と提供	
【安全性検討事項】	性機能不全の持続を含む性機能不全（リビドー変化、インポテンス、射精障害）、乳房の圧痛及び腫大、精子／精液特性への影響による男性生殖能低下、男性乳癌、前立腺癌、催奇形性（男子胎児の外性器発達障害）、肝機能障害、黄疸
【目的】	デュタステリドのベネフィットリスクについて適切な情報を提供し、患者が確実に理解した上でデュタステリドを使用するため。
【具体的な方法】	<ul style="list-style-type: none">・納入時に医薬情報担当者が医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼する。・企業ホームページに掲載する。
【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】	節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時 デュタステリドのベネフィットリスクが医師及び患者に理解が得られているかを確認するために質問票を用いて調査する。 収集された調査結果を基に、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法改訂、追加の資材作成等を検討する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化活動の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
男性における男性型脱毛症を対象とした市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（平成29年2月8日提出）
男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査	4000例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	再審査申請時

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査	4000例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	再審査申請時

5.3. リスク最小化活動の一覧

通常のリスク最小化活動		
1. 添付文書による情報提供		
2. 患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
男性における男性型脱毛症を対象とした市販直後調査	実施時期：販売開始から6ヵ月間 評価の予定時期：調査終了から2ヵ月以内 報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内	終了
男性における男性型脱毛症を対象とした患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中