

ト. 臨床試験

目次

総括	401
1. 国内臨床試験成績	404
(1) 第Ⅰ相試験	404
1) 単回経口投与試験	404
2) 反復経口投与試験	406
(2) 第Ⅱ／Ⅲ相二重盲検比較試験	408
1) 症例の内訳	415
2) 患者背景	417
3) 有効性	417
4) 有効性の層別解析	442
5) 主要評価項目と患者自己評価との相関	445
6) 特殊検査	449
7) 安全性	455
8) 結論	468
(3) 長期投与試験（中間報告）	470
1) 症例の内訳	475
2) 有効性	476
3) 安全性	489
4) 長期投与試験（96週間投与）のまとめ	497
(4) 臨床薬理試験	498
1) 反復経口投与薬物動態試験（17日間）	498
2) 最終製剤による食事の影響の検討（7日間×2期）	500
3) オメプラゾールとの薬物相互作用試験	502
4) 高齢者における薬物動態試験	506
2. 外国臨床試験成績の要約	508
(1) 臨床薬理試験	509
1) 脱毛部位と有毛部位の頭皮中ジヒドロテストステロン濃度	509
2) フィナステリド投与によるジヒドロテストステロン濃度の変化	509
3) 健康高齢男性における血清ジヒドロテストステロン濃度変化率の日米比較	509
(2) 第Ⅱ相臨床試験	511
1) 有効性	511
2) 安全性	512

(3) 第Ⅲ相臨床試験	513
1) 有効性	513
2) 安全性	531
(4) 長期投与試験	533
1) 有効性	533
2) 安全性	536
(5) その他の有効性に関するデータ	537
1) Phototrichogram 法による評価	537
2) 毛髪重量による評価	538
3) 閉経後女性の男性型脱毛症に対する効果	538
4) 進行した男性型脱毛症を対象とした二重盲検比較試験	539
(6) その他の臨床データ	539
1) 安全性二重盲検比較試験	539
① 血清脂質に及ぼす影響	539
② 骨代謝に及ぼす影響	539
③ 前立腺に及ぼす影響	540
④ 精液産生に及ぼす影響	541
2) テストステロン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモンに及ぼす影響	542
3) エストラジオール、プロラクチンに及ぼす影響	543
4) コルチゾール、サイロキシン、甲状腺刺激ホルモンに及ぼす影響	543
5) 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	544
6) 悪性腫瘍発現の可能性について	544
7) 肝機能に対する安全性	546
8) 20歳未満及び高齢者での使用成績	546
9) インスリン抵抗性への影響	547
(7) 海外での市販後の副作用	547
3. フィナステリド 5 mg の国内臨床試験及び海外市販後の安全性に関する情報	549
(1) 国内臨床試験におけるフィナステリド 5 mg の安全性	549
1) 副作用	549
2) 臨床検査値異常変動	549
(2) フィナステリド 5 mg の海外市販後の安全性情報	549
4. 他剤との比較データ	550
(1) ミノキシジルとの比較	550
1) 有効性	550
2) 安全性	551
(2) 他の外用育毛剤との併用における安全性	551

[REDACTED]

[REDACTED]

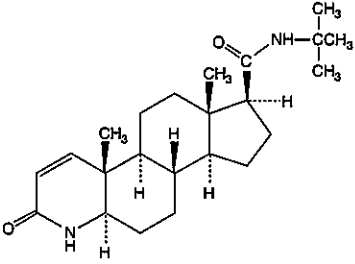
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ト. 臨床試験の項の略号一覧表

略号 (化合物番号)	化学名 (一般名・呼称)	構造式	由来
MK-906 (L-652,931)	(-)- <i>N</i> -三級ブチル-3-オキシ-4-アザ-5 α - -アンドロstan-1-エン-17 β -カルボキシミド JAN: フィナステリド INN: finasteride		原薬

ト. 臨床試験添付資料ト-1~7、ト-参1~20、へ-35、38

総 括

表ト-1 臨床試験一覧表

試験区分	試験の種類	対象	登録症例数	用法・用量 (mg/日)	投与 期間	代表施設名 (参加施設数)	治験期間	資料 番号
第Ⅰ相 試験	単回 投与	二重盲検、 オープン(食 事の影響)	健康成人 被験薬 18例 プラセボ 18例 (食事の影響を 含む)	プラセボ、フィナ ステリド 5、10、 20、50、100	単回	■■■■■ (1)	19■■年■■月 ~19■■年■■月	へ-35 ト-1
	反復 投与	二重盲検	健康成人 被験薬 12例 プラセボ 2例	プラセボ、フィナ ステリド 1、10 (朝1回)	7日	■■■■■ (1)	19■■年■■月 ~19■■年■■月	へ-35 ト-1
第Ⅱ/Ⅲ相 試験	二重盲検	男性型脱 毛症患者	被験薬 276例 プラセボ 138例	フィナステリド 0.2、1 (朝1回)	48週	■■■■■ (9)	20■■年■■月 ~20■■年■■月	ト-2
長期投与試 験(中間報 告)	オープン	男性型脱 毛症患者	被験薬 374例	フィナステリド 1 (朝1回)	48週	■■■■■ (9)	20■■年■■月 ~20■■年■■月 (継続中)	ト-6
臨床薬 理試験	反復 投与	オープン	健康成人 被験薬 24例	フィナステリド 0.2、1 (朝1回)	17日	■■■■■ (1)	20■■年■■月 ~20■■年■■月	ト-3
	反復 投与	オープン	健康成人 被験薬 24例	フィナステリド 0.2、1 (朝1回)	7日 X 2期	■■■■■ (1)	20■■年■■月 ~20■■年■■月	ト-4
	反復 投与	オープン	健康成人 被験薬 24例	フィナステリド 1 (朝1回) X 3日、 オメプラゾール 20	3日 X 2期	■■■■■ (1)	20■■年■■月 ~20■■年■■月	ト-7
	単回 投与	オープン	健康成人 被験薬 12例 高齢者 12例 非高齢者 12例	フィナステリド 5	単回	■■■■■ (1)	19■■年■■月 ~19■■年■■月	へ-38 ト-5

非臨床試験及び海外第Ⅰ相試験成績から、フィナステリドによる動物及びヒトにおけるジヒドロテストステロン（以下、DHT）濃度低下作用、前立腺縮小作用と安全性が確認された後、本邦での前立腺肥大症（BPH）への使用を目的とした第Ⅰ相試験を実施した。また、海外で男性型脱毛症に対するフィナステリド 1 mg 錠の広範な臨床試験に基づく承認取得後に、本邦での男性型脱毛症への適応を目的として、予定臨床用量での薬物動態試験及び男性の男性型脱毛症患者を対象とする臨床試験を開始した。

第Ⅰ相試験

本試験は、本剤を 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。

健康成人男子を対象に単回経口投与試験（プラセボ、フィナステリド 5、10、20、50、100 mg）及び 7 日間反復経口投与試験（プラセボ、フィナステリド 1、10 mg/日、朝 1 回）を二重盲検法により実施した。20 mg 及び 100 mg の単回投与で 3 例に頭痛、悪心及び頭重感がみられたが、反復経口投与試験においては副作用の発現は認められず、本剤の単回投与で 100 mg、反復投与で 10

mgまでの忍容性が確認された。また試験に用いた、すべての用量において血中DHT濃度が60～70%低下した。DHT低下作用は、単回投与においても24時間以上持続することが確認された。

第Ⅱ／Ⅲ相試験

男性の男性型脱毛症患者を対象とし、フィナステリドの至適用量の検討、その有効性及び安全性の検証を目的に、多施設共同二重盲検用量反応比較試験（プラセボ、フィナステリド0.2、1mg/日、朝1回）を実施した。

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、本剤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た効果を示した。本剤1mg投与群と0.2mg投与群との比較では、本剤1mg投与群は0.2mg投与群に比べ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。また副次評価項目（治験薬投与12、24、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）のすべてについても同様の結果であった。また本剤1mg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、0.2mg投与群の副作用（臨床検査値異常変動を含む）は2例に2件発現したが、プラセボ投与群（3例4件）との間に発現率に有意差は認められず、ともに安全性は良好であった。この結果より、本剤の臨床用量は0.2mg及び1mgであることが確認され、有効性及び安全性が検証された。

長期投与試験（中間報告）

前相の第Ⅱ／Ⅲ相試験（48週間投与）を完遂した症例を対象に、フィナステリド1mg/日（最高予定臨床用量）を投与した長期投与試験の48週間（前相を含め96週）における中間解析結果より、フィナステリド1mg/日は2年（96週）間にわたり有効性及び安全性を維持することを示した。また、フィナステリド0.2mg/日及びプラセボからフィナステリド1mg/日への増量により、有効性に関しては「中等度改善以上」及び「軽度改善以上」と判定された患者の割合が増加し（頭頂部写真評価及び前頭頂部写真評価）、安全性に関しては副作用の増加傾向は認められなかった。

臨床薬理試験

反復経口投与薬物動態試験（17日間）：

男性の男性型脱毛症患者を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相試験と同一用量（フィナステリド0.2、1mg/日、朝1回）で、17日間の反復経口投与試験を実施し、男性型脱毛症の臨床用量における薬物動態を検討した。その結果、0.2mgの初回投与（第1日目）後の、血中未変化体は低濃度であったが、その後のトラフ濃度は、いずれの用量においてもほぼ定常状態を示した。用量で補正した場合、17日目ではほぼ同程度の薬物動態を示すと考えられた。安全性については、副作用の発現は認められなかった。

最終製剤による食事の影響の検討（7日間×2期）：

第Ⅱ／Ⅲ相試験の開始後に通知された「医薬品の臨床薬物動態試験について（平成13年6

月 1 日付 医薬審発第 796 号)」の趣旨に沿って、最終製剤による食事の影響を検討するため、あらためて 7 日間反復投与での薬物動態比較試験 (0.2、1 mg/日、朝 1 回) を実施した。第 7 日目において空腹時と食後投与時の薬物動態を比較した結果、いずれの用量においても食事の影響はみられなかった。安全性については 1 mg 投与で 3 例に胸やけ、頭痛、咳嗽の副作用がみられたが、軽度であり忍容性に問題はないと考えられた。

オメプラゾールとの薬物相互作用試験：

本剤 (1 mg/日、朝 1 回絶食下、3 日間) の併用が CYP2C19 で代謝される薬剤の薬物動態に与える影響を検討するため、CYP2C19 に関する Extensive metabolizer (EM) 及び Poor metabolizer (PM) である日本人健康成人男性を対象に、オメプラゾール (20 mg、最終日に同時単回経口投与) との薬物相互作用試験を実施した。その結果、オメプラゾールの血漿中動態に及ぼす本剤の反復併用投与の影響は EM、PM のいずれにおいても認められず、本剤 1 mg/日の反復経口投与は CYP2C19 の活性に大きな影響を与えないと考えられた。安全性については、副作用の発現は認められなかった。

高齢者における薬物動態試験：

本試験は、本剤を BPH 治療薬として臨床開発した際に実施した試験である。高齢者における体内動態を検討する目的で健康高齢者と非高齢者を対象とした単回経口投与薬物動態試験 (フィナステリド 5 mg) を実施した。その結果、両群とも安全性に問題となる所見は認められず、また血漿中の未変化体濃度と尿中代謝物の排泄率に年齢による影響はみられなかった。

1. 国内臨床試験成績 ……添付資料ト-1~7、ト-参1、2、へ-35、38

(1) 第1相試験 ……添付資料ト-1、へ-35

健康成人男子を対象に単回（食事の影響を含む）及び反復経口投与試験を実施した。

1) 単回経口投与試験^{ト-1、へ-35}

日本での開発に先行して実施された米国メルク社の臨床試験成績を参考に、投与量はフィナステリド 5、10、20、50 及び 100 mg/日に設定した。試験方法を表ト-2 に示す。

表ト-2 単回経口投与試験の方法 (1)

項目	内 容
治験の目的	フィナステリド単回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
試験の種類	① 単回投与：二重盲検による群間交叉比較試験 ② 食事の影響：オープン試験
対 象	健康成人男子
症例数	① 単回投与：5 mg；6例、10 mg；6例、20 mg；12例、50 mg；6例、100 mg；6例、プラセボ；18例（20 mg とプラセボは、それぞれ 6例×2群及び 6例×3群に投与；用法・用量の項目参照） ② 食事の影響：10 mg；6例（①10 mg投与の6例と同一の被験者）
使用薬剤	フィナステリド 5 mg、10 mg、50 mg カプセル及びプラセボカプセル
用法・用量	① 単回投与：被験者を A、B、C の 3群とし、何れも空腹時に、A群には 5、20 mg 及びプラセボを、B群には 10、50 mg 及びプラセボを、C群には 20、100 mg 及びプラセボを経口投与。なお、低用量から中用量、高用量と安全性に問題がないことを確認した上で、漸次増量。 ② 食事の影響：空腹時単回投与から、休薬期間をおいた後、朝食 30 分後に 10 mg を単回経口投与。
検査・観察項目	理学的検査（体温、呼吸数、坐位血圧、坐位脈拍数、心電図）、自覚症状、血漿中・尿中薬物濃度、内分泌学的検査（血中テストステロン、ジヒドロテストステロン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、コルチゾール、ジヒドロエピアンドロステロン）、臨床検査（血液一般検査；赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球分画、血液生化学検査；AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、Al-P、LAP、 γ -GT、総ビリルビン、直接ビリルビン、TTT、ZTT、総コレステロール、トリグリセリド、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、P、血糖、総蛋白、蛋白分画、A/G、CK (CPK)、尿検査；糖、蛋白、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、pH、比重、潜血、沈渣)

表ト-2 単回経口投与試験の方法 (2)

項目	内 容														
	試験日												第2日		第4日
検査・観察時期	測定時刻	9:00	9:30	10:00	10:30	11:00	12:00	13:00	15:00	17:00	19:00	21:00	9:00	9:00	
	投与後時間 (hr)	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24	72	
	血圧・脈拍・ 体温・呼吸数	○				○		○		○		○	○		
	心電図	○												○	
	自覚所見	○				○		○		○		○	○		
	血漿中薬物濃度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	内分泌学的検査	○				△		○	△	△		△	○	○	
	血液一般・生化学	○												○	
	尿検査一般	○												○	
	尿中薬物濃度	←			4				→←	4	→←	4	→←	12	→
治験総括医師	()														
コントローラー	()														
実施施設															
治験期間	19 年 月 ~ 月														

△：食事の影響試験のみで実施

試験成績

① 体内動態

フィナステリドは速やかに吸収され、 C_{max} 及び AUC は 5~100 mg/日の範囲で直線的に増大した (本概要書 376 頁)。

② 安全性

本剤と「因果関係あり」とされた有害事象 (副作用) は、頭痛 2 例 (20 mg 投与群、100 mg 投与群各 1 例)、悪心及び頭重感が 1 例 (100 mg 投与群) の計 3 例 (4 件) であった。その症状はいずれも軽度であり、無処置のまま消失した。また、理学的検査、臨床検査において特に問題とすべき異常は認められず、フィナステリド 100 mg までの単回投与時の忍容性が確認された。DHT 濃度は、いずれの用量においても投与前に比べ約 60~70% 低下し、その作用は投与 72 時間後も持続した。テストステロン (以下、T) 及び他のホルモン濃度に変化は認められなかった。

③ 食事の影響

i) 体内動態

フィナステリド (10 mg) の生物学的利用率に対し、食事の影響はみられなかった (本概要書 379 頁)。

ii) 安全性

自覚症状・他覚所見の有害事象として 1 例に感冒症状が認められたが、本剤と「因果関係なし」と判定された。また、理学的検査及び臨床検査値では問題とすべき異常は認められなかった。

試験成績

① 体内動態

フィナステリド 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは、 $t_{1/2}$ は約 7 時間であり、4 及び 7 日目の C_{max} と AUC は 1 日目に比較して軽度上昇したが、4 及び 7 日目の間には有意な差は認められなかった（本概要書 380 頁）。

② 安全性

有害事象としてフィナステリド 1 mg 投与群の 1 例で腹痛がみられたが、本剤と「因果関係なし」と判断された。臨床検査（投与前、投与 4 日目及び投与 8 日目に測定）では、1 mg 投与群で 2 例 3 件（BUN 上昇：13.1→12.7→31.7 mg/dL、白血球数増加：8000→11200→11600/mm³、GPT 上昇：10→11→43 IU/L）、10 mg 投与群で 2 例（白血球数増加：9800→11600→10000/mm³、7900→10300→13800/mm³）に異常変動がみられたが、本剤の安全性について特に問題はないものと考えられた。また理学的検査においても異常は認められなかった。

血中 DHT 濃度低下作用はフィナステリド 1 mg/日投与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。血中 T、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、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なかった。

(2) 第Ⅱ／Ⅲ相二重盲検比較試験 …………… 添付資料ト-2、ト-参1、2

男性の男性型脱毛症患者を対象とし、フィナステリド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に、多施設共同二重盲検用量反応比較試験を実施した。試験方法の概略を表ト-4に示す。

表ト-4 第Ⅱ／Ⅲ相比較試験の方法 (1)

項目	内 容
治験の目的	日本人男性の男性型脱毛症患者に対するフィナステリドの至適用量を検討し、その有効性及び安全性を検証する。
試験の種類	多施設共同二重盲検用量反応比較試験
対象疾患	<p>男性型脱毛症患者</p> <p>(1) 選択基準：下記条件を満たす男性型脱毛症患者を対象とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 20歳以上50歳以下で、脱毛症以外には心身共に健康でかつ通院可能な男性 2) Modified Norwood/Hamilton の分類法でⅡvertex型、Ⅲvertex型、Ⅳ型及びⅤ型と判断される中等度までの脱毛症の者 3) 治験期間内は髪型を変えないことに同意した者 4) ヘアカラー（白髪染めを含む）を使用せず、かつ治験期間内も使用しないことに同意した者 5) スクリーニング検査の前立腺特異抗原（PSA）値が4 ng/mL以下の者 6) 治験期間内は発毛及び育毛を目的とした医薬品[ミノキシジル（XXXXXXXXXX®）、塩化カルプロニウム（XXXXXXXXXX®・XXXXXXXXXX®）]及び医薬部外品を使用しないこと、並びに評価に影響をおよぼすおそれのある施術（パーマメント、縮毛の矯正、植毛等）を行わないことに同意した者 7) 治験に参加する前に本人から文書による同意を得た者 <p>(2) 除外基準：下記のいずれかに該当する患者は本治験から除外する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 多因性又は重症の薬物アレルギーの既往のある者 2) 甲状腺機能異常又はその既往のある者 3) スクリーニング時の肝機能検査値[AST (GOT)、ALT (GPT)、総ビリルビン]が正常上限の1.5倍を超える者 4) 悪性腫瘍の既往又は疑いがある者 5) 植毛、頭皮の縫縮術又は髪を編み込み等の施術を行った者 6) 頭部に高度の脂漏性皮膚炎を起こしている者 7) 全身性コルチコステロイド、蛋白同化ステロイド、又は禿頭部への局所コルチコステロイドの併用が避けられない者 8) 治験薬服用開始前6ヵ月以内に、抗アンドロゲン作用を持つ以下の薬剤を使用した者； ピカルタミド、フルタミド、酢酸シプロテロン、局所用エストロゲン、プロゲステロン、シメチジン、スピロラクトン、アリルエストレノール、酢酸クロルマジノン又はケトコナゾール[ただしXXXXXXXXXX®（局所用クリーム）の使用は認められる。] 9) 治験薬服用開始前1年以内に以下に示す薬剤を使用した者； ジドブジン、シクロスポリン、フェニトイン、全身用インターフェロン、ストレプトマイシン、ペニシラミン、タモキシフェン、フェノチアジン系向精神薬、及び抗腫瘍剤等の細胞に障害を与える薬物 10) 治験薬服用開始前4ヵ月以内にミノキシジル（XXXXXXXXXX®）及び塩化カルプロニウム（XXXXXXXXXX®及びXXXXXXXXXX®）を使用した者 11) 治験薬服用開始前3ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた者

表ト-4 第Ⅱ／Ⅲ相比較試験の方法 (2)

項目	内 容
	12) フィナステリド (PROPECIA [®] 、PROSCAR [®]) 又は他の 5 α -還元酵素阻害薬を用いた治療を受けた者 13) 内科的疾患による脱毛、円形脱毛症、抜毛癖等他の病因のある脱毛症の者 14) 薬物又はアルコール濫用の既往がある者 15) その他、治験責任医師が対象として不適格と判断した者
目標症例数	治験の目的で定義した主解析に必要な症例数として 300 例 (1 群あたり 100 例) を解析対象症例数とし、脱落率を約 20% と想定して 1 群あたり目標症例数を 125 例とした (3 群、計 375 例)。
症例数設定の根拠	主要評価項目である治験薬投与期 48 週後の頭頂部 (VERTEX) 写真評価 (最終評価) のスコアの平均値を、米国試験データ (081 試験) の治療 24 週値を参考として、それぞれ 0.010 (プラセボ投与群)、0.427 (フィナステリド 0.2 mg 投与群)、0.647 (フィナステリド 1 mg 投与群) と見積もった。 用量反応性: 1 mg のプラセボに対する優越性及び 0.2 mg のプラセボに対する優越性のすべてが満たされる確率を検出力とし、シミュレーションによって、1 群 100 例としたときの検出力は 90% 以上と計算された。
組入れ症例数	総症例数: 414 例 (フィナステリド 1 mg 投与群 139 例、フィナステリド 0.2 mg 投与群 137 例、プラセボ投与群 138 例)
使用薬剤	フィナステリド 1 mg 錠、フィナステリド 0.2 mg 錠、プラセボ錠 上記 3 剤はうすい赤色、円形フィルムコーティング錠で外観上識別不能
用法・用量	フィナステリド 1 mg 投与群: フィナステリド 1 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠、毎朝服用 フィナステリド 0.2 mg 投与群: フィナステリド 0.2 mg 錠を 1 日 1 回 1 錠、毎朝服用 プラセボ投与群: プラセボ錠を 1 日 1 回 1 錠、毎朝服用
割付方法	コントローラーは、フィナステリド 1 mg 投与群 2 例、フィナステリド 0.2 mg 投与群 2 例及びプラセボ投与群 2 例の計 6 例を 1 組とした 2 : 2 : 2 の並べ替え置換ブロック法により、無作為に割付けた。
併用薬・併用療法	発毛・育毛に影響をおよぼさないと考えられる医薬品の使用を認めた。 以下の薬剤の併用は禁止した。 1) 発毛・育毛剤: 発毛・育毛を目的とした医薬品 (ミノキシジル、塩化カルプロニウム) 及び医薬部外品 2) 蛋白同化ステロイド又はコルチコステロイド (全身的又は脱毛部位での使用) 3) 抗アンドロゲン作用を有する薬剤: ビカルタミド、フルタミド、酢酸シプロテロン、局所用エストロゲン、プロゲステロン、シメチジン、スピロノラクトン、アリルエストレノール、酢酸クロルマジノン、ケトコナゾール [ただし ██████████ [®] (局所用クリーム) の使用は認められる] 4) 副作用として多毛 (発毛) 又は脱毛が確認された薬剤: ジドブジン、シクロスポリン、フェニトイン、全身用インターフェロン、ストレプトマイシン、ペニシラミン、タモキシフェン、フェノチアジン系向精神薬、抗腫瘍剤等細胞に障害を与える薬剤等 5) 海外で市販されているフィナステリド (PROSCAR [®] 、PROPECIA [®]) 又は他の 5 α -還元酵素阻害薬 6) 他の治験薬
検査・観察項目	身長・体重、血圧・脈拍数、自覚症状・他覚所見、頭頂部/前頭頂部写真撮影 [写真評価]、血液一般検査 [ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、血小板数、白血球数]、血液生化学検査 [総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、BUN、血清クレアチニン、総蛋白、総コレステロール、Na、K、Cl]、尿検査 [蛋白、糖、ウロビリノーゲン]、ホルモン等 [血中テストステロン (T)、ジヒドロテストステロン (DHT)、黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、前立腺特異抗原 (PSA)]、患者自己評価 (患者アンケート)、主治医判定

表ト-4 第Ⅱ/Ⅲ相比較試験の方法 (3)

項目	内 容															
検査・観察時期	スクリーニング	治験薬投与期間 (週)														
		0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48*	
同意取得	×															
治験薬の処方		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		
服薬状況			×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		
診察	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		
有害事象の確認			×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		
身長、血圧・脈拍	×															
体重	×													×		
既往歴・合併症	×															
脱毛タイプ分類	×															
頭頂部/前頭頂部写真		×				×			×					×		
血液一般検査	×	×	×	×		×			×			×		×		
血液生化学検査	×	×	×	×		×			×			×		×		
尿検査	×	×	×	×		×			×			×		×		
T、DHT		×							×					×		
LH、FSH		×												×		
PSA	×								×					×		
患者アンケート		×				×			×			×		×		
主治医判定						×			×			×		×		

* 中止時は48週と同様に診察、検査、判定を実施

表ト-4 第Ⅱ／Ⅲ相比較試験の方法 (4)

項目	内容
<p>評価方法 (項目) 及び評価基準</p>	<p>有効性 :</p> <p>(1) 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与 48 週後の頭頂部写真評価 (最終評価) (+3~-3 の 7 段階評価) <p>(2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与 12、24、48 週時点の頭頂部写真評価 (+3~-3 の 7 段階評価) ・ 患者自己評価 【毛髪の状態に関するアンケート】に対する回答をスコア化する。 ・ 主治医判定 (+3~-3 の 7 段階評価) ・ 前頭頂部写真評価 (+3~-3 の 7 段階評価) <p>(3) 写真評価の評価基準</p> <p>3 名の専門家 (写真評価実施機関) は、各評価時点における患者の投与前・後の対になった写真を、以下に示す「不変 (0)」を中心とした「著明進行 (-3)」から「著明改善 (+3)」の 7 段階評価を用い、各々独立して評価した。</p> <p>著明進行 (-3) : 劇的と思われる脱毛がある場合 中等度進行 (-2) : 脱毛が明らかではあるが、劇的とは思われない場合 軽度進行 (-1) : 脱毛が、明らかではなく識別可能な程度にとどまる場合 不変 (0) : 毛髪の状態に変化が無い場合、または変化があるかどうか識別できない場合 軽度改善 (+1) : 毛髪成長が、明らかではなく識別可能な程度にとどまる場合 中等度改善 (+2) : 毛髪成長が明らかではあるが、劇的とは思われない場合 著明改善 (+3) : 劇的と思われる毛髪成長がある場合 判定不能 : 写真を技術的な問題 (被験者の髪のかき方、髪の色が投与前と異なる場合、写真の写り具合の不良等) で評価不可能と判定した場合。評価は行わず、欠測値扱いとした。</p> <p>3 名のスコアの中央値を、各被験者、各評価時点における評価スコアとして採用した。</p> <p>安全性 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 副作用発現率 ・ 有害事象発現率 ・ 臨床検査値異常変動発現率
<p>検定方法</p>	<p>有効性 : 下記 (1)、(2)、(3)、(4) の解析をこの順に下降手順により実施する。</p> <p>(1) 用量反応性 プラセボ、フィナステリド 0.2 mg、1 mg に対応する値をそれぞれ、$\log(0.01)$、$\log(0.2)$、$\log(1)$ とおいた説明変数値による線形回帰分析</p> <p>(2) フィナステリド 1 mg 投与群のプラセボ投与群に対する優越性 分散分析において対比 (-1, 0, 1) の検定</p> <p>(3) フィナステリド 0.2 mg 投与群のプラセボ投与群に対する優越性 分散分析において対比 (-1, 1, 0) の検定</p> <p>(4) フィナステリド 1 mg 投与群の 0.2 mg 投与群に対する優越性 分散分析において対比 (0, -1, 1) の検定</p> <p>安全性 : 有害事象、副作用及び臨床検査値異常変動については、発現率の群間比較を Fisher の直接確率法により行う。また用量群別に発現率の 95% 信頼区間を求める。 臨床検査値については、治験薬投与後の各測定時期の治療期開始時に対する比較を 1 標本の t 検定等を用いて行う。</p>

表ト-4 第Ⅱ/Ⅲ相比較試験の方法 (5)

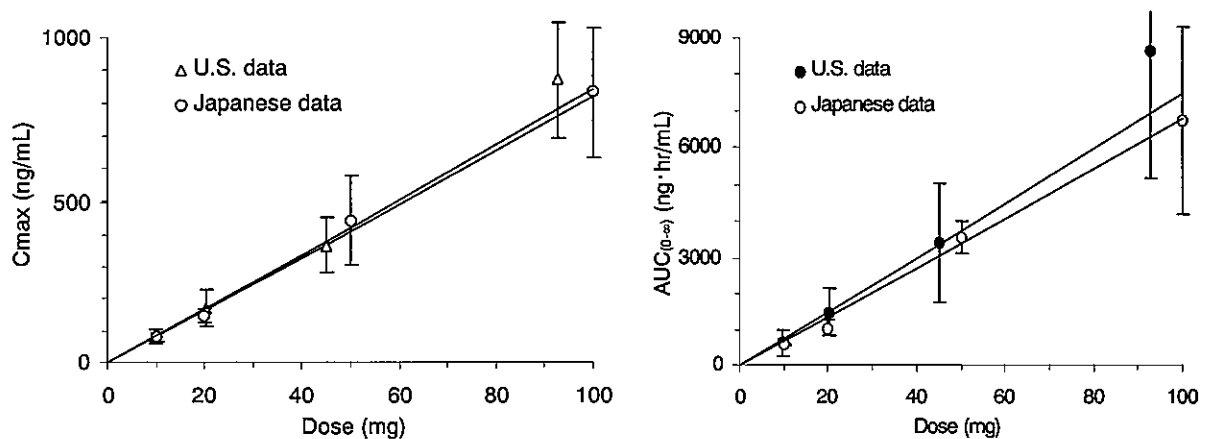
項目	内容
治験調整委員会	()
コントローラー	()
代表実施施設名 及び実施施設数	他、計 9 施設 9 診療科
治験期間	20 年 月 ~ 20 年 月

用法・用量設定の根拠：

1. 体内動態 (本概要書 377 頁)

本剤経口投与時の未変化体及び代謝物の血漿中動態並びに尿中排泄について、日本人と外国人で比較した。本剤を日本人及び外国人 (米国) の健康成人に空腹時単回経口投与した結果、両人種ともに用量 50 mg (最高予定臨床用量 1 mg の 50 倍量) まで血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC は投与量に比例して直線的に増加し、人種間でほぼ一致した値を示した (図ト-1)。したがって、未変化体の血漿中動態の人種差はほとんどないと推察された。また、本剤の血漿中主代謝物は日本人と外国人ともに側鎖カルボン酸体 M-3 及び側鎖水酸化体 M-1 であり、未変化体及び主代謝物の尿中排泄率も両人種間でほぼ同値であった。

以上の試験から、フィナステリドの体内動態は人種間で類似していることが示唆された。



図ト-1 日本人と外国人の血漿中薬物動態パラメータの比較
(本概要書 377 頁、図ヘ-20 再掲)

2. 血中 DHT 低下作用

5α -還元酵素の阻害による血中 DHT 濃度の低下が、本剤の有効性の生化学的根拠であることから、日本人及び外国人を対象とした試験の血中 DHT 濃度変化率に関し retrospective に検討した結果、血中 DHT の変化率については、日本人と外国人の間に明らかな差を認めず、臨床用量と想定される範囲内で類似した用量反応性を示した (表ト-5)。

表ト-5 フィナステリド投与による血中 DHT 濃度変化率

用量	日本人*		外国人**	
	高齢男性*** (年齢：60～75 歳)	前立腺肥大症 (年齢：50～80 歳)	高齢男性*** (年齢：60～75 歳)	男性型脱毛症 (年齢：19～51 歳)
プラセボ				0.98%
0.01 mg		-22.4%		-3.09%
0.04 mg		-49.8%		
0.05 mg				-49.51%
0.2 mg				-68.60%
1 mg		-70.2%		-71.43%
5 mg	-73.9%	-72.1%	-72.4%	-72.22%

* : 日本人試験 前立腺肥大症：N=29、12 週間投与、平均値¹
 高齢男性：N=30、14 日間投与、平均値（投与前 DHT 値を共変量として調整）
 ** : 外国人試験 男性型脱毛症：N=232、6 週間投与、中央値（本概要書 509、510 頁）
 高齢男性：N=46、14 日間投与、平均値（投与前 DHT 値を共変量として調整）
 *** : 高齢男性の試験は共通の治験実施計画書で実施した^{ト-#1}。

これらの結果から、フィナステリドの体内動態及び血中 DHT 低下作用に人種差はないものと仮定し、日本人における男性型脱毛症を対象とする臨床試験の投与量は、海外試験結果に基づいて設定することとした。

3. 海外臨床試験結果（本概要書 509～532 頁）

男性型脱毛症患者を対象とする臨床薬理二重盲検試験（065 試験）では、フィナステリド 0.01、0.05、0.2、1 及び 5 mg/日 6 週間投与の頭皮中及び血清中 DHT 濃度に与える影響がプラセボを対照に検討された。全用量群の頭皮中及び血清中 DHT 濃度の解析で明確な用量依存性を認め、0.01 mg を超える投与での頭皮中 DHT 濃度の減少は大きかった。また、頭皮中及び血清中 DHT 濃度の最大の抑制には、0.2～5 mg/日の投与が必要であった。これらの解析結果より、フィナステリド投与後の DHT の血清中濃度及び頭皮中濃度は臨床用量を決定する指標とはなり難く、0.2～5 mg/日の用量で以後の臨床試験を実施し、臨床的指標により至適用量を検討することが妥当であると判断した。

海外で男性型脱毛症を対象とした第Ⅱ相二重盲検パイロット試験（047 試験）及び二重盲検用量検索試験（081 試験）では、主要評価項目である毛髪数の投与前からの変化において、1 mg 投与群は 0.2 mg 投与群に対し、有意差は認められなかったが、数値的には優っていた。また 1 mg 投与群と 5 mg 投与群とでは、毛髪数の投与前からの変化が類似した。副次評価項目である写真評価では、1 mg 投与群は 0.2 mg 投与群に対し有意に優り、1 mg 投与群と 5 mg 投与群とでは類似した。安全性プロフィールは、0.2 mg 投与群、1 mg 投与群、5 mg 投与群のいずれもプラセボ投与群と類似していた。以上より、海外での至適用量は 1 mg と判断され、

¹ 阿曾佳郎 他. 前立腺肥大症に対する 5 α -Reductase 阻害剤 MK-906 の臨床評価—前期第Ⅱ相試験—. 泌尿器外科 1995; 8(2): 149-167.

次いで第Ⅲ相二重盲検比較試験において1 mg 投与の有効性が検証された(試験番号 087、089、092)。これを受けて海外 63 カ国(2005年5月現在)で1 mg 錠が男性型脱毛症の適応で承認され、販売されている。

以上より、フィナステリドの日本人男性における男性型脱毛症に対する至適用量は0.2 mg から5 mg と推定されたが、プラセボを対照とした海外臨床試験(065、047、081 試験)では、頭皮及び血中 DHT の低下もしくは頭皮毛髪成長に関して、フィナステリド 5 mg の効果は1 mg と差が認められなかった。このことから、日本における臨床試験の用量はフィナステリド 5 mg 投与群を設定せず、0.2 mg 投与群、1 mg 投与群及びプラセボ投与群の3群で試験を実施することとした。

試験計画に関する考察

対照薬としてプラセボを用いた理由

1. 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いため、プラセボを用いた。
2. 本剤の効果を客観的に評価するため、プラセボ群を設定した。
3. 現時点で、短期間で著明に病態を改善する治療薬はないため、試験に参加する患者に対してプラセボ投与による大きな不利益はないと考えられた。
4. 男性型脱毛症は致死性の疾患ではなく、プラセボ投与であっても病態の急激な進行はないと考えられた。

写真評価を主要評価項目として採用した理由

本邦の臨床試験を実施するに際し、有効性の主要評価項目として、毛髪数と写真評価の2通りが選択肢として考えられたが、以下の理由により写真評価を主要評価項目とした。

1. 写真撮影は、1) 髪の毛の梳かし方等、被写体である被験者の毛髪の条件、2) カメラ・フィルム等の機材、3) 撮影距離・露出等の撮影条件、4) フィルムの現像、に関して方法を統一²する。また、写真評価では、1) スライド映写機及びスクリーン等の機材、2) 機材設置条件、を統一し、できる限り標準化・統一することで、バイアスを最小限にした、客観的評価方法である。
2. 3名の専門家(写真評価実施機関)は治験の内容について一切知らされず、評価する写真がどの投与群であるかは判らない盲検下で評価する。更に、各評価写真は各投与期間毎に0週時写真との1対1の比較でのみそれぞれを評価し、時系列で写真を並べての評価や、前回評価までの結果を参考にした評価は行なわない。したがって、頭髪変化の推移から類推して、少しでも効果があるように見受けられた症例について、実際よりも効果があるかのように判断される可能性は排除される。また、評価専門家の評価についての再現性

² Canfield D. Photographic documentation of hair growth in androgenetic alopecia. Dermatologic Clin 1996; 14: 713-721.

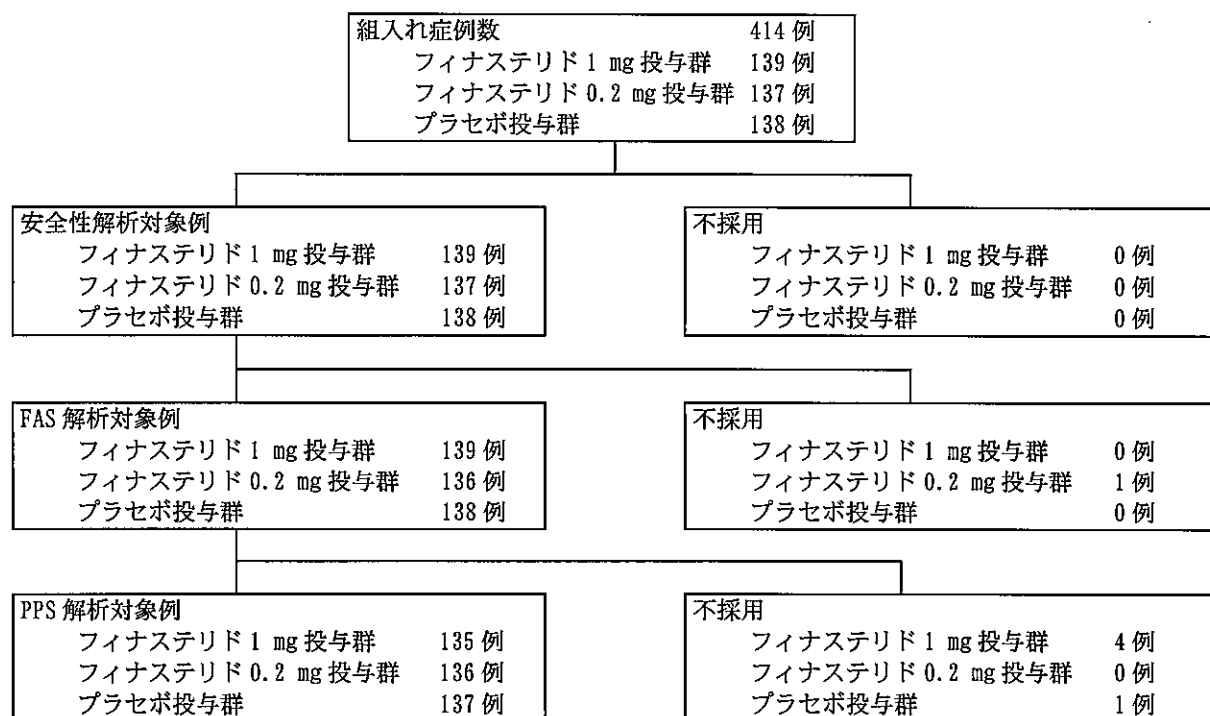
は確認されている^{ト-参2}。

3. 本剤の有効性及び用量反応性は、先述の標準化された機材・手順により実施され、経験豊かな評価専門家により評価された写真評価により、十分判定可能であることが海外臨床試験において示されている（本概要書 511～512 頁）。
4. 海外試験において、男性型脱毛症に対するフィナスチリドの臨床的有効性は、写真評価を含む 4 種類の有効性評価項目（毛髪数、患者自己評価、主治医判定、写真評価）で確認されている。また、これらの試験において得られた有効性評価項目間の相関を検討したところ、海外臨床試験の主要評価項目である毛髪数（下記参照）との間に最も高い正の相関性を示したのは写真評価であった。
5. 海外の臨床試験では計測された毛髪数を主要評価項目としていたが、毛髪数は測定する部位の位置・大きさは毎回同一であることが重要であるため、毛髪数の正確な測定を実施するには刺青並びに頻繁かつ精密な刈り込みが必要である。毛髪数測定部位を特定するための刺青は将来にわたり消失せず、また日本の社会習慣になじまないものであること、及び、測定のために有毛部と禿頭部の境界に円形（直径 1 インチの円：5.1 cm²）の刈り込みを必要とすることから、日本の患者には社会的に受け入れにくい負担を強いることになることが予想された。これらの負担は、患者に対し治験参加や治験継続への意欲低下をもたらすと考えられたため、本邦での臨床試験では毛髪数の計測が評価項目として適さないと判断した。
6. 毛髪数及び写真評価は、治療効果を異なる側面から見る独立した評価項目である。接写写真による毛髪数（眼で見えない細かい軟毛が、眼で見える太い硬毛に変化したときの総数）の評価は、ごく限られた頭部領域での薬力学的効果を評価するうえでは、鋭敏かつ定量的な指標である。一方、写真評価は発毛（毛髪の太さ、長さ及び密度）及び頭皮被覆の臨床的変化のすべてを組み込んだ評価で、被験者の満足度に直結した指標であると考えられる。

このように、毛髪数計測は脱毛症の局所の変化を検出するには適しているが、頭部全体の脱毛症の改善度を臨床的かつ客観的に評価するには適さない。一方、撮影から評価まで統一した方法で行われた写真評価は、男性型脱毛症の臨床的有効性を客観的に評価する方法として適しており、その意味で写真評価は本剤の有効性を総合的に判定することが可能である。以上のことから、本邦の臨床試験では、写真評価を有効性の主要評価項目とし、患者自己評価、主治医判定を副次評価項目とした。

1) 症例の内訳

解析対象例の内訳及び中止例の内訳を図ト-2 及び表ト-6 に示す。本治験では 414 例が組み入れられ、安全性解析は全例（414 例）について実施した。そのうち、治験薬投与開始後に頭髪の編み込み施術が判明した 1 例を除外し、有効性 Full Analysis Set (FAS) 解析対象とした。更に Per Protocol Set (PPS) 解析では、治験薬中止のため投与期間が 8 週間未満の 5 例を除外した。なお、本治験における主要な解析母集団は FAS と定めた。



図ト-2 解析対象例の内訳

表ト-6 中止例の内訳

	フィナステリド		プラセボ
	1 mg	0.2 mg	
	(N=139)	(N=137)	(N=138)
中止例	10 (7.2%)	7 (5.1%)	6 (4.3%)
同意の撤回	6 (4.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
投与開始後に対象として不適切であることが判明	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)
患者が来院せず	2 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
患者都合による服薬の中止	1 (0.7%)	3 (2.2%)	1 (0.7%)
その他*	1 (0.7%)	3 (2.2%)	2 (1.4%)

*: その他の理由については、いずれも患者の仕事上の都合による来院不可能である。