

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

目 次

1．起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
(1) 起原又は発見の経緯	1
(2) 開発の経緯	6
2．特徴及び有用性	11
(1) 非臨床試験	11
(2) 臨床試験	11
(3) 医療上の位置付け	12
3．特許状況	16
4．外国における使用状況	17
(1) 外国での承認取得状況	17
(2) 外国における添付文書	17
5．一般的名称	25
(1) JAN	25
(2) INN	25
6．同種同効品	25

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

.....添付資料イー1～5、イー参1、2

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯

1) 緒言

男性型脱毛症は、壮年性脱毛、若禿げとも呼ばれ、遺伝的背景を持つ男性の一部が思春期以降に経験するのが普通である。初期の男性型脱毛症では、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。すなわ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る。最終的には休止期から成長期に移行しない毛包が増え、視認可能な軟毛の数も減少する¹。

頭髮の生理的役割は「頭部の物理的保護」にすぎないが、その整容的役割は非常に大きい。男性型脱毛症は器質的な疾患ではないが、本症を有する男性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、第三者からはしばしば、実年齢以上に高齢と見なされ、男らしさや好感度に劣り、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。このように、男性型脱毛症は年齢に関係なく、それを苦にする本人にとっては好ましくない状況であり、特に若い独身男性においては、ストレスあるいは深刻な悩みとなることがあり^{2,3}、男性型脱毛症の有効な治療は、患者にとって極めて強い要望となっている。

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が、本邦では、男性型脱毛症を、遺伝的ないし人種的な要因による生理的变化と捉えてきたため、これを「疾患」と捉えて積極的に治療しようという考えはなく、また適切な治療薬も存在しなかった。しかし近年、いわゆる生活改善薬が注目を集めるようになり、男性型脱毛症についても、社会的な関心の高さと相まってその治療薬開発のニーズが高まった^{4,5}。

2) 診断の基準

男性型脱毛症の診断は病歴及び理学的所見により決定される。その診断基準は以下のとおりである⁶。

- ① 脱毛開始時期が思春期以降である。
- ② 特徴的脱毛パターンを示す（前側頭部の生え際の後退から始まった後、前頭部／頭頂部が薄くなる）。
- ③ 毛髪の軟毛化（直径及び長さの減少）
- ④ 親、兄弟、祖父母に脱毛症を認めることが多い。

男性型脱毛症と鑑別を要する疾患には、頭部全体が疎になるようなタイプの円形脱毛症、膠原病や慢性甲状腺炎等の全身性疾患に伴う脱毛症、貧血や急激なダイエットあるいはその他の消耗性疾患等に伴う脱毛、治療としてのホルモン補充療法や薬剤による脱毛症等がある。また

頭皮に炎症や痒みがある場合には、脂漏性皮膚炎、乾癬性脱毛も考慮に入れる必要がある⁴。これらの疾患に伴う脱毛は、稀には確定診断のために、それぞれの疾患に対応する血液検査や皮膚生検が必要になる場合もあるが、注意深い病歴聴取と理学的所見により男性型脱毛症と容易に区別される。以上のように医師の診察により男性型脱毛症は容易に診断が可能である。

3) 脱毛症のパターン及び重症度分類

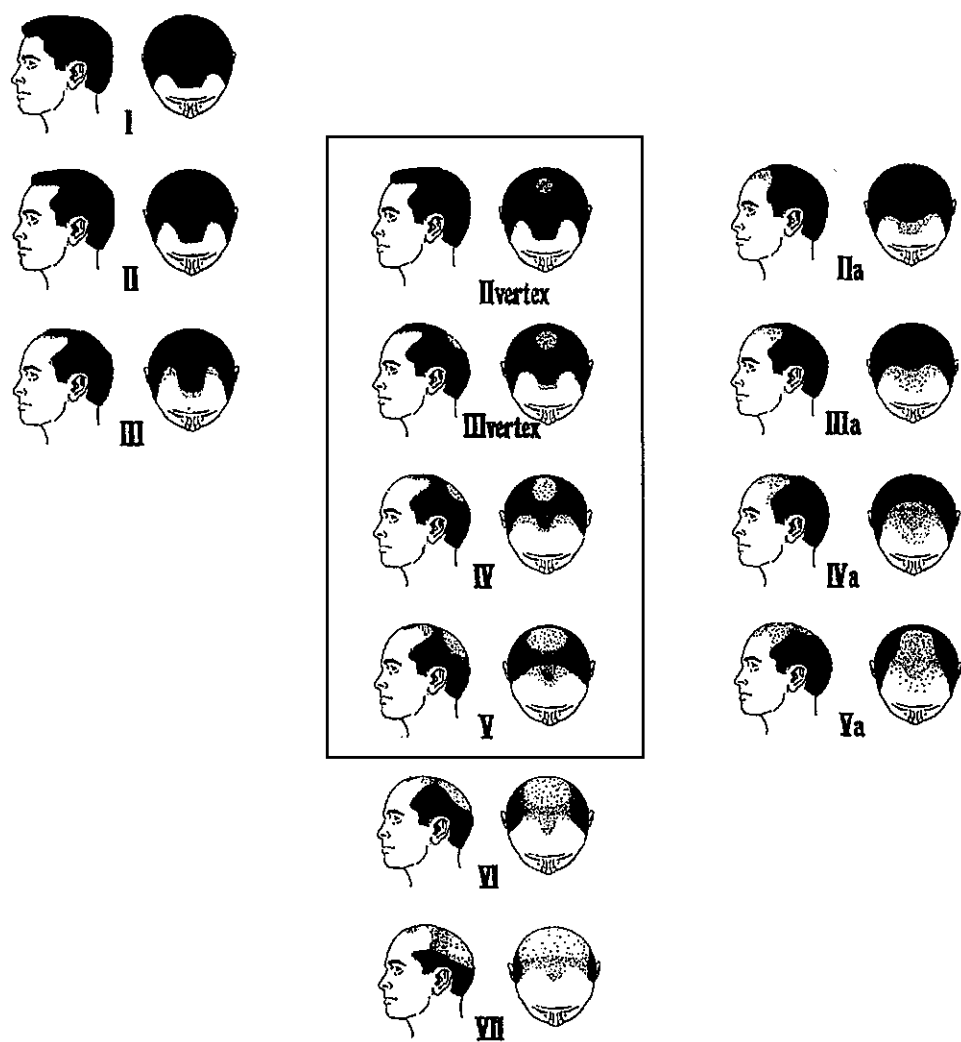
男性型脱毛症の脱毛パターン及び重症度の分類には、Hamilton 分類 (1951)⁷、Hamilton 分類を Norwood が改訂した Norwood/Hamilton 分類 (1975)⁸ 及び本邦においては緒方分類 (1953)⁹ が知られている。米国メルク社による海外臨床試験及び本邦における試験では、Modified Norwood/Hamilton 分類 (図イー1) を用いた。Modified Norwood/Hamilton 分類は、Norwood/Hamilton 分類にⅡ vertex 型を加え修正したもので、本邦における高島の分類と同一である¹⁰。一方、壮年性脱毛症 (男性型脱毛症) における発毛、育毛及び脱毛の進行予防に対し、医薬品として承認されているミノキシジルの本邦臨床試験では、緒方の分類が用いられた (図イー2)。Modified Norwood/Hamilton 分類が脱毛症を 7 型 6 亜型の計 13 パターンに区分するのに対し、緒方分類では、脱毛症を 6 つの型に分け、進行程度により計 15 パターンに区分する。しかし、ミノキシジル及び今回申請するフィナステリドの臨床試験では、組入れられた男性型脱毛症患者は、いずれも軽症から中等症までの頭頂部脱毛状態にあり、分類法は異なるものの本質的に同じタイプの患者であった。

また、フィナステリドは、海外において頭頂部脱毛タイプ (Modified Norwood/Hamilton 分類のⅡ vertex、Ⅲ vertex、Ⅳ 及びⅤ) 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、092 試験) にも有効であるとされている (本概要書 529～530 頁)。

4) 疫学

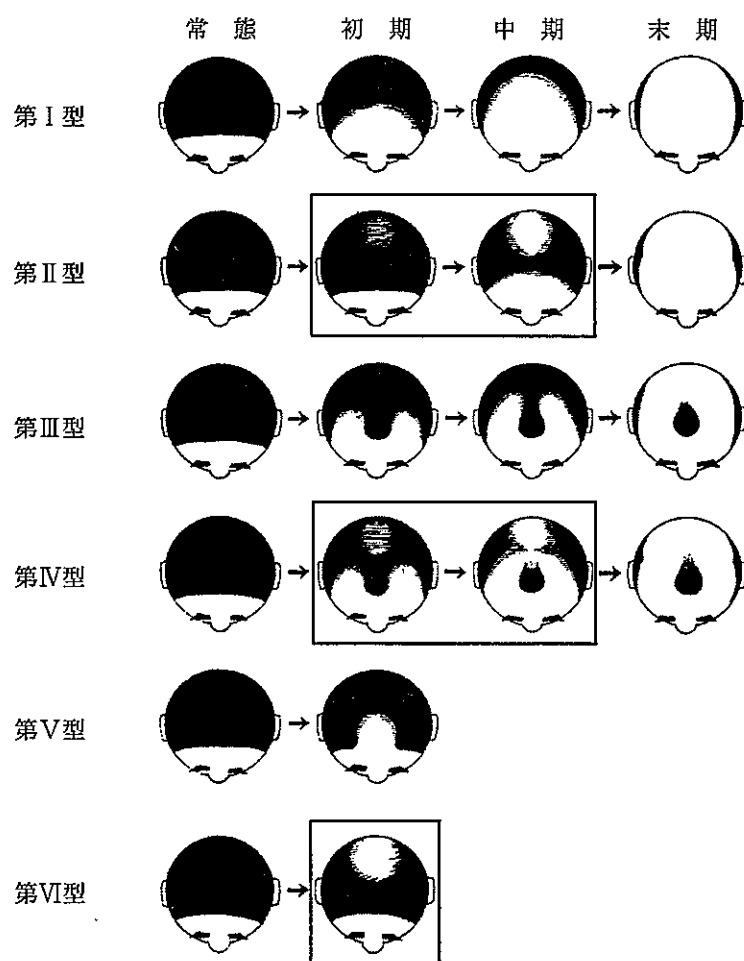
本邦における男性型脱毛症の人は 500～1600 万人いるといわれており¹¹、日本人男性における罹患率は 30 歳未満で 3.5%、30 代では 12.4% であり、それぞれ白人の約 1/4 と約 1/3 である。日本人及び白人における罹患率は、年齢とともに増加し、40 代以降は、いずれの年代でも日本人より白人で 10% 程度高い。男性型脱毛症のような進行性で元に戻らないような状態は、時間 (年齢) とともに罹患率が増加し、減少することはないと考えられる。

また、日本人男性の罹患率は約 10 歳若い白人男性の罹患率と同程度で (図イー3)、重度の脱毛症患者の占める割合が少ないと報告されている¹⁰。



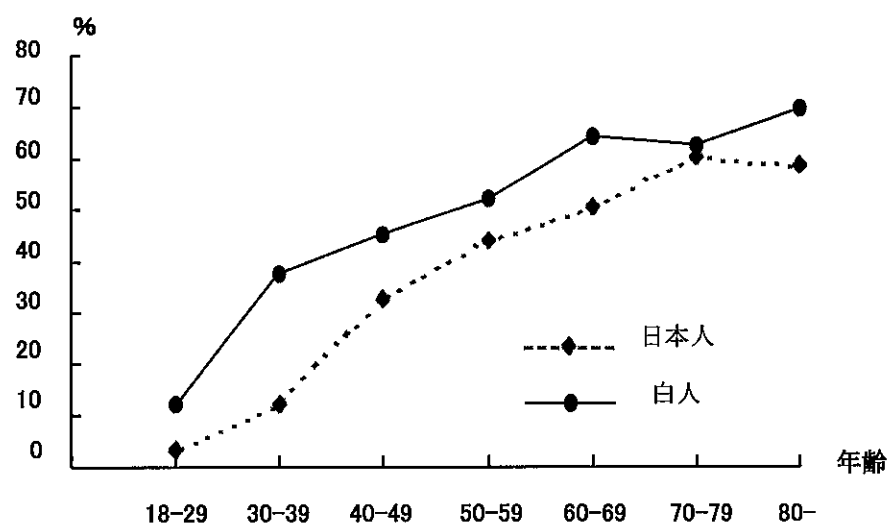
図イー1 Modified Norwood/Hamilton分類（高島の分類）（文献8、10より作成）

枠内は本邦の第Ⅱ／Ⅲ相試験及び米国メルク社の
頭頂部脱毛症第Ⅲ相試験の対象となった脱毛パターン



図イー2 緒方分類 (文献 9、12 より引用)

枠内は本邦におけるミノキシジルの試験の対象となった脱毛パターン



図イー3 日本人と白人における男性型脱毛症の罹患率 (文献 10 より作成)

5) 病因^{6,13,14,15}

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、現在でも不明の点が多い。男性型脱毛症のほとんどの患者は40歳までに、男性ホルモンであるテストステロン (T) (もしくは遊離 T) 量が有意に減少しないうちに、男性型脱毛症を発現する。加齢により血中の遊離 T 量が低下するという報告¹⁶はあるが、たとえ総 T (もしくは遊離 T) が加齢に伴い多少減少しても、男性型脱毛症を発現するのに十分な量の男性ホルモンは残存している。Hamilton¹⁷ が示したように、去勢などにより顕著に男性ホルモン産生を止めてしまうと、男性型脱毛症の進行は止まると考えられる。

一方、これまでの報告では、男性型脱毛症の発症には男性ホルモン、特に T の代謝物であるジヒドロテストステロン (DHT) が重要な役割を果たすことが示されている。思春期以降、男性ホルモン感受性の頭皮毛包では DHT が男性ホルモン受容体に結合し、ホルモン-受容体の複合体は毛包のミニチュア化に関与する遺伝子を活性化し、毛髪成長サイクルの変化 (成長期の短縮)、毛包のミニチュア化が徐々に進行し、髪が短く細くなり、最終的には脱毛症を起こす。しかし、単位面積あたりの毛包数は変化しない。一方、恥骨部、腋下、髭、胸部のような他の男性ホルモン感受性毛包部位では、思春期以降、男性ホルモンは毛包を縮小させるのではなく成長させる作用を有する。この差に対する説明は、現時点でも明確にされていない。

男性ホルモン受容体及び男性ホルモン変換酵素群 (5 α -還元酵素アイソザイム、アロマトラーゼ及び 17 β -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により、脱毛症のパターン及び重症度に影響が出る可能性がある。標的細胞における男性ホルモン受容体の発現量は、男性ホルモンの作用を左右する重要な因子であり、通常、男性の前頭部での発現量は、後頭部の約 1.5 倍と報告されている。また、標的細胞における男性ホルモン変換酵素の量的バランスも重要である。5 α -還元酵素は T の DHT への変換反応を担うが、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。5 α -還元酵素 II 型の男性型脱毛症における重要性は、同症男性の頭皮では、T から DHT の変換が増加することや、遺伝性 5 α -還元酵素 II 型欠損症の患者では、前側頭部の生え際が後退しないという事実によっても裏付けられる。

6) 発見の経緯及び海外での開発

5 α -還元酵素 II 型阻害薬であるフィナステリドは、標的組織において T から活性型男性ホルモンである DHT への変換を阻害する。フィナステリドは、DHT 量を低下させることにより、DHT 感受性の疾患に対し効果が期待できる。5 α -還元酵素 II 型が遺伝的に欠損する成人男性は、前立腺が小さいことを除けば、他臓器の機能はすべて正常であり、前側頭部の生え際が後退せず、前立腺肥大症 (BPH) を発症しない¹⁸。このような知見及び男性ホルモン性疾患の病態生理に関するこれまでの研究から、加齢に伴う頭皮及び前立腺の病態生理学的変化には、主たる男性ホルモンとして DHT が関与することが確認されている。したがって、男性型脱毛症及び BPH は、5 α -還元酵素 II 型阻害薬による治療対象として妥当な疾患である¹⁹。

このような背景から、米国メルク社は 5 α -還元酵素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が、5 α -還元酵素Ⅱ型に対する強力な *in vitro* 阻害作用を有し、男性ホルモン受容体に対し有意な親和性を示さず^{19,20}、男性ホルモン、エストロゲン、抗エストロゲン、プロゲステロン、あるいは他のステロイドホルモン様の性質を示さないことを見出した（本概要書 310～312 頁）。フィナステリドは本来、前立腺組織における DHT レベルの低下作用に基づき、BPH の治療を目的として 19 年 から開発が開始された経緯があり、それにかかわる複数の臨床試験結果からフィナステリド 5 mg/日の安全性と有効性が確立されている。2005 年 6 月現在、フィナステリド 5 mg 錠は BPH の治療薬として、海外 110 カ国で承認されている。

男性型脱毛症患者の治療に関する海外での臨床開発は、BPH 患者におけるフィナステリド 5 mg/日の長期安全性が確立された後に、19 年 から開始され、1997 年に 1 mg/日の用量で男性型脱毛症の治療薬として、米国食品医薬品庁（FDA）の承認を受け、2005 年 5 月現在、海外 63 カ国で承認されている。

(2) 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図イー4 に示す。

フィナステリドの国内での開発は、海外と同様、BPH 治療薬として開始された。萬有製薬株式会社は、米国メルク社が実施した非臨床試験（急性毒性、亜急性毒性並びに慢性毒性、変異原性、生殖毒性、薬効薬理、一般薬理、吸収・排泄）及び第Ⅰ相臨床試験のデータに加え、19 年 月 より本邦において急性毒性、吸収・排泄（測定法の検討も含む）に関する非臨床試験を開始した。これらのデータを検討し、本邦における臨床試験開始の妥当性を確認し、19 年 月 より第Ⅰ相臨床試験を開始した。

本邦第Ⅰ相試験では、健康成人男子を対象として、プラセボ及びフィナステリド 5、10、20、50、100 mg の単回投与試験並びにプラセボ及びフィナステリド 1、10 mg/日の 7 日間反復投与試験を実施し、フィナステリドの日本人での安全性、忍容性及び血中 DHT 低下作用について検討した。血中未変化体濃度は用量依存的な体内動態を示した。10 mg/日投与では、薬剤の体内動態は食事の影響を受けなかった。

その後、BPH 患者を対象とする第Ⅱ相、Ⅲ相の複数の臨床試験が実施され、BPH を適応として 1994 年 12 月に承認申請した。なお 1990 年 2 月以降、フィナステリドの BPH 治療薬としての開発は、萬有製薬株式会社と山之内製薬株式会社（現：アステラス製薬株式会社）との間で締結された共同開発契約に基づき、両者で進められた。

一方、本邦における男性型脱毛症男性を対象とした開発は、萬有製薬株式会社が単独で行うこととなった。本邦においては、内服薬として男性型脱毛症の適応を持つ標準的治療薬がなく、投与経路や作用メカニズムが異なる外用剤との比較試験を実施する必然性はないと考え、プラセボ対照試験を計画した。開発開始に先立って、20 年 月 日に「第Ⅱ相試験終了後医薬品機構相談（受付番号 ）」を実施した。この相談では、

20 年 月より第Ⅱ／Ⅲ相二重盲検比較試験を開始し、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（最終評価）において、フィナステリド 1 mg 投与群及び 0.2 mg 投与群はプラセボ投与群に比べ有意に優れた効果を示し、フィナステリド 1 mg 投与群とフィナステリド 0.2 mg 投与群との比較では、フィナステリド 0.2 mg 投与群に比べ 1mg 投与群の方が数値的に優れていたが、平均スコアに大きな違いはなく、統計学的な有意差は認められなかった。副次評価項目（治験薬投与 12 週、24 週、48 週時点の頭頂部写真評価、前頭頂部写真評価、患者自己評価、主治医判定）についても同様の結果であった。またフィナステリド 1 mg 投与群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 9 例に 12 件、0.2 mg 投与群は 2 例に 2 件発現したが、プラセボ投与群（3 例 4 件）と発現率において群間で有意差は認められなかったことより、フィナステリド 0.2mg 及び 1 mg とも安全性は良好であった。この結果、フィナステリド 0.2mg 及び 1 mg がいずれも臨床用量であると考えられ、有効性及び安全性が検証された。

また、本試験を完遂した症例を対象に、フィナステリド 1 mg（最高予定臨床用量）が投与される長期投与試験を継続して実施中であるが、20 年 月に長期試験移行後 48 週間（前相から含め 96 週）での中間解析を実施した。フィナステリド 1 mg は男性型脱毛症に対し、2 年（96 週）間にわたり高い安全性と有効性を維持することが確認された。

なお、食事による薬物動態への影響については最終製剤（フィナステリド 0.2 mg 錠、1 mg 錠）を用いて検討し、影響がないことを確認した。

以上の経緯により開発が進められ、2003 年 3 月 3 日に輸入承認申請を行った。その後、審査が進められ、国内臨床試験成績の結果から、有効性及び安全性ともに 1mg 及び 0.2mg 間でほとんど差が認められず、0.2mg を用量に含めないとする根拠は乏しいという専門協議における指摘を踏まえ、2005 年 3 月 11 日にプロベシア錠 0.2mg の追加申請するに至った。

また、同じく専門協議における CYP2C19 を介した臨床薬物相互作用試験の必要性の指摘により、フィナステリド 1 mg の併用が CYP2C19 で代謝される薬剤（オメプラゾール）の薬物動態に与える影響を検討し、臨床的に有意な薬物相互作用は認められないことを確認した。

フィナステリド 0.2mg 錠及び 1 mg 錠は 5 α -還元酵素Ⅱ型の特異的阻害という機序に基づく、男性型脱毛症に対する初めての内服治療薬であり、48 週間投与により明らかな臨床効果を示し、長期投与時の安全性も高いことから、男性型脱毛症の治療薬として有用な選択肢になると考えられる。

図イ-4 開発の経緯図

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

——：国内実施試験、……………：海外実施試験

2. 特徴及び有用性 添付資料イー参1

(1) 非臨床試験

1) 5 α -還元酵素II型を選択的に阻害する。 (本概要書 300～304、309 頁)

フィナステリドは、*in vitro* 酵素阻害実験において、ラット、イヌ及びヒト由来の 5 α -還元酵素 I 型及び II 型によるテストステロン (T) からジヒドロテストステロン (DHT) への変換反応を濃度依存的に阻害した。フィナステリドのヒト由来 5 α -還元酵素に対する阻害定数 (K_i) は、皮脂腺や肝臓等に分布する I 型に対し 1.8×10^{-10} M、前立腺、精囊及び毛包に分布する II 型に対し $0.3 \sim 1.0 \times 10^{-12}$ M であり、II 型に対して選択的であった。一方フィナステリドは、ステロイドホルモン代謝/合成に関わる他の酵素 (ステロイドスルファターゼ、アロマトラーゼ及び 5 β -還元酵素) に対して阻害作用を示さなかった。また本薬は 3 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ/ $\Delta^5,4$ イソメラーゼに対して阻害作用を示したが、5 α -還元酵素 II 型の阻害作用に比較して非常に弱いものであった。

2) ステロイドホルモン受容体に親和性を示さない。 (本概要書 308 頁)

フィナステリドは、*in vitro* 受容体結合実験においてアンドロゲン受容体に親和性を示さず、エストロゲン、プロゲステロン、グルココルチコイド及びミネラルコルチコイド受容体に対しても親和性を示さなかった。

3) T 以外のホルモンに対する拮抗作用及びホルモン様作用は認められない。 (本概要書 310～312 頁)

フィナステリドは、マウス、ラット又はウサギを用いた *in vivo* 実験において、エストロゲン様作用、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及び抗プロゲステロン作用を示さなかった。

4) サルにおいて発毛作用が認められる。 (本概要書 320～327 頁)

ペニガオザルにフィナステリド (1 mg/kg/日) を 6 ヶ月間経口投与すると、血清中の DHT 濃度の持続的な低下、毛髪重量と毛包の長さの増加、及び成長期毛包の増加を認めた。

(2) 臨床試験

1) 頭頂部写真評価で脱毛部位の改善が認められる。 (本概要書 417～422、476～481 頁)

本邦で実施した二重盲検比較試験では、投与 48 週後の頭頂部写真評価 (最終評価) を主要評価項目とした。標準化された手順²¹で頭頂部及び前頭頂部の脱毛部位の写真撮影して評価した。フィナステリド 1 mg/日投与群及び 0.2 mg/日投与群はプラセボ投与群に比べ、頭頂部脱毛部位の脱毛が有意に改善した。副次評価項目である前頭頂部脱毛部位の写真評価においても、フィナステリド 1 mg/日投与群及び 0.2 mg/日投与群は、プラセボ投与群に比べ有意な改善を示した。更に、本試験を完遂した症例を対象に、フィナステリド 1 mg/日 (最高予定臨床用量) を投与した長期投与試験の 48 週間 (前相から含め 96 週) での中間解析において、フィナステ

リド 1 mg/日は 2 年（96 週）間にわたり高い有効性を維持することを示した。

2) 患者自己評価で改善が認められる。（本概要書 422～439 頁）

本邦での二重盲検比較試験において、アンケートによる患者自己評価（毛髪への効果、外観の改善、外観の満足度）では、フィナステリド 1 mg/日投与群及び 0.2 mg/日投与群は、プラセボ投与群を上回る有意な改善を示した。患者自己評価での有意な改善が、投与 12 週及びそれ以降すべての時点で認められたことは、患者がフィナステリドの効果を明確に認知したことを示す。

3) 忍容性の高い薬物療法である。（本概要書 455～467、489～496 頁）

本邦での二重盲検比較試験において、48 週間にわたる自覚症状・他覚所見及び臨床検査に基づく有害事象及び副作用発現率にフィナステリド 1 mg/日及び 0.2 mg/日投与群とプラセボ投与群の間で有意な差は認められず、ともに安全性は良好であった。更に、本試験を完遂した症例を対象に、フィナステリド 1 mg/日（最高予定臨床用量）を投与した長期投与試験の 48 週間（前相から含め 96 週）での中間解析において、フィナステリド 1 mg/日は 2 年（96 週）間にわたり高い安全性を維持することを示した。

(3) 医療上の位置付け 添付資料イー参1

1) 本邦における男性型脱毛症に対する処置

現在、本邦において実施されている男性型（壮年性）脱毛症に対する処置には、病院で処方される医療用医薬品、患者自ら入手可能な一般用医薬品及び医薬部外品、外科的療法、理学療法、義髪（かつら）の使用等がある。本疾患に対して既存の医療用医薬品では有効性が低いことから、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めていない。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。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（ミノキシジル、塩化カルプロニウム）や医薬部外品の育毛料及びシャンプー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、植毛術や頭皮縫縮術などの外科的療法、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ている。

2) 非薬物療法

上記処置のうち、非薬物的方法としては、脱毛をカモフラージュするためのヘアピースやかつらの装着、編込み術、あるいは植毛術や頭皮縫縮術等の外科的治療が行われている。この内、外科的治療は疾患状態そのものの改善を目指す療法と言えるが、脱毛部位の皮膚を除去し、有毛部位の皮膚を脱毛領域に移植して毛髪の分布を変化させるものである。この方法による美容上の改善度は、脱毛の程度、患者の嗜好、適切な治療計画及び施術する外科医の技量等に大きく左右される。また、若い患者では脱毛の初期状態にあることが多く、将来どのように症状が

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。更には、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大きな経済的負担を強いることから、薬物治療として医薬品及び医薬部外品が広く使用されている。

3) 薬物療法

本邦において男性型（壮年性）脱毛症に対する適応が認められている医薬品は、医療用医薬品として、塩化カルプロニウム（5%： ⁸⁾）、一般用医薬品として、ミノキシジル（1%： ⁹⁾）及び塩化カルプロニウム（1%及び2%： ⁹⁾）があり、これらはいずれも外用薬である。

 ⁸⁾は局所血管拡張作用を持つ塩化カルプロニウムを有効成分とし、脱毛症（円形脱毛症、壮年性脱毛症等）、乾性脂漏及び尋常性白斑等に広範な適応を持つ。脱毛症への使用に際して1日2～3回の塗布が必要で、医療用医薬品として19 年に承認された。報告されている主な副作用は局所発汗及びそう痒感である²²⁾。 塩化カルプロニウム（医療用医薬品）は男性型（壮年性）脱毛症患者に適応を持つにもかかわらず、男性型（壮年性）脱毛症患者を対象とした臨床試験成績はこれまでに公表されておらず、客観的データに基づく有効性、安全性が示されていない。また、医療現場において 塩化カルプロニウム（医療用医薬品）は男性型脱毛症に対する標準的な治療薬としては位置付けられておらず、積極的には使用されていない。したがって、男性型脱毛症は患者自ら入手可能な一般用医薬品により治療されているのが現状である。

ミノキシジルは、本邦では1%溶液が男性型（壮年性）脱毛症に対する一般用医薬品（商品名： ⁹⁾）として承認・発売されている。また、海外では複数の濃度（2%、5%）の製品が発売されている。ミノキシジルの作用機序は血管拡張作用と毛母細胞への直接作用と考えられているが、真の作用機序は必ずしも明確ではなく、少なくとも、男性型（壮年性）脱毛症の主な原因であるDHT等の男性ホルモンに関連した作用はない⁴⁾。報告されている主な副作用は局所刺激感及び接触皮膚炎等であるが、循環器系への副作用の懸念から、高血圧・低血圧で治療中、もしくは狭心症等の心臓に障害がある人が使用する場合には、医師又は薬剤師に相談する旨の注意を喚起している¹¹⁾。また、使用に際しては1日2回の塗布が必要であり、頭皮に粘着性の残分が残ることが知られている。本邦における男性型脱毛症患者を対象とした試験で、全般改善度及び有用度において1%ミノキシジル（ ⁹⁾）は1%塩化カルプロニウム（ ⁹⁾）に比べ有意に優れており²³⁾、現在最も汎用されている。

4) フィナステリド

遺伝性5 α -還元酵素Ⅱ型欠損症の男性では、成人期のDHT欠損が有害な症状をもたらさないこと、更に、前側頭部の生え際が後退しないことが知られている¹⁸⁾。フィナステリドは、こうした科学的事実を踏まえて開発された。他の既承認の外用薬の作用機序が明確でないこととは対照的に、男性型脱毛症の主な原因であるDHTの産生を抑制するという明確な作用メカニズムを有する、世界初の5 α -還元酵素Ⅱ型阻害薬である。1日1回1錠の経口投与であることから、

1 日 2 回以上の塗布が必要な既承認の外用薬に比べ、簡便な投与方法であり、コンプライアンスが高いと期待される。前述のとおり、本邦での臨床試験において客観的指標である写真評価及び患者の自己評価での高い有効性と安全性が確認されている。海外での豊富な使用経験から、男性型脱毛症における長期投与の有効性及び安全性が示され（本概要書 533～537 頁）、更に前立腺肥大症においても 10 年を超える安全性データから高い安全性が証明され、フィナステリドの忍容性が良好であることが裏付けられている。

ただし、フィナステリドが男性型脱毛症の病因に直接作用するため、妊娠可能な女性の脱毛症治療には適していない。すなわち、フィナステリドが持つ DHT 低下作用により、妊娠中の女性がフィナステリドを服用した場合、男子胎児の外性器の正常発育に影響を及ぼす可能性がある。また、ラットに [^{14}C] フィナステリド 5 mg/kg を経口投与した試験において、乳汁中への放射能の移行が認められた（本概要書 375 頁）。そのため、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フィナステリド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フィナステリドが有効性を示さなかったことより（本概要書 538～539 頁）、フィナステリドによる治療対象は男性の男性型脱毛症に限定されるべきである。こうした使用上の注意を遵守するため、フィナステリドは医師の診断・管理が必要な医療用医薬品として取り扱われるべきと考えられる。

男性型脱毛症の治療目的はあくまでも患者の外観の改善であるため、受けている薬物療法の効果が十分か否かについては、患者自身による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期待を持っており、治療効果への期待は患者ごとに、また、現在の毛髪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薬物治療を受けることを中止することが可能である。

また、フィナステリドの場合、その有効性は、ほとんどの患者で投与開始から 6 ヶ月以内に認められていることから（本概要書 417～441 頁）、本剤を 6 ヶ月以上投与しても男性型脱毛症の進行遅延が見られない場合には投薬を中止し、6 ヶ月以上投与する場合であっても定期的に効果を確認し、継続投与の必要性について検討する必要があると考える。

なお、海外臨床試験において、本剤投与を中止すると、12 ヶ月以内に治療前の状態に戻ったとの報告があり（本概要書 533～534 頁）、本剤の効果を持続させるためには継続的な服用が必要である。

本邦における男性型脱毛症を対象とした臨床試験では 20 歳未満を対象としていないことから本剤の治療対象は 20 歳以上とした。また、高齢者を対象とした試験は国内外で実施されていないため本剤の高齢者における有効性は確認していない。

なお本剤の高齢者の安全性については、本邦において前立腺肥大症の 88 歳までの高齢者で、1 日 5 mg 投与の安全性が確認され、更に、年齢層別の結果、高齢者及び非高齢者間で安全性について大きな差はみられなかった。したがって、男性型脱毛症治療薬としての本剤 1 日 0.2 mg 及び 1 mg の投与は安全であると考えられる。

前述のとおり、男性型（壮年性）脱毛症への塩化カルプロニウムの使用は定着せず、現時点でミノキシジルが汎用されている。

本邦において、本剤とミノキシジルとを直接比較した臨床試験成績はないが、海外では、本剤と2%ミノキシジルの有効性を比較した臨床試験が米国メルク社以外で実施され、学術雑誌に2報公表されている。その中で、本剤はミノキシジルに比べ有効であることが示されている。また、本剤とミノキシジルは作用機序が異なっており、また投与経路も経口投与と局所投与で異なることから、両薬剤が相互に影響を与える可能性は低いと考えられる。したがって、男性型脱毛症の患者が両剤を併用した場合、個々の薬剤における既知の安全性から逸脱する懸念は少なく、相加的な併用効果が得られる可能性がある（本概要書 550～553 頁）。

5) まとめ

以上の如く、フィナステリドは、客観的なデータに基づき有効性、安全性が確認された男性型脱毛症に対する実質的に初めての医療用医薬品である。またフィナステリドは、男性型脱毛症に対する初めての内服薬（用法、1日1回1錠）であり、外用薬と比べ高いコンプライアンスが期待できることから、男性の男性型脱毛症に対する第一選択薬になりうると考えられる。

3. 特許状況 添付資料イ-1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. 外国における使用状況 ……添付資料イー2～5、イー参2

(1) 外国での承認取得状況 ……添付資料イー2、イー参2

フィナステリドは、前立腺肥大症の治療薬として1992年4月にオーストリアで承認されたのを始めとして、2005年5月現在、世界110ヵ国で承認されている。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、2005年5月現在、世界63ヵ国で承認されている。

主要国における男性型脱毛症としての承認取得状況、効能・効果を表イー1に示す。

表イー1 主要国における承認取得状況（男性型脱毛症）

国名	販売名	承認年月日	剤型	含量	効能・効果*	用法・用量*
メキシコ	PROPESHIA	1997年 9月11日	フィルムコーティング錠	1錠中にフィナステリド1mgを含有する。	プロペシアは男性の男性型脱毛症における発毛促進及び脱毛防止に適用する。 プロペシアは婦人又は小児には適用しない。	推奨用量は1日1回、1mg錠1錠である。プロペシアは食前又は食後に服用できる。 通常、発毛促進並びに脱毛防止がみられるまで3ヵ月以上の連日使用を要する。最大の効果を得るには継続的に使用すること。治療を中止すると12ヵ月以内に効果が減退する。
米 国	PROPECIA	1997年12月19日				
スウェーデン	PROPECIA/CAPIPRO	1998年 4月17日				
オーストラリア	PROPECIA	1998年 6月26日				
カナダ	PROPECIA	1998年 6月26日				
ドイツ	PROPECIA	1998年12月10日				
フランス	PROPECIA/CAPIPRO	1998年12月23日				
イタリア	PROPECIA	1999年 2月17日				
英 国	PROPECIA	1999年 9月20日				
韓 国	PROPECIA	2000年 3月13日				
中 国	PROPECIA	2001年 9月 6日				

* 米国メルク社国際標準添付文書イー参2の内容を記載した。

(2) 外国における添付文書 ……添付資料イー3～5、イー参2

外国の代表的な添付文書として、米国、欧州連合（EU）及び英国の添付文書の概要を表イー2に示す。英国を除くEU諸国の添付文書は、相互承認方式により承認されたスウェーデン、フィンランド、デンマーク、ドイツ、フランス、ポルトガル、イタリア、スペイン、アイスランド、オーストリア、オランダ、ルクセンブルク及びギリシャの13ヵ国で、共通の内容である。

なお、米国、EU及び英国の添付文書をイー3～5、米国メルク社の国際標準添付文書をイー参2として、それぞれ原文及び全訳を添付する。

表イー2 外国における添付文書の概要 (1)

国名	米国
販売名	PROPECIA®
会社名	米国メルク社
剤型・含量	フィルムコーティング錠 (1錠中フィナステリドを1 mg含有)
効能・効果	プロペシアは男性のみの男性型脱毛症の治療に適用する。安全性及び有効性は、頭頂部及び前頭中央部領域に軽度から中等度の脱毛がある、18～41歳の男性において認められた。 前頭両側後退部に関する有効性は確立されていない。 プロペシアは婦人には適用しない。 プロペシアは小児には適用しない。
用法・用量	推奨用量は経口により1日1回1 mgである。 プロペシアは食前又は食後に服用できる。 通常、効果がみられるまで3ヵ月以上の連日使用を要する。効果を維持するために使用の継続が推奨され、効果は定期的に再評価を受けるべきである。治療を中止すると12ヵ月以内に効果が減退する。
使用上の注意 (禁忌)	プロペシアは以下の者には禁忌である。 妊婦 フィナステリドは妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に禁忌である。5α-還元酵素II型阻害薬はテストステロンのジヒドロテストステロン(DHT)への変換を阻害するため、フィナステリドが妊娠女性に投与された場合には、その男子胎児において外部生殖器異常を引き起こすおそれがある。本剤を妊娠中に使用した場合、又は本剤を投与中に妊娠した場合、その妊娠女性は男子胎児への危険性を知らされるべきである。 本剤のいずれかの成分に対し過敏症のある者。
(警告)	プロペシアは小児又は婦人には適用しない。 婦人への曝露－男子胎児への危険性 フィナステリドの吸収の可能性及びその結果生ずる男子胎児への危険性のため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は、粉砕又は破損したプロペシア錠に触れないこと。プロペシア錠はコーティングされており、薬剤が粉砕又は破損していない限り、通常の取扱いにおいて活性成分に接触することはない。
(一般的注意)	一般 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。 患者への情報 フィナステリドの吸収の可能性及びその結果生ずる男子胎児への危険性のため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は、粉砕又は破損したプロペシア錠に触れないこと。プロペシア錠はコーティングされており、薬剤が粉砕又は破損していない限り、通常の取扱いにおいて活性成分に接触することはない。 医師は担当患者に何らかの乳房変化、例えばしこり、痛み、乳首からの分泌等が見られた場合は、すみやかに報告するよう指示すること。乳房肥大、乳房圧痛、新生物を含む乳房変化が報告されている。 医師は担当患者に対しプロペシア治療開始前に患者用添付文書を読み、また新たに継続処方される度に患者用添付文書を読むよう指導すること。これにより患者はプロペシアに関する最新の情報に注意を払うことができる。 薬剤/臨床検査相互作用 フィナステリドは循環血中のコルチゾール、甲状腺刺激ホルモン、サイロキシン濃度に影響を及ぼさず、また、血漿脂質(総コレステロール、低密度リポタンパク、高密度リポタンパク、トリグリセリド等)、骨密度に対する作用も認められなかった。フィナステリドの臨床試験において、黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、プロラクチンに臨床的意義のある変化はみられなかった。健康志願者において、ゴナドトロピン放出ホルモンに対するLH及びFSHの反応に、フィナステリド投与による変化はみられないことから、視床下部-下垂体-精巣系に作用しないことが示された。 18～41歳の男性を対象としたプロペシア(フィナステリド 1mg)の臨床試験において、血清前立腺特異抗原(PSA)濃度の平均値は、ベースラインの0.7ng/mLから12ヵ月で0.5ng/mLに低下した。さらにプロスカ(フィナステリド 5mg)の臨床試験において、前立腺肥大症(BPH)を合併する高齢患者にフィナステリドを用いた場合には、PSA濃度が約50%低下する。フィナステリドの治療を受けている患者を評価する際に、血清PSA濃度に対して適切な解釈をするために、以上の試験結果を考慮すること。

国名	米国																		
(一般的注意) 続き	薬物相互作用 臨床的に意味のある薬物相互作用は認められていない。フィナステリドはシトクロム P450 が関与する薬物代謝酵素系に影響を及ぼさないと考えられる。男性を対象に臨床試験が行われた薬剤はアンチピリン、ジゴキシン、プロプラノロール、テオフィリン及びワーファリンであり、これらとの臨床的に意義のある相互作用は認められなかった。 他の併用療法：特に相互作用試験は実施されていないが、1 mg 以上のフィナステリドを投与した臨床試験において、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、α 遮断薬、鎮痛薬、ACE 阻害薬、抗痙攣薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、硝酸薬、利尿薬、H_2 拮抗薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、プロスタグランジン合成阻害薬 (NSAIDs と呼ばれる) 及びキノロン系抗菌薬が併用されたが、臨床的に意味のある有害な相互作用は認められなかった。 妊婦 催奇性作用：妊娠中の薬物安全性に関する FDA カテゴリー X プロベシアは婦人には適用しない。 授乳婦 プロベシアは婦人には適用しない。 フィナステリドがヒトの乳汁中に分泌されるか否かは明らかにされていない。 小児への投与 プロベシアは小児患者には適用しない。 小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。 高齢者への投与 プロベシアの臨床試験には 65 歳以上の患者は含まれていない。フィナステリド 5 mg の薬物動態に基づき、高齢者でのプロベシアの用量調節は必要としない。しかし、プロベシアの高齢者での有効性は確立していない。 過量投与 フィナステリド最高 400 mg の単回投与試験及び最高 80 mg/日の 3 ヶ月間の反復投与試験において、副作用は認められなかった。しかし、新たな知見が得られるまで、フィナステリドの過量投与での特別な治療は推奨できない。																		
(副作用)	男性型脱毛症の治療におけるプロベシア (フィナステリド 1 mg) の臨床試験 12 ヶ月間のプロベシアの比較対照試験 3 試験で、プロベシアを投与された 1.4% の患者 (n = 945) が薬剤との関連性を否定できない、多分関連あり、又は明らかに関連ありと考えられる副作用により中止した (プラセボでは 1.6% ; n = 934)。プロベシア又はプラセボをそれぞれ投与した患者の 1% 以上で、かつ薬剤との関連性を否定できない、多分関連あり、又は明らかに関連ありと報告された臨床的副作用を表 1 に示した。臨床的副作用の統合解析から、プロベシア群の 945 例中 36 例 (3.8%) に 1 件以上のこれらの性的副作用が報告され、これに対しプラセボ群では 934 例中 20 例 (2.1%) であった (p=0.04)。これらの副作用でプロベシア治療を中止した患者又は治療を継続した大部分の患者で症状が消失した。上記の各副作用の発現率は、プロベシア治療 5 年目では 0.3% 以下に減少した。 <table><tr><th colspan="3">表 1 プロベシア (フィナステリド 1mg) の薬剤に関連した 1 年間の副作用 (%) 男性型脱毛症</th></tr><tr><th></th><th>プロベシア N=945</th><th>プラセボ N=934</th></tr><tr><td>リビドー減退</td><td>1.8</td><td>1.3</td></tr><tr><td>勃起機能不全</td><td>1.3</td><td>0.7</td></tr><tr><td>射精障害 (精液量減少)</td><td>1.2 (0.8)</td><td>0.7 (0.4)</td></tr><tr><td>薬剤に関連した性的副作用のため中止</td><td>1.2</td><td>0.9</td></tr></table> フィナステリド 1 日 1 mg を健康男性に投与した試験では、48 週間の投与後、射精量の減少は中央値で 0.3 mL (-11%) に対し、プラセボでは 0.2 mL (-8%) であった。他の 2 試験では、プロベシアの 5 倍量 (5 mg/日) のフィナステリド投与で、プラセボと比較し中央値で約 0.5 mL (-25%) の射精量の有意な減少がみられたが、これは治療中止後回復した。 プロベシアの臨床試験で、フィナステリド投与患者における乳房圧痛及び乳房肥大、過敏症、及び睾丸痛の頻度はプラセボ投与患者の頻度と差がなかった。	表 1 プロベシア (フィナステリド 1mg) の薬剤に関連した 1 年間の副作用 (%) 男性型脱毛症				プロベシア N=945	プラセボ N=934	リビドー減退	1.8	1.3	勃起機能不全	1.3	0.7	射精障害 (精液量減少)	1.2 (0.8)	0.7 (0.4)	薬剤に関連した性的副作用のため中止	1.2	0.9
表 1 プロベシア (フィナステリド 1mg) の薬剤に関連した 1 年間の副作用 (%) 男性型脱毛症																			
	プロベシア N=945	プラセボ N=934																	
リビドー減退	1.8	1.3																	
勃起機能不全	1.3	0.7																	
射精障害 (精液量減少)	1.2 (0.8)	0.7 (0.4)																	
薬剤に関連した性的副作用のため中止	1.2	0.9																	

国名	米国																																																	
(副作用) 続き	プロペシア（フィナステリド 1 mg）の市販後経験 乳房圧痛及び乳房肥大；発疹、そう痒症、蕁麻疹、口唇腫脹及び顔面腫脹を含む過敏症；及び睾丸痛。 前立腺肥大症の治療中におけるプロスカ（フィナステリド 5 mg）の比較対照試験及び長期オープン延長試験 4 年間のプラセボ比較対照試験であるプロスカ長期有効性及び安全性試験 (PLESS) で、45 から 78 歳の症候性 BPH 及び前立腺肥大患者 3040 例を対象として 4 年にわたる安全性について評価した（プロスカ 5mg/日 1524 例、プラセボ 1516 例）。プロスカ 5mg/日で治療した患者の 3.7%（57 例）及びプラセボ患者の 2.1%（32 例）が、副作用として最も報告の多かった性機能に関連する副作用の結果試験を中止した。主治医により薬剤との関連性を否定できない、多分関連あり、又は明らかに関連ありとされ、4 年間の試験におけるプロスカでの発現率が 1% 以上でプラセボより高い副作用のみを表 2 に示した。2～4 年の研究ではインポテンス、リビドー減退、及び射精障害の発現率は治療群間で有意な差は認められなかった。 <table><tr><th colspan="5">表 2 プロスカ（フィナステリド 5mg）の薬剤に関連した副作用 前立腺肥大症</th></tr><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">1 年 (%)</th><th colspan="2">2～4 年 (%) *</th></tr><tr><th>フィナステリド 5mg</th><th>プラセボ</th><th>フィナステリド 5mg</th><th>プラセボ</th></tr><tr><td>インポテンス</td><td>8.1</td><td>3.7</td><td>5.1</td><td>5.1</td></tr><tr><td>リビドー減退</td><td>6.4</td><td>3.4</td><td>2.6</td><td>2.6</td></tr><tr><td>射精量減少</td><td>3.7</td><td>0.8</td><td>1.5</td><td>0.5</td></tr><tr><td>射精障害</td><td>0.8</td><td>0.1</td><td>0.2</td><td>0.1</td></tr><tr><td>乳房肥大</td><td>0.5</td><td>0.1</td><td>1.8</td><td>1.1</td></tr><tr><td>乳房圧痛</td><td>0.4</td><td>0.1</td><td>0.7</td><td>0.3</td></tr><tr><td>発疹</td><td>0.5</td><td>0.2</td><td>0.5</td><td>0.1</td></tr></table> *2～4 年の合計、 フィナステリド N = 1524 vs プラセボ N = 1516 1 年間のプラセボ対照第Ⅲ相 BPH 試験、5 年間のプロスカ 5mg のオープン延長試験、及び PLESS における副作用プロファイルは類似していた。プロスカ 5mg の治療期間を延長しても副作用の増加は認められなかった。薬剤に関連する性的副作用に関する新規の報告は治療期間とともに減少した。 フィナステリド長期治療と男性乳房新生物との因果関係は不明である。3047 例の男性を対象とした 4～6 年にわたるプロスカ、プラセボ及び比較対照薬の試験で乳癌はプロスカ投与群で 4 例報告された。一方プロスカ非投与群では 1 例の報告もなかった。別の試験（3040 例の男性を対象とした 4 年間のプラセボ比較試験）ではプラセボ群に 2 例の乳癌が報告されたが、プロスカ投与群に報告例はなかった。 18882 例の健康男性を対象とした 7 年間のプラセボ対照試験において、9060 例の前立腺生検結果が得られ、解析が行われた。生検によりプロスカ群ではグリーソンスコア 7～10 の前立腺癌が 280 例（6.4%）に認められ、プラセボ群では 237 例（5.1%）に認められた。本試験で前立腺癌と診断されたもののうち約 98%は被膜内（T1 又は T2 ステージ）にあると分類されている。これら所見の臨床的意義は不明である。文献より得た本情報は医師が前立腺癌をプロスカの適用として考慮する際の参考として提示されている (Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003; 349: 213-22)。プロスカが前立腺癌進行のリスクを減少させることは認められていない。	表 2 プロスカ（フィナステリド 5mg）の薬剤に関連した副作用 前立腺肥大症						1 年 (%)		2～4 年 (%) *		フィナステリド 5mg	プラセボ	フィナステリド 5mg	プラセボ	インポテンス	8.1	3.7	5.1	5.1	リビドー減退	6.4	3.4	2.6	2.6	射精量減少	3.7	0.8	1.5	0.5	射精障害	0.8	0.1	0.2	0.1	乳房肥大	0.5	0.1	1.8	1.1	乳房圧痛	0.4	0.1	0.7	0.3	発疹	0.5	0.2	0.5	0.1
表 2 プロスカ（フィナステリド 5mg）の薬剤に関連した副作用 前立腺肥大症																																																		
	1 年 (%)		2～4 年 (%) *																																															
	フィナステリド 5mg	プラセボ	フィナステリド 5mg	プラセボ																																														
インポテンス	8.1	3.7	5.1	5.1																																														
リビドー減退	6.4	3.4	2.6	2.6																																														
射精量減少	3.7	0.8	1.5	0.5																																														
射精障害	0.8	0.1	0.2	0.1																																														
乳房肥大	0.5	0.1	1.8	1.1																																														
乳房圧痛	0.4	0.1	0.7	0.3																																														
発疹	0.5	0.2	0.5	0.1																																														

表イ-2 外国における添付文書の概要 (2)

国名	EU
販売名	PROPECIA® 1 mg, comprime pellicule (仏)、PROPECIA® (独) 等
会社名	MERCK SHARP & DOHME - CHIBRET (仏)、MSD SHARP & DOHME GMBH (独) 等
剤型・含量	フィルムコーティング錠 (1 錠中フィナステリドを 1 mg 含有)
効能・効果	男性における早期の男性型脱毛症 プロペシアは 18~41 歳の男性における男性型脱毛症の進行を止める。 前頭両側での後退及び脱毛が極度に進行した例での有効性は確立されていない。
用法・用量	1 日 1 回 1 錠 (1 mg) を食前又は食後に投与する。 投与量を増やしても有効性が増すという証拠はない。 有効性と治療期間は担当医師が継続して評価すべきである。脱毛を止めるには、通常は 1 日 1 回投与で 3~6 ヶ月の治療期間を必要とする。効果を持続するためには継続的な使用が必要である。一旦治療を中止すると、効果は 6 ヶ月で消失しはじめ、9~12 ヶ月で治療前の状態に戻る。 腎機能障害患者に投与量を調節する必要はない。
使用上の注意 (禁忌)	婦人には禁忌である。 フィナステリド又は本剤のいずれかの成分に過敏症のある者。
(警告)	プロペシアは小児に使用されるべきではない。 18~41 歳の男性を対象としたプロペシアの臨床試験で、血清前立腺特異抗原 (PSA) 濃度の平均値は、ベースラインの 0.7 ng/mL から 12 ヶ月で 0.5 ng/mL に低下した。プロペシア投与中に本検査を評価する際には、PSA 値を 2 倍にすることを考慮すること。 ヒトにおける長期にわたる繁殖能のデータはなく、また、生殖能の低下した男性に対する特別な試験も行われていない。 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。 まれな遺伝的疾患であるガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良の患者は本剤を服用すべきではない。
(一般的注意)	他剤との相互作用及びその他の相互作用 フィナステリドはシトクロム P450 3A4 系で主に代謝されるが、その系には影響しない。フィナステリドは他の薬剤の薬物動態に影響を及ぼす危険性は小さいと推定されるが、シトクロム P450 3A4 の阻害剤又は誘導剤がフィナステリドの血漿中濃度に影響する可能性は存在する。しかしながら、安全域より推定して、このような阻害剤の併用によるフィナステリド血中濃度の上昇は臨床的に問題とはならない。 妊婦及び授乳婦 妊婦： プロペシアは妊婦に対する危険性のため、婦人への使用は禁忌である。フィナステリドはテストステロンからジヒドロテストステロン (DHT) への変換を阻害するため、プロペシアが妊婦に投与された場合、男子胎児の外部生殖器異常を引き起こす可能性がある。 授乳婦： フィナステリドがヒトの乳汁中に分泌されるか否かは明らかにされていない。 運転能力及び機械操作能力への影響 プロペシアが運転能力及び機械操作能力に影響することを示すデータはない。 過量投与 フィナステリド最高 400 mg の単回投与試験及び最高 80 mg/日の 3 ヶ月間の反復投与試験 (n=71) において、副作用は認められなかった。 プロペシアの過量投与での特別な治療は推奨しない。 使用及び取り扱いに関する注意 フィナステリドの吸収の可能性及びその結果生ずる男子胎児への危険性のため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人は、粉砕又は破損したプロペシア錠に触れないこと。プロペシア錠はコーティングされており、薬剤が粉砕又は破損していない限り、通常の手扱いにおいて活性成分に接触することはない。