

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2部（モジュール2）CTDの概要（サマリー）

#### 2.5. 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

## 臨床に関する概括評価の目次

	頁
2.5. 臨床に関する概括評価 .....	1
2.5.1. 製品開発の根拠.....	1
2.5.1.1. 緒言 .....	1
2.5.1.2. 疾患の特性 .....	1
2.5.1.3. 現在の治療法及びアンメットメディカルニーズ .....	2
2.5.1.4. デュタステリドの特徴.....	3
2.5.1.5. 臨床開発プログラム .....	4
2.5.1.6. 規制当局によるガイダンス及び助言 .....	5
2.5.1.7. 治験の倫理的実施.....	8
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 .....	9
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価.....	10
2.5.3.1. 背景及び概観.....	10
2.5.3.2. 薬物動態試験.....	10
2.5.3.3. 臨床薬物動態試験.....	10
2.5.3.4. 臨床薬力学試験 .....	11
2.5.3.5. 薬物濃度－反応関係 .....	12
2.5.3.6. 結論 .....	15
2.5.4. 有効性の概括評価 .....	17
2.5.4.1. 試験デザイン.....	19
2.5.4.2. 評価方法 .....	20
2.5.4.3. 解析手法 .....	21
2.5.4.4. 試験対象集団 .....	21
2.5.4.5. 有効性の成績.....	23
2.5.4.6. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	45
2.5.4.7. 効果の持続、耐薬性 .....	47
2.5.4.8. 有効性の結論.....	48
2.5.5. 安全性の概括評価 .....	50
2.5.5.1. はじめに .....	50
2.5.5.2. 安全性の評価方法.....	52
2.5.5.3. 曝露状況 .....	53
2.5.5.4. 比較的好くみられる有害事象.....	54

2.5.5.5. 死亡を含めた重篤な有害事象及び中止に至った有害事象 .....	77
2.5.5.6. その他の重要な有害事象 .....	86
2.5.5.7. 臨床検査及びその他の安全性評価項目 .....	95
2.5.5.8. 日本人部分集団に対する安全性解析 .....	97
2.5.5.9. 長期投与の安全性 .....	97
2.5.5.10. 特殊な患者集団に対する安全性 .....	98
2.5.5.11. 薬物相互作用 .....	100
2.5.5.12. 世界における市販後使用経験 .....	100
2.5.5.13. 安全性の結論 .....	101
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論 .....	103
2.5.6.1. 治療の妥当性 .....	103
2.5.6.2. 有効性 .....	103
2.5.6.3. 安全性 .....	105
2.5.6.4. 結論 .....	107
2.5.7. 参考文献 .....	109

## 2.5 の略号等一覧

略号 (略称)	定義・省略されていない名称
5AR	5 $\alpha$ 還元酵素
ANCOVA	共分散分析法
BPH	前立腺肥大症
CCSI	企業中核安全性情報
CI	信頼区間
CYP	チトクローム
DHT	ジヒドロテストステロン
DLQI	皮膚疾患の QOL 評価
FDA	米国食品医薬品局
GSK	グラクソ・スミスクライン株式会社
HGI	Hair Growth Index
HGSS	Hair Growth Satisfaction Scale
IPAQ	治験責任医師による写真評価
ITT	Intent to Treat
MedDRA	国際医薬用語集
MIDAS	Medical Indications, Diseases, and Surgeries
PAS SFI	性功能に関する簡易調査
PCa	前立腺癌
PCPT	Prostate Cancer Prevention Trial
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PSA	前立腺特異抗原
SD	標準偏差
SE	標準誤差

## 2.5. 臨床に関する概括評価

### 2.5.1. 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1. 緒言

デュタステリドは、 $\Delta^1$ -4-azasteroid 骨格を有する 5 $\alpha$ 還元酵素 (5AR) 阻害薬であり、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 を阻害する。男性型脱毛症における男性ホルモン (アンドロゲン) の役割は確立されており、特に DHT は全身の発毛に関与している。DHT は男性型脱毛症の遺伝的素因を有する男性においては、胸部、陰部、腋窩及び四肢の体毛の成長を促し、頭皮では硬毛の成長を阻害することが知られている[Kaufman, 2002]。思春期前に去勢した男性には、テストステロンを投与しない限り男性型脱毛症は発現しないこと[Hamilton, 1942]、及び 2 型 5AR が遺伝的に欠損している男性では男性型脱毛症は発現しないことが報告されていることから[Wilson, 1993]、男性型脱毛症が発現するためには、毛包内でテストステロンが 5AR の関与により DHT に変換される必要があると考えられる。また、男性型脱毛症の男性に 2 型 5AR 阻害薬のフィナステリドを投与すると、発毛が促進されることが明らかにされており[Kaufman, 1998]、これらのことを科学的根拠として、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を開始するに至った。

#### 2.5.1.2. 疾患の特性

##### 2.5.1.2.1. 発毛

毛周期は、成長期、退行期、及び休止期の 3 つの phase で構成されている。その中でも、毛髪が活発に成長する成長期が最も長く、成長期が終わると毛髪は短い退行期に入り、成長から休止の時期へと移行する。この段階では毛包が退行しアポトーシスが起り、休止期では毛包胚芽細胞が再生し新しい毛髪が作られ、このようにして 3 つの phase は周期的に繰り返される。3 つの phase は体表上の毛の場所によって異なるが、頭皮の毛髪の場合、成長期は通常 3~5 年間持続し、退行期は 1~2 週間、休止期は 2~4 ヶ月間持続する。毛髪のおおよそ 90%は成長期にあることが知られている[Krause, 2006][Banka, 2013]。

また、毛髪は、軟毛、硬毛、又は中間毛 (軟毛様) の 3 種類に分類される。軟毛は、細く柔らかく色素を含まず、直径が 30  $\mu\text{m}$  未満の毛髪である。硬毛は、太く色素を有する直径が 60  $\mu\text{m}$  以上の毛髪である。また、中間毛の直径は 30~60  $\mu\text{m}$  未満である[Banka, 2013]。思春期には、アンドロゲンの作用によって、身体の特定の部位 (顔面、腋窩、及び陰部) の軟毛が硬毛に変わる。

##### 2.5.1.2.2. 男性型脱毛症

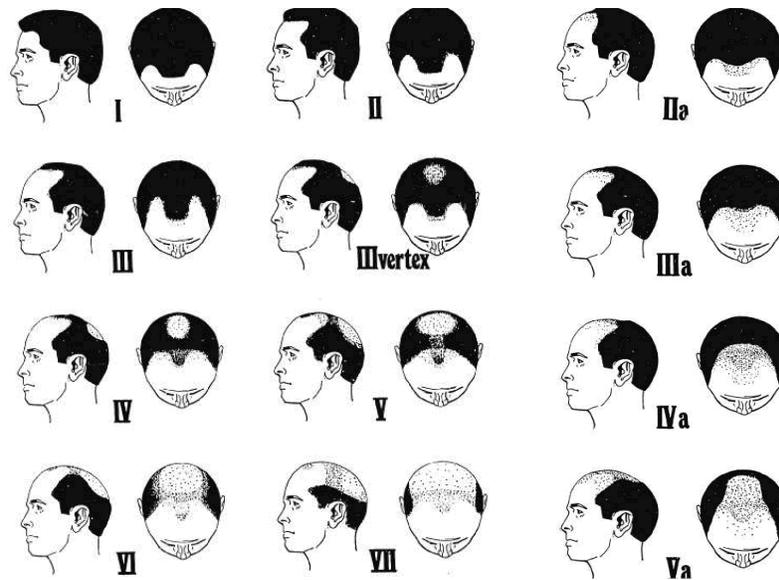
男性型脱毛症は、男性において最もよくみられる脱毛の病型である。アンドロゲンにより誘発されて頭皮の脱毛が進行するもので、男性型脱毛症の遺伝的素因を有する人々において思春期後に年齢を問わず発現する。また、男性型脱毛症は、あらゆる人種と民族集団に発現することが知られており、40 歳超の白人男性の約 50%にある程度の男性型脱毛症が発現し、70 歳までには最大 80%が罹患する[Kaufman, 1996][Olsen, 2003]。また、アジア人男性の男性

型脱毛症の有病率には幅広い差があることが報告されているが[Messenger, 2008]、これは、それぞれの試験、調査の選択基準が異なっていることが原因の1つではないかと考えられる。シンガポール及びタイの有病率[Tang, 2000][Pathomvanich, 2002]は白人の有病率とおおむね同程度であった。日本人男性の男性型脱毛症は、一般的に30%程度と考えられ、また、アジア人男性における年齢別発現頻度は白人男性に比し若干低いが、一般的な疾患となっている。[板見, 2004][Wang, 2010][Takashima, 1981]。また、男性型脱毛症を認識している日本人男性のうち、約6割が現在もしくは将来の毛髪状態を懸念しているとの報告がある[板見, 2004]。

男性型脱毛症における脱毛は、頭皮の毛包ミニチュア化が進行し、毛周期の成長期が短縮したことによるものである[Courtois, 1994][Krause, 2006]。毛包がミニチュア化すると、次第により細く色の明るい軟毛様毛髪が新たに生成される。厚みのある硬毛が抜け落ち、更に成長期が短縮されることで毛髪が短くなり、最終的には皮膚表面から現れなくなる[Sinclair, 1998]。通常罹患する頭皮の部位は、こめかみ、頭頂頭皮、及び前頭部中間の頭皮の3か所である。ほとんどの男性型脱毛症において、脱毛は通常こめかみの毛髪の後退に始まり、その後、前頭及び頭頂頭皮の毛髪の菲薄化が進行する。男性型脱毛症の病因としては、アンドロゲン及び遺伝の両要素が重要な役割を果たす。頭皮の発毛に及ぼすアンドロゲンの影響は、5ARによりテストステロンが活性型アンドロゲンであるDHTに局所及び全身で変換されることによるものである[Eicheler, 1995]。DHTは、テストステロンと同じアンドロゲン受容体に結合するが、その活性は最大5倍高い。遺伝的素因を有する人々においては、毛包のアンドロゲン受容体が活性化することで発毛に影響すると考えられている[Sinclair, 1998]。双生児の研究より、遺伝が男性型脱毛症の素因の約80%を占めていることが報告されている[Nyholt, 2003]。男性型脱毛症は生命に影響を及ぼす身体疾患ではないが、男性型脱毛症を有する男性は、自身のQOLが損なわれるような心理社会的な悪影響を受けることがある[Cash, 1999][Ogunmakin, 2011]。毛髪は、自己イメージ、社会的認識、及び社会心理的機能面において、生涯を通じて重要な役割を果たす。特に若年者では、脱毛部位が目に見える場所にあることが、他人が感じる魅力や身体イメージに対する満足感に悪影響を及ぼすと感じ、外観をベースとする社会的ステレオタイプによって、それらは一層度合いを増すのではないかと考えられている。海外におけるいくつかの試験、調査において、男性型脱毛症の心理機能や社会過程に及ぼす影響が確認されている[Cash, 1999][Cash, 1992][Alfonso, 2005]。脱毛による心理的影響の程度は、個人及び社会的要因等に依存するが、患者の治療の動機は、ある程度の心理社会的なストレスであることが報告されている[Cash, 1999]。脱毛の進行を抑え、脱毛部位の発毛を促進することにより、身体イメージに対する患者の満足度と自尊心とを改善することができる。本邦における調査においても、男性型脱毛症の治療が患者のQOLの向上に寄与することが報告されている[山崎, 2011]。

### 2.5.1.3. 現在の治療法及びアンメットメディカルニーズ

男性にみられる男性型脱毛症はパターン化された脱毛を主な特徴としているため、頭皮の毛髪の典型的な外観に基づいて診断が下される。男性の男性型脱毛症は、図 2.5.1-1 に示す Norwood-Hamilton 分類に従って定義され[Norwood, 1975]、分類されたパターンを辿って進行する。



Data source: Norwood, 1975

図 2.5.1-1 Norwood-Hamilton Classification of Androgenetic Alopecia

男性型脱毛症の治療には、経口及び局所用製剤、植物性薬品、医療機器、毛髪移植、及びヘア・ピース等がある。現在、全世界で汎用される薬物療法は、局所用製剤のミノキシジル及び経口剤のフィナステリドである。

ミノキシジル（1%:リアップ及び5%:リアップ X5）は、本邦においても男性型脱毛症治療の一般用医薬品として承認されている局所用製剤である。ミノキシジルの作用機序は不明であり、いくつかの機序が仮定されているが、主たる作用は血管拡張作用によるのではないかと考えられている[Lachgar, 1998][Rogers, 2008]。フィナステリド（プロペシア錠0.2 mg及び1 mg）は、現在、本邦を含む全世界で男性型脱毛症の経口治療に承認されている選択的2型5AR阻害薬である。薬物療法で脱毛症が改善しない男性には、毛髪移植や頭皮縮小術等の外科的治療が行われている。この様に、男性型脱毛症の治療にはいくつかの内科的及び外科的治療法を用いることができるが、安全性及び効果を兼ね備えた有効な治療の選択肢が限られている状況にある。本邦においては、男性型脱毛症診療ガイドライン（2010年版）にて、ミノキシジルの外用及びフィナステリド内服が推奨度A（「行うよう強く勧められる」とされている。このうち、男性型脱毛症の主要な原因であるホルモン機構を標的とした治療薬はフィナステリド1剤のみであり、更に安全性、効果の期待できる男性型脱毛症の治療の選択肢が望まれる。

#### 2.5.1.4. デュタステリドの特徴

デュタステリドは、1型及び2型5ARの両方を競合的かつ特異的に阻害する。現在、男性型脱毛症の治療薬として広く用いられているフィナステリドは、2型5ARのみを阻害する。1型及び2型5ARがともに阻害されると、片方の酵素のみを阻害するよりも全身及び頭皮中のDHT濃度が効果的に低下するため、男性型脱毛症への治療効果が増すと報告がある[Olsen, 2006]。また、フィナステリド5 mg/日は、血清中DHTを65%低下させるとの報告が

なされているが[Dallob, 1994]、これまでに実施されたデュタステリドの臨床試験においては、デュタステリドは用量依存的に血清中の DHT 濃度を低下させ、0.5 mg/日以上用量では血清中 DHT をおよそ 90%以上低下させることが示されている (2.5.3.4.)。これらのことより、デュタステリドは、フィナステリドに加え有効な男性型脱毛症治療の選択肢になり得ると考えられる。

### 2.5.1.5. 臨床開発プログラム

#### 2.5.1.5.1. 泌尿器科領域

前立腺肥大症 (BPH) 治療薬としてのデュタステリドの開発は、1994 年に開始した。本適応症は、米国及び欧州で実施した第 III 相臨床試験に基づき 2001 年 11 月に米国で承認され、2002 年 7 月には欧州で承認された。本邦においては健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 (745-01) が 1996~1997 年に実施され、その後、BPH の適応取得のため、国内第 II 相用量設定試験 (ARI20005) 及び国内長期投与試験 (ARI30016) が 2003~2005 年の間に実施されている。更に、国内第 III 相検証試験 (ARI105326) が 2006~2007 年に実施され、これらの試験結果をふまえて 2008 年 7 月に医薬品製造販売承認申請を行い、「前立腺肥大症」の適応で 2009 年 7 月に承認を取得している。デュタステリドは、2014 年 9 月時点で 100 カ国以上で BPH の治療薬として承認されている。また、デュタステリドについて、  
 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。

#### 2.5.1.5.2. 男性型脱毛症

男性の男性型脱毛症の治療薬とするデュタステリドの開発は、1997 年に米国で開始された。海外第 II 相試験 (ARIA2004 試験) (378 例) は、男性型脱毛症の治療におけるデュタステリドの適切な用量 (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デュタステリドの有効性と安全性が確認された。しかしながら、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デュタステリドの開発を行わないことが決定された。その後、韓国での申請に向け男性型脱毛症の第 III 相試験である ALO106377 試験が同国で実施された。

ALO106377 試験 (153 例) は、韓国人を対象としてデュタステリド 0.5 mg/日、25 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[Eun, 2010]。本試験において、韓国人男性におけるデュタステリドの有効性及び安全性が確認され、2009 年 7 月に、成人男性の男性型脱毛症の適応症が韓国で承認された。2010 年には、本邦を含む他国においても、男性型脱毛症の治療薬としてデュタステリドを開発するため、国際共同第 II/III 相試験である ARI114263 試験を開始した。ARI114263 試験 (917 例) は、デュタステリドの 3 用量 (0.02 mg、0.1 mg 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

[Gubelin Harcha, 2014]。3 試験の有効性の主要評価項目は、軽症～中等症の男性型脱毛症を有する男性の、デュタステリド投与 6 ヶ月目における毛髪数のベースラインからの変化量に基づいて評価した発毛であった。事前に規定した頭皮脱毛領域内における単位面積当たりの毛髪数（マクロ撮影法により測定）の変化量を発毛の測定項目とした。また、本邦において実施された長期投与試験（ARI114264 試験）は、日本人を対象にデュタステリド 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。

2013 年には、当局の助言に基づき（2.5.1.6.）、デュタステリド 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）を実施し、2014 年に終了した。

本申請のデータパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

**表 2.5.1-1 臨床データパッケージ**

試験の種類	相	試験番号	実施国	評価／参考
臨床薬理試験	I	ARI117342	オーストラリア	評価
有効性／安全性試験	II	ARIA2004	米国	評価
	II/III	ARI114263	日本 メキシコ フィリピン ロシア 台湾 アルゼンチン タイ ペルー チリ	評価
	III	ARI114264	日本	評価
	III	ALO106377	韓国	参考

#### 2.5.1.6. 規制当局によるガイダンス及び助言

デュタステリドの開発にあたり、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 1 回実施した。相談内容と PMDA からの助言を以下に要約する。なお、各相談の議事録は 1.13.2 に添付した。

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、[redacted] 相談（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、受付番号：第 1273 号）にて第 II/III 相試験の [redacted] 及び [redacted] について相談した。その結果、PMDA より以下の助言を得た。

- 日本人の男性型脱毛症患者でのデュタステリドの [redacted] ための [redacted] [redacted]、デュタステリドの [redacted] 及び [redacted]、並びに [redacted] ための [redacted] ことを勧める。
- [redacted] では [redacted] よりも [redacted] と [redacted] を設定し、[redacted] でのデュタステリドの [redacted] 必要がある。

- デュタステリドは [REDACTED] に  
対して [REDACTED] であるから、 [REDACTED]  
[REDACTED] と [REDACTED]、デュタステリドの [REDACTED]  
[REDACTED]、デュタステリドの [REDACTED] 必要が  
ある。

その後、先行していた本邦での BPH の適応の開発において得られた日本人 BPH 患者での用量反応性試験データや、韓国で実施された男性型脱毛症患者での臨床試験データが得られたことから、これらのデータに基づき日本人の男性型脱毛症におけるデュタステリドの臨床推奨用量を想定し、再度、用量反応性の検討と有効性及び安全性の検証を試験の目的とした第 II/III 相臨床試験を計画した。また、同じ 5AR 阻害薬であるフィナステリドが本邦で承認・発売となったことにより、本邦における男性型脱毛症治療に対するメディカルニーズが明確となる一方で、デュタステリドは本邦で BPH の適応症の開発が先行していることから、デュタステリドの適正使用の観点からも男性型脱毛症の早期開発に取り組むべきと考えた。そこで、医薬品 [REDACTED] 相談（ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、受付番号：第 P1207 号）にて、 [REDACTED] 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 [REDACTED] 及び [REDACTED] について相談した。その結果、BPH 患者と男性型脱毛症患者では [REDACTED] や [REDACTED] ことから、第 II/III 相臨床試験の [REDACTED] と [REDACTED] については [REDACTED] 相談と同様の助言を得、更に、日本人の男性型脱毛症患者を対象としたデュタステリドの [REDACTED] 必要があるとの助言を得た。

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 [REDACTED] 相談の助言を踏まえ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 [REDACTED] [REDACTED] としての国際共同第 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 [REDACTED] 相談（ [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、受付番号：第 P1679 号）にて変更後の [REDACTED] 及び [REDACTED] について相談した。その結果、以下の助言が得られた。

- 本来であれば、提案された国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）を [REDACTED] [REDACTED]、 [REDACTED] [REDACTED] と考える。
- 仮に、 [REDACTED]、 [REDACTED] [REDACTED] こと、及び、 [REDACTED] と考えること等に留意する必要がある。
- 長期投与試験（ARI114264 試験）の [REDACTED] ことで、 [REDACTED] [REDACTED] と考える。しかしながら、長期投与時の [REDACTED] [REDACTED] ことが望ましいと考えられるため、 [REDACTED]、 [REDACTED] ことを勧める。

- 本薬は [REDACTED]、試験の実施にあたっては、[REDACTED] 及び [REDACTED] こと。

医薬品 [REDACTED] 相談にて相談した ARI114263 試験については、用量反応試験としては位置付けずに、日本を含むアジア及び南米、ロシア、メキシコにて国際共同第 II/III 相試験として実施した。そのため、医薬品 [REDACTED] 相談での助言を踏まえ、本試験では組み入れられた [REDACTED] の検討も行うこととし、デュタステリドの [REDACTED] として日本人被験者の目標被験者数を設定した [目標症例数 200 例 (1 群 40 例) : 脱落例を考慮して 1 群 32 例、多重性を考慮した有意水準 (両側) を 0.0167、デュタステリド群のプラセボ群に対する差を 100 本 (標準偏差 80) とすると、検出力約 90% でデュタステリド群のプラセボ群に対する優越性を統計学的に示すことができる]。ARI114264 試験については、医薬品 [REDACTED] 相談での助言を踏まえ、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し、[REDACTED] 副次目的として検討した。

一方、男性型脱毛症の効能追加申請を行うに当たり、BPH 患者とは対象患者が異なることから、既承認の 0.5 mg カプセルと識別可能な色違い製剤 (0.5 mg カプセル及び 0.1 mg カプセル) を別の販売名で申請することを計画した。そこで、医薬品 [REDACTED] 相談 ([REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、受付番号: 第 P2607) にて、0.1 mg カプセルの申請区分と、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相談した。その結果、以下の助言が得られた。

- 0.1 mg カプセルの [REDACTED] は、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] に該当する。
- [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]、[REDACTED] 2 つの製剤を承認申請する場合、[REDACTED] 必要がある。したがって、[REDACTED] 必要がある。
- [REDACTED] 及び [REDACTED] の申請にかかる、0.1 mg カプセルの [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] に関する資料について、[REDACTED] ([REDACTED]) における [REDACTED] ことについては受け入れ可能と考える。
- [REDACTED] と [REDACTED] の [REDACTED] [REDACTED] であれば、[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] と考える。

上記助言を踏まえ、承認申請予定の [REDACTED] ため、[REDACTED] を実施した。

**2.5.1.7. 治験の倫理的実施**

GlaxoSmithKline 社の標準業務手順書は医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に準拠しており、すべての試験はこの標準業務手順書に従って行われた。また、試験はすべて、倫理委員会又は治験審査委員会の承認を得て実施した。被験者全員から書面によるインフォームド・コンセントを取得し、試験実施時に適用されたヘルシンキ宣言に準じて試験を実施した。試験の実施に先立ち、規制当局の承認が必要な国では承認を取得した。

しかしながら、米国で実施された ARIA2004 試験において、総括報告書作成後に、本試験に参加した治験責任医師 1 名が米国食品医薬品局（FDA）の Debarment List に掲載された。そのため本申請資料概要では、当該医師が関与した施設の被験者を除外して再解析した結果を用いて ARIA2004 試験成績を示した。なお、除外前及び後で有効性及び安全性共に結論への影響は認められなかった。



### 2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

#### 2.5.3.1. 背景及び概観

##### 2.5.3.1.1. 既評価試験の概略

デュタステリドは米国 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。本邦において、デュタステリドは前立腺肥大症を適応症として 2009 年 7 月に承認されている。

健康被験者及び前立腺肥大症患者でのデュタステリドの臨床薬理試験（PK 試験、PD 試験、マスバランス試験及び薬物相互作用試験等）のデータは前立腺肥大症の承認申請時に提出済みであり、男性の男性型脱毛症の承認申請資料の 1.13.1.3. に添付した。本項では、既提出の PK 及び PD の成績に加えて、男性の男性型脱毛症の開発にあたり新規に実施した臨床試験データについて提示する。なお、今回の承認申請に際して、男性の男性型脱毛症患者は毛髪数が少ないことを除けば健康成人であると考えられることから、先に実施した QT 試験、前立腺及び精子形成に及ぼす影響についても再評価した。

#### 2.5.3.2. 薬物動態試験

##### 2.5.3.2.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

In vitro 試験において、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 活性を阻害した（IC<sub>50</sub>=50  $\mu$ M）。PXR 活性化による CYP3A4 誘導能は示さなかった。また、MRP2 及び OAT1 輸送を阻害しなかったが、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 輸送を阻害した（IC<sub>50</sub> の最小値：それぞれ 0.5、0.8 及び 20  $\mu$ M）。

#### 2.5.3.3. 臨床薬物動態試験

##### 2.5.3.3.1. 健康被験者における薬物動態（ARI117342 試験）

健康被験者にデュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルをそれぞれ空腹時に単回経口投与した時の血清中デュタステリドの AUC(0-t) 及び C<sub>max</sub> の幾何最小二乗平均値の比の 90% 信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、デュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルは生物学的に同等であると考えられた（2.7.1.3.2.）。

##### 2.5.3.3.2. 対象疾患の患者集団における薬物動態

###### 2.5.3.3.2.1. 米国人男性の男性型脱毛症患者（ARIA2004 試験）

米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の 24 週時の血清中デュタステリド濃度の平均値は 0.05、0.1、0.5 及び 2.5 mg 群でそれぞれ 0.21、1.51、30.69 及び 209.88 ng/mL であった。本剤 0.05 及び 0.1 mg 群の血清中デュタステリド濃度は投与開始後 12 週までに定常状態に達した。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ことから、血清中濃度に依存して消失すると考えられた。血清中デュタステリド濃度の平均値は本剤 0.1 mg 群の最終投与後 12 週時、本剤 0.5 mg 群の最終投与後 20 週時でいずれも定量下限未満であった。

### 2.5.3.3.2.2. 男性の男性型脱毛症患者（ARI114263 試験）

男性の男性型脱毛症患者（日本人患者 200 例を含む）に本剤を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の 24 週時の血清中デュタステリド濃度の平均値は 0.02、0.1 及び 0.5 mg 群でそれぞれ 0.0、2.0 及び 36.1 ng/mL であった。本剤 0.1 及び 0.5 mg 群の血清中デュタステリド濃度は投与量増加の割合を上回って増加した。本剤 0.1 及び 0.5 mg 群のデータ（計 309 例）を用いて、母集団 PK モデルを構築した結果、血清中デュタステリド濃度は線形及び非線形の消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルで最も良好に記述された。共変量として、体重が線形クリアランス及び分布容積に、年齢が線形クリアランスに組み込まれた。人種（Race）及び日本人由来（Japanese Heritage）は共変量としては選択されなかった。

### 2.5.3.4. 臨床薬力学試験

#### 2.5.3.4.1. 米国人男性の男性型脱毛症患者（ARIA2004 試験）

##### 2.5.3.4.1.1. 血清中ジヒドロテストステロン濃度

米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.05～2.5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中ジヒドロテストステロン（DHT）濃度は投与量増加に伴い減少した。本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の 24 週時の血清中 DHT 濃度（調整済み平均値）はそれぞれベースライン値から 90.2 及び 95.3%減少した。本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の血清中 DHT 濃度の減少率はフィナステリド 5 mg 群の減少率よりも大きかった。

##### 2.5.3.4.1.2. 血清中テストステロン濃度

本剤 0.05～2.5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中テストステロン濃度は投与量増加に伴い上昇した。本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の 36 週時の血清中テストステロン濃度はベースラインから有意に変化した。

本剤 0.1、0.5 及び 2.5 mg 群の血清中テストステロン濃度のベースラインからの変化量は 6、12 及び 24 週時のいずれの時点においてもプラセボと比較して有意な差が認められた（ $p \leq 0.015$ ）ものの、臨床的な意義のある変化は確認されなかった。また、血清中テストステロン濃度の変化により発現したと考えられる有害事象はなかった。

##### 2.5.3.4.1.3. 頭皮中の DHT 及びテストステロン濃度

本剤 0.05～2.5 mg 及びフィナステリド 5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の頭皮中 DHT 濃度のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して有意な差が認められた（ $p \leq 0.024$ ）。頭皮中 DHT 濃度の減少率は本剤の投与量増加に伴い増加し、本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の 24 週時の減少率は（調整済み平均値）それぞれ 51.8 及び 82.1%であり、フィナステリド 5 mg 群の減少率（39.6%）よりも大きかった。本剤 0.1 mg 群の頭皮中 DHT 濃度の減少率（39.9%）はフィナステリド 5 mg 群と同程度であった。本剤投与群の頭皮中テストステロン濃度のベースラインからの変化量（24 週時）はプラセボ群と比較して有意な差が認められた（ $p \leq 0.021$ ）。

#### 2.5.3.4.2. 日本人男性の男性型脱毛症患者（ARI114263 試験及び ARI114264 試験）

日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時、血清中 DHT 濃度は投与開始後 12 週までに速やかに低下した（ARI114263 試験）。反応は用量依存的であり、投与後 24 週の血清中 DHT 濃度（調整済み平均値）はベースラインからそれぞれ 83.6 及び 90.9%減少した。また、ARI114263 試験結果を用いて母集団 PK/PD 解析を実施した。血清中デュタステリドのトラフ濃度に対して、試験終了時の血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量を Emax モデルで記述した。解析の結果、EC50 及び Emax はそれぞれ 0.191 ng/mL 及び -91.0%であった。日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.5 mg を反復投与した時の血清中 DHT 濃度の減少率（26 及び 52 週時の平均値）はそれぞれ約 85%であった（ARI114264 試験）。

#### 2.5.3.5. 薬物濃度－反応関係

##### 2.5.3.5.1. 米国人男性の男性型脱毛症患者での毛髪数の変化（ARIA2004 試験）

米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.05～2.5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の 24 週時の血清中及び頭皮中の DHT 濃度と毛髪数のベースラインからの変化量の間投与量依存的な相関が認められた。毛髪数は投与量増加に伴い増加し、頭皮及び血清中の DHT 濃度は減少した。本剤 0.5 mg 群の DHT 濃度の減少率（24 週時）は頭皮中で約 52%、血清中で約 90%であり、毛髪数は約 95 本増加した。

##### 2.5.3.5.2. 男性の男性型脱毛症患者での毛髪数の変化（ARI114263 試験）

男性の男性型脱毛症患者（日本人患者 200 例を含む）における毛髪数のベースラインからの変化量は、血清中デュタステリドのトラフ濃度を用いた Emax モデルで最も良好に記述された。Emax モデルでは、クラスター分類及び Norwood-Hamilton 分類が共変量として組み込まれた。毛髪数に対するプラセボ効果を検討した結果、ベースライン時の毛髪数が多い被験者において毛髪数の減少がより大きく認められた。

#### 2.5.3.5.3. 民族的影響

##### 2.5.3.5.3.1. 血清中デュタステリド濃度（ARIA2004 試験及び ARI114263 試験）

米国人及び日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を投与した時の血清中デュタステリド濃度を検討した結果、本剤 0.1 mg 群の 24 週時（定常状態）の血清中デュタステリド濃度の平均値は米国人で  $1.51 \pm 0.96$  ng/mL、日本人では  $3.2 \pm 1.99$  ng/mL であった。また、本剤 0.5 mg 群の 24 週時の血清中デュタステリド濃度の平均値は米国人で  $30.69 \pm 13.90$  ng/mL、日本人で  $52.9 \pm 22.23$  ng/mL であった。血清中デュタステリド濃度の平均値は日本人の方が米国人よりも高かったものの、範囲は概ね同程度であることから、明らかな差はないものと考えられた。

**2.5.3.5.3.2. 血清中 DHT 濃度 (ARIA2004 試験及び ARI114263 試験)**

米国人及び日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の 12 及び 24 週時の血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量を検討した。本剤 0.1 mg 群の 24 週時 (定常状態) の血清中 DHT 濃度 (調整済み平均値) は米国人で 64.9%、日本人で 83.6%減少した。本剤 0.5 mg 群の 24 週時の血清中 DHT 濃度の減少量は米国人で 90.2%、日本人で 90.9%であった。男性の男性型脱毛症患者での血清中 DHT 濃度の変化量は 0.1 mg 投与で日本人の方が米国人よりも大きく、0.5 mg 投与で同程度であった。日本人での血清中デュタステリド濃度の範囲は米国人よりわずかに大きかったこと

(2.7.2.3.5.1.) から、この差は 0.1 mg 投与時の血清中デュタステリド濃度の差に由来し、0.5 mg 投与時では 5AR の最大阻害濃度に達したため、同程度の血清中 DHT 濃度の減少が起こったと考えられた。また、血清中 DHT 濃度の試験間の差の原因としては、試験間で測定法が異なること、被験者数が異なることによるものと考えられた。

**2.5.3.5.3.3. 毛髪数の変化 (ARIA2004 試験及び ARI114263 試験)**

米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.05~2.5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の 24 週時の血清中及び頭皮中 DHT 濃度と毛髪数のベースラインからの変化量との間で相関が認められた。ARI114263 試験において、男性の男性型脱毛症患者での血清中デュタステリド濃度及び毛髪数のベースラインからの変化量は Emax モデルで記述され、血清中 DHT 濃度と毛髪数の変化の関係についても相関が確認されている。

男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を投与した時の毛髪数の変化を検討した結果、本剤 0.1 及び 0.5 mg 群の 24 週時の毛髪数のベースラインからの変化量の平均値は米国人 (ARIA2004 試験) でそれぞれ 72.8 及び 93.0 本、ARI114263 試験の全被験者集団でそれぞれ 61.9 及び 83.6 本であり、日本人部分集団でそれぞれ 45.4 及び 69.4 本であった。

ARI114263 試験の結果を用いて母集団 PK/PD 解析を行った結果、共変量として Emax パラメータにクラスター分類及び Norwood-Hamilton 分類が組み込まれた (2.5.3.5.2.)。これらにより、男性の男性型脱毛症患者に本剤を投与した時の毛髪数増加に対する反応性は日本人の方が米国人及びヒスパニック系よりも低い可能性があると考えられた。

以上のことから、日本人と米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を投与した際の血清中のデュタステリドの薬物動態及び DHT 濃度の変化量はいずれも同程度であり、明らかな民族差はないことが確認された。しかしながら、日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤を投与した際の毛髪数のベースラインからの変化は米国人及びヒスパニック系と比較して低い可能性があると考えられた。

**2.5.3.5.4. QTc 間隔に対する影響 (ARI10019 試験)**

海外臨床試験において、18~60 歳の健康成人を対象に、本剤 25 mg の 1 日及び 0.5 mg の 6 日間の負荷投与後に 0.5 mg を、あるいは本剤 40 mg の 7 日間の負荷投与後に 5 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、本剤の QTc 間隔への影響を検討した (本剤 0.5 mg 群 : 31 例、本剤 5 mg 群 : 32 例、プラセボ群 : 34 例)。なお、本試験は 2000 年 10 月~2001 年 12 月に

実施された試験であるため、2009年10月23日薬食審査発1023第1号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」で推奨されている陽性対照群の設定は行っていない。

本試験の結果、QTc間隔の1日最大値に関して、本剤0.5mg群のQTcF（群間差：+3.75 msec）に有意差が認められたが、臨床的意義はないと考えられた。また、本剤がQT間隔の延長及び短縮に影響を及ぼす根拠は得られなかった（1.13.1.3.の2.7.4.4.6.2）。なお、健康成人及び前立腺肥大症患者での薬物動態は日本人と欧米人で明らかな差異は確認されていない（1.13.1.3.の2.5.3.2.2.3.）。

以上のことから、日本人男性の男性型脱毛症患者で本剤がQTc間隔に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

表 2.5.3-1 QT間隔 (msec) の要約 (ARI10019 試験)

	測定日	投与群	最小二乗平均			
			群間差	90% CI	群間差 (1日最大値)	90% CI (1日最大値)
QTcB*1	1日	0.5 mg	-1.30	-3.99, 1.39	2.95	-1.40, 7.29
		5 mg	-1.35	-4.01, 1.31	0.64	-3.64, 4.92
	28日	0.5 mg	2.60	-1.32, 6.53	-1.89	-7.99, 4.21
		5 mg	-0.55	-4.29, 3.18	-5.03	-10.79, 0.72
QTcF*2	1日	0.5 mg	-0.07	-2.36, 2.22	3.75	0.41, 7.08
		5 mg	-0.75	-3.01, 1.51	1.42	-1.85, 4.70
	28日	0.5 mg	1.36	-2.12, 4.84	0.43	-4.25, 5.12
		5 mg	0.02	-3.31, 3.34	-1.99	-6.44, 2.46
QT	1日	0.5 mg	2.29	-0.73, 5.32	2.28	-2.25, 6.82
		5 mg	0.43	-2.57, 3.43	2.52	-1.96, 7.00
	28日	0.5 mg	-1.02	-6.29, 4.25	-1.04	-7.26, 5.17
		5 mg	1.05	-4.04, 6.13	-0.29	-6.27, 5.69

Data Source: 1.13.1.3.の2.7.4.4.6.2. 表 2.7.4.4-29

ANCOVA

\*1: Bazett'sの補正式

\*2: Fridericia'sの補正式

#### 2.5.3.5.5. 前立腺に対する影響 (ARI20005 試験)

日本人の前立腺肥大症患者（平均年齢 65.0～66.1 歳）を対象に、プラセボ、本剤 0.05、0.5 及び 2.5 mg を 1 日 1 回 24 週間投与した時の前立腺容積に及ぼす影響について評価した（1.13.1.3.の2.7.3.2.1.）。前立腺容積及び血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量を表 2.5.3-2 に示す。本試験の最小投与量である本剤 0.05 mg 投与群の前立腺容積（15.5%）と血清中 DHT 濃度（約 70%）はベースライン値から有意に減少した。また、前立腺容積と血清中 DHT 濃度の間には 0.05～0.5 mg/日の用量範囲で相関性が認められたことから、本剤 0.1 mg の投与で血清中 DHT 濃度が低下し、男性の男性型脱毛症患者の前立腺容積が減少する可能性があると考えられた。なお、2 型 5AR の阻害作用を有するフィナステリドにおいて、海外臨床試験で健康成人にフィナステリドの 1 mg を 48 週間投与した際に前立腺容積の減少が認められている[プロペシア®錠 0.2mg/プロペシア®錠 1mg 医薬品インタビューフォーム, 2014]。

以上のことから、日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤を投与した際に前立腺容積が減少する可能性があると考えられた。

**表 2.5.3-2 日本人の前立腺肥大症患者にデュタステリドを 24 週間投与した時の前立腺容積及び血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量 (24 週時 : ARI20005 試験)**

		プラセボ (N=70)	0.05 mg (N=67)	0.5 mg (N=70)	2.5 mg (N=67)
前立腺容積	変化量 (%)	-8.7	-15.5	-25.3	-25.6
	p 値	NA	0.021	< 0.001	< 0.001
血清中 DHT 濃度	変化量 (%)	1.4	-69.2	-89.7	-89.7
	p 値	NA	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Data Source: 1.13.1.3.の 2.7.6.3.1.1. 表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-6

調整済み平均値、LOCF

p 値 (vs プラセボ、一般線形モデルによる t 検定)

NA: 該当せず

#### 2.5.3.5.6. 精子形成への影響試験 (ARIA1009 試験)

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 0.5 mg/日の精液特性に対する影響を評価した (1.13.1.3.の 2.7.4.6.2.)。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。本剤群における総精子数の投与前値からの平均減少率は、24 週間の追跡期間後においても 23%のままであった。しかしながら、いずれの評価時期においても、すべての精液パラメータの平均値は正常範囲内であり、事前に規定した臨床的に重要な変動 (30%) には至らなかった。また、本剤群の 2 例において、投与 52 週目に投与前値から 90%を超える精子数の減少が認められたが、追跡 24 週目には軽快した。本剤の精液特性に及ぼす影響が個々の患者の受胎能に対しどのような臨床的意義を持つかは不明である。また、日本人では精子形成に及ぼす影響は検討していないものの、健康成人及び前立腺肥大症患者でのデュタステリドの薬物動態は日本人と欧米人との間に明らかな差異は確認されていない (1.13.1.3.の 2.5.3.2.2.3.)。

以上のことから、日本人男性の男性型脱毛症患者で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持つかは不明である。

#### 2.5.3.6. 結論

In vitro 試験において、デュタステリドは CYP1A2、2C9、2D6 及び PXR の活性に影響を及ぼさなかった。CYP2C19 及び 3A4 活性、並びに OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 輸送を阻害したものの、IC50 の最小値が 0.5  $\mu$ M であったこと、日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤の 0.5 mg を 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度は約 36 ng/mL (約 0.07  $\mu$ M) であったこと (2.7.2.2.1.2.2.2.) から、in vivo での薬物動態学的薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。

日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤を1日1回24週間反復経口投与した時の24週時の血清中デュタステリド濃度は投与量増加の割合を上回って増加した。母集団PKモデルにおいて、血清中デュタステリド濃度は線形及び非線形の消失過程を伴う1-コンパートメントモデルで最も良好に記述され、共変量として、線形クリアランスに体重及び年齢、分布容積に体重が選択された。また、血清中DHT濃度及びそのベースラインからの変化量はEmaxモデルで記述され、日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤0.1及び0.5mgを反復投与した時の血清中DHT濃度の減少率（24週時）はそれぞれ約84及び91%であった。男性の男性型脱毛症患者での血清中デュタステリドのトラフ濃度及び毛髪数のベースラインからの変化量はEmaxモデルで記述され、血清中DHT濃度と毛髪数の変化の関係にも相関が確認された。

日本人と米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤0.1及び0.5mgを投与した際の血清中デュタステリドの薬物動態及び血清中DHT濃度の変化量は同程度であり、明らかな民族差はないことが確認された。しかしながら、日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤を投与した際の毛髪数のベースラインからの変化は米国人及びヒスパニック系よりも低下する可能性があると考えられた。

海外臨床試験において、健康成人に本剤0.5及び5mgを1日1回28日間反復経口投与した時のQTc間隔への影響を検討した結果、1日最大値に関して、本剤0.5mg群のQTcF（群間差：+3.75 msec）に有意差が認められたが、臨床的意義はないと考えられた。日本人の前立腺肥大症患者を対象に、本剤0.05mg、0.5mg及び2.5mgを1日1回24週間投与した時の前立腺容積への影響を評価した結果、前立腺容積と血清中DHT濃度のベースラインからの変化量の間には0.05～0.5mg/日の用量範囲で相関性が認められたことから、男性の男性型脱毛症患者に本剤を投与した時、前立腺容積が減少する可能性が考えられた。また、海外臨床試験において健康成人に本剤0.5mg/日を52週間投与した結果、精子濃度及び精子形態への影響は認められなかった。すべての精液パラメータ（総精子数、精液量及び精子運動率）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。しかしながら、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持つかは不明である。なお、日本人男性の男性型脱毛症患者における国内長期投与試験（ARI114264試験）において、QTc間隔、前立腺及び精子形成への影響について特記すべき有害事象は確認されていない。

#### 2.5.4. 有効性の概括評価

デュタステリドの男性の男性型脱毛症患者に対する有効性は、海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）、国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）及び国内長期投与試験（ARI114264 試験）の 3 試験の成績に基づき評価した（評価資料）。

米国で実施された ARIA2004 試験では、プラセボを対照としデュタステリド 4 用量（0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg）及びフィナステリド（5 mg）を 24 週間投与した時の用量反応性を検討した。

ARI114263 試験は日本を含むアジア、南米及びロシアの計 9 ヶ国で実施された国際共同試験であり、男性の男性型脱毛症に対するデュタステリドの有効性根拠データを得るための主要な試験であった。24 週間投与時のデュタステリド 3 用量（0.02 mg、0.1 mg 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の検証、更にフィナステリド（1 mg）に対する非劣性の検証を行った。なお、ARI114263 試験では、組み入れられた日本人部分集団においてデュタステリドの用量反応性及びプラセボに対する優越性の検討も行うこととし、デュタステリドのプラセボに対する優越性を統計学的に示せる例数として日本人被験者の目標被験者数を設定した（2.5.1.6）。本申請資料概要では、全被験者集団の成績の他に、日本人部分集団〔日本で組み入れられた日本人（人種）の被験者〕の成績についても記載する。

ARI114264 試験は日本で実施された長期投与試験であり、ARI114263 試験で有効性と安全性が示され臨床用量の上限と想定されたデュタステリド 0.5 mg を 52 週間投与した時の安全性及び忍容性を確認することを主要な目的として実施し、有効性評価は副次目的として検討した。

これらの評価資料とした 3 試験の有効性評価にあたっては、各試験の試験デザインが異なるため併合解析は実施せず、本申請資料概要には個々の試験成績を示す。

なお、その他に韓国で実施された男性の男性型脱毛症患者を対象とした第 III 相試験（ALO106377 試験）を有効性の参考とした。

以上の有効性の評価及び参考に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 有効性の評価及び参考に用いた臨床試験一覧表

試験番号 (相)	実施国 実施期間	試験デザイン	対象患者	投与方法 (被験薬、投与方法、投与経路、 投与期間)	被験者数 (ITT 解析対象集団)	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
評価資料						
ARIA2004 (第 II 相)	米国  1997 年 12 月 ～2000 年 2 月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者	Dutasteride 0.05, 0.1, 0.5, 2.5 mg、 Finasteride 5 mg 又は Placebo ;  1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (24 週間) 投与	Dutasteride 0.05 mg 群 : 65 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 66 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 61 例 Dutasteride 2.5 mg 群 : 64 例 Finasteride 5 mg 群 : 64 例 Placebo 群 : 58 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
ARI114263 (第 II/III 相)	日本 メキシコ フィリピン ロシア 台湾 アルゼンチン タイ ペルー チリ  2010 年 10 月 ～2012 年 2 月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.02, 0.1, 0.5 mg、 Finasteride 1 mg 又は Placebo ;  1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (24 週間) 投与	< 全被験者集団 > Dutasteride 0.02 mg 群 : 185 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 188 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 184 例 Finasteride 1 mg 群 : 179 例 Placebo 群 : 181 例  < 日本人部分集団 > Dutasteride 0.02 mg 群 : 40 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 40 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 40 例 Finasteride 1 mg 群 : 40 例 Placebo 群 : 40 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
ARI114264 (第 III 相)	日本  2013 年 4 月 ～2014 年 11 月	非盲検	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.5 mg ;  1 日 1 回 ; 経口 ; 52 週間投与	Dutasteride 0.5 mg : 120 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.2]
参考資料						
ALO106377 (第 III 相)	韓国  2006 年 12 月 ～2008 年 1 月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.5 mg 又は Placebo ;  1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (25 週間) 投与	Dutasteride 0.5 mg 群 : 73 例 Placebo 群 : 75 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]

### 2.5.4.1. 試験デザイン

#### 2.5.4.1.1. ARIA2004 試験（評価）

海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリドの 0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg、並びにフィナステリド 5 mg を 24 週間投与した際の用量反応性を検討するランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較（6 群）、プラセボ対照試験であった。対照薬のフィナステリドの用量については、試験計画時に国内外でフィナステリド 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 とした。

約 270 例（1 群あたり約 45 例）の投与完了例を得るために、約 360 例（1 群あたり約 60 例）の被験者をプラセボ群、デュタステリドの各群又はフィナステリド 5 mg 群のいずれかにランダムに割り付けた。割り付けられた治験薬を 1 日 1 回、24 週間経口投与した。試験期間は、スクリーニング期（3～21 日間）、治験薬投与期（24 週間）、後観察期（12 週間）から成り、更に最終投与後、ジヒドロテストステロン（DHT）濃度がベースラインの 25%以内に返るまで被験者を追跡した。

#### 2.5.4.1.2. ARI114263 試験（評価）

国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリドの 0.02 mg、0.1 mg 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を検証することを目的とした、多施設国際共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬及びプラセボ対照、並行群間比較試験であった。

715 例（1 群あたり 143 例）の完了例（治験薬投与及び後観察を完了）を得るために、約 900 例（1 群あたり約 180 例）の被験者をプラセボ群、デュタステリドの各群又はフィナステリド 1 mg 群のいずれかにランダムに割り付けた。割り付けられた治験薬を 1 日 1 回、24 週間経口投与した。試験期間は、スクリーニング期（最大 3 週間）、治験薬投与期（24 週間）及び後観察期（2 週間）から構成された。

#### 2.5.4.1.3. ARI114264 試験（評価）

国内長期投与試験（ARI114264 試験）は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した際の安全性及び忍容性の検討を主要目的、有効性の検討を副次目的とした、多施設共同、非盲検試験であった。

100 例の投与完了例を得るために 120 例の被験者を登録し、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回、52 週間経口投与した。試験期間は、スクリーニング期（3 週間）及び治験薬投与期（52 週間）から構成された。

#### 2.5.4.1.4. ALO106377 試験（参考）

参考資料である韓国で実施された第 III 相試験（ALO106377 試験）は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回、6 ヶ月（25 週）間投与した際の有効

性及び安全性を評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

計 120 例（1 群あたり 60 例）の完了例を得るために、計 150 例（1 群あたり 75 例）の被験者をプラセボ群、デュタステリド 0.5 mg 群のいずれかにランダムに割り付けた。割り付けられた治験薬を 1 日 1 回、6 ヶ月（25 週）間経口投与した。試験期間は、スクリーニング期（14 日間）、治験薬投与期（6 ヶ月）及び後観察期（4 ヶ月間）から構成された。

#### 2.5.4.2. 評価方法

##### 2.5.4.2.1. 発毛及び育毛

発毛及び育毛の評価では、頭頂部の大小 2 つの円内の毛髪数（Hair Count）、毛髪の太さ（Hair Width）及び硬毛数（Terminal Hair Count）を、治験実施医療機関がマクロ撮影法で撮影した写真を用いて中央測定機関で測定した。

有効性評価を主要目的とした ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ALO106377 試験では、いずれも投与 24 週時<sup>\*1</sup>の毛髪数のベースラインからの変化量を主要評価項目として発毛の程度を評価した。毛髪数は直径 30 µm 以上の非軟毛の数（本）を測定した。標的部位は、評価資料とした ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験では頭頂部の直径 2.54 cm（1 inch）円内であり、参考資料である ALO106377 試験では頭頂部の直径 1.13 cm（0.44 inch）円内であった（ARIA2004 試験及び ARI114263 試験では、主要評価項目として直径 2.54 cm 円内の毛髪数を評価し、副次評価項目として直径 1.13 cm 円内の毛髪数も評価した）。本 2.5.4 では、頭頂部の直径 2.54 cm 円内の毛髪数の結果を記載する。なお、中央測定機関は、評価資料とした ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験では同一（米国の外部臨床画像／写真提供業者である Canfield Scientific Inc.）であったが、参考資料とした ALO106377 試験では異なる機関（Dermatology Department of Inha University）で測定された。そのため、ALO106377 試験の毛髪数の評価結果は、他試験の結果と一律に比較はできないと考える。

また、ARI114263 試験及び ARI114264 試験では、頭頂部の直径 2.54 cm 円内の毛髪の太さ及び硬毛数を指標として育毛の程度を評価した。毛髪の太さは直径 30 µm 以上の非軟毛の太さを測定しその合計とした。また、硬毛数は直径 60 µm 以上の硬毛の数を測定した。

##### 2.5.4.2.2. 外部専門家委員会（皮膚科専門医）及び治験責任医師による写真評価

3 名の皮膚科専門医から成る外部専門家委員会及び治験責任医師が、それぞれ治験実施医療機関で撮影された頭頂部及び前頭部の全体写真を用いて、ベースラインからの発毛の変化を 7 段階 [ 著明減少 (-3) ~ 不変 (0) ~ 著明増加 (+3) ] で評価した。外部専門家委員会による写真評価は全 4 試験で実施し、治験責任医師による写真評価は ARI114264 試験を除く 3 試験で実施した。なお、外部専門家委員会は毛髪数等の中央測定機関が設立・運営して

<sup>\*1</sup> ALO106377 試験の評価時期は 3 ヶ月時（13 週時）及び 6 ヶ月時（25 週時）であり、本 CTD で他試験と並べて記載するときには、それぞれ 12 週時及び 24 週時の評価時期と合わせて記載した。

おり、ALO106377 試験の外部専門家委員会は他試験と異なるため、その評価結果は前述の毛髪数の評価と同様に一律に比較はできないと考える。

#### 2.5.4.2.3. 男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化

ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験では、治験責任医師又は指名された者が被験者を直接目視検査して、男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類のベースラインからの変化を評価した。

#### 2.5.4.2.4. 被験者による自己評価

ARI114263 試験及び ALO106377 試験では、GSK で規定した質問票 Hair Growth Index (HGI) を用いて、被験者自身が発毛の変化を評価した。被験者は 12 週時及び 24 週時\*<sup>1</sup>において、撮影された全体写真 (ARI114263 試験：頭頂部及び前頭部、ALO106377 試験：頭頂部のみ) を見ながら 3 つの質問 (ALO106377 試験は 4 つの質問) にそれぞれ 7 段階評価で被験者自身が実感する発毛の変化を回答した。

また、ARI114263 試験では、GSK で規定した質問票 Hair Growth Satisfaction Scale (HGSS) を用いて、被験者自身が発毛に対する満足度を評価した。被験者は、12 週時及び 24 週時において、5 つの質問にそれぞれ 7 段階評価で回答した。

ARIA2004 試験では、発毛に関する概括評価として被験者が治療前と比べた発毛の変化に関する 6 項目の質問 (頭頂部の脱毛、頭頂全体の脱毛、両側頭部の後退、抜け毛、髪質、発毛の満足度) にそれぞれ 3 段階 (改善、不変、悪化) で回答した。

#### 2.5.4.3. 解析手法

全 4 試験において、有効性の主要な解析対象集団は Intent to Treat (ITT) とした。欠測データの処理については、Last Observation Carried Forward (LOCF) 解析及び Observed Case (OC) 解析を行い、LOCF を主要な解析とした。

各試験では、主要評価項目とした毛髪数のベースラインからの変化量、毛髪の太さの変化量、硬毛数の変化量について、事前に規定した有意水準を用いて投与群間の比較を行った。また、外部専門家委員会 (皮膚科専門医) による写真評価、治験責任医師による写真評価及び被験者による自己評価についてはスコア化し、事前に規定した有意水準を用いて投与群間の比較を行うとともに、評価結果の被験者分布を示した。

各試験で事前に規定した有意水準については、2.7.3.1.5 に記載すると共に本 2.5.4. では試験結果の表中に記載する。

#### 2.5.4.4. 試験対象集団

全 4 試験において、Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV、又は V 型に分類される男性型脱毛症と診断された男性患者を対象に実施した。対象とした年齢範囲は 4 試験で若干異なっていたが、被験者の平均年齢は同程度であった。試験間で異なっていたのは人種であった。

#### 2.5.4.4.1. ARIA2004 試験（評価）

海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）では、被験者計 416 例がランダム化され（プラセボ群 64 例、デュタステリド 0.05 mg 群 71 例、0.1 mg 群 72 例、0.5 mg 群 68 例、2.5 mg 群 71 例、フィナステリド 5 mg 群 70 例）、全例が治験薬の投与を受けた。本試験では総括報告書作成後、本試験に参加した治験責任医師 1 名が FDA の Debarment List に掲載された。当該医師（Investigator number : 49919）においては 416 例中 38 例（9%）の被験者が組み入れられ、プラセボ群、デュタステリド 0.05 mg、0.1 mg 群、フィナステリド 5 mg 群に各 6 例、デュタステリド 0.5 mg、2.5 mg 群に各 7 例が組み入れられた。当該被験者 38 例を除外して再解析した結果、有効性及び安全性共に結論への影響は認められなかった（ARIA2004 試験総括報告書補遺）。本申請資料概要では、当該被験者 38 例を除外した集団における結果を示す。

当該被験者 38 例を除くと、ランダム化された被験者は計 378 例（プラセボ群 58 例、デュタステリド 0.05 mg 群 65 例、0.1 mg 群 66 例、0.5 mg 群 61 例、2.5 mg 群 64 例、フィナステリド 5 mg 群 64 例）であり、再解析の ITT 解析対象集団とされた。378 例のうち 339 例が 24 週間の投与期を完了し、308 例がその後続く 12 週間の後観察期も完了した。中止例は 70 例（19%）であり、中止理由のうち最も多かったのは同意撤回であった。

年齢、身長、体重、人種、喫煙歴及び飲酒の習慣等の人口統計学的特性及び基準値の特性は、投与群間で大きな違いはみられなかった。群をとおして、平均年齢は 35.5～38.9 歳であった。人種は白人が 87～92%と大半を占めており、アジア人は 0～5%であった。ベースラインの Norwood-Hamilton 分類は、IIIv 型が 35～43%、IV 型が 22～43%、V 型が 17～27%、IVa 型が 2～8%及び VII 型が 0～2%であった。

#### 2.5.4.4.2. ARI114263 試験（評価）

国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）では、被験者計 917 例がランダム化された（プラセボ群 181 例、デュタステリド 0.02 mg 群 185 例、0.1 mg 群 188 例、0.5 mg 群 184 例、フィナステリド 1 mg 群 179 例；ITT 解析対象集団）。そのうち、780 例（85%）が 24 週間の投与期を完了し、761 例（83%）がその後続く 2 週間の後観察期も完了した。中止例は 156 例（17%）であり、中止理由のうち最も多かったのは同意撤回であった。なお、日本人被験者は計 200 例がランダム化され（各群 40 例；ITT 解析対象集団）、全例が治験薬の投与を受けた。そのうち、182 例（91%）が 24 週間の治験薬投与期を完了し、180 例（90%）がその後続く 2 週間の後観察期も完了した。中止例は 20 例（10%）であり、日本人集団においても被験者内訳は全被験者集団と同様であった。

被験者の人口統計学的特性及び基準値特性は、投与群間で大きな違いはみられなかった。群をとおして、平均年齢は 38.0～38.7 歳であった。人種は多様で被験者の過半数（55～56%）がアジア人であり、ヒスパニック系／ラテン系が 38～40%、白人が 5～6%であった。ベースラインの Norwood-Hamilton 分類は、IIIv 型が 40～45%、IV 型が 31～35%及び V 型が 23～25%であった。日本人部分集団においても、全被験者集団と大きく異なることはなかった。

#### 2.5.4.4.3. ARI114264 試験（評価）

国内長期投与試験（ARI114264 試験）では、被験者の計 120 例がデュタステリド 0.5 mg 群に登録され（ITT 解析対象集団）、全例が治験薬の投与を受けた。110 例（92%）が 52 週間の治験薬投与を完了し、中止例は 10 例（8%）であった。

被験者の人口統計学的特性は、平均年齢が 42.2 歳であり、全被験者が日本人であった。ベースラインの Norwood-Hamilton 分類は、IIIv 型が 46%、IV 型が 38%及び V 型が 16%であった。

#### 2.5.4.4.4. ALO106377 試験（参考）

参考資料である韓国で実施された第 III 相試験（ALO106377 試験）では、被験者計 153 例がランダム化され、148 例が治験薬の投与を受けた（プラセボ群 75 例、デュタステリド 0.5 mg 群 73 例；ITT 解析対象集団）。143 例（93.46%）が後観察期を含む試験期間を完了した。中止例は 10 例（6.54%）であったが、そのうち 5 例はベースライン後の有効性評価前に中止したため ITT 解析対象集団から除外された。

被験者の人口統計学的特性に投与群間で大きな差はみられなかった。平均年齢はプラセボ群で 38.41 歳、デュタステリド 0.5 mg 群で 37.78 歳であり、全被験者が韓国人であった。

#### 2.5.4.5. 有効性の成績

有効性の評価資料とした 3 試験のプラセボ、デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及びフィナステリド 1 mg 各群における、投与 24 週時の主要な有効性評価項目の結果を表 2.5.4-2 に要約する。

デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg は、海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）及び主要な試験である国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）において、主要評価項目とした毛髪数（頭頂部の直径 2.54 cm 円内）のベースラインからの変化量、外部専門家委員会による写真評価（頭頂部全体及び前頭部全体）、治験責任医師による写真評価（頭頂部全体及び前頭部全体）及び被験者による自己評価のいずれの評価においても、プラセボと比べ統計学的に有意な改善が認められた。更に、デュタステリド 0.5 mg は、国際共同第 II/III 相試験

（ARI114263 試験）の毛髪数（頭頂部の直径 2.54 cm 円内）のベースラインからの変化量及び専門家委員会による写真評価（前頭部全体）において、フィナステリド 1 mg と比べ統計学的に有意な改善が認められた。

**表 2.5.4-2 主要な有効性評価項目の結果の要約（24 週）－評価資料の 3 試験における  
プラセボ、デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg、フィナステリド 1 mg 群  
（ITT、LOCF）**

	Study ARIA2004			Study ARI114263				Study ARI114264
	Placebo N=58	Dutasteride		Placebo N=181	Dutasteride		Finasteride 1 mg N=179	Dutasteride 0.5 mg N=120
		0.1 mg N=66	0.5 mg N=61		0.1 mg N=188	0.5 mg N=184		
<b>Hair Count Change from baseline (2.54 cm diameter)</b>								
Baseline: Mean (SD) <sup>1</sup>	929.3 (235.33)	904.0 (225.61)	941.9 (214.98)	760.9 (226.92)	721.3 (220.24)	767.5 (217.99)	763.8 (180.60)	819.1 (180.35)
Week 24								
LSM change <sup>1</sup>	-26.2	72.4	94.5	-4.9	63.0	89.6	56.5	87.3 <sup>3</sup>
LSM difference from Placebo (CI) <sup>2</sup>	-	98.6 (70.3, 127.0)	120.7 (91.7, 149.6)	-	67.9 (41.6, 94.2)	94.4 (67.8, 121.0)	61.4 (34.4, 88.4)	-
p-value <sup>2</sup>	-	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	<0.001	-
LSM difference from FIN (CI) <sup>2</sup>	-	-	-	-	6.5 (-20.1, 33.1)	33.0 (6.1, 60.0)	-	-
p-value <sup>2</sup>	-	-	-	-	0.56	0.003	-	-
<b>Hair Width, ×10<sup>3</sup> μm</b>								
Baseline: Mean (SD) <sup>1</sup>	-	-	-	42.5 (15.35)	39.9 (14.62)	43.4 (14.90)	43.8 (13.06)	41.7 (11.21)
Week 24								
LSM change <sup>1</sup>	-	-	-	-0.9 (0.45)	3.9 (0.44)	5.8 (0.45)	4.0 (0.46)	6.7 (4.80) <sup>3</sup>
LSM difference from Placebo (CI) <sup>2</sup>	-	-	-	-	4.8 (3.3, 6.3)	6.7 (5.2, 8.2)	4.9 (3.4, 6.5)	-
p-value <sup>2</sup>	-	-	-	-	<0.001	<0.001	<0.001	-
LSM difference from FIN (CI) <sup>2</sup>	-	-	-	-	-0.1 (-1.6, 1.4)	1.8 (0.3, 3.3)	-	-
p-value <sup>2</sup>	-	-	-	-	0.87	0.004	-	-
<b>Terminal Hair Count</b>								
Baseline: Mean (SD) <sup>1</sup>	-	-	-	270.2 (189.14)	249.1 (177.98)	279.0 (178.44)	293.8 (178.41)	185.4 (143.22)
Week 24								
LSM change <sup>1</sup>	-	-	-	-17.5 (5.13)	29.4 (4.99)	46.0 (5.11)	36.3 (5.28)	60.8 (70.22) <sup>3</sup>
LSM difference from Placebo (CI) <sup>2</sup>	-	-	-	-	46.9 (29.8, 63.9)	63.4 (46.1, 80.7)	53.7 (36.2, 71.3)	-
p-value <sup>2</sup>	-	-	-	-	<0.001	<0.001	<0.001	-
LSM difference from FIN (CI) <sup>2</sup>	-	-	-	-	-6.9 (-24.2, 10.4)	9.7 (-7.8, 27.2)	-	-
p-value <sup>2</sup>	-	-	-	-	0.34	0.19	-	-
<b>Panel assessment</b>								
<b>Vertex view</b>								
LSM Score	-0.08	0.42	0.83	-0.15	0.42	0.63	0.49	1.34 <sup>3</sup>
LSM difference from placebo (CI) <sup>2</sup>	-	0.49 (0.29, 0.70)	0.90 (0.70, 1.11)	-	0.57 (0.38, 0.76)	0.78 (0.59, 0.97)	0.63 (0.44, 0.82)	-
p-value <sup>2</sup>	-	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	<0.001	-
LSM difference from FIN (CI) <sup>2</sup>	-	-	-	-	-0.06 (-0.25, 0.13)	0.15 (-0.04, 0.34)	-	-
p-value <sup>2</sup>	-	-	-	-	0.43	0.066	-	-
<b>Frontal view</b>								
LSM Score	0.06	0.36	0.65	-0.14	0.36	0.58	0.34	1.21 <sup>3</sup>
LSM difference from placebo (CI) <sup>2</sup>	-	0.30 (0.07, 0.52)	0.58 (0.36, 0.81)	-	0.50 (0.32, 0.69)	0.72 (0.54, 0.91)	0.48 (0.30, 0.67)	-
p-value <sup>2</sup>	-	0.009	<0.001	-	<0.001	<0.001	<0.001	-
LSM difference from FIN (CI) <sup>2</sup>	-	-	-	-	0.02 (-0.16, 0.20)	0.24 (0.06, 0.43)	-	-
p-value <sup>2</sup>	-	-	-	-	0.78	0.002	-	-

	Study ARIA2004			Study ARI114263				Study ARI114264
	Placebo N=58	Dutasteride		Placebo N=181	Dutasteride		Finasteride 1 mg N=179	Dutasteride 0.5 mg N=120
		0.1 mg N=66	0.5 mg N=61		0.1 mg N=188	0.5 mg N=184		
<b>Investigator Photographic Assessment Questionnaire (IPAQ)</b>								
<b>Vertex view</b>								
LSM Score	0.44	1.07	1.32	0.36	1.03	1.30	1.07	-
LSM difference from placebo (CI) <sup>2</sup>	-	0.64 (0.29, 0.98)	0.89 (0.54, 1.24)	-	0.67 (0.40, 0.93)	0.94 (0.67, 1.20)	0.71 (0.44, 0.98)	-
p-value <sup>2</sup>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
LSM difference from FIN (CI) <sup>2</sup>	-	-	-	-	-0.04 (-0.31, 0.23)	0.22 (-0.05, 0.50)	-	-
p-value <sup>2</sup>					0.70	0.049		
<b>Frontal view</b>								
LSM Score	0.24	0.61	0.97	0.30	0.78	1.11	0.88	-
LSM difference from placebo (CI) <sup>2</sup>	-	0.37 (0.05, 0.69)	0.73 (0.40, 1.06)	-	0.48 (0.23, 0.73)	0.81 (0.56, 1.07)	0.58 (0.33, 0.84)	-
p-value <sup>2</sup>		<b>0.025</b>	<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
LSM difference from FIN (CI) <sup>2</sup>	-	-	-	-	-0.10 (-0.35, 0.16)	0.23 (-0.03, 0.49)	-	-
p-value <sup>2</sup>					0.35	0.031		
<b>Subjects assessment</b>								
<b>Hair Growth Index (HGI)</b>								
LSM Score	-	-	-	1.1	2.8	3.2	2.5	-
LSM difference from placebo (CI) <sup>2</sup>	-	-	-	-	1.8 (1.0, 2.5)	2.2 (1.4, 2.9)	1.4 (0.7, 2.2)	-
p-value <sup>2</sup>					<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
<b>Hair Growth Satisfaction Scale (HGSS)</b>								
LSM Score	-	-	-	9.1	11.4	12.0	10.4	-
LSM difference from placebo (CI) <sup>2</sup>	-	-	-	-	2.3 (0.5, 4.1)	2.8 (1.0, 4.7)	1.3 (-0.5, 3.1)	-
p-value <sup>2</sup>					<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.084	

CI = confidence interval; FIN = finasteride; ITT = Intent-to-treat; LOCF = Last Observation Carried Forward; LSM = Least Squares Mean (adjusted mean)

**p-value (Bold):** Statistically significant difference

Note: Confidence intervals in Study ARI114263 were 98.33%; and 95% in Study ARIA2004.

- Some Baseline values were measured after the treatment start date in ARI114263 Study and ARI114264 Study
- Study ARIA2004: The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.  
Study ARI114263 :The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.
- Mean at Week 26 in Study ARI114264

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 14, Table 15, Table 22, Table 25, Table 29, Table 31; ARI114263 CSR Table 7.1, Table 7.5, Table 7.13, Table 7.17, Table 7.23, Table 7.27, Table 7.37, Table 7.41, Table 9.3, Table 9.6; ARI114264 interim for 26 weeks CSR Table 7.011, Table 7.031, Table 7.051, Table 7.071, Table 7.091, Table 7.111, Table 7.131

### 2.5.4.5.1. 発毛

全4試験において、発毛の評価として頭頂部の直径2.54 cm 円内の又は直径1.13 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量を各評価時期に評価した。評価資料のうち、海外第II相試験 (ARIA2004 試験) 及び有効性の主要な試験である国際共同第II/III相試験

(ARI114263 試験) では、頭頂部直径2.54 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。長期投与時の安全性評価を主要目的とした第III相試験 (ARI114264 試験) では副次評価項目で評価した。

#### 2.5.4.5.1.1. ARIA2004 試験 (評価)

本試験では、12週、24週及び36週時 (最終投与後12週) における頭頂部の直径2.54 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、デュタステリド (0.05 mg、

0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg) 及びフィナステリド (5 mg) の用量反応性を検討した (ITT 解析対象集団)。

プラセボ群では投与後にベースラインから毛髪数 (頭頂部の直径 2.54 cm 円内) が減少したのに対し、デュタステリド群では高用量になるに伴い用量依存的に毛髪数が増加した。デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg 群並びにフィナステリド 5 mg 群では投与 12 週時及び 24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意な増加が認められ (各群  $p < 0.001$ )、36 週時 (最終投与後 12 週時) においてもプラセボに比べて有意な増加が維持された ( $p = 0.003$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.020$ ) (表 2.5.4-3)。デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg 群では 24 週時の毛髪数の増加量を 36 週時でも同程度に維持していたが、デュタステリド 0.1 mg 並びにフィナステリド 5 mg 群では 24 週時と比べて 36 週時の毛髪数の増加量は減少した。デュタステリド 0.05 mg 群では、24 週時のみプラセボ群との有意差がみられた ( $p = 0.001$ )。なお、本試験では、実薬対照としたフィナステリド 5 mg は、男性型脱毛症の治療薬として承認されている用量 1 mg よりも高用量であることから、デュタステリドとフィナステリドの統計学的比較は実施しなかった。しかし、24 週時の毛髪数の増加量をみると、デュタステリド 0.1 mg 群ではフィナステリド 5 mg 群と同程度であり、デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg 群ではフィナステリド 5 mg 群より数値的に大きいものであった。

**表 2.5.4-3 毛髪数のベースラインからの変化量（12週、24週及び投与後12週）**  
**: 頭頂部の直径 2.54 cm 円内—ARIA2004 試験（ITT）**

Time / Parameter	Placebo N= 58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
<b>Baseline<sup>1</sup></b>						
n	58	64	66	60	63	64
Mean (SD)	929.3 (235.33)	1012.3 (296.73)	904.0 (225.61)	941.9 (214.98)	975.9 (244.16)	892.5 (251.70)
<b>Week 12 (LOCF)</b>						
n	52	55	60	52	57	62
Adjusted Mean <sup>2</sup>	-21.8	5.5	58.6	64.8	100.0	51.2
Adjusted Mean Difference <sup>2</sup>	-	27.2	80.4	86.6	121.8	72.9
95% CI <sup>2</sup>	-	-3.5, 58.0	50.4, 110.4	55.5, 117.6	91.4, 152.1	43.2, 102.7
p-value <sup>2</sup>	-	0.082	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Week 24 (LOCF)</b>						
n	53	56	61	56	60	63
Adjusted Mean <sup>2</sup>	-26.2	22.6	72.4	94.5	107.4	65.7
Adjusted Mean Difference <sup>2</sup>	-	48.8	98.6	120.7	133.5	91.9
95% CI <sup>2</sup>	-	19.8, 77.8	70.3, 127.0	91.7, 149.6	105.1, 162.0	63.7, 120.1
p-value <sup>2</sup>	-	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)</b>						
n	41	42	47	45	48	56
Adjusted Mean <sup>2</sup>	-36.2	-11.2	21.6	80.6	115.9	7.2
Adjusted Mean Difference <sup>2</sup>	-	25.0	57.8	116.8	152.2	43.4
95% CI <sup>2</sup>	-	-14.1, 64.2	19.8, 95.8	78.4, 155.3	114.3, 190.0	6.9, 80.0
p-value <sup>2</sup>	-	0.21	<b>0.003</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.020</b>

CI = Confidence Interval; LOCF = Last Observation Carried Forward; OC = Observed Case

**p-value (Bold):** Statistically significant difference

Note: Change from Baseline is defined as Post Baseline Hair Count - Baseline Hair Count.

- Baseline is the Visit 2 or Visit 3 value. Some of the baseline values were measured after the treatment start date.
- Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Hair Count = Treatment + Cluster + Baseline Hair Count. The difference is the Dutasteride adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 14, Table 15, Supporting Table 7

#### 2.5.4.5.1.2. ARI114263 試験（評価）

本試験では、24週時における頭頂部の直径 2.54 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、デュタステリド（0.02 mg、0.1 mg 及び 0.5 mg）のプラセボに対する優越性を検証するとともに、デュタステリドの用量反応性を検討した。プラセボに対する優越性が検証された場合には、デュタステリドのフィナステリド（1 mg）に対する非劣性も検証し、更にフィナステリドに対する非劣性が検証された場合、デュタステリドのフィナステリドに対する優越性を検証することとした。また、日本人部分集団（200例）におけるデュタステリドの用量反応性及びプラセボに対する優越性の検討を行った。

全被験者集団（ITT、LOCF）において、24週時の毛髪数（頭頂部の直径 2.54 cm 円内）のベースラインからの変化量（調整済平均値）は、プラセボ群で-4.9本、デュタステリド 0.02 mg 群で 17.1本、0.1 mg 群で 63.0本、0.5 mg 群で 89.6本、フィナステリド 1 mg 群で 56.5本であり、プラセボ群では投与後に毛髪数がベースラインから減少したのに対しデュタステリド群では用量依存的に毛髪数が増加した。デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及び

フィナステリド 1 mg 群では 24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意な毛髪数の増加が認められた (各群  $p < 0.001$ ) (表 2.5.4-4 及び図 2.5.4-1)。24 週時の毛髪数のベースラインからの変化量において、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg ではプラセボ群に対する優越性が検証されるとともに (各群  $p < 0.001$ )、フィナステリド 1 mg に対する非劣性が検証された [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 ではフィナステリド 1 mg に対する優越性が検証された ( $p = 0.003$ )。なお、12 週時点でも 24 週時と同様の有効性がみられており、デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド 1 mg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な毛髪数の増加が認められ (各群  $p < 0.001$ )、デュタステリド 0.5 mg 群ではフィナステリド 1 mg に比べ有意な毛髪数の増加が認められた ( $p = 0.003$ )。

日本人部分集団 (ITT、LOCF) においても、全被験者集団と同様の結果が認められた (表 2.5.4-4)。24 週時の毛髪数 (頭頂部の直径 2.54 cm 円内) のベースラインからの変化量 (調整済平均値) は、プラセボ群で -17.3 本、デュタステリド 0.02 mg 群で 0.4 本、0.1 mg 群で 39.4 本、0.5 mg 群で 68.5 本、フィナステリド 1 mg 群で 21.3 本であり、プラセボ群では投与後に毛髪数がベースラインから減少したのに対し、デュタステリド群では用量依存的な増加がみられた。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、0.1 mg 群及び 0.5 mg 群では 24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意な毛髪数の増加が認められ ( $p = 0.010$ 、 $p < 0.001$ )、プラセボ群に対する優越性が確認された。なお、フィナステリド 1 mg 群ではプラセボ群との間に有意差はみられなかった。デュタステリド 0.5 mg 群の毛髪数の増加量は、フィナステリド 1 mg 群を数値的に上回った。

これらの全被験者集団及び日本人部分集団の結果については、投与開始日を過ぎてベースラインを測定した被験者を除いた感度分析 (詳細は 2.7.3.3.2.1.1.2 に記載) においても同様の結論が得られた。また、24 週時 (OC) 及び 12 週時 (OC 及び LOCF)、更に PP 解析対象集団においても同様であった。

以上のとおり、国際共同第 II/III 相試験として実施した本試験の全被験者集団において、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg の男性型脱毛症に対する有効性は投与 12 週時より認められ、24 週時においてプラセボ群に対する優越性及びフィナステリド 1 mg に対する非劣性が検証された。更に、デュタステリド 0.5 mg ではフィナステリド 1 mg に対する優越性が検証された。また、日本人部分集団で得られた結果においても、全被験者集団と同様にデュタステリドの用量反応性、並びに 0.1 mg 及び 0.5 mg のプラセボに対する優越性が認められ、全被験者集団の結果との一貫性が認められた。従って、本試験で検証されたデュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg の有効性については、日本人の男性型脱毛症患者においてもあてはまると考える。

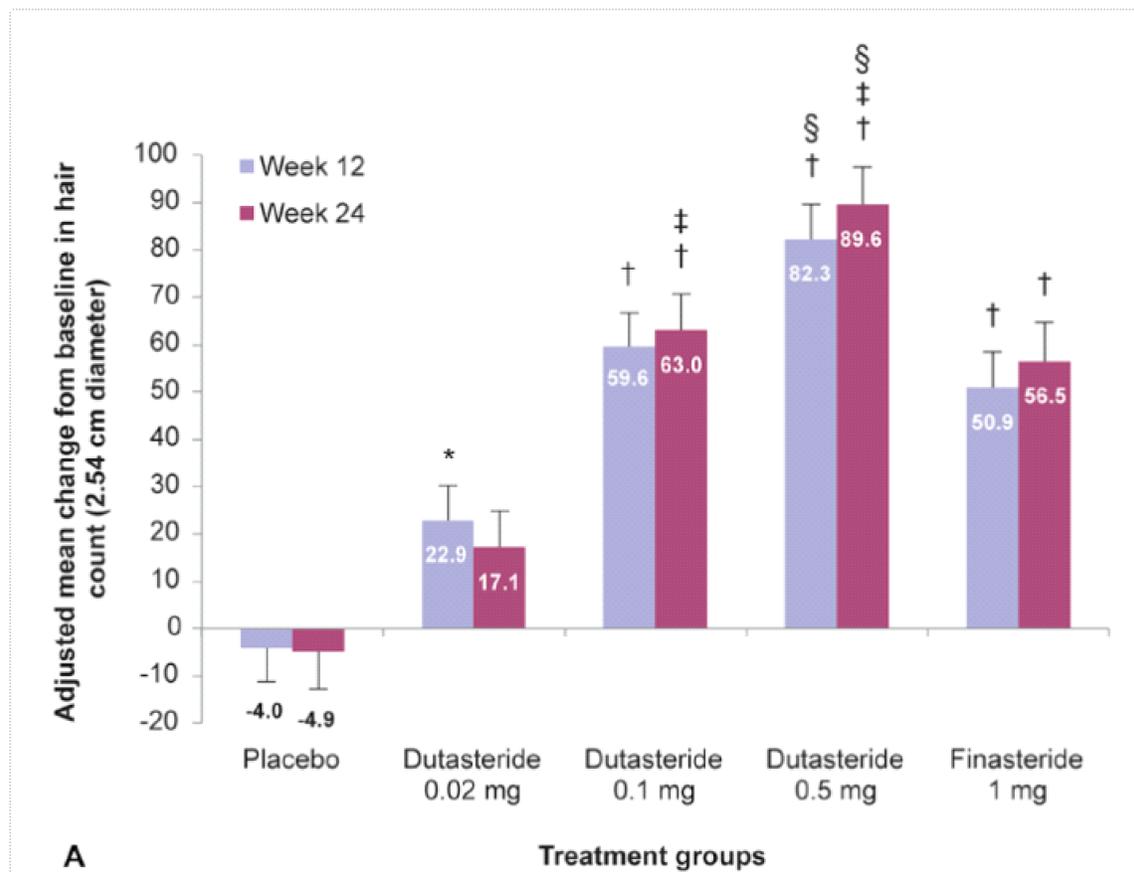


図 2.5.4-1 毛髪数のベースラインからの変化量（12 週及び 24 週）  
：頭頂部の直径 2.54 cm 円内—ARI114263 試験（ITT、LOCF）

\*:  $p=0.009$ , †:  $p<0.001$  vs placebo, ‡: noninferior to finasteride, §:  $p=0.003$  vs finasteride (superiority).  
Data source: [Gubelin Harcha, 2014], ARI114263 CSR Table 7.5

表 2.5.4-4 毛髪数のベースラインからの変化量（12週及び24週）  
：頭頂部の直径 2.54 cm 円内－ARI114263 試験（ITT、LOCF）

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Baseline					
Number of Subjects	151	157	160	151	142
Mean (SD) <sup>1</sup>	760.9 (226.92)	774.4 (226.48)	721.3 (220.24)	767.5 (217.99)	763.8 (180.60)
Week 12					
Number of Subjects	147	144	151	145	131
LSM Change from Baseline (SE) <sup>2</sup>	-4.0 (7.22)	22.9 (7.32)	59.6 (7.15)	82.3 (7.29)	50.9 (7.67)
LSM Difference from Placebo <sup>2</sup> (98.33% CI) <sup>2</sup> p-value <sup>2</sup>	-	26.9 (2.4, 51.5) <b>0.009</b>	63.6 (39.3, 87.9) <b>&lt;0.001</b>	86.4 (61.9, 110.9) <b>&lt;0.001</b>	55.0 (29.8, 80.1) <b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) <sup>2</sup> p-value, two-sided <sup>2</sup>	-	-28.0 (-53.3, -2.8) 0.008	8.7 (-16.4, 33.7) 0.41	31.4 (6.2, 56.6) <b>0.003</b>	-
Week 24					
Number of Subjects	148	155	158	150	141
LSM Change from Baseline (SE) <sup>2</sup>	-4.9 (7.89)	17.1 (7.74)	63.0 (7.67)	89.6 (7.87)	56.5 (8.12)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) <sup>2</sup> p-value <sup>2</sup>	-	22.0 (-4.4, 48.4) 0.046	67.9 (41.6, 94.2) <b>&lt;0.001</b>	94.4 (67.8, 121.0) <b>&lt;0.001</b>	61.4 (34.4, 88.4) <b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (99.165% CI, one-sided) <sup>2</sup> (98.33% CI, two-sided) <sup>2</sup> p-value, two-sided <sup>2</sup>	-	-39.4 (-66.1, -12.7) (-66.1, -12.7) <b>&lt;0.001</b>	6.5 (-20.1, 33.1) (-20.1, 33.1) 0.56	33.0 (6.1, 60.0) (6.1, 60.0) <b>0.003</b>	-

Japanese Subjects	Placebo N= 40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N= 40	0.1 mg N= 40	0.5 mg N= 40	
Baseline					
Number of Subjects	37	37	40	36	36
Mean (SD) <sup>1</sup>	751.1 (188.93)	826.8 (192.59)	710.5 (178.19)	756.2 (153.43)	762.3 (162.53)
Week 12					
Number of Subjects	37	36	40	35	35
LSM Change from Baseline (SE) <sup>2</sup>	-19.1 (13.90)	10.6 (14.32)	28.2 (13.49)	45.2 (14.29)	45.0 (14.29)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) <sup>2</sup> p-value <sup>2</sup>	-	29.7 (-18.6, 78.1) 0.14	47.4 (0.6, 94.1) <b>0.015</b>	64.3 (16.1, 112.5) <b>0.001</b>	64.1 (16.0, 112.3) <b>0.002</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) <sup>2</sup> p-value, two-sided <sup>2</sup>	-	-34.4 (-83.3, 14.5) 0.091	-16.8 (-64.3, 30.7) 0.39	0.2 (-48.7, 49.0) 0.99	-
Week 24					
Number of Subjects	37	37	40	35	36
LSM Change from Baseline (SE) <sup>2</sup>	-17.3 (15.67)	0.4 (15.90)	39.4 (15.20)	68.5 (16.11)	21.3 (15.88)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) <sup>2</sup> p-value <sup>2</sup>	-	17.8 (-36.3, 71.8) 0.43	56.7 (4.1, 109.4) <b>0.010</b>	85.8 (31.5, 140.1) <b>&lt;0.001</b>	38.6 (-15.3, 92.5) 0.085
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) <sup>2</sup> p-value, two-sided <sup>2</sup>	-	-20.9 (-75.1, 33.4) 0.35	18.1 (-35.0, 71.2) 0.41	47.2 (-7.5, 101.9) 0.038	-

SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidence Interval

**p-value (Bold):** Statistically significant difference

1. Some Baseline values were measured after the treatment start date.
2. Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The

difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean- the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences. The 99.165% confidence interval is one-sided, and is in terms of the adjusted mean difference from Finasteride.

Data source: ARI114263 CSR Table 7.1, Table 7.5; ARI114263 supplementary CSR\_Japan subgroup Table 7.1, Table 7.5

### 2.5.4.5.1.3. ARI114264 試験（評価）

デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した結果、頭頂部の直径 2.54 cm 円内の毛髪数は 26 週時ではベースラインから平均 87.3（95%CI：72.0～102.6）本増加し、52 週時でも平均 68.1（95% CI：52.5～83.6）本の増加がみられた（表 2.5.4-5）。

このとおり、26 週時にみられたベースラインからの改善効果（発毛効果）は、52 週時においても持続することが確認された。

**表 2.5.4-5 毛髪数のベースラインからの変化量（26 週、52 週）  
：頭頂部の直径 2.54 cm 円内—ARI114264 試験（ITT、LOCF）**

		Dutasteride 0.5mg N= 120
Baseline <sup>1</sup>	N	115
	Mean (SD)	819.1 (180.35)
	Median	824.0
	Min.; Max.	385 ; 1285
Change from Baseline to: Week 26	N	110
	Mean (SD)	87.3 (81.14)
	Median	79.5
	Min. ; Max.	-237 ; 298
	95% CI	72.0,102.6
Change from Baseline to: Week 52	N	110
	Mean (SD)	68.1 (82.14)
	Median	61.0
	Min. ; Max.	-165 ; 299
	95% CI	52.5, 83.6

1. includes some baseline values measured after treatment start date

Data source: ARI114264 CSR Table 7.012, Table 7.032

### 2.5.4.5.1.4. ALO106377 試験（参考）

本試験では、6 ヶ月（25 週）時の頭頂部の直径 1.13 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、デュタステリド 0.5 mg とプラセボを比較検討した。

投与 6 ヶ月（25 週）時の毛髪数（直径 1.13 cm 円内）のベースラインからの変化量の調整平均値は、デュタステリド 0.5 mg 群で 12.45 本、プラセボ群で 4.45 本であり、デュタステリド 0.5 mg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な毛髪数の増加が認められた（ $p=0.0193$ ）（2.7.3.3.2.1.2.3）。

### 2.5.4.5.2. 育毛

有効性の主要な試験である国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）及び国内長期投与試験（ARI114264 試験）において、育毛の評価として頭頂部直径 2.54 cm 円内の毛髪の太さ（直径 30  $\mu\text{m}$  以上の非軟毛の太さの合計）及び硬毛数（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を評価した。

### 2.5.4.5.2.1. ARI114263 試験 (評価)

毛髪の太さの評価では、全被験者集団 (ITT、LOCF) において、プラセボ群では投与後に頭頂部直径 2.54 cm 円内の非軟毛 (直径 30  $\mu\text{m}$  以上の毛髪) の太さの合計がベースラインから減少したのに対し、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、投与 12 週及び 24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意に増加した (各群  $p < 0.001$ ) (表 2.5.4-6、2.7.3.3.2.2.1.1)。更に、デュタステリド 0.5 mg 群では 24 週時にフィナステリド 1 mg 群と比べて統計学的に有意に毛髪の太さが増加した ( $p = 0.004$ )。デュタステリド 0.02 mg 群の 24 週時の毛髪の太さは、ベースラインからほとんど変化しなかった。

日本人部分集団 (ITT、LOCF) においても、プラセボ群及びデュタステリド 0.02 mg 群では投与後に毛髪の太さが減少したのに対し、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、投与 12 週及び 24 週時にプラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が認められた ( $p \leq 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p \leq 0.001$ )。

**表 2.5.4-6 毛髪の太さのベースラインからの変化量 (24 週)**  
: 頭頂部の直径 2.54 cm 円内—ARI114263 試験 (ITT、LOCF)

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Baseline					
Number of Subjects	151	157	160	151	142
Mean (SD) <sup>1</sup>	42.5 (15.35)	43.6 (14.52)	39.9 (14.62)	43.4 (14.90)	43.8 (13.06)
Week 24					
Number of Subjects	148	155	158	150	141
LSM Change from Baseline (SE) <sup>2</sup>	-0.9 (0.45)	-0.0 (0.44)	3.9 (0.44)	5.8 (0.45)	4.0 (0.46)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) <sup>2</sup>	-	0.9 (-0.6, 2.4)	4.8 (3.3, 6.3)	6.7 (5.2, 8.2)	4.9 (3.4, 6.5)
p-value <sup>2</sup>		0.14	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-Sided) <sup>2</sup>	-	-4.0 (-5.5, -2.5)	-0.1 (-1.6, 1.4)	1.8 (0.3, 3.3)	-
p-value, two-Sided <sup>2</sup>		<0.001	0.87	<b>0.004</b>	

Japanese Subjects	Placebo N= 40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N= 40
		0.02 mg N= 40	0.1 mg N= 40	0.5 mg N= 40	
Baseline					
Number of Subjects	37	37	40	36	36
Mean (SD) <sup>1</sup>	42.5 (11.90)	47.9 (12.79)	40.5 (13.54)	41.7 (10.44)	42.7 (10.55)
Week 24					
Number of Subjects	37	37	40	35	36
LSM Change from Baseline (SE) <sup>2</sup>	-2.5 (0.91)	-1.3 (0.92)	2.2 (0.88)	4.1 (0.93)	1.7 (0.92)
LSM Difference from Placebo 98.33% CI <sup>2</sup>	-	1.2 (-1.9, 4.3)	4.7 (1.7, 7.8)	6.6 (3.5, 9.8)	4.2 (1.1, 7.3)
p-value <sup>2</sup>		0.35	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-Sided) <sup>2</sup>	-	-3.0 (-6.1, 0.2)	0.5 (-2.5, 3.6)	2.4 (-0.7, 5.6)	-
p-value, two-Sided <sup>2</sup>		0.023	0.68	0.067	

Units:  $\times 10^3 \mu\text{m}$

SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidence Interval

**p-value (Bold):** Statistically significant difference

- Some Baseline values were measured after the treatment start date.
- Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The

difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean- the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.

Data source: ARII14263 CSR Table 7.13, Table 7.17; ARII14263 supplementary CSR\_Japan subgroup Table 7.13, Table 7.17

硬毛数の評価では、全被験者集団（ITT、LOCF）において、プラセボ群及びデュタステリド 0.02 mg 群では投与後に頭頂部の直径 2.54 cm 円内の硬毛数（直径 60 μm 以上の毛髪数）がベースラインから減少したのに対し、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、投与 12 週及び 24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意に増加した（各群 p<0.001）（表 2.5.4-7、2.7.3.3.2.2.2.1）。

日本人部分集団（ITT、LOCF）においても、プラセボ群及びデュタステリド 0.02 mg 群では投与後に硬毛数がベースラインから減少したのに対し、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、投与 12 週及び 24 週時にプラセボ群と比べて統計学的に有意に増加した（各群 p<0.001）。

**表 2.5.4-7 硬毛数のベースラインからの変化量（24 週）**  
**: 頭頂部の直径 2.54 cm 円内—ARI114263 試験（ITT、LOCF）**

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
<b>Baseline</b>					
Number of Subjects	151	157	160	151	142
Mean (SD) <sup>1</sup>	270.2 (189.14)	284.6 (180.02)	249.1 (177.98)	279.0 (178.44)	293.8 (178.41)
<b>Week 24</b>					
Number of Subjects	148	155	158	150	141
LSM Change from Baseline (SE) <sup>2</sup>	-17.5 (5.13)	-15.7 (5.03)	29.4 (4.99)	46.0 (5.11)	36.3 (5.28)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) <sup>2</sup> p-value <sup>2</sup>	-	1.7 (-15.4, 18.9) 0.81	46.9 (29.8, 63.9) <b>&lt;0.001</b>	63.4 (46.1, 80.7) <b>&lt;0.001</b>	53.7 (36.2, 71.3) <b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) <sup>2</sup> p-value, two-sided <sup>2</sup>	-	-52.0 (-69.4, -34.7) <0.001	-6.9 (-24.2, 10.4) 0.34	9.7 (-7.8, 27.2) 0.19	-

Japanese Subjects	Placebo N=40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N=40	0.1 mg N=40	0.5 mg N=40	
<b>Baseline</b>					
Number of Subjects	37	37	40	36	36
Mean (SD) <sup>1</sup>	279.9 (148.97)	334.6 (178.57)	265.6 (174.20)	252.7 (138.31)	270.6 (147.71)
<b>Week 24</b>					
Number of Subjects	37	37	40	35	36
LSM Change from Baseline (SE) <sup>2</sup>	-42.5 (9.99)	-34.1 (10.11)	19.5 (9.61)	27.6 (10.31)	20.1 (10.13)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) <sup>2</sup> p-value <sup>2</sup>	-	8.4 (-25.9, 42.7) 0.56	62.0 (28.5, 95.5) <b>&lt;0.001</b>	70.1 (35.4, 104.8) <b>&lt;0.001</b>	62.6 (28.3, 97.0) <b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) <sup>2</sup> p-value, two-sided <sup>2</sup>	-	-54.2 (-88.9, -19.6) <0.001	-0.6 (-34.3, 33.1) 0.97	7.4 (-27.4, 42.3) 0.61	-

SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidence Interval

**p-value (Bold):** Statistically significant difference

- Some Baseline values were measured after the treatment start date.
- Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The

difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean- the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.

Data source: ARII14263 CSR Table 7.23, Table 7.27; ARII14263 supplementary CSR\_Japan subgroup Table 7.23, Table 7.27

#### 2.5.4.5.2.2. ARII14264 試験（評価）

デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した結果、頭頂部の直径 2.54 cm 円内の非軟毛（直径 30  $\mu\text{m}$  以上の毛髪）の太さの合計は、26 週時ではベースラインから平均 6.7 (95%CI : 5.8~7.6)  $\times 10^3 \mu\text{m}$  増大し、52 週時においても平均 6.5 (95% CI : 5.5~7.5)  $\times 10^3 \mu\text{m}$  増大した (2.7.3.3.2.2.1.2)。また、頭頂部の直径 2.54 cm 円内の硬毛数（直径 60  $\mu\text{m}$  以上の毛髪数）は、26 週時ではベースラインから平均 60.8 (95%CI : 47.5~74.1) 本増加し、52 週時においては平均 76.9 (95% CI : 60.7~93.2) 本の増加がみられた (2.7.3.3.2.2.2.2)。

以上のとおり、毛髪の太さ及び硬毛数のいずれの評価においても、26 週時にみられたベースラインからの改善効果（育毛効果）は 52 週時においても持続することが確認された。

#### 2.5.4.5.3. 外部専門家委員会（皮膚科専門医）による写真評価

全 4 試験において、3 名の皮膚科専門医から成る外部専門家委員会が、治験実施医療機関で撮影された頭頂部及び前頭部のそれぞれの全体写真を用いて、ベースラインからの発毛の変化を 7 段階 [ 著明減少 (-3) ~ 不変 (0) ~ 著明増加 (3) ] でそれぞれ独立して評価した。

##### 2.5.4.5.3.1. ARIA2004 試験（評価）

外部専門家委員会による写真評価（頭頂部全体及び前頭部全体）のスコアの要約を表 2.5.4-8 に示す。

デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg 群では、12 週時及び 24 週時における頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善が認められた ( $p \leq 0.002$ ,  $p < 0.001$ )。デュタステリド 0.1 mg 群においても、12 週時及び 24 週時における頭頂部、24 週時における前頭部のスコアはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く、改善が認められた ( $p = 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p = 0.009$ )。また、用量依存性的かつ経時的なスコアの増加が認められ、デュタステリド 2.5 mg 群の 24 週時における頭頂部のスコアが最も高かった。フィナステリド 5 mg 群でも、頭頂部のスコアは 12 週及び 24 週時に、前頭部のスコアは 24 週時において、プラセボ群と比べて統計学的に有意に高く、改善が認められた ( $p < 0.001$ )。フィナステリド 5 mg 群の 12 週時及び 24 週時における頭頂部のスコアは、デュタステリド 0.1 mg 群より大きく、0.5 mg 群より小さかった。

36 週時（最終投与後 12 週時）においても、デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg 群では、頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった ( $p \leq 0.006$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ )。フィナステリド 5 mg 群でも 36 週時にプラセボ群との有意差が認められた ( $p < 0.001$ )。

表 2.5.4-8 外部専門家委員会が写真評価した発毛の変化のスコア  
(12 週、24 週及び投与後 12 週) : 頭頂部及び前頭部—ARIA2004 試験 (ITT)

Time / Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
<b>Vertex view</b>						
Week 12 (LOCF)						
n	54	58	61	56	62	63
Adjusted Mean <sup>1</sup>	-0.04	0.10	0.26	0.47	0.59	0.34
Adjusted Mean Difference <sup>1</sup>	-	0.14	0.30	0.50	0.62	0.38
95% CI <sup>1</sup>	-	-0.04, 0.32	0.12, 0.48	0.32, 0.68	0.45, 0.80	0.20, 0.55
p-value <sup>1</sup>	-	0.14	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Week 24 (LOCF)						
n	56	61	63	59	62	64
Adjusted Mean <sup>1</sup>	-0.08	0.18	0.42	0.83	0.94	0.62
Adjusted Mean Difference <sup>1</sup>	-	0.25	0.49	0.90	1.02	0.69
95% CI <sup>1</sup>	-	0.05, 0.46	0.29, 0.70	0.70, 1.11	0.81, 1.22	0.49, 0.89
p-value <sup>1</sup>	-	<b>0.015</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
n	47	49	49	55	57	58
Adjusted Mean <sup>1</sup>	-0.16	0.10	0.40	0.89	1.14	0.46
Adjusted Mean Difference <sup>1</sup>	-	0.26	0.56	1.05	1.30	0.62
95% CI <sup>1</sup>	-	-0.06, 0.58	0.24, 0.88	0.74, 1.37	0.99, 1.61	0.31, 0.93
p-value <sup>1</sup>	-	0.11	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Frontal view</b>						
Week 12 (LOCF)						
n	55	56	61	55	62	63
Adjusted Mean <sup>1</sup>	0.03	-0.07	0.16	0.25	0.36	0.07
Adjusted Mean Difference <sup>1</sup>	-	-0.10	0.13	0.23	0.33	0.05
95% CI <sup>1</sup>	-	-0.24, 0.05	-0.01, 0.28	0.08, 0.38	0.19, 0.48	-0.10, 0.19
p-value <sup>1</sup>	-	0.18	0.070	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.53
Week 24 (LOCF)						
n	56	61	63	59	63	64
Adjusted Mean <sup>1</sup>	0.06	0.14	0.36	0.65	0.80	0.47
Adjusted Mean Difference <sup>1</sup>	-	0.08	0.30	0.58	0.74	0.41
95% CI <sup>1</sup>	-	-0.14, 0.31	0.07, 0.52	0.36, 0.81	0.52, 0.96	0.19, 0.63
p-value <sup>1</sup>	-	0.48	<b>0.009</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
n	45	49	49	54	58	58
Adjusted Mean <sup>1</sup>	-0.18	0.04	0.22	0.68	0.71	0.34
Adjusted Mean Difference <sup>1</sup>	-	0.23	0.40	0.86	0.90	0.53
95% CI <sup>1</sup>	-	-0.06, 0.51	0.12, 0.68	0.58, 1.14	0.62, 1.17	0.25, 0.80
p-value <sup>1</sup>	-	0.12	<b>0.006</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

**p-value (Bold):** Statistically significant difference

Note: Panel's global assessment of improvement is summarized numerically as the average improvement across the three panel members ranging from -3 (greatly decreased) to 3 (greatly increased).

- Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Average Improvement = Treatment + Cluster. The difference is the active treatment adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 22, Table 25, Supporting Table 37, Supporting Table 50

#### 2.5.4.5.3.2. ARI114263 試験 (評価)

外部専門家委員会による写真評価 (頭頂部全体及び前頭部全体) の投与 24 週時のスコアの要約を表 2.5.4-9 に示す。

全被験者集団 (ITT、LOCF) において、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、24 週時の頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善がみられた (各群 p<0.001)。デュタステリド 0.5 mg 群では、

前頭部のスコアはフィナステリド 1 mg 群と比べて統計学的に有意に高かったが (p=0.002)、頭頂部では有意差は認められなかった。

日本人部分集団 (ITT、LOCF) においても、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、24 週時の頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く、改善がみられた (各群 p<0.001)。

**表 2.5.4-9 外部専門家委員会が写真評価した発毛の変化のスコア (24 週)  
: 頭頂部及び前頭部—ARI114263 試験 (ITT、LOCF)**

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
<b>Vertex view</b>					
Number of Subjects	172	174	176	167	164
LSM Score (SE)	-0.15 (0.056)	-0.09 (0.056)	0.42 (0.055)	0.63 (0.057)	0.49 (0.057)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	0.06 (-0.13, 0.25)	0.57 (0.38, 0.76)	0.78 (0.59, 0.97)	0.63 (0.44, 0.82)
p-value		0.46	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.57 (-0.76, -0.38)	-0.06 (-0.25, 0.13)	0.15 (-0.04, 0.34)	-
p-value		<0.001	0.43	0.066	
<b>Frontal view</b>					
Number of Subjects	171	174	176	167	165
LSM Score (SE)	-0.14 (0.054)	-0.10 (0.053)	0.36 (0.053)	0.58 (0.055)	0.34 (0.055)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	0.05 (-0.13, 0.23)	0.50 (0.32, 0.69)	0.72 (0.54, 0.91)	0.48 (0.30, 0.67)
p-value		0.53	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.44 (-0.62, -0.25)	0.02 (-0.16, 0.20)	0.24 (0.06, 0.43)	-
p-value		<0.001	0.78	<b>0.002</b>	
<b>Japanese Subjects</b>					
Japanese Subjects	Placebo N=40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N=40	0.1 mg N=40	0.5 mg N=40	
<b>Vertex view</b>					
Number of Subjects	40	39	40	38	40
LSM Score (SE)	-0.35 (0.111)	-0.36 (0.112)	0.38 (0.111)	0.58 (0.114)	0.47 (0.111)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	-0.01 (-0.39, 0.37)	0.73 (0.35, 1.10)	0.93 (0.54, 1.31)	0.83 (0.45, 1.20)
p-value		0.95	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.83 (-1.22, -0.45)	-0.10 (-0.48, 0.28)	0.10 (-0.28, 0.49)	-
p-value		<0.001	0.52	0.51	
<b>Frontal view</b>					
Number of Subjects	40	39	40	38	40
LSM Score (SE)	-0.45 (0.098)	-0.41 (0.099)	0.25 (0.098)	0.29 (0.100)	0.23 (0.098)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	0.04 (-0.30, 0.38)	0.70 (0.37, 1.03)	0.74 (0.40, 1.08)	0.68 (0.34, 1.01)
p-value		0.78	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.64 (-0.97, -0.30)	0.03 (-0.31, 0.36)	0.06 (-0.27, 0.40)	-
p-value		<0.001	0.86	0.65	

SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidence Interval

**p-value (Bold):** Statistically significant difference

Note: Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Median Panel Global Assessment Score = Treatment + Cluster. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The

difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean - the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.

Data source: ARI114263 CSR Table 7.37; ARI114263 supplementary CSR\_Japan subgroup Table 7.37

#### 2.5.4.5.3.3. ARI114264 試験（評価）

デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した結果、外部専門家委員会による写真評価のスコアの平均値（SD）は、頭頂部は 26 週時 1.34（0.921）、52 週時 1.50（0.897）、前頭部は 26 週時 1.21（0.963）、52 週時 1.40（0.974）であり、頭頂部及び前頭部共に 26 週時及び 52 週時で改善を示した（2.7.3.3.2.3.3）。

#### 2.5.4.5.3.4. ALO106377 試験（参考）

参考資料とした ALO106377 試験では、外部専門家委員会による写真評価は頭頂部全体についてのみ実施した。

デュタステリド 0.5 mg 群では、3 ヶ月（13 週）時及び 6 ヶ月（25 週）時の頭頂部のスコアはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善がみられた（ $p \leq 0.0061$ ）。

#### 2.5.4.5.4. 治験責任医師による写真評価（Investigator Photographic Assessment Questionnaire ; IPAQ）

海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）、主要な試験である国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）及び参考資料である韓国で実施した海外第 III 相試験（ALO106377 試験）では、治験責任医師又は指名された者が、治験実施医療機関で撮影された頭頂部及び前頭部のそれぞれの全体写真を用いて、ベースラインからの発毛の変化を 7 段階 [ 著明減少 (-3) ~ 不変 (0) ~ 著明増加 (+3) ] でそれぞれ独立して評価した。

##### 2.5.4.5.4.1. ARIA2004 試験（評価）

治験責任医師による写真評価（頭頂部全体及び前頭部全体）のスコアの要約を表 2.5.4-10 に示す。

デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg 群では、24 週時における頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善が認められた（ $p \leq 0.025$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ ）。また、用量依存的かつ経時的なスコアの増加が認められ、デュタステリド 2.5 mg 群の 24 週時における頭頂部のスコアが最も高かった。フィナステリド 5 mg 群でも、24 週時における頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く、改善が認められた（ $p \leq 0.002$ ）。フィナステリド 5 mg 群のスコアは、デュタステリド 0.1 mg 群より大きく、0.5 mg 群より小さかった。12 週時にプラセボ群と比べて統計学的に有意な発毛の改善が認められたのは、デュタステリド 0.5 mg 群と 2.5 mg 群であった（ $p \leq 0.039$ 、 $p < 0.001$ ）。

36 週時（最終投与後 12 週時）においても、デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg 群、並びにフィナステリド 5 mg 群では、頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く（ $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p \leq 0.009$ ）、24 週時から改善が維持された。デュタ

ステリド 0.1 mg 群においても 24 週時でみられた改善が 36 週時でも維持されており、頭頂部のスコアはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった (p=0.005)。

**表 2.5.4-10 治験責任医師が写真評価した発毛の変化のスコア  
(12 週、24 週及び投与後 12 週) : 頭頂部及び前頭部—ARIA2004 試験 (ITT)**

Time / Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
<b>Vertex view</b>						
Week 12 (LOCF)						
n	54	57	62	57	59	59
Adjusted Mean	0.36	0.45	0.58	0.71	1.03	0.63
Adjusted Mean Difference	-	0.09	0.22	0.35	0.67	0.27
95% CI	-	-0.21, 0.39	-0.07, 0.51	0.05, 0.65	0.37, 0.96	-0.03, 0.56
p-value	-	0.56	0.14	<b>0.022</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.079
Week 24 (LOCF)						
n	57	61	64	59	63	64
Adjusted Mean	0.44	0.74	1.07	1.32	1.76	1.16
Adjusted Mean Difference	-	0.30	0.64	0.89	1.33	0.72
95% CI	-	-0.05, 0.65	0.29, 0.98	0.54, 1.24	0.98, 1.68	0.38, 1.07
p-value	-	0.091	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
n	50	49	52	55	57	60
Adjusted Mean	0.53	0.71	1.09	1.36	1.74	1.03
Adjusted Mean Difference	-	0.18	0.56	0.83	1.20	0.50
95% CI	-	-0.21, 0.57	0.17, 0.94	0.45, 1.21	0.83, 1.58	0.13, 0.87
p-value	-	0.38	<b>0.005</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.009</b>
<b>Frontal view</b>						
Week 12 (LOCF)						
n	51	54	58	53	55	57
Adjusted Mean	0.16	0.21	0.34	0.44	0.75	0.36
Adjusted Mean Difference	-	0.05	0.18	0.28	0.59	0.20
95% CI	-	-0.22, 0.31	-0.08, 0.44	0.01, 0.54	0.33, 0.85	-0.06, 0.46
p-value	-	0.73	0.17	<b>0.039</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.13
Week 24 (LOCF)						
n	54	58	60	55	59	60
Adjusted Mean	0.24	0.52	0.61	0.97	1.29	0.76
Adjusted Mean Difference	-	0.28	0.37	0.73	1.05	0.52
95% CI	-	-0.05, 0.61	0.05, 0.69	0.40, 1.06	0.73, 1.38	0.20, 0.85
p-value	-	0.092	<b>0.025</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.002</b>
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
n	49	47	51	53	54	57
Adjusted Mean	0.27	0.42	0.61	0.98	1.29	0.79
Adjusted Mean Difference	-	0.16	0.34	0.71	1.02	0.52
95% CI	-	-0.21, 0.52	-0.02, 0.70	0.36, 1.07	0.66, 1.38	0.17, 0.87
p-value	-	0.41	0.062	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.004</b>

**p-value (Bold):** Statistically significant difference

Note: Investigator's assessment of improvement is summarized numerically from -3 (greatly decreased) to 3 (greatly increased). Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Improvement = Treatment + Cluster. The difference is the active treatment adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 29, Table 31, Supporting Table 64, Supporting Table 76

**2.5.4.5.4.2. ARI114263 試験（評価）**

治験責任医師による写真評価（IPAQ）（頭頂部全体及び前頭部全体）の投与 24 週時のスコアの要約を表 2.5.4-11 に示す。

全被験者集団（ITT、LOCF）において、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、24 週時の頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く、改善がみられた（ $p < 0.001$ ）。デュタステリド 0.5 mg 群とフィナステリド 1 mg 群との間に有意差は認められなかった。

日本人部分集団（ITT、LOCF）においても、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、24 週時の頭頂部及び前頭部のスコアはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く、改善がみられた（ $p \leq 0.002$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ ）。

表 2.5.4-11 治験責任医師が写真評価 (IPAQ) した発毛の変化のスコア (24 週)  
: 頭頂部及び前頭部—ARI114263 試験 (ITT、LOCF)

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
<b>Vertex view</b>					
Number of Subjects	173	174	177	167	165
LSM Score (SE)	0.36 (0.079)	0.37 (0.079)	1.03 (0.078)	1.30 (0.080)	1.07 (0.081)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	0.01 (-0.25, 0.28)	0.67 (0.40, 0.93)	0.94 (0.67, 1.20)	0.71 (0.44, 0.98)
p-value		0.90	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.70 (-0.97, -0.43)	-0.04 (-0.31, 0.23)	0.22 (-0.05, 0.50)	-
p-value		<0.001	0.70	0.049	
<b>Frontal view</b>					
Number of Subjects	173	174	177	167	165
LSM Score (SE)	0.30 (0.075)	0.28 (0.075)	0.78 (0.074)	1.11 (0.076)	0.88 (0.077)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	-0.01 (-0.27, 0.24)	0.48 (0.23, 0.73)	0.81 (0.56, 1.07)	0.58 (0.33, 0.84)
p-value	-	0.89	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.60 (-0.85, -0.34)	-0.10 (-0.35, 0.16)	0.23 (-0.03, 0.49)	-
p-value		<0.001	0.35	0.031	
<b>Japanese Subjects</b>					
Japanese Subjects	Placebo N=40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N=40	0.1 mg N=40	0.5 mg N=40	
<b>Vertex view</b>					
Number of Subjects	40	40	40	38	40
LSM Score (SE)	-0.05 (0.139)	-0.15 (0.139)	0.75 (0.139)	0.76 (0.142)	0.78 (0.139)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	-0.10 (-0.57, 0.37)	0.80 (0.33, 1.27)	0.81 (0.33, 1.29)	0.83 (0.35, 1.30)
p-value		0.61	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.93 (-1.40, -0.45)	-0.03 (-0.50, 0.45)	-0.01 (-0.49, 0.47)	-
p-value		<0.001	0.90	0.95	
<b>Frontal view</b>					
Number of Subjects	40	40	40	38	40
LSM Score (SE)	-0.15 (0.132)	-0.10 (0.132)	0.45 (0.132)	0.71 (0.135)	0.50 (0.132)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	0.05 (-0.40, 0.50)	0.60 (0.15, 1.05)	0.86 (0.40, 1.32)	0.65 (0.20, 1.10)
p-value		0.79	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.60 (-1.05, -0.15)	-0.05 (-0.50, 0.40)	0.21 (-0.25, 0.67)	-
p-value		0.002	0.79	0.27	

SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidence Interval

**p-value (Bold):** Statistically significant difference

Note: Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Investigator Assessment Score = Treatment + Cluster. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean - the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.

Data source: ARI114263 CSR Table 7.41, ARI114263 supplementary CSR\_Japan subgroup Table 7.41

#### 2.5.4.5.4.3. ALO106377 試験 (参考)

参考資料とした ALO106377 試験では、治験責任医師による写真評価は頭頂部全体についてのみ実施した。

デュタステリド 0.5 mg 群では、3 ヶ月（13 週）時及び 6 ヶ月（25 週）時の頭頂部のスコアはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善がみられた（ $p \leq 0.0008$ ）（2.7.3.3.2.4.1.3）。

#### 2.5.4.5.5. 被験者による自己評価

海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）、主要な試験である国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）及び参考資料とした韓国で実施した第 III 相試験（ALO106377 試験）において、被験者自身による自己評価を行った。

##### 2.5.4.5.5.1. ARIA2004 試験（評価）

本試験では発毛に関する概括評価として、被験者は治療前と比べた発毛の変化に関する 6 項目の質問（頭頂部の脱毛、頭頂全体の脱毛、両側頭部の後退、抜け毛、髪質、発毛の満足度）にそれぞれ 3 段階（改善、不変、悪化）で回答した。

24 週時には、頭頂部の脱毛に対する被験者の評価の回答分布について、実薬投与全群においてプラセボ群と比較して有意差が認められた（ $p \leq 0.015$ ）。デュタステリド 2.5 mg 群及びフィナステリド 5 mg 群では、その他の質問においてもすべてプラセボと比較して有意差が認められた（ $p \leq 0.010$  及び  $p \leq 0.023$ ）。

##### 2.5.4.5.5.2. ARI114263 試験（評価）

本試験では、GSK で規定した質問票 Hair Growth Index（HGI）を用いて、被験者自身が全体写真（頭頂部全体及び前頭部全体）を見ながら 3 つの質問にそれぞれ 7 段階評価 [かなり減った (-3) ~ 変わらない (0) ~ かなり増えた (+3)] で被験者自身が実感する発毛の変化を回答した。また、GSK で規定した質問票 Hair Growth Satisfaction Scale（HGSS）を用いて、被験者自身が発毛に対する満足度について 5 つの質問にそれぞれ 7 段階評価 [非常に不満足 (-3) ~ どちらとも言えない (0) ~ 非常に満足 (+3)] で回答した。

HGI 総スコアを表 2.5.4-12 に示す。

全被験者集団（ITT、LOCF）において、24 週時における HGI 総スコアの平均値は、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg、並びにフィナステリド 1 mg 群ではプラセボに比べ統計学的に有意に高く改善がみられた（各群  $p < 0.001$ ）。

日本人部分集団（ITT、LOCF）においても同様に、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg、並びにフィナステリド 1 mg 群ではプラセボに比べ統計学的に有意に高く改善がみられた（各群  $p < 0.001$ ）。

表 2.5.4-12 被験者による自己評価 : HGI 総スコア (24 週)  
 -ARI114263 試験 (ITT、LOCF)

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
N	172	174	177	167	165
LSM (SE)	1.1 (0.22)	1.1 (0.22)	2.8 (0.22)	3.2 (0.22)	2.5 (0.23)
LSM difference from placebo (SE) (98.33% CI)	-	0.1 (0.31) (-0.7, 0.8)	1.8 (0.31) (1.0, 2.5)	2.2 (0.31) (1.4, 2.9)	1.4 (0.31) (0.7, 2.2)
p-value		0.80	<0.001	<0.001	<0.001

Japanese Subjects	Placebo N=40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N=40	0.1 mg N=40	0.5 mg N=40	
N	40	40	40	38	40
LSM (SE)	-0.6 (0.50)	-0.1 (0.50)	2.6 (0.50)	2.8 (0.51)	2.0 (0.50)
LSM difference from placebo (SE) (98.33% CI)	-	0.6 (0.70) (-1.1, 2.3)	3.2 (0.70) (1.5, 4.9)	3.4 (0.71) (1.7, 5.2)	2.7 (0.70) (1.0, 4.3)
p-value		0.41	<0.001	<0.001	<0.001

LSM = Least Squares Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval

**p-value (Bold):** Statistically significant difference

Note: Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Total Score = Treatment + Cluster.

The LS mean difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. The p-value is based on the t-test from the general linear model.

Data source: ARI114263 CSR Table 9.3, ARI114263 supplementary CSR\_Japan subgroup Table 9.3

HGSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.5.4-13 に示す。

全被験者集団 (ITT、LOCF) において、24 週時における HGSS 総スコアのベースラインからの変化量は、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg ではプラセボに比べ統計学的に有意に高く改善がみられた ( $p=0.002$ 、 $p<0.001$ )。フィナステリド 1 mg 群ではプラセボ群との間に有意差はみられなかった。

日本人部分集団 (ITT、LOCF) では、実薬群のいずれもプラセボ群との有意差はみられなかったが、デュタステリド 0.5 mg 群の HGSS 総スコアの変化量はプラセボ群に比べ数値的に高かった。

**表 2.5.4-13 被験者による自己評価：HGSS 総スコアのベースラインからの変化量  
(24 週) –ARI114263 試験 (ITT、LOCF)**

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
<b>Imputation</b>					
N	172	176	177	170	165
LSM Change from Baseline (SE)	9.1 (0.54)	8.5 (0.53)	11.4 (0.53)	12.0 (0.54)	10.4 (0.55)
LSM difference from placebo (SE) (98.33% CI)		-0.7 (0.75) (-2.5, 1.1)	2.3 (0.75) (0.5, 4.1)	2.8 (0.76) (1.0, 4.7)	1.3 (0.76) (-0.5, 3.1)
p-value		0.37	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.084
<b>No imputation</b>					
N	172	176	176	170	165
LSM Change from Baseline (SE)	9.3 (0.56) 9.1 (0.54)	8.3 (0.56) 8.5 (0.53)	11.5 (0.56) 11.4 (0.53)	12.5 (0.56) 12.0 (0.54)	10.8 (0.59) 10.4 (0.55)
LSM difference from placebo (SE) (98.33% CI)		-0.7 (0.75) (-2.5, 1.1)	2.3 (0.75) (0.5, 4.1)	2.8 (0.76) (1.0, 4.7)	1.3 (0.76) (-0.5, 3.2)
p-value		0.37	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.084

Japanese Subjects	Placebo N=40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N=40	0.1 mg N=40	0.5 mg N=40	
<b>Imputation</b>					
N	40	40	40	39	40
LSM Change from Baseline (SE)	5.9 (1.03)	3.6 (1.03)	7.2 (1.03)	9.2 (1.04)	7.1 (1.03)
LSM difference from placebo (SE) (98.33% CI)		-2.3 (1.46) (-5.8, 1.2)	1.3 (1.46) (-2.3, 4.8)	3.3 (1.47) (-0.2, 6.9)	1.2 (1.46) (-2.3, 4.7)
p-value		0.12	0.39	0.024	0.41
<b>No imputation</b>					
N	40	40	40	39	40
LSM Change from Baseline (SE)	5.9 (1.03)	3.6 (1.03)	7.2 (1.03)	9.2 (1.04)	7.1 (1.03)
LSM difference from placebo (SE) (98.33% CI)		-2.3 (1.46) (-5.8, 1.2)	1.3 (1.46) (-2.3, 4.8)	3.3 (1.47) (-0.2, 6.9)	1.2 (1.46) (-2.3, 4.7)
p-value		0.12	0.39	0.024	0.41

LSM = Least Squares Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval

**p-value (Bold)**: Statistically significant difference

Note: Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. The LS mean difference is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. The p-value is based on the t-test from the general linear model.

Data source: ARI114263 CSR Table 9.6, ARI114263 supplementary CSR\_Japan subgroup Table 9.6

#### 2.5.4.5.3. ALO106377 試験 (参考)

被験者がスクリーニング時の写真と 6 ヶ月 (25 週) 時に撮影した写真を比較して評価した HGI の結果 (Part B)、4 つの質問 [薄毛部分で透けて見える頭皮の範囲、毛髪で覆われる頭皮の範囲、薄毛部分の外観 (濃さ、毛質及び毛量) 及び薄毛部分の毛髪量] の全ての回答分布率において、デュタステリド 0.5 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な群間差が示された ( $p < 0.0001$ : Fisher の直接確率検定)。

#### 2.5.4.5.6. 男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化

男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化の評価は、ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験において治験責任医師が直接目視検査して評価した。

**2.5.4.5.6.1. ARIA2004 試験（評価）**

全体として、ベースライン時に III v 型（35～43%）に分類された被験者の割合が IV 型（22～43%）と比べて若干高く、V 型に分類された被験者の割合は 17～27%と低かった。

ベースライン時の分類型が IIIv 型であった被験者のうち、24 週時も IIIv 型であった被験者の割合は、プラセボ群が 91%、デュタステリド 0.05 mg 群が 90%、デュタステリド 0.1 mg 群が 78%、デュタステリド 0.5 mg 群が 58%、デュタステリド 2.5 mg 群が 77%であった。その他の被験者は、IV 型に進行したプラセボ群の 1 例（4%）及びデュタステリド 0.05 mg 群の 1 例（5%）を除き、I～II 型に改善した。スクリーニング時に IV 型及び V 型に分類された被験者でも同様の改善傾向が認められた。

**2.5.4.5.6.2. ARI114263 試験（評価）**

男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類において、ベースライン時に IIIv 型、IV 型又は V 型に分類された被験者の割合は、いずれの分類も投与群間で同程度であった。

全被験者集団（ITT、LOCF）において、ベースライン時の分類型のいずれにおいても 24 週時に変化がみられなかった被験者の割合が最も多かったが、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、改善した被験者の割合がプラセボ群に比べ多かった。更に、ベースライン時の分類型が V 型であった被験者では、デュタステリド 0.5 mg 群で改善した被験者の割合がその他の群に比べ高かった。なお、進行（悪化）した被験者の割合はいずれの群も低かった。

日本人部分集団（ITT、LOCF）では、24 週時にいずれの群でも大多数の被験者は進行度に変化が認められなかった。

**2.5.4.5.6.3. ARI114264 試験（評価）**

デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した時の男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化を検討した。その結果、ベースライン時の分類型が IIIv 型及び IV 型であった被験者集団では、投与後の分類型に変化がみられなかった被験者の割合が最も多かったが、改善した被験者の割合は 26 週時に比べ 52 週時では増加した。ベースライン時の分類型が V 型であった被験者集団では IIIv 型及び IV 型であった被験者集団に比べ投与後に改善した被験者の割合が多く、26 週時に比べ 52 週時で更に増加した。なお、分類型が進行（悪化）した被験者の割合は、いずれの分類型でも低かった。

**2.5.4.5.7. 部分集団における結果の比較**

主要な有効性の試験である ARI114263 試験において、主要評価項目である 24 週時の頭頂部の直径 2.54 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量について、年齢別（41 歳以下、41 歳超）及び人種別 [アジア人、ヒスパニック/ラテン系、白人（ヒスパニック系を除く）] に部分集団解析を行った。

年齢別の部分集団解析の結果、24 週時の毛髪数のベースラインからの増加量は、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg 群では、41 歳以下の被験者及び 41 歳超の被験者で同程度であった（2.7.3.3.3.1）。また、人種別の部分集団解析の結果、デュタステリド 0.1 mg 及び

0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、アジア人及び白人被験者と比べてヒスパニック系／ラテン系被験者でベースラインからの毛髪数の増加量が多かった。なお、プラセボ群では、毛髪数のベースラインからの減少はヒスパニック系／ラテン系被験者と比べてアジア人及び白人被験者で多かった。人種間でわずかな差はみられるもの、2.5.4.5 に示したとおり、日本人部分集団においても全被験者集団と同様にデュタステリドは用量依存的な効果が確認され、0.1 mg 群及び 0.5 mg 群ではプラセボに比べて統計学的に有意な増加がみられており、一貫性のある結果が得られている。

#### 2.5.4.6. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

デュタステリドは 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、デュタステリドの用量反応性の検討、並び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を検証することを目的とした国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）を実施した。ARI114263 試験では、組み入れられた日本人部分集団においても、デュタステリドの用量反応性及びプラセボに対する優越性の検討を行った。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国内長期投与試験（ARI114264 試験）を行い、これらの成績に基づき、本邦の男性の男性型脱毛症における用法・用量の設定を行った。

#### 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 4 用量（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 週時及び 24 週時の毛髪数はデュタステリドの用量依存的に増加し、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 を含む全ての用量群において、プラセボに対して統計学的に有意に毛髪数が増加した。また、デュタステリド 0.5 mg 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。

#### 第 II/III 相国際共同試験（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の検証、及びフィナステリド 1 mg に対する非劣性の検証を行い、更にフィナステリド 1 mg に対する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 を用いた海外第 II 相試験（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 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 1 mg,同 0.2 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。

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し、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が、デュタステリド 0.1 mg 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において、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 ( $p < 0.001$ ) 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)] が示された。更に、デュタステリド 0.5 mg では、フィナステリド 1 mg に対する優越性も示された ( $p = 0.003$ )。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、24 週時において毛髪数の用量依存的な増加が全被験者集団と同様にみられ、0.1 及び 0.5 mg ではプラセボに対する優越性が確認された ( $p = 0.010$ ,  $p < 0.001$ )。また、デュタステリド 0.5 mg では、毛髪数の増加量がフィナステリド 1 mg と比べて数値的に多かった。

育毛の評価（硬毛数及び毛髪の太さの合計）でも、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg では、全被験者集団及び日本人部分集団ともにプラセボに対して有意なベースラインからの増加がみられ ( $p < 0.001$ )、外部専門家委員会、治験責任医師又は被験者自身による評価でも、プラセボに対する有意な発毛効果が認められた。血清中 DHT 濃度は用量依的に減少し、12 週時及び 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 (2.7.2.2.2.1.2.1)。

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 (2.7.4)。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、臨床上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評価結果は、ARI114263 試験と同程度の結果が得ら

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、発毛及び育毛は52週時においても維持されることが確認された。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(2.7.4)。

これらの臨床試験結果より、デュタステリド0.1 mgは既存治療薬であるフィナステリド1 mgと同程度の効果であることが示され、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。

なお、フィナステリド1 mgでは健康成人に48週間投与した際に前立腺容積の減少が認められている(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たことから、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、用法・用量を「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、より高い効果を期待する場合は0.5 mgを1日1回経口投与する」と設定した。

#### 2.5.4.7. 効果の持続、耐薬性

海外第II相試験(ARIA2004試験)及び主要な試験である国際共同第II/III相試験(ARI114263試験)では24週間の投与期間が設定され、デュタステリド0.1 mg及び0.5 mgの投与において12週時より発毛効果(毛髪数の増加)が認められ、24週時ではより高い効果が認められた。ARIA2004試験は、デュタステリドの最終投与後の効果の持続性を評価した唯一の臨床試験であり、24週間の投与期間の終了/中止後に12週間の後観察期間(通算36週時として評価)を設定した。36週時(最終投与後12週時)において、デュタステリド0.1 mg及び0.5 mgの毛髪数の増加量は24週時に比べると減少したものの、プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が認められ、発毛効果は最終投与後12週間維持することが示された。

また、安全性評価を主要目的とした国内長期投与試験（ARI114264 試験）では、デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した。26 週時における毛髪数、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評価の結果は、前述の ARI114263 試験の 24 週時と同程度に改善が認められた。また、これらの結果においては 52 週時においても引き続き改善が認められており、デュタステリド 0.5 mg の発毛及び育毛効果は 52 週間の長期投与においても持続することが確認された。

#### 2.5.4.8. 有効性の結論

男性の男性型脱毛症患者（Norwood-Hamilton 分類の IIIv 型、IV 型又は V 型）に対する、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg の 1 日 1 回投与において、以下の知見が得られた。

- 米国で実施された海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）及び日本人も参加した国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）において、デュタステリドの用量反応性が示された。投与 24 週時に用量依存的に毛髪数の増加量が増え、高用量でより高い発毛効果が得られた（ARIA2004 試験 0.05～2.5 mg、ARI114263 試験 0.02～0.5 mg）。
- 投与 24 週時にプラセボでは毛髪数がベースラインから減少したのに対し、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg では有意に増加し、プラセボに対する優越性及びフィナステリド 1 mg に対する非劣性が検証された。更に、デュタステリド 0.5 mg では、フィナステリド 1 mg に対する優越性が検証された（ARI114263 試験）。
- 日本人部分集団においても、デュタステリド 0.02～0.5 mg の用量反応性が同様に示された。デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg ではプラセボと比べ毛髪数が有意に増加し、プラセボに対する優越性が同様に確認された。また、デュタステリド 0.5 mg では、フィナステリド 1 mg に比べ毛髪数の増加量が数値的に大きかった（ARI114263 試験）。
- 投与 12 週時の時点からデュタステリドの発毛効果が示されており、12 週時の毛髪数の増加量は、デュタステリド 0.1 mg ではフィナステリド 1 mg と同程度であり、デュタステリド 0.5 mg はフィナステリド 1 mg より有意に高かった。12 週時に比べ 24 週時には更に高い治療効果が得られた（ARI114263 試験）。
- デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg では、最終投与後も最長 12 週間、毛髪数の増加が維持された（ARIA2004 試験）。
- これらの発毛の評価に加え、育毛（毛髪の太さ、硬毛数）の評価、皮膚科専門医による外部専門家委員会の写真評価、治験責任医師による写真評価及び被験者による自己評価においても、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg の 24 週間投与により同様に改善が認められ、効果が裏付けられた。デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg は、いずれの評価においてもプラセボと比べ統計学的に有意な改善が認められた（ARIA2004 試験、ARI114263 試験）。また、デュタステリド 0.5 mg は、育毛（毛髪の太さ）の評価及び外部専門家委員会による写真評価（前頭部全体）において、フィナステリド 1 mg と比べ統計学的に有意な改善が認められた（ARI114263 試験）。
- デュタステリド 0.5 mg を 52 週間投与した国内長期投与試験においても、発毛の評価（毛髪数）、育毛の評価（毛髪の太さ、硬毛数）、皮膚科専門医による外部専門家委員

会の写真評価において同様にベースラインからの改善が認められ、デュタステリド 0.5 mg の発毛及び育毛効果は 52 週間の長期投与においても持続することが確認された (ARI114264 試験)。

以上のとおり、男性の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 の有効性として発毛、育毛効果及び脱毛（抜け毛）の進行予防が認められ、0.1 mg より 0.5 mg は更に高い効果を有することが示された。なお、日本人部分集団で得られた結果においても、全被験者集団における結果との一貫性が認められた。従って、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg は、日本人の男性型脱毛症患者においても有用な治療の選択肢の一つになると考える。

## 2.5.5. 安全性の概括評価

### 2.5.5.1. はじめに

男性の男性型脱毛症に対する安全性を評価した臨床試験として、海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）、日本が参加した国際共同 II/III 相試験（ARI114263 試験）及び国内長期投与試験（ARI114264 試験）の 3 試験を評価資料とし、韓国で実施した第 III 相試験（ALO106377 試験）を参考資料とした。

米国で実施した ARIA2004 試験は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド及びフィナステリドの臨床評価を行う二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、用量設定試験である。被験者をデュタステリド 4 用量（0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg）、フィナステリド（5 mg）又はプラセボのいずれかの群にランダムに割り付け、1 日 1 回、24 週間経口投与する、6 投与群での並行群間比較試験として実施した。

国際共同試験である ARI114263 試験は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド（0.02 mg、0.1 mg 及び 0.5 mg）の有効性及び安全性を検討する多施設国際共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬/プラセボ対照、並行群間比較試験である。被験者をデュタステリド 3 用量（0.02 mg、0.1 mg 及び 0.5 mg）、フィナステリド（1 mg）又はプラセボのいずれかの群にランダムに割り付け、1 日 1 回、24 週間経口投与する、5 投与群での並行群間比較試験として実施した。

また、ARI114263 試験に参加した日本人部分集団により、日本人における用量反応性及びプラセボに対する優越性を検討した。

日本人対象の ARI114264 試験は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回、52 週間投与した際の安全性、忍容性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検試験である。被験者は非盲検下でデュタステリド 0.5 mg を 52 週間服用した。

韓国人対象の ALO106377 試験は、男性の男性型脱毛症患者を対象にデュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回 6 ヶ月間投与した際の有効性、安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。被験者をデュタステリド 0.5 mg 又はプラセボのいずれかの群にランダムに割り付け、1 日 1 回、6 ヶ月間（25 週間）経口投与する、2 投与群での並行群間比較試験として実施した。

安全性の評価及び参考に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 に示す。

また、男性型脱毛症を対象とした臨床試験で報告された有害事象に加え、前立腺肥大症（既承認の適応症）を対象とした臨床試験、前立腺癌のリスク軽減を目的とした臨床試験及び市販後自発報告において希にみられた、その他の重要な有害事象を 2.5.5.6. に記載した。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 (相)	実施国 実施期間	試験デザイン	対象患者	投与方法 (被験薬、投与方法、投与経路、 投与期間)	被験者数 (ITT 解析対象集団)	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
評価資料						
ARIA2004 (第 II 相)	米国  1997 年 12 月 ～2000 年 2 月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者	Dutasteride 0.05, 0.1, 0.5, 2.5 mg、 Finasteride 5 mg 又は Placebo ;  1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (24 週間) 投与	Dutasteride 0.05 mg 群 : 65 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 66 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 61 例 Dutasteride 2.5 mg 群 : 64 例 Finasteride 5 mg 群 : 64 例 Placebo 群 : 58 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
ARI114263 (第 II/III 相)	日本 メキシコ フィリピン ロシア 台湾 アルゼンチン タイ ペルー チリ  2010 年 10 月 ～2012 年 2 月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.02, 0.1, 0.5 mg、 Finasteride 1 mg 又は Placebo ;  1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (24 週間) 投与	< 全被験者集団 > Dutasteride 0.02 mg 群 : 185 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 188 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 184 例 Finasteride 1 mg 群 : 179 例 Placebo 群 : 181 例  < 日本人部分集団 > Dutasteride 0.02 mg 群 : 40 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 40 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 40 例 Finasteride 1 mg 群 : 40 例 Placebo 群 : 40 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
ARI114264 (第 III 相)	日本  2013 年 4 月 ～2014 年 11 月	非盲検	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.5 mg ;  1 日 1 回 ; 経口 ; 52 週間投与	Dutasteride 0.5 mg : 120 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.2]
参考資料						
ALO106377 (第 III 相)	韓国  2006 年 12 月 ～2008 年 1 月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.5 mg 又は Placebo ;  1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (25 週間) 投与	Dutasteride 0.5 mg 群 : 73 例 Placebo 群 : 75 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]

### 2.5.5.2. 安全性の評価方法

全4試験では、有害事象（すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重症度別有害事象、試験中止に至った有害事象）、臨床検査、バイタルサイン及び乳房検査を共通の安全性の評価項目とした。解析対象集団は4試験共に Intent- to-treat (ITT) 解析対象集団を安全性解析の解析対象集団とした。

#### 試験特有な安全性の評価項目

ARIA2004 試験では、性機能関連の有害事象（リビドー減退、射精障害、勃起不全、性機能不全）及び女性化乳房（乳房障害）も集計した。有害事象のコーディングは男性型脱毛症を対象とした他の3試験では MedDRA を用いたが、ARIA2004 試験では、GlaxoSmithKline 社の有害事象コード化辞書である Medical Indications, Diseases, and Surgeries (MIDAS) を用いてコード化した。日本語翻訳時には国際医薬用語集 (MedDRA) ver.16.1 を用いて翻訳した。

ARI114263 試験では、性機能関連の有害事象（リビドー減退、射精障害、勃起不全）及び、乳房障害に関連する有害事象、心血管有害事象（心血管有害事象として急性冠動脈症候群、血性脳血管イベント、心不全、虚血性冠動脈疾患／アテローム性動脈硬化症、不整脈及び末梢血管疾患）に関連する有害事象も集計した。性機能に関する簡易調査 (PAS SFI) を用いて被験者が感じる性機能の問題も評価した。

ARI114264 試験では、性機能関連の有害事象（リビドー減退、射精障害、勃起不全）、乳房障害、前立腺癌に関連する有害事象、心血管有害事象（心血管有害事象として急性冠動脈症候群、血性脳血管イベント、心不全、虚血性冠動脈疾患／アテローム性動脈硬化症、不整脈及び末梢血管疾患）に関連する有害事象も集計した。加えて、自殺に関連した有害事象を検討し、コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) を用いた自殺傾向の評価、PAS SFI を用いた性機能の問題の評価、及び、皮膚疾患の QOL 評価 (DLQI) を用いた皮膚の状態 (脱毛症) による QOL も評価した。

ALO106377 試験では、PAS SFI を用いて被験者が感じる性機能の問題も評価した。

安全性の評価方法は 2.7.4.1.1.5. に示した。

**2.5.5.3. 曝露状況**

ARI114263 試験及び ARIA2004 試験で用いたデュタステリド 1 日用量 0.1 mg に対する曝露期間の平均値及び中央値に、2 試験間で大きな差はみられなかった。曝露期間平均値 (SD) はそれぞれ、162.5 (31.92) 日及び 158.2 (45.42) 日であり、曝露期間中央値はそれぞれ、168.0 日及び 170.5 日であった。

デュタステリドの 1 日用量 0.5 mg に対する曝露期間の平均値及び中央値に、約半年間投与の 3 試験 (ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ALO106377 試験) で大きな差はみられなかった。曝露期間平均値 (SD) は、163.2 (30.75) ~173.40 (19.84) 日であり、曝露期間中央値は、169.0~175.00 日であった。ARI114264 試験でのデュタステリドの 1 日用量 0.5 mg の曝露期間平均値 (SD) は、350.9 (52.90) 日であり、曝露期間中央値は、364.0 日であった。

デュタステリドの 1 日用量 0.02 mg を用いたのは ARI114263 試験のみ、0.05 mg 及び 2.5 mg を用いたのは ARIA2004 試験のみであることから、これらの用量段階について、試験間で相互比較を行うことはできなかった。

曝露状況の概略は 2.7.4.1.2.1. に示した。

#### 2.5.5.4. 比較的良好にみられる有害事象

男性の男性型脱毛症を対象とした4試験を通してデュタステリド各用量は良好な忍容性を示した。

各用量の有害事象の発現傾向は類似しており、用量依存性は認められなかった。有害事象の発現頻度はプラセボと同程度であり、重度及び重篤な有害事象は少なく、有害事象による治験の中止も少なかった。このデュタステリドの有害事象プロファイルは日本人部分集団でも同様であり、日本人部分集団においてもデュタステリドの良好な忍容性が示された。

また、男性型脱毛症を対象とした4試験でみられた有害事象は、前立腺肥大症を対象とした臨床試験でみられた有害事象の傾向と同様であった(1.13.1.3.の2.5.5.4)。

男性型脱毛症を対象とした4試験の有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象を試験ごとに示す。

##### 2.5.5.4.1. ARIA2004 試験

ARIA2004 試験の発現頻度2%以上の有害事象を表 2.5.5-2 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で79% (46/58例)、デュタステリド0.05 mg群で57% (37/65例)、0.1 mg群で65% (43/66例)、0.5 mg群で66% (40/61例)、2.5 mg群で67% (43/64例)、フィナステリド5 mg群で70% (45/64例)であった。有害事象の発現頻度はデュタステリド0.05 mg群がプラセボ群に比べ低かったが、残りの実薬投与群とプラセボ群では同程度であった(2.7.4.2.1.)。

いずれかの群で10%以上に発現した有害事象は、リビドー減退(デュタステリド2.5 mg群13%)、上気道感染(プラセボ群10%、デュタステリド0.5 mg群15%)、頭痛(デュタステリド0.1 mg群17%、0.5 mg群13%、2.5 mg群11%)、ウイルス性上気道感染(プラセボ群16%、デュタステリド0.05 mg群14%)及びウイルス性気道感染(デュタステリド0.5 mg群10%、フィナステリド5 mg群11%)であった。実薬投与群における主な有害事象(いずれかの群で発現頻度10%以上)の発現頻度は、デュタステリド0.1 mg群の頭痛が有意に高い発現頻度( $p=0.019$ , Fisher's exact test)であったが、それ以外の有害事象は、プラセボ群と有意差がなかった(2.7.4.2.1.1.1.1.)。

表 2.5.5-2 有害事象（いずれかの群で2%以上）：ARIA2004 試験（ITT）  
 (Post-randomization)

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
有害事象発現例数	46 (79)	37 (57)	43 (65)	40 (66)	43 (67)	45 (70)
耳および迷路障害／呼吸器、胸郭および縦隔障害 EAR NOSE & THROAT	21 (36)	17 (26)	10 (15)	19 (31)	14 (22)	18 (28)
ウイルス性上気道感染 Viral ear nose & throat infections	9 (16)	9 (14)	3 (5)	5 (8)	3 (5)	6 (9)
上気道感染 Ear nose & throat infections	6 (10)	4 (6)	2 (3)	9 (15)	2 (3)	5 (8)
鼻部障害 Nasal signs & symptoms	2 (3)	4 (6)	1 (2)	2 (3)	3 (5)	1 (2)
細菌性耳感染／細菌性鼻炎／細菌性咽頭炎 Bacterial ear nose & throat infections	2 (3)	0	0	2 (3)	1 (2)	2 (3)
喉頭不快感／口腔咽頭痛／扁桃障害 Throat & tonsil discomfort & pain	1 (2)	0	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)
咽頭障害／扁桃障害 Throat & tonsil signs & symptoms	0	0	2 (3)	1 (2)	2 (3)	1 (2)
上気道の炎症 Upper respiratory inflammation	1 (2)	1 (2)	2 (3)	0	0	1 (2)
副鼻腔炎 Sinusitis	1 (2)	0	0	3 (5)	0	0
耳の障害 Ear signs & symptoms	1 (2)	2 (3)	0	0	0	1 (2)
アレルギー性鼻炎 Allergic rhinitis	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
副鼻腔障害 Nasal sinus disorders	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)
喉頭炎 Laryngitis	0	1 (2)	0	0	0	0
耳出血／鼻出血／咽頭出血 Ear nose & throat hemorrhage	0	0	1 (2)	0	0	0
咽頭浮腫／扁桃肥大 Throat & tonsil edema & swelling	0	0	0	1 (2)	0	0
胃腸障害 GASTROINTESTINAL	11 (19)	7 (11)	10 (15)	14 (23)	8 (13)	7 (11)
下痢 Diarrhea	4 (7)	1 (2)	2 (3)	3 (5)	0	0
消化不良 Dyspeptic symptoms	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (5)	1 (2)	0
ウイルス性消化管感染 Viral gastrointestinal infections	1 (2)	0	3 (5)	1 (2)	3 (5)	2 (3)
悪心／嘔吐 Nausea & vomiting	3 (5)	1 (2)	0	2 (3)	1 (2)	2 (3)
胃腸障害 Gastrointestinal signs & symptoms	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)
腹部不快感／消化器痛 Gastrointestinal discomfort & pain	1 (2)	0	1 (2)	3 (5)	1 (2)	0
消化管感染 Gastrointestinal infections	0	0	0	2 (3)	2 (3)	1 (2)
歯不快感／歯痛 Dental discomfort & pain	0	1 (2)	0	0	2 (3)	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
腹部不快感／腹痛 Abdominal discomfort & pain	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
鼓腸 Gastrointestinal gaseous symptoms	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0
唾液欠乏 Hyposalivation	0	0	0	0	0	2 (3)
痔核 Hemorrhoids	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
腹部膨満 Abdominal distention	1 (2)	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	1 (2)	0	0	0	0	0
寄生虫性胃腸炎 Parasitic gastrointestinal infections	0	0	0	1 (2)	0	0
胃炎 Gastritis	0	1 (2)	0	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	0	1 (2)	0	0	0	0
歯肉障害 Gum disorders	0	0	1 (2)	0	0	0
口腔内不快感／口腔内痛 Oral discomfort & pain	0	0	0	0	1 (2)	0
口腔内潰瘍形成 Oral ulcerations	0	0	0	0	0	1 (2)
裂孔ヘルニア Gastrointestinal herniae	0	0	1 (2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 SKIN	11 (19)	10 (15)	10 (15)	10 (16)	11 (17)	8 (13)
脂漏性皮膚炎 Seborrheic dermatitis	3 (5)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
ざ瘡／毛包炎 Acne & folliculitis	2 (3)	0	3 (5)	2 (3)	2 (3)	1 (2)
皮膚炎／皮膚症 Dermatitis & dermatosis	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
そう痒症 Pruritus	1 (2)	1 (2)	3 (5)	0	1 (2)	0
脂漏 Seborrhoea	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
紅斑 Skin erythema	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0
多毛症 Increased hair growth	2 (3)	1 (2)	0	1 (2)	0	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infections	0	0	0	0	2 (3)	1 (2)
発疹 Skin rashes	0	0	2 (3)	0	0	0
皮膚剥脱／後天性魚鱗癬 Skin flakiness & acquired ichthyosis	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
過角化 Skin keratosis	0	0	0	0	3 (5)	0
汗腺障害 Disorders of sweat & sebum	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0
皮膚感染 Skin infections	1 (2)	0	0	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
皮膚ウイルス感染 Viral skin infections	0	1 (2)	0	0	1 (2)	0
皮膚細菌感染 Bacterial skin infections	0	0	0	1 (2)	0	1 (2)
アレルギー性皮膚炎 Allergic skin reactions	0	0	0	1 (2)	0	1 (2)
皮膚障害 Skin disorders	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0
脱毛症 Hair loss & alopecia	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0
紅斑 Erythematous skin conditions	0	0	0	0	0	1 (2)
風疹状皮疹／猩紅熱様発疹 Rubelliform & scarlatiniform rashes	0	0	1 (2)	0	0	0
丘疹性皮疹 Papular skin rashes	0	0	1 (2)	0	0	0
色素沈着障害 Pigmentary skin disorders	0	0	0	0	0	1 (2)
毛髪障害 Hair disorders	1 (2)	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫／腫瘍 Skin cysts lumps & masses	0	0	0	0	1 (2)	0
皮膚癌 Primary malignant skin neoplasia	0	0	1 (2)	0	0	0
毛髪成長異常 Improved hair loss & alopecia	0	0	0	0	1 (2)	0
神経系障害 NEUROLOGY	6 (10)	5 (8)	12 (18)	10 (16)	10 (16)	11 (17)
頭痛 Headaches	2 (3)	2 (3)	11 (17)	8 (13)	7 (11)	5 (8)
浮動性めまい Dizziness	0	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	0
睡眠障害 Sleep disorders	2 (3)	0	0	0	1 (2)	1 (2)
片頭痛 Migraines	1 (2)	0	0	0	0	0
反射異常 Abnormal reflexes	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0
傾眠 Hypnagogic effects	0	0	0	0	0	2 (3)
感覚鈍麻 Hypoesthesia	0	1 (2)	0	0	0	0
神経学的症状 Neurological signs & symptoms	1 (2)	0	0	0	0	0
群発頭痛 Cluster headaches	1 (2)	0	0	0	0	0
錯感覚 Paresthesia	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
脳神経麻痺 Paralysis of cranial nerves	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
神経圧迫 Compressed nerve syndromes	0	0	0	0	0	1 (2)
錯乱状態 Confusion	0	0	0	0	0	1 (2)

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
記憶障害 Memory effects	0	0	1 (2)	0	0	0
異常な夢 Dreams	0	0	0	0	0	1 (2)
味覚異常 Disturbances of sense of taste	0	1 (2)	0	0	0	0
麻痺 Paralysis of specific sites	0	0	1 (2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 DRUG INTERACTION OVERDOSE & TRAUMA	3 (5)	5 (8)	5 (8)	7 (11)	11 (17)	9 (14)
処置後合併症 Postoperative complications	1 (2)	1 (2)	3 (5)	0	2 (3)	2 (3)
筋損傷 Muscle injuries	1 (2)	1 (2)	0	3 (5)	2 (3)	2 (3)
損傷 Injuries	0	2 (3)	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)
創傷／裂傷 Wounds & lacerations	0	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)
軟部組織損傷 Soft tissue injuries	0	0	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)
挫傷／血腫 Contusions & hematomas	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
靭帯損傷／腱損傷／軟骨損傷 Ligament tendon or cartilage injuries	0	0	0	0	2 (3)	0
骨折 Fractures	0	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)
関節脱臼 Dislocations	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0
中毒／各種物質毒性 Poisoning & toxicity	0	0	0	0	0	1 (2)
処置合併症 Complications of procedures	0	1 (2)	0	0	0	0
処置合併症 Operative complication	0	0	0	0	1 (2)	0
処置後感染 Postoperative infections	0	0	0	1 (2)	0	0
乗物酔い Motion-induced disorders	0	0	1 (2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 LOWER RESPIRATORY	4 (7)	5 (8)	5 (8)	7 (11)	4 (6)	12 (19)
ウイルス性気道感染 Viral respiratory infections	2 (3)	3 (5)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	7 (11)
気管支炎 Bronchitis	2 (3)	0	1 (2)	0	0	2 (3)
咳嗽 Cough	0	1 (2)	0	0	0	2 (3)
肺炎 Pneumonia	0	0	0	0	2 (3)	0
呼吸音異常 Chest sounds	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
下気道感染 Lower respiratory infections	0	1 (2)	0	0	0	0
気道刺激症状 Lower respiratory signs & symptoms	0	0	1 (2)	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
気道出血 Lower respiratory hemorrhage	0	0	1 (2)	0	0	0
呼吸障害 Breathing disorders	0	0	0	0	0	1 (2)
肺障害 Lung disorders	0	0	0	0	0	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態 NON-SITE SPECIFIC	8 (14)	3 (5)	5 (8)	5 (8)	11 (17)	6 (9)
倦怠感／疲労 Malaise & fatigue	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	5 (8)	2 (3)
ウイルス感染 Viral infections	1 (2)	0	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)
浮腫／腫脹 Edema & swelling	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)
体温調節障害 Temperature regulation disturbances	1 (2)	0	0	1 (2)	0	1 (2)
胸痛 Chest symptoms	0	0	1 (2)	0	2 (3)	0
嗅覚錯誤／味覚異常 Odors & taste	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0
筋痙縮 Cramps	1 (2)	0	0	0	0	0
灼熱感 Burning sensations	1 (2)	0	0	0	0	0
感染 Infections	0	0	0	0	1 (2)	0
スピロヘータ感染／放線菌症 Spirochete & actinomycete infections	0	0	0	0	0	1 (2)
真菌感染 Fungal infections	0	1 (2)	0	0	0	0
過敏症 Allergies & allergic reactions	0	0	0	1 (2)	0	0
全身症状 Improvements of general signs & symptoms	0	0	1 (2)	0	0	0
生殖系および乳房障害 REPRODUCTION	5 (9)	7 (11)	5 (8)	3 (5)	9 (14)	8 (13)
リビドー減退 Altered (decreased) libido	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	8 (13)	3 (5)
射精障害 Ejaculation disorders	0	0	2 (3)	0	1 (2)	2 (3)
勃起不全 Impotence	3 (5)	2 (3)	0	0	0	1 (2)
精液検査異常 Semen disorders	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
前立腺炎 Inflammation of prostate	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0
リビドー亢進 Increased libido	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
精巣上体炎 Inflammation of epididymis	0	0	0	0	0	1 (2)
女性化乳房 Gynecomastia	1 (2)	0	0	0	0	0
乳房障害 Breast disorders	0	1 (2)	0	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
性機能不全 Sexual function disorders	0	0	1 (2)	0	0	0
生殖器痛 Male reproductive tract pain	0	0	0	1 (2)	0	0
性器不快感 Male reproductive tract irritation	0	0	0	0	1 (2)	0
陰茎障害 Penis disorders	0	0	0	0	1 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害 MUSCULOSKELETAL	4 (7)	4 (6)	3 (5)	5 (8)	7 (11)	6 (9)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	4 (6)	1 (2)	2 (3)	4 (6)	0
筋肉痛 Muscle pain	2 (3)	0	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)
関節痛／関節リウマチ Arthralgia & articular rheumatism	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)
筋骨格硬直／筋緊張／筋固縮 Muscle stiffness tightness & rigidity	0	0	0	0	0	2 (3)
筋痙縮 Muscle cramps & spasms	0	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
筋骨格障害 Musculoskeletal inflammation	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)
骨障害／軟骨疾患 Bone & cartilage disorders	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
精神障害 PSYCHIATRY	2 (3)	0	3 (5)	3 (5)	1 (2)	2 (3)
うつ病 Depressive disorders	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0
感情障害 Mood disorders	0	0	3 (5)	0	0	0
不安 Anxiety	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
不安 Situational disorders	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
消極的思考 Symptoms of negativity	0	0	0	0	0	1 (2)
抑うつ気分 Depressive moods	0	0	0	0	0	1 (2)
肝胆道系障害 HEPATOBIILIARY TRACT & PANCREAS	2 (3)	1 (2)	4 (6)	0	3 (5)	0
肝機能検査異常 Abnormal liver function tests	2 (3)	1 (2)	3 (5)	0	2 (3)	0
肝胆道系感染／膵感染 Hepatobiliary & pancreatic infections	0	0	1 (2)	0	0	0
ウイルス性肝炎／ウイルス性膵炎 Viral hepatobiliary & pancreatic infections	0	0	0	0	1 (2)	0
血液およびリンパ系障害 BLOOD & LYMPHATIC	2 (3)	2 (3)	3 (5)	1 (2)	2 (3)	1 (2)
リンパ系障害 Lymphatic signs & symptoms	1 (2)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	0
白血球数減少 Decreased white cells	1 (2)	1 (2)	0	0	0	1 (2)
血小板障害 Quantitative platelet defects	0	0	1 (2)	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
白血球障害 Abnormal white cells & counts	0	0	1 (2)	0	0	0
白血球数増加 Increased white cells	0	0	0	0	0	1 (2)
心臓障害／血管障害 CARDIOVASCULAR	0	1 (2)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)
高血圧 Hypertension	0	0	1 (2)	2 (3)	2 (3)	0
潮紅 Flushing	0	1 (2)	0	0	0	0
塞栓症 Embolisms	0	0	0	0	0	1 (2)
末梢性虚血 Peripheral ischemia	0	0	0	0	0	1 (2)
動悸 Palpitations	0	0	1 (2)	0	0	0
内分泌障害／代謝および栄養障害 ENDOCRINE & METABOLIC	3 (5)	1 (2)	2 (3)	0	0	1 (2)
血中尿酸異常 Disorders of uric acid metabolism	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0
体重異常 Weight problems	1 (2)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (2)	0	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycemia	0	0	0	0	0	1 (2)
脂質代謝障害 Disorders of lipid metabolism	0	1 (2)	0	0	0	0
栄養補給障害 Feeding problems	0	0	1 (2)	0	0	0
腎および尿路障害 UROLOGY	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0	0	0
排尿異常 Micturition disorders	2 (3)	0	0	0	0	0
尿路結石 Urinary calculi	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0
尿路出血 Urinary tract hemorrhage	0	1 (2)	0	0	0	0
眼障害 EYE	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
眼感染 Eye infections	1 (2)	0	0	0	0	0
虹彩炎／虹彩毛様体炎 Iritis & iridocyclitis	0	0	0	0	1 (2)	0
涙器障害 Lacrimal disorders	0	0	1 (2)	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 38

ARIA2004 試験の発現頻度 2%以上の治験薬との因果関係がある有害事象を表 2.5.5-3 に示す。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 24% (14/58 例)、デュタステリド 0.05 mg 群で 15% (10/65 例)、0.1 mg 群で 29% (19/66 例)、0.5 mg 群で 15% (9/61 例)、2.5 mg 群で 28% (18/64 例)、フィナステリド 5 mg 群で 23% (15/64 例) であった。

治験薬との因果関係がある有害事象 (いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現) は、デュタステリド 2.5 mg 群の 13% (8/64 例) 及びフィナステリド 5 mg 群の 5% (3/64 例) で発現したりビドー減退、プラセボ群の 5% (3/58 例) で発現した勃起不全、デュタステリド 0.1 mg 群の 9% (6/66 例)、0.5 mg 群の 5% (3/61 例)、2.5 mg 群の 6% (4/64 例) で発現した頭痛、プラセボ群の 5% (3/58 例) で発現した悪心/嘔吐、デュタステリド 2.5 mg 群の 8% (5/64 例) で発現した倦怠感/疲労であった (2.7.4.2.1.1.2.1.)。

**表 2.5.5-3 治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの群で2%以上）：  
ARIA2004 試験（ITT）（Post-randomization）**

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	14 (24)	10 (15)	19 (29)	9 (15)	18 (28)	15 (23)
胃腸障害 GASTROINTESTINAL	6 (10)	2 (3)	3 (5)	4 (7)	2 (3)	2 (3)
下痢 Diarrhea	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0
消化不良 Dyspeptic symptoms	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0
悪心／嘔吐 Nausea & vomiting	3 (5)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
胃腸障害 Gastrointestinal signs & symptoms	1 (2)	0	0	0	0	0
腹部不快感／消化器痛 Gastrointestinal discomfort & pain	0	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)	0
腹部不快感／腹痛 Abdominal discomfort & pain	0	0	1 (2)	0	0	0
鼓腸 Gastrointestinal gaseous symptoms	1 (2)	0	0	0	0	0
唾液欠乏 Hyposalivation	0	0	0	0	0	2 (3)
胃炎 Gastritis	0	1 (2)	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	1 (2)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 SKIN	2 (3)	3 (5)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	2 (3)
ざ瘡／毛包炎 Acne & folliculitis	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0
紅斑 Skin erythema	0	0	0	1 (2)	0	0
多毛症 Increased hair growth	2 (3)	1 (2)	0	0	0	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infections	0	0	0	0	0	1 (2)
発疹 Skin rashes	0	0	1 (2)	0	0	0
皮膚障害 Skin disorders	0	0	1 (2)	0	0	0
汗腺障害 Disorders of sweat & sebum	0	1 (2)	0	0	0	0
脱毛症 Hair loss & alopecia	0	1 (2)	0	0	0	0
紅斑 Erythematous skin conditions	0	0	0	0	0	1 (2)

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
神経系障害 NEUROLOGY	1 (2)	0	8 (12)	3 (5)	5 (8)	4 (6)
頭痛 Headaches	1 (2)	0	6 (9)	3 (5)	4 (6)	2 (3)
浮動性めまい Dizziness	0	0	0	0	1 (2)	0
傾眠 Hypnagogic effects	0	0	0	0	0	2 (3)
脳神経麻痺 Paralysis of cranial nerves	0	0	1 (2)	0	0	0
群発頭痛 Cluster headaches	1 (2)	0	0	0	0	0
錯乱状態 Confusion	0	0	0	0	0	1 (2)
記憶障害 Memory effects	0	0	1 (2)	0	0	0
麻痺 Paralysis of specific sites	0	0	1 (2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 NON-SITE SPECIFIC	3 (5)	0	3 (5)	1 (2)	6 (9)	2 (3)
倦怠感／疲労 Malaise & fatigue	2 (3)	0	1 (2)	1 (2)	5 (8)	2 (3)
嗅覚錯誤／味覚異常 Odors & taste	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0
筋痙縮 Cramps	1 (2)	0	0	0	0	0
全身症状 Improvements of general signs & symptoms	0	0	1 (2)	0	0	0
生殖系および乳房障害 REPRODUCTION	5 (9)	4 (6)	5 (8)	0	9 (14)	7 (11)
リビドー減退 Altered (decreased) libido	2 (3)	2 (3)	2 (3)	0	8 (13)	3 (5)
射精障害 Ejaculation disorders	0	0	2 (3)	0	1 (2)	2 (3)
勃起不全 Impotence	3 (5)	1 (2)	0	0	0	1 (2)
性機能不全 Sexual function disorders	0	0	1 (2)	0	0	0
リビドー亢進 Increased libido	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
精液検査異常 Semen disorders	0	0	0	0	0	1 (2)
女性化乳房 Gynecomastia	1 (2)	0	0	0	0	0
陰茎障害 Penis disorders	0	0	0	0	1 (2)	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
精神障害 PSYCHIATRY	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)
感情障害 Mood disorders	0	0	1 (2)	0	0	0
不安 Anxiety	0	0	0	0	0	1 (2)
消極的思考 Symptoms of negativity	0	0	0	0	0	1 (2)
肝胆道系障害 HEPATOBIILIARY TRACT & PANCREAS	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
肝機能検査異常 Abnormal liver function tests	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
血液およびリンパ系障害 BLOOD & LYMPHATIC	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
リンパ系障害 Lymphatic signs & symptoms	0	1 (2)	0	0	0	0
白血球数減少 Decreased white cells	1 (2)	0	0	0	0	0
白血球障害 Abnormal white cells & counts	0	0	1 (2)	0	0	0
心臓障害／血管障害 CARDIOVASCULAR	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0
潮紅 Flushing	0	1 (2)	0	0	0	0
動悸 Palpitations	0	0	1 (2)	0	0	0
内分泌障害／代謝および栄養障害 ENDOCRINE & METABOLIC	0	0	1 (2)	0	0	0
栄養補給障害 Feeding problems	0	0	1 (2)	0	0	0
腎および尿路障害 UROLOGY	1 (2)	0	0	0	0	0
排尿異常 Micturition disorders	1 (2)	0	0	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 40

重度と判定された有害事象を発現した被験者は、プラセボ群 1 例（1 件；片頭痛）、デュタステリド 0.05 mg 群 1 例（1 件；胃腸炎）、0.1 mg 群 4 例（計 4 件；肝胆道系感染／膵感染、リビドー減退、血中尿酸異常、関節脱臼の各 1 件）、0.5 mg 群 1 例（計 4 件；筋骨格痛、ウイルス性気道感染、体温調節障害、咽頭浮腫／扁桃肥大の各 1 件）、2.5 mg 群 4 例（計 6 件；胸痛 2 件、倦怠感／疲労、筋骨格痛、不安、靭帯損傷／腱損傷／軟骨損傷の各 1 件）及びフィナステリド 5 mg 群 3 例（計 4 件；骨折、肺障害、末梢性虚血、塞栓症の各 1 件）であり、それ以外の有害事象は軽度又は中等度であった（2.7.4.2.1.1.3.1.）。

**2.5.5.4.2. ARI114263 試験**

ARI114263 試験の発現頻度 2%以上の有害事象を表 2.5.5-4 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 52% (94/181 例)、デュタステリド 0.02 mg 群で 49% (91/185 例)、0.1 mg 群で 51% (95/188 例)、0.5 mg 群で 54% (100/184 例) 及びフィナステリド 1 mg 群で 53% (94/179 例) であった。

すべての有害事象の発現頻度は、デュタステリド各用量群及びフィナステリド 1 mg 群でプラセボ群と同様であった。

最も発現頻度の高い有害事象はすべての群で鼻咽頭炎 (プラセボ群で 9%、デュタステリド 0.02 mg 群で 10%、0.1 mg 群で 8%、0.5 mg 群で 13%及びフィナステリド 1 mg 群で 8%) で、プラセボ群では頭痛 (9%) も同様に発現頻度が高かった。次いで、デュタステリド各用量群及びフィナステリド 1 mg 群では勃起不全 (デュタステリド 0.02 mg 群で 4%、0.1 mg 群で 4%、0.5 mg 群で 5%及びフィナステリド 1 mg 群で 6%)、リビドー減退 (デュタステリド 0.02 mg 群で 5%、0.1 mg 群で 5%、0.5 mg 群で 3%及びフィナステリド 1 mg 群で 5%)、頭痛 (デュタステリド 0.02 mg 群で 4%、0.1 mg 群で 4%、0.5 mg 群で 6%及びフィナステリド 1 mg 群で 3%) がみられた (2.7.4.2.1.1.1.2.)。

**表 2.5.5-4 有害事象（いずれかの群で2%以上）：ARI114263 試験（ITT）**  
**（Post-randomization）**

器官別大分類 基本語	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
MedDRA 14.1 / J 14.1					
有害事象発現例数	94 (52)	91 (49)	95 (51)	100 (54)	94 (53)
感染症および寄生虫症	42 (23)	36 (19)	32 (17)	44 (24)	29 (16)
鼻咽頭炎	16 (9)	19 (10)	15 (8)	23 (13)	14 (8)
上気道感染	9 (5)	5 (3)	2 (1)	6 (3)	1 (<1)
咽頭炎	7 (4)	1 (<1)	2 (1)	3 (2)	5 (3)
インフルエンザ	5 (3)	3 (2)	4 (2)	1 (<1)	2 (1)
気管支炎	2 (1)	4 (2)	0	2 (1)	2 (1)
鼻炎	1 (<1)	2 (1)	0	3 (2)	2 (1)
副鼻腔炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (2)
胃腸障害	18 (10)	25 (14)	20 (11)	23 (13)	18 (10)
腹痛	2 (1)	6 (3)	7 (4)	2 (1)	2 (1)
下痢	3 (2)	2 (1)	7 (4)	2 (1)	0
上腹部痛	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)	2 (1)	5 (3)
消化不良	1 (<1)	2 (1)	3 (2)	3 (2)	2 (1)
歯痛	0	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)
齲歯	3 (2)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
歯周炎	0	1 (<1)	0	3 (2)	1 (<1)
生殖系および乳房障害	13 (7)	13 (7)	14 (7)	17 (9)	20 (11)
勃起不全	7 (4)	8 (4)	7 (4)	10 (5)	10 (6)
射精不能	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	4 (2)
性機能不全	1 (<1)	3 (2)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
射精障害	2 (1)	0	3 (2)	2 (1)	2 (1)
神経系障害	19 (10)	12 (6)	15 (8)	17 (9)	10 (6)
頭痛	16 (9)	8 (4)	8 (4)	11 (6)	5 (3)
浮動性めまい	1 (<1)	3 (2)	2 (1)	4 (2)	2 (1)
傾眠	0	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
精神障害	6 (3)	14 (8)	17 (9)	9 (5)	14 (8)
リビドー減退	2 (1)	10 (5)	9 (5)	6 (3)	9 (5)
皮膚および皮下組織障害	10 (6)	13 (7)	7 (4)	13 (7)	10 (6)
ざ瘡	1 (<1)	1 (<1)	0	4 (2)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	8 (4)	13 (7)	10 (5)	9 (5)	12 (7)
背部痛	4 (2)	5 (3)	3 (2)	3 (2)	4 (2)
筋肉痛	2 (1)	3 (2)	3 (2)	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	8 (4)	9 (5)	10 (5)	9 (5)	9 (5)
挫傷	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	3 (2)	3 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3)	7 (4)	4 (2)	9 (5)	13 (7)
アレルギー性鼻炎	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	4 (2)	6 (3)
咳嗽	0	3 (2)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
喘息	3 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
臨床検査	5 (3)	3 (2)	8 (4)	6 (3)	8 (4)
精液量減少	0	2 (1)	3 (2)	2 (1)	0
腎および尿路障害	4 (2)	3 (2)	6 (3)	2 (1)	3 (2)
尿意切迫	0	3 (2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	2 (1)	4 (2)	5 (3)	5 (3)
発熱	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	2 (1)	0

器官別大分類 基本語	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
MedDRA 14.1 / J 14.1					
血管障害	2 (1)	0	5 (3)	1 (<1)	2 (1)
高血圧	1 (<1)	0	5 (3)	1 (<1)	2 (1)

Data source: ARI114263 CSR Table 8.2

ARI114263 試験の発現頻度 2%以上の治験薬との因果関係がある有害事象を表 2.5.5-5 に示す。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は、すべての群間で同様であった。すべての群で高頻度であった有害事象は、勃起不全（プラセボ群 3%、デュタステリド 0.02 mg 群 4%、0.1 mg 群 3%、0.5 mg 群 5%、フィナステリド 1 mg 群 6%）及びリビドー減退（プラセボ群 1%、デュタステリド 0.02 mg 群 5%、0.1 mg 群 5%、0.5 mg 群 2%、フィナステリド 1 mg 群 4%）であった（2.7.4.2.1.1.2.2.）。

**表 2.5.5-5 治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの群で 2%以上）：  
ARI114263 試験（ITT）（Post-randomization）**

器官別大分類 基本語	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
MedDRA 14.1 / J 14.1					
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	27 (15)	26 (14)	39 (21)	30 (16)	35 (20)
生殖系および乳房障害	8 (4)	12 (6)	10 (5)	14 (8)	18 (10)
勃起不全	6 (3)	8 (4)	6 (3)	10 (5)	10 (6)
射精不能	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	3 (2)
射精障害	1 (<1)	0	3 (2)	2 (1)	2 (1)
精神障害	5 (3)	13 (7)	14 (7)	4 (2)	9 (5)
リビドー減退	2 (1)	9 (5)	9 (5)	4 (2)	7 (4)
胃腸障害	8 (4)	6 (3)	6 (3)	4 (2)	3 (2)
腹痛	2 (1)	2 (1)	4 (2)	0	0
臨床検査	5 (3)	2 (1)	6 (3)	5 (3)	4 (2)
精液量減少	0	2 (1)	3 (2)	2 (1)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)
鼻咽頭炎	0	1 (<1)	0	3 (2)	1 (<1)

Data source: ARI114263 CSR Table 8.10

重度と判定された有害事象は少数であり、大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。すべての投与群を通して 2 例以上発現した重度の有害事象は勃起不全で、デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド 1 mg 群それぞれで 1 例報告され、また下肢骨折がデュタステリド 0.1 mg 群及びフィナステリド 1 mg 群で各 1 例報告された。デュタステリド 0.02 mg 群では重度の有害事象は報告されなかった（2.7.4.2.1.1.3.2.）。

## 2.5.5.4.2.1. 日本人部分集団

ARI114263 試験の日本人部分集団における 2 例以上発現した有害事象を表 2.5.5-6 に示す。  
日本人部分集団の各投与群の有害事象発現状況は全被験者集団の傾向と異なるものではなく、すべての群で最も発現頻度の高かった有害事象は鼻咽頭炎であった (2.7.4.2.1.1.2.)。

**表 2.5.5-6 有害事象 (いずれかの群で 2 例以上) : ARI114263 試験  
(ITT、日本人部分集団) (Post-randomization)**

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=40) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40) n (%)
		0.02 mg (N=40) n (%)	0.1 mg (N=40) n (%)	0.5 mg (N=40) n (%)	
有害事象発現例数	17 (43)	18 (45)	15 (38)	23 (58)	15 (38)
感染症および寄生虫症	4 (10)	8 (20)	5 (13)	7 (18)	6 (15)
鼻咽頭炎	4 (10)	7 (18)	4 (10)	5 (13)	6 (15)
胃腸障害	4 (10)	7 (18)	0	6 (15)	3 (8)
齲歯	2 (5)	2 (5)	0	1 (3)	0
腹部不快感	1 (3)	2 (5)	0	1 (3)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (8)	2 (5)	3 (8)	1 (3)	4 (10)
靭帯捻挫	0	0	2 (5)	0	0
生殖系および乳房障害	2 (5)	1 (3)	4 (10)	4 (10)	2 (5)
勃起不全	2 (5)	1 (3)	1 (3)	4 (10)	2 (5)
精神障害	1 (3)	2 (5)	3 (8)	2 (5)	1 (3)
リビドー減退	0	2 (5)	3 (8)	2 (5)	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (5)	2 (5)	2 (5)	2 (5)	0
背部痛	0	2 (5)	1 (3)	0	0
神経系障害	2 (5)	1 (3)	3 (8)	0	0
頭痛	2 (5)	1 (3)	1 (3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3)	5 (13)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	2 (5)	0
血液およびリンパ系障害	1 (3)	2 (5)	0	1 (3)	0
貧血	1 (3)	2 (5)	0	1 (3)	0

Data source: ARI114263 supplementary CSR\_Japan subgroup Table 8.2

ARI114263 試験の日本人部分集団における 2 例以上発現した治験薬との因果関係がある有害事象を表 2.5.5-7 に示す。

日本人部分集団の各投与群の治験薬との因果関係がある有害事象発現状況は全被験者集団の傾向と異なるものではなく、すべての群で発現頻度の高かった有害事象は、勃起不全及びリビドー減退であった (2.7.4.2.1.1.2.2.)。

**表 2.5.5-7 治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの群で2例以上）：  
ARI114263 試験（ITT、日本人部分集団）（Post-randomization）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=40) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40) n (%)
		0.02 mg (N=40) n (%)	0.1 mg (N=40) n (%)	0.5 mg (N=40) n (%)	
治験薬との因果関係がある 有害事象発現例数	6 (15)	3 (8)	5 (13)	6 (15)	4 (10)
生殖系および乳房障害	2 (5)	1 (3)	3 (8)	4 (10)	2 (5)
勃起不全	2 (5)	1 (3)	1 (3)	4 (10)	2 (5)
精神障害	1 (3)	2 (5)	3 (8)	2 (5)	1 (3)
リビドー減退	0	2 (5)	3 (8)	2 (5)	1 (3)

Data source: ARI114263 supplementary CSR\_Japan subgroup Table 8.10

ARI114263 試験の日本人部分集団でみられた重度の有害事象は、フィナステリド1 mg 群の1例における下肢骨折及び仙骨骨折（各1件）であった（2.7.4.2.1.1.3.2.）。

**2.5.5.4.3. ARI114264 試験**

ARI114264 試験の発現頻度 2%以上の有害事象を表 2.5.5-8 に示す。

有害事象の発現頻度は 53%で、最も高頻度でみられた有害事象は鼻咽頭炎（15%）で、次いで勃起不全（12%）、リビドー減退（8%）、インフルエンザ（4%）及び射精障害（4%）であった（2.7.4.2.1.1.1.3.）。

**表 2.5.5-8 有害事象（2%以上）：ARI114264 試験（ITT）  
（On-treatment 52 週間）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0 / J 17.0	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)
有害事象発現例数	64 (53)
感染症および寄生虫症	35 (29)
鼻咽頭炎	18 (15)
インフルエンザ	5 (4)
歯肉炎	3 (3)
上気道感染	3 (3)
結膜炎	2 (2)
胃腸炎	2 (2)
生殖系および乳房障害	19 (16)
勃起不全	14 (12)
射精障害	5 (4)
性機能不全	4 (3)
前立腺炎	2 (2)
精神障害	12 (10)
リビドー減退	10 (8)
抑うつ気分	2 (2)
筋骨格系および結合組織障害	5 (4)
背部痛	2 (2)
神経系障害	5 (4)
頭痛	3 (3)
皮膚および皮下組織障害	5 (4)
発疹	2 (2)
胃腸障害	4 (3)
大腸炎	2 (2)
臨床検査	4 (3)
前立腺特異性抗原増加	3 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2)
疲労	2 (2)

Data source: ARI114264 CSR Table 8.022

ARI114264 試験で、発現頻度 2%以上の治験薬との因果関係がある有害事象を表 2.5.5-9 に示す。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は 17%であった。最も高頻度であった事象は、勃起不全（11%）であり、次いでリビドー減退（8%）、射精障害（4%）であった（2.7.4.2.1.1.2.3.）。

**表 2.5.5-9 治験薬との因果関係がある有害事象（2%以上）：  
ARI114264 試験（ITT）（On-treatment 52 週間）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0 / J 17.0	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	20 (17)
生殖系および乳房障害	17 (14)
勃起不全	13 (11)
射精障害	5 (4)
性機能不全	4 (3)
精神障害	11 (9)
リビドー減退	10 (8)

Data source: ARI114264 CSR Table 8.072

重度の有害事象は、ARI114264 試験において認められなかった（2.7.4.2.1.1.3.3.）。

**2.5.5.4. ALO106377 試験**

ALO106377 試験の発現頻度 2%以上の有害事象を表 2.5.5-10 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 42.67%、デュタステリド 0.5 mg 群で 49.32%であった。

最も高頻度でみられた有害事象は鼻咽頭炎で、プラセボ群で 9.33% (7 例)、デュタステリド 0.5 mg 群で 16.44% (12 例) にみられた (2.7.4.2.1.1.1.4.)。

**表 2.5.5-10 有害事象 (いずれかの群で 2%以上) : ALO106377 試験 (ITT)  
(Post-randomization)**

器官別大分類 基本語 MedDRA 10.0 / J 10.0	Placebo (N=75) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)
有害事象発現例数	32 (42.67)	36 (49.32)
感染症および寄生虫症	10 (13.33)	18 (24.66)
鼻咽頭炎	7 (9.33)	12 (16.44)
胃腸障害	9 (12.00)	12 (16.44)
消化不良	1 (1.33)	2 (2.74)
上腹部痛	2 (2.67)	1 (1.37)
胃食道逆流性疾患	1 (1.33)	2 (2.74)
胃炎	0	2 (2.74)
腹部不快感	2 (2.67)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (8.00)	6 (8.22)
関節痛	0	2 (2.74)
筋骨格痛	0	2 (2.74)
生殖系および乳房障害	6 (8.00)	4 (5.48)
性機能不全	3 (4.00)	3 (4.11)
全身障害および投与局所様態	4 (5.33)	6 (8.22)
疲労	2 (2.67)	1 (1.37)
無力症	0	2 (2.74)
精神障害	2 (2.67)	1 (1.37)
不眠症	2 (2.67)	1 (1.37)
神経系障害	2 (2.67)	1 (1.37)
頭痛	2 (2.67)	1 (1.37)

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 37, In-text Table 38

ALO106377 試験の発現頻度 2%以上の治験薬との因果関係がある有害事象を表 2.5.5-11 に示す。

治験薬との因果関係があると判断された有害事象は、デュタステリド 0.5 mg 群が 6.85% (5/73 例)、プラセボ群が 9.33% (7/75 例) であった。2%以上でみられた治験薬との因果関係がある有害事象は性機能不全のみで、プラセボ群で 2.67%、デュタステリド 0.5 mg 群で 4.11%であった (2.7.4.2.1.1.2.4.)。

**表 2.5.5-11 治験薬との因果関係がある有害事象 (いずれかの群で 2%以上) :  
ALO106377 試験 (ITT) (Post-randomization)**

器官別大分類 基本語 MedDRA 10.0 / J 10.0	Placebo (N=75) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	7 (9.33)	5 (6.85)
生殖系および乳房障害	3 (4.00)	3 (4.11)
性機能不全	2 (2.67)	3 (4.11)

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 37, In-text Table 38

重度の有害事象はみられなかった。大部分の有害事象は軽度であった (2.7.4.2.1.1.3.4.)。

## 2.5.5.4.5. 発現時期別の有害事象

## ARI114264 試験

治療期間全体で2%以上発現した有害事象の発現時期別（13週間ごと）有害事象を表2.5.5-12に示す。

治験薬投与後1-91日、92-182日、183-273日、274-364日及び $\geq 365$ 日の有害事象の発現頻度は、それぞれ25%、17%、25%、11%及び1%であった。多くの有害事象が治験薬投与後1-182日までに発現が認められた。183日以降に発現が認められた有害事象は、インフルエンザ、胃腸炎、大腸炎及び前立腺特異性抗原増加であった。

**表 2.5.5-12 発現時期別有害事象（治療期全体で2%以上）：ARI114264 試験（ITT）  
（On-treatment 52週間）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	Dutasteride 0.5 mg				
	Day1-91 (N=120)	Day92-182 (N=119)	Days183-273 (N=114)	Days274-364 (N=112)	Days $\geq 365$ (N=72)
有害事象発現例数	30 (25)	20 (17)	28 (25)	12 (11)	1 (1)
感染症および寄生虫症	12 (10)	3 (3)	17 (15)	7 (6)	1 (1)
鼻咽頭炎	6 (5)	1 (<1)	8 (7)	4 (4)	1 (1)
インフルエンザ	0	0	3 (3)	2 (2)	0
歯肉炎	2 (2)	0	1 (<1)	0	0
上気道感染	1 (<1)	0	2 (2)	0	0
結膜炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
胃腸炎	0	0	2 (2)	0	0
生殖系および乳房障害	12 (10)	6 (5)	1 (<1)	2 (2)	0
勃起不全	9 (8)	4 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0
射精障害	3 (3)	2 (2)	0	0	0
性機能不全	2 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
前立腺炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
精神障害	8 (7)	4 (3)	0	2 (2)	0
リビドー減退	8 (7)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
抑うつ気分	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2)	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)	0
発疹	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0
背部痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
神経系障害	3 (3)	2 (2)	0	0	0
頭痛	2 (2)	1 (<1)	0	0	0
胃腸障害	2 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
大腸炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
臨床検査	0	0	3 (3)	1 (<1)	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	3 (3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	2 (2)	0	0	0
疲労	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

Data source: ARI114264 CSR Table 8.572

#### **2.5.5.4.6. 年齢別の有害事象**

男性の男性型脱毛症を対象とした4試験のうち、ARIA2004試験、ARI114263試験及びARI114264試験において有害事象を年齢別に評価した。

ARIA2004試験、ARI114263試験及びARI114264試験では、41歳以下又は41歳超の集団（ARIA2004試験では40歳未満又は40歳以上の集団）における有害事象の発現頻度に年齢による影響は認められなかった。

**2.5.5.5. 死亡を含めた重篤な有害事象及び中止に至った有害事象**

男性の男性型脱毛症を対象とした4試験において死亡例はみられなかった。

男性型脱毛症を対象とした4試験において重篤な有害事象の発現頻度はデュタステリド各用量共に低く、プラセボ対照の3試験ではプラセボの発現頻度と同程度であった。また、試験中止に至った有害事象の発現頻度においてもデュタステリド各用量とプラセボは同程度であった。

男性型脱毛症を対象とした4試験の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象を試験ごとに示す。

**2.5.5.5.1. ARIA2004 試験**

ARIA2004試験の重篤な有害事象を表 2.5.5-13 に示す。

重篤な有害事象は、プラセボ群で1例（片頭痛）、デュタステリド0.05 mg群で1例（胃腸炎）、デュタステリド0.1 mg群で2例（肝胆道系感染／膵感染、尿路結石）、2.5 mg群で1例（骨障害／軟骨疾患）及びフィナステリド5 mg群で1例（塞栓症及び末梢性虚血）にみられた。デュタステリド0.5 mg群では重篤な有害事象はみられなかった。

これらの重篤の有害事象で治験薬との因果関係があると判断された有害事象はなかった。

また、これらの重篤な有害事象のうち、2例（片頭痛及び胃腸炎）は治験薬投与終了後の事象であった（2.7.4.2.1.3.1.）。

表 2.5.5-13 重篤な有害事象：ARIA2004 試験（ITT）（Post-randomization）

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
重篤な有害事象発現例数	1 (2)	1 (2)	2 (3)	0	1 (2)	1 (2)
神経系障害 NEUROLOGY	1 (2)	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraines	1 (2)	0	0	0	0	0
胃腸障害 GASTROINTESTINAL	0	1 (2)	0	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	0	1 (2)	0	0	0	0
肝胆道系障害 HEPATOBIILIARY TRACT & PANCREAS	0	0	1 (2)	0	0	0
肝胆道系感染／膵感染 Hepatobiliary & pancreatic infections	0	0	1 (2)	0	0	0
心臓障害／血管障害 CARDIOVASCULAR	0	0	0	0	0	1 (2)
塞栓症 Embolisms	0	0	0	0	0	1 (2)
末梢性虚血 Peripheral ischemia	0	0	0	0	0	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害 MUSCULOSKELETAL	0	0	0	0	1 (2)	0
骨障害／軟骨疾患 Bone & cartilage disorders	0	0	0	0	1 (2)	0
腎および尿路障害 UROLOGY	0	0	1 (2)	0	0	0
尿路結石 Urinary calculi	0	0	1 (2)	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 41

ARIA2004 試験の試験中止に至った有害事象を表 2.5.5-14 に示す。

試験中止に至った有害事象の発現頻度は、デュタステリド 0.1 mg 群で 9% (6/66 例)、デュタステリド 0.5 mg 群で 2% (1/61 例)、プラセボ群で 5% (3/58 例) であった。これらの事象は重篤な有害事象ではなかった。デュタステリド 0.05 mg 群及び 2.5 mg 群、並びにフィナステリド 5 mg 群では有害事象による中止例はなかった (2.7.4.2.1.4.1.1.)。

主な試験中止に至った有害事象は、プラセボ群の勃起不全の 3% (2 例)、デュタステリド 0.1 mg 群の頭痛、倦怠感／疲労及び感情障害の各 3% (2 例) であった。

表 2.5.5-14 試験中止に至った有害事象：ARIA2004 試験 (ITT)  
(Post-randomization)

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N= 58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N= 64) n (%)
		0.05 mg (N= 65) n (%)	0.1 mg (N= 66) n (%)	0.5 mg (N= 61) n (%)	2.5 mg (N= 64) n (%)	
試験中止に至った有害事象発現例数	3 (5)	0	6 (9)	1 (2)	0	0
胃腸障害 GASTROINTESTINAL	1 (2)	0	2 (3)	1 (2)	0	0
腹部不快感／消化器痛 Gastrointestinal discomfort & pain	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
腹部不快感／腹痛 Abdominal discomfort & pain	0	0	1 (2)	0	0	0
下痢 Diarrhea	0	0	1 (2)	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	1 (2)	0	0	0	0	0
神経系障害 NEUROLOGY	0	0	3 (5)	0	0	0
頭痛 Headaches	0	0	2 (3)	0	0	0
記憶障害 Memory effects	0	0	1 (2)	0	0	0
生殖系および乳房障害 REPRODUCTION	2 (3)	0	1 (2)	0	0	0
勃起不全 Impotence	2 (3)	0	0	0	0	0
リビドー減退 Altered (decreased) libido	0	0	1 (2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 NON-SITE SPECIFIC	0	0	2 (3)	0	0	0
倦怠感／疲労 Malaise & fatigue	0	0	2 (3)	0	0	0
精神障害 PSYCHIATRY	0	0	2 (3)	0	0	0
感情障害 Mood disorders	0	0	2 (3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 SKIN	0	0	2 (3)	0	0	0
発疹 Skin rashes	0	0	1 (2)	0	0	0
ざ瘡／毛包炎 Acne & folliculitis	0	0	1 (2)	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 42

### 2.5.5.2. ARI114263 試験

ARI114263 試験の重篤な有害事象を表 2.5.5-15 に示す。

重篤な有害事象としては、プラセボ群及びフィナステリド 1 mg 群の各 2 例、デュタステリド 0.1 mg 群の 3 例、0.5 mg 群の 1 例にみられ、デュタステリド 0.02 mg 群では報告されなかった。

プラセボ群では失神及び腎結石症、デュタステリド 0.1 mg 群では軟骨損傷、血圧上昇、直腸癌及び転移性肝癌、0.5 mg 群では寄生虫感染、サルモネラ症及び胃潰瘍、フィナステリド 1 mg 群では喉頭炎、咽頭膿瘍、仙骨骨折及び下肢骨折が報告された。

プラセボ群で報告された失神のみ、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された (2.7.4.2.1.3.2.)。

**表 2.5.5-15 重篤な有害事象 : ARI114263 試験 (ITT) (Post-randomization)**

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
重篤な有害事象発現例数	2 (1)	0	3 (2)	1 (<1)	2 (1)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
寄生虫感染	0	0	0	1 (<1)	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (<1)
サルモネラ症	0	0	0	1 (<1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
軟骨損傷	0	0	1 (<1)	0	0
仙骨骨折	0	0	0	0	1 (<1)
下肢骨折	0	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	0	0	0	1 (<1)	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (<1)	0
臨床検査	0	0	1 (<1)	0	0
血圧上昇	0	0	1 (<1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	1 (<1)	0	0
直腸癌	0	0	1 (<1)	0	0
転移性肝癌	0	0	1 (<1)	0	0
神経系障害	1 (<1)	0	0	0	0
失神	1 (<1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<1)	0	0	0	0
腎結石症	1 (<1)	0	0	0	0

Data source: ARI114263 CSR Table 8.15

ARI114263 試験の試験中止に至った有害事象を表 2.5.5-16 に示す。

試験中止に至った有害事象は、デュタステリド 0.02 mg 群では 1 例もなく、他の投与群でも発現頻度は低く、投与群間で大きな差はみられなかった。

試験中止に至った勃起不全（プラセボ群 2 例、デュタステリド 0.1 mg 群 1 例、フィナステリド 1 mg 群 2 例）については、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1 例を除き試験中止に至った有害事象と同じであった。この 1 例はデュタステリド 0.5 mg 群で、性機能不全により治験薬の投与を中止した。デュタステリド 0.5 mg 群で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 3%であった（2.7.4.2.1.4.1.2.）。

重篤な有害事象のうち試験中止に至った有害事象は 3 例で、プラセボ群の失神 1 例、デュタステリド 0.1 mg 群で直腸癌及び転移性肝癌が報告された 1 例及びデュタステリド 0.5 mg 群で胃潰瘍、寄生虫感染及びサルモネラ症が報告された 1 例であった。

表 2.5.5-16 試験中止に至った有害事象：ARI114263 試験 (ITT)  
(Post-randomization)

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
試験中止に至った有害事象発現例数	5 (3)	0	8 (4)	4 (2)	4 (2)
精神障害	1 (<1)	0	4 (2)	0	0
リビドー減退	1 (<1)	0	2 (1)	0	0
うつ病	0	0	1 (<1)	0	0
リビド消失	0	0	1 (<1)	0	0
生殖系および乳房障害	2 (1)	0	1 (<1)	0	2 (1)
勃起不全	2 (1)	0	1 (<1)	0	2 (1)
射精遅延	1 (<1)	0	0	0	0
射精障害	0	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	2 (1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腹部膨満	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腹痛	1 (<1)	0	0	0	0
腹部硬直	1 (<1)	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (<1)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (<1)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (<1)	0
蕁麻疹	1 (<1)	0	0	0	0
血管障害	0	0	2 (1)	0	0
高血圧	0	0	2 (1)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (<1)	0
頻脈	0	0	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (<1)	0
寄生虫感染	0	0	0	1 (<1)	0
サルモネラ症	0	0	0	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (<1)	0	0
下肢骨折	0	0	1 (<1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	1 (<1)	0	0
直腸癌	0	0	1 (<1)	0	0
転移性肝癌	0	0	1 (<1)	0	0
神経系障害	1 (<1)	0	0	0	0
失神	1 (<1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (<1)	0	0	0	0

Data source: ARI114263 CSR Table 8.22

### 2.5.5.2.1. 日本人部分集団

ARI114263 試験の日本人部分集団における重篤な有害事象を表 2.5.5-17 に示す。

ARI114263 試験の日本人部分集団においてみられた重篤な有害事象はデュタステリド 0.1 mg で 2 例（軟骨損傷、直腸癌及び転移性肝癌）及びフィナステリド 1 mg 群の 1 例（下肢骨折及び仙骨骨折）であった。治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（2.7.4.2.1.3.2.）。

**表 2.5.5-17 重篤な有害事象：ARI114263 試験（ITT、日本人部分集団）  
（Post-randomization）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=40) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40) n (%)
		0.02 mg (N=40) n (%)	0.1 mg (N=40) n (%)	0.5 mg (N=40) n (%)	
重篤な有害事象発現例数	0	0	2 (5)	0	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (3)	0	1 (3)
軟骨損傷	0	0	1 (3)	0	0
仙骨骨折	0	0	0	0	1 (3)
下肢骨折	0	0	0	0	1 (3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (3)	0	0
直腸癌	0	0	1 (3)	0	0
転移性肝癌	0	0	1 (3)	0	0

Data source: ARI114263 supplementary CSR\_Japan subgroup Table 8.15

ARI114263 試験の日本人部分集団における試験中止に至った有害事象を表 2.5.5-18 に示す。

試験中止に至った有害事象の発現頻度は、デュタステリド 0.1 mg 群で 3%（1 例）、0.5 mg 群で 5%（2 例）及びフィナステリド 1 mg 群で 3%（1 例）であった。治験薬との因果関係がある有害事象はフィナステリド 1 mg 群の勃起不全であった。

試験中止に至った重篤な有害事象は、デュタステリド 0.1 mg 群の 1 例で報告された直腸癌及び転移性肝癌であった（2.7.4.2.1.4.1.2.）。

**表 2.5.5-18 試験中止に至った有害事象：ARI114263 試験（ITT、日本人部分集団）  
（Post-randomization）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=40) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40) n (%)
		0.02 mg (N=40) n (%)	0.1 mg (N=40) n (%)	0.5 mg (N=40) n (%)	
試験中止に至った有害事象発現例数	0	0	1 (3)	2 (5)	1 (3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (5)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (3)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (3)	0	0
直腸癌	0	0	1 (3)	0	0
転移性肝癌	0	0	1 (3)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (3)
勃起不全	0	0	0	0	1 (3)

Data source: ARI114263 supplementary CSR\_Japan subgroup Table 8.22

### 2.5.5.5.3. ARI114264 試験

ARI114264 試験の重篤な有害事象を表 2.5.5-19 に示す。

重篤な有害事象としては、ストレス骨折及び外傷後頸部症候群の各 1 例が報告され、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された（2.7.4.2.1.3.3.）。

**表 2.5.5-19 重篤な有害事象：ARI114264 試験（ITT）  
（On-treatment 52 週間）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0 / J 17.0	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)
重篤な有害事象発現例数	2 (2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2)
ストレス骨折	1 (<1)
外傷後頸部症候群	1 (<1)

Data source: ARI114264 CSR Table 8.092

ARI114264 試験では、試験中止に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.4.1.3.）。

**2.5.5.5.4. ALO106377 試験**

重篤な有害事象としては、プラセボ群の1例に甲状腺癌が報告された。本事象は軽度であり、治験薬との因果関係はないと判断された（2.7.4.2.1.3.4.）。

ALO106377 試験の試験中止に至った有害事象を表 2.5.5-20 に示す。

試験中止に至った有害事象は、デュタステリド 0.5 mg 群及びプラセボ群の各1例であった。これらの有害事象は重篤な有害事象ではなかった。

治験薬との因果関係がある有害事象のうち試験中止に至った有害事象は、デュタステリド 0.5 mg 群の眼刺激、疲労及び体重減少であった（2.7.4.2.1.4.1.4.）。

**表 2.5.5-20 試験中止に至った有害事象：ALO106377 試験（ITT）  
（Post-randomization）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 10.0 / J 10.0	Placebo (N=75) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)
試験中止に至った有害事象発現例数	1 (1.33)	1 (1.37)
感染症および寄生虫症	1 (1.33)	0
鼻咽頭炎	1 (1.33)	0
胃腸障害	1 (1.33)	0
悪心	1 (1.33)	0
全身障害および投与局所様態	1 (1.33)	1 (1.37)
疲労	0	1 (1.37)
倦怠感	1 (1.33)	0
発熱	1 (1.33)	0
眼障害	0	1 (1.37)
眼刺激	0	1 (1.37)
臨床検査	0	1 (1.37)
体重減少	0	1 (1.37)
肝胆道系障害	1 (1.33)	0
肝炎	1 (1.33)	0

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 37, In-text Table 43

### 2.5.5.6. その他の重要な有害事象

男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験では、性機能関連の有害事象、乳房障害、アレルギー反応、心不全及び心血管事象、抑うつ気分及び悪性度の高い前立腺癌を、その他の重要な有害事象として評価した(2.7.4.2.1.4.2.)。なお、本項では発現頻度が低く治験薬との因果関係が否定されたアレルギー反応(2.7.4.2.1.4.2.3)は除いて記載する。なお、5AR阻害薬の生殖に及ぼす影響が予想されたため、本項であわせて記載する。

また、デュタステリド0.5 mgの前立腺肥大症(既承認)を対象とした最大4年間の大規模臨床試験(ARIA3001試験、ARIA3002試験、ARIB3003試験、ARI40005試験)、前立腺癌のリスク軽減を目的とした4年間の大規模臨床試験(ARI40006試験)及び市販後自発報告より得られた安全性データも参照し記載する。本項で記載された事象は、これらの大規模臨床試験の成績や自発報告において希にみられるだけで、男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験では、すべてが報告されているわけではないが、デュタステリド投与による既知又は潜在的なリスクであると考えられる。

#### 2.5.5.6.1. 性機能関連の有害事象

男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験において、性機能関連の有害事象としてリビドー減退、勃起不全及び射精障害を評価した。

男性型脱毛症を対象とした4試験のデュタステリド0.1 mg又は0.5 mg、プラセボ又はフィナステリド1 mg投与を受けた被験者の性機能関連の有害事象要約を表2.5.5-21に示す。

4試験全体のリビドー減退の発現頻度は、デュタステリド0.1 mgで3~6.9%、0.5 mgで2~11.7%、プラセボで1.7~4.0%、フィナステリド1 mgで6.7%であった。ARIA2004試験では、デュタステリド2.5 mg群でリビドー減退の発現頻度が13%であり、他群より高い発現頻度であったが、デュタステリドの他の群には用量に依存する明確な発現傾向はみられなかった。ARI114263試験では、デュタステリド全投与群及びフィナステリド1 mg群でプラセボ群より発現頻度が高かったが、デュタステリド投与群間では大きな差はみられなかった。

4試験全体の勃起不全の発現頻度は、デュタステリド0.1 mgで0~3.7%、0.5 mgで0~11.7%、プラセボで1.33~5%、フィナステリド1 mgで6.1%であった。

4試験全体の射精障害の発現頻度は、デュタステリド0.1 mgで3~4.8%、0.5 mgで0~5.0%、プラセボで0~3.3%、フィナステリド1 mgで3.9%であった。

勃起不全及び射精障害の発現頻度は全般的に低く、プラセボ対照試験においては、デュタステリド投与群とプラセボ群で発現頻度に大きな差はみられなかった。

52週間投与のARI114264試験では、性機能関連の有害事象は、26週間投与時及び52週間投与時のリビドー減退の発現頻度は10.0%及び11.7%、勃起不全の発現頻度は10.8%及び11.7%、射精障害は26週間投与時及び52週間投与時共に5.0%であった。

なお、男性の男性型脱毛症患者を対象とした6ヵ月間投与の臨床試験(ARIA2004試験、ARI114263試験及びALO106377試験)における、デュタステリド0.5 mg投与時の治験薬との因果関係がある性機能関連の有害事象(リビドー減退、勃起不全及び射精障害)の発現頻度は、前立腺肥大症を対象とした海外臨床試験(ARIA3001試験/ARIA3002試験/ARIB3003

試験の24ヵ月間投与時の併合解析) (1.13.1.3.の2.7.4.2.1.1.2.2.表 2.7.4.2-21) と比較したとき、以下のとおり二つの適応症間で性機能関連の発現頻度に大きな差はみられなかった。

- リビドー減退 (前立腺肥大症試験 4%、男性型脱毛症試験 0~4.1%)
- 勃起不全 (前立腺肥大症試験 7%、男性型脱毛症試験 0~5.4%)
- 射精障害 (前立腺肥大症試験 2%、男性型脱毛症試験 0~2.7%)

また、前立腺肥大症を対象とした臨床試験 (ARIA3001 試験/ARIA3002 試験/ARIB3003 試験の24ヵ月間投与時の併合解析) において、発現頻度の高かった治験薬との因果関係がある有害事象は、性機能関連の有害事象及び乳房障害であり、治験薬との因果関係がある性機能関連の有害事象の発現頻度は、投与開始後6ヵ月間が最も高いことが報告されている。投与開始後7ヵ月目から24ヵ月目にかけては、新たな性機能関連の有害事象の発現頻度にデュタステリド群とプラセボ群間で有意差は認められていない[Andriole, 2003]。

男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験でみられた性機能関連の有害事象は、前立腺肥大症を対象とした臨床試験での発現頻度と類似しており、性機能関連の有害事象の大部分は、軽度であった。52週間の長期投与試験であるARI114264試験では、試験中止時又は終了時に未消失・未回復の性機能関連の有害事象が13例に認められたが、治験薬の最終服薬時より最長6ヵ月間の追跡調査期間中に全事象の回復が確認された。

表 2.5.5-21 各試験のデュタステリド 0.1 mg 又は 0.5 mg、プラセボ又はフィナステリド 1 mg 投与を受けた被験者の性機能関連の有害事象要約 (ITT)

	ARIA2004			ARI114263			ARI114264 <sup>b</sup>	ARI114264	ALO106377		
	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride		Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride		Finasteride 1 mg (N=179) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)	Placebo (N=75) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)
		0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)		0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)					
リビドー減退 <sup>a</sup>	2 (3)	2 (3)	1 (2)	3 (1.7)	13 (6.9)	9 (4.9)	12 (6.7)	12 (10.0)	14 (11.7)	3 (4.00)	3 (4.11)
勃起不全	3 (5)	0	0	7 (3.9)	7 (3.7)	10 (5.4)	11 (6.1)	13 (10.8)	14 (11.7)	1 (1.33)	1 (1.37)
射精障害	0	2 (3)	0	6 (3.3)	9 (4.8)	6 (3.3)	7 (3.9)	6 (5.0)	6 (5.0)	1 (1.33)	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Supporting Table 114, Supporting Table 115, Supporting Table 116, ARI114263 CSR Table 8.28, ARI114264 CSR Table 8.192, ALO106377 CSR In-text Table 38

a: ALO106377 試験では MedDRA 基本語の「性機能不全」を評価

b: 26 週解析データ

### 2.5.5.6.2. 乳房障害

女性化乳房を含む乳房障害も 5AR 阻害薬で予想される事象である。その原因は、テストステロンから DHT への代謝が抑制され、アンドロゲンとエストロゲンの比率が変化することにあると考えられる。これらの作用により、女性化乳房等の乳房障害が一部の男性に生じさせるものと推察されている。

男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験において、乳房障害として乳房腫大及び乳房圧痛を評価した。

4 試験全体の乳房障害の発現頻度は低く、ARI2004 試験ではプラセボ群の 1 例のみに乳房障害（女性化乳房として集計）が認められ、ARI114263 試験ではデュタステリド 0.02 mg 群の 1 例、0.1 mg 群の 2 例、0.5 mg 群の 1 例及びフィナステリド 1 mg 群の 1 例のみに乳房障害が認められたが、ARI114264 試験及び ALO106377 試験では乳房障害は認められなかった。

これらの乳房障害は重篤／重度の有害事象はなく、試験中止に至った事象もなかった。ARI114263 試験のデュタステリド 0.1 mg 群の 1 例及び 0.5 mg 群の 1 例を除き、治験薬との因果関係があると判断された。

以上に示すように、男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験におけるデュタステリド投与時の乳房障害の報告は少なく、臨床上問題となる所見はみられなかった。

なお、前立腺肥大症を対象とした長期臨床試験においては、プラセボ群より高い乳房障害の発現頻度が報告されており、24 ヶ月評価（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 ヶ月間隔の各期間で被験者の 0.5～1.1%）（1.13.1.3.の 2.7.4.2.1.1.2.2.表 2.7.4.2-21）[Andriole, 2003]。また、前立腺癌のリスク軽減を目的とした 4 年間の大規模試験（ARI40006 試験）において、乳房障害（乳房腫大、圧痛等を含む複合語）がみられた被験者は、デュタステリド 0.5 mg 群が 4,105 例中 159 例（3.9%）、プラセボ群が 4126 例中 86 例（2.1%）であった。大部分の事象は、治験薬との因果関係があると判断されたが、重篤な有害事象とされたのはデュタステリド 0.5 mg 群の乳房障害 1 例のみ）。発現までの平均期間は、デュタステリド 0.5 mg 群が 468 日間（SD：381 日間）、プラセボ群が 522 日間（SD：435 日間）であり、発現までの期間の中央値は両群共に 300 日を上回った。デュタステリド 0.5 mg 群でみられた事象の大部分は回復した。試験終了時に乳房障害が未回復とされた被験者の割合は、デュタステリド 0.5 mg 群が 41%、プラセボ群が 51%であった。事象回復までの平均期間は両群共に約 200 日間であった。前立腺肥大症を対象とした ARI40005 試験でも乳房障害について同様の傾向がみられている。

また、男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験では男性乳癌はみられなかったが、前立腺肥大症を対象としたデュタステリドの臨床試験では男性乳癌がこれまでに 3 件報告されており、2 件はデュタステリド投与群の男性（1 件は投与 10 週間後、他 1 件は投与 11 ヶ月後）で報告され、1 件はプラセボを投与された男性で報告されている。さらに、デュタステ

リドの市販後報告においても、男性乳癌が報告されている。デュタステリドの長期使用と男性乳房新生物との関係は現在不明であるが、前立腺肥大症の添付文書の「使用上の注意」にその他の注意事項として市販後における乳癌の報告を記載している。

男性乳癌は希な事象であり、臨床試験で男性乳癌の発現頻度を評価することは困難である。米国の報告によると男性乳癌の発現頻度は、男性 100,000 人当たり 1~1.5 例であるが、その発現頻度は年齢と共に上昇し、85 歳以上では男性 100,000 人当たり 9 例に及ぶ[Howlader, 2014]。乳癌に関連した文献の一つに、腫瘍原性乳房細胞株及び非腫瘍原性乳房細胞株に対するデュタステリドの作用の研究があり、1 型 5AR は乳房組織及び乳房細胞株で優勢なアイソザイムであることが示された。正常な乳房組織又は非腫瘍原性細胞株よりも乳癌組織及び細胞株の方が 5AR の濃度が高いこと、並びに 5 $\alpha$  位が還元されたプロゲステロン代謝物

(5 $\alpha$ -reduced progesterone metabolite) は乳房細胞株の分裂及び転移活性を促進することが明らかにされた。この研究では、デュタステリドは、プロゲステロンの 5 $\alpha$  還元型プロゲステロン代謝物への代謝を 95%を超える割合で阻害し、また、4-プレグナンの生成を促進し、その結果、乳房細胞の増殖及び分離が抑制された。これらの所見から、デュタステリドに乳房細胞腫瘍の形成及び/又は増殖を抑制する可能性のあることが示唆されると結論付けられている[Wiebe, 2006]。また、最近公表された論文で、男性乳癌並びに 5AR 阻害薬であるフィナステリド及びデュタステリドについて報告され、米国の 102 のヘルスケアプランからの支払い請求が含まれる IMS LifeLink データベースを利用した（患者 6,800 万例から男性乳癌症例を抽出）。この研究の結果、1 年から 3 年までの調査期間では、5AR 阻害薬と男性乳癌の間に因果関係は確認されなかった[Bird, 2013]。

### 2.5.5.6.3. 生殖に及ぼす影響

テストステロン及びDHTに対する5AR阻害薬の作用から、5AR阻害薬が生殖に影響を及ぼすことが予想され、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清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。そのため、デュタステリドの女性への投与は禁忌である。

男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験では、生殖に及ぼす評価は実施していない。

健康成人を対象とした試験において、デュタステリド0.5 mgの1日1回投与52週後の精液パラメータ（総精子数、精液量、精子濃度、精子運動率、及び精子形態）の平均変化率について、プラセボ群と比較してデュタステリド投与群において事前に定められた臨床的に重要な差（総精子数、精液量及び精子濃度：30%以上、精子運動率及び精子形態：25%以上）は認められなかった（ARIA1009試験、1.13.1.3.の2.7.4.4.4.2.）。投与52週後の精液量の減少はプラセボ及びベースラインと比較して統計学的に有意であった。プラセボ群のベースラインからの変化で調整すると、投与52週後のデュタステリド投与群における総精子数、精液量、及び精子運動率のベースラインからの平均減少率はそれぞれ23%、26%、及び18%であった。精子濃度及び精子形態への影響はみられなかった。デュタステリド投与群の2例の被験者では投与52週後の精子数がベースラインから90%以上減少し、投与24週後の追跡調査来院時には部分的に回復した。総精子数のベースラインからの平均減少率は、投与24週後の追跡調査時でも23%のままであり、3～5週間というデュタステリドの半減期及び精子の成熟に72日を要することと一致していた[Amory, 2007]。

デュタステリド投与後に精液パラメータに観察された変化のいずれもが、受胎能を減退させるとは予想されなかったが[Amory, 2007]、患者個人の受胎能にかかわる精液の特性にデュタステリドが及ぼす影響の臨床的意義は不明である。

なお、男性の男性型脱毛症を対象とした4試験において、男性被験者の女性パートナーの妊娠が22例報告されている（2.7.4.5.4.）。また、GlaxoSmithKline社で収集した妊娠の市販後報告には、デュタステリド製品に曝露した後に妊娠した女性、又は曝露したときに妊娠していた女性の報告が含まれている（大部分が精液又は皮膚接触を介した曝露）。これらの報告の大部分は、妊娠継続中、追跡不能、又は転帰不明であったが、先天異常の生産児3例、及び明らかな奇形を伴わない自然流産3例の報告があった。

#### 2.5.5.6.4. 心不全及び心血管事象

デュタステリド 0.5 mg 投与により血清中 DHT 濃度に 90%を超える低下がみられた。循環 DHT の低下は性腺機能の相対的な低下につながり心血管系リスクが上昇すると考えられている。しかしながら、ARI114263 試験及び ARI114264 試験では、2.7.4.1.1.5.1.に記載した定義で心血管有害事象の集積を行ったが、心血管有害事象の報告はなかった。また、男性の男性型脱毛症を対象とした他の臨床試験においては、心不全及び臨床的に重要な心血管事象の報告はなかった (2.7.4.2.1.4.2.4.)。

なお、前立腺肥大症を対象とした ARI40005 試験及び前立腺癌のリスク軽減を目的とした ARI40006 試験において、(複数の MedDRA 基本語で定義された) 心不全の発現頻度に群間で偏りがみられた。ARI40005 試験での心不全の発現頻度は、デュタステリド単独療法群 (1,623 例中 4 例 ; 0.2%) 及びタムスロシン単独療法群 (1,611 例中 10 例 ; 0.6%) に比べ、両併用療法群 (1,610 例中 14 例、0.9%) で高かった。ARI40006 試験では、心不全の発現頻度は、プラセボ群 (4,126 例中 16 例、0.4%) よりもデュタステリド投与群 (4,105 例中 30 例、0.7%) で高かった。この心不全の発現頻度の偏りは、前立腺肥大症を対象とした主要な第 III 相試験ではみられなかった。デュタステリドと心不全との因果関係は確立していない。また、前立腺肥大症又は前立腺癌のリスク減少を目的としたデュタステリドのランダム化 12 試験のメタアナリシスでは、デュタステリドと心不全、心筋梗塞又は脳卒中のリスクとの有意な関連性は示されなかった[Loke, 2013]。

### 2.5.5.6.5. 抑うつ気分

動物モデルにおいて 5AR を抑制すると、特定の神経ステロイドの産生抑制を介した抑うつ行動や不安行動の増加を伴う行動変化につながると考えられている。また、動物のデータから、デュタステリドは血液脳関門を通過することが示唆されている[Belelli, 2005; Duskova, 2009; Paba, 2011]。さらに、海外試験成績より前立腺肥大症患者ではうつ病性障害のリスクが高いことが示唆されている[Huang, 2011]。

男性型脱毛症を対象とした 4 試験で報告されたうつ病に関連した有害事象を以下に示す。

- ARIA2004 試験
  - デュタステリド 0.5 mg 群：うつ病が 61 例中 2 例 (3%)
  - デュタステリド 0.1 mg 群：感情障害が 66 例中 3 例 (5%)
  - フィナステリド 5 mg 群：消極的思考及び抑うつ気分が 64 例中各 1 例、計 2 例 (3%)
  - プラセボ群：うつ病が 58 例中 1 例 (2%)
- ARI114263 試験：
  - デュタステリド 0.1 mg 群：うつ病が 1 例、抑うつ気分及び抑うつ症状が 1 例 (1 例に有害事象が 2 件発現)、計 188 例中 2 例 (1%)
  - デュタステリド 0.5 mg 群：うつ病が 184 例中 1 例 (<1%)
  - フィナステリド 1 mg 群：うつ病が 179 例中 1 例 (<1%)
- ARI114264 試験：
  - デュタステリド 0.5 mg：抑うつ気分が 2 例及び自殺念慮 1 例、計 120 例中 3 例
- ALO106377 試験：有害事象としてうつ病の報告はなかった。

ARI114264 試験では自殺に関連した有害事象を評価することとし、C-SSRS を用いて自殺傾向を評価した。最終評価において、3 例が自殺に関連した有害事象 (自殺念慮 1 例及び抑うつ気分 2 例) とされたが、男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験全般において、デュタステリド投与後のうつ病に関連した有害事象は少なく、プラセボ及びフィナステリド比較試験においては、発現頻度はプラセボ又はフィナステリド投与と異なる傾向はみられなかった (2.7.4.2.1.4.2.5.)。

また、GlaxoSmithKline 社はデュタステリド投与に伴ううつ病の自発報告を多数収集している。投与開始から 1 ヶ月以内に発現したとの報告が多数あり、投与中止による事象消失の報告 (フィナステリド服用中に発現し、その後デュタステリドに変更した被験者も含む) 及び投与再開による事象再発の報告もある。デュタステリドの半減期が長い為、投与中止から事象消失までの時間経過が明確でなく、投与中止による事象消失例の評価は困難である。自殺念慮、自殺企図、及び自殺既遂の症例報告もある。これらの市販後報告及び理論的可能性を考慮し、デュタステリドの添付文書では「使用上の注意」の副作用 (頻度不明) として抑うつ気分 (海外での頻度：0.01%未満) を記載している。

**2.5.5.6. 悪性度の高い前立腺癌**

男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験では、前立腺癌の報告はなかった。

なお、前立腺特異抗原（PSA）が高く前立腺癌の発症リスクが高い被験者を対象とし、前立腺癌のリスクを評価した臨床試験（ARI40006 試験）において、4年時点で生検で検出される前立腺癌に統計学的及び臨床的に有意な減少がみられたが、悪性度の高い前立腺癌にわずかに増加がみられた（Gleason スコア 8～10 の癌：デュタステリド群 29/4,105 例 [0.7%]、プラセボ群 19/4,126 例 [0.5%]）。しかし、この悪性度の高い前立腺癌の増加は、試験デザインによる影響も推測された[Andriole, 2014]。

また、デュタステリドのすべての第 III 相長期試験（投与期間 2 年以上）を検討したメタアナリシスにおいて、Gleason スコアの収集に様々な方法が用いられたこと、一部の試験で病理の中央判定が行われなかったこと、また、試験デザイン及び対象集団に違いはあるが、デュタステリドは検出可能な前立腺癌のリスクを低下させ、前立腺肥大の臨床管理におけるデュタステリドの安全性を支持するものであった[Monga, 2013]。

市販後報告及び文献においても、デュタステリドと悪性度の高い前立腺癌との因果関係を示すエビデンスは得られなかった。

### 2.5.5.7. 臨床検査及びその他の安全性評価項目

男性の男性型脱毛症を対象とした試験において、臨床検査、バイタルサイン測定、乳房検査、性機能に関する簡易検査（PAS SFI）、皮膚疾患のQOL評価を実施した結果、デュタステリドの薬理作用と関連するPSA及び内分泌検査値の変動はみられたものの、デュタステリドの使用に伴う新たな安全性上の懸念は示されなかった。

#### 2.5.5.7.1. 前立腺特異抗原（PSA）

ARI114263試験におけるPSA値及び24週時におけるベースラインからの変化率を表2.5.5-22に示す。24週時のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群及びデュタステリド0.02 mg群が0.0%、デュタステリド0.1 mg群が-25.0%、0.5 mg群が-40.0%、フィナステリド1 mg群が-35.3%であった。

なお、ベースライン時に基準値外を示したのは、フィナステリド1 mg群の1例（<1%）のみで、治験薬投与後に基準値外（上昇）を示したのは、プラセボ群の2例（1%）及びデュタステリド0.1 mg群の1例（<1%）のみであった。

表 2.5.5-22 前立腺特異抗原（PSA）の結果：ARI114263試験（ITT）

	Placebo (N=181)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179)
		0.02 mg (N=185)	0.1 mg (N=188)	0.5 mg (N=184)	
ベースライン（ $\mu\text{g/L}$ ）					
n	180	185	188	184	179
平均値 (SD)	0.8 (0.38)	0.9 (0.67)	0.8 (0.39)	0.8 (0.39)	0.9 (0.64)
中央値	0.7	0.8	0.7	0.7	0.8
最小, 最大	0.2, 2.0	0.2, 7.8	0.1, 2.0	0.1, 1.9	0.2, 7.1
24週時（ $\mu\text{g/L}$ ）					
n	155	154	151	151	135
平均値 (SD)	0.9 (0.93)	0.9 (0.55)	0.7 (0.56)	0.5 (0.37)	0.7 (0.61)
中央値	0.7	0.7	0.6	0.5	0.5
最小, 最大	0.2, 10.5	0.2, 3.9	0.1, 5.4	0.1, 3.1	0.1, 4.1
24週時：ベースラインからの変化率（%）					
n	154	154	151	151	135
平均値 (SD)	20.0 (117.23)	-1.2 (31.91)	-15.1 (48.01)	-30.0 (44.34)	-26.9 (45.77)
中央値	0.0	0.0	-25.0	-40.0	-35.3
最小, 最大	-71.4, 1212.5	-58.3, 190.9	-63.6, 340.0	-80.0, 316.7	-77.8, 400.0

Data source: ARI114263 JNDA-Related Request Table 1, Table 3

ARI114264試験及びALO106377試験においても、ARI114263試験の結果と同様にデュタステリド0.1 mg及び0.5 mg投与においてPSAの低下が認められた（2.7.4.3.3）。

#### 2.5.5.7.2. 血清中ジヒドロテストステロン (DHT)

ARI114263 試験では、血清中 DHT 濃度は、プラセボ群を除くすべての投与群において、12 週時でベースラインより低下した。0.02 mg 群を除くデュタステリド及びフィナステリド群の 12 週時及び 24 週時にはプラセボよりも大きな低下が認められた。12 週時及び 24 週時において、血清中 DHT 濃度を最も低下させたのはデュタステリド 0.5 mg 群であった。デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群の血清中 DHT 濃度は治験薬を中止後の 2 週間のフォローアップ期間においてもベースラインから低下していたが、フィナステリド群ではベースラインまで回復した。

ARI114264 試験では、デュタステリド 0.5 mg の投与により血清中 DHT 濃度は低下し、26 週時 (LOCF) 及び 52 週時 (LOCF) のベースラインからの平均変化率は、それぞれ-84.9% (標準偏差 : 33.26) 及び-85.4% (標準偏差 : 31.57) であり、ARI114263 試験でのデュタステリド 0.5 mg 群の 24 週時データと類似した結果を示した。

ALO106377 試験においても、デュタステリド 0.5 mg 群の血清中 DHT 濃度は各評価時点で低下し、スクリーニング時からの変化率は 6 カ月時で統計学的に有意な群間差がみられた ( $p=0.0002$  : 対応のない t 検定)。共分散分析では、3 カ月時、6 カ月時及び 10 カ月時で、統計学的に有意な群間差が認められた ( $p=0.0005$ 、 $p<0.0001$ 、 $p=0.0182$ ) (2.7.4.3.4)。

#### 2.5.5.7.3. 乳房検査

ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験において乳房検査を実施したが、臨床問題となると判断された検査所見は、ARI114263 試験におけるデュタステリド 0.5 mg 群の 12 週時の触知可能な乳房組織 1 件、フィナステリド 1 mg 群の 24 週時の乳頭圧痛 1 件及び ARI114264 試験におけるデュタステリド 0.5 mg の 52 週時の乳頭圧痛 (有害事象としては感覚障害) のみであった (2.7.4.4.4)。

#### 2.5.5.7.4. 性機能に関する簡易検査 (PAS SFI)

デュタステリド投与後に PAS SFI の総スコアは減少したが、変動は軽微であり、ARI114263 試験では、すべてのデュタステリド群においてプラセボ群と有意差が認められなかった。ARI114264 試験におけるベースライン時の PAS SFI スコアは 11.6 であり、52 週時の平均変化量は-0.3 とデュタステリド 0.5 mg の 52 週間投与でも変動は軽微であった (2.7.4.4.5)。

### 2.5.5.8. 日本人部分集団に対する安全性解析

ARI114263 試験の日本人被験者の有害事象プロファイルは、全被験者集団での試験結果と概して同様であり、5AR 阻害薬の既知の安全性プロファイルも同等であった。重篤な有害事象はデュタステリド 0.1 mg 群で 2 例（軟骨損傷、直腸癌及び転移性肝癌）及びフィナステリド 1 mg 群の 1 例（下肢骨折及び仙骨骨折）であった。治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。

日本人部分集団の各投与群の有害事象の発現状況は、全被験者集団の傾向と異なるものではなく、有害事象の発現傾向に用量依存性はみられなかった。

### 2.5.5.9. 長期投与の安全性

男性の男性型脱毛症患者に対するデュタステリドの長期投与時の安全性は、日本人を対象とした ARI114264 試験において 52 週間投与により評価した。

男性の男性型脱毛症である被験者を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回 52 週間投与した際、最も高頻度でみられた有害事象は鼻咽頭炎で、次いで勃起不全、リビドー減退、インフルエンザ及び射精障害であった。安全性のプロファイルは、過去のデュタステリドの臨床試験で示されたものと同様であり、安全性の問題となる新たな徴候はみられなかった。

なお、前立腺肥大症及び前立腺癌のリスク減少を目的としたいくつかの長期試験がこれまでに進行しており、10,000 例を超える男性がデュタステリドを 0.5 mg を 1 日 1 回、最長 4 年間投与されている。

- 前立腺肥大症の主要な第 III 相試験（ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、ARIB3003 試験）：前立腺肥大症の男性を対象とした 4 年間のプラセボ対照試験（2 年間の二重盲検期を経た後、2 年間の非盲検期において、当初プラセボを投与された被験者を含む被験者全員に実薬を投与した）。3,319 例の被験者がデュタステリド 0.5 mg を投与された [Andriole, 2003]。
- ARI40005 試験：前立腺肥大症の男性を対象としてデュタステリド及びタムスロシンの併用投与と各薬剤の単独投与とを比較する 4 年間の試験。3,233 例の被験者がデュタステリド 0.5 mg を投与された [Roehrborn, 2010]。
- ARI40006 試験：前立腺癌のリスクが増大している男性を対象に当該疾患のリスク減少を目的としてデュタステリドをプラセボと比較検討した 4 年間の試験。4,105 例の被験者がデュタステリド 0.5 mg を投与された [Andriole, 2010]。

これらの 4 年間の全試験では、心不全（ARI40005 試験及び ARI40006 試験）並びに悪性度の高い前立腺癌（ARI40006 試験）の発現頻度に不均衡がみられたことを除けば、試験ごとのデュタステリド長期投与時の安全性プロファイルは概ね一致している。

### 2.5.5.10. 特殊な患者集団に対する安全性

ARI114263 試験における日本人を含むアジア人集団、日本人を対象とした ARI114264 試験並びに韓国人を対象とした ALO106377 試験の結果は、男性の男性型脱毛症を対象とした各試験の安全性の結果と同等であった。また、本邦で実施したフィナステリド 0.2 mg 及び 1 mg を用いた臨床試験でも、他の地域で実施したフィナステリドの結果と同等であった [Kawashima, 2004]。

#### 2.5.5.10.1. 民族的要因による影響

前立腺肥大症の治療におけるデュタステリドの薬物動態、薬力学、安全性、及び有効性に関して白人とアジア人集団との間に潜在する民族間の差についてはこれまでに検討されており、デュタステリドの薬物動態は日本人及び欧米人被験者で類似していることが示唆されている (1.13.1.3.の 2.5.3.2.2.)。日本人被験者に 1 mg 用量を単回投与した後のデュタステリドの血清中濃度は、欧米人被験者を対象としたデュタステリド 1.0 mg 投与の臨床薬理試験で観察されたものと推移の特徴は類似していた。食事 (高脂肪食) の影響を検討した結果、食事によるデュタステリドの薬物動態への大きな影響は認められていない (1.13.1.3.の 2.5.2.)。異なる民族集団の間では、食品組成や食事の変動はよくみられることであるため、デュタステリドの経口吸収に影響はないと予想される。

健康な日本人男性にデュタステリドを単回投与した後にみられた DHT の抑制は、欧米人被験者で観察されたものと類似していた。前立腺肥大症患者のうち、デュタステリドを投与された日本人被験者の DHT 濃度の減少は、欧米人で観察されたものと類似していた。したがって、民族性によるデュタステリドの薬力学への大きな影響は観察されなかった (1.13.1.3.の 2.5.3.2.2.)。

前立腺肥大症患者に対する臨床試験では、デュタステリドの 0.5 mg/日用量の忍容性は良好であることが示唆されている。前立腺肥大症患者においてデュタステリドに起因する最も発現頻度の高い有害事象は、インポテンス及びリビドー減退である。有効性を検討した第 III 相試験 (ARIA3001 試験、ARIA3002 試験、及び ARIB3003 試験、1.13.1.3.の 2.7.4.2.1.1.2.2. 表 2.7.4.2-26) では、投与開始後 6 ヶ月間のデュタステリド投与群におけるこれらの性機能関連の有害事象の発現頻度 (それぞれ 4.7 及び 3.0%) はプラセボ群の 2~3 倍であり、それ以後の新たな性機能関連の有害事象の発現率も同等であった [Andriole, 2003]。この結果は男性の男性型脱毛症患者を対象とした ARI114263 試験の結果と類似していた (表 2.5.5-23)。前立腺肥大症の有効性を検討した第 III 相試験及びデュタステリドの対照薬であるフィナステリドを検討した ARI40001 試験ではいずれも、前立腺肥大症のアジア人被験者におけるデュタステリドの有害事象のプロファイル及び発現頻度は、その大半が白人であった全試験集団でみられたものと一致していた [Nickel, 2011]。上記のとおり、前立腺肥大症の開発プログラムにおいて導かれたデュタステリドの薬物動態、薬力学、及び安全性に民族間の差はないという結論は、5AR の阻害が関連する男性型脱毛症の適応症にデュタステリドを使用する場合にも適用できると考えられる。この結論は、本申請資料に含める男性の男性型脱毛症の 4 臨床試験の結果により裏付けられる。

表 2.5.5-23 性機能に関連した有害事象の人種別発現状況：ARI114263 試験 (ITT)

	Placebo			Dutasteride									Finasteride		
	n (%)			0.02 mg n (%)			0.1 mg n (%)			0.5 mg n (%)			1 mg n (%)		
	日本人 N=40	アジア人 N=100	全体 N=181	日本人 N=40	アジア人 N=102	全体 N=185	日本人 N=40	アジア人 N=102	全体 N=188	日本人 N=40	アジア人 N=101	全体 N=184	日本人 N=40	アジア人 N=100	全体 N=179
有害事象発現例数	17 (43)	44 (44)	94 (52)	18 (45)	49 (48)	91 (49)	15 (38)	48 (47)	95 (51)	23 (58)	51 (50)	100 (54)	15 (38)	48 (48)	94 (53)
性機能関連の有害事象 及び乳房障害の発現例 数	2 (5.0)	7 (7.0)	12 (6.6)	2 (5.0)	12 (11.8)	21 (11.4)	5 (12.5)	17 (16.7)	24 (12.8)	4 (10.0)	10 (9.9)	19 (10.3)	3 (7.5)	14 (14.0)	24 (13.4)
リビドー減退	0	2 (2.0)	3 (1.7)	2 (5.0)	9 (8.8)	15 (8.1)	4 (10.0)	10 (9.8)	13 (6.9)	2 (5.0)	3 (3.0)	9 (4.9)	1 (2.5)	6 (6.0)	12 (6.7)
勃起不全	2 (5.0)	5 (5.0)	7 (3.9)	1 (2.5)	7 (6.9)	8 (4.3)	1 (2.5)	6 (5.9)	7 (3.7)	4 (10.0)	6 (5.9)	10 (5.4)	2 (5.0)	7 (7.0)	11 (6.1)
射精障害	0	4 (4.0)	6 (3.3)	0	1 (1.0)	4 (2.2)	1 (2.5)	6 (5.9)	9 (4.8)	2 (5.0)	6 (5.9)	6 (3.3)	0	3 (3.0)	7 (3.9)
乳房腫大	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.6)

Data source: ARI114263 CSR Table 8.1, Table 8.28, ARI114263 supplementary CSR\_Japan subgroup Table 8.1, Table 8.28, Table 18.1, Table 18.28

### 2.5.5.11. 薬物相互作用

デュタステリドは、ヒトチトクローム (CYP) P450 アイソザイム CYP3A4 によって代謝されることが *in vitro* 薬物代謝試験で示されている。このため、デュタステリドの血中濃度は、CYP3A4 を阻害する薬剤の存在下で上昇する可能性が考えられる。In vitro 試験において、デュタステリドは血漿蛋白に結合しているワルファリン、ジアゼパム、及びフェニトインを置換せず、また、これらの化合物によってデュタステリドが置換を受けないことを示した (1.13.1.3.の 2.7.2.2.1.5.)。

薬物相互作用試験において、デュタステリドとタムスロシン、テラゾシン、ワルファリン、ジゴキシン及びコレステラミンとの間に臨床的に重要な薬物動態への影響はみられず、薬力学的な相互作用はみられなかった (1.13.3.の 2.5.3.2.1.3.)。

他には特別な相互作用試験は行っていないが、デュタステリドの投与を受けた ARI114263 試験、ARI114264 試験、ALO106377 試験及び ARIA2004 試験の被験者の 49~100%は他の薬剤を併用していた。「薬物相互作用」及び類似する有害事象名はいずれの試験でも特定されなかった。前立腺肥大症に対するデュタステリドの第 III 相試験のうち、デュタステリド及びタムスロシンの併用投与試験 (ARI40005 試験) 並びに前立腺癌のリスク減少を目的とした試験 (ARI40006 試験) では、デュタステリドの投与を受けた被験者の 89~93%が他の薬剤を併用していた。臨床試験において、デュタステリドを抗高脂血症薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、ベータ・アドレナリン遮断剤、カルシウムチャネル阻害薬、コルチコステロイド、利尿剤、非ステロイド抗炎症剤、ホスホジエステラーゼ V 型阻害剤、キノロン系抗生物質と併用投与したとき、臨床上問題となる有害な相互作用は認められなかった。

市販後使用経験において、薬物相互作用に関する重要な情報はこれまでに特定されていない。

### 2.5.5.12. 世界における市販後使用経験

デュタステリドは、2001 年 11 月 20 日に米国で前立腺肥大症治療薬として承認を取得して以来、2014 年 9 月時点で 100 カ国以上で承認を取得している。また、今回承認申請の対象である男性型脱毛症治療薬としては、2009 年 7 月に韓国のみで承認を取得し、製造販売後臨床試験 (113797 試験) が実施されている。

デュタステリドを一人当たり 1 日 1 カプセルを投与されたと仮定すると、販売量から約 1,240 万人・年に使用されたと推定される (2014 年 5 月時点)。

デュタステリドの安全性プロファイルは継続的にモニターされ、新たに明らかになった安全性プロファイルは企業中核安全性情報 (Company Core Safety Information : CCSI) に反映される。なお、最新の CCSI を含む企業中核データシート Version Number ■■■ は 1.6.1.に示した。

### 2.5.5.13. 安全性の結論

本概括評価では、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6ヵ月間のプラセボ対照3試験及び52週間の長期投与試験の計4試験の安全性データを評価した。

この4試験の概略としては以下のとおりである。

米国で実施したARIA2004試験では、デュタステリド(0.05~2.5 mg)の24週間投与時の用量反応性をプラセボ及びフィナステリド(5 mg)と比較検討した。

ARI114263試験では、主に日本人を含むアジア人(55%)及びヒスパニック系(39%)の男性を対象に、デュタステリドの0.02、0.1及び0.5 mgの24週間投与時の有効性及び安全性をプラセボ及びフィナステリド1 mgと比較検討した。この、ARI114263試験の日本人部分集団(各群40例、合計200例)において、日本人部分集団に対する用量反応性も評価した。

ARI114264試験では、日本人男性を対象にデュタステリド0.5 mgの長期投与を検討した。

また、参考として、ALO106377試験では、韓国人男性を対象にデュタステリド0.5 mgの6ヵ月投与を検討した。

これら4試験で、合計1,006例の被験者がデュタステリドを0.02~2.5 mg/日の用量で投与され、254例の被験者がデュタステリドを0.1 mgの用量で投与され、438例の被験者がデュタステリドを0.5 mgの用量で投与された。

これらの男性の男性型脱毛症患者を対象とした4試験の成績により、デュタステリドの男性の男性型脱毛症の治療における以下の安全性の結論が得られた。

- 男性の男性型脱毛症におけるデュタステリドの安全性プロファイルは、前立腺肥大症において確立されている安全性プロファイルとおおむね一致していた。
- 男性の男性型脱毛症において、デュタステリド0.1及び0.5 mgの1日1回、6ヵ月間投与の忍容性はおおむね良好であった。
- 男性の男性型脱毛症において、デュタステリド0.5 mgの1日1回、52週間投与の忍容性はおおむね良好であり、安全性のプロファイルは、過去のデュタステリドの臨床試験で示されたものと同様であり、安全性の問題となる新たな徴候はみられなかった。
- 男性の男性型脱毛症患者を対象としたプラセボ対照の3試験(ARIA2004試験、ARI114263試験及びALO106377試験)における、プラセボ、デュタステリド0.1及び0.5 mg投与時に発現した治験薬との因果関係がある有害事象(被験者の3%以上に発現)は、ARIA2004試験では、頭痛(デュタステリド0.1 mg群:9%、0.5 mg群:5%)、悪心/嘔吐(プラセボ群:5%)、勃起不全(プラセボ群:5%)、肝機能検査異常(プラセボ群:3%)、射精障害(デュタステリド0.1 mg群:3%)、倦怠感/疲労(プラセボ群:3%)、腹部不快感/消化器痛(デュタステリド0.5 mg群:3%)、多毛症(プラセボ群:3%)、リビドー減退(プラセボ群:3%、デュタステリド0.1 mg群:3%)であった。ARI114263試験では、勃起不全(プラセボ群:3%、デュタステリド0.1 mg群:3%、デュタステリド0.5 mg群:5%)及びリビドー減退(デュタステリド0.1 mg群:5%)であり、ALO106377試験では、性機能不全(デュタステリド0.5 mg群:4.11%)であった。

- 重篤な有害事象の報告は少なく、治験薬との因果関係がある重篤な有害事象は、プラセボ群の失神のみであった（ARI114263 試験）。いずれの試験も期間中に死亡例の報告はなかった。
- 男性の男性型脱毛症患者を対象とした4試験において、デュタステリド投与群に報告された1件の「触知可能な乳房組織」が臨床的に重要であると判断された（ARI114263 試験、デュタステリド0.5 mg 群）。この1件以外、臨床的に重要な女性化乳房の症例はなく、デュタステリド投与群の触知可能な乳房組織又は乳頭圧痛の発現頻度はプラセボ群と同等であった（ARI114263 試験）。なお、乳房検査所見において、臨床的に重要であると判断された「乳頭圧痛」が1件報告されたが、有害事象としては感覚障害と報告され、乳房障害に分類される有害事象としては報告されなかった（ARI114264 試験、デュタステリド0.5 mg）。
- 乳癌又は前立腺癌の症例の報告はなかった。
- デュタステリド投与群全体で、バイタルサイン又は臨床検査異常に関する安全性上の懸念はみられなかった。
- ARI114263 試験では、デュタステリド投与後に PAS SFI の総スコアは減少したが、変動は軽微であり、すべてのデュタステリド群においてプラセボ群と有意差が認められなかった。また、ARI114264 試験における、デュタステリド0.5 mg の52週間投与でも PAS SFI の総スコアの変動は軽微であった。
- 日本人被験者に対するデュタステリド0.5 mg 投与時の有害事象プロファイルは、4試験全被験者集団の有害事象プロファイルと同様であり、安全性プロファイルも同等であった。

以上のとおり、男性の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 投与時の安全性が認められた。なお、日本人部分集団で得られた結果においても、全被験者集団における結果との一貫性が認められた。

## 2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

デュタステリドは男性型脱毛症の治療においては有用な薬剤と考えられる。一方で、本剤に対し過敏症のある患者、女性及び小児に対する投与は、重大なリスクを伴うため禁忌としている。性機能関連の有害事象、男児の外性器の形成障害の可能性及び乳房障害は、本剤の作用機序に関与していると考えられる。その他、男性の受胎能、アレルギー反応及び抑うつ気分も潜在的な有害事象として考えられている。なお、悪性度の高い前立腺癌、乳癌、心不全は、デュタステリドの重要な潜在的リスクとして挙げられるものの、関連性は明確になっていない。

上述の事象を含む重要なリスクに関しては、通常的安全性監視活動及びリスク最小化活動に加え、追加の活動として市販直後調査、使用成績調査等を実施する。これらの詳細については、デュタステリド医薬品リスク管理計画書に記載される。男性の男性型脱毛症におけるデュタステリドのリスクは、ベネフィットを上回るものではないと考えられた。

### 2.5.6.1. 治療の妥当性

男性型脱毛症は、一般的にあらゆる人種及び民族の男性に生じる疾患である。白人男性では、男性型脱毛症は40歳までに約50%にみられ、70歳までには最大80%までが罹患する [Kaufman, 1996]。日本人男性では、男性型脱毛症が30%程度にみられ、アジア人男性における年齢別発現率は若干低い、一般的な疾患となっている。 [板見, 2004][Wang, 2010][Takashima, 1981]。

この男性型脱毛症は情動的及び心理的に悪影響をもたらすことが報告されている。脱毛は、人が感じる魅力や身体イメージのみならず、脱毛症患者に対する他人の認識にも影響することから、患者自身で強い不安を抱く傾向があり、これらを考慮のうえ慎重に対応すべきとされている [Cash, 1992][Cash, 1999][Ogunmakin, 2011][山崎, 2011]。

2型5AR阻害剤のフィナステリド及び一般用医薬品のミノキシジルが男性型脱毛症の治療に日本を含む多くの国で汎用されている [Banka, 2013]。フィナステリドと同じ5AR阻害薬の一つであるデュタステリドは1型と2型の両方の5ARを阻害し、より強力にテストステロンからDHTへの変換を抑制することから、2型5ARのみを阻害するフィナステリドよりも発毛の改善が得られると考えられ、男性の男性型脱毛症患者を対象としたARIA2004試験及びARI114263試験の結果からも示されている。これらの試験では、デュタステリドはフィナステリドと比較して副作用を増加させることなく、また安全性プロファイルはフィナステリドと同等であったことから、新たな男性型脱毛症に対する治療薬の選択肢と期待される。

### 2.5.6.2. 有効性

男性型脱毛症に対する治療の現状を踏まえ、デュタステリドのベネフィットとして、以下が挙げられる。

1. 男性の男性型脱毛症患者に対し、デュタステリド0.1及び0.5 mgの発毛効果及び脱毛（抜け毛）の進行予防効果（ARI114263試験、全被験者集団及び日本人部分集団）。

- 国際共同第 II/III 相試験 (ARI114263 試験) において、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、プラセボ群が -4.9 (7.89) 本、デュタステリド 0.02 mg 群が 17.1 (7.74) 本、0.1 mg 群が 63.0 (7.67) 本、0.5 mg 群が 89.6 (7.87) 本、フィナステリド 1 mg 群が 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及びフィナステリド 1 mg に対する非劣性、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 に対する優越性が検証された。
- 日本人部分集団の男性の男性型脱毛症患者においては、投与 24 週時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)] は、プラセボ群が -17.3 (15.67) 本、デュタステリド 0.02 mg 群が 0.4 (15.90) 本、0.1 mg 群が 39.4 (15.20) 本及び 0.5 mg 群が 68.5 (16.11) 本であった。日本人部分集団において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、全被験者集団の結果と同様、プラセボ群においては毛髪数の変化量は減少したが、デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg では、用量依存的な増加が認められ、プラセボ群と比べて有意な増加を示し優越性が確認された。

2. デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg の育毛効果を示唆する毛髪の太さ及び硬毛数の増加 (ARI114263 試験、全被験者集団及び日本人部分集団)。

- 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、プラセボ群が -17.5 (5.13) 本、デュタステリド 0.02 mg 群が -15.7 (5.03) 本、0.1 mg 群が 29.4 (4.99) 本及び 0.5 mg 群が 46.0 (5.11) 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、プラセボ群が -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)  $\times 10^3 \mu\text{m}$  であった。いずれにおいても、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。日本人部分集団においても同様の効果が確認された。

3. 外部専門家委員会、治験責任医師又は被験者自身による評価を指標とした、視覚的な発毛効果及び育毛効果 (ARI114263 試験、全被験者集団及び日本人部分集団)。

- 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、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。日本人部分集団においても同様の傾向が確認された。

4. 日本人男性の男性型脱毛症患者を対象とした国内長期投与試験でのデュタステリド 0.5 mg の発毛効果及び育毛効果 (ARI114264 試験)。

- 日本人男性を対象とした国内長期投与試験（ARI114264 試験）において、デュタステリド 0.5 mg を 26 週間投与した結果、毛髪数、硬毛数及び毛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 試験と同様であり、更に投与 52 週時においても引き続き改善が認められており、デュタステリドの発毛及び育毛効果が再確認された。

以上の結果から、日本人を含む全被験者集団において発毛効果、育毛効果及び脱毛（抜け毛）の進行予防効果において本剤の有益な効果が明らかになった。

### 2.5.6.3. 安全性

男性型脱毛症患者にデュタステリド 0.1 及び 0.5 mg を投与した際の安全性プロファイルは、フィナステリドと類似していた。また、有害事象の大多数は軽度又は中等度の事象であった。性機能に関連した有害事象の発現頻度はフィナステリドと同程度であった。

- 国際共同試験第 II/III 相試験（ARI114263 試験）において、有害事象の発現率は投与群全体と同程度であった。すべての投与群で最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎であった。性機能関連の有害事象は、リビドー減退の発現率は各実薬投与群と同程度であり（3～5%で用量反応はみられず）、プラセボ群では低かった（1%）。勃起不全の発現率は投与群間で同程度であった（4～6%）。デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg 群の各 1 例の被験者において乳房腫大が発現し、デュタステリド 0.02 及び 0.1 mg 群の各 1 例の被験者において乳房圧痛又は乳頭痛が発現した。
- 日本人男性を対象とした国内長期投与試験（ARI114264 試験）においても、安全性のプロファイルは、先のデュタステリドの臨床試験で示されたものと同様であった。安全性の新たな徴候はみられず、投与 52 週においてもデュタステリドの忍容性が確認された。

デュタステリドの重要なリスクとして以下に示す。

- 5AR 阻害剤の投与中止後も持続する性機能不全
 

男性型脱毛症の治療のためにフィナステリド 1 mg/日を投与している患者で、投与中止後も性機能不全が持続したという論文が報告された[Traish, 2011]。この性機能不全が持続する可能性について記載するために、フィナステリド及びデュタステリドの海外での添付文書が改訂された。投与を中止するとホルモン変化は投与前の状態に戻るため、性機能不全が持続することの機序は不明である。
- 受胎能への影響
 

受胎能試験は実施されていない。精液パラメータの平均変化は穏やかなものであり臨床的に重要なものではないが、ARIA1009 試験において本剤を 52 週間服用している被験者の 28 例中 2 例（及びフィナステリドを服用している被験者の 21 例中 1 例）では、精子数の 90 %超の減少がみられた。投薬中止から 24 週間後、精子数は改善したが、ベースライン時の値には回復しなかった。この変化が男性の受胎能に及ぼす影響は不明である。（1.13.1.3.の 2.7.4.4.2.）

- 妊娠中のパートナーへの精液を介したデュタステリド曝露  
精液を介したデュタステリドの曝露に関しては、精液中（精液量：5mL）のデュタステリド未変化体が100%吸収されると仮定した際の曝露量の約186倍をアカゲザルの器官形成期に静脈内投与しても、雄胎児の雌性化は認められなかったことから、妊娠中のパートナーが精液を介してデュタステリドに曝露しても男児の外生殖器異常を引き起こす可能性は低いと考える（1.13.1.3.の2.5.5.14.2.）。
- うつ病  
ARI40005 試験（BPH）及びARI40006 試験（前立腺癌のリスク減少）を含むBPH及び前立腺癌のリスク減少に対する臨床試験データ及び男性型脱毛症を対象とした臨床試験データ（ARIA2004 試験）をレビューしたところ、プラセボ又は実薬対照と比較してデュタステリドに関連したうつ病の報告に偏りを示すエビデンスは認められていない。市販後報告は限られているが、デュタステリド投与に伴ううつ病の自発報告を入手しており、自殺念慮、自殺企図及び自殺既遂も報告されている。大規模な観察的データベースのデータからは、デュタステリド投与に伴ううつ病や自殺に関する事象の報告頻度に不均衡は認められなかった。
- 心不全  
BPH及び前立腺癌のリスク減少を目的としたデュタステリドの無作為化対照12試験のメタアナリシスにおいて、デュタステリドと心不全、心筋梗塞又は脳卒中のリスクに有意な関連性は確認されなかった[Loke, 2013]。
- 乳癌  
デュタステリドのBPHを対象した臨床試験において、男性乳癌は3件報告されており、2件はデュタステリド投与群の男性（1件は投与10週間後及び残りの1件は投与11ヵ月後）で報告され、1件はプラセボを投与された男性で報告された。また、市販後報告においても男性乳癌が報告されている。この事象について、個別症例検討、曝露データ、観察データ、及び疫学データの評価を含め定期的な累積レビューを実施したが、因果関係を示唆する所見は得られていない。また、米国IMS LifeLink Health Planのデータベースを利用した最近の症例対照試験において、5AR阻害剤の使用と男性乳癌との関連性は示されなかった。
- 悪性度の高い前立腺癌  
ARI40006（REDUCE）試験における悪性度の高い前立腺癌及びデュタステリドに関するデータを2.5.5.6.6.に示す。悪性度の高い前立腺癌の増加は、フィナステリドの7年間のProstate Cancer Prevention Trial（PCPT）においてもみられた[Thompson, 2003]。REDUCE試験の著者らは、悪性度の高い癌の増加は試験デザインによる影響ではないかと論じているが、5AR阻害剤と悪性度の高い前立腺癌との関連性は解明されていない[Andriole, 2014]。PCPT試験の18年間の追跡調査では、フィナステリド及びプラセボ群では生存率は概して同等であり、悪性度の低い癌と診断された男性と悪性度の高い前立腺癌と診断された男性においても同等であることが示されている[Thompson, 2013]。デュタステリドのすべての第III相試験を検討したメタアナリシスにおいて、デュタス

テリド投与群ではプラセボと比較して悪性度の高い前立腺癌の増加は認められなかった [Monga, 2013]。

BPH 及び前立腺癌のリスク減少を目的とした臨床試験においても、デュタステリドと  $\alpha$  受容体遮断薬併用との併用群において心不全の発現傾向に不均衡がみられたが、発現率は低かった (1%以下)。またデュタステリド (単独及び  $\alpha$  受容体遮断薬併用) と心不全の因果関係は確立していないことから (2.5.5.6.4.)、添付文書 (案) への記載は不要と考えたが、デュタステリド医薬品リスク管理計画書にて、安全性検討事項として心不全の収集を実施する。それ以外のリスクにおいては添付文書で注意喚起又は情報を提供している。

なお、デュタステリドの男性の男性型脱毛症患者を対象とした臨床試験では、前立腺容積に及ぼす影響について検討していないが、日本人の BPH 患者を対象とした臨床試験において、本剤は 0.05~0.5 mg の範囲で DHT の減少率に相関した前立腺容積の減少が確認されている (2.5.3.5.5.)。一方、類薬であるフィナステリドにおいて、海外臨床試験で健康成人にフィナステリドの 1 mg を 48 週間投与した際に前立腺容積の減少が認められている (プロペシア<sup>®</sup>錠 0.2 mg/プロペシア<sup>®</sup>錠 1 mg 医薬品インタビューフォーム, 2014) ため、デュタステリドにおいても健康成人の前立腺容積への影響が推測される。男性の男性型脱毛症患者を対象とした ARI114263 試験ではデュタステリド 0.1 mg の DHT 減少率はフィナステリド 1 mg と同程度であったことから、デュタステリド 0.1 mg の健康成人の前立腺容積に対する影響はフィナステリド 1 mg と同程度であり、更にデュタステリド 0.5 mg と比較して DHT 減少率が低かったことから、デュタステリド 0.1 mg の健康成人に対する前立腺容積への影響が小さいと推測される。しかしながら、本剤の前立腺容積減少への臨床的意義は確立されていない。

#### 2.5.6.4. 結論

デュタステリドは、男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験の成績から、デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg は発毛、育毛及び脱毛 (抜け毛) の進行予防を示すことが確認された。デュタステリド 0.1 mg では脱毛症の治療に汎用されているフィナステリド 1 mg に劣らない発毛効果が確認され、更にデュタステリド 0.5 mg においてはフィナステリドよりも高い発毛効果が示され、より高い効果を期待する患者に対する治療効果の選択肢となり得る薬剤であることが示唆された。

一方、安全性のプロファイルはフィナステリドと同様であり、用量依存的に有害事象が増加する傾向はみられなかった。また日本人男性の男性型脱毛症患者を対象とした臨床試験においても、過去のデュタステリドの臨床試験で示されたプロファイルと同様であり、安全性の新たな徴候はみられず、デュタステリドの忍容性が再確認された。

また、懸念されるリスクとして挙げられている上記事項は、添付文書での注意喚起並びに情報提供を行い注意して使用することにより、男性型脱毛症患者に対するデュタステリドを投与した場合のベネフィットを上回るものではないと考える。なお、心不全に関しては発現

率が低くデュタステリドとの因果関係も確立していないことから、添付文書（案）への記載は不要と考えたが、安全性検討事項として情報の収集は実施する。

**2.5.7. 参考文献**

Alfonso M, Richter-Appelt H, Tosti A, et al. The psychosocial impact of hair loss among men: a multinational European study. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(11):1829-36

Amory JK, Wang C, Swerdloff RS, et al. The effect of 5alpha-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1659-65

Andriole GL, Kirby R. Safety and tolerability of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia.. *Eur Urol.* 2003;44(1):82-8

Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1192-202

Andriole GL, Bostwick DG, Gomella LG, et al. Modeling and analysis of Gleason score 8-10 prostate cancers in the REDUCE study. *Urology.* 2014;84(2):393-9

Banka N, Bunagan MJ, Shapiro J. Pattern hair loss in men: diagnosis and medical treatment. *Dermatol Clin.* 2013;31(1):129-40

Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the gaba(a) receptor. *Nature Reviews Neuroscience.* 2005;6:565-75

Bird ST, Brophy JM, Hartzema AG, et al. Male breast cancer and 5alpha-reductase inhibitors finasteride and dutasteride. *J Urol.* 2013;190(5):1811-4

Cash TF. The psychological effects of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(6):926-31

Cash TF. The psychosocial consequences of androgenetic alopecia: a review of the research literature. *Br J Dermatol.* 1999;141(3):398-405

Courtois M, Loussouarn G, Hourseau C, et al. Hair cycle and alopecia. *Skin Pharmacol.* 1994;7(1-2):84-9

Dallob AL, Sadick NS, Unger W, et al. The effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor, on scalp skin testosterone and dihydrotestosterone concentrations in patients with male pattern baldness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(3):703-6

Duskova M, Hill M, Hanus M, et al. Finasteride treatment and neuroactive steroid formation. *Prague medical report.* 2009;110(3):222-30

Eicheler W, Dreher M, Hoffmann R, et al. Immunohistochemical evidence for differential distribution of 5 alpha-reductase isoenzymes in human skin. *Br J Dermatol.* 1995;133(3):371-6

Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(2):252-8

Gubelin HW, Barboza MJ, Tsai TF, et al. A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):489-98:

Hamilton JB. Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. *Am J Anat*. 1942;71:451-80

Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2011. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site (2014.4). Available at URL (2014.10): [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/). 2014;:

Huang CY, Chiu KM, Chung SD, et al. Increased risk of depressive disorder following the diagnosis of benign prostatic enlargement: One-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2011;135:395-9

Kaufman KD. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia.. *Dermatol Clin*. 1996;14(4):697-711

Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(4 Pt 1):578-89

Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;198(1-2):89-95

Kawashima M, Hayashi N, Igarashi A, et al. Finasteride in the treatment of Japanese men with male pattern hair loss. *Eur J Dermatol*. 2004;14(4):247-54

Krause K, Foitzik K. Biology of the hair follicle: the basics. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25(1):2-10

Lachgar S, Charveron M, Gall Y, et al. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol*. 1998;138(3):407-11

Loke YK, Ho R, Smith M, et al. Systematic review evaluating cardiovascular events of the 5-alpha reductase inhibitor - Dutasteride. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(5):405-15

Messenger AG. Androgenetic alopecia. Hair and scalp diseases: Medical, surgical, and cosmetic treatments. *Informa Healthcare Books*. 2008;NY:107-18

- Monga N, Sayani A, Rubinger DA, et al. The effect of dutasteride on the detection of prostate cancer: A set of meta-analyses. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(3):E161-7
- Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, et al. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). *BJU Int*. 2011;108(3):388-94
- Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J*. 1975;68(11):1359-65
- Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC, et al. Genetic basis of male pattern baldness. *J Invest Dermatol*. 2003;121(6):1561-4
- Ogunmakin KO, Rashid RM. Alopecia: the case for medical necessity. *Skinmed*. 2011;9(2):79-84
- Olsen EA. Pattern hair loss. Disorders of hair growth. Diagnosis and treatment. *McGraw Hill*. 2003;NY:321-62
- Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, et al. The importance of dual 5 $\alpha$ -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(6):1014-23
- Paba S, Frau R, Godar SC, et al. Steroid 5 $\alpha$ -Reductase as a Novel Therapeutic Target for Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(2):151-67
- Pathomvanich D, Pongratananukul S, Thienthaworn P, et al. A random study of Asian male androgenetic alopecia in Bangkok, Thailand. *Dermatol Surg*. 2002;28(9):804-7
- Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*. 2010;57(1):123-31
- Rogers NE, Avram MR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(4):547-66
- Saunders BP, Masaki T, Sawada T, et al. A peroperative comparison of Western and Oriental colonic anatomy and mesenteric attachments. *Int J Colorectal Dis*. 1995;10(4):216-21
- Sinclair R. Male pattern androgenetic alopecia. *BMJ*. 1998;317(7162):865-9
- Takashima I, Iju M, Sudo M. Alopecia androgenetica – its incidence in Japanese and associated conditions. Hair research status and future aspects. *Springer-Verlag*. 1981;Berlin:287-93

- Tang PH, Chia HP, Cheong LL, et al. A community study of male androgenetic alopecia in Bishan, Singapore. *Singapore Med J.* 2000;41(5):202-5
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):215-24
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med.* 2013;369(7):603-10
- Traish AM, Hassani J, Guay AT, et al. Adverse side effects of 5alpha-reductase inhibitors therapy: persistent diminished libido and erectile dysfunction and depression in a subset of patients. *J Sex Med.* 2011;8(3):872-84
- Wang TL, Zhou C, Shen YW, et al. Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities. *Br J Dermatol.* 2010;162(4):843-7
- Wiebe JP, Souter L, Zhang G. Dutasteride affects progesterone metabolizing enzyme activity / expression in human breast cell lines resulting in suppression of cell proliferation and detachment. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006;100:129-40
- Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev.* 1993;14(5):577-93
- 板見智. 日本人成人男性における毛髪（男性型脱毛）に関する意識調査. *日本医事新報.* 2004;4209:27-9
- プロペシア錠 1mg, 同 0.2 mg 公開申請概要. (フィナステリド) 「ト. 臨床試験」項. 平成 17 年 10 月. 2005.
- プロペシア<sup>®</sup>錠 0.2mg/プロペシア<sup>®</sup>錠 1mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂第 13 版. 2014
- 坪井良治, 板見智, 乾重樹ら「男性型脱毛症診療ガイドライン」策定委員会. 男性型脱毛症診療ガイドライン (2010 年版), *日皮会誌*, 2010;120(5):977-86
- 山崎正視, 宮倉崇, 保母彩子ら. 男性型脱毛症患者の QOL 評価とフィナステリド治療による改善. *皮膚臨床.* 2011;53(1):77-82