

## 審議結果報告書

平成17年8月29日  
医薬食品局審査管理課

[販売名] プロペシア錠 1mg<sup>1)</sup>、プロペシア錠 0.2mg<sup>2)</sup>  
(申請時：プロペシア錠 1<sup>1)</sup>、プロペシア錠 0.2mg<sup>2)</sup>)  
[一般名] フィナステリド  
[申請者] 萬有製薬株式会社  
[申請年月日] 平成15年3月3日<sup>1)</sup>、平成17年3月11日<sup>2)</sup>

### [審議結果]

平成17年7月29日に開催された医薬品第一部会において、用法・用量について、「男性成人には、通常、フィナステリドとして0.2mgを1日1回経口投与する。なお、必要に応じて適宜増量できるが、1日1mgを上限とする。」に改めた上で、本品目は承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。なお、本品目は特定生物由来製品又は生物由来製品に該当せず、再審査期間は6年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当する、とされた。

審査報告書

平成 17 年 7 月 14 日

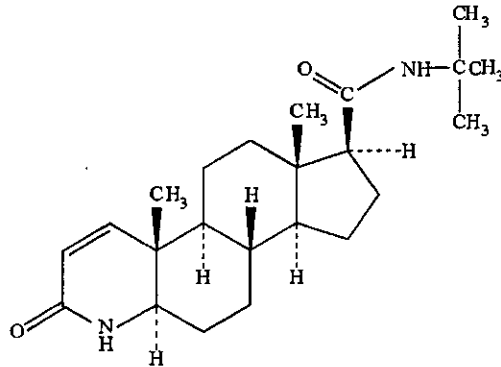
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] プロペシア錠 1mg<sup>1)</sup>、プロペシア錠 0.2mg<sup>2)</sup>  
(申請時：プロペシア錠 1<sup>1)</sup>、プロペシア錠 0.2mg<sup>2)</sup>)
- [一般名] フィナステリド
- [申請者] 萬有製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 3 月 3 日<sup>1)</sup>、平成 17 年 3 月 11 日<sup>2)</sup>
- [剤型・含量] 1 錠中フィナステリドを 0.2mg 又は 1mg 含有する錠剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化学構造式]

分子式  $C_{23}H_{36}N_2O_2$   
分子量 372.55  
構造式



- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部

## 審査結果

平成 17 年 7 月 14 日

【販売名】 プロペシア錠 1mg<sup>1)</sup>、プロペシア錠 0.2mg<sup>2)</sup>  
(申請時：プロペシア錠 1<sup>1)</sup>、プロペシア錠 0.2mg<sup>2)</sup>)  
【一般名】 フィナステリド  
【申請者】 萬有製薬株式会社  
【申請年月日】 平成 15 年 3 月 3 日<sup>1)</sup>、平成 17 年 3 月 11 日<sup>2)</sup>  
【特記事項】 なし

### 【審査結果】

有効性については、日本人男性の男性型脱毛症患者を対象に実施した第 2/3 相プラセボ対照二重盲検比較試験において、主要評価項目である治験薬投与 48 週後の頭頂部写真評価において、本薬 0.2mg 群及び 1mg 群はプラセボ群に対する優越性が認められ、いずれも同程度の有効性が認められた。

安全性については、有害事象（自他覚所見）及び副作用（自他覚所見）はいずれについても 1mg 投与群、0.2mg 投与群及びプラセボ投与群で発現率に有意差は認められず、死亡・重篤な副作用は認められなかった。国内臨床試験において、インポテンス、リビドー減退等の性関連の副作用が実薬群及びプラセボ群に数件見られたが、発現頻度は同程度であり用量依存性は認められず、臨床用量での安全性において特に問題となる副作用は認められなかった。

提出された資料から、本薬の有効性及び安全性が示されたと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】 男性における男性型脱毛症の進行遅延  
【用法・用量】 男性成人にはフィナステリドとして 0.2mg～1mg を 1 日 1 回経口投与する

## 審査報告(1)

平成16年11月25日作成

### 1. 申請品目

〔販売名〕	プロペシア錠1
〔一般名〕	フィナステリド
〔申請年月日〕	平成15年3月3日
〔申請者〕	萬有製薬株式会社
〔申請時効能・効果〕	男性の男性型脱毛症における発毛、育毛及び脱毛(抜け毛)防止
〔申請時用法・用量〕	男性成人にはフィナステリドとして1mgを1日1回経口投与する。

### 2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要





#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

男性型脱毛症は、一般に遺伝的背景を持つ男性の一部が思春期以降に経験するとされており、初期には前頭部から頭頂部にかけて毛包がミニチュア化し、太く長い硬毛が細く短い軟毛に変化する。即ち、毛周期の過程で成長期が短縮するため、ミニチュア化した毛包から色素の少ない軟毛が形成されるようになり、最終的には休止期から成長期に移行しない毛包が増え、軟毛数も減少する(荒瀬誠治: Dermatology Practice「皮膚科診療プラクティス」(文光堂) 8.毛と爪のオフィス・ダーマトロジー、61-69、1999)。

本邦における男性型脱毛症は500~1,600万人いるといわれており(鶴貝信子: 東京都病院薬剤師会雑誌、49: 413-418、2000)、日本人男性における発生率は30歳未満で3.5%、30代では12.4%であり、年齢とともに増加し、日本人より白人で10%程度高いとされている。

男性型脱毛症の発症には、遺伝的因子及びホルモン因子が関与するとされているが、未だ不明な点が多いものの、男性ホルモン、特にテストステロンの代謝物であるジヒドロテストステロン(以下、「DHT」)が関与しているとされている(Price VH., New Eng J Med, 341: 964-973, 1999)。男性ホルモン受容体及び男性ホルモン変換酵素群(5 $\alpha$ -還元酵素アイソザイム、アロマトラーゼ及び17 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ)の頭皮における分布状態が、脱毛症のパターン及び重症度に影響を及ぼす可能性がある。通常、男性の前頭部での男性ホルモン受容体の発現量は、後頭部の約1.5倍と報告されている。また、テストステロンから5 $\alpha$ -還元酵素(以下、「5 $\alpha$ R」)による変換反応により産生されたDHTは、男性ホルモン感受性の頭皮毛包の成長期短縮、毛球部容積の減少、毛包のミニチュア化を引き起こすと考えられている。男性型脱毛症男性の頭皮ではテストステロンからDHTの変換が増加することや、遺伝性5 $\alpha$ R II型欠損症の患者では側頭部の生え際が後退しないことから、5 $\alpha$ -還元酵素II型(以下、5 $\alpha$ R2)が関与していることが示唆された。

以上のことを根拠として、米国メルク社は5 $\alpha$ R阻害薬の探索を行い、4-アザステロイド化合物であるフィナステリド(以下、「本薬」)が見いだされた。本薬は、前立腺肥大症(以下、「BPH」)の治療を目的として本邦では1991年から開発が開始され、1994年12月に承認申請されたが、現時点で承認には至っていない。男性型脱毛症は器質的な疾患ではないが、本人にとってはストレスあるいは深刻な悩みとなることがあるとされ、本薬はいわゆる生活改善薬の範疇ということとなる。

男性型脱毛症に対する処置には、医療用医薬品、一般用医薬品、医薬部外品、外科的療法、理学療法、かつらの使用等がある。患者の多くは医療機関に通わず、そのまま放置するか、一般用医薬品や医薬部外品の育毛剤等を使用し、また、植毛術や頭皮縫縮術等の外科的療法、あるいは編込み、かつら、ヘアピース等の人工的な手段によって外見を整えている。しかしながら、若い患者では脱毛の初期状態にあることが多く、将来どのような症状が進行するかを予測することは難しく、外科的治療の方針を立てるのが困難である。さらには、手術部位の感染や異物反応など重篤な副作用も報告されている。かつらや外科的治療の場合、その維持・管理のために患者に経済的負担を強いることから、医薬品及び医薬部外品が広く使用されている。本邦では、医療用医薬品として塩化カルプロニウム（5%：<sup>®</sup>）、一般用医薬品としてミノキシジル（1%：、1%及び2%<sup>®</sup>）及び塩化カルプロニウム（1%：<sup>®</sup>）があり、いずれも外用薬である。

本薬の DHT 低下作用により、妊娠中の女性が本薬を服用した場合、男子胎児の生殖器官等の正常発育に影響を及ぼす可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は本薬を服用するべきではない。更に、閉経後女性の男性型脱毛症に対して本薬が有効性を示さなかったことより、本薬による治療対象は男性の男性型脱毛症に限定して申請されている。

本薬は、BPH の治療薬として 1992 年 4 月にオーストリアで承認されたのを始めとして、2004 年 5 月現在、111 カ国で承認されている（本邦では未承認）。また、男性型脱毛症の治療薬としては 1997 年 9 月にメキシコで承認された後、米国（1997 年 12 月）、カナダ（1998 年 6 月）、ドイツ（1998 年 12 月）、英国（1999 年 9 月）等を含め、2004 年 5 月現在、63 カ国で承認されている。

なお、本薬の販売名については、申請時の「プロペシア錠 1」から「プロペシア錠 1mg」に改めると申請者より提案され、機構はこれを了承した。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本薬は、4-アザステロイド骨格を有する化合物であり、その化学構造は、元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル (IR)、<sup>1</sup>H-及び <sup>13</sup>C-核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析により決定されている。原薬の物理的・化学的性質としては、性状、溶解性、吸湿性、光安定性、熱分析、分配係数、結晶多形、旋光性、立体異性体、類縁物質及び強制分解物が調べられている。本薬は水にほとんど溶けず、有機層に分配されやすい。この傾向は pH による影響を受けなかった。吸湿性は認められず、光及び熱に安定であった。結晶形として I 型及び II 型の 2 種類が認められており、2 種は粉末 X 線回折及び熱分析により識別が可能であるが現行の製造法では恒常的に I 型のみが得られている。

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観及び溶解性）、確認試験 (IR)、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質）、水分、強熱残分、粒子径分布及び定量法が設定され、製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、溶出試験、含量均一性試験及び定量法が設定されている。また、原薬及び製剤の確認試験並びに定量法に使用するものとして、標準品が設定されている。

機構は、原薬の粒子径分布の規格設定根拠並びに製剤の品質及び臨床効果との関連について尋ねた。申請者は、原薬の水に対する溶解度が低い（0.057mg/mL）ことから粒子径分布が製剤の溶出率等に影響を及ぼすことが懸念されたため、粒子径分布の規格を製造実績に基づいて設定したとし、海外の臨床試験に使用した原薬 6 ロットについて、原薬の粒子径分布と製剤の溶出率及

び含量均一性の結果を検討した結果を示して、規格の範囲内にあるこれらのロットについて粒子径分布が製剤の品質及び臨床効果には影響を与えていないと回答した。また、これまでに製造されたロットのうち規格内の両極端である2ロット（平均粒子径が $\blacksquare\mu\text{m}$ 及び $\blacksquare\mu\text{m}$ ）について製剤の溶出率及び含量均一性を示し、粒子径規格の両端の原薬においても製剤の品質に影響はなかったと説明した。

機構は回答を了承した。

機構は、本薬の生理活性が強いことを考慮して規格試験法においては製剤の粉碎操作を避ける等、試験従事者の本薬への曝露を最小にするための措置が講じられていることから、本薬吸引時もしくは皮膚への付着時の安全性と製剤取り扱い時の安全対策について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本薬はテストステロンからDHTへの変換阻害作用を有するため、妊娠中の女性が一定量以上の本薬に曝露されると男性胎児の外生殖器に異常が発生する可能性がある。成人男性におけるデータでは血中のDHT濃度に影響を及ぼさない量として $5\mu\text{g}$ が無作用量と推定されているが、妊娠女性における経皮吸収率のデータがないことから100%吸収されたとした場合のリスクを想定し、破損した錠剤の妊婦及び妊娠している可能性のある女性による取り扱いを禁止する旨を添付文書（案）の使用上の注意に記載した。なお、製剤はフィルムコーティングされているため、通常の手扱いは原薬に直接接触することはない。海外の原薬及び製剤製造サイトでは、封じ込めのための徹底した管理体制がとられており、本邦で実施する製剤の規格試験等に際しても、試料の取り扱いや廃棄方法等を含め、安全に配慮した対策を講じている。

機構は回答を了承し、本薬の生理活性の強さと男性胎児に対する影響について、医療機関及び患者に対し十分に情報提供する必要があると考えている。

以上より、機構は原薬及び製剤の規格及び試験方法の設定は妥当であると判断した。

#### ハ、安定性に関する資料

原薬の安定性試験は、平成3年2月15日付、薬審第43号の安定性試験成績に関するガイドラインに準じて平成 $\blacksquare$ 年に開始された。性状（色及び形状）、旋光度、溶状、水分、含量、分解物及び熱分析を試験項目として苛酷試験（温度 $(60^{\circ}\text{C})$ 、暗所、プラボトル開放、6カ月）、湿度 $(25^{\circ}\text{C}$ 、90%RH、暗所、プラボトル開放、6カ月）、光（白色蛍光灯 $(1,000\text{ lux})$ 、シャーレ、2カ月及び近紫外線蛍光灯、シャーレ、72時間）が、性状（色及び形状）、確認試験（IR）、旋光度、溶状、水分、含量、分解物及び熱分析を試験項目として加速試験 $(40^{\circ}\text{C}$ 、75%RH、暗所、プラボトル開放、6カ月）及び長期保存試験 $(25^{\circ}\text{C}$ 、暗所、プラボトル開放、36カ月）が実施された。その結果、苛酷試験、加速試験及び長期保存試験では、いずれの測定項目においても試験開始時と比べて変化は認められず安定であった。

製剤の安定性試験は、平成13年5月1日付、医薬審第565号の安定性試験ガイドライン及び平成9年5月28日付、薬審第422号の光安定性試験ガイドラインに準じて平成 $\blacksquare$ 年に開始された。性状（色及び形状）、確認試験、溶出試験、定量、類縁物質、崩壊試験及び硬度を試験項目として、苛酷試験（温度 $(60\pm 2^{\circ}\text{C})$ 、暗所、3カ月）、湿度 $(25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $85\pm 5\%$ RH、暗所、6カ月）、光 $(25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、D65ランプ、 $120\text{万 lx}\cdot\text{hr})$ ）、加速試験 $(40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $75\pm 5\%$ RH、暗所、6カ月）及び長期保存試験 $(25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、 $60\pm 5\%$ RH、暗所、24カ月（36カ月まで継続中））が実施された。包装形態は、苛酷試験（温度）は無包装、その他の苛酷試験はPTP+アルミ袋包装、乾

燥剤入り HDPE 瓶 2 種類、無包装及び PTP 包装で実施され、加速試験及び長期保存試験は PTP + アルミ袋包装 3 種類及び乾燥剤入り HDPE 瓶 2 種類で実施された。

苛酷試験では、高温条件下では類縁物質の増加が認められ、高湿度条件下では無包装品及び PTP 包装品では溶出率の低下及び硬度の低下が認められたが、PTP+アルミ袋及び HDPE 瓶包装品では変化は認められなかった。光照射条件下ではいずれの包装形態でも変化は認められなかった。加速試験及び長期保存試験では、いずれの包装形態においても、すべての測定項目に試験開始時と比べて変化は認められず安定であった。以上より申請者は、製剤の貯蔵方法及び有効期間を室温で 3 年間と設定している。

機構は、無包装及び PTP 包装のみの製剤が高湿度条件下で溶出率及び硬度の低下を示したこと、長期保存試験及び加速試験は PTP+アルミ袋及び乾燥剤入り HDPE 瓶で実施されていることから、包装形態によっては湿度に対する安定性が保証できない可能性があると考え、製剤の保存条件もしくは製剤の包装形態を申請書に明記して製剤の保存安定性を保証する必要はないか、申請者に尋ねた。

申請者は、申請書の製造方法欄に包装形態を具体的に記載すると回答し、機構はこれを了承した。

以上より、機構は設定された製剤の保存条件及び有効期間は妥当なもの判断した。

## 二. 毒性に関する資料

### 1. 提出された資料の概要

#### 1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験はラット及びイヌを用いて実施された。

ラットにおける概略の致死量は経口投与では雄 742mg/kg、雌 338mg/kg、腹腔内投与では雌雄とも 622mg/kg であり、皮下投与では雌雄共に 2,000mg/kg 超であった。また、イヌにおける経口投与での LD<sub>50</sub> 値は雄で 1,000mg/kg 超であった。

#### 2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて、14、27 及び 53 週間の経口投与にて実施された。主な毒性所見としてラットでは精巣ライディッヒ細胞の過形成が、イヌでは血清アルカリホスファターゼ (ALP) 活性の上昇及び肝細胞の空胞化がみられた。また、投与に基づく変化として、ラットで前立腺及び精嚢重量、子宮重量の低下並びに精巣上体頭部上皮の空胞化が、イヌで前立腺重量の低下が、さらに、代謝酵素誘導に関連する変化として、ラットで肝及び甲状腺重量の増加が、イヌで肝重量の増加が認められた。これらの変化は精巣ライディッヒ細胞の過形成を除き、休薬により回復あるいは回復傾向が認められた。無毒性量はラットでは 80mg/kg/日 (14 週間、27 週間及び 53 週間の雌)、20mg/kg/日 (53 週間の雄) であり、イヌでは 20mg/kg/日 (14 週間)、5mg/kg/日 (27 及び 53 週間) であった。ラット及びイヌの無毒性量における暴露量(AUC)は、ヒトへの予定臨床用量(1mg/day)を投与した場合のそれぞれ 92 倍及び 87 倍であった。

#### 3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラット、ウサギ及びアカゲザルを用いて、経口投与 (アカゲザルのみ静脈内投与を追加) にて実施された。

### (1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験としては、雄ラット繁殖能試験（交配前 12 週間経口投与した雄と無処置雌を交配）及び雌ラット繁殖能試験（無処置雄と交配開始 15 日前から経口投与した雌を交配させ、妊娠末期まで投与を継続）が実施された。

雄ラット繁殖能試験では、本薬の薬理作用に基づく変化として各投与群で前立腺及び精嚢重量の減少がみられ、生殖能に対する影響として交尾雌動物における膣栓数及び膣栓重量の減少並びに受胎率の低下が認められた。低用量群においても受胎率の低下が認められたことから追加試験が実施され、無毒性量は雄親動物に対して 0.1mg/kg/日 前後、胎児に対して 80mg/kg/日 と推定された。なお、ラットでみられた受胎率の低下に関しては、ラット子宮内精子注入試験で精子受精能に変化が認められなかったこと及び雄ウサギ繁殖能試験で影響が認められなかったことから、薬理作用に基づく副性腺からの分泌低下に伴う膣栓の形成不全に起因すると考えられ、ラットに特異的なものと推察された。

雌ラット繁殖能試験では 3mg/kg/日 以上で体重増加抑制、100mg/kg/日 で妊娠期間の延長がみられ、次世代に対する影響としては各投与群で胎児体重の減少、化骨遅延及び F1 雄動物における肛門生殖突起間距離の短縮が認められた。低用量群においても胎児体重の低値及び肛門生殖突起間距離の短縮が認められたことから追加試験が実施され、無毒性量は雌親動物に対して 0.1mg/kg/日、次世代に対して 0.0003mg/kg/日 と推定された。

### (2) 胎児器官形成期投与試験

ラット胎児器官形成期投与試験では、母動物において 100mg/kg/日 で体重増加抑制がみられ、次世代に対する影響としては 100mg/kg/日 で胎児体重の減少及び化骨遅延が、各投与群の F1 雄動物で肛門生殖突起間距離の短縮が認められた。最低用量群においても肛門生殖突起間距離の短縮が認められたことから追加試験が実施され、無毒性量は母動物に対して 3mg/kg/日、次世代に対して 0.0003mg/kg/日 と推定された。また、F1 雄動物で認められた肛門生殖突起間距離の短縮に関して、ラット外部生殖器の雌性化に対する臨界期設定試験が追加実施され、妊娠 16~17 日が臨界期に相当することが確認された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では、次世代に対する影響として 100mg/kg/日 で着床後死亡率の高値及び生存胎児数の減少が認められた。無毒性量は母動物に対して 100mg/kg/日、胎児に対して 10mg/kg/日 と推定された。

また、精液を介して妊婦が本薬に暴露された場合の胎児に対する影響を評価するために、アカゲザルを用いた器官形成期投与試験（投与時期：妊娠 20~100 日）が追加実施された。経口投与では 2mg/kg/日 で雄胎児に尿道下裂、包皮の陰茎龟头への接着、陰嚢発育不全などの外部生殖器異常が認められたが、静脈内投与では 120ng/kg/日（ヒトにおいて 1 回の射精で母体が暴露され得ると考えられる最高量の 750 倍）においても異常は認められなかったことから、精液を介して妊婦が暴露された場合の胎児に対する危険性は低いと推察された。

### (3) 周産期及び授乳期投与試験

ラット周産期及び授乳期投与試験では、母動物において 3mg/kg/日 で妊娠期間の延長がみられ、次世代に対する影響としては F1 雄動物において 0.03mg/kg/日 以上で肛門生殖突起間距離の短縮及び乳頭発現、3mg/kg/日 で前立腺及び精嚢重量の減少、包皮反転時期の遅延、尿道下裂、交尾率と受胎率の低値が認められた。無毒性量は母動物に対して 0.03mg/kg/日、次世代に対して 0.0003mg/kg/日 と推定された。



#### 4) がん原性試験

がん原性試験はマウス及びラットを用いて、経口投与にて実施された。

マウスでは雄の250mg/kg/日群で精巣ライディック細胞腺腫の増加が認められた。これは、DHT低下に伴う二次的な黄体形成ホルモン(LH)の増加に起因する変化と考えられ、全身曝露量(AUC)で比較した場合、予定臨床用量を投与したヒトの790倍という高用量群でのみで認められること、及び臨床試験でヒトにおいてLHに変動が認められていないことから、ヒトで同様の腫瘍が発生する危険性は低いと推察されている。

ラットでは雄の160mg/kg/日群で甲状腺濾胞腺腫の増加が認められた。これは、本薬による肝酵素誘導を伴う肝重量増加でサイロキシンの亢進を介した二次的な変化と推察された。この反応はラットで鋭敏であること及び高用量群においても発生頻度が背景データの範囲内であったことから、ヒトでの危険性を直接示唆するものではないとされている。

#### 5) 抗原性試験

抗原性試験はモルモットを用いて経口及び皮下投与にて実施された。能動的全身性アナフィラキシー試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー試験において、ともに結果は陰性であった。

#### 6) 依存性試験及び局所刺激性試験

依存性試験及び局所刺激性試験は実施されていない。

#### 7) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いたアルカリ溶出試験、ほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。その結果、ほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において高用量で陽性結果が得られた。しかし、染色体異常発現濃度は予定臨床用量(1mg/day)投与時における最高血漿中薬物濃度の約14,000倍の開きがあること及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験が陰性であることを考慮すると、本薬が生体内で染色体異常を誘発する可能性は低いと推察された。

代謝物の毒性に関しては、マウス腹腔内投与による単回投与毒性試験が実施され、代謝物 M-1 及び M-3 の毒性は本薬に比べて低いと推察された。

## 2. 機構における審査の概略

今回提出された資料は平成6年12月■日にBPHの効能で申請されたものと同一試験であり、新たに追加された試験結果は提出されていない。平成■年■月■日と平成■年■月■日に新医薬品第一調査会で審議され、本審査報告は調査会での審議内容を反映した上で作成した。

調査会は、イヌの反復投与毒性試験で認められた血清ALPの上昇について、その由来と発現機序について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。ALPアイソザイムを検討する追加試験を実施した結果、血清ALPは肝由来ALPの上昇によるものであり、その発現機序は肝薬物代謝酵素誘導あるいはそれに伴う滑面小胞体の増生により肝臓においてALPの合成が亢進したことによるものと推察され

る。また、イヌで血清 ALP の上昇が認められなかった用量と臨床用量を曝露量(AUC)で比較すると雄で 108 倍、雌で 87 倍の開きがあり、ヒトでは肝薬物代謝酵素誘導を示唆する所見が認められていないことから、ヒトで ALP が上昇する可能性は低い。

機構は、さらにラット反復投与毒性試験で肝重量の増加が認められていることから、肝薬物代謝酵素誘導との関連について詳細な説明を求めた。

申請者は、アニリン水酸化酵素活性のみが溶媒対照群と比べて 1.6 倍と有意に上昇したと回答した。

さらに機構は、薬物代謝酵素誘導に係る種差と形態学的な変化について詳細な回答を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬の反復投与によりラットではアニリン水酸化活性と EFCOD (エトキシトリフルオロメチルクマリン O-脱エチル化酵素) 活性が上昇し、イヌでは血漿アンチピクリンクリアランスの増加と共に EFCOD 活性が上昇した。以上のことからラットとイヌは高用量投与によって肝薬物代謝酵素を誘導することが明らかとなったが、肝細胞肥大以外に組織学的な変化はなかった。

機構はこれらの回答を了承した。

調査会は、ラットがん原性試験で認められた甲状腺濾胞腫瘍の発現機序及びヒトにおける安全性評価について詳細な説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットでは血中のサイロキシン結合グロブリンの寿命が短いため、血中サイロキシン濃度の変化に対し甲状腺の反応が鋭敏であると考えられ、肝の薬物代謝酵素誘導などで血中サイロキシンのクリアランスが亢進し、血中サイロキシンが減少すると、負のフィードバック機構により下垂体から甲状腺刺激ホルモン (TSH) が分泌され、甲状腺ホルモンが産生される。長期にわたり TSH により甲状腺が刺激された結果、甲状腺濾胞細胞の増殖性病変が発生すると推察される。ラットにおいて甲状腺濾胞腫瘍の発生頻度の増加が認められた用量は臨床用量における全身薬物曝露量 (AUC) の約<sup>730</sup>~~800~~倍以上に相当し、本薬 80mg を 3 カ月間投与した、海外臨床試験ではサイロキシン及び甲状腺刺激ホルモン濃度に変動は認められていないこと及びヒトの薬物相互作用試験においても本薬投与により薬物代謝酵素が誘導されていることを示唆する成績は得られていないことから、ヒトにおける危険性は低いと推察される。

調査会はこれらの回答を了承した。

機構は、1mg の服用において毒性学的に大きな問題はないと判断した。

機構は、本薬及びその代謝物が環境下において内分泌攪乱物質として作用する可能性について、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、男性型脱毛症に本薬を使用することによる環境への影響を検討するため、以下のような環境リスクアセスメント (環境影響評価) を行い、本薬及びその代謝物の環境への悪影響は少なく、環境中での予測濃度において内分泌攪乱物質として作用しないものと考えたと回答した。

#### 本薬の物理化学的性質

本薬は、水中では安定であること、pH によらず水中で光分解されないこと、加水分解に抵抗性であること、生物分解性試験において、本薬は活性汚泥バイオマスに分配されることが示唆された。馴化活性汚泥を用いた 28 日間の試験では、本薬は生物学的酸化及び加水分解に抵抗性を示すとされた。また、本薬は大気温度における蒸気圧が低いので、大気圏への拡散は問題になる

とは思われない。廃水処理施設に流入した場合の気化及び加水分解による本薬の除去は僅かであると予想される。以上から、水中環境予測濃度の算出には、廃水処理による除去は考慮しないこととした。

#### 本薬の水生生物及び微生物への影響

ミジンコに対する 48 時間 LC<sub>50</sub> 値は 21 mg/L、無影響濃度は 5.3 mg/L であった。ニジマスに対する 96 時間 LC<sub>50</sub> 値は 19.6 mg/L であった。緑藻に対する慢性毒性試験では 14 日無影響濃度は 49 mg/L より高いとされた。微生物増殖阻害試験において、本薬 (0.5、5 及び 50 mg/L) は 4 種の微生物 (2 種の細菌: *Pseudomonas putida* 及び *Azobacter sp.*、藻: *Scenedesmus quadricauda*、真菌: *Aspergillus niger*) に対して、溶解度の限界濃度で阻害活性を示さなかった。また、本薬は 25 mg/L 以下の濃度で活性汚泥微生物の増殖を阻害しなかった。緑藻 (*S. capricornutum*) に対する慢性毒性試験において、14 日の試験終了後に HPLC で本薬は検出されず、緑藻による生物変換が示唆された。分析結果から確認された主な代謝物である 11 $\alpha$ -ヒドロキシフィナステリドの 5 $\alpha$ R に対する *in vitro* 生物活性は本薬の 2% であり、問題はないものとされた。

#### 本薬の代謝

男性に <sup>14</sup>C で標識した本薬を経口投与した時、36% は尿中に主にモノカルボン酸代謝物として排出され、57% は糞中にモノカルボン酸代謝物及び他の代謝物の混合物として排出され、未変化体は尿及び糞中に排出されない。モノカルボン酸代謝物の 5 $\alpha$ R に対する *in vitro* 生物活性は本薬の 0.1% であり、未変化体がヒト 5 $\alpha$ R に対して最も生物活性が強く、代謝物は未変化体に比べて生物活性をほとんど示さないため、水中環境予測濃度の算出には未変化体のみを対象とした。

#### 環境中予測濃度—水中

欧州ガイダンス (2002) に準じて算出した、本邦における本薬の水中環境予測濃度は 0.002  $\mu$ g/L であり、欧州での閾値 0.01  $\mu$ g/L より低かった。米国ガイダンス (1998) に準じて算出した水中流入環境予測濃度は 0.003  $\mu$ g/L であり、米国での閾値 1  $\mu$ g/L より低かった。

また、水中予測無影響濃度 (最も低い本薬の淡水無影響濃度 5.3 mg/L 及びアセスメント係数 1000 を用いて求めた) に対する予測水中環境濃度の比を欧州ガイダンスに準じて算出したところ 3.8 $\times$ 10<sup>-4</sup> であり、本薬の環境へのリスクは低いことが示唆された。

#### 環境中予測濃度—土壌

微量の本薬が下水汚泥を介して農地に流入すると仮定し、本薬の土壌中予測環境濃度を欧州ガイダンス及び CVMP ガイダンス (1998) に準じて算出したところ、4.1 $\times$ 10<sup>-5</sup> mg/kg と推定された。この値は CVMP ガイダンスにおける閾値 10  $\mu$ g/kg よりも低値であることから、環境への有害な影響はないと考えられる。

以上から、未変化体の水中及び土壌中環境予測濃度は各国で定められている基準よりはるかに低く、本薬及びその代謝物が環境中で内分泌攪乱物質として作用する可能性は非常に低いと考える。

機構は、回答を了承した。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

##### 1. 提出された資料の概要

本薬を有効成分として本申請の 5 倍量を配合した 5mg 製剤が、BPH の効能で本申請に先立ち承認申請されており (未承認)、本申請資料として提出されたものの一部資料については、新医薬

品第一調査会において既に評価されている。

## 1) 作用機序

### (1) $5\alpha$ -還元酵素阻害作用

本項で提出されている資料については、既に調査会において評価されているが、男性型脱毛症の申請資料としては評価されていない。

本薬は  $5\alpha$ -還元酵素 I 型 (以下  $5\alpha$ R1、皮膚や肝臓などに多く存在) 及び  $5\alpha$ R2 (前立腺及び精囊などに多く存在) によるテストステロンから DHT への変換を阻害した。その時の本薬のラット、イヌ及びヒト由来  $5\alpha$ R2 に対する短時間の反応で求めた  $IC_{50}$  値は  $1.0 \times 10^{-9}$  M、 $3.0 \times 10^{-6}$  M 及び  $4.2 \times 10^{-9}$  M、 $5\alpha$ R1 に対する  $IC_{50}$  値は  $1.3 \times 10^{-8}$  M、 $3.6 \times 10^{-6}$  M 及び  $5.0 \times 10^{-7}$  M であり、本薬はヒトにおいて  $5\alpha$ R2 を選択的に阻害することが示唆された。

また、調査会が、生理的 pH での本薬の  $5\alpha$ R 阻害作用とそのキネティクスについて検討するよう求めたところ、申請者は pH7.2 でヒト組換え型  $5\alpha$ R2 による追加試験を実施し、生理的 pH においても本薬が  $5\alpha$ R2 を反応時間に依存して阻害することを説明した。即ち、本薬のヒト由来  $5\alpha$ R1 及び  $5\alpha$ R2 に対する阻害作用は反応時間に依存して増強され (結合遅延的)、結合阻害に時間を要した (結合速度定数  $K_{on}$ :  $3.1 \times 10^3$  M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> (遺伝子組換え  $5\alpha$ R1)、 $2.2 \times 10^5$  M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> (前立腺  $5\alpha$ R2)、 $1.0 \times 10^6$  M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup> (遺伝子組換え  $5\alpha$ R2))。ラット由来  $5\alpha$ R1、イヌ由来  $5\alpha$ R1 及び  $5\alpha$ R2 に対しては可逆的に、ラット由来  $5\alpha$ R2 に対しては結合遅延的に阻害した。さらに、ヒト由来  $5\alpha$ R1 及び  $5\alpha$ R2 と [<sup>3</sup>H]-フィナステリドの複合体からの放射活性物質の遊離は遅く (解離速度定数  $K_{off}$ :  $5.6 \times 10^{-7}$  s<sup>-1</sup> 及び  $2.6 \times 10^{-7}$  s<sup>-1</sup>、 $t_{1/2}$ : 14.2 日及び 31.2 日)、ヒト  $5\alpha$ R1 の約 100~300 倍の速度でヒト  $5\alpha$ R2 に結合し、約 2 倍遅い速度で解離することが示唆された。これらの速度比から算出した平衡状態の阻害定数  $K_i$  値は  $1.8 \times 10^{-10}$  M ( $5\alpha$ R1) 及び  $0.3 \sim 1.0 \times 10^{-12}$  M ( $5\alpha$ R2) であった。

本薬の  $5\alpha$ R 阻害機序について、 [<sup>3</sup>H]-フィナステリドとヒト遺伝子組換え  $5\alpha$ R2 の複合体を熱変性させた時に遊離される物質の構造決定を行ったところ、ジヒドロフィナステリドであると同定され (回収率 45%)、本薬による  $5\alpha$ R 阻害はフィナステリドが還元される過程を経るとされた。しかし、ジヒドロフィナステリドは可逆的阻害剤 ( $K_i$  値: 約 1 nM) であり、回収率が低かったことから、別の反応が関与している可能性が示唆された。そこで、本薬とヒト遺伝子組換え  $5\alpha$ R2 の複合体をエタノール変性させた時に遊離される物質について確認したところ、NADP-ジヒドロフィナステリド付加化合物が酵素と結合していることが示唆された。

### (2) その他の作用

さらに、本薬のステロイドホルモン受容体に対する親和性について、本薬 ( $10^{-4}$  M) はハムスター前立腺 (アンドロゲン受容体) における [<sup>3</sup>H]-DHT 及び [<sup>3</sup>H]-テストステロンの結合を 40% 及び 60% 阻害したが、ハムスター子宮におけるエストロゲン及びプロゲステロン受容体、ラット肝臓におけるグルコルチコイド受容体、ハムスター腎臓におけるミネラルコルチコイド受容体に対しては本薬  $10^{-4}$  M でも親和性を示さなかった。

また、本薬は  $3\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ/ $\Delta^5$ -4 イソメラーゼを阻害した ( $IC_{50}$  値:  $7.8 \times 10^{-6}$  M) が、 $5\alpha$ R (ヒト前立腺、 $IC_{50}$  値:  $3.9 \times 10^{-9}$  M) に比べて弱かった。さらに、ステロイドホルモン生合成代謝酵素であるステロイドスルファターゼ、アロマトラーゼ及び  $5\beta$ -還

元酵素に対する阻害作用は弱かった（阻害率 50%以下）。

エストロゲン様作用について、本薬（0.033~3.3 mg/rat）を未成熟雌性ラットに 3 日間反復皮下投与したところ、対照（綿実油）群（ $42 \pm 3$ mg、平均値 $\pm$ S.E.）と比較して 0.033 mg/rat で有意な子宮重量の増加（ $54 \pm 3$ mg）が認められたが、用量依存的な変化ではなく、本薬はエストロゲン様作用を有しないと申請者より説明された。さらに、抗エストロゲン作用、ゴナドトロピン分泌抑制作用、アンドロゲン様作用、プロゲステロン様作用は示さなかった。

さらに、本薬はプロゲステロン（0.1mg/rabbit）による子宮重量増加及び子宮内膜増殖を抑制せず、抗プロゲステロン作用も示さなかった（機構注釈：申請者は、データのばらつきが少なかったこと、陽性対照であるプロゲステロンの作用も認められたことから、本試験が *in vivo* 試験でも 2~3 例の結果で作用の有無を判定することは可能であると説明した。なお、2 例の結果で標準誤差を算出している点については、申請者より改めることとされた。）。以上より、本薬は  $5\alpha$ -還元酵素を選択的に阻害することにより、テストステロンから DHT への変換を阻害し、DHT 濃度を低下させることが示唆された。

## 2) 効力を裏付ける薬理試験

### (1) $5\alpha$ R1 及び $5\alpha$ R2 におけるヒトとアカゲザルの相同性

アカゲザルとヒトとの  $5\alpha$ R の類似性について以下の検討がなされた。アカゲザルの皮膚（0.2~0.8 pmol/min/mg）及び前立腺（6~40 pmol/min/mg）で  $5\alpha$ R 活性が認められた。テストステロンの  $K_m$  値はサル（皮膚：4.7~9.7  $\mu$ M、前立腺：1.5  $\mu$ M）とヒト（頭皮：7.5  $\mu$ M、前立腺：0.3  $\mu$ M）で類似しており、阻害薬に対する反応性（ $IC_{50}$  値）もサル（ $5\alpha$ R1（頭皮）：600, 870 nM、 $5\alpha$ R2（前立腺）：43, 70 nM）とヒト（ $5\alpha$ R1（頭皮）：670 nM、 $5\alpha$ R2（前立腺）：4.2 nM）は類似していた。

アカゲザルの胎児における  $5\alpha$ R の分布について、前立腺、外部生殖器、精嚢で  $5\alpha$ R 活性（5~8 pmol/min/mg）が認められ、肝臓、陰嚢部皮膚、頭皮、背部皮膚及び脳にも低いながら活性が認められた。 $5\alpha$ R1 及び  $5\alpha$ R2 の至適 pH（pH7.5 及び pH5.5）での活性比（pH5.5/pH7.5）を指標とした時、 $5\alpha$ R1 は頭皮、背部皮膚、脳、肝臓及び精嚢に存在し、 $5\alpha$ R2 は前立腺、外部生殖器、精嚢、腎臓、乳房部皮膚及び陰嚢部皮膚に存在した。

アカゲザル及びカニクイザルのクローニングされた  $5\alpha$ R1 及び  $5\alpha$ R2 のアミノ酸配列をヒトと比較したところ、93~96%の相同性が認められた（ホー-9、ホー-参 4、Levy M.A. et al., J Steroid Biochem Molec Biol, 52: 307-319, 1995）。

機構は、本薬の発毛作用を検討しているベニガオザルとヒトとの相同性について説明を求めた。申請者は、ベニガオザルがカニクイザルやアカゲザルと同じ霊長目オナガザル科マカク属に分類されることから、ヒトに類似していることが類推されると説明した。機構は、直接的な説明ではないものの、同属であること、発毛作用を検討するための試験系として否定するものではないことから、申請者の説明を了承した。

### (2) ヒト頭皮における $5\alpha$ R1 及び $5\alpha$ R2 の分布

男性型脱毛症及び健康<sup>健康</sup>男性の頭皮凍結切片を  $5\alpha$ R1 及び  $5\alpha$ R2 について免疫染色した時、 $5\alpha$ R2 は毛包の外根鞘の最内層、毛包の近位部では内根鞘及び毛包の漏斗下部で認められ、表皮の顆粒層に広がっていたが、脂腺の腺細胞や毛乳頭では認められなかった。 $5\alpha$ R1 は脂腺に多く存

在したが、毛包内では認められず、毛髪の成長・脱毛には $5\alpha R2$ が関与している可能性が示唆された。

### (3) 発毛作用

ベニガオザルにおいて、本薬 (1 mg/kg/day) を6カ月間 (週5日) 投与したところ、雌雄サルの血清中DHT濃度は低下した (雄:  $5.4 \pm 0.3$  nM  $\rightarrow$   $1.0 \pm 0.1$  nM、雌:  $1.0 \pm 0.1$  nM  $\rightarrow$   $0.4 \pm 0.03$  nM、平均値 $\pm$ 標準誤差)。この作用は投与開始2カ月目より認められ、6カ月目まで持続した。また、雌の血清中テストステロン濃度は本薬群と対照群で差がなかったが、雄では投与開始2カ月目で有意にテストステロン濃度が増加し、6カ月目には元のレベルに回復した。

さらに、本薬群の毛髪重量 (前頭部の1平方インチの部分) の増加率 (55%) は、対照群 (32%) と比較して有意に高く、この作用は投与後2カ月より認められ、投与後6カ月まで持続した。性差は認められず、試験終了後の効果減弱の有無については検討されていない。

毛包に対する作用として、本薬群の毛包長の平均増加率は7%であり、対照群 (-4%) と比較して有意に増加した。また、本薬群は対照群と比較して頭皮の毛包が長くなっており、毛周期の成長期 (アナジェン) 毛包が増加した。

これらの結果から、本薬は $5\alpha R$ 活性を阻害することにより、DHTの毛包に対する作用を抑制することが示唆された。

### 3) 代謝物の薬理作用

BPHの承認申請時における審査の過程で、調査会より代謝物について検討されていない旨の指摘があったことから、追加試験として実施された。本薬の主代謝物であるM-1及びM-3はヒト由来 $5\alpha R2$ によるテストステロンからDHTへの変換を濃度依存的に阻害した ( $IC_{50}$ 値:  $1.0 \times 10^{-8}$  M 及び  $4.0 \times 10^{-8}$  M)。したがって、本薬の前立腺縮小作用には未変化体、M-1及びM-3が関与している可能性が示唆された。

### 4) 一般薬理試験

本薬 (3mg/kg) を十二指腸内投与0.25時間後に、イヌの心拍数に有意な減少が認められたが、用量依存性がないこと、変化の程度が対照群と同程度であったことから、本薬投与に起因した反応である可能性は低いとされた。また、本薬3mg/kgをラットに経口投与することにより、対照群と比較して有意な炭末移動率の減少がみられたが軽度 (7%) であり、0.3及び30mg/kgでは有意差が認められなかったことから、ラットの胃腸管内輸送能に影響を及ぼす可能性は低いとされた。その他、本薬及び主代謝物であるM-1及びM-3の一般薬理試験について、特記すべき事項は認められていない。

## 2. 機構における審査の概略

### 1) 発毛作用等について

#### (1) 申請効能を評価するための試験について

機構は、本薬の発毛作用等について、ベニガオザルにおける *in vivo* 試験以外に検討した結果があれば提示するよう求めたところ、申請者より検討を行っていないと回答されたため、開発初期段階で *in vitro* 試験等を実施しなかった理由について再度説明を求めた。

申請者は、本薬のヒトにおける発毛作用を類推するためには、男性ホルモンに感受性の試験系で実施する必要があることから、ベニガオザルを用いた *in vivo* 試験を実施したと説明した。さらに申請者は、発毛作用を検討するための試験方法及びその特性をあげて説明した。

#### マウスヒゲ毛包刺激試験

男性ホルモンは頭頂部では抜け毛を助長するが、ひげや胸毛では剛毛化を促すというように部位により作用が異なる。マウスのヒゲは去勢により短縮し、テストステロンにより伸びるといふ、男性型脱毛とは逆の現象も報告されている (Br J Dermatol 1983; 108: 321-326)。本薬のように DHT 産生抑制を介した間接的作用を評価することは困難である。

#### ヒト皮膚細胞刺激試験及びケラチノサイト増殖促進試験

一般に、線維芽細胞、ケラチノサイト、毛包 (遊離細胞培養・組織培養) などを用いて、*in vitro* 試験が行われており、これらの系では細胞のコラーゲン合成、細胞増殖、細胞分化等に対する直接的な作用について検討することが可能であるが、結果の解釈は困難である。

#### C3H マウスによる *in vivo* での発毛試験

C3H マウスは発毛後に長い休止期があるので、休止期に除毛し、薬物を投与することにより、休止期から成長期への移行に対する薬物の影響を評価することが可能である。しかしながら、本試験系における男性ホルモンの関与は不明である。

機構は、ベニガオザルにおける *in vivo* 発毛試験のみから本薬の申請効能を標榜することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、発毛には「休止期から成長期への移行の短縮作用」、育毛には「成長期の延長作用」、「成長期の毛母細胞の増殖促進作用」及び「毛包長の増加作用」、また脱毛 (抜け毛) 防止には「成長期の延長作用」及び「休止期から成長期への移行の短縮作用」が関連するとして、これらの作用を評価する方法を以下に説明した。

- 「成長期の延長作用」: ベニガオザルを用いた *in vivo* 試験において、頭皮の Folliculogram での成長期毛包の割合増加をみる。
- 「毛母細胞の増殖促進作用」: 培養成長期毛包器官培養における毛幹の延長又は毛包由来細胞の増殖で評価。
- 「休止期から成長期への移行の短縮作用」: C3H マウスにおいて、休止期に除毛し薬物を投与することにより、毛包の休止期から成長期への移行を測定。また、Folliculogram での休止期毛包の減少を評価。
- 「毛包長の増加作用」: 培養成長期毛包器官培養における毛包長の増加。Folliculogram を用いた毛包長の評価。

ベニガオザルにおける Folliculogram では、「成長期の延長」、「休止期から成長期への移行の短縮」及び「毛包長の増加」が確認された。これらの作用は、発毛、育毛、脱毛 (抜け毛) 防止に関連したものであり、結果として毛髪重量の増加作用をもたらしたものと考えられる。この結果より、申請者は、本薬のヒトにおける申請効能を類推することが可能であると説明した。

機構は、発毛や育毛作用等については、様々な作用が関連しあつて効果を発揮するものと考えられ、*in vivo* 試験で得られた結果のみから厳密に各作用の裏付けができたと考えるのは困難であると考えられる。審査の過程において、申請者は、本薬の効能・効果を「男性の男性型脱毛症における進行遅延」に改めると回答している (ト項参照)。機構は、*in vivo* の 1 試験のみから本薬が発

毛、育毛、脱毛（抜け毛）防止作用を有すると結論づけることが妥当であるか疑問であるものの、本薬のターゲットである  $5\alpha R$  が、男性型脱毛症の発症に関与しているとされていること、本薬の作用機序がある程度明らかとなっており、実施されたベニガオザルにおける *in vivo* 試験は申請効能を裏付ける試験として妥当なものであると考えることから、更なる試験の実施は求めないこととした。

## (2) 種差及び試験で使用した用量の妥当性について

機構は、ベニガオザルにおける *in vivo* 試験で使用した本薬の投与量は 1 mg/kg/day であり、ヒトにおける臨床用量と比べて高用量であると思われること、本薬の  $5\alpha R$  に対する  $IC_{50}$  値はヒトとサルで違っているように見受けられることから、本薬の薬理作用（発毛作用）に種差がある可能性がないか考察し、本試験で使用した用量の妥当性及び本試験結果からヒトにおける作用を類推することが可能であるか説明するよう求めた。

申請者は、本薬が  $5\alpha R2$  に選択性が高いことから、ある程度高用量を用いても標的以外の代謝酵素やレセプター等を介した影響は少ないと考えられると説明した。したがって、サルに高用量を投与しても本酵素を十分に阻害し、発毛作用が認められればヒトでの臨床効果を類推することが可能であると考えた。

サルで使用した 1 mg/kg/day の用量は、ヒトの体重を 50 kg とした時、臨床推奨用量の約 50 倍であるが、本試験より先に行われた試験で、本薬単独投与群（0.5 mg/kg/day）では 5 例中 1 例の無反応例が存在し、有意な結果が得られなかったことから、より高用量として選択した。なお、サルとヒトでは生化学的性質はほぼ類似している。

$5\alpha R2$  に対する本薬の  $IC_{50}$  値は、アカゲザルで 17 nM、ヒトで 3.8 nM であり、約 4.5 倍アカゲザルで親和性が低いものの、投与用量比に比べて大きな差ではない。しかし、血中 DHT は雄で投与 6 カ月後にベースラインから 86% 減少し、この値は日本人男性患者に対して 1 mg/day を 24 週間投与したときの 73.0% 減少と大きな差はない。血中の DHT は  $5\alpha R1$  由来のものもあることから、これらの投与量でサルもヒトも  $5\alpha R2$  は阻害されていると判断された。これらの条件においてベニガオザルに発毛作用が認められ、またヒトでの臨床効果がみられたことから、本薬の薬理作用（発毛作用）の様式には種差はないと考える。

ベニガオザルにおける本薬の血中濃度については検討されていないが、妊娠した雌アカゲザルに 2 mg/kg/day の本薬を妊娠 20 日から 100 日に投与した場合の投与後 24 時間の血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）は 1340 ng·hr/mL であった。この値は健康成人男性に 100mg（体重を 50kg とした場合 2mg/kg）を単回投与したときの AUC（6774 ng·hr/mL）の約 1/5 であり、サルにおいては本薬の曝露量がヒトに比して少ない可能性があり、これもベニガオザルにおいて高用量が必要であった理由のひとつと考える。

機構は、薬理作用の様式に種差はないとの回答については必ずしも当てはまらないものであると考えるが、用量に関する考察については回答を了承した。

## (3) 作用発現時間及び投与中止による作用減弱の可能性について

機構は、発毛作用の発現時間及び投与中止により作用が減弱する可能性について説明するよう求めた。併せて、処理期間を 6 カ月に設定した根拠について説明するよう求めた。

申請者は、本試験では投与開始 2 カ月以内から本薬による毛髪成長の変化が認められ、それは