

析用スコア=+3)の7段階で評価され、データとして3名の評価の中央値で評価された。FAS解析対象のうち、1mg投与群7例、0.2mg投与群5例、プラセボ投与群3例が判定不能のため解析用スコアで欠損扱いとされ、1mg投与群132例、0.2mg群131例、プラセボ群135例で有効性の評価が行われた。

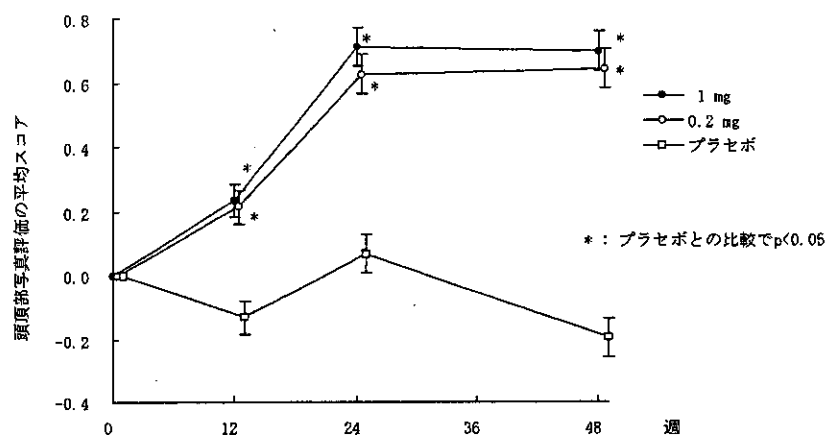
主要評価項目（48週後の頭頂部写真評価の最終評価）の分布

判定	スコア	プラセボ	0.2mg群	1mg群
0: 判定不能	欠損扱い	3	5	7
1: 著明進行	-3	0	0	0
2: 中等度進行	-2	2 (1.5%)	0	0
3: 軽度進行	-1	28 (20.7%)	6 (4.6%)	2 (1.5%)
4: 不変	0	97 (71.9%)	54 (41.2%)	53 (40.2%)
5: 軽度改善	1	8 (5.9%)	54 (41.2%)	63 (47.7%)
6: 中等度改善	2	0	16 (12.2%)	12 (9.1%)
7: 著明改善	3	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)

有効性の評価は、施設効果を調整した分散分析により①用量反応性<プラセボ、0.2、1mgの各用量を対数変換したもの(log(0.01)、log(0.2)、log(1))を説明変数とした回帰分析(以下、直線回帰係数の検定とする)>、②1mg投与群のプラセボ投与群に対する優越性<対比(-1、0、1)検定>、③0.2mg投与群のプラセボ投与群に対する優越性<対比(-1、1、0)検定>、④1mg投与群の0.2mg投与群に対する優越性<対比(0、-1、1)検定>の下降手順で検討された。

各投与群の平均スコア±標準誤差は、1mg投与群 $0.707 \pm 0.061$ 、0.2mg投与群 $0.648 \pm 0.061$ 及びプラセボ投与群 $-0.160 \pm 0.060$ で、有意な用量反応性が認められた( $p < 0.001$ )。また、用量間の比較では、1mg投与群及び0.2mg投与群はプラセボ投与群に比べ有意に優れていた(いずれも $p < 0.001$ )。1mg投与群と0.2mg投与群との比較では、統計学的な有意差は認められなかったが( $p = 0.484$ )、数値的には1mg投与群が優れていた。PPS解析対象症例についてもFASと同様な結果であった。

副次評価項目の頭頂部写真評価(推移)では、1mg投与群及び0.2mg投与群では、いずれの時点においても改善したスコアを示し、12週、24週とスコアが上昇し24週以降で一定値に達した。一方、プラセボ投与群では悪化したスコアを示した。用量間の比較では、1mg投与群及び0.2mg投与群は、12週以降のいずれの時点においてもプラセボ投与群に比べ有意に優れ(いずれも $p < 0.001$ 、施設効果を調整した分散分析による対比検定)、1mg投与群は0.2mg投与群に比べ、統計学的な有意差は認められなかったが数値的に優れていた。



頭頂部写真評価の平均スコアの推移 (平均スコア±標準誤差)

患者自己評価は治験薬投与 12、24、36、48 週後の計 4 回行い、最終評価は 48 週後 (48 週のデータがない場合は 24 週以降の最後のデータを採用) とされた。

自己評価 1	5 段階(-2~+2)	治験開始以来、禿げた部分が小さくなったのが分かる
自己評価 2	7 段階(-3~+3)	治験開始以来、受けた治療により私の毛髪はみたところ
自己評価 3	7 段階(-3~+3)	治験開始以来、髪の生え具合はどうか。あなたの髪量は
自己評価 4	4 段階(-2~+2)	治験開始以来、この治療が脱毛速度を遅らせるのにどの程度効果があったと考えますか
自己評価 5a	5 段階(-2~+2)	治験開始時と比較し、額の生えぎわの見た目に関して、どの程度満足していますか
自己評価 5b	5 段階(-2~+2)	治験開始時と比較し、頭頂部の毛髪の見た目に関して、どの程度満足していますか
自己評価 5c	5 段階(-2~+2)	治験開始時と比較し、毛髪全体の見た目に関して、どの程度満足していますか

患者へのアンケートによる自己評価	最終評価時の患者自己評価 (平均スコア±SE、[スコア 0 : 不変])		
	1mg 群	0.2mg 群	プラセボ群
自己評価 1	0.115 ± 0.1 ± 0.1 ± 0.079	-0.104 ± 0.1 ± 0.1 ± 0.079	-0.746 ± 0.7 ± 0.1 ± 0.079
自己評価 2	0.630 ± 0.6 ± 0.1 ± 0.079	0.451 ± 0.5 ± 0.1 ± 0.079	-0.269 ± 0.3 ± 0.1 ± 0.078
自己評価 3	0.448 ± 0.4 ± 0.1 ± 0.075	0.249 ± 0.2 ± 0.1 ± 0.075	-0.379 ± 0.4 ± 0.1 ± 0.075
自己評価 4	0.236 ± 0.2 ± 0.1 ± 0.101	0.195 ± 0.2 ± 0.1 ± 0.101	-0.620 ± 0.6 ± 0.1 ± 0.101
自己評価 5a	-0.045 ± 0.0 ± 0.1 ± 0.056	-0.104 ± 0.1 ± 0.1 ± 0.056	-0.386 ± 0.4 ± 0.1 ± 0.056
自己評価 5b	0.056 ± 0.1 ± 0.1 ± 0.065	-0.011 ± 0.0 ± 0.1 ± 0.065	-0.546 ± 0.5 ± 0.1 ± 0.065
自己評価 5c	0.042 ± 0.0 ± 0.1 ± 0.060	0.030 ± 0.0 ± 0.1 ± 0.060	-0.478 ± 0.5 ± 0.1 ± 0.060

最終評価時の患者自己評価 1 のスコアにおいて、1mg 投与群は 0.2mg 投与群及びプラセボ群に比べ有意に優れていた (それぞれ  $p=0.048$ 、 $p<0.001$  ; 施設効果を調整した分散分析による対比検定、以下同)。患者自己評価 2~7 においては、1mg 投与群及び 0.2mg 投与群はプラセボ群に比べ有意に優れていた (いずれも  $p<0.001$ )。

5c

血清中 DHT 濃度について、1mg 投与群、0.2mg 投与群、プラセボ群の順で、投与前値  $50.4 \pm 1.9$ 、 $49.0 \pm 1.7$ 、 $48.1 \pm 1.5$  ng/dL が (平均値  $\pm$  SE)、24 週後に  $12.3 \pm 0.6$ 、 $13.9 \pm 0.5$ 、 $42.9 \pm 1.5$  ng/dL (変化率;  $73.0 \pm 1.6$ 、 $70.0 \pm 1.6$ 、 $9.8 \pm 1.6\%$ )、48 週後に  $13.2 \pm 0.8$ 、 $14.4 \pm 0.7$ 、 $43.5 \pm 1.4$  ng/dL (変化率;  $70.7 \pm 2.1$ 、 $70.0 \pm 2.1$ 、 $9.2 \pm 2.1\%$ ) と減少し、いずれの群について各時点で統計学的に有意に減少した (いずれも  $p < 0.001$ ; 対応のある t 検定)。投与前と投与 48 週後の変化率に関して用量間の比較では、1mg 投与群及び 0.2mg 投与群の変化率はいずれもプラセボ投与群に比べ有意に大きかったが (いずれも  $p < 0.001$ ; 施設効果を調整した分散分析による対比較)、1mg 投与群と 0.2mg 投与群の間には有意差は認められなかった ( $p = 0.815$ )。

安全性について、有害事象 (自他覚所見) は 1mg 投与群で 139 例中 82 例 (59.0%)、0.2mg 投与群で 137 例中 85 例 (62.0%) 及びプラセボ投与群で 138 例中 70 例 (50.7%) に認められたが、群間で発現率に有意差は認められなかった。有害事象による治験薬の休薬または中止は、1mg 投与群 4 例、0.2mg 投与群 1 例、プラセボ投与群 2 例でおこなわれた。このうち 1mg 投与群の 2 例 (射精障害 1 例、精液量減少と勃起機能不全 1 例) は、担当医は継続可能と判断したが、被験者自らの判断で中止された。

有害事象 (本薬での発現率 1%以上)

有害事象	1mg 群 (N=139)	0.2mg 群 (N=137)	プラセボ (N=138)
全体	82(59.0%)	85(62.0%)	70(50.7%)
結膜炎	0(0.0%)	2(1.5%)	0(0.0%)
腹痛 NOS	4(2.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)
上腹部痛	4(2.9%)	0(0.0%)	4(2.9%)
下痢 NOS	6(4.3%)	3(2.2%)	0(0.0%)
歯肉腫脹	2(1.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)
口内炎	0(0.0%)	2(1.5%)	0(0.0%)
歯痛	2(1.4%)	2(1.5%)	0(0.0%)
発熱	2(1.4%)	1(0.7%)	0(0.0%)
季節性アレルギー	0(0.0%)	2(1.5%)	1(0.7%)
毛包炎	3(2.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)
単純ヘルペス	1(0.7%)	2(1.5%)	1(0.7%)
鼻咽頭炎	49(35.3%)	52(38.0%)	46(33.3%)
足部白癬	2(1.4%)	1(0.7%)	0(0.0%)
扁桃炎	2(1.4%)	1(0.7%)	0(0.0%)
齲歯	1(0.7%)	3(2.2%)	0(0.0%)
高脂血症	2(1.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)
背部痛	1(0.7%)	4(2.9%)	0(0.0%)
頭痛	5(3.6%)	8(5.8%)	5(3.6%)
リポドー減退	2(1.4%)	2(1.5%)	3(2.2%)
勃起機能不全 NOS	2(1.4%)	0(0.0%)	1(0.7%)
咽喉頭疼痛	1(0.7%)	3(2.2%)	1(0.7%)
アレルギー性鼻炎 NOS	0(0.0%)	2(1.5%)	0(0.0%)
鼻炎 NOS	1(0.7%)	2(1.5%)	1(0.7%)
接触性皮膚炎	0(0.0%)	2(1.5%)	0(0.0%)
湿疹	1(0.7%)	4(2.9%)	1(0.7%)
発疹 NOS	2(1.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)

皮膚落屑	2(1.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)
蕁麻疹 NOS	2(1.4%)	2(1.5%)	2(1.4%)
臨床検査値異常変動			
ALT 増加	9(6.5%)	6(4.4%)	4(2.9%)
AST 増加	3(2.2%)	6(4.4%)	3(2.2%)
ALP 増加	3(2.2%)	0(0.0%)	2(1.5%)
総コレステロール増加	3(2.2%)	2(1.5%)	1(0.7%)
尿糖陽性	5(3.6%)	6(4.4%)	3(2.2%)
白血球数増加	2(1.4%)	4(2.9%)	3(2.2%)

副作用（自他覚所見）は、1mg 投与群に 7 例（5.0%）10 件、0.2mg 投与群に 2 例（1.5%）、2 件及びプラセボ投与群に 3 例（2.2%）4 件に認められたが、発現率において群間で有意差は認められなかった。

重篤な有害事象は 0.2mg 投与群 2 例（胃ポリープ・十二指腸ポリープ 1 例、過剰投与 1 例）、プラセボ投与群 4 例（過剰投与 2 例、椎間板ヘルニア 2 例）が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係はなしとされた。

#### 副作用（自覚症状・他覚所見）の内訳

用量群	症例*	項目	程度	転帰	因果関係
本薬 1mg	1	高脂血症	中等度	その他	否定できない
	2	下痢	中等度	回復	否定できない
		胃不快感	軽度	回復	否定できない
		熱感	軽度	回復	否定できない
	3	腸内ガス	軽度	その他	たぶんあり
	4	リビドー減退	軽度	回復	たぶんあり
	5	インポテンス	軽度	その他	否定できない
	6	射精障害	軽度	回復	否定できない
7		精液量減少	軽度	回復	たぶんあり
本薬 0.2mg	1	勃起機能不全	軽度	回復	たぶんあり
	2	リビドー減退	軽度	回復	たぶんあり
プラセボ	1	陰茎感覚異常	中等度	その他	否定できない
		リビドー減退	中等度	その他	否定できない
	2	リビドー減退	軽度	回復	あり
	3	リビドー減退	軽度	回復	否定できない

症例\*：副作用が出現した症例に対する便宜上の番号であり、治験における症例番号ではない。

臨床検査値異常変動が臨床検査項目の 1 項目でも認められた症例は、1mg 投与群 139 例に 22 例（15.8%）、0.2mg 投与群 137 例に 17 例（12.4%）及びプラセボ投与群 137 例に 13 例（9.5%）であったが、発現率においては群間で有意差は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動は、1mg 投与群に総コレステロール増加 1 例、ALT（GPT）増加 1 例の計 2 例（1.4%）に認められ、程度はいずれも軽度で特に処置は行なわれなかった。有害事象（自他覚所見）の発現時期、及び臨床検査値異常変動の発現時期について、投与期間の延長による発現件数の増加傾向は認められなかった。

特殊検査として血清中テストステロン、LH、FSH 及び前立腺特異抗原 (PSA) 濃度が測定された。血清中テストステロン濃度は、1mg 投与群、0.2mg 投与群、プラセボ群の順で、投与前値  $419.7 \pm 11.2$ 、 $478.2 \pm 10.6$ 、 $413.6 \pm 9.8$  ng/dL (平均値  $\pm$  SE、以下同) が、48 週後では  $461.9 \pm 11.7$ 、 $478.2 \pm 13.9$ 、 $426.4 \pm 11.0$  ng/dL (変化率;  $18.8 \pm 3.8$ 、 $17.5 \pm 3.7$ 、 $6.1 \pm 3.7\%$  (最小二乗平均値  $\pm$  SE)) と統計学的に有意に上昇した (それぞれ  $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.015$ ; 対応のある t 検定)。用量間の比較では、1mg 投与群及び 0.2mg 投与群の変化率はいずれもプラセボ投与群に比べ有意に大きかったが ( $p = 0.014$  及び  $p = 0.028$ ; 施設効果を調整した分散分析による対比較)、本薬投与群間には有意差は認められなかった ( $p = 0.795$ )。本薬投与によるテストステロンの上昇は、男性におけるテストステロンの基準値内 (270~1070 ng/dL) であったことから、臨床的意味は小さいとされた。

LH の投与前からの変化量は、1mg 投与群のみ、投与前値  $3.9 \pm 0.2$  mIU/mL (平均値  $\pm$  SE) から、投与 48 週後では  $0.3 \pm 0.2$  mIU/mL (最小二乗平均値  $\pm$  SE) と有意に増加したが、LH の基準値 (1.1~8.8 mIU/mL) が広いことから、LH の変動の臨床的意味は小さいと考えられた。

FSH の投与前からの変化量は、0.2mg 投与群のみ、投与前値  $6.0 \pm 0.4$  mIU/mL (平均値  $\pm$  SE) から、投与 48 週後では  $0.2 \pm 0.1$  mIU/mL (最小二乗平均値  $\pm$  SE) と有意に増加したが、FSH の基準値 (1.8~13.6 mIU/mL) が広いことから、FSH の変動の臨床的意味は小さいと考えられた。

血清中 PSA は、投与前値に比し 48 週後では、1mg 投与群で  $25.2 \pm 6.6\%$  (最小二乗平均値  $\pm$  SE)、0.2mg 投与群で  $25.1 \pm 6.5\%$  と、いずれも有意に減少したが ( $p < 0.001$ ; 対応のある t 検定)、1mg 投与群と 0.2mg 投与群との間には有意差は認められなかった ( $p = 0.996$ )。

### (3) 国内臨床薬理試験 (ト-3~5)

#### ① 反復経口投与薬物動態試験 (ト-3)

健康成人男子志願者 24 例を対象に、本薬 0.2mg 及び 1mg (各群 12 例) における薬物動態及び安全性の検討を目的として、20■■年■■月より■■月まで、本薬 17 日間反復経口投与試験が国内 1 施設にて実施された (薬物動態に関してはへ項参照)。

安全性の検討では、自他覚所見の有害事象は 1 例 (1 件) 認められ、0.2mg 群において急性上気道炎が発現した。臨床検査値の異常変動は 2 例 (5 件) 認められ、0.2mg 群の 1 例において ALT (GPT) 増加及び  $\gamma$ -GTP 増加が、1mg 群の 1 例において ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加及び CK (CPK) 増加がみられた。いずれの有害事象においても本薬との因果関係は「たぶんなし」又は「なし」と判定された。

#### ② 最終製剤による食事の影響の検討 (ト-4)

健康成人男子志願者を対象に、本薬 0.2mg 及び 1mg (各群 12 例) における薬物動態に対する食事の影響を最終製剤により検討することを目的として、20■■年■■月より■■月まで、本薬 7 日間反復経口投与による 2×2 期クロスオーバー試験 (7 日間のウォッシュアウト期間を挟んでそれぞれの期間 1 日 1 回 7 日間反復経口投与する) が国内 1 施設にて実施された。なお、食事の影響を検討する規定された期の 7 日目以外は、すべて絶食下にて投与された (薬物動態に関してはへ項参照)。

安全性の検討では、自他覚所見の有害事象は 4 例 (6 件) 認められ、0.2mg 群の 1 例において腹痛及び下痢が、1mg 群の 3 例において胸やけ、頭痛、咽頭痛及び咳嗽がみられた。臨床検査値

の異常変動は2例(3件)認められ、1mg群の2例において $\gamma$ -GTP増加、リンパ球数減少及びトリグリセリド増加がみられた。これらの有害事象のうち副作用と判定された事象は3例(3件)であり、胸やけ、頭痛、咳嗽であった。

### ③ 高齢者における薬物動態試験(ト-5)

高齢者(65~71歳)及び非高齢者(20~60歳)の健康成人男性各12例(合計24例)を対象に、本薬5mgを空腹時単回経口投与した際の高齢者における体内動態を検討することを目的として、19■■年■■月、非高齢者を対照群とした非盲検群間比較試験が国内1施設にて実施された。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(薬物動態に関してはへ項参照)。

安全性については、有害事象(自他覚所見)が、高齢者群で2例3件(胃のむかつき1例、頭痛及び咳1例)、非高齢者群で1例1件(心窩部痛)に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。臨床検査値異常変動において、高齢者群で5例7件(白血球数減少及びLDH上昇1例、総コレステロール上昇及びトリグリセリド上昇1例、総蛋白低下、トリグリセリド上昇、BUN上昇各1例)、非高齢者群で3例3件(白血球数増加2例、トリグリセリド上昇1例)に認められたが変動はわずかで、いずれも本薬と「因果関係なし」と判断された。バイタルサインにも特に問題はなく、安全性に関して群間の違いを示唆する所見は認められなかった。

### (4) 国内長期投与試験-中間報告(ト-6)

本薬長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的として、本試験に先行して行われた国内第II/III相二重盲検比較試験(ト-2)を完遂した男性型脱毛症の男性患者を対象に、20■■年■■月より20■■年■■月現在、国内9施設において継続中の多施設共同オープン試験であり、先行する第II/III相二重盲検比較試験開始後96週時点(長期投与試験移行後48週時点)における中間解析結果をまとめたものである。

先行する第II/III相二重盲検比較試験の開鍵後に、本試験に参加している患者本人に結果(先行する試験で服薬していた薬剤の種類の情報等)を説明した時点、あるいは48週毎に行われていた写真評価実施機関による頭部写真の評価結果を患者本人に説明した時点において、患者より長期投与試験への参加の同意が得られた症例に対し、本薬1mg/日が試験期間を通して投与された。

本試験には374例が組み入れられ、全例が安全性及び有効性の解析対象となった。先行する第II/III相二重盲検比較試験において本薬1mg投与群を1/1mg投与群、本薬0.2mg投与群を0.2/1mg投与群、プラセボ投与群をP/1mg投与群として、投与群別に集計・解析が行われた。

試験期間中の治験薬投与中止例は、1/1mg投与群10/124例(8.1%)、0.2/1mg投与群7/128例(5.5%)、P/1mg投与群10/122例(8.2%)であった。

主要評価項目は安全性の評価で、副作用発現率、有害事象発現率及び臨床検査異常変動発現率とされ、副次評価項目は有効性の評価で、頭頂部及び前頭頂部の写真評価、患者自己評価、主治医判定とされ、先行する第II/III相二重盲検比較試験と同じ方法で行われた。

安全性の評価において、有害事象(自覚症状・他覚所見)の発現率は、1/1mg投与群で45.2% (56/124例)、0.2/1mg投与群で50.0% (64/128例)、P/1mg投与群46.7% (57/122例)、副作用の発現率は、1/1mg投与群1.6% (2/124例)、0.2/1mg投与群0% (0/128例)、P/1mg投与群1.6% (2/122例)であった。

長期試験移行後、臨床検査値異常変動が少なくとも一項目に認められた症例は、1/1mg 投与群 13.7% (17/124 例)、0.2/1mg 投与群 14.1% (18/128 例)、P/1mg 投与群 11.5% (14/122 例) で、これらの結果は、先行する第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験における各投与群の発現率とほぼ同程度であり、長期投与試験移行後に有害事象（自覚症状・他覚所見）、副作用及び臨床検査値異常変動の発現率が上昇する傾向は認められなかった。副作用の内訳は、1/1mg 投与群で発熱 1 例、乳腺症 1 例、P/1mg 投与群で大腸ポリープと胃潰瘍 1 例、貧毛症と尿酸高値 1 例であった。治験薬と因果関係を否定できない臨床検査値異常変動は、P/1mg 投与群における ALT(GPT)上昇の 1 例のみであった。

有効性の評価において、先行する第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験終了時と長期投与試験移行後 48 週時点と比較し、頭頂部写真評価の平均スコアは、1/1mg 投与群で  $0.702 \pm 0.066$  が  $0.933 \pm 0.078$ 、0.2/1mg 投与群で  $0.646 \pm 0.070$  が  $1.185 \pm 0.078$ 、P/1mg 投与群で  $-0.192 \pm 0.046$  が  $0.947 \pm 0.071$  と増加し、いずれの群においても「軽度改善以上」及び「中等度改善以上」と評価された患者の割合が増加した。また、前頭頂部写真の評価でも、同様にいずれの投与群においても増加した。患者自己評価では、1/1mg 投与群で「額の生えぎわの満足度」においてスコアの改善は認められなかったが、他の項目に関してはスコアの上昇が認められた。0.2/1mg 投与群及び P/1mg 投与群では、全項目においてスコアが上昇した。主治医判定は、すべての投与群においてスコアの上昇が認められた。

以上より、本薬 1mg/日投与は、男性型脱毛症に対し、2 年間にわたり安全性と有効性を維持することが確認されたとされた。

## (5) 海外臨床薬理試験（トー参 1<118 試験>、トー参 4<031 試験>、トー参 5<065 試験>）

### ① 健康高齢男性における血清 DHT 濃度変化率の日米比較（118 試験）

本薬の作用機序である血清 DHT 低下作用の日本人と外国人との人種差の検討を目的として、60～75 歳の健康男性を対象に、19■■年■■月から■■月まで、日米同一プロトコールを用いた多施設共同二重盲検比較試験が実施された。本試験は、本薬を BPH 治療薬として開発した際に実施した試験である。

本邦で 30 例、米国で 46 例に、本薬 5mg を 14 日間投与し、投与前後の血清 DHT 濃度の変化率が比較された。投与前の血清 DHT 濃度が、米国と本邦で差が認められたため、投与前の血清 DHT 濃度を共変量として調整した順位値に基づくノンパラメトリック共分散分析を用いて変化率の比較を行ったところ、変化率は本邦で 73.9%、米国で 72.4%と両者に有意な差は認められず ( $p=0.271$ )、本薬 5mg による DHT 低下率は、日本人被験者と米国人被験者で類似していたとされた。

### ② 本薬投与による頭皮中 DHT 濃度の変化（031 試験、065 試験）

男性型脱毛症の頭皮における DHT 濃度に対する本薬の効果を検討することを目的として、植毛を予定する男性型脱毛症患者を対象に、19■■年■■月から 19■■年■■月まで、臨床薬理二重盲検パイロット試験（031 試験）がアメリカとカナダの 2 施設において実施された。

本薬 5mg またはプラセボ（各群 9 例）を 4 週間投与し、初回植毛時（ベースライン）と 4 週後の第 2 回植毛時に、脱毛部位の頭皮を採取した。全対象症例のうち有毛部位の頭皮の採取も可能であった 10 例における脱毛部位と有毛部位の頭皮中 DHT 濃度の比較では、ベースラインの頭皮 DHT 濃度（平均値±SE [ng/g tissue]）は、脱毛部位  $2.14 \pm 0.36$ 、有毛部位  $1.22 \pm 0.19$  で、脱毛部位での DHT 濃度が有毛部位に比べて有意に高値を示した ( $p=0.002$  : Wilcoxon 順位和検

定)。

脱毛部頭皮中 DHT 濃度の本薬投与群とプラセボ投与群の比較では、本薬群ではベースライン  $1.86 \pm 0.31$  が 4 週後  $1.05 \pm 0.11$  と  $34.13 \pm 9.92\%$  減少したのに対し、プラセボ群ではベースライン  $2.20 \pm 0.39$  が 4 週後  $2.36 \pm 0.40$  で  $12.64 \pm 7.64\%$  増加し、両群間で有意差が認められた ( $p = 0.002$  : Wilcoxon 順位和検定)。

同様の目的で、19■■年■■月から 19■■年■■月まで、臨床薬理二重盲検パイロット試験 (065 試験) がアメリカ及びカナダにおいて実施された。プラセボ及び本薬 0.01、0.05、0.2、1、5mg/日を 6 週間投与し、患者の頭皮及び血清 DHT 濃度が測定された。

頭皮中 DHT 濃度の変化率は、プラセボ投与群 (58 例)  $-4.19 \pm 54.90\%$ 、本薬 0.01mg 投与群 (31 例)  $-17.93 \pm 38.32\%$ 、本薬 0.05mg 投与群 (30 例)  $-55.90 \pm 22.22\%$ 、本薬 0.2mg 投与群 (34 例)  $-53.95 \pm 25.07\%$ 、本薬 1mg 投与群 (33 例)  $-57.56 \pm 24.29\%$ 、本薬 5mg 投与群 (35 例)  $-65.24 \pm 18.70\%$  であった。

血清 DHT 濃度の変化率は、プラセボ投与群 (60 例)  $9.64 \pm 54.40\%$ 、本薬 0.01mg 投与群 (34 例)  $3.42 \pm 32.90\%$ 、本薬 0.05mg 投与群 (32 例)  $-46.55 \pm 15.89\%$ 、本薬 0.2mg 投与群 (34 例)  $-67.16 \pm 10.94\%$ 、本薬 1mg 投与群 (37 例)  $-70.68 \pm 7.96\%$ 、本薬 5mg 投与群 (35 例)  $-69.67 \pm 16.77\%$  であった。

本薬 6 週間の治療を受けた男性型脱毛症の男性の頭皮及び血清 DHT 濃度は、有意な用量反応性を示し (プラセボ群と 0.01mg 群間以外、いずれも  $p < 0.001$  : Tukey 法による多重性を考慮した Step-down 閉手順による傾向性検定)、0.2mg に比べ 5mg 投与で、頭皮中及び血清 DHT 濃度のより大きな低下が観察されたことから、0.2~5mg/日の用量で以降の臨床試験を実施することが妥当であると判断された。

(6) 海外における安全性に関するデータ (ト一参 6<047 試験>、ト一参 7<081 試験>、ト一参 8<087 試験>、ト一参 9<089 試験>、ト一参 10<092 試験>、ト一参 15<094 試験>、ト一参 16<111 試験>)

本薬の安全性を評価することを目的として、若年男性を対象に、19■■年■■月から 19■■年■■月まで、プラセボ対照二重盲検無作為化試験 (094 試験) がアメリカにおいて実施された。19~41 歳の健康男性被験者 181 例に対して、本薬 1mg/日またはプラセボを 48 週間投与し、その後 60 週間追跡調査を行い、若年男性被験者における本薬の前立腺体積に及ぼす影響と安全性及び忍容性を評価することを主目的とし、副次的に、PSA、精液産生、性機能、骨代謝及び血清脂質に及ぼす影響が検討された。

前立腺容積及び血清 PSA 濃度は、48 週後に本薬群で有意に減少したが、60 週間休薬後には差は認められなくなった。精液産生、性機能、骨代謝及び血清脂質に及ぼす影響は、認められなかった。

血清 PSA 濃度に対する影響は、前立腺疾患を合併しない男性型脱毛症の 40~60 歳男性に対し、本薬 1mg を 48 週間投与するプラセボ対照二重盲検試験 (111 試験) においても検討された。PSA 濃度が 4.0ng/mL 未満の男性型脱毛症患者を対象とし、48 週間投与後の PSA 変化率の中央値は 1mg 投与群で  $-42\%$ 、プラセボ投与群で  $0\%$ 、PSA 累積濃度曲線は、投与前の曲線と 48 週間投与後の PSA 濃度を 2 倍して作成した曲線が良く類似していたことより、本薬投与患者の PSA 値を



前立腺癌検出に利用する場合、2倍して正常範囲と比較することが推奨された。

094 試験において、血清プロラクチン濃度及び血清エストラジオール濃度についても、検討された。エストラジオール濃度は48週投与後1mg投与群でベースラインの値より有意に増加したが、プラセボ群との差は僅かであった。1mg投与群において、血清プロラクチン濃度には有意な変化は認められなかった。

第Ⅱ相臨床試験として、男性型脱毛症を有する男性を対象とした本薬5mg/日またはプラセボ12カ月投与の二重盲検比較試験(047試験)及び用量探索試験として本薬0.01、0.2、1mg/日またはプラセボ6カ月投与の二重盲検比較試験(081試験)が実施された。081試験では、6カ月間の用量探索試験終了時に試験継続の同意が得られた患者は、更に6カ月の間の二重盲検延長試験に組み入れられた。

047試験における治験薬投与12カ月後における有害事象の発現率は、本薬5mg投与群63.1%(70/111例)、プラセボ投与群56.9%(66/116例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬5mg投与群8.1%(9/111例)、プラセボ群8.6%(10/116例)、性関連有害事象は、本薬5mg投与群5.4%(6/111例)、プラセボ群6.9%(8/116例)で、両群の有害事象発現率はほぼ同じであった。

081試験における治験薬投与6カ月後における有害事象の発現率は、本薬1mg投与群43.6%(51/117例)、本薬0.2mg投与群46.1%(53/115例)、0.01mg投与群41.9%(49/117例)、プラセボ群40.2%(47/117例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬1mg投与群6.8%(8/117例)、0.2mg投与群7.8%(9/115例)、0.01mg投与群5.1%(6/117例)、プラセボ投与群5.1%(6/117例)、性関連有害事象は、本薬1mg投与群4.3%(5/117例)、本薬0.2mg投与群6.1%(7/115例)、本薬0.01mg投与群2.6%(3/117例)、プラセボ投与群2.6%(3/117例)で、有害事象の発現は投与量に依存しないと考えられた。

また、第Ⅲ相試験(087試験、089試験、092試験)において、本薬投与によるテストステロン、LH、FSHに及ぼす影響が検討された。本薬1mg/日12カ月投与後、血清DHT値は著明に低下し、血清テストステロン値は僅かに上昇したが、血清LH及びFSH濃度には影響を与えなかった。

各試験における1年間投与での有害事象の発現率は以下に示す表の通りであった。

087試験において発現率が1%以上で因果関係の否定できない有害事象は、リビドー減退(1mg投与群1.5%、プラセボ投与群1.3%)、体毛増加(1mg投与群1.3%、プラセボ投与群1.1%)、射精障害(1mg投与群2.1%、プラセボ投与群1.3%)及び勃起機能不全(1mg投与群1.7%、プラセボ投与群1.1%)であった。

089試験において発現率が1%以上で因果関係の否定できない有害事象は、リビドー減退(1mg投与群2.6%、プラセボ投与群1.3%)、勃起機能不全(1mg投与群1.0%、プラセボ投与群0.6%)、体重増加(1mg投与群1.9%、プラセボ投与群1.6%)、白血球数増加(1mg投与群1.0%、プラセボ投与群0.3%)、ALT増加(1mg投与群3.1%、プラセボ投与群1.7%)及びAST増加(1mg投与群2.1%、プラセボ投与群1.4%)であった。

092試験において発現率が1%以上で因果関係の否定できない有害事象は、リビドー減退(1mg投与群1.2%、プラセボ投与群1.3%)、ALT増加(1mg投与群1.9%、プラセボ投与群0.7%)及びAST増加(1mg投与群0.6%、プラセボ投与群1.3%)であった。

有害事象発現例数 (%)

	087 試験		089 試験		092 試験	
	本薬 1mg	プラセボ	本薬 1mg	プラセボ	本薬 1mg	プラセボ
例数	472	462	308	312	166	160
有害事象	308 (64.4%)	288 (62.3%)	185 (60.1%)	178 (57.1%)	103 (62.0%)	94 (58.7%)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	34 (7.2%)	28 (6.1%)	32 (10.4%)	27 (8.7%)	7 (4.2%)	10 (6.3%)
性関連の有害事象	24 (5.1%)	14 (3.0%)	13 (4.2%)	6 (1.9%)	3 (1.8%)	3 (1.9%)
治験薬との因果関係が否定できない性関連の有害事象	21 (4.5%)	12 (2.6%)	12 (3.9%)	5 (1.6%)	3 (1.8%)	3 (1.9%)
重篤な有害事象	5 (1.1%)	7 (1.5%)	9 (2.9%)	10 (3.2%)	3 (1.8%)	3 (1.9%)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
例数	439	426	294	297	156	150
臨床検査値異常変動	21 (4.8%)	17 (4.0%)	33 (11.2%)	30 (10.1%)	6 (3.8%)	6 (4.0%)
治験薬との因果関係の否定できない臨床検査値異常変動	3 (0.7%)	2 (0.5%)	17 (5.8%)	17 (5.7%)	3 (1.9%)	2 (1.3%)

## 2. 機構における審査の概略

### 1) 有効性評価の妥当性について

#### (1) データパッケージについて

機構は、本申請の有効性及び安全性も含めた資料構成について、有効性の再現性の担保も含め評価資料として国内第Ⅱ/Ⅲ相試験のみで差し支えないとした根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。当初、本邦でプラセボ及び実薬 2 用量の 3 群による 6 カ月間投与の用量設定試験をブリッジング試験と位置付けて実施し、海外臨床試験成績を外挿することを検討した。ブリッジング試験では海外及び本邦の比較する試験における主要評価項目は同一であることが望ましいことから、国内試験における毛髪数評価について検討したところ、毛髪数評価のためには刺青を施す必要があり、被験者に精神的苦痛を与えること及び毛髪数を測定した後に行われる副次評価項目とする写真判定にも影響を与えると考えたことから、ブリッジングを考慮せず、本邦独自のコンプライトクリニカルデータパッケージを作成することとした。即ち、用量設定と有効性及び安全性の検証を兼ねた 1 年間投与による第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（プラセボ、本薬 0.2mg/日及び 1mg/日、各群 100 例）、想定臨床用量（0.2mg、1mg）における薬物動態試験及び食事の影響を検討した薬物動態試験を実施し、さらに、写真評価、患者の自己評価及

び主治医判定によって本薬の有効性を検証できると考えたことから、海外での毛髪数評価の成績は、参考資料として提出することとした。

また、既承認医薬品である██████<sup>®</sup> (塩化カルプロニウム製剤) が、男性型脱毛症 (MPHL) の適応症を取得しているが、MPHL を対象とした臨床試験成績がなく、また発売後も MPHL における使用成績が公表されていないこと、円形脱毛症などには使用されるが、MPHL に対する処方実績がほとんどないこと、1%塩化カルプロニウム (██████<sup>®</sup>、一般用医薬品) と 1%ミノキシジル (██████<sup>®</sup>、一般用医薬品) との比較試験において、1%塩化カルプロニウムの有効性が有意に下回る結果であったこと (西日本皮膚 54:1009-1024,1992)、██████ は海外で承認されていないことなどから、標準治療薬としては位置づけられていないと考え、更なる比較試験の実施は必要ないと考えた。

塩化カルプロニウム製剤 (医療用医薬品)

機構は、本邦にて行われた第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験における主要評価項目が、頭頂部写真判定により行われていることから、有効性評価の客観性が十分確保されていないこと、また、盲検下で実施された国内試験が 1 試験のみであるため国内臨床試験成績の再現性が確認できないことから、提示されたデータパッケージでの申請効能に対する評価については限度があり、十分であるとは考えられない。また、申請者の主張した本邦における毛髪数計測の実施困難性については、本邦でも他の一般用医薬品において、有効性の評価のために毛髪数の計測を、刺青を施さず、写真判定に影響を与えることなく行っており、本薬の有効性の評価においても毛髪数の計測は可能な状況であったと考える。

しかし、その後の審査において、効能・効果が「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」から「男性の男性型脱毛症における進行遅延」へ変更された。変更の妥当性については後述するが、変更後の効能・効果であれば、提出されたデータパッケージにおいて国内での毛髪数評価を必要としなくても、写真判定及び患者の自己評価並びに海外臨床試験における写真判定の評価を参考とすることにより評価できると判断した (「(4) 効能・効果について」参照)。

## (2) 評価項目間の関係について

機構は、国内試験において毛髪数が計測されていないことから、主観的な写真判定と客観的な毛髪数の両者の間の関係について説明を求めた。申請者は以下のように説明した。

海外で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験 (ト一参 8<087 試験>、ト一参 9<089 試験>) において、主要評価項目の「毛髪数」と副次評価項目である「写真評価」との相関について検討した結果、投与 1 年後における相関係数 (Pearson の積率相関係数) は、本薬 1mg 群 (N=595) で  $r=0.23$ 、プラセボ群 (N=591) では  $r=0.14$ 、2 群を併合した場合 (N=1186) は  $r=0.40$ 、投与 2 年後では、本薬 1mg 群 (N=412) で  $r=0.31$ 、プラセボ群 (N=44) で  $r=0.32$ 、2 群を併合した場合 (N=456) は  $r=0.42$  で、毛髪数計測結果と写真評価結果の間に正の相関関係が認められた。また、投与 1 年後と投与 2 年後の本薬群、プラセボ群、2 群併合した場合の散布図上、はずれ値は存在しなかった。

さらに、海外と国内の写真評価の結果の再現性を示すため、本薬 1mg、0.2mg 及びプラセボを用いた本邦の第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験 (ト一2) 及び本薬 1mg、0.2mg、0.01mg を用いた海外用量検索試験 (ト一参 7<081 試験>) における、頭頂部写真評価の結果を比較した結果 (海外で用いた 0.01mg 群は国内試験のプラセボ群に相当するとされた)、両試験の写真評価結果は良

好な一致を示したと考えられる。

以上より、海外臨床試験の主要評価項目（毛髪数）と国内臨床試験の主要評価項目（写真評価）との間には、相関性が認められると考える。

機構は、海外試験における写真判定と毛髪数の相関係数が 0.2～0.4 程度であることから、写真判定の結果から毛髪本数を十分に説明することは困難であり、この結果のみを以って評価項目間の相関を説明する根拠は乏しいと考える。したがって、申請時の効能・効果における「発毛」については、提出された評価資料では十分に評価・検討されていないと考える。

また、本邦における臨床試験の成績と参考資料である海外における臨床試験の成績とを比較して、有効性の再現性があったと説明することは妥当でないと考え、有効性の再現性について、再度申請者に回答を求めた。

申請者は、本邦で現在進行中の長期投与試験において、比較試験のプラセボ投与群で長期投与試験に組み入れられた症例群の長期投与試験での 24 週終了時及び 48 週終了時の頭頂部及び前頭頂部写真評価の結果を、比較試験における本薬 1mg 投与群の 24 週終了時及び 48 週終了時における評価結果と比較すると、有効性がほぼ同程度認められたことより、異なる患者母集団において、本薬 1mg を 48 週投与後の頭部写真で、有効性の再現性が認められたと回答した。

機構は、本申請がブリッジングを考慮した申請ではなく、あくまで海外試験成績は参考資料であるという位置付けであり、国内外における民族要因の影響についても検討されていない状況であることから、結果論的に国内外で同程度の成績であったとする申請者の考察については了承しかねる。さらに、長期投与試験はオープン試験で行われており、有効性の再現性については示唆されるものの、再現性の確認については不十分であると考ええる。

### (3) 有効性について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の主要評価項目である写真判定において、プラセボと比較して有意差は認められるものの、平均値では「軽度改善」に達せず、プラセボにおいては「軽度進行」程度と、さほど悪化はしていない。本剤の有効性は臨床上意味のあるレベルであるのか、また中等度改善以上 10%をどう評価したのか、さらに本試験における盲検性の保証について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。頭部写真の評価方法は、治験薬投与前から投与後の変化を盲検下で第三者機関（米国）の 3 名の熟練した皮膚科医師により新たに設定した 7 段階で評価された。この評価方法において、1 ポイントの改善、進行をそれぞれ「軽度改善」「軽度進行」と呼んでいるが、1 ポイントの変化は明瞭に変化が確認できる変化であり、1 ポイントのハードルが高いため、「不変」と判定された中でも、改善傾向の認められるケースが少なくない。また、本来薬剤の効果はプラセボとの差によって精確に示されるものであるが、プラセボ群では脱毛が進行するので、実薬によってわずかでも改善することとの差は大きく、臨床的には大きな意味があるものとする。本邦で実施された臨床試験での主要評価項目（頭頂部写真に基づく最終評価）において、48 週間投与の最終評価時に 1 ポイント以上の改善と判定されたのは、本薬 1mg 群で 58.3% (77/132 例) であり、そのうち 10% 余りのケースでは 2 ポイント以上の改善効果が認められた。一方、プラセボ群では 5.9% (8/135 例) が「軽度改善」と判定され、逆に 22.2% (30/135 例) で脱毛が進行したことは、本剤の高い有効性を示すものとする。また、本試験において、第三者機関により治験薬が割り付けられたこと、製剤試験実施機関において、治験薬の識別不能性が確認されたこと、DHT を含むホルモンの測定データは、開鍵まで開示しなかったこと、写

真評価は最終登録患者の 48 週時来院後に実施されたため、写真評価の結果が他の有効性評価に影響する可能性はなかったこと、写真評価も盲検下で行われており、他の評価が影響することはなかったことから、盲検性は保証されていると説明した。

機構は、本邦で実施した第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（ト-2）で、本薬の有効性を評価した「写真判定」、「患者自己評価」、「主治医判定」は全て定量性の乏しい主観的な評価であることから、精度及び感度の低い評価であることは否めず、「軽度改善」の臨床的な意義については、本薬の効果・効能（進行遅延）とあわせて専門協議で議論したいと考える。

#### (4) 効能・効果について

機構は、上記の検討の結果、提出されたデータパッケージから本薬の効能・効果のうち「発毛、育毛及び脱毛（抜け毛）防止」については評価・検証されなかったと判断し、効能・効果の再考を申請者に求めた。

これに対し、申請者は、本薬の効能・効果を以下のように変更すると回答した。

##### 【効能・効果】

（変更前）「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」

（変更後）「男性の男性型脱毛症における脱毛（抜け毛）の進行予防」

機構は、提出された資料では「脱毛（抜け毛）の進行予防」についても検証されておらず、効能・効果として「男性の男性型脱毛症における進行遅延」が適切と考え、再度申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように改めると回答した。

##### 【効能・効果】

（変更前）「男性の男性型脱毛症における脱毛（抜け毛）の進行予防」

（変更後）「男性の男性型脱毛症における進行遅延」

機構は、提出された資料から、改められた効能・効果については妥当であると考え。一方、男性型脱毛症を対象とする医薬品は医療用医薬品及び一般用医薬品の両方に存在し、近年では一般用医薬品として承認されているが、本薬は催奇形性を有し投与対象が適切に選択される必要性があることから、医療用医薬品の範疇に入るものである。このことを考慮すると、近年一般用医薬品として承認されている類薬と少なくとも同程度の評価方法及び効能・効果（「発毛、育毛及び脱毛（抜け毛）防止」）である必要がないか疑問が残るところである。男性型脱毛症に対して「進行遅延」との効能を認めることの臨床的意義については、専門協議において議論したいと考える。

#### 2) 臨床的位置付けに関して

機構は、本薬の適応となる患者層を明確にし、本薬の医療上の位置付けを示すために、以下の項目について、申請者に説明を求めた。

##### (1) 治療が必要な病気としての男性型脱毛症の定義について

申請者は以下のように説明した。

男性型脱毛症は遺伝的素因及びホルモンの作用によって進行する。男性型脱毛症は、両側頭部と前頭部/中央頭皮部での生えぎわの後退及び頭頂部の毛髪が薄くなるという特徴的なパターンを示す。男性型脱毛症の素因を持った男性においては、少年期は低レベルにあった血清アンドロ

ゲン値が思春期以降に上昇するのに伴って発症する。初期の変化は通常は両側頭部での毛髪後退であるが、この現象はそれ以上進行しない男性も含め、性的に成熟した白人男性の96%で認められる。遺伝的素因を有する男性での脱毛は進行性であり、時間の経過とともに硬毛は次第に細く色素の少ない軟毛に変化する。

男性型脱毛症を有する患者は自身の容姿や魅力について否定的な印象を抱くことが多い。また、第三者からしばしば、実年齢以上に高齢とみなされ、好感度に劣り、身体的・精神的活動性の面においても否定的に受け取られやすい。この意味で本人にとって好ましくない状況であり、大きなストレスあるいは深刻な悩みとなる。したがって、男性型脱毛症の有効治療は、患者側にとって極めて強い要望となっており、海外の規制当局及び臨床医は、男性型脱毛症を、人によっては治療を要する疾患とみなしてきた。ミノキシジル外用剤は、国によって処方薬であったり、一般用医薬品であったりするが、世界各国で承認されている。一方、本薬は2004年5月現在63カ国において男性型脱毛症治療のための処方薬として承認されており、本症に対する適切な治療手段として認知されている。

## (2) 疾患の重症度あるいは進行度から本薬の適応について

申請者は以下のように説明した。

本邦で実施された第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験（ト-2）では、Modified Norwood-Hamilton 分類による頭頂部脱毛タイプ（Ⅱvertex、Ⅲvertex、Ⅳ及びⅤ）の男性型脱毛症患者を対象とし、いずれの進行度の男性型脱毛症においても本薬の有効性（主要評価：写真判定）を確認した。海外においては、頭頂部脱毛タイプの男性だけでなく、前額部/前中央頭部の脱毛（Modified Norwood-Hamilton 分類のⅡ、Ⅱa 及びⅢ）にも有効であることが、前頭部脱毛を対象とする二重盲検比較試験（ト-参 10<092 試験>）で示されている。更に、米国メルク社は現在、脱毛がさらに進行した男性において（Modified Norwood-Hamilton 分類のⅢa、Ⅳa、Ⅴa、Ⅵ及びⅦ）、本薬の有効性評価試験を実施している。

## (3) 20歳未満及び高齢者での本薬の使用の必要性について

機構は、20歳未満の症例及び高齢者のサブグループについて有効性と安全性の比較を行うように求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦で実施した男性型脱毛症に対する臨床試験では、組み入れ基準を20～50歳の男性とし、20歳未満の症例は対象としなかった。海外の臨床試験では18～41歳の男性を対象に実施され、20歳未満の患者は少数であったものの、20歳以上の男性との間において、本薬1mg群の有効性及び安全性プロファイルに同様の傾向がみられた。高年齢層の患者に関しては、海外で<sup>41</sup>/~~40~~～60歳の男性を対象とした試験があり、<sup>41</sup>/~~40~~～50歳の男性に比べ、<sup>51</sup>/~~50~~～60歳の男性における有効性はわずかに低かった（Eur J Dermatol 13:150-160,2003）。この試験における有害事象プロファイルは、若年男性で実施した試験のものと質的に類似していたが、この年齢層における性関連有害事象の発現率に関しては、本薬群及びプラセボ群のいずれにおいても、若年男性での発現率をわずかに上回った。一般的に、男性型脱毛症の日本人男性における脱毛の程度は、非日本人と比べ同年齢では軽度であるが、日本人の場合、高齢でも脱毛が進行する患者がいると考えられることから、男性型脱毛症で悩む50歳を超える成人患者においても、本薬を有効かつ安全に服用することが可能であり、本薬を処方する上で患者の年齢範囲を限定す

る必要性はないと考える。

男性型脱毛症の発症年齢及び脱毛の速度には個人差があり 20 歳未満で発症する例もみられ、一般に若年者ほど症状の進行に伴う精神的苦痛は強いと考えられる。しかし、本薬がテストステロンから DHT への変換する酵素を阻害する薬物であることから、思春期の青少年への本薬の適用は健全な成長に影響を及ぼす恐れが払拭されていないため、思春期の青少年に本薬を使用することは適当ではないと考える。また、国内臨床試験では 20 歳までの安全性しか確認されていないことから、わが国においては本薬の適用年齢を 20 歳以上とするのが適当であると考えられる。さらに、高齢者については、治療の必要度も個人によって異なると思われるが、本薬の有効性が高齢者でも認められており、かつ安全性がこの年齢層で確立していると考えられる。

#### (4) 一般用医薬品であるミノキシジル外用剤が使用可能な状況での本薬の必要性及び位置付けについて

申請者は以下のように説明した。

本薬は男性型脱毛症の病態生理に基づいて、その原因治療を目的とした最初の薬物である。男性ホルモンである DHT は、頭頂部の脱毛を促進するが、本薬はテストステロンから DHT への還元反応を触媒する  $5\alpha R2$  を阻害することにより、頭皮中の毛包部分の DHT 濃度を低下させると考えられる。一方、毛髪成長促進に対するミノキシジルの作用機序は、血管拡張作用及び毛髪マトリックス細胞に対する直接作用によるものと推測されているが、まだ完全には解明されていない。海外において本薬とミノキシジルを直接比較した 2 つの報告 (J Dermatol 29:489-498, 2002, Int J Cosmetic Sci 24: 17-23, 2002) があり、いずれにおいても本薬がミノキシジルよりも有効であることが示されている。そのうえ、ミノキシジルは一般用医薬品であるということから、患者は医療用医薬品よりも一般に入手し易いが、「ミノキシジルは 1 日 2 回適用しなければならない」、「毛髪が油っぽくなるため、患者は外出時にミノキシジルの使用を控えなければならないことがある」、「ミノキシジル適用後、一定時間シャワーを浴びたり入浴したりすることができない」、「ミノキシジルは頭皮のかゆみという副作用をもたらす可能性がある」などの不便さがあり、高い有効性と 1 日 1 回の内服でよい服薬遵守が容易な本薬は、男性型脱毛症治療の第一選択薬として使用されるべきであると考えられる。

機構は、本薬とミノキシジル外用剤とを併用する可能性及び安全性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬とミノキシジルの併用は、両者が異なる作用機序を持つことから、男性型脱毛症で特に安全性の懸念を増すことなく併用効果をもたらす可能性がある。ミノキシジルは局所の適用個所にのみ有効であるが、本薬は全身を介して作用するので、ミノキシジルを使用している患者に併用した場合、頭部毛髪に広く併用効果をもたらすと考えられる。併用効果の可能性については動物実験と小規模の臨床試験から知見が得られている。ベニガオザルは男性型脱毛症の標準モデルとして使われるが、本薬とミノキシジル外用剤の併用は、どちらか一方を用いた場合に比べて更に毛髪重量を増加させた (J Clin Endocrinol Metab 74: 345-350, 1992)。また、本薬とミノキシジルの無作為オープン比較臨床試験において、本薬 1 日 1 回 1mg 服用と 2%ミノキシジル 1 日 2 回塗布の併用で毛髪の成長は大きく改善したと報告された。以上、動物実験並びに臨床データから、本薬とミノキシジル局所適用の併用で治療効果は増強されることが示唆されている。

(5) 医療機関における本疾患の患者数及び治療の現状について

申請者は以下のように説明した。

本薬の適応となる患者は、主に皮膚科に受診する男性型脱毛症の患者であるが、本疾患に対して有効な医療用医薬品が無いことから、医療機関ではこれまで男性型脱毛症の治療に積極的に取り組んではいない。このため、男性型脱毛症の患者数は500～1600万人との報告もあるが、実際にこれを治療する目的で医療機関を受診する患者数は少ない。

現在のところ、男性型(壮年性)脱毛症の適応を有するのは、XXXXXXXXXXのみである。外部調査会社に委託して行ったXXXXXXXXXXの処方実態の調査結果(調査対象期間2カ月、男女合計処方症例 n=1,771)では、「円形脱毛症」が66.0%、「壮年性(男性型)脱毛症」は6.2%などであり、主として円形脱毛症の治療に使用された。また、男性症例のみ(n=786)の統計では、男性型脱毛症に処方された例数は、全体の約11%(87例)であり、これらの患者の年齢層では、20歳代4例、30歳代18例、40歳代26例、50歳代27例、60歳代9例、70歳以上3例と、20～50歳代までの患者が9割近くを占めた。また、本薬の臨床試験に参画した治験施設に問い合わせを行なったところ、男性型脱毛症の重症度については、軽症から中等症の患者が主に来院し、重症の患者は少数とのことであった。

実態としては、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(XXXXXXXXXX等)や医薬部外品の育毛剤等を使用しているものと考えられる。また、一部は個人輸入によって未承認の医薬品(2%や5%のミノキシジル外用剤、プロペシア®等)を使用したり、植毛や頭皮縫縮術などの外科的療法を受ける人、あるいは、編込み、義髪(かつら)、ヘアピースなどの人工的な手段によって外見を整える人がいるものと推測される。

塩化カルプロニウム製剤(医療用医薬品)

塩化カルプロニウム製剤(医療用医薬品)

1%ミノキシジル、1%塩化カルプロニウム

(6) 海外と本邦との間で疾患の重症度の違いについて

申請者は以下のように説明した。

国内において、治療目的で医療機関を受診する男性型脱毛症患者が少ないため、脱毛症の疫学調査に関するデータは多くない。日本人は白人に比べ同年代での発症頻度が低く、重度の脱毛症患者の占める割合が少ないとする疫学報告があり、また、選択基準及び除外基準が同一の本薬の臨床試験に参加した日本人及び非日本人患者の、重症度分布を比較すると、本邦での臨床試験に比べ海外での臨床試験の方が、脱毛の進行した患者の割合が若干高かった。

機構は、以上の回答を概ね了承したが、本邦の第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験(ト-2)の対象となった症例以外の男性型脱毛症における本薬の有効性は証明されておらず、本薬の投与対象は、有効性が確認された脱毛パターン及び年齢層の患者であると考え。したがって、Modified Norwood-Hamilton分類による頭頂部脱毛タイプ(Ⅱvertex、Ⅲvertex、Ⅳ及びⅤ)の男性型脱毛症患者に適応を限定する必要があると考える。さらに、試験における組み入れの年齢基準が20～50歳の男性であったこと、海外でも60歳の男性までしか組み入れた試験が存在しないことより、20歳未満の症例と高齢者に対する本薬の適応についても制限が必要と考える。

3) 本薬投与継続の判断について

機構は、本薬の使用継続の可否を判断するための項目、根拠について説明を求めた。