

6カ月の試験期間中維持されたと説明した。試験終了後の観察は行っておらず、試験終了後に効果が減弱したか否かは不明である。6カ月の投与期間は、ベニガオザルにおいて本薬による20週を超えて発毛増加が認められたとの報告(Diani et al.: J Clin Endocrinol Metab 1992; 74:345-350)に基づいて選択した。

機構は、回答を了承した。

## 2) 主作用以外の作用が起こる可能性について

### (1) 親和性の違い等について

機構は、 $5\alpha R1$ と $5\alpha R2$ の局在及び本薬の親和性の違い、本薬が効果を発揮するのに必要な量が作用部位に到達しているか考察するよう求めた。また、本薬の経口投与時に目的とする効能以外の作用が出現する可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。皮膚では $5\alpha R1$ が主体であり脂腺に局在しているが(Thiboutot, et al., J Invest Dermatol 105: 209-214, 1995)、頭皮では $5\alpha R2$ が毛包に局在していることから、毛髪の成長・脱毛には $5\alpha R2$ が関与している可能性が考えられる。

必要量が作用部位に到達しているかどうかについては、本薬は $5\alpha R2$ を選択的に阻害し(ヒト天然型 $5\alpha R1$ 及び $5\alpha R2$ に対する $IC_{50}$ 値： $5.0\times 10^{-7}$  M及び $4.2\times 10^{-9}$  M)、その阻害様式はゆっくりと結合反応し、解離が遅い結合遅延的阻害である。ヒト遺伝子組換え型 $5\alpha R1$ と $5\alpha R2$ を用いた平衡状態における阻害定数 $K_i$ は、 $5\alpha R1$ ： $1.8\times 10^{-10}$  M、 $5\alpha R2$ ： $0.3\times 10^{-12}$  Mであり、約600倍の差が認められている。

ラットに5 mg/kgを投与した試験では皮膚中濃度は血漿中濃度と同等もしくは上回っていた(へ項参照)ことから、本薬のヒト皮膚中濃度に関するデータはないが、ラットと同様に血漿中濃度と皮膚中濃度がほぼ同程度であると仮定すると、申請用量の1 mgをヒトに17日間反復投与した場合の $C_{max}$ は投与1日目及び17日目において9.89 ng/mL( $26.55\times 10^{-9}$  M)及び10.84 ng/mL( $29.10\times 10^{-9}$  M)、各日の平均トラフ濃度は0.216~0.319 ng/mL ( $0.58\times 10^{-9}$ ~ $0.856\times 10^{-9}$  M)であることから(三項参照)、本薬の $5\alpha R2$ に対する $K_i$ 値に比べて十分な濃度が皮膚中に存在することが推測される。ヒト頭皮中のDHT濃度を測定した試験においても、1 mgの投与によりDHT濃度の低下が認められていることから(Drake, L et al., J Am Acad Dermatol, 41: 550-554, 1999)、申請用量では、本薬により標的部位(毛胞)の $5\alpha R2$ が抑制されていることが示唆された。

機構は、本回答内容のうち本薬の血漿中濃度と皮膚中濃度の関係について、ラットとヒトを同じと仮定して説明していること、作用部位である毛包に必要な量が到達しているかどうかについては明確となっていないこと等から、推測の域をでない回答であることは否めないが、ヒト組織中濃度を測定することは困難であると考えことから、これ以上の回答は求めないこととした。

### (2) 安全性について

機構は、海外での健康男性被験者を対象とした二重盲検比較試験において、本薬1 mg/day経口投与群では前立腺容積の有意な減少が認められたことについて、本薬は比較的長期間投与する可能性がある薬剤であること、解離が遅いと説明されていることから、本薬の安全性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、非臨床及び臨床の両面から説明したうえで、本薬のヒト $5\alpha R2$ からの解離は遅いが、

5 $\alpha$ R が長時間にわたって阻害されたとしても前立腺容積の減少及び血清 PSA の減少を含め、安全性に関して問題となるものはないと考えとし、以下のように説明した。

#### 非臨床研究

ラット及びイヌによる反復投与毒性試験において前立腺重量が減少したが、その程度は投与量増加及び投与期間を延長しても進行しなかった。また、ラットに 800 mg/kg/day を 14 週間投与しても、前立腺重量減少は回復性のある変化だった（二項参照）。以上から、前立腺重量の減少は毒性学的に意義のない変化と判断された。前立腺重量の減少と関連した変化として雄ラット繁殖能が低下した。ラットでは膣栓が妊娠成立に必須であり、繁殖能の低下は前立腺重量が減少した前立腺及びその他の副性腺からの分泌液の減少により、膣栓の形成が抑えられたためと考える。したがって、繁殖能の低下はラットに特異的であり、ヒトに危険性はないと考えた。以上より、非臨床安全性試験からは、前立腺重量減少に関連した安全性の懸念は示されていない。

#### 臨床研究

健康男性被験者における安全性二重盲検比較試験（094 試験）において、健康男性被験者に本薬 1 mg/day を 48 週間投与した時に認められた前立腺容積の減少（2.6%）は、対照群（1.3%の増加）に比べて有意に減少した。この前立腺容積の減少に関連して、血清前立腺特異抗原（PSA）も本薬 1 mg/day 投与群において有意な減少を示した。しかし、これらの変化はわずかであり、臨床的に意義のある変化とは考えていない。さらに、精液量、精子濃度、正常形態精子の割合及び運動性精子の割合は対照群に比べ有意な変動を示さず、前立腺容積及び血清 PSA のわずかな減少と関連しなかった。また、両減少作用は休薬後に回復し、これらの影響は可逆的であった。

遺伝性 5 $\alpha$ R 欠損の男性患者の出生時は、外生殖器形成不全等を伴うが、思春期には血清テストステロン濃度が上昇し、陰茎の発育、精巣の下降等の正常な成長が認められる。しかし、欠損していない男兄弟と比較して、あごひげの成長が乏しく、ニキビがなく、額の髪の生え際が後退せず、前立腺は小さい。また、遺伝性 5 $\alpha$ R 欠損の女性患者は出生時から<sup>正常</sup>健康者と同様である。以上のことから、思春期以後のヒトにおいて本薬で 5 $\alpha$ R を阻害しても臨床上問題となることはないと考え。

さらに機構は、本薬の経口投与時に男性型脱毛症に対する作用以外の作用が出現する可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、本薬の反復投与毒性試験において、前立腺重量減少が観察されており、ラットでは申請用量（1 mg）を下回る用量（0.003 mg/kg/day）で認められたと述べた。

海外での安全性臨床試験（094 試験）において、本薬 1 mg/day を若齢の男性被験者に 48 週間投与したところ、前立腺容積は 2.6%減少し、対照群と比べて有意な差が認められた。本薬群及び対照群の血清 PSA の投与前値は 0.7 及び 0.6 ng/mL であったが、投与 48 週目には、本薬投与群の被験者では、わずかではあるが統計学的に有意な血清 PSA の減少（プラセボ投与群と比較して 0.2 ng/mL、 $p < 0.001$ ）が認められた。血清 PSA に対するこの軽度な影響は、休薬後 12 週から 24 週間で回復した（それぞれ 0.1 及び 0.0 ng/mL の群間差、 $p = ns$ ）。前立腺容積及び血清 PSA に対する影響は軽度であった。

機構は、雄ラットの繁殖能低下のメカニズムをヒトに外挿することはできないとする回答については、妥当であると考えている。しかしながら、前立腺重量減少等、本薬の薬理作用に起因すると考えられる副作用がヒトで出現する可能性を完全に否定することは困難であると考えている。また、ラットに 800 mg/kg/day を 14 週間投与した時の前立腺重量が対照群の 48%に減少し、1

カ月の休薬でも対照群の61%までしか戻っていないことについて、申請者が時間は要するものの回復性の変化だったと考察しているが（詳細は二項参照）、高用量ではあったものの1カ月の休薬でも13%程度しか回復しておらず、本薬の解離が遅い薬剤であるということを考慮すると、臨床使用においても投薬中止及び継続の判断をどの時点で行うのかについて、明確にしておくことが望ましいと考える。なお、臨床使用については、ト項を参照のこと。

### 3) 皮脂の産生制御について

機構は、DHTは皮脂の産生を制御するとされているが、本薬によりテストステロンからDHTへの変換が阻害された場合に、影響される可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、皮脂腺に存在する $5\alpha$ Rアイソザイムは主に $5\alpha$ R1であり、 $5\alpha$ R2が欠損した男性あるいは女性における皮脂産生は、<sup>健康ヒト</sup>健康人に比べて差がないことが報告されていると説明した（<sup>Imperato</sup>Imperato-McGinley J et al., J Clin Endocrinol Metab 76: 524-8, 1993, Kats MD et al., J Clin Endocrinol Metab 80: 3160-7, 1995）。本薬は $5\alpha$ R2を選択的に阻害し、5 mgを<sup>健康</sup>健康男性に14日間投与することにより血清中DHT濃度は65.8%、精液中DHT濃度は88%減少したが、皮脂中のDHT濃度は15%以下の減少しか認められていない（Schwartz JI et al., J Clin Endocrinol Metab 82: 1373-7, 1997）。また、5 mgの本薬を1年間投与しても、皮脂の産生量はプラセボ群と差がないと報告されていることから（<sup>Imperato</sup>Imperato-McGinley J et al., J Clin Endocrinol Metab 76: 524-8, 1993）、本薬の申請用量（1 mg）では、皮脂の産生に影響を及ぼさないものとする。

機構は回答を妥当なものとして判断した。

### 4) 投与中止によるリバウンド出現の可能性について

機構は、本薬の使用を中止した時点で、リバウンド（増えた毛以上に抜け落ちる）が起こる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、海外第Ⅲ相試験において、本薬を12カ月間投与した後、盲検下、無作為で男性（N=65）にプラセボを12カ月間投与した。12カ月間本薬投与後のベースラインからの毛髪数の変化は101.6本/5.1cm<sup>2</sup>の増加であったが、24カ月目（プラセボに変更してから12カ月後）にはベースラインから13.5本/5.1cm<sup>2</sup>の減少となり、ベースラインの毛髪数との間に有意な差がなくなった。したがって、本薬を12カ月間服用した後、服用中止12カ月後には、獲得した毛髪は喪失した。しかし24カ月継続してプラセボを投与された患者群ではベースラインから比べてさらに顕著な毛髪数の減少がみられており（50.5本/5.1cm<sup>2</sup>の減少）、本薬を投与した12カ月間は少なくとも病態の進行が遅延したこととなる。すなわち本薬を一定期間使用した後に中止した場合、いわゆるリバウンドによって、まったく使用しなかった場合を超えて更に脱毛が進行することはないと考える。本薬投与の中止により血清及び頭皮中のDHTレベルが正常に戻り、男性ホルモンによる頭髪の脱毛が再び進行することは十分に予想される。日本人男性における投与中止の影響が海外試験での影響と異なることはないとする。

機構は、参考資料として位置付けられている試験について、民族差を考慮に入れずに考察しており、日本人における結果を安易に推測するのは疑問であるものの、本薬の性質を推測するという意味合いにおいて、本薬の投与中止により脱毛が進行する可能性はあるとした回答を了承した。

### 5) インポテンス及び性欲減退について

BPH の効能・効果で承認申請（未承認）された折りの審査の過程において、調査会はインポテンス及び性欲減退の薬理学的背景について考察を求めた。

申請者は以下のように説明した。視床下部下垂体系の活性化により、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）及びゴナドトロピン（性腺刺激ホルモン）分泌亢進が引き起こされ、分泌が増加したテストステロンは造精機能を高め、精子形成を促進する。したがって、テストステロンの抑制により造精機能が抑制され、性機能が低下することとなる。

しかしながら、性機能の発現には中枢性及び末梢性にもアンドロゲンの関与が大きいことから、アンドロゲン受容体拮抗作用を持たず、中枢性にテストステロン濃度の低下を起こさない本薬は、性機能の低下を起こしにくいと考えられる。また、性機能には心理的な影響も大きいことから、男性ホルモンに影響を及ぼす薬の服薬という心理的要因が性機能障害出現に関与している可能性も考えられる。性機能に関する DHT の役割はまだ解明されていない点が多いが、本薬を服用した場合に性機能障害が発現した一因には、本薬の DHT 低下作用が関与している可能性が考えられるとされた。

申請者の回答は、調査会において了承された。

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

### 1. 提出された資料の概要

薬物動態の検討には、本薬の非標識体及び標識体（ $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ ）が用いられた。血漿、尿、糞中における放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（LSC）により、未変化体及び代謝物濃度は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定された。

#### 1) 動物における成績

##### (1) 吸収

##### ① 血漿中濃度

雄性ラットに本薬の $^{14}\text{C}$ 標識体 5mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能は投与後 1 時間で  $C_{\max}$  に到達し、以降二相性の消失を示した。

雄性ラットに本薬の $^{14}\text{C}$ 標識体 5mg/kg を 1 日 1 回 22 日間反復経口投与したとき、血漿中放射能濃度は初回投与後の  $T_{\max}$ （1.7 時間）及び  $C_{\max}$ （0.8 $\mu\text{g eq/mL}$ ）に比較して、最終投与後の  $T_{\max}$ （1.2 時間）は短縮傾向を示し、 $C_{\max}$ （1.3 $\mu\text{g eq/mL}$ ）は 1.6 倍高い値を示した。初回投与時及び最終投与時における半減期  $t_{1/2}$  はそれぞれ 2.4 及び 2.2 時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$  はそれぞれ 3.4 及び 3.7 $\mu\text{g eq} \cdot \text{hr/mL}$  と類似の値を示した。

雄性ラットに本薬 1.25~80mg/kg を経口単回投与したとき、1.25~20mg/kg の範囲において  $T_{\max}$  は用量依存的に遅延し、投与量と  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  の間には相関が認められたが、80mg/kg での  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は用量以上の増加を示した。これについて申請者は肝での初回通過効果が飽和したことによると考察している。

雌雄ラットに本薬 5mg/kg を経口または静脈内投与したとき、雌性ラットではいずれの投与経路においても雄と比較して高い未変化体濃度が維持され、性差が認められたが、生物学的利用率（BA）は雄で 62%、雌で 59% と同等であった。

雄性イヌに本薬を経口投与したとき、未変化体の  $C_{\max}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は 5mg/kg までは投与量に比例して増加したが、10mg/kg では用量比以下の増加を示し、吸収率の低下が示唆された。

##### ② 初回通過効果

雄性ラットに本薬<sup>14</sup>C標識体 5mg/kg を経口または門脈内投与したとき、血漿、胆汁、肝臓及び腎臓中の未変化体及び代謝物組成には大きな差異はなく、また、小腸マイクロソームを用いた *in vitro* 代謝実験の結果、本薬は代謝されなかったことから、初回通過効果は肝臓での代謝によるものと考えられた。

### ③ 吸収部位

雄性ラットを用いて胃、十二指腸、空腸及び回腸における吸収について *in situ* ループ法により検討したとき、本薬は主として小腸から吸収されるが、一部は胃からも吸収されると考えられた。

## (2) 分布

### ① 臓器・組織内濃度

雄性ラットに本薬の<sup>14</sup>C標識体 5mg/kg を単回経口投与または 1 日 1 回 22 日間反復経口投与したとき、単回経口投与後における組織内濃度はほとんどの組織において投与後 1 時間に  $C_{max}$  に到達し、以後血漿中放射能濃度の消失に伴い経時的に減少した。ハーダー腺、肝臓、副腎、小腸、大腸に比較的高濃度に分布しており、投与後 24 時間までのほとんどの組織内濃度は血漿中濃度とほぼ同程度かそれより高い値を示した。1 日 1 回 22 日間反復経口投与したとき、最終投与後 24 時間における放射能濃度は全ての組織で初回投与後 24 時間に比較して高く、特に脂肪組織、食道、脊髄では 26~61 倍に増加した。また、全般的に最終投与後の組織からの放射能の消失は血漿中からの消失よりも遅かった。

雄性ラットに本薬の<sup>14</sup>C標識体 5mg/kg を単回静脈内投与または 1 日 1 回 7 日間静脈内投与したとき、単回静脈内投与後 30 分における各組織内の放射能濃度は血漿中濃度と同程度かあるいはそれより高い値を示したが、特に肝臓、副腎、ハーダー腺、脂肪に比較的高濃度（血漿中濃度の 3.6~10 倍）に分布した。反復静脈内投与後においても肝臓、副腎、ハーダー腺、脂肪で高い濃度が認められ、単回投与時と同様の分布傾向を示した。

雄性ラットに本薬の<sup>14</sup>C標識体 5mg/kg を単回経口投与後における全身オートラジオグラムでは組織内濃度測定の結果を裏付ける分布を示したが、腺板腺、外耳道腺にも高い放射能分布が示された。

### ② 胎盤・胎児への移行

妊娠 18 日のラットに本薬の<sup>14</sup>C標識体 5mg/kg を経口投与したとき、投与後 2 時間における胎児放射能は母体血漿よりも低い濃度であったが、投与後 24 及び 48 時間では高値を示した。胎児組織のうち、投与後 2 時間の肝臓では母体血漿よりも 1.5 倍高い放射能が認められた。また、妊娠 12 及び 18 日のラットに本薬の<sup>14</sup>C標識体 5mg/kg を経口投与したときの全身オートラジオグラムでは、胎児の組織分布は母体と同様に胎児の肝臓及び副腎で比較的高く、これらの組織では母体血液と同程度かそれ以上の放射能が認められた。

### ③ 蛋白結合・血球移行

ラット及びイヌ血漿における本薬の<sup>14</sup>C標識体 (0.02~2.0µg/mL) の *in vitro* 蛋白結合率は 81~83%であった。ヒト血漿における本薬の<sup>14</sup>C標識体 (0.02~0.2µg/mL) 及び代謝物 M-1 及び M-3 (0.2~1.0µg/mL) の *in vitro* 蛋白結合率は 83~85%、83~86%及び 86~93%であり、主としてアルブミンに結合すると考えられた。本薬、代謝物 M-1 及び M-3 のヒト *in vitro* 血球移行率はそれぞれ 21~23%、69~80%及び 67~70%であった。なお、海外で実施された本薬の<sup>14</sup>C標識体の *in vivo* 血球移行率は 24%であった。

### (3) 代謝

#### ① 代謝経路

本薬の標識体を経口投与または静脈内投与後のラット、イヌ及びサル、血漿、尿、胆汁、糞及び臓器中において、未変化体以外に代謝物として、側鎖の酸化 (M-1、M-3)、環の水酸化 (M-4)、両者の組み合わせによる代謝物 (M-5、M-7、M-8) 並びにそれらの抱合体 (M-6、M-9 及び M-10) が認められた。

ラットミクロソームを用いた *in vitro* 実験により本薬の代謝について検討したとき、雄の肝ミクロソームでは M-1 及び M-4、雌の肝ミクロソームでは M-1 が生成したが、小腸及び腎臓では代謝されないことが示された。また、雌の肝ミクロソーム代謝活性は雄に比較して低かった。フェノバルビタール及びデキサメタゾン処置により雄性ラット肝ミクロソーム中での代謝活性が増大し、M-1、M-4 のほか、M-2 (アルデヒド体)、M-3 が生成した。また、雌雄の肝サイトソーム中での硫酸抱合活性は雌で 11 倍高かった。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の代謝について検討したとき、NADPH 存在下においては M-1、M-2 及び M-3 の生成が認められたが、この生成は CYP3A4 の特異的阻害剤であるゲストデンにより阻害された。また、CYP3A4 発現系を用いたとき M-1、M-2 及び M-3 の生成が認められたが、その他の CYP 発現系 (CYP1A1、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP2E1) では認められなかったことから、本薬のヒト肝における酸化的代謝には主に CYP3A4 の寄与が考えられた。

#### ② 肝代謝酵素系に対する作用

##### (i) *In vitro* 試験系による酵素阻害の検討

本薬の CYP 分子種への阻害能についてヒト肝ミクロソームを用いて検討したとき、本薬 1 $\mu$ M はエトキシリゾルフィン O 脱エチル化 (CYP1A2 の活性指標)、クマリン 7 位水酸化 (CYP2A6 の活性指標)、ジクロフェナク 4' 位水酸化 (CYP2C9 の活性指標)、デキストロメトルファン O 脱メチル化 (CYP2D6 の活性指標)、テストステロン 6 $\beta$  位水酸化及びミダゾラム 1' 位水酸化 (CYP3A4 の活性指標) に対する顕著な影響は示さなかったが、(S)-メフェニトイン 4' 位水酸化 (CYP2C19 の活性指標) に対し、競合的阻害作用 (IC<sub>50</sub>=0.97 $\mu$ M) を示した。

##### (ii) *In vivo* 試験系による酵素誘導/阻害の検討

雄性ラットに本薬の 80mg/kg/day を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、アニリン水酸化酵素活性の上昇が認められたが、最終投与 1 週間後にはコントロール値に戻った。また、誘導された分子種についてウエスタンブロットにより検討したが特異的に含量の増加した分子種は特定されなかった。

雄性イヌに本薬の 45mg/kg/day、1 日 1 回 7 日間反復経口投与により、アンチピリンの血漿クリアランスは投与前の約 2.6 倍に増加し、53 週投与時のイヌ肝ミクロソームにおいて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の増加が認められた。また、ペントバルビタールナトリウムとの相互作用試験において、睡眠時間の短縮が認められた。

### (4) 排泄

雌雄ラット及び雄性イヌに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5mg/kg または 10mg/kg を単回経口投与したとき、

投与放射能はラットでは投与後 120 時間で尿中に 2.0% (雄) 及び 4.5% (雌)、糞中には雌雄ともに 96.8%が回収され、イヌでは 72 時間までに尿中に 3.1%、糞中に 86.2%が回収された。また、雄性ラットに反復経口投与したときの投与放射能の尿糞中排泄率は単回投与時と同様な成績であるとされた。胆管カニューレ処置した<sup>雌雄</sup>ラットに本薬の<sup>14</sup>C標識体 5mg/kg を単回経口投与したとき、投与量の 94~96%の放射能が胆汁中に回収され、そのうちの約 1/3 が再吸収されたことから、腸肝循環の存在が示唆された。

分娩後 12 日の授乳中のラットに本薬の<sup>14</sup>C標識体 5mg/kg を経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 8 時間まで血漿中濃度の約 2.4 倍の濃度を示したが、その  $t_{1/2}$  は血漿と同等であった。

## 2) ヒトにおける成績

本薬の薬物動態は、国内において健康成人男性及び高齢者 (へー35~38、トー3~5) を対象に、海外において健康成人男性、高齢者及び患者 (前立腺肥大、II 型糖尿病、ワルファリン服用、腎障害) (へー参 9、17~20、22~36、トー参 5) を対象に検討された。なお、本薬の薬物動態試験は BPH 治療薬 (フィナステリド 5mg : 未承認) としての開発時においても検討が行われているため、今回申請製剤である男性型脱毛症治療薬開発時の検討結果と分けて試験成績を示した。

### [BPH 治療薬開発時に得られた成績]

#### (1) 健康成人における検討 (へー35~37、へー参 9、17~20、22~24)

日本人健康成人男性を対象に以下の試験が行われた。

本薬 (カプセル剤) 5、10、20、50 及び 100mg (1 群  $n=6\sim 12$ ) を空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の  $T_{max}$  は 1.8~2.8 時間、 $t_{1/2}$  は 4.7~7.1 時間であり、 $C_{max}$  (38.1、81.5、147.1、442.0 及び 835.5 ng/mL) 及び  $AUC_{0-\infty}$  (190.1、563.5、1029.4、3576.8 及び 6774.2 ng·hr/mL) は投与量に比例した増大を示した。100mg 投与群における本薬投与後 24 時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の 0.04%であった。また、本薬 (カプセル剤) 10mg を 1 日 1 回 7 日間経口反復投与したとき、4 及び 7 日目における  $C_{max}$  及び  $AUC$  は 1 日目に比較して軽度の上昇したが、4 及び 7 日目の間では有意差は認められず、 $t_{1/2}$  及び  $T_{max}$  は試験期間中に有意な変化を示さなかった。本薬 20mg (形錠 5mg×4 錠) 単回投与時、主要代謝物 M-1 及び M-3 の  $T_{max}$  は 2.2 及び 3.5 時間、 $t_{1/2}$  は 3.6 及び 5.3 時間であった。

外国人健康成人男性を対象に以下の検討が行われた。

米国において健康成人男性 ( $n=18$ ) を対象に本薬の 10~100mg を空腹時単回経口投与したとき、投与量が 50mg までの範囲において  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、両試験でほぼ同様であった。また、健康成人男性 15 例を対象に本薬 5mg を 60 分間点滴静脈内投与したときの  $AUC$  との比較より求めた絶対 BA は約 80%であった。

スウェーデンにおいて、健康成人男性 ( $n=6$ ) を対象に本薬の<sup>14</sup>C標識体 38.1mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿中には投与放射能の 39.1%、糞中には 56.8%が回収された。未変化体はほとんど認められず、本薬は経口投与後、そのほとんどが代謝物として尿及び胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。

#### (2) 高齢者における検討 (へー38、へー参 23、トー5)

### ① 単回投与

日本人高齢者（65～71歳）及び非高齢者（20～~~64~~<sup>60</sup>歳）（各群 n=12）を対象に本薬 5mg 錠を空腹時単回経口投与したとき、高齢者における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は非高齢者に比較してやや低い値を示したが有意差は認められなかった。

### ② 反復投与

外国人高齢者（70歳以上：n=12）を対象に本薬 5mg を 1 日 1 回 17 日間反復投与したとき、高齢者群における血漿中薬物濃度は非高齢者群（46～60歳：n=12）に比較して、約 15% 高かったが、血中テストステロン及び DHT 濃度に影響はみられなかった。

### (3) 食事の影響（へー35、へー参 22）

日本人健康成人男性に本薬 10mg（1 カプセル）を空腹時または食後にそれぞれ単回経口投与したとき、 $T_{max}$  は摂食により遅延（空腹時及び食後：1.9 及び 4.2 時間）がみられたが、 $C_{max}$ 、AUC 並びに  $t_{1/2}$  には両群間での差異はみられず、食事による生物学的利用率に影響を与えないことが示された。また、海外において本薬 5mg 錠 2 錠を空腹時または食後にそれぞれ単回経口投与したとき、薬物動態パラメータには食事による影響は認められなかった。

### (4) 腎機能低下者における検討（へー参 25）

腎機能正常者（クレアチニンクリアランス（CrCL） $\geq 90$  mL/min：n=6）、中等度腎機能障害者（CrCL=30～~~60~~<sup>50</sup> mL/min：n=5）及び重度腎機能障害者（CrCL < 30 mL/min：n=7）を対象に、本薬の<sup>14</sup>C標識体 10mg/kg を単回経口投与したとき、各群における血漿中未変化体の濃度推移に差は認められなかったが、腎機能障害により血漿中放射能の AUC は約 60% 上昇し、腎機能障害（腎機能正常、中等度腎機能障害及び重度腎機能障害）により放射能の尿中回収率（33.3、~~20.0~~<sup>19.0</sup> 及び 9.9%）は減少し、糞中回収率（54.2、~~65.0~~<sup>64.9</sup> 及び 70.8%）が増加した。

### (5) 薬物相互作用の検討（へー参 26～31）

海外において、本薬とアンチピリン、プロプラノロール、ジゴキシン、グリブライド、ワルファリン並びにテオフィリンとの薬物相互作用について検討された。

#### ① アンチピリンとの相互作用

軽度の BPH 患者（n=12）を対象に、本薬 10mg を 1 日 1 回 28 日間反復投与したとき、アンチピリンの薬物動態パラメータの変化に有意な差はみられなかった。

#### ② プロプラノロールとの相互作用

健康成人男性（n=18）を対象に、本薬 5mg またはプラセボを 1 日 1 回 10 日間経口投与後（クロスオーバー法）、最終投与日にプロプラノロール 80mg を併用経口投与により D-及び L-プロプラノロールの血漿中濃度推移について検討したとき、本薬の反復投与によるプロプラノロールの体内動態に影響を与えないことが示された。

#### ③ ジゴキシンとの相互作用

健康成人男性（n=17）を対象に、本薬 5mg またはプラセボを 1 日 1 回 10 日間経口投与後（クロスオーバー法）、10 日目にジゴキシン 0.4mg を経口投与したときのジゴキシンの血漿中濃度推移はプラセボ投与群と差異がなかった。

#### ④ グリブライドとの相互作用



グリブライド 5mg または 10mg を連日服用しているインスリン非依存性糖尿病 (II 型) 患者 (n=12) を対象に、本薬 5mg またはプラセボを 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき (クロスオーバー法)、本薬の反復投与によるグリブライドの血漿中濃度の顕著な変化は認められなかった。

#### ⑤ ワルファリンとの相互作用

1 日投与量が一定のワルファリン服用患者 (n=12) を対象に、本薬 5mg またはプラセボを 1 日 1 回 14 日間投与したとき (クロスオーバー試験)、*S* 及び *R*-ワルファリン濃度推移に明らかな変化はみられなかった (機構注釈: 本薬併用による AUC 値の増大傾向がみられるが、その傾向は特に *S* 体よりも *R* 体で大きい。)

#### ⑥ テオフィリンとの相互作用

健康成人男性 (n=12) を対象に、本薬 5mg の反復経口投与開始 2 日前及び投与 7 日目にそれぞれテオフィリン (6mg/kg、30 分間点滴) を単回静脈内投与し、テオフィリンの血中動態を比較したとき、投与 7 日目の血漿クリアランスが有意に増加したものの、その増加率は 7% であり、これは定常状態における血漿中濃度が 15µg/mL が 14µg/mL となる程度であることから、臨床的には意味のない変化であると考えている。

#### (6) 精液移行性の検討 (へー参 32、トー参 5)

海外における健康成人男性 (n=16) を対象に、本薬 5mg を 1 日 1 回 2~12 週間投与時の精液中本薬濃度は、定量限界以下 (1ng/mL 未満) から最大 21ng/mL であり、1 回あたりの射精量を最大 5mL としても、精液中の本薬量は投与量 (5mg) の約 50,000 分の 1 以下であった。また、男性型脱毛症患者 (n=~~36~~<sup>31, 35</sup>及び~~37~~<sup>35</sup>) を対象に、本薬 0.2、1 及び 5mg/day を 6 週間投与したとき、精液中本薬濃度と投与量に用量依存性が認められた (Tukey の傾向検定:  $p < 0.001$ )。

#### VII. 生物学的同等性試験 (へー参 37、へー参 17、33~35)

日本人健康成人男性 (n=20、うち 1 名脱落) を対象に 2×2 クロスオーバー法により円形錠または XXXXXXXXXX 形錠 20mg (それぞれ 5mg×4 錠) を空腹時単回経口投与後における血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$  及び AUC はよく一致しており、分散分析結果でも生物学的に同等であることが確認された。

海外において健康成人男性を対象に 2 期間クロスオーバー法により実施されたカプセル剤と円形錠 20mg (それぞれ 5mg×4 カプセルまたは 4 錠: n=18) 及び円形錠とりんご形錠 5mg (それぞれ 5mg×1 錠: n=24) を空腹時に単回経口投与したときの試験成績よりカプセルと円形錠間並びに円形錠とりんご形錠間のいずれにおいても生物学的に同等であることが示された。(機構注釈: 今回申請製剤 (円形錠 1mg) の生物学的同等性に関する成績は報告されていない。)

[男性型脱毛症治療薬としての市販予定製剤開発時に得られた成績]

#### 1) 健康成人における検討 (へー参 36、トー参 3)

日本人健康成人男性 (n=12 及び 11) を対象に、本薬 0.2 及び 1mg 錠 (市販予定製剤) を 1 日 1 回 1 錠 17 日間反復経口投与したときの  $C_{max}$  及び AUC を第 1 日目と第 17 日目で比較したとき、0.2mg 投与群ではそれぞれ約 3.5 及び 4.7 倍増加したが、1mg 投与群ではそれぞれ約 1.1 及び 1.2 倍であった。また、海外において健康成人男性 (n=12) を対象に本薬 1mg 錠を 1 日 1 回 1 錠 17 日間反復経口投与後における  $C_{max}$  及び AUC も国内試験と同様、約 1.4 倍程度増加した。

## 2) 食事の影響 (ト-4)

日本人健康成人男性 (n=24) を対象に市販予定製剤 0.2 または 1mg を 1 日 1 回 1 錠 7 日間反復経口投与により空腹時及び食後投与時における薬物動態パラメータは、1mg 錠投与したときの  $C_{max}$  は  $9.0 \pm 7.3$  及び  $9.4 \pm 1.4 \text{ ng/mL}$  (幾何平均±幾何標準偏差)、 $AUC_{0-24hr}$  は  $54.8 \pm 51.2$  及び  $64.8 \pm 17.3 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$  (幾何平均±幾何標準偏差)、 $T_{max}$  は  $1.6 \pm 0.7$  及び  $2.0 \pm 1.0 \text{ hr}$  (算術平均±標準偏差)、 $t_{1/2}$  は  $4.4 \pm 0.2$  及び  $4.6 \pm 0.2 \text{ hr}$  (調和平均±ジャックナイフ標準偏差) であり、本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響は認められなかった。

## 2. 機構における審査の概略

機構は主として以下の点について審査を行った。

### 1) 本薬の薬物動態について

#### (1) 雌雄差

機構は、雌雄ラットにおける本薬の未変化体濃度に雌雄差がみられており、また、代謝活性にも性差がみられていることから、本薬の薬物動態の雌雄差について申請者に説明を求めた。

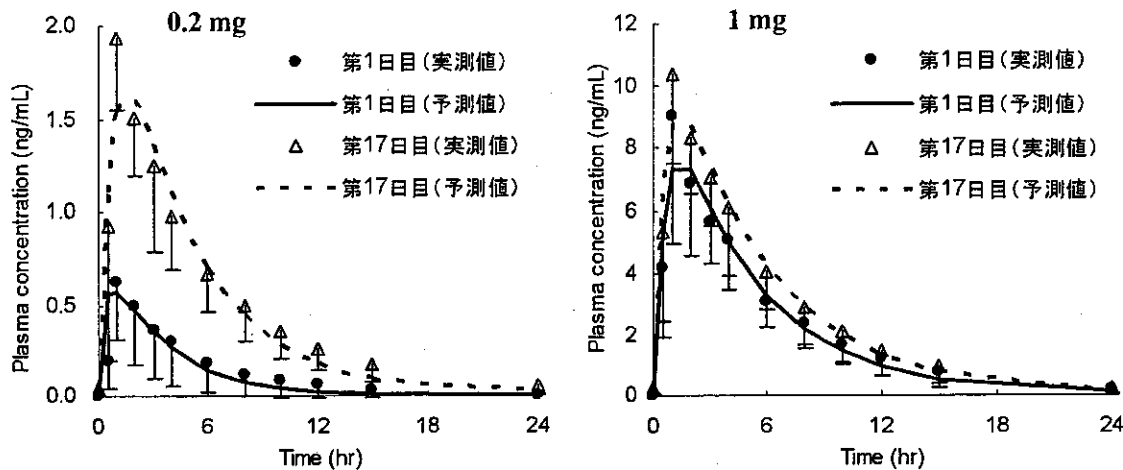
申請者は以下のように回答した。雌雄ラットから調製した肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では、雌における本薬の代謝活性は雄に比較して低く、本薬の消失は雄の約 1/4、M-1 の産生については雄の約 1/2 の代謝活性であった。また、ラットにおける本薬の代謝に関わる CYP 分子種として、雄では CYP2B、2C 及び 3A、雌では CYP2B 及び 2C の関与が示唆されている。一方、雄ラットでは CYP2C11 及び 3A2 が特異的に発現していることが知られている (“Cytochrome P450: Structure, mechanism and biochemistry” 2nd ed. edited by P.R. Ortiz de Montellano, Plenum Press, New York, 1995; 391-417)。雄ラットでは CYP2C11 及び 3A2 が本薬の代謝に寄与していることから、本薬の代謝活性は雄の方が雌より高くなることが推察される。したがって、雌雄ラットにおける本薬の代謝能の差が本薬投与時の未変化体濃度にみられた雌雄差の原因であり、また、代謝活性に性差がみられた理由としては、主として本薬の代謝に関わる CYP 分子種の性差に起因するものと考えている。

機構は、本回答を了承した。

#### (2) 反復投与による薬物動態への影響

機構は、健康成人を対象にした最終製剤の反復経口投与試験において血漿中濃度が上昇する傾向がみられていることから、その原因について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬は 5 $\alpha$  還元酵素を阻害する作用を有し、ヒトの 5 $\alpha$  還元酵素に対し緩徐に結合し、解離が極めて遅い結合遅延型阻害を示す。したがって、本薬の最終製剤に関する検討で使用された 0.2 及び 1 mg のような低い用量では、本薬と 5 $\alpha$  還元酵素との結合が本薬の消失に影響していることが考えられる。そこで、本薬の最終製剤の反復経口試験 (申請時添付資料ト-3) で得られた平均血漿中未変化体濃度データを用い、1-コンパートメントモデルに本薬の 5 $\alpha$  還元酵素との結合要素を組み込んだモデル式 (Pharm. Res., 1989; 6: 192-202、J. Pharmacokinet. Pharmacodyn., 2001; 28: 507-532) を用いて、WinNonlin Professional Ver. 4.1 (Pharsight Corporation) を使用してモデル解析を行った (下図参照)。



(実測値は平均±SD)

本薬 0.2 及び 1 mg を反復経口投与したときの第 1 日目及び第 17 日目の血漿中未変化体濃度の実測値は、そのばらつきも考慮すると、モデル解析で得られた血漿中濃度-時間曲線とほぼ近似した。このことから、特に 0.2 mg のように非常に低い用量では、反復経口投与初期には本薬と 5 $\alpha$ 還元酵素との結合が本薬の消失に影響するため、第 17 日目と比べて第 1 日目では血漿中未変化体濃度が低くなることが示唆された（機構注釈：第 1 日目と比べて第 17 日目では血漿中未変化体濃度が高くなっている）。以上のように、本薬の最終製剤に関する検討において、反復経口投与により本薬の血漿中濃度が上昇した原因は、本薬の低い用量での投与時には、5 $\alpha$ 還元酵素への結合が本薬の体内動態へ影響を与えるためと推察する。

機構は、本試験では 0.2 及び 1 mg が使用されていたが、申請用量は 1 mg のみであること、また、1 mg 反復投与後の血漿中濃度の  $C_{max}$  及び AUC は約 1.1 及び 1.2 倍増大したものの、その変動幅は 0.2 mg 反復投与後の血漿中濃度の変動に比較して小さいことから、本回答を了承した。

## 2) 薬物動態の民族差について

機構は、健康成人の薬物動態、薬物相互作用の検討等で外国人における試験成績が参考資料として提出されていることから、本邦と海外で代謝物生成において相違がみられたことについて、本薬の薬物動態における民族差を踏まえた説明を求めた。

申請者は以下の回答をした。本薬投与後の血漿中代謝物の割合は日本人と外国人で異なり、外国人に比べ日本人では M-1 が少なく、M-3 が多かった。一方、日本人及び外国人ともに、本薬を経口投与した時の尿中主代謝物は M-3 であり、その排泄率はともに投与量の約 20% に相当した。また、未変化体及び M-1 の尿中排泄率は日本人及び外国人で投与量の 0.04~0.43% 程度であり、尿中代謝物の割合は日本人と外国人で類似していた。本薬の主代謝経路（未変化体から M-1 及び M-1 から M-3）には、いずれも CYP3A4 が寄与するが、近年、CYP3A4 の遺伝子多型の頻度に関する民族差について幾つか報告されている。また、CYP3A4 活性には 20~50 倍もの個人差が存在することが知られている。したがって、今回認められた日本人と外国人における本薬の代謝

物生成の相違を示唆するような傾向は、本薬の CYP3A4 による代謝に関する民族差より、その個体差に起因したものであると推察する。

機構は、CYP3A4 の活性は個人間でも約 40 倍程度の差があることから、CYP3A4 の遺伝子型による活性の差だけでは民族差についての説明は出来ないが、本邦と海外でみられた代謝物生成の相違について個体差のみで考察するのではなく、本来は背景因子等も考慮して考察されるべきものとする。しかしながら、ブリッジングによる申請ではないことから、海外データについては参考程度に位置付けるものと考えている。

### 3) 他剤との薬物相互作用について

機構は、他剤併用による薬物相互作用に対する注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。ヒト肝マイクロソームを用いた *in vitro* 試験により、本薬は (S)-メフェニトイン 4 位水酸化 (CYP2C19 の活性指標) に対し競合的阻害作用を示し、その IC<sub>50</sub> 値は 0.97 μM であった。また、別の *in vitro* 試験によると、本薬はミダゾラムの代謝 (CYP3A4 の活性指標) に対して競合的阻害を示し、その Ki 値は約 36 μM であった (MRL Memo, April 21; 1998)。しかしながら、本薬の臨床用量 (1 mg) での C<sub>max</sub> が約 0.03 μM であることを考慮すると、臨床用量において本薬が CYP2C19 あるいは 3A4 の代謝活性に顕著な影響を及ぼす可能性は少ないと考えられる。一方、本薬の主代謝経路に関わる CYP3A4 の阻害剤あるいは誘導剤との併用時には本薬の血漿中濃度が上昇あるいは低下することも予想されるものの、本薬については臨床用量 (1 mg) よりも高い 80 mg を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与時において安全性及び忍容性が確認されており (Urology, 1992; 147: 1298-1302)、また、前記したように本薬を臨床用量よりも高い用量 (5~10 mg) で 6 薬剤 (アンチピリン、プロプラノロール、ジゴキシン、グリブライド、ワルファリン及びテオフィリン) 各々と併用投与したとき、安全性が懸念されるような事象は認められていない。したがって、本薬の臨床使用時において、仮に併用薬により本薬の薬物動態が影響を受けたとしても、安全性は問題ないと考えられる。以上の知見を考慮すると、本薬に関しては、CYP3A4 を介した薬物間相互作用を含め、他剤併用による薬物相互作用への注意喚起の必要性は特にないと考える。

さらに機構は、薬物相互作用の検討において、R-ワルファリンの AUC に増大傾向がみられていることから、本薬併用による影響及び薬物相互作用について説明を求めた。

これに対し申請者は以下の回答をした。ワルファリン服用中の患者に対し、本薬 5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した後の S-及び R-ワルファリンの AUC<sub>(0-12hr)</sub> の増大率はプラセボに対して、本薬併用時の S-及び R-ワルファリンの AUC<sub>(0-12hr)</sub> は平均で 1.06 倍及び 1.21 倍となり、R-ワルファリンで若干高い傾向がみられたが、有意な差ではなかった。S-ワルファリンは主に CYP2C9 により、R-ワルファリンは主に CYP1A2 により代謝されることが報告されている (Pharm. Ther., 1997; 73 (1): 67-74) が、R-ワルファリンの AUC<sub>(0-12hr)</sub> の増大は本薬による CYP1A2 活性の阻害の可能性が考えられる。しかし、ヒト肝マイクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本薬は CYP1A2 に対しほとんど影響を及ぼさず、また、R-ワルファリンと同様に CYP1A2 で主に代謝されるテオフィリンと本薬 (5 mg/day) の相互作用試験においても本薬併用時に血漿中テオフィリン濃度の増大は認められていない。これらのことを考慮すると、本薬が CYP1A2 による R-ワルファリンの代謝を阻害する可能性は非常に低いと推察される。ワルファリンの薬理作用の面から考えると、臨床的には S-ワルファリンは R-ワルファリンより 8 倍も強力

な作用（血漿中蛋白結合の差を考慮した場合）を有する一方、前記した本薬とワルファリンとの併用試験では、ワルファリンの抗凝血作用に及ぼす影響はなく、本剤とワルファリン併用について良好な忍容性が認められている（へー参 30）。したがって、本薬の臨床用量（1 mg/day）よりも高い投与量（5 mg/day）を併用したときに認められた *R*-ワルファリンの  $AUC_{(0-12hr)}$  の 1.21 倍程度の増加は、ワルファリンの薬理作用及び安全性に対してほとんど影響がみられず、臨床的に意味のない変化と考えられる。以上のことから、本薬とワルファリンとの薬物相互作用に対する注意喚起の必要性は特にないと考える。

さらに機構は、本薬が CYP2C19 に対し競合的阻害を示すことから、CYP2C19 による本薬の代謝への関与について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬による CYP2C19 に対する競合的阻害作用が認められていることから、本薬のヒトでの代謝に CYP2C19 が関与していることも考えられるが、CYP2C19 発現系による本薬の *in vitro* 代謝や CYP2C19 特異的な阻害剤によるヒト肝ミクロソームにおける本薬の *in vitro* 代謝阻害については検討されていないため、CYP2C19 が本薬の代謝に関与する可能性について言及できない。ヒト肝における CYP 含量は分子種によって異なり、CYP3A4 が最も発現量の多い CYP であり（全 CYP 量の約 30%）、CYP2C19 の含量は極めて少ない（全 CYP 量の 0.4%）。したがって、CYP2C19 が本薬の代謝に関与する可能性は否定できないが、CYP3A4 が本薬の代謝にかかわる主要な CYP 分子種であることから、本薬の代謝への CYP2C19 の寄与は小さいと考える。

機構は、*R*-ワルファリンの代謝には CYP1A2 のみならず 3A4 も関与することから、CYP1A2 のみで考察を行う申請者の見解は妥当とは考えられず、*R*-ワルファリンの  $AUC_{(0-12hr)}$  が増大した原因として本薬との薬物相互作用が生じた可能性を否定出来ないと考える。また、本薬の代謝への CYP2C19 の関与については検討されておらず、本薬の代謝への CYP2C19 の寄与は小さいという申請者の回答は妥当なものとは考えられないことから、現在、再度申請者に回答を求めているところである。

#### 4) 特別な集団における検討について

##### (1) 腎機能障害患者への投与

機構は、腎障害患者における本薬の体内動態について腎障害の重症度に伴い、 $T_{max}$  が変動する原因について申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬（10 mg）を腎機能正常及び腎機能障害患者へ単回経口投与したときの血漿中未変化体の  $T_{max}$  の平均値は、腎機能正常群、中等度腎機能障害群及び重度腎機能障害群でそれぞれ 1.5、2.2 及び 3.0 時間であり、腎機能の重症度に伴う  $T_{max}$  の延長が認められた。また、正常群と重度腎機能障害群の間での  $T_{max}$  の差は有意であった。腎障害の重症度に伴う  $T_{max}$  の延長の原因は明確には説明できないが、腎疾患時には薬の消化管吸収が軽度に低下・遅延することがフロセミド、ピンドロール及びシクロスポリン等で報告されており、その主な原因は腎不全に伴う消化管の浮腫によるものと考えられている。本薬においてみられた腎障害患者の重症度に伴う  $T_{max}$  の延長も、同様の原因により本薬の消化管吸収の遅延により生じた可能性が考えられる。しかし、各群における血漿中未変化体の  $AUC$ 、 $C_{max}$  及び消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) に差は認められなかったことから、腎障害による本薬の曝露への影響はほとんどなく、本薬が急性の薬効を期待する薬物でないことも考慮すると、 $T_{max}$  の延長については臨床的に問題ないと考える。

機構は、本回答を了承した。

## (2) 肝機能障害患者への投与

機構は、本薬が肝臓で代謝を受ける薬剤であるが、肝機能障害患者への投与に対する注意喚起がなされていないことから、本薬の肝機能障害患者への投与について、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。第I相試験において100 mgの用量まで血漿中濃度に線形性が見られたこと、及び海外で実施された80 mg/日の3カ月投与によっても本薬投与に関連した副作用または毒性の報告がなかったことから、肝障害患者では、本薬の血漿中濃度が上昇すると考えられるが、中等度程度の肝機能障害では安全性に問題は生じないとの結論に至った。通常、肝機能が重度に低下していない限り薬剤の代謝は著しく影響を受けないため、重症な肝障害患者にのみ顕著な薬剤の血中濃度上昇が予想される。また、製品の安全性のデータの蓄積及び男性型脱毛症の投与量が1/5であることから、XXXXXXXXXX (フィナステリド5mg : BPH 治療薬申請製剤) に比べ今回申請製剤の添付文書には肝機能障害患者に対して使用を制限した記載の必要はなく、米国添付文書及びEU添付文書の記載内容を参考に「その他」の項に「7. その他 本剤は肝で代謝される。肝機能障害の患者における薬物動態への影響についての試験は行われていない。」と客観的事実を記載する。

機構は、本薬が肝代謝型であること及び肝機能障害患者における本薬1mgの安全性についての検討が行われていないことから、投与量がBPH治療薬の1/5であることを理由に使用制限の記載の必要はないとする申請者の見解には根拠がなく、一方、海外における本薬の添付文書には肝機能障害患者への投与に対する注意喚起が記載されていることを考慮すると、上記のような申請者の対応では不十分であり、肝障害患者への投与に関する注意喚起は必要であると考え（ト項参照）。

### ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

本申請にあたり、本薬をBPH治療薬として臨床開発した際に実施された国内第I相試験、男性型脱毛症患者を対象とした国内第II/III相試験、国内第II/III相試験を完遂した症例を対象とした長期投与試験（中間報告）、国内臨床薬理試験3試験（うち1試験は、本薬をBPH治療薬として臨床開発した際に実施）の計5試験が評価資料として提出された。なお、海外で実施された臨床薬理試験3試験、男性型脱毛症に対するパイロット試験、用量検索試験を含む臨床試験11試験、長期投与試験2試験が参考資料として提出された。

機構は、国内試験を中心に評価し、海外試験については安全性についてのみ参考として評価した。

#### [本申請の資料構成]

##### ① コンプリートクリニカルデータパッケージ

- ・ 第I相試験 <ト-1>
- ・ 血中動態試験 (0.2、1 mg、17日間) <ト-3>
- ・ 最終製剤による食事の影響の検討試験 (0.2、1 mg) <ト-4>
- ・ 高齢者における血中動態試験 (5 mg) <ト-5>
- ・ 第II/III相二重盲検比較試験 <ト-2>

・長期投与試験（中間報告）＜ト-6＞

## ② 参考資料（海外データ）

### 用量設定の参考資料

- ・臨床薬理試験（頭皮及び血清 DHT 低下作用）＜ト-参 1：118 試験、ト-参 4：031 試験、ト-参 5：065 試験＞
- ・第Ⅱ相試験＜ト-参 6：047 試験、ト-参 7：081 試験＞
- ・第Ⅲ相試験＜ト-参 8：087 試験、ト-参 9：089 試験、ト-参 10：092 試験＞

### 有効性の補足資料

- ・毛髪重量試験＜ト-参 13：099 試験＞
- ・Phototrichogram 試験＜ト-参 12：104 試験、106 試験＞

### 安全性の補足資料

- ・長期投与試験（第Ⅲ相試験の延長、5年間）＜ト-参 11：087 試験、089 試験＞
- ・安全性試験＜ト-参 15：094 試験＞
- ・血清 PSA 試験＜ト-参 16：111 試験＞

### 女性への適応の検討

- ・閉経後女性試験＜ト-参 14：101 試験＞

## 1. 提出された資料の概略

### 1) 国内臨床試験成績

#### (1) 国内第Ⅰ相試験（ト-1）

本薬経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬理学的活性の検討を目的として、19■■年■■月より 19■■年■■月まで、単回（食事の影響を含む）及び反復経口投与試験が国内 1 施設において実施された（薬物動態に関してはへ項を参照）。なお、本試験は本薬を BPH 治療薬として臨床開発した際に実施した試験と同一である。

#### ① 単回投与試験

18 例の健康成人男子を対象に（本薬 5、10、20、50、100 mg 及びプラセボ）、二重盲検法による群間交叉比較検討試験法（被験者は、あらかじめ設定された A 群[5mg、20mg、プラセボ]、B 群[10mg、50mg、プラセボ]及び C 群[20mg、100mg、プラセボ]の 3 群に無作為に割り付けられ、3～5 週間隔で各群とも 3 用量を漸次増量投与される）が実施された（プラセボ；18 例、本薬 5mg；6 例、10mg；6 例、20mg；12 例、50mg；6 例、100mg；6 例）。

本薬と「因果関係あり」とされた有害事象は、頭痛 2 例（20mg；1 例、100mg；1 例）と悪心及び頭重感 1 例（100mg；1 例）であったが、いずれも軽度であり、無処置で消失した。また、単回投与試験において、いずれの用量でも、血中 DHT 濃度は投与前に比べ 60～70%低下し、その作用は 72 時間後も持続した。

食事の影響の検討として、本薬 10mg 投与群 6 例については、空腹時及び朝食 30 分後の 2 回投与され、本薬 10mg 単回投与における生物学的利用率に対し、食事の影響は認められなかった。

#### ② 反復投与試験

14 例の健康成人男子を対象に（1mg/日投与；6 例、10mg/日投与；6 例、プラセボ投与；2 例）、無作為化二重盲検試験（7 日間、朝 1 回）が実施された。

臨床検査値の異常変動が1mg/日投与群で2例3件(BUN上昇、白血球増加、GPT上昇)、10mg群で2例(白血球増加)に認められたが、本薬の安全性について特に問題はないものとされた。また、血中DHT濃度低下作用は、1mg/日投与群で最大に達しており、最終投与24時間後の低下率は約60%であった。

単回及び反復投与試験において、血中黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、コルチゾール及びジヒドロエピアンドロステロン濃度に変化は認められず、本薬の単回投与で100mg、反復投与で10mgまでの忍容性が確認された。

## (2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験(ト-2)

本薬の至適用量の検討及びその有効性及び安全性の検証を目的として、日本人男性の男性型脱毛症患者を対象に、20■年■月より20■年■月まで、多施設共同二重盲検用量反応比較試験が国内の9施設において実施された。

選択基準及び除外基準において、発毛・育毛に影響を及ぼすと考えられる医薬品等の併用は、すべて治験期間中も禁止された。

本試験の用法・用量は、海外での至適投与量が1日1mgとされたことより、プラセボ投与群、本薬0.2mg群及び1mg群の3群で実施することとされた。治験薬は1日朝1回48週間投与された。

本試験では、479例がスクリーニングを受け、スクリーニング適格例418例より同意撤回の4例を除いた414例(1mg投与群139例、0.2mg投与群137例、プラセボ投与群138例)が、安全性解析対象例とされた。このうち、治験薬投与開始後に頭髪の編み込み施術が判明した0.2mg投与群1例を除外した413例(1mg投与群139例、0.2mg投与群136例、プラセボ投与群138例)が有効性Full Analysis Set(FAS)解析対象とされた。更にPer Protocol Set(PPS)解析対象例は、治験薬中止のため投与期間が8週間未満の5例(1mg投与群4例、プラセボ投与群1例)が除外された408例とされた(1mg投与群135例、0.2mg投与群136例、プラセボ投与群137例)。

背景因子について、FAS解析対象例における年齢(平均±標準偏差)は、1mg投与群40.4±6.1歳、0.2mg投与群39.9±5.8歳、プラセボ投与群39.8±6.4歳、脱毛症の分類(Modified Norwood/Hamilton分類:Ⅱvertex/Ⅲvertex/Ⅳ/V)は、1mg投与群(28.1%/26.6%/25.9%/19.4%)、0.2mg投与群(31.6%/25.7%/23.5%/19.1%)、プラセボ投与群(25.4%/29.0%/31.9%/13.8%)、血清中DHT濃度(平均±標準偏差ng/dL)は、1mg投与群50.4±22.3、0.2mg投与群49.0±19.8、プラセボ投与群48.1±18.0、(毛髪関係の)前治療歴は、1mg投与群21.6%、0.2mg投与群22.8%、プラセボ投与群25.4%であり、背景因子の調整が必要となる脱毛症の効果判定に影響すると考えられる因子は認められなかった。

有効性について、主要評価項目は、治験薬投与48週後の頭頂部写真評価(最終評価:48週の頭頂部写真評価がない場合は24週以降の最後の写真評価)とされ、副次評価項目は、治験薬投与12、24、48週時点の頭頂部写真評価、患者自己評価、主治医判定、前頭頂部写真評価とされた。

主要評価項目である48週後の頭頂部写真評価(最終評価)は、頭頂部写真を写真評価実施機関に送付し、3名の熟練した皮膚科医師により「著明進行(解析用スコア=-3)」から「著明改善(解