

申請者は、以下のように回答した。医師は投薬開始時と比較し、脱毛進行の予防効果、発毛、育毛効果及び有害事象の有無により本薬の使用継続の可否を判断するが、治療の目的はあくまでも患者の外観の改善であるため、本薬の有効性が十分かどうかについては患者自身による直接評価の占める割合が大きい。患者は脱毛の進行予防や毛髪の再生についてそれぞれ期待を持っており、治療効果への期待は患者個人ごとに、また、現在の髪の毛の状態に対する不満の程度により異なる。患者は効果に満足できなければ何時でも自らの判断で服用を中止することができる。

また、本薬の有効性は、ほとんどの患者で投与開始から6カ月以内に認められるため、医師はこの時期までに実際に見られている治療効果と患者自身の抱く期待度について患者とよく話し合い、本薬を継続投与するか中止するかを判断し助言する。

機構はさらに、有害事象発現時の使用継続の判断はどのように説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。客観的な所見を伴う有害事象が発現した場合は医師により薬剤使用継続の可否が判断されるべきであるが、本薬による有害事象の大部分は患者本人の自覚症状に基づくものである。海外における第Ⅲ相プラセボ対照比較試験（トー参 8<087 試験>、9<089 試験>、10<092 試験>）では、投与開始後1年間における副作用の発現頻度は、本薬群 945 例で7.7%、プラセボ群 934 例で7.0%と同様であった。最も発現頻度の高かったのは、リビドー減退（本薬群で1.8%、プラセボ群で1.3%）、勃起機能不全（本薬群で1.3%、プラセボ群で0.7%）及び射精障害（本薬群1.2%、プラセボ群0.7%）であった。比較的軽微な性関連副作用が発現したときは、治療の継続、中止にかかわらず症状が消失することが多いが、本薬の使用継続の判断は、最終的には該当する有害事象の内容と重症度、及び個々の患者の利益とリスクを考慮して医師と患者の話し合いで決めるべきである。

さらに機構は、無効例ではどのタイミングでどのような根拠から使用中止を判断するのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。脱毛進行の予防効果や発毛・育毛効果がなければ投与を中止することになるが、その根拠は患者自身の評価に基づく部分が多い。治療の有効性に対する期待は患者により異なり、また、中止の理由も同様に異なる。例えば、患者によっては毛髪再生が少なくても脱毛の進行が遅くなれば満足し、他の患者は毛髪再生に大きく期待する。すなわち、中止の理由の少なくとも一部は患者個人のそれぞれ異なる期待度に基づくものと考えられる。

本薬の効果はほとんどの患者で6カ月以内にみられるので、この時点で、患者の期待する効果が得られたかどうか医師と患者で話し合い、本薬の効果が得られている場合、あるいは投与を中止すべき明確な根拠がない場合には、患者の要望があれば投与を継続してよいが、その後は無意味な投与の継続を避けるため、担当医が定期的に診察し本薬の効果と投与期間について評価すべきであると考えられる。

機構は、無効例において投与中止後に病態が悪化、進行する可能性がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。男性型脱毛症は進行性の疾患であり、本薬に無効な患者では投与の継続、中止にかかわらず同様の経過で脱毛が進行するものと考えられる。有効性が認められないとして治療を中止した患者の中止後の影響に関する臨床試験データはないが、本薬に無効な患者が投与中止により病態の進行速度がさらに速くなる科学的根拠はない。

本薬による治療を盲検下で中止した際の影響については、海外長期投与試験（トー参 11<087 延長試験、089 延長試験>）でデータが得られており、本薬 1mg を 12 カ月間投与された後、プラセボ投与に切り替えた結果、毛髪数は 12 カ月以内に本薬投与前のレベルに戻り、治療効果を

維持するためには、本薬投与の継続が必要であることが示された。また、プラセボを 24 カ月間継続的に投与された群では、試験開始前のレベルからさらに脱毛が進行しており、少なくとも本薬の投与が一時的には病態の進行を遅延させたことが確認された。

本薬の作用機序が、男性型脱毛症の主要な原因である DHT 濃度を低下させることによることから、本薬を中止した場合には頭皮中の DHT 濃度が投与前の値に戻り、アンドロゲン依存性の脱毛プロセスが元に戻ることが予想される。すなわち投与中止後の変化は、治療効果がなくなり治療前の病態に戻ることであり、投与前と比べて、病態が更に悪化、進行することではないと考える。

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験において、投与 24 週時の評価が不変、軽度進行、中等度進行、著明進行の症例について、投与 48 週後の推移を示し、効果が認められなかった場合には本薬の服用を中止する必要があるか申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験のうち 1mg 投与群について、投与 24 週時の頭頂部写真評価 127 例（欠測値を除いた解析対象例数）のうち軽度進行、中等度進行、著明進行と評価された症例はなく、不変が 66 例であった。このうち、48 週時の頭頂部写真評価において軽度進行 2 例、不変 39 例、軽度改善 25 例であった。投与開始時の頭髪の状態を維持し、病態の進行を防ぐことも本剤の効果であると考えられる。

機構は、本薬の有効性の評価は、患者自身による直接評価の占める割合が大きく、医師による有効性の評価は、臨床試験で行われたような写真評価を行うことも困難であり、患者の直接評価に強く影響されるという申請者の見解はやむを得ないものと考えられる。したがって、有効性が認められない場合の中止基準を設定することは困難であるが、本薬の有効性は、国内Ⅱ/Ⅲ相試験において、ほとんどの患者で投与開始から 6 カ月以内に認められていたため、6 カ月服薬しても効果が得られなかった場合、それ以上継続しても効果は得られにくいことを、本薬処方時に患者に十分注意喚起する必要があると考える。注意喚起の具体的内容及びその方策については、専門協議で議論したい。

#### 4) 本薬の用量の妥当性に関して

機構は、本薬の至適用量を 1mg とした妥当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。国内で実施した第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験では、実薬とプラセボ間の有意差を検出することのできる症例数を設定しており、もともと本薬 1mg 群及び 0.2mg 群の 2 用量間での有意差を検出できるデザインとなっていないが、有意な用量反応性が認められた ( $p < 0.001$  : 直線回帰係数の検定)。本薬 1mg 群は、0.2mg 群と比べて統計的な有意差は認められなかったが、すべての測定時点で数値的に 0.2mg 群に勝っており、前頭頂部写真評価についても同様に 1mg 群で数値的に勝る傾向がみられた。患者自己評価の一部の項目では、12 週及び 24 週時点で 0.2mg 群のスコアが 1mg 群のスコアを上回るものもあったが、その差はごくわずかであった。48 週時の最終評価では、写真評価、主治医判定及び患者自己評価のすべての有効性評価項目において、1mg 群が 0.2mg 群と比べ、数値的に上回る成績を示した。

また、男性型脱毛症に対する有効性の真のエンドポイントは「患者の満足度」であり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において患者自己評価 5a~5c で、満足度を評価した。その結果、5a で 18.2%、9.1% (1mg 群、0.2mg 群)、5b で 29.5%、19.7%、5c で 24.2%、19.7% を示したことから、1mg 群で 0.2mg 群よりも多くの患者が満足を感じたと考える。

一方、米国で実施された用量探索試験（ト一参 12<081 試験>）では、投与 1 年後の頭頂部写真評価スコアは、1mg 群が  $0.7 \pm 0.7$ （平均±標準偏差）、0.2mg 群が  $0.4 \pm 0.9$ 、0.01mg 群が  $-0.1 \pm 0.6$  であった。国内の第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験では、投与 48 週後（最終評価）の頭頂部写真評価スコアは、1mg 群が  $0.7 \pm 0.7$ 、0.2mg 群が  $0.6 \pm 0.8$ 、プラセボ群が  $-0.2 \pm 0.5$  となり、用量反応相関性についても、日本人、外国人ともに類似した結果が得られた ( $p < 0.001$ )。

以上のように本邦の第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験の結果だけでは 1mg が至適用量であるとはいえない。しかし、当該試験結果と米国で実施された用量探索試験は、相互に類似した結果となっており、上述した評価以外にも、毛髪数計測や毛髪重量計測といった海外試験で用いられた評価項目において、1mg を臨床至適用量とする妥当性が示されている。また、副作用のプロファイルにおいても海外と国内で同様の結果が得られており、1mg と 0.2mg で安全性に差のないことが確認されている。以上、有効性及び安全性に関するデータに基づいて、日本人の臨床用量を 1mg に設定する一定の合理性があると判断する。

機構は、申請者の主張する用量反応性については、直線回帰係数の検定（各用量を対数変換したものの  $\log(0.01)$ 、 $\log(0.2)$ 、 $\log(1)$ ）を説明変数とした回帰分析)として、直線回帰の傾きの符号を検定しているに過ぎず、この結果を以って 1mg とする根拠にはならないものとする。また、海外試験は参考資料であることから、国内における臨床用量の設定根拠となるだけの強固な判断材料ではないと考える。

また、機構は、本薬が男性型脱毛症の病態生理に基づいて作用機序とされる、血清 DHT の低下率についても国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験において 1mg 投与群と 0.2mg 投与群でほぼ等しいことを含め（それぞれの変化率  $70.7 \pm 2.1$ 、 $70.0 \pm 2.1\%$ ）、申請者の考える至適用量の妥当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。DHT は細胞内アンドロゲンレセプターを介して生理作用を及ぼすことから、本薬の効果は頭皮毛包部局所の細胞内 DHT 濃度を低下させることに依存すると考えられる。しかし用量反応性に関して、臨床的に毛包部局所に限定した DHT 濃度は測定できないので、海外臨床薬理試験（ト一参 5<065 試験>）において、本薬投与後の血清及び頭皮中 DHT 濃度の変化が調べられた。その結果、本薬投与により頭皮中 DHT 濃度は血清中 DHT 濃度とほぼ並行して低下していた。DHT は細胞内  $5\alpha$ -還元酵素により産生されるが、本酵素には I 型と II 型のアイソザイムが存在し、毛包部では II 型が局在する一方、頭皮全体においては I 型がより多く分布することが知られている。本薬は I 型を阻害しないことから、本薬投与後も頭皮において DHT は I 型酵素により産生され、頭皮毛包部分に局限した DHT 濃度がどの程度低下したか正確には分からない。すなわち、本薬投与後の DHT の血清濃度及び頭皮中濃度は臨床用量を決定する指標とはならず、至適臨床用量はあくまで臨床試験で得られた有効性に関する用量反応性の結果に基づくべきであるとする。

機構は、本薬の至適投与量に関し、国内第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験における結果では、本薬 0.2、1mg でプラセボに対して統計学的な有意差が示されただけであり、至適用量を 1mg と設定することに十分な根拠が示されていないと考える。また、本薬が患者の生命・機能維持に必須な治療薬ではない生活改善薬であることから通常の医薬品以上に安全性については注意すべきである点からすると、国内試験の有害事象はプラセボ、0.2、1mg の順に 50.7%、62.0%、59.0%に認められたが、副作用の発現率は 2.2%、1.5%、5.0%と有意差は認められておらず大きな差異ではないが、発現率について用量依存的な傾向も若干認められていることから、0.2mg が推奨用量と

も判断できる。

しかし、本疾患の真のエンドポイントが「患者の満足度」であること、本薬は既に承認されている海外から 1mg 製剤が個人的に輸入されている社会状況を鑑みると、個人輸入への抑制という点から、本薬の日本人に対する臨床至適用量は確認されていないが、1mg と 0.2mg で安全性において大きな相違がみられないことを考慮すると、1mg を使用することを積極的に否定する問題もないことから、推奨用量として 1mg を認める合理性はあると考えるが、この点については専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断したい。

## 5) 本薬の安全性に関して

### (1) 女性曝露例（精液移行に伴う曝露も含む）での安全性に関して

機構は、女性曝露例（精液移行に伴う曝露も含む）での安全性について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は  $5\alpha R2$  阻害薬であり、組織中でテストステロンから DHT への変換を阻害することから、妊婦に投与した場合、男性胎児の外生殖器の異常を引き起こすおそれがあるため、妊婦や妊娠している可能性のある婦人での使用を禁忌としている。妊娠していない女性については、本薬の服用は可能であるが、本薬の男性型脱毛症の閉経後女性 ( $n=137$ ) を対象とした 12 カ月間の試験では、女性の男性型脱毛症に対して有効は認められず（ト一参 14<海外 101 試験>）、本薬は女性への適応を想定していない。本薬の添付文書（案）中には、本薬は女性に対する適応がないこと、及び妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は禁忌である旨を明記しているが、女性による適応外の使用を防ぐため、本試験の結果についても記述している。

その他、妊婦や妊娠している可能性のある婦人が本薬の曝露を受ける可能性として、粉砕あるいは破損した錠剤を取扱う場合が考えられる。本薬はフィルムコーティングされており、通常取扱いでは有効成分に接触することはないが、破損した錠剤に触れた場合、経皮的に本薬が吸収される可能性はある。そのため添付文書（案）には、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は粉砕・破損した錠剤を取扱ってはならない旨の注意を明記している。

さらに精液を介した本薬の妊婦への曝露に関しては、本薬 1mg/日の長期投与を受けたヒト男性の精液中に検出された本薬の最高濃度が 1.52ng/mL であったことに基づいて、1日の平均射精液量を 5mL と仮定すると、1mg/日を服用する男性の精液を介した妊婦の最大曝露量は 7.5ng/日（体重 50kg と仮定すると 0.15ng/kg/日）と想定されたこと、及びヒト男性で血清 DHT レベルに影響の出ない経口用量が 5 $\mu$ g/日（体重 50kg 換算で 100ng/kg/日）であったことより、男性循環血中の DHT 低下に対する本薬の経口投与での無影響量は、1mg/日を服用する男性の精液を介した妊婦の最大曝露量の約 650 倍に相当すると考えられた。また、子宮内での男児の発生過程や本薬が  $5\alpha R2$  を阻害する程度がヒトと類似している妊娠アカゲザルを用いた実験で、雄性胎児での外性器異常発現における無影響量も検討された。妊娠期間のうち胎児の雄性への性分化期を含む 80 日間、毎日連続して妊娠サルに本薬を静脈内投与したところ、雄性胎児での外性器異常発現に対する無影響量は 120ng/kg/日で、精液中本薬の腔内吸収を 100%と仮定しても、1mg/日を服用する男性の精液を介した妊婦の最大曝露量 0.15ng/kg/日の少なくとも 750 倍に相当するものであった。妊娠ラットを用いた実験では、雄性胎児での外性器異常発現に対する無影響量は、男性の精液を介した妊婦の最大曝露量の約 200,000 倍に相当するものであった。以上より、精液を介して妊婦が本薬に曝露された場合の安全域は広く、この経路での曝露は雄性胎児へ危険を及ぼ

すものではないと考えられる。

機構は、本薬投与により催奇形性が認められ、妊婦または妊娠している可能性の婦人への投与は禁忌とされていることから、性行為により精液に移行した本薬が、膣から子宮頸管を通して胎児が直接曝露された場合の危険性について、注意喚起する必要があるか説明を求めた。その上で、本薬の効果を持続させるためには長期間服用する必要のある薬剤であるため、ヒトにおいて本薬を長期間服用した際の精液から胎児への影響は皆無であると言い切れないと考えることから、精液を介した胎児への影響に関する安全性を確保するために、妊娠中及び妊娠している可能性のある女性は、本薬服用中の男性性液曝露を避けることを、使用上の注意として記載する必要があると考え、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。妊婦への曝露が懸念される経路としては、1) 薬剤を直接服用した場合、2) 粉砕あるいは破損した錠剤に接触し経皮的に曝露、3) 精液を介しての曝露が考えられる。1) に関しては女性に対する適応がないこと、妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌である旨を添付文書に明記した。2) に関して本薬はフィルムコーティング錠であり、通常取り扱いでは有効成分に直接曝露される可能性はない。しかし、破損した錠剤にふれた場合は経皮吸収に関するデータがないため、その可能性を否定できないことから「妊婦または妊娠している可能性のある婦人は粉砕・破損した錠剤を取り扱ってはならない」旨を添付文書に記載した。3) に関しては海外試験成績で精液中に検出されたフィナスチド量は投与量の0.00076%以下(1mg投与で1.5ng/mL)であり、アカゲザル尿道下裂に対する無影響量の約750倍であり、添付文書に情報を提供するのみで新たな注意喚起は必要ない。

機構はこの回答を概ね了承したものの、本薬が患者の生命・機能維持に必須な治療薬ではない生活改善薬であること、また、本薬を必要としているのは妊娠又は妊娠している可能性のある女性ではなく男性であること、さらに影響が認められた場合の深刻度を考慮すると、妊娠中又は妊娠している可能性がある女性の本薬服用中の男性性液曝露について注意喚起する意味及び必要があると考える。

## (2) 悪性腫瘍(特に男性乳癌)発現の可能性について

機構は、本薬による悪性腫瘍発現(特に男性乳癌)の可能性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬5mg錠に関する米国添付文書はFDAの指示により乳癌発現に関する記載が追記されることとなったが、以下に述べるように、非臨床試験及び臨床試験データから、本薬によって悪性腫瘍の発現リスクは上昇しないことが示唆される。

非臨床試験では、ヒトの曝露量の228倍を19カ月間投与したCD-1マウスを用いたがん原性試験、雄のビーグル犬にヒトの曝露量の最大350倍を27週間又は53週間にわたり経口投与した試験及びSprague-Dawley系ラットを用いた24カ月の試験、いずれにおいても悪性腫瘍は観察されなかった。

臨床試験においては、海外第Ⅲ相試験(海外087、089、092試験)では、本薬群945例、プラセボ群934例の癌の発現率は両投与群で同様であり、それぞれ皮膚の悪性腫瘍が3例報告された。また、主要な第Ⅲ相試験を延長した長期投与試験(海外087、089延長試験)において悪性腫瘍発生はみられなかった。BPH患者3047例を対象とした大規模な4年間のプラセボ対照試験であるProscar Long-term Efficacy and Safety Study (PLESS)では、5mg/日の本薬投与により、いかなる種類の癌の発生率にも投与群間に差は生じなかった。

男性型脱毛症に対して本薬 1mg/日を投与された 万患者・年のデータ蓄積（臨床試験患者及び市販品使用患者）の中で、乳癌発症例は 1 例も報告されていない。本薬 5mg/日を BPH の男性に投与した 2 つのプラセボ対照試験（PLESS 及び MTOPS 試験：Medical Therapy Of Prostatic Symptoms Trial）では、PLESS のプラセボ投与群に 2 例、MTOPS 試験の本薬投与群に 4 例の乳癌が認められたが、米国メルク社実施の臨床試験で得られた長期投与データによれば、本薬 5mg 投与男性群とプラセボ投与男性群の間に乳癌発生率の差を示唆する証拠は認められていない。本薬の前立腺癌予防効果についての 7 年間にわたる臨床試験では約 18,000 人の男性を無作為に本薬投与群とプラセボ投与群に分けて試験を実施したが、乳癌発生数は両群とも 1 例ずつであり群間差は認められなかった。

さらに、海外で本薬 5mg の市販後安全性情報として報告された男性乳癌発生数は、本薬が投与された患者母集団の総数から想定される発生期待値よりも実質的に少ないことから、本薬 5mg 投与男性患者で報告された乳癌の発生率は、男性乳癌の自然発生率を超えるものではない。以上より、本薬による治療と発癌の関連性については、非臨床試験及び臨床試験データ、また上市後の調査結果からもその確証は認められないと考える。なお、19 年 月～20 年 月の間に市販後安全性情報として報告されたものについて、本薬投与により乳癌、乳房の良性新生物、転移性乳癌、乳房新生物、乳房過形成、男性乳房の新生物は 17 例であった。

機構は、申請者の説明を概ね了承するが、本薬 5mg 錠に関する米国添付文書は FDA の指示により乳癌発現に関する記載が追記された事実を重視し、本邦においても、添付文書に乳癌発現に関する記載が必要であると考えます。

### (3) 本薬による男性不妊症のリスクについて

機構は、本薬による男性不妊症のリスクについて、申請者の見解を述べるよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。男性不妊症のリスクに関しては、本薬の精子形成及び精液産生に及ぼす影響（臨床及び非臨床）や本薬の受精能力に及ぼす影響（非臨床）など広範囲にわたる非臨床試験及び臨床試験を実施し検討した。まず長期の動物試験を含めた非臨床試験では、本薬の受精能力、精巣組織、精子形成、精液産生又は精子の受精能力に及ぼす影響は認められなかった。臨床試験においても、本薬 1mg を精子形成の 4 サイクルに匹敵する期間（48 週間）投与したが、精子形成、精液産生あるいは精巣機能に影響はなかった。ヒトでの受胎能試験は実施できなかったが、テストストロンとは対照的に DHT は精子形成又は精子の成熟過程において重要な役割を持たないことが確認されている。すなわち、遺伝的に  $5\alpha R2$  が欠損した男性は、胎児期を含めて生涯 DHT の生成が抑制されるが、停留睾丸（精巣）のような解剖学的異常が認められない限り、正常な精子形成能を有し、正常な子孫を残すことができる。このことは男性型脱毛症の試験において、本薬投与を受けた男性のパートナーの妊娠率とプラセボ投与を受けた男性のパートナーの妊娠率が類似していることから示されている。このように、動物とヒトの全所見が一致していることから、本薬は男性の受精能力に影響しないと考えられる。

機構は、以上の申請者による説明を了承した。

### (4) 市販後の適正使用に関する管理体制と本薬の製造工程等における薬剤管理体制について

機構は、市販後の適正使用に関する管理体制と本薬の製造工程等における薬剤管理体制について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。市販後の適正使用に関する管理体制に関して、本薬が妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌であることを添付文書中に記載する予定である。また、添付文書中には妊婦又は妊娠している可能性のある女性は、粉碎・破損された本錠剤を取扱わないよう使用上の注意にも記載する予定である。これに加え、添付文書中の注意事項等を記載した小冊子を作成して、来院時に個々の患者に渡すことも計画している。

また、本薬の製造工程等における薬剤管理体制については、現時点においては、本薬はプロペシア®錠 1mg 錠剤としての輸入を予定しており、日本国内においては製剤工程の過程で原薬を取扱うことは想定していない。日本におけるプロペシア®1mg 錠の製造工程は、コーティング錠剤輸入後の錠剤検査工程及びPTP包装工程、ボトル包装工程となる。コーティング錠剤を取り扱う工程では、基本的には本薬を含む粉塵に対する曝露は、かなり軽減されるが、破損錠剤の発生に配慮して、他の錠剤とは異なった以下のような薬剤管理体制を採用する予定である。

作業区域（錠剤検査室、PTP包装充填室、ボトル包装充填室）に入室する際は、各室入口にエアロック（前室）を設け周囲エリアとの隔離を図る。各空調システムは、当該錠剤を取り扱う際には、リターン空気口を遮断し、取り扱う機械周辺からの空気を全量、本薬専用のHEPA（High Efficiency Particular Airfilter）フィルター付ダストコレクタを通して、屋外に排気する。作業者はつなぎ服、靴カバー、手袋、ゴーグル、マスクを着用し、装置のクリーニング時は、つなぎ服の上にさらにタイベックを着用する。クリーニングはダストコレクタ、HEPA付掃除機等による吸引後、アルコール等による清拭を行い、使用したフィルター、洗浄廃液、ウエス等、試験廃液、不良品・参考品は焼却する。なお、当該錠剤を直接取り扱う作業には、妊娠する可能性のある女性の作業を禁止する。

機構は、以上の申請者の回答について概ね了承したが、添付文書中の注意事項に関しては、更なる整備が必要であり、それを踏まえた市販後の適正使用に関する管理体制を整える必要があると考える。

#### (5) 男性型脱毛症以外の疾病による脱毛症患者への本薬の投与について

機構は、化学療法剤による脱毛等、他の適応症以外の疾病による脱毛状態の患者に本薬が投与投与される危険性について考察するように求めた。また、このような患者に誤って投与されることがないように、医療関係者及び服用希望患者への注意喚起及び情報提供の具体的な方策について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。男性型脱毛症以外で脱毛状態になる状況として、円形脱毛症、全身性疾患（膠原病、慢性甲状腺炎）、貧血、急激なダイエット及びその他の消耗性疾患、頭皮の炎症または痒み、脂漏性皮膚炎及び秕糠性脱毛、ホルモン補充療法及び薬剤投与による脱毛があるが、これらの脱毛と、男性型脱毛症とは、医師による病歴聴取と理学的所見により鑑別可能である。本剤の添付文書には、本剤の適応は「男性の男性型脱毛症における進行遅延」と明記し、適応症以外の脱毛の患者に誤って投与されることがないように、医療関係者及び希望者へは以下の方法で情報提供し、注意喚起することを考えている。

医療関係者：

1. 添付文書上の〈効能・効果に関連する使用上の注意〉に、「男性の男性型脱毛症のみの適応である。他の脱毛症に対する適応はない。」と追記する。
2. インタビューフォームの適応症を説明する欄に、「男性の男性型脱毛症のみの適応である。」

他の脱毛症に対する適応はない。」旨を追記する。

3. 医師が患者に処方する際に使用する小冊子を作成することを予定しており、その中に本剤は男性型脱毛症のための「飲み薬」であることを明記し、注意を喚起する。

服用希望者：

一般の方にはインターネットのホームページ等を用いて、男性型脱毛症の特徴とその他の脱毛症の特徴を写真付きで説明し、本剤は男性型脱毛症の男性にのみ適応であることを広く啓蒙していく予定である。

機構は、以上の回答を了承した。

#### (6) 肝機能障害を有する患者への投与について

機構は、米国の添付文書では一般的注意欄に「フィナステリドは大部分が肝臓で代謝されるため、肝機能異常がある患者にプロペシアを投与する場合は注意すること。」、EU の添付文書では警告欄に「肝機能障害がフィナステリドの薬物動態に与える影響は検討されていない。」と注意喚起されているが、国内の添付文書（案）には肝機能障害患者に対する注意喚起がなされていないことから、肝機能障害患者への投与について、医療関係者及び服用希望患者への注意喚起並びに情報提供の具体的な方策等について申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝機能障害患者に本薬を投与した臨床試験が行われていないため、今までに、海外で規制当局からこれらのデータがないことに関して具体的な記載を添付文書に追記するよう要請された。しかしながら、本薬 1mg 投与と重症な肝機能障害との関係を示す根拠がないため、プロペシアの米国メルク社の国際添付文書記載基準には肝障害のある患者に対する注意事項は記載されていない。

臨床試験では、第 I 相試験において 100mg の用量まで血漿中濃度に線形性がみられたこと、海外で実施された 80mg/日の 3 カ月投与によっても本剤に関連した副作用、または毒性の報告がなかったこと、海外における長期臨床試験または市販後使用経験で本剤投与と肝機能に関する副作用を関連づける報告はなかったことから、中等度程度の肝機能障害では安全性に問題は生じないが、重症な肝障害患者にのみ薬剤の顕著な血中濃度上昇が予想される。一方、本薬は、1997 年以降、日本を除く世界各国において広くその安全性を裏付ける使用経験を積んでいるが、長期臨床試験または 10 年以上にわたる市販後使用経験で本薬投与と肝機能に関する副作用を関連付ける報告はないこと、安全性データの蓄積及び BPH 治療薬の 1/5 であることから、本薬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は必要ないと考え、「その他の注意」の項に以下の内容を追記すると回答した。

#### 7. その他の注意

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。

機構は、本薬が主として肝臓で代謝されるにも関わらず、肝機能障害患者における本薬の安全性に関して国内外においても検討がなされていないことから、添付文書における肝機能障害患者への投与に対する注意喚起並びに医療従事者と患者への情報提供が必要であると考え、「慎重投与」の項に以下の記載を行うこと、及び医療従事者と患者に対する情報提供の具体的な方策を示



すよう説明を求めているところである。

### 3. 慎重投与

肝機能障害のある患者（本剤は主に肝臓で代謝されるが、肝機能障害のある患者に投与した場合の安全性は示されていない。）

機構は、本薬は男性型脱毛症以外の脱毛症には無効であること、女性への本薬曝露を避ける必要があること等、本薬の適正使用において重要な点が多いことから、本薬が処方される際には医師による適正な患者への指導助言が実施されるよう添付文書等において注意喚起するとともに、その他患者用パンフレット等により、効果がみられないまま長期に服用することのないように注意喚起を行なうことが必要であると考える。

更に、本薬による治療の終了時期が示されておらず、患者の主観的なニーズにより長期に服用される可能性があることから、本薬を長期間服用する場合の安全性について市販後に確認していく必要があると考える。

### 3. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、選択基準で「心身共に健康でかつ通院可能な男性」と規定しているが、「心身共に健康」に抵触すると思われる症例の組み入れが散見されており、治験に参加を求めることの適否について慎重に検討していたか疑問であった。これについて申請者は、本来は合併症を発症していない被験者が望ましいが、高血圧、狭心症、糖尿病、動脈硬化（脳梗塞、狭心症、心筋梗塞を含む）及び腫瘍等を有する被験者は20例、このうち併用薬を使用していた被験者は13例であった。この20例中副作用が認められたのは「性欲低下」1件であり、これらの被験者に本薬を投与しても安全性上問題となることはないと説明した。さらに申請者は、本邦で実施された第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検比較試験における選択・除外基準は海外での臨床試験及びこれまでの使用成績等を考慮して設定しており、治験期間を通じて通院可能な程度の合併症を有する症例であれば、治験に組み入れることとしたと説明した。しかしながら、今後は選択・除外基準等は可能な限り客観的な指標を取り入れ、治験担当医師にその内容が正確に伝わるように努めると共に、症例組み入れに際しては、適格性の確認を徹底すると説明した。機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 実地調査が行われた結果、治験薬が適切に管理されていたとは言い難い状況であったこと及びモニタリングの不備が認められたが、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼす事項は認められなかったことから、機構は提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### 4. 総合評価

効能・効果として、臨床試験において毛髪数を測定しておらず、申請当初の「発毛」や「育毛」

は提出された資料から検証されていないことから、「男性の男性型脱毛症の進行遅延」に変更されたが、本効能・効果として承認する必要性及び臨床的な意義についても専門協議で議論したいと考える。

また用量について、国内の臨床試験において、本薬の至適用量を 1mg と設定することに十分な根拠が示されておらず、有効性の面では 0.2mg 投与群と 1mg 投与群との間で有意差が認められなかったことから、実質的にどちらの用量も選択しうるものと考えられる。また、副作用の発現率からみると 0.2mg を選択することも可能であり、本薬の国内における至適用量は十分に確認されていないと考える。しかしながら、1mg と 0.2mg で安全性に大きな相違がみられないこと、既に海外で承認されている 1mg 製剤が患者の独自の判断で輸入されている状況を勘案し、臨床推奨用量として 1mg を選択する判断の妥当性については、専門協議の議論を踏まえ判断する。

さらに、本薬の国内臨床試験では 20 歳までの安全性しか確認されておらず、本薬の適用年齢を 20 歳以上とすることが適当であると考ええる。

## 審査報告 (2)

平成 17 年 7 月 14 日

### 1. 申請品目

〔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>

### 2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。なお、専門協議を踏まえて、国内臨床試験の成績では 0.2mg 投与群及び 1mg 投与群間で有効性及び安全性に特段の差異が認められなかったことから用量を 0.2mg～1mg とすることが適当と判断したため、0.2mg 製剤が追加申請されることとなった。

#### 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

追加申請された 0.2mg 錠について、製剤の品質に係る資料が提出された。

0.2mg 錠は 1mg 錠とは主薬含量が異なるのみで、賦形剤で総質量を調整した同一処方製剤である。規格及び試験方法は基本的に 1mg 錠に設定されたものと共通である。

1mg 錠との生物学的同等性について、平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号通知「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠した検討が実施され、溶出試験により同等性が確認されている。

機構は、提出された資料からみて品質に問題はないと判断した。

#### ハ. 安定性に関する資料

0.2mg 錠の安定性試験は、平成 13 年 5 月 1 日付け医薬審第 565 号の安定性試験ガイドライン及び平成 9 年 5 月 28 日付け薬審第 422 号の光安定性試験ガイドラインに準じて、平成 17 年より 1mg 錠と同一条件下で実施された。

長期保存試験において 36 カ月時に僅かに総類縁物質量の増加が認められ、高温条件下で類縁物質の増加が 1mg 錠よりも多く認められる傾向にあったほかは、各保存条件下で 1mg 錠と同様な挙動が認められた。この結果に基づき、申請者は 0.2mg 錠についても PTP+アルミ袋包装又は乾燥剤入り HDPE 瓶包装としたものについて、貯蔵方法及び有効期間を室温で 3 年間と設定している。提出された資料より、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と判断した。

また、1mg錠についての長期保存試験36カ月目の成績が提出され、いずれの包装形態においても品質に影響が認められないことを確認した。

#### へ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

##### (1)本剤の反復投与による薬物動態への影響について

審査報告(1)では、0.2mgの薬物動態において、初回投与時のAUC及びC<sub>max</sub>が反復投与時に比し、低値を認められたものの、0.2mgが申請用量ではなかったことから、1mgの薬物動態の妥当性についてのみ検討した（審査報告(1)の「(2)反復投与による薬物動態への影響」参照）。

今般、用法・用量における0.2mgの追加に伴い、機構は本薬0.2mgの妥当性について検討した。AUC及びC<sub>max</sub>の第1日目と第17日目の比較において、1mg投与群ではそれぞれ約1.2及び1.1倍で同程度であったが、0.2mg投与群ではそれぞれ約4.7及び3.5倍の増加が認められた。

しかし、いずれの投与量においても血漿中未変化体濃度は投与2～3日目に定常状態に達していること、0.2mg投与群と1mg投与群の投与後第17日目の投与量で補正したAUC及びC<sub>max</sub>を比較したとき、両投与群間で大きな差が見られないことから、0.2mgについても1mg同様に薬物動態として臨床使用において大きな問題はないものと判断した。

表 健康成人におけるフィナステリド反復経口投与時の投与17日目の薬物動態パラメータ

投与量(mg)	投与期間	AUC <sub>(0-24hr)</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
0.2(n=12)	第1日目	2.19±3.70	0.56±0.42	1.17±0.39	2.76±0.43
	第17日目	10.39±3.84	1.96±0.42	1.17±0.58	4.11±0.38
1(n=11)	第1日目	49.29±12.40	9.89±2.56	1.36±0.92	4.15±0.26
	第17日目	60.49±17.02	10.84±2.05	1.45±0.93	4.13±0.23

平均±標準偏差

##### (2)他剤との薬物相互作用について

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及び薬物相互作用の可能性について申請者に説明を求めたところ、申請者はヒト肝におけるCYP2C19の含量は極めて少ないことから本薬の代謝へのCYP2C19の寄与は小さいと回答した（審査報告(1)へ項参照）。本回答が考察としては不十分とする機構の判断は、専門協議において支持されたことから、機構は、*in vitro*試験において本薬の代謝にCYP2C19が関与する可能性、及びこれを踏まえた上で*in vivo*試験においてCYP2C19を介した本薬と他剤との薬物相互作用について申請者に検討するよう求めた。

申請者は追加試験を実施し、試験結果をもとに以下のように回答した。

<In vitro 試験における本薬の代謝に CYP2C19 が関与する可能性について>

CYP3A4 発現系マイクロソームでは本薬の消失が認められたが、CYP2C19 発現系マイクロソームでは本薬の消失は認められなかった。また、CYP2C19 抗血清あるいは CYP3A4 モノクローナル抗体の共存下及び非共存下における本薬の代謝は CYP3A4 モノクローナル抗体ではほぼ完全に阻害されたが、CYP2C19 抗血清では阻害されなかった。

以上より、ヒト肝マイクロソーム中において本薬は CYP2C19 では代謝されず、主に CYP3A4 で代謝されることが示された。

<In vivo 試験における CYP2C19 を介した本薬と他剤との薬物相互作用について>

In vitro 試験の結果を踏まえ、CYP2C19 の Extensive Metabolizer (EM) 及び Poor Metabolizer (PM) の日本人健康成人男性各 12 名を対象に、本剤 1mg がオメプラゾール 20mg の代謝に与える影響について検討した結果、EM 群における  $C_{max}$  は幾何平均比 (反復併用時/非併用時) の 90%信頼区間 (0.80~1.25) の上限値を若干逸脱 (1.380) したものの、AUC、 $T_{max}$  及び  $t_{1/2}$  については本薬投与による差は認められなかった。また、PM 群においてはいずれのパラメータについても差が認められなかったことから、本剤 1mg/day の反復経口投与はヒトにおける CYP2C19 の *in vivo* 活性に影響しないと考えられる。

機構は、本薬は *in vitro* において CYP2C19 に対する競合的阻害作用が認められているものの、本薬の代謝において CYP2C19 は関与しないこと、また日本人を対象にした試験において、本薬がオメプラゾールの代謝に大きな影響を与えないことが確認できたことから、回答を了承した。

ト. 臨床に関する資料について

(1) 評価方法の妥当性について

国内第 II/III 相臨床試験における主要評価項目は写真判定であり、毛髪数の増減が評価されていないことから、本薬の有効性として発毛効果及び育毛効果が評価されたと結論するには不十分であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。しかしながら、脱毛症の治療においては、毛髪数だけではなく毛髪の太さなど髪質の改善や「外観上」の改善も重要であることから、男性型脱毛症に対する治療効果を評価する上で写真判定を指標としたことを否定するものではないとされた。ただし、写真判定による評価の妥当性を示すためには、判定基準がより明確に示される必要があるとされた。これを受けて、機構は、申請者に対し、写真判定に用いた 7 段階評価を具体的に説明することにより評価結果の科学的根拠を明確にするよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内第 II/III 相臨床試験において採用した写真評価基準におけるスコア 1 の差 (例:「軽度改善と不変」と「不変と軽度進行」) は、同一の脱毛分類内 (Modified Norwood/Hamilton 分類 (以下、MNH 分類)) において視覚的に確認でき

る程度の毛髪状態の変化であり、盲検下において脱毛症の分野において経験豊かな評価者により適正に評価が実施され、海外及び国内臨床試験において結果の再現性が示されたことから、科学的に妥当な評価であったと考える。

機構は、7段階ある各段階間のスコア1の差の定量的関係が示されていない（例：「中程度改善と不変」を+2、「不変と中程度進行」を-2のように同じ変化量2で示されるが、病態改善及び病態進行の程度が等価と評価できる根拠が示されていない）ことから、改善の程度をそれぞれ数値化し、その数値を等価として集計評価することは妥当ではないと考える。しかし、効能・効果を「進行遅延」とすることを前提として、本薬投与前に比べて進行したか否かの二者択一の判断を行うのであれば、「不変」を中心として「軽度以上の改善（不変を含む）」と「軽度以上の進行」の峻別が正確かつ再現性よく評価できるのであれば、進行遅延の評価に対する写真判定の科学的妥当性は認めうると判断し、申請者の回答を受け入れることとした。（有効性についての評価については、(2) 効能・効果について参照）。

## (2) 効能・効果について

男性型脱毛症患者、特に若年者にとって、脱毛症は大きなストレスあるいは深刻な悩みとなることから、男性型脱毛症に対する治療において患者の満足度を高めることは重要であり、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験で認められた写真判定上の「軽度な改善」でも臨床的に意義は認められるものの、毛髪数の変化が実際に検証されたわけではないことから「発毛」及び「育毛」等の効能を付すことは適当ではないとする機構の判断は専門協議において支持された。さらに、より適切な表現として、効能・効果を以下のように改めることが妥当であるとされたことを踏まえ、申請者は効能・効果を改めると回答したことから、機構は回答を了承した。

### 【効能・効果】(変更前)

男性の男性型脱毛症における進行遅延

### 【効能・効果】(変更後)

男性における男性型脱毛症の進行遅延

## (3) 用量について

専門協議において、本薬が催奇形性を有する薬剤でありながら、大量に個人輸入され使用されている社会的背景を考慮すると、安全性において1mg群が0.2mgと比して特に劣っていないことから臨床用量として1日1mgを容認することは可能であるものの、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、本薬1mg群と0.2mg群に有効性の差がほとんど認められないことから、臨床用量として1日0.2mgを除外する合理性は認められず、本薬の用量は1日0.2mgから1mgと判断せざるをえないとされた。これに基づき、申請者は以下のように用法・用量を改めると回答したことから、機構は回答を了承した。

【用法・用量】(変更前)

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。

【用法・用量】(変更後)

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。

(4) 対象年齢について

国内臨床試験は20歳以上を対象に検討されており、本薬の作用機序を考慮すると、成長期及び思春期にある男性の性的成熟への影響が懸念されることから、本邦において投与対象は成人(20歳以上)とすべきであるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

また、専門協議において、対象年齢の上限について、国内臨床試験は50歳、海外の臨床試験は60歳を上限として実施されたこと、及び高齢者においては脱毛に加齢の要因も加わり本薬による効果が期待できない可能性があることから、現時点では高齢者に対して若年者と同様な有効性を示すか不明であることを添付文書に記載する必要があるとされた。これに基づき、申請者は以下の通り添付文書において注意喚起すると回答したことから、機構は回答を了承した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

(2)20歳未満での安全性及び有効性は確立されていない。

【臨床試験成績】

なお、高齢者を対象とした臨床試験は行われておらず、有効性は確立されていない。

(5) 対象分類 (Modified Norwood-Hamilton 分類) による脱毛タイプについて

本薬の対象疾患は男性の男性型脱毛症とされているが、国内臨床試験では MNH 分類の頭頂部脱毛タイプ (II vertex、III vertex、IV 及び V) を対象に検討を行なっていることから、MNH 分類に該当する患者を対象とすることが妥当であると機構は考えたが、専門協議において、MNH 分類による脱毛タイプの判定は皮膚科医が行っても困難であり実用的でなく、また、脱毛メカニズムを考慮すると、必ずしもこの分類に該当する患者を厳格に対象とする必要はないとされた。ただし、国内臨床試験で有効性評価の対象とされた脱毛のタイプに関する情報提供は必要であることから、添付文書に MNH 分類による脱毛タイプの図を追記すべきであるとされた。これに基づき、申請者は MNH 分類による脱毛タイプの図を添付文書の【臨床試験<sup>成績</sup>】の項に記載すると回答したことから、機構は回答を了承した。

(6) 女性の薬剤被曝に係る安全対策について

本薬服用男性患者との性行為による精液を介した女性の被曝については、精液内に含まれる本薬濃度と催奇形性がみられる濃度に大きな開きがあることから、コンドームの使用

等精液隔離のための処置について特に注意喚起する必要はないとする機構の判断は、専門協議において支持された。なお、妊婦または妊娠している可能性のある婦人に加え、非臨床試験において乳汁中への分布が認められていることから、授乳中の婦人についても禁忌とすべきであるとの見解が示され、また、調剤及び服用時には錠剤を分割、破砕しないよう注意喚起するよう申請者に求めた。申請者は以下のように添付文書において注意喚起すると回答したことから、機構は回答を了承した。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（変更前）

(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「重要な基本的注意」の項参照]

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】（変更後）

(2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人[「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

#### 1.重要な基本的注意（変更前）

本剤を妊婦に投与すると、本剤の薬理作用（DHT低下作用）により、男子胎児の生殖器官等の正常発育に影響を及ぼすおそれがある。

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は、粉砕・破損した本剤を取扱わないこと。

本剤はコーティングされているので、割れたり砕けたりしない限り、通常の実扱いにおいて有効成分に接触することはない。

#### 2.重要な基本的注意（変更後）

本剤を妊婦に投与すると、本剤の薬理作用（DHT低下作用）により、男子胎児の生殖器官等の正常発育に影響を及ぼすおそれがある。

本剤を分割しないこと。

本剤が粉砕・破損した場合は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人は取扱わないこと。

本剤はコーティングされているので、割れたり砕けたりしない限り、通常の実扱いにおいて有効成分に接触することはない。[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」、「適用上の注意」の項参照]

#### 6.適用上の注意（変更前）

(1)調剤及び服用時：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は、粉砕された錠剤を取扱わないこと[「重要な基本的注意」の項参照]。

#### 7.適用上の注意（変更後）

(1)調剤及び服用時：本剤を分割しないこと。

本剤が粉砕・破損した場合は、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人は取扱わないこ