

規制区分:

劇薬、
処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋
により使用すること)

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

	0.1mg	0.5mg
承認番号	22700AMX01012	22700AMX01013
薬価収載	薬価基準未収載	
販売開始	2016年6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 α 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0.1mg	ザガーロカプセル0.5mg
1カプセル中のデュタステリド含量	0.1mg	0.5mg
添加物	ジブチルヒドロキシトルエン、中鎖モノ・ジグリセリド、ゼラチン、グリセリン、濃グリセリン、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、レシチン	ジブチルヒドロキシトルエン、中鎖モノ・ジグリセリド、ゼラチン、グリセリン、濃グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄、中鎖脂肪酸トリグリセリド、レシチン

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	識別コード	外形	質量
ザガーロカプセル0.1mg	GSTFH	 淡橙色 全長: 約19.3mm 厚さ: 約6.6mm	599mg
ザガーロカプセル0.5mg	GS MUF	 淡紅色 全長: 約19.3mm 厚さ: 約6.6mm	599mg

【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、カプセルは噛んだり開けたりせず服用させること。
- (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ヵ月間の治療が必要である。
- (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。

【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。
 - 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) 本剤投与6ヵ月以降の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。
- 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。
- 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。
- 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。

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

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)。

(1) 重大な副作用

肝機能障害、黄疸(頻度不明^{注1)}): AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸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。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
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) ^{注2)}	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

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
その他			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

- (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. 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。

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

- (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(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。

- (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。
- (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^{1)～3)}。
*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_{max}平均値: 3288.5pg/mL)に達し、AUC_{0-t}は52316.9hr・pg/mL(平均値)であった。(外国人データ: 図-1及び表-1)。

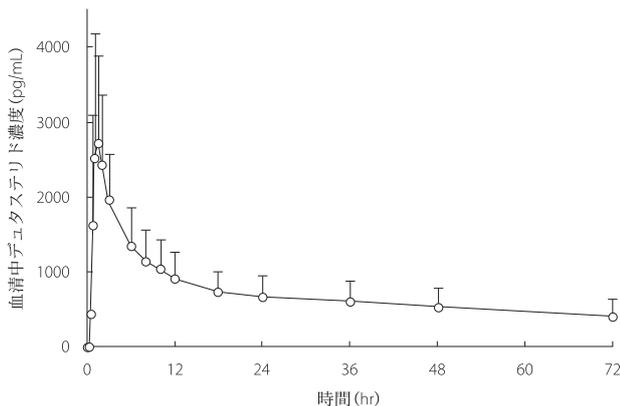


図-1 健康成人にデュタステリド0.5mgを単回経口投与したときの血清中薬物濃度(外国人データ) (平均値+標準偏差, n=33)

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 _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (hr・pg/mL)	T _{max} (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_{max}: 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ヵ月間反復経口投与したとき、投与後6ヵ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_{1/2}は3.4±1.2週間であった。

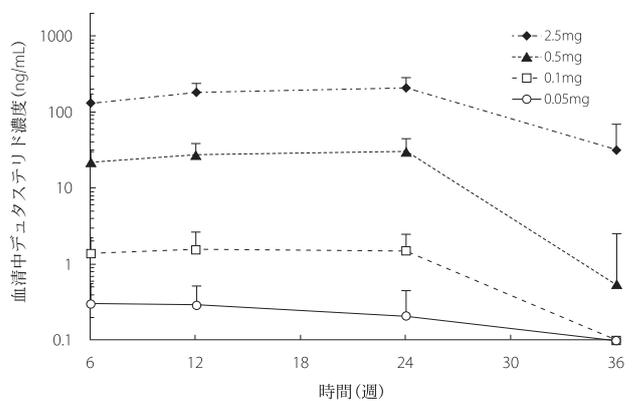


図-2 男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド0.05～2.5mgを1日1回24週間経口投与後の血清中薬物濃度(外国人データ) (平均値+標準偏差, n=34～47)

(注)本剤の承認用量は1日1回0.1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、OATP1B1及びOATP1B3輸送を阻害し、IC₅₀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。

- 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)。
- 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、IC₅₀は50μMであった(*in vitro*試験)。
- 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)。
- 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。

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

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_{1/2}は49歳以下の年齢群に比べて延長し、AUC_{0-∞}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0.1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_{0-∞}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0.1又は0.5mgである。

7. 薬物相互作用

- 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0.1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 1-酸性糖蛋白、コルチコステロイド結合グロブリン及び性ホルモン結合グロブリンに対する結合率は、それぞれ99.0、96.6、89.2及び87.6%であった。蛋白結合は20~2000ng/mL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⁴⁾(国際共同試験)

男性の男性型脱毛症患者(Norwood-Hamilton分類⁵⁾のIII_v、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)。

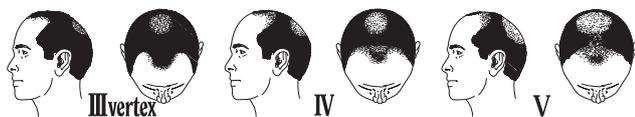


図-3 臨床試験の対象となった脱毛タイプ(Norwood-Hamilton分類)

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

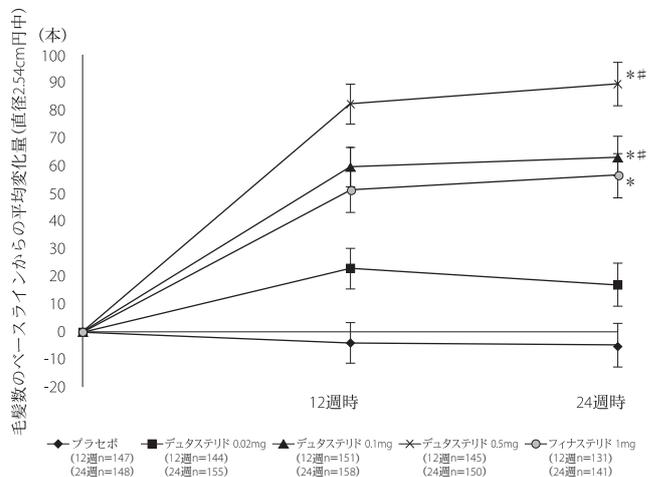
	プラセボ (n=181)	デュタステリド			フィナステリド1mg (n=179)
		0.02mg (n=185)	0.1mg (n=188)	0.5mg (n=184)	
24週時					
n	148	155	158	150	141
変化量(SE)	-4.9 (7.89)	17.1 (7.74)	63.0 (7.67)	89.6 (7.87)	56.5 (8.12)
プラセボとの差(p値) ¹⁾	-	22.0 (p=0.046)	67.9 (p<0.001)	94.4 (p<0.001)	61.4 (p<0.001)
フィナステリドとの差 [99.165% 信頼区間] ²⁾ (p値) ¹⁾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



* プラセボとの優越性

フィナステリド1mgとの非劣性

(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⁵⁾のIII_v、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ドロテストステロンへ変換する1型及び2型5 α 還元酵素を阻害する。ジ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 α 還元酵素阻害作用⁶⁾

In vitroにおいて、ヒト1型及び2型5 α 還元酵素を阻害した。

(2) 血清中のジ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0.5mgを投与したときの血清中ジ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)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】

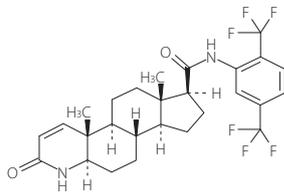
一般名:デュタステリド(Dutasteride)

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

分子式:C₂₇H₃₀F₆N₂O₂

分子量:528.53

構造式：



性状：本品は白色～微黄色の粉末である。

融点：242～250℃

分配係数(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。

【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。

【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) Theoret 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) Norwood OT, 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

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007(9:00～17:45/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**
東京都港区赤坂1-8-1
<http://jp.gsk.com>

®登録商標