

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ザガーロカプセル0.1mg、同カプセル0.5mg
[一 般 名] デュタステリド
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 11 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 8 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①ザガーロカプセル 0.1mg、②同カプセル 0.5mg
[一 般 名]	デュタステリド
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 25 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にデュタステリドを 0.1mg 又は 0.5mg 含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	①医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの） ②医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（10）その他の医薬品（再審査期間中のもの）
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 27 年 8 月 12 日

[販 売 名] ザガーロカプセル 0.1mg、同カプセル 0.5mg
[一 般 名] デュタステリド
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 11 月 25 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、男性における男性型脱毛症に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 男性における男性型脱毛症

[用法・用量] 男性成人には、通常、デュタステリドとして 0.1mg を 1 日 1 回経口投与する。
 なお、必要に応じて 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 7 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ザガーロカプセル 0.1mg、同カプセル 0.5mg
[一 般 名]	デュタステリド
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 25 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にデュタステリドを 0.1mg 又は 0.5mg 含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	男性の男性型脱毛症における発毛及び育毛、脱毛（抜け毛）の進行予防
[申請時用法・用量]	男性成人には、通常、デュタステリドとして 0.1mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、より高い効果を期待する場合は 0.5mg を 1 日 1 回経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

毛周期は、毛髪が活発に成長する成長期、毛髪が退行してアポトーシスが起る退行期、及び毛包胚芽細胞が再生し新しい毛髪が作られる休止期から構成されている。

男性型脱毛症は、前頭部及び頭頂部等の脱毛がアンドロゲンにより誘発されて進行するものであり、頭皮の毛包ミニチュア化が進行し、毛周期の成長期が短縮することで、太く長い硬毛が細く短い軟毛に変化し、最終的には皮膚表面から現れなくなる¹。男性型脱毛症の病因としてアンドロゲン及び遺伝的素因が挙げられる。頭皮の発毛に及ぼす主なアンドロゲンはジヒドロテストステロン（以下、「DHT」）であり、DHT はテストステロンが 5 α 還元酵素（以下、「5AR」）により変換されることで生じ、DHT がアンドロゲン受容体に結合することで毛周期の成長期を短縮する²。また、遺伝的素因を有する男性では、DHT が頭皮における硬毛の成長を阻害することが報告されている³。

本邦における男性型脱毛症に対する治療について、「男性型脱毛症診療ガイドライン 2010 年度版」（日本皮膚科学会編）⁴において、薬物療法では医療用医薬品であるフィナステリド（5AR 阻害薬）及び一般用医薬品であるミノキシジルが強く勧められており、薬物療法で脱毛症が改善しない男性には毛髪移植や頭皮縮小術等の外科的治療が行われている。なお、男性型脱毛症

¹ Skin Pharmacol 7: 84-89, 1994、BMJ 317: 865-869, 1998

² Br J Dermatol. 133: 371-376, 1995、J Invest Dermatol Symp Proc 10: 209-211, 2005

³ Mol Cell Endocrinol 198: 89-95, 2002

⁴ 日皮会誌 120: 977-986, 2010

は患者にとっては心理社会的なストレスとなるが⁵、生命に影響を及ぼす身体疾患ではないため、男性型脱毛症に対する治療薬は生活改善薬とみなされる。

「ザガーロカプセル 0.1mg 及び同カプセル 0.5mg」は、デュタステリド（以下、「本薬」）を有効成分とする 5AR 阻害薬であり、テストステロンを DHT に変換する 1 型及び 2 型 5AR を阻害する。以上のような背景を踏まえ、申請者は、前立腺肥大症を効能・効果として承認されているデュタステリド製剤「アボルブカプセル 0.5mg」と識別可能となるようにカプセル剤皮の色を変更した本薬カプセル剤を開発した。今般、男性の男性型脱毛症患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験を実施し、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、デュタステリド製剤は、前立腺肥大症の治療薬としては 2001 年 11 月に米国で承認されたのを始めとして、本邦では 2009 年 7 月に承認され、2015 年 6 月現在 100 カ国以上で承認されている。男性における男性型脱毛症の治療薬としては、韓国で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬は、既承認製剤である「アボルブカプセル 0.5mg」に用いられているものと同一である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 カプセル中に原薬 0.1mg 又は 0.5mg を含有する軟カプセル剤である。製剤には、中鎖モノ・ジグリセリド、ジブチルヒドロキシトルエン、ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄（0.1mg カプセル及び 0.5mg カプセル）、黄色三二酸化鉄（0.1mg カプセルのみ）が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤はカプセル剤皮液調製、内容薬剤調製、カプセル被包成型、乾燥、包装からなる工程により製造される。[REDACTED]工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、製剤均一性（含量均一性試験〈液体クロマトグラフィー、以下、「HPLC」〉）、溶出性（HPLC）、ジブチルヒドロキシトルエン含量（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。

⁵ Br J Dermatol 141: 398-405, 1999

＜表 1 製剤の安定性試験＞

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	PTP包装	18ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号、ICH Q1E ガイドライン）に基づき、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔）に包装し室温保存するとき、0.1mg カプセルは 30 ヶ月、0.5mg カプセルは [REDACTED] 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] ヶ月まで継続予定である。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

新添加剤について

製剤には、経口投与での使用前例（[REDACTED]）量を超える新添加剤として中鎖モノ・ジグリセリドが使用されている。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料より、中鎖モノ・ジグリセリドの規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、提出された資料より、申請製剤の投与における中鎖モノ・ジグリセリドの一日最大用量において、安全性上特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

デュタステリド（以下、「本薬」）の非臨床薬物動態試験及び毒性試験成績は、「アボルブカプセル 0.5mg」の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから（「アボルブカプセル 0.5mg 審査報告書（平成 21 年 4 月 13 日）」参照）、新たな非臨床薬物動態試験及び毒性試験成績に関する資料は提出されていない。また、本薬の男性型脱毛症に対する効力を適切に評価できる動物モデルは確立していないことから、薬理試験に関する新たな資料は提出されていない。なお、本薬の薬理作用（1 型及び 2 型 5 α 還元酵素に対する阻害作用）については、「アボルブカプセル 0.5mg」の初回承認申請時に効力を裏付ける試験が提出され、評価済みである。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し評価資料として提出された各臨床試験で用いられた製剤（軟カプセル剤）は、有効成分（デュタステリド）の含量、並びに（ ）、及び（ ）及びその配合割合の差異を除き、同一の構成成分からなり、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 67 号〈平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正〉）によるの処方変更水準の 水準に相当するが、による溶出性の違いがバイオアベイラビリティに影響を及ぼす可能性は低いと判断されている。

血清中デュタステリド（以下、「本薬」）未変化体濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定され、定量下限値は 0.1ng/mL（海外第 II 相試験〈ARIA2004 試験〉）及び国際共同第 II/III 相試験〈ARI114263 試験〉）及び 25.0pg/mL（生物学的同等性試験〈ARI117342 試験〉）であった。

生物学的同等性試験（5.3.1.2：試験番号 ARI117342 <2013 年 9 月～2014 年 1 月>）

18～65 歳の健康成人男性（目標症例数 36 例）を対象に、0.1mg 及び 0.5mg カプセルの生物学的同等性を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.5mg カプセル 1 カプセル又は本薬 0.1mg カプセル 5 カプセルを単回経口投与することとされ、各期間の休薬期間は 28 日以上とされた。

総投与症例 36 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。なお、第 I 期終了後に 3 例⁶が中止した。

薬物動態について、単回投与時の血清中本薬未変化体の薬物動態パラメーター並びに C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間（以下、「CI」）を表 2 に示した。いずれも「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」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 64 号〈平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正〉）における生物学的同等性の判定基準を満たしたため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

＜表 2 単回投与時の血清中本薬未変化体の薬物動態パラメーター＞

	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (h・ng/mL)	t_{max} (h)	幾何最小二乗平均値の比 ^{a)} [90%CI]	
					C_{max}	AUC_{0-t}
0.5mg カプセル 1 カプセル	33	3.29±1.16	52.32±20.53	1.6±1.0	0.91 [0.84, 1.00]	1.01 [0.97, 1.05]
0.1mg カプセル 5 カプセル	36	2.89±0.74	53.02±21.28	2.1±1.5		

平均値±標準偏差

a) 0.1mg カプセル 5 カプセル投与時/0.5mg カプセル 1 カプセル投与時

安全性について、有害事象は 58.3%（21/36 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は「頭痛」27.8%（10/36 例）、「接触性皮膚炎」8.3%（3/36 例）、「悪心」及び「血腫」各 5.6%（2/36 例）であった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 22.2%（8/36 例）に認められ、2 例以上に認められた副作用は「頭痛」13.9%（5/36

⁶ 「事後検査の追跡不能」、「有害事象（上気道咳症候群）」及び「同意の撤回」各 1 例

例)、「悪心」5.6% (2/36 例) であった。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。投与中止に至った有害事象は1例 (「上気道咳症候群」1例) に認められた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.2 : 試験番号 RR2008/00019/01 <2005年3月~2006年7月>)

1) CYP 阻害の検討

ヒトシトクロム P450 (以下、「CYP」) 1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4 を発現する大腸菌を用いて、本薬の CYP 阻害作用が検討された。本薬は CYP2C19 及び CYP3A4 活性を阻害し、IC₅₀ 値は 50µmol/L であった。その他の CYP に対しては、阻害作用はほとんど認められなかった。

2) CYP 誘導の検討

ヒト Pregnane X Receptor (以下、「PXR」) 及び CYP3A4 プロモーター配列を有するレポーター遺伝子発現ベクターを導入した HepG2 細胞株を用いて、本薬の PXR 活性化による CYP3A4 誘導が検討され、CYP3A4 誘導作用は認められなかった。

3) トランスポーター阻害

ヒト Multidrug Resistance-related Protein (以下、「MRP」) 2 を発現させた Sf-9 細胞株、ヒト Organic Anion Transporter (以下、「OAT」) 1、OAT3 又は Organic Anion Transporting Polypeptide (以下、「OATP」) 1B3 を発現させた U2-OS 細胞株又はヒト OATP1B1 を発現させた CHO 細胞株を用いて、各トランスポーターに対する本薬の阻害作用⁷が検討された。その結果、本薬は OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 に対して阻害作用を示し、IC₅₀ の最小値はそれぞれ 0.5、0.8 及び 20µmol/L であった。

(2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1 : 試験番号 ARIA2004 <1997年12月~2000年2月>)

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性の試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 海外第 II 相試験」の項参照。

外国人男性の男性型脱毛症患者に対し、本薬 0.05、0.1、0.5 又は 2.5mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与したときの本薬の血清中濃度は表 3 のとおりであった。

<表 3 血清中本薬未変化体濃度 (ng/mL) >

評価時点	0.05mg 群	0.1mg 群	0.5mg 群	2.5mg 群
6 週時	0.30±0.26 (47 例)	1.38±0.89 (43 例)	22.14±9.60 (43 例)	132.40±41.99 (46 例)
12 週時	0.29±0.24 (45 例)	1.56±1.14 (41 例)	27.56±11.71 (42 例)	182.53±58.02 (46 例)
24 週時	0.21±0.24 (40 例)	1.51±0.96 (36 例)	30.69±13.90 (42 例)	209.88±78.60 (44 例)

平均値±標準偏差 (例数)、治験薬投与前のトラフ濃度

⁷ 以下の基質が用いられた

MRP2 : Fluo3、OAT1 及び OAT3 : 6-carboxyfluorescein、OATP1B1 及び OATP1B3 : fluorescein-methotrexate

また、外国人男性の男性型脱毛症患者に対し、本薬 0.05、0.1、0.5、2.5mg、フィナステリド 5.0mg、又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間反復経口投与したときの血清中ジヒドロテストステロン（以下、「DHT」）のベースラインからの変化割合は表 4 のとおりであった。

＜表 4 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化割合（％）＞

評価時点		プラセボ群	本薬群				フィナステリド 5.0mg 群
			0.05mg 群	0.1mg 群	0.5mg 群	2.5mg 群	
6 週時	調整済み平均値	3.7 (54 例)	-51.3 (60 例)	-68.9 (65 例)	-90.3 (55 例)	-95.9 (63 例)	-73.5 (60 例)
	プラセボとの差	—	-55.0	-72.6	-94.1	-99.6	-77.3
	p 値 ^{b)}	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
12 週時	調整済み平均値	3.0 (56 例)	-51.4 (61 例)	-68.1 (65 例)	-91.9 (56 例)	-95.5 (64 例)	-71.0 (62 例)
	プラセボとの差	—	-54.5	-71.2	-94.9	-98.5	-74.1
	p 値 ^{b)}	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
24 週時	調整済み平均値	4.2 (56 例)	-47.9 (62 例)	-64.9 (65 例)	-90.2 (56 例)	-95.3 (64 例)	-71.4 (62 例)
	プラセボとの差	—	-52.1	-69.1	-94.4	-99.5	-75.5
	p 値 ^{b)}	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
36 週時 ^{a)}	調整済み平均値	-2.6 (50 例)	-1.5 (50 例)	6.9 (54 例)	-22.6 (55 例)	-85.2 (58 例)	0.7 (59 例)
	プラセボとの差	—	1.1	9.5	-19.9	-82.6	3.3
	p 値 ^{b)}	—	0.92	0.41	0.040	<0.001	0.76

血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化割合（％）＝（評価時点の血清中 DHT 濃度－ベースラインの血清中 DHT 濃度）／ベースラインの血清中 DHT 濃度×100

a) 投与終了後 12 週時

b) 2 標本 t 検定、有意水準両側 5%

(3) 国際共同第 II/III 相試験（5.3.5.1：試験番号 ARI114263 <2010 年 10 月～2012 年 2 月>）

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 国際共同第 II/III 相試験」の項参照。

日本人及び外国人男性の男性型脱毛症患者に対し、本薬 0.02mg、0.1mg 又は 0.5mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与したときの本薬未変化体の血清中濃度は表 5 のとおりであった。

＜表 5 血清中本薬未変化体濃度（ng/mL）＞

評価時点		0.02mg 群	0.1mg 群	0.5mg 群
12 週時	日本人	0.0±0.1 (39 例)	3.2±1.5 (40 例)	48.6±17.9 (37 例)
	外国人	0.2±2.2 (133 例)	1.8±1.6 (132 例)	28.7±18.5 (128 例)
24 週時	日本人	0.1±0.2 (36 例)	3.2±2.0 (37 例)	52.9±22.2 (34 例)
	外国人	0.0±0.1 (122 例)	1.6±1.7 (121 例)	31.3±21.2 (119 例)
26 週時 ^{a)}	日本人	0.0±0.0 (36 例)	0.7±1.0 (36 例)	33.6±19.8 (35 例)
	外国人	0.1±1.0 (120 例)	0.3±0.5 (118 例)	17.4±15.2 (117 例)

平均値±標準偏差（例数）、治験薬投与前のトラフ濃度

a) 投与終了後 2 週時

また、日本人及び外国人男性の男性型脱毛症患者に対し、本薬 0.02mg、0.1mg、0.5mg、フィナステリド 1.0mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間反復経口投与したときの血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化割合は表 6 のとおりであった。

＜表 6 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化割合 (%)＞

評価時点			プラセボ群	本薬群			フィナステリド 1.0mg 群
				0.02mg 群	0.1mg 群	0.5mg 群	
12 週時	日本人	調整済み平均値	-2.6 (40 例)	-27.5 (39 例)	-85.8 (40 例)	-91.2 (39 例)	-74.6 (39 例)
		プラセボとの差	—	-24.9	-83.2	-88.6	-72.0
		p 値 ^{b)}	—	0.017	<0.001	<0.001	<0.001
	外国人	調整済み平均値	4.0 (131 例)	-30.3 (133 例)	-71.6 (131 例)	-84.0 (131 例)	-71.3 (121 例)
		プラセボとの差	—	-34.3	-75.5	-88.0	-75.2
		p 値 ^{b)}	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
24 週時	日本人	調整済み平均値	-6.2 (40 例)	-28.8 (40 例)	-83.6 (40 例)	-90.9 (39 例)	-78.5 (40 例)
		プラセボとの差	—	-22.6	-77.4	-84.7	-72.3
		p 値 ^{b)}	—	0.033	<0.001	<0.001	<0.001
	外国人	調整済み平均値	7.4 (132 例)	-8.5 (135 例)	-64.9 (135 例)	-84.6 (131 例)	-66.0 (124 例)
		プラセボとの差	—	-15.8	-72.3	-92.0	-73.4
		p 値 ^{b)}	—	0.092	<0.001	<0.001	<0.001
26 週時 ^{a)}	日本人	調整済み平均値	3.0 (40 例)	-7.7 (40 例)	-64.7 (40 例)	-90.9 (39 例)	-25.7 (40 例)
		プラセボとの差	—	-10.7	-67.8	-93.9	-28.7
		p 値 ^{b)}	—	0.39	<0.001	<0.001	0.011
	外国人	調整済み平均値	9.1 (132 例)	-2.4 (135 例)	-36.0 (136 例)	-80.8 (132 例)	-19.5 (124 例)
		プラセボとの差	—	-11.5	-45.1	-89.9	-28.6
		p 値 ^{b)}	—	0.21	<0.001	<0.001	<0.001

血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化割合 (%) = (評価時点の血清中 DHT 濃度 - ベースラインの血清中 DHT 濃度) / ベースラインの血清中 DHT 濃度 × 100

a) 投与終了後 2 週時

b) t 検定

(4) 国内長期投与試験 (5.3.5.2 : 試験番号 ARI114264 <2013 年 4 月～2014 年 7 月>)

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 国内長期投与試験」の項参照。

日本人男性の男性型脱毛症患者に対し、本薬 0.5mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与したときの血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化割合 (平均値) は、26 週時点で-84.9%、52 週時点で-85.4%であった。

<審査の概略>

(1) 国内外における薬物動態及び薬力学的作用の比較について

申請者は以下のように説明している。

国際共同第 II/III 相試験において、本薬 0.1mg 及び 0.5mg 群では本薬未変化体の血清中濃度が外国人と比較して日本人でやや高い傾向が認められた。その理由としては、日本人集団及び外国人集団の平均年齢及び平均体重の違いが影響した可能性が考えられる (本薬 0.1mg 及び 0.5mg 群の平均年齢は日本人集団で約 44 歳、外国人集団で約 37 歳、平均体重は日本人集団で約 69kg、外国人集団で約 78kg)。

また、血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化割合については、本薬 0.1mg 群では外国人集団に比較して日本人集団で減少割合が大きい一方、本薬 0.5mg 群では同程度であった (表 6)。血清中 DHT 濃度は本薬の血清中濃度と関連することから、血清中 DHT 濃度の減少割合

が本薬 0.1mg 群で日本人集団の方が外国人集団よりも大きかった理由は、日本人集団の本薬の血清中濃度が外国人集団に比べて高かったためと考えられた。一方、本薬 0.5mg 群で血清中 DHT 濃度の減少割合が両集団で同程度であった理由は、0.5mg 群の日本人集団及び外国人集団ともに多くの検体で血清中 DHT 濃度が定量下限値未満であったことから、血清中 DHT 濃度の減少割合が頭打ちとなり、両集団の血清中 DHT 濃度が同程度となったと推測された。国際共同第 II/III 相試験で得られたデータについて Emax モデルを用いて、本薬の血清中濃度に対する血清中 DHT 濃度の関係を母集団 PK/PD 解析により検討した結果、人種及び民族（日本人/非日本人）を含め、共変量となる因子は検出されなかった。

以上より、本薬の血清中 DHT 濃度に対する反応性に民族的要因による差はないと考えられる。

機構は、以下のように考える。

国際共同第 II/III 相試験において男性の男性型脱毛症患者に本薬を投与したときの血清中本薬濃度は、本薬 0.1mg 群及び 0.5mg 群では外国人集団に比較して日本人集団でやや高い傾向が認められるものの、分布の範囲及びばらつきの程度は概ね類似していることを確認した。また、血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化割合についても、国内外で問題となるような差異はないことを確認した。

以上より、男性の男性型脱毛症患者における本薬の薬物動態及び薬力学的作用は国内外で大きな差異はないと考えられる。

(2) 薬物相互作用について

申請者は、*in vitro* 試験で認められた、本薬の CYP2C19、CYP3A4、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用について添付文書で注意喚起する必要性について以下のように説明した。

in vitro 試験における、本薬の CYP2C19、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の IC₅₀（それぞれ 50、0.5、0.8 及び 20µmol/L）は、日本人男性を含む男性型脱毛症患者に本薬 0.5mg を 24 週間反復経口投与したときの血清中本薬濃度（約 0.07µmol/L、国際共同第 II/III 相試験）の 714 倍、7.1 倍、11.4 倍及び 286 倍であったことから、臨床使用時に本薬が CYP2C19 代謝並びに OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 輸送を阻害する可能性は低いと考える。また、臨床試験 3 試験（海外第 II 相試験、国際共同第 II/III 相試験及び国内長期投与試験）における、CYP2C19、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の代表的な基質薬と本薬の併用例（有害事象の治療のために併用薬が投与された症例や有害事象の発現時期と関係がない時期に併用薬が投与された症例を除く）のうち、ジアゼパム（CYP2C19 が代謝に関与）併用例において「脂漏性皮膚炎・脚の外傷・疲労・味覚錯誤」、ランソプラゾール（CYP2C19 が代謝に関与）併用例において「インフルエンザ」、アトルバスタチン、フェキソフェナジン及びファモチジン（OATP1B1 又は OATP1B3 基質薬）併用例において「インフルエンザ・咽頭痛・不眠」が認められたが、いずれも重篤ではなく、本薬との因果関係は否定されている。また、いずれも特段の処置を必要とせず症状は消失又は緩解した。さらに、CYP2C19、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 の代表

的な基質薬と本薬との薬物相互作用について公表文献を検索したが薬物相互作用に関する報告は認められなかった。

以上のことから、現時点では、本薬と CYP2C19、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 が代謝又は分布・排泄に関わる医薬品との相互作用に関して添付文書で注意喚起する必要性はないと考える。なお、CYP3A4 については、「アボルブカプセル 0.5mg」の添付文書で注意喚起されていることから本薬の添付文書でも同様に注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内及び海外臨床試験 3 試験（海外第 II 相試験、国際共同第 II/III 相試験及び国内長期投与試験）が提出された。なお、これら 3 試験では、Norwood-Hamilton 分類（図 1）を用いて脱毛の進行度合いを評価し、男性型脱毛症と診断された患者が対象とされた。



<図 1 Norwood-Hamilton 分類>

(1) 海外第 II 相試験（5.3.5.1：試験番号 ARIA2004 <1997 年 12 月～2000 年 2 月>）

21～45 歳で、Norwood-Hamilton 分類の IIIvertex（以下、「IIIv」）、IV 又は V 型の男性型脱毛症と診断された外国人男性患者（目標症例数 360 例）を対象に、本薬の用量反応性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 21 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 0.05mg、0.1mg、0.5mg、2.5mg、フィナステリド 5mg⁸又はプラセボを 1

⁸ 海外第 II 相試験実施時、国内外においてフィナステリド 1mg は男性における男性型脱毛症の適応が承認されていなかったことから、既承認であった前立腺肥大症の承認用法・用量を対照に用いた

日 1 回 24 週間連日経口投与することとされた。

総投与症例 378 例⁹ (プラセボ群 58 例、本薬 0.05mg 群 65 例、本薬 0.1mg 群 66 例、本薬 0.5mg 群 61 例、本薬 2.5mg 群 64 例及びフィナステリド 5mg 群 64 例) 全例が Intent To Treat (以下、「ITT」) 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 70 例 (プラセボ群 10 例、本薬 0.05mg 群 19 例、本薬 0.1mg 群 15 例、本薬 0.5mg 群 6 例、本薬 2.5mg 群 15 例及びフィナステリド 5mg 群 5 例) で、中止理由の内訳は、「同意の撤回」29 例 (プラセボ群 5 例、本薬 0.05mg 群 10 例、本薬 0.1mg 群 4 例、本薬 0.5mg 群 3 例、本薬 2.5mg 群 6 例及びフィナステリド 5mg 群 1 例)、「観察継続不能」16 例 (プラセボ群 2 例、本薬 0.05mg 群 4 例、本薬 0.1mg 群 4 例、本薬 0.5mg 群 1 例、本薬 2.5mg 群 3 例及びフィナステリド 5mg 群 2 例)、「治験実施計画書逸脱」13 例 (本薬 0.05mg 群 3 例、本薬 0.1mg 群 1 例、本薬 0.5mg 群 1 例、本薬 2.5mg 群 6 例及びフィナステリド 5mg 群 2 例)、「有害事象」10 例 (プラセボ群 3 例、本薬 0.1mg 群 6 例及び本薬 0.5mg 群 1 例)、「その他」2 例 (本薬 0.05mg 群 2 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「投与開始 12 週、24 週及び 36 週後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量」は表 7 のとおりであった。

＜表 7 投与開始 12、24 及び 36 週後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量 (本) (ITT) ＞

	投与群	例数 ^{b)}	ベースラインからの変化量 (本)	プラセボ群との群間差 ^{c)} [95%CI]
投与 12 週後 (LOCF)	プラセボ群	52 例	-21.8±11.2	—
	本薬 0.05mg 群	55 例	5.5±10.9	27.2 [-3.5, 58.0]
	本薬 0.1mg 群	60 例	58.6±10.4	80.4 [50.4, 110.4]
	本薬 0.5mg 群	52 例	64.8±11.2	86.6 [55.5, 117.6]
	本薬 2.5mg 群	57 例	100.0±10.7	121.8 [91.4, 152.1]
	フィナステリド 5mg 群	62 例	51.2±10.3	72.9 [43.2, 102.7]
投与 24 週後 (LOCF)	プラセボ群	53 例	-26.2±10.6	—
	本薬 0.05mg 群	56 例	22.6±10.3	48.8 [19.8, 77.8]
	本薬 0.1mg 群	61 例	72.4±9.9	98.6 [70.3, 127.0]
	本薬 0.5mg 群	56 例	94.5±10.3	120.7 [91.7, 149.6]
	本薬 2.5mg 群	60 例	107.4±10.0	133.5 [105.1, 162.0]
	フィナステリド 5mg 群	63 例	65.7±9.7	91.9 [63.7, 120.1]
投与 36 週後 ^{a)}	プラセボ群	41 例	-36.2±14.2	—
	本薬 0.05mg 群	42 例	-11.2±14.0	25.0 [-14.1, 64.2]
	本薬 0.1mg 群	47 例	21.6±13.3	57.8 [19.8, 95.8]
	本薬 0.5mg 群	45 例	80.6±13.5	116.8 [78.4, 155.3]
	本薬 2.5mg 群	48 例	115.9±13.1	152.2 [114.3, 190.0]
	フィナステリド 5mg 群	56 例	7.2±12.2	43.4 [6.9, 80.0]

最小二乗平均値±標準誤差、投与 12 及び 24 週後は LOCF (last observation carried forward) により欠測値を補完

a) 投与終了 12 週後

b) 各時点において頭頂部の毛髪数のデータが得られなかった症例が解析から除外されている

c) 投与群、地域、ベースラインの毛髪数を説明変数とした一般線形モデルに基づく推定

安全性について、有害事象はプラセボ群で 79.3% (46/58 例)、本薬 0.05mg 群で 56.9% (37/65 例)、本薬 0.1mg 群で 65.2% (43/66 例)、本薬 0.5mg 群で 65.6% (40/61 例)、本薬 2.5mg 群で 67.2% (43/64 例) 及びフィナステリド 5mg 群で 70.3% (45/64 例) に認められ、いずれかの

⁹ 米国食品医薬品局 (FDA) の Debarment List (新薬開発や承認等に関わる行為で有罪判決を受けた者/企業) に記載された医師 1 名が担当した 38 例のデータを除外して解析している。なお、除外前後で有効性及び安全性に大きな差異は認められなかった

群で 5.0%以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。また、副作用はプラセボ群で 24.1% (14/58 例)、本薬 0.05mg 群で 15.4% (10/65 例)、本薬 0.1mg 群で 28.8% (19/66 例)、本薬 0.5mg 群で 14.8% (9/61 例)、本薬 2.5mg 群で 28.1% (18/64 例) 及びフィナステリド 5mg 群で 23.4% (15/64 例) に認められ、いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用は表 9 のとおりであった。

<表 8 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (58 例)		本薬 0.05mg 群 (65 例)		本薬 0.1mg 群 (66 例)		本薬 0.5mg 群 (61 例)		本薬 2.5mg 群 (64 例)		フィナステリド 5mg 群 (64 例)	
	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数
全体	79.3%	46	56.9%	37	65.2%	43	65.6%	40	67.2%	43	70.3%	45
リビドー減退	3.4%	2	3.1%	2	3.0%	2	1.6%	1	12.5%	8	4.7%	3
頭痛	3.4%	2	3.1%	2	16.7%	11	13.1%	8	10.9%	7	7.8%	5
倦怠感/疲労	3.4%	2	3.1%	2	3.0%	2	1.6%	1	7.8%	5	3.1%	2
筋骨格痛	0%	0	6.2%	4	1.5%	1	3.3%	2	6.3%	4	0%	0
ウイルス性 上気道感染	15.5%	9	13.8%	9	4.5%	3	8.2%	5	4.7%	3	9.4%	6
鼻部障害	3.4%	2	6.2%	4	1.5%	1	3.3%	2	4.7%	3	1.6%	1
上気道感染	10.3%	6	6.2%	4	3.0%	2	14.8%	9	3.1%	2	7.8%	5
ウイルス性 気道感染	3.4%	2	4.6%	3	3.0%	2	9.8%	6	1.6%	1	10.9%	7
脂漏性皮膚炎	5.2%	3	3.1%	2	3.0%	2	1.6%	1	1.6%	1	0%	0
悪心/嘔吐	5.2%	3	1.5%	1	0%	0	3.3%	2	1.6%	1	3.1%	2
下痢	6.9%	4	1.5%	1	3.0%	2	4.9%	3	0%	0	0%	0
勃起不全	5.2%	3	3.1%	2	0%	0	0%	0	0%	0	1.6%	1

MedDRA/J ver16.1

<表 9 いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用>

	プラセボ群 (58 例)		本薬 0.05mg 群 (65 例)		本薬 0.1mg 群 (66 例)		本薬 0.5mg 群 (61 例)		本薬 2.5mg 群 (64 例)		フィナステリド 5mg 群 (64 例)	
	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数
全体	24.1%	14	15.4%	10	28.8%	19	14.8%	9	28.1%	18	23.4%	15
リビドー減退	3.4%	2	3.1%	2	3.0%	2	0%	0	12.5%	8	4.7%	3
倦怠感/疲労	3.4%	2	0%	0	1.5%	1	1.6%	1	7.8%	5	3.1%	2
頭痛	1.7%	1	0%	0	9.1%	6	4.9%	3	6.3%	4	3.1%	2
悪心/嘔吐	5.2%	3	0%	0	0%	0	1.6%	1	1.6%	1	0%	0
腹部不快感 /消化器痛	0%	0	0%	0	1.5%	1	3.3%	2	1.6%	1	0%	0
射精障害	0%	0	0%	0	3.0%	2	0%	0	1.6%	1	3.1%	2
勃起不全	5.2%	3	1.5%	1	0%	0	0%	0	0%	0	1.6%	1
肝機能検査異常	3.4%	2	1.5%	1	1.5%	1	0%	0	0%	0	0%	0
唾液欠乏	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	3.1%	2
多毛症	3.4%	2	1.5%	1	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0
傾眠	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	3.1%	2

MedDRA/J ver16.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で 1.6% (1/58 例: 「片頭痛」1 例)、本薬 0.05mg 群で 1.5% (1/65 例: 「胃腸炎」1 例)、本薬 0.1mg 群で 3.0% (2/66 例: 「肝胆道系感染/臍感染」及び「尿路結石」各 1 例)、本薬 2.5mg 群で 1.6% (1/64 例: 「骨障害/軟骨疾患」1 例) 及びフィナステリド 5mg 群で 1.6% (1/64 例: 「塞栓症・末梢性虚血」1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 5.2% (3/58 例)、本薬 0.1mg 群で 9.1% (6/66 例) 及び本薬 0.5mg 群で 1.6%

(1/61 例) に認められた¹⁰。

(2) 国際共同第 II/III 相試験 (5.3.5.1 : 試験番号 ARI114263 <2010 年 10 月～2012 年 2 月>)

20～50 歳で、Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型 (IVa 及び Va 型を除く) の男性型脱毛症と診断された日本人及び外国人男性患者 (目標症例数 900 例) を対象に、本薬の用量反応性、有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が 9 つの国及び地域の 39 施設 (日本 5 施設、メキシコ 6 施設、フィリピン 5 施設、ロシア 5 施設、台湾 5 施設、アルゼンチン 4 施設、タイ 4 施設、ペルー 3 施設、チリ 2 施設) で実施された。

用法・用量は、本薬 0.02mg、0.1mg、0.5mg、フィナステリド 1mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間連日経口投与することとされた。

総投与症例 917 例 (プラセボ群 181 例 (日本人 40 例)、本薬 0.02mg 群 185 例 (日本人 40 例)、本薬 0.1mg 群 188 例 (日本人 40 例)、本薬 0.5mg 群 184 例 (日本人 40 例) 及びフィナステリド 1mg 群 179 例 (日本人 40 例)) 全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 156 例 (プラセボ群 24 例、本薬 0.02mg 群 29 例、本薬 0.1mg 群 34 例、本薬 0.5mg 群 31 例及びフィナステリド 1mg 群 38 例) で、中止理由の内訳は、「同意の撤回」58 例 (プラセボ群 9 例、本薬 0.02mg 群 9 例、本薬 0.1mg 群 9 例、本薬 0.5mg 群 14 例及びフィナステリド 1mg 群 17 例)、「観察継続不能」48 例 (プラセボ群 4 例、本薬 0.02mg 群 13 例、本薬 0.1mg 群 11 例、本薬 0.5mg 群 10 例及びフィナステリド 1mg 群 10 例)、「有害事象」21 例 (プラセボ群 5 例、本薬 0.1mg 群 8 例、本薬 0.5mg 群 4 例及びフィナステリド 1mg 群 4 例)、「治験責任医師の判断」20 例 (プラセボ群 4 例、本薬 0.02mg 群 4 例、本薬 0.1mg 群 4 例、本薬 0.5mg 群 3 例及びフィナステリド 1mg 群 5 例)、「治験実施計画書逸脱」9 例 (プラセボ群 2 例、本薬 0.02mg 群 3 例、本薬 0.1mg 群 2 例及びフィナステリド 1mg 群 2 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「投与開始 24 週後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量」は表 10 のとおりであり、本薬 0.1mg 及び 0.5mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた (一般線形モデルに基づく t 検定、有意水準両側 1.67%、Bonferroni の方法で検定の多重性を調整)。プラセボ群との比較において統計学的な有意差が認められた本薬群については、フィナステリド 1mg 群との比較を実施することとされ、本薬 0.1mg 及び 0.5mg 群とフィナステリド 1mg 群の群間差の 98.33%CI の下限値が、それぞれ事前に規定した非劣性限界値である -35 本を上回ったことから、本薬 0.1mg 及び 0.5mg 群のフィナステリド 1mg 群に対する非劣性が示された。また、日本人部分集団における「投与開始 24 週後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量」は表 11 のとおりであった。

¹⁰ 内訳は、プラセボ群で「勃起不全」2 例及び「過敏性腸症候群」1 例、本薬 0.1mg 群で「頭痛」、「発疹」、「腹部不快感/腹痛」、「感情障害・倦怠感/疲労」、「倦怠感/疲労・記憶障害・感情障害」及び「腹部不快感/消化器痛・下痢・頭痛・リビドー減退・ざ瘡/毛包炎」各 1 例、本薬 0.5mg 群で「腹部不快感/消化器痛」1 例

＜表 10 全体集団の投与開始 24 週後における頭頂部の
直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量 (ITT) ＞

投与群	ベースライン (本)	ベースラインから の変化量 ^{a)} (本)	プラセボ群との群間差 [98.33%CI] ^{b)}	プラセボ群と の比較の p 値 ^{c)}	最小二乗平均値の フィナステリド 1mg 群との群間差 ^{d)} [98.33%CI]
プラセボ群	760.9±226.9 (151 例)	-4.9±7.9 (148 例)	—	—	—
本薬 0.02mg 群	774.4±226.5 (157 例)	17.1±7.7 (155 例)	22.0 [-4.4, 48.4]	0.046	-39.4 [-66.1, -12.7]
本薬 0.1mg 群	721.3±220.2 (160 例)	63.0±7.7 (158 例)	67.9 [41.6, 94.2]	<0.001	6.5 [-20.1, 33.1]
本薬 0.5mg 群	767.5±218.0 (151 例)	89.6±7.9 (150 例)	94.4 [67.8, 121.0]	<0.001	33.0 [6.1, 60.0]
フィナステ リド 1mg 群	763.8±180.6 (142 例)	56.5±8.1 (141 例)	61.4 [34.4, 88.4]	—	—

最小二乗平均値±標準誤差 (例数)、LOCF により欠測値を補完

- a) 頭頂部の毛髪数のデータが得られなかった症例が解析から除外されている
b) 投与群、地域、ベースラインの毛髪数を説明変数とした一般線形モデルに基づく推定
c) 一般線形モデルに基づく t 検定、有意水準両側 1.67%、Bonferroni の方法で検定の多重性を調整
d) プラセボ群との比較において統計学的な有意差が認められた本薬群については、フィナステリド 1mg 群との比較を実施することとされた。非劣性限界値は-35 本とし、フィナステリド 1mg 群との群間差の 98.33%CI の下限値が-35 本を上回った場合に、フィナステリドに対する非劣性が示されたと判断することとされた

＜表 11 日本人集団の投与開始 24 週後における頭頂部の
直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量 (ITT) ＞

投与群	ベースライン (本)	ベースラインから の変化量 ^{a)} (本)	プラセボ群との群間差 [98.33%CI] ^{b)}	最小二乗平均値の フィナステリド 1mg 群との群間差 [98.33%CI]
プラセボ群	751.1±188.9 (37 例)	-17.3±15.7 (37 例)	—	—
本薬 0.02mg 群	826.8±192.6 (37 例)	0.4±15.9 (37 例)	17.8 [-36.3, 71.8]	-20.9 [-75.1, 33.4]
本薬 0.1mg 群	710.5±178.2 (40 例)	39.4±15.2 (40 例)	56.7 [4.1, 109.4]	18.1 [-35.0, 71.2]
本薬 0.5mg 群	756.2±153.4 (36 例)	68.5±16.1 (35 例)	85.8 [31.5, 140.1]	47.2 [-7.5, 101.9]
フィナステ リド 1mg 群	762.3±162.5 (36 例)	21.3±15.9 (36 例)	38.6 [-15.3, 92.5]	—

最小二乗平均値±標準誤差、LOCF により欠測値を補完

- a) 頭頂部の毛髪数のデータが得られなかった症例が解析から除外されている
b) 投与群、地域、ベースラインの毛髪数を説明変数とした一般線形モデルに基づく推定

安全性について、有害事象はプラセボ群で 51.9% (94/181 例)、本薬 0.02mg 群で 49.2% (91/185 例)、本薬 0.1mg 群で 50.5% (95/188 例)、本薬 0.5mg 群で 54.3% (100/184 例) 及びフィナステリド 1mg 群で 52.5% (94/179 例) に認められ、いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象は表 12 のとおりであった。また、副作用はプラセボ群で 14.9% (27/181 例)、本薬 0.02mg 群で 14.1% (26/185 例)、本薬 0.1mg 群で 20.7% (39/188 例)、本薬 0.5mg 群で 16.3% (30/184 例) 及びフィナステリド 1mg 群で 19.6% (35/179 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 13 のとおりであった。

<表 12 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (181 例)		本薬 0.02mg 群 (185 例)		本薬 0.1mg 群 (188 例)		本薬 0.5mg 群 (184 例)		フィナステリド 1mg 群 (179 例)	
	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数
全体	51.9%	94	49.2%	91	50.5%	95	54.3%	100	52.5%	94
鼻咽頭炎	8.8%	16	10.3%	19	8.0%	15	12.5%	23	7.8%	14
頭痛	8.8%	16	4.3%	8	4.3%	8	6.0%	11	2.8%	5
勃起不全	3.9%	7	4.3%	8	3.7%	7	5.4%	10	5.6%	10
リビドー減退	1.1%	2	5.4%	10	4.8%	9	3.3%	6	5.0%	9
上気道感染	5.0%	9	2.7%	5	1.1%	2	3.3%	6	0.6%	1
アレルギー性鼻炎	0.6%	1	1.1%	2	0.5%	1	2.2%	4	3.4%	6
浮動性めまい	0.6%	1	1.6%	3	1.1%	2	2.2%	4	1.1%	2
ざ瘡	0.6%	1	0.5%	1	0%	0	2.2%	4	0.6%	1
背部痛	2.2%	4	2.7%	5	1.6%	3	1.6%	3	2.2%	4
咽頭炎	3.9%	7	0.5%	1	1.1%	2	1.6%	3	2.8%	5
腹痛	1.1%	2	3.2%	6	3.7%	7	1.1%	2	1.1%	2
上腹部痛	0.6%	1	2.2%	4	0.5%	1	1.1%	2	2.8%	5
下痢	1.7%	3	1.1%	2	3.7%	7	1.1%	2	0%	0
気管支炎	1.1%	2	2.2%	4	0%	0	1.1%	2	1.1%	2
インフルエンザ	2.8%	5	1.6%	3	2.1%	4	0.5%	1	1.1%	2
射精不能	1.1%	2	0.5%	1	1.1%	2	0.5%	1	2.2%	4
歯痛	0%	0	2.2%	4	0.5%	1	0.5%	1	1.7%	3
高血圧	0.6%	1	0%	0	2.7%	5	0.5%	1	1.1%	2

MedDRA/J ver14.1

<表 13 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用>

	プラセボ群 (181 例)		本薬 0.02mg 群 (185 例)		本薬 0.1mg 群 (188 例)		本薬 0.5mg 群 (184 例)		フィナステリド 1mg 群 (179 例)	
	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数
全体	14.9%	27	14.1%	26	20.7%	39	16.3%	30	19.6%	35
勃起不全	3.3%	6	4.3%	8	3.2%	6	5.4%	10	5.6%	10
リビドー減退	1.1%	2	4.9%	9	4.8%	9	2.2%	4	3.9%	7
鼻咽頭炎	0%	0	0.5%	1	0%	0	1.6%	3	0.6%	1
射精障害	0.6%	1	0%	0	1.6%	3	1.1%	2	1.1%	2
精液量減少	0%	0	1.1%	2	1.6%	3	1.1%	2	0%	0
トランス アミンナーゼ上昇	0.6%	1	0%	0	1.1%	2	1.1%	2	0.6%	1
射精不能	1.1%	2	0.5%	1	1.1%	2	0.5%	1	1.7%	3
性機能不全	0%	0	1.1%	2	0.5%	1	0.5%	1	1.1%	2
上腹部痛	0%	0	1.1%	2	0%	0	0.5%	1	1.1%	2
腹痛	1.1%	2	1.1%	2	2.1%	4	0%	0	0%	0
リビドー消失	0%	0	1.1%	2	1.1%	2	0%	0	0.6%	1

MedDRA/J ver14.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で 1.1% (2/181 例：「失神」及び「腎結石症」各 1 例)、本薬 0.1mg 群で 1.6% (3/188 例：「血圧上昇」、「軟骨損傷」及び「遠隔転移を伴う肝癌・直腸癌」各 1 例)、本薬 0.5mg 群で 0.5% (1/184 例：「寄生虫感染・サルモネラ症・胃潰瘍」1 例) 及びフィナステリド 1mg 群で 1.1% (2/179 例：「喉頭炎・咽頭膿瘍」及び「仙骨骨折・下肢骨折」各 1 例) に認められ、プラセボ群の「失神」1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 2.8% (5/181 例)、本薬 0.1mg 群で 4.3% (8/188 例)、本薬 0.5mg 群で 2.7% (5/184 例) 及びフィナステリ

ド1mg群で2.2% (4/179例) に認められた¹¹⁾。

(3) 国内長期投与試験 (5.3.5.2 : 試験番号 ARI114264 <2013年4月～2014年11月>)

20～50歳で、Norwood-Hamilton分類のIIIv、IV又はV型(IVa及びVa型を除く)の男性型脱毛症と診断された日本人男性患者(目標症例数140例)を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内5施設で実施された。

用法・用量は、本薬0.5mgを1日1回52週間連日経口投与することとされた。

総投与症例120例がITT集団及び安全性解析対象集団とされ、ITTが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は10例で、中止理由はいずれも「同意の撤回」であった。

有効性について、「投与開始26及び52週間後における頭頂部の直径2.54cm円内の毛髪数のベースラインからの変化量」(平均値±標準偏差)は87.3±81.1及び68.1±82.1本であった。

安全性について、有害事象は53.3%(64/120例)に認められ、2.0%以上に認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」15.0%(18/120例)、「勃起不全」11.7%(14/120例)、「リビドー減退」8.3%(10/120例)、「インフルエンザ」及び「射精障害」各4.2%(5/120例)、「性機能不全」3.3%(4/120例)、「歯肉炎」、「上気道感染」、「頭痛」及び「前立腺特異抗原(以下、「PSA」)増加」各2.5%(3/120例)であった。また、副作用は16.7%(20/120例)に認められ、「勃起不全」10.8%(13/120例)、「リビドー減退」8.3%(10/120例)、「射精障害」4.2%(5/120例)、「性機能不全」3.3%(4/120例)、「逆行性射精症」、「抑うつ気分」、「自殺念慮」、「頭痛」、「感覚障害」、「疲労」、「発疹」及び「高血圧」各0.8%(1/120例)であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は1.7%(2/120例:「ストレス骨折」及び「外傷後頸部症候群」各1例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 国際共同試験による評価について

第II/III相試験(ARI114263)は国際共同試験として実施されていた。機構は、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付薬食審査発第0928010号)等に基づき、民族的要因(外因性及び内因性)が有効性及び安全性に与える影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

外因性の民族的要因について、参加国である日本、アジア、南米を含む欧米諸国のいずれにおいても男性型脱毛症の治療にはフィナステリド及びミノキシジル外用剤が主に使用されていることから、外因性の民族的要因に大きな差異は認められていない。

また、内因性の民族的要因について、男性型脱毛症の主要な発症機序は、前頭部と頭頂部の

¹¹⁾ 内訳は、プラセボ群で「勃起不全」、「腹部膨満」、「蕁麻疹」、「失神」及び「腹痛・腹部硬直・呼吸困難・射精遅延・勃起不全・リビドー減退」各1例、本薬0.1mg群で「リビドー減退」、「高血圧」各2例、「うつ病」、「下肢骨折」、「勃起不全・リビドー消失」及び「直腸癌・転移性肝癌」各1例、本薬0.5mg群で「性機能不全」、「アトピー性皮膚炎」、「脂漏性皮膚炎」、「頻脈」、及び「胃潰瘍・寄生虫感染・サルモネラ症」各1例、フィナステリド1mg群で「勃起不全」、「腹部膨満」、「アトピー性皮膚炎」及び「勃起不全・射精障害」各1例

毛乳頭においてテストステロンが 5AR により DHT に変換され、DHT がアンドロゲン受容体を活性化することと考えられている²が、この発症機序に関する民族差は報告されていない。

国際共同第 II/III 相試験において男性の男性型脱毛症患者に本薬 0.1mg 及び 0.5mg を投与したときの血清中本薬濃度は、外国人と比較して日本人でやや高い傾向が認められるものの、分布の範囲及びばらつきの程度は概ね類似していた。本薬は 5AR 阻害薬であり、国内外での健康成人男性及び前立腺肥大症患者での臨床試験において、日本人と欧米人に対し血清中 DHT 濃度を同様に減少させることが認められている。国際共同第 II/III 相試験における血清中 DHT 濃度は、本薬 0.1mg 群では日本人集団は外国人集団と比較して減少割合が大きかったが、本薬 0.5mg 群では日本人集団と外国人集団で同程度であり、国内外で問題となるような差異は認められなかった。これらのことから、血清中本薬及び DHT 濃度に及ぼす影響について民族的要因による明らかな差はないものとする（「(ii) <審査の概略> (1) 国内外における薬物動態及び薬力学的作用の比較について」の項参照）。したがって、男性型脱毛症の成因及び本薬の作用機序、並びに本薬の薬物動態及び薬力学の観点から、内因性の民族的要因に大きな差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

国際共同第 II/III 相試験に参加した各国と本邦において、外因性要因である治療環境等や、内因性要因である男性型脱毛症の主要な発症機序に、国内外差は認められておらず、本邦から国際共同第 II/III 相試験に参加したことに特段の問題はないと考える。国際共同第 II/III 相試験の全体集団及び日本人部分集団における有効性及び安全性については「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項で議論する。

(2) 有効性について

機構は、以下の 1) ~3) の検討及び確認の結果から、男性の男性型脱毛症患者に対する本薬の有効性は示されたと考えるが、本薬の長期投与時における効果の持続性については製造販売後調査等で引き続き検討する必要があると考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 全体集団の有効性について

国際共同第 II/III 相試験 (ARI114263) において、主要評価項目である「投与開始 24 週後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量」は表 10 のとおりであり、本薬 0.1mg 群及び 0.5mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な毛髪数の増加が認められ ($p < 0.001$ 、一般線形モデルに基づく t 検定、有意水準両側 1.67%)、またフィナステリド 1mg 群に対する非劣性が示された。

また、国際共同第 II/III 相試験では毛髪数以外にも、視覚的な変化に関連する指標として、毛髪の太さ¹²、硬毛数¹³、外部専門家委員会による写真判定¹⁴が副次的に評価された。さらに

¹² 直径 30 μ m 以上の非軟毛の太さを測定し、その合計を指標として評価した

¹³ 直径 60 μ m 以上の硬毛の数を測定した

Hair Growth Index (以下、「HGI」)¹⁵総スコア、Hair Growth Satisfaction Scale (以下、「HGSS」)¹⁶総スコアといった患者の発毛に対する満足度についても副次的に評価された。いずれの評価項目についても、主要評価項目と同様に、プラセボ群と比較して本薬 0.1mg 群及び 0.5mg 群で改善する傾向が認められた。

機構は、国際共同第 II/III 相試験において、本薬 0.1mg 及び 0.5mg 群はプラセボ群と比較して毛髪数が統計学的に有意に増加し、さらにフィナステリド 1mg 群に対して非劣性が示されたこと、また複数の副次評価項目において、主要評価項目と同様に、本薬 0.1mg 及び 0.5mg で改善する傾向が認められたことから、本薬の男性型脱毛症患者に対する有効性は示されたと考える。

2) 国及び地域別の有効性について

国際共同第 II/III 相試験において、日本人部分集団における「投与開始 24 週後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量」は表 11 のとおりであり、全体集団と比較して日本人部分集団における毛髪数の変化量は少なかったことから、当該理由について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

国際共同第 II/III 相試験において、「投与開始 24 週後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量」について、全体並びに日本人部分集団、日本人以外のアジア人部分集団、ヒスパニック／ラテン部分集団及び白人部分集団の結果は表 14 のとおりであった。ヒスパニック／ラテン部分集団では本薬投与による毛髪数の変化量が大きく、日本人部分集団及び日本人以外のアジア人部分集団では相対的に小さい傾向が認められた。

<表 14 各集団の投与開始 24 週後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量 (ITT) >

投与群	全体		日本人		日本人以外のアジア人		ヒスパニック／ラテン		白人	
	例数	ベースラインからの変化量 ^{a)} (本)	例数	ベースラインからの変化量 ^{a)} (本)	例数	ベースラインからの変化量 ^{a)} (本)	例数	ベースラインからの変化量 ^{a)} (本)	例数	ベースラインからの変化量 ^{a)} (本)
プラセボ群	148	-4.9±7.9	37	-17.3±15.7	45	-16.7±10.2	60	6.2±15.0	6	-22.6±49.8
本薬 0.02mg 群	155	17.1±7.7	37	0.4±15.9	54	2.5±9.3	57	29.4±15.4	7	31.2±44.2
本薬 0.1mg 群	158	63.0±7.7	40	39.4±15.2	53	43.3±9.4	60	85.9±15.0	5	51.4±53.0
本薬 0.5mg 群	150	89.6±7.9	35	68.5±16.1	54	64.9±9.3	55	116.7±15.7	6	78.6±55.0
フィナステリド 1mg 群	141	56.5±8.1	36	21.3±15.9	50	42.4±9.6	51	79.1±16.2	4	92.3±64.9

最小二乗平均値±標準誤差、LOCFにより欠測値を補完

a) 頭頂部の毛髪数のデータが得られなかった症例が解析から除外されている

¹⁴ 皮膚科専門医 3 名で構成された専門家委員会により、頭頂部及び前頭部のベースラインからの発毛改善を 7 段階で評価
¹⁵ 申請者が規定した質問票である HGI により、患者自身が全体写真（頭頂部全体及び前頭部全体）を見ながら、「治療を開始して以来、髪の毛の薄い部分を見ると、透けて見える頭皮の面積」、「治療を開始して以来、現在髪の毛に被われている部分」及び「治療を開始して以来、髪の毛の薄い部分の外観（濃さ、髪質、量）」の 3 点に対し 7 段階で評価
¹⁶ 申請者が規定した質問票である HGSS により、「髪の毛の全体的な外観（濃さ、質、量）」、「頭の髪の毛の薄い部分の外観」、「頭の髪の毛の薄い部分に見える頭皮の量」、「頭の髪の毛の薄い部分の髪の毛の量」及び「頭の髪の毛の薄い部分の発毛状況」の 5 つの質問に対し 7 段階で評価

これまでに、DHT が毛髪サイクル及び毛髪ミニチュア化等の応答機序へ及ぼす影響に関する民族差については報告されていない。一方、頭皮の毛包及び毛髪密度について、白人に比べてアジア人で低いことが報告されていること¹⁷から、個々のデータのばらつき、患者間の脱毛の進行度合い等の複数の要因の他に、民族間の毛包及び毛髪密度の差異が、国際共同第 II/III 相試験で認められた毛髪数の変化量の民族差に影響している可能性は否定できないと考える。

しかしながら、国際共同第 II/III 試験において、全体集団と同様に、日本人部分集団においても本薬投与群間で用量依存的に頭頂部の毛髪数が増加する傾向が認められた。以上より、本薬の効果に関して明らかな民族差はないことが示されていると考える。

機構は、日本人における有効性について、以下のように考える。

国際共同第 II/III 相試験における主要評価項目である「投与開始 24 週後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量」について、全体集団よりも日本人部分集団で低い傾向が示唆された原因に関する申請者の説明を了承した。

国際共同第 II/II 相試験において、本薬群とプラセボ群又はフィナステリド 1mg 群の群間差の結果（表 10 及び表 11）から、プラセボ群及びフィナステリド 1mg 群に対する本薬群の有効性の大きさについて、全体集団と日本人集団とで問題となるような大きな差異はみられなかった。したがって、全体集団の結果と日本人集団の結果に一貫性が認められたと判断し、国際共同第 II/III 相試験成績から日本人における有効性を考察することは差し支えないと判断した。

3) 長期投与時の有効性について

本薬長期投与時の有効性について、国内長期投与試験（ARI114264）における「頭頂部の直径 2.54cm 円内における毛髪数のベースラインからの変化量」（平均値±標準偏差）について、投与 26 週後は 87.3±81.1 本、投与 52 週後は 68.1±82.1 本であり、投与 26 週後と比較して投与 52 週後で低下傾向が認められたことから、機構は、申請者に本薬の投与期間の長期化に伴い効果が低下する可能性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

本薬投与 52 週後における毛髪数の変化量が投与 26 週後と比較して少なかった理由は明確でないものの、外部専門家委員会による写真判定において投与前と比較して改善（軽度増加、中等度増加又は著明増加）が認められた患者割合について、投与 26 週後における頭頂部は 81.2%（95/117 例）、前頭部は 76.1%（89/117 例）であるのに対し、投与 52 週後における頭頂部は 85.5%（100/117 例）、前頭部は 78.6%（92/117 例）であり、投与 26 週後時と比較して 52 週時で増加していることから、長期投与に伴い効果が著しく低下する可能性は低いと考える。

¹⁷ J Am Acad Dermatol 46: 218-221, 2002、Skin Pharmacol Physiol 19: 159-167, 2006

機構は、製造販売後調査等においても、本薬の長期投与に伴い効果が低下することはないか引き続き情報収集し、検討することが適切と考える。

(3) 安全性について

機構は、以下の 1)～4) の検討及び確認の結果から、男性の男性型脱毛症患者に対する本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、前立腺肥大症と比較して男性型脱毛症の患者層は比較的若く¹⁸、男性生殖能低下はより重要なリスクとなると考えられるが、現時点で日本人男性の男性型脱毛症患者における本薬長期投与時の安全性に関する情報は限られていることから、性機能関連の有害事象等については製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。また、本薬は生活改善薬であり、男性型脱毛症は薬物治療が必須の疾患ではないことから、性機能関連の有害事象及び乳房障害等の発現リスクについては、患者向けの資材等を用いて十分に情報提供することが必要と考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 国際共同第 II/III 相試験の有害事象について

国際共同第 II/III 相試験において認められた有害事象のうち(表 12)、プラセボ群及びフィナステリド 1mg 群と比較して本薬群で特異な有害事象及び発現傾向は認められなかった。また、重篤な有害事象の発現状況について、フィナステリド 1mg 群と本薬群間で特に問題となる差異は認められず、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

機構は、本薬投与によりプラセボ及びフィナステリドと比較して臨床上大きな問題となるような有害事象及び発現傾向は認められないことを確認した。なお、性機能関連の有害事象(「勃起不全」、「リビドー減退」等)については、「3) 注目すべき有害事象について」の項で議論する。

2) 国及び地域別の有害事象の発現状況について

国際共同第 II/III 相試験における全体集団の有害事象及び副作用の発現状況は表 12 及び 13 のとおりであった(「<提出された資料の概略>(2) 国際共同第 II/III 相試験」の項参照)。一方、日本人部分集団における有害事象及び副作用の発現状況について、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 15 及び表 16 のとおりであった。

¹⁸ 今般提出された男性の男性型脱毛症患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験における日本人集団の平均年齢は 44 歳であった一方、前立腺肥大症患者を対象とした国内第 III 相試験 (ARI105326 試験) の平均年齢は約 65 歳であった

<表 15 日本人部分集団においていずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（国際共同第 II/III 相試験）>

	プラセボ群 (40 例)		本薬 0.02mg 群 (40 例)		本薬 0.1mg 群 (40 例)		本薬 0.5mg 群 (40 例)		フィナステリド 1mg 群 (40 例)	
	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数
全体	42.5%	17	45.0%	18	37.5%	15	57.5%	23	37.5%	15
鼻咽頭炎	10.0%	4	17.5%	7	10.0%	4	12.5%	5	15.0%	6
勃起不全	5.0%	2	2.5%	1	2.5%	1	10.0%	4	5.0%	2
リビドー減退	0%	0	5.0%	2	7.5%	3	5.0%	2	2.5%	1
脂漏性皮膚炎	0%	0	0%	0	0%	0	5.0%	2	0%	0
齲蝕	5.0%	2	5.0%	2	0%	0	2.5%	1	0%	0
腹部不快感	2.5%	1	5.0%	2	0%	0	2.5%	1	0%	0
貧血	2.5%	1	5.0%	2	0%	0	2.5%	1	0%	0
靭帯捻挫	0%	0	0%	0	5.0%	2	0%	0	0%	0
背部痛	0%	0	5%	2	2.5%	1	0%	0	0%	0
頭痛	5.0%	2	2.5%	1	2.5%	1	0%	0	0%	0

MedDRA/J ver14.1

<表 16 日本人部分集団においていずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（国際共同第 II/III 相試験）>

	プラセボ群 (40 例)		本薬 0.02mg 群 (40 例)		本薬 0.1mg 群 (40 例)		本薬 0.5mg 群 (40 例)		フィナステリド 1mg 群 (40 例)	
	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数	発現 割合	例数
全体	15.0%	6	7.5%	3	12.5%	5	15.0%	6	10.0%	4
勃起不全	5.0%	2	2.5%	1	2.5%	1	10.0%	4	5.0%	2
リビドー減退	0%	0	5.0%	2	7.5%	3	5.0%	2	2.5%	1

MedDRA/J ver14.1

機構は、国際共同第 II/III 相試験において、全体集団と日本人部分集団を比較して有害事象及び発現傾向に懸念される差異は認められないことを確認した。

3) 注目すべき有害事象について

① 性機能関連の有害事象について

申請者は以下のように説明した。

本薬について、比較的発現頻度の高い副作用として「勃起不全」、「リビドー減退」等の性機能関連の有害事象が知られている（「アボルブカプセル 0.5mg 審査報告書（平成 21 年 4 月 13 日）」参照）。また、「アボルブカプセル 0.5mg」の本邦における使用成績調査において、性機能関連の有害事象（「リビドー減退」、「勃起不全」、「射精障害」等）は 0.8%（9/1,169 例）に認められたが、いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であったこと（転帰不明を除く）から、使用実態下における発現状況に懸念は認められていない。

今般提出した海外第 II 相試験、国際共同第 II/III 相試験及び長期投与試験における性機能関連の有害事象を表 17 及び 18 のとおり定義し、検討した。

<表 17 海外第 II 相試験における性機能関連の有害事象の定義>

定義	基本語 (MedDRA/J ver16.1)
リビドー減退	リビドー減退、リビドー消失、性機能不全
射精障害	精液量減少、オルガズム異常、早漏
勃起不全	勃起不全、器質性勃起機能不全
性機能不全	性機能不全

<表 18 国際共同第 II/III 相試験及び長期投与試験における性機能関連の有害事象の定義>

定義	基本語 (MedDRA/J ver14.1 及び 17.0 共通)
リビドー減退	性機能不全、男性性機能不全、リビドー減退、リビドー消失、性欲障害
射精障害	射精遅延、射精障害、射精不能、逆行性射精症、無オルガズム症、オルガズム異常、早漏、男性オルガズム障害、オルガズム感減少、精液量減少
勃起不全	勃起不全、器質性勃起機能不全、性的興奮障害、心因性勃起機能不全

海外第 II 相試験及び国際共同第 II/III 相試験における性機能関連の有害事象の発現状況は表 19 及び 20 のとおりであり、大部分の有害事象は軽度であり、重篤な有害事象は認められなかった。海外第 II 相試験では本薬 0.1mg 群で「リビドー減退」1 例、国際共同第 II/III 相試験では本薬 0.1mg 群で「リビドー減退」2 例、「勃起不全」1 例が治験薬の投与中止に至った有害事象とされたが、いずれも本薬投与を中止することで回復した。

<表 19 性機能関連の有害事象の発現状況 (海外第 II 相試験) >

	プラセボ群 (58 例)		本薬 0.05mg 群 (65 例)		本薬 0.1mg 群 (66 例)		本薬 0.5mg 群 (61 例)		本薬 2.5mg 群 (64 例)		フィナステリド 5mg 群 (64 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
リビドー減退	3.4%	2	3.1%	2	3.0%	2	1.6%	1	12.5%	8	4.7%	3
射精障害	0%	0	0%	0	3.0%	2	0%	0	1.6%	1	3.1%	2
性機能不全	0%	0	0%	0	1.5%	1	0%	0	0%	0	0%	0
勃起不全	5.2%	3	3.1%	2	0%	0	0%	0	0%	0	1.6%	1

MedDRA/J ver16.1

<表 20 性機能関連の有害事象の発現状況 (国際共同第 II/III 相試験) >

	プラセボ群 (181 例)		本薬 0.02mg 群 (185 例)		本薬 0.1mg 群 (188 例)		本薬 0.5mg 群 (184 例)		フィナステリド 1mg 群 (179 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
勃起不全	3.9%	7	4.3%	8	3.7%	7	5.4%	10	6.1%	11
リビドー減退	1.7%	3	8.1%	15	6.9%	13	4.9%	9	6.7%	12
射精障害	3.3%	6	2.2%	4	4.8%	9	3.3%	6	3.9%	7

MedDRA/J ver14.1

機構は、以下のように考える。

海外第 II 相試験及び国際共同第 II/III 相試験における性機能関連の有害事象の発現割合は本薬群とプラセボ群においてほぼ同様であり、いずれも非重篤であったこと、本薬群で認められた投与中止に至った性機能関連の有害事象は休薬等により回復したこと、既承認の前立腺肥大症患者における市販後の安全性情報において特段の懸念は認められていないことから、性機能関連の有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。ただし、本薬投与には性機能関連の有害事象が発現するリスクが伴うことについて、本薬投与前に患者に対し資材等を用いて十分な説明を行うことが必要と考える。また、日本人男性の男性型脱毛症患者の臨床試験成績は限られていること、前立腺肥大症と比較して男性型脱毛症の患者層は比較的若く、男性生殖能低下はより重要なリスクとなることから、性機能関連の有害事象等については製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

② 乳房障害について

申請者は以下のように説明した。

本薬によりテストステロンから DHT への代謝が抑制されることで、アンドロゲンとエストロゲンの比率が変化することから、女性化乳房等の乳房障害が本薬の有害事象として予想される。前立腺肥大症患者を対象とした国内臨床試験において、本薬 0.5mg 投与により「乳房硬結」、「女性化乳房」及び「乳頭痛」等の乳房障害関連の有害事象が認められた（「アボルブカプセル 0.5mg 審査報告書（平成 21 年 4 月 13 日）」参照）。また、「アボルブカプセル 0.5mg」の本邦における使用成績調査において、乳房障害関連の有害事象は 0.8%（9/1,169 例）に認められたが、いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。

今般提出した男性の男性型脱毛症患者を対象とした臨床試験において、海外第 II 相試験ではプラセボ群 1 例（「女性化乳房」1 例）に、国際共同第 II/III 相試験では本薬 0.02mg 群 1 例（「乳頭痛」1 例）、0.1mg 群 2 例（「乳房腫大」及び「乳房圧痛」各 1 例）、0.5mg 群 1 例（「女性化乳房」1 例）及びフィナステリド 1mg 群 1 例（「乳房腫大」1 例）に乳房障害が認められた。これらの乳房障害はいずれも軽度から中等度かつ非重篤であり、投与中止することなく回復した。

また、本薬を投与された前立腺肥大症患者で男性乳癌が報告されている。前立腺肥大症患者を対象に本薬を 4 年間投与した海外第 III 相試験において、4,325 例のうち 3 例（本薬投与例 2 例、プラセボ投与例 1 例）で乳癌が報告されている（「アボルブカプセル 0.5mg 審査報告書（平成 21 年 4 月 13 日）」参照）。一方、今般提出した男性の男性型脱毛症患者を対象とした臨床試験において、乳癌の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

男性の男性型脱毛症患者を対象とした臨床試験において新たな対応が必要となるような乳房障害の問題は認められていないこと、また、既承認の前立腺肥大症患者における市販後の安全性情報からも、現時点において特段の問題はないと考える。ただし、本薬を投与する際には、予め患者に対して資材等を用いて乳房障害に関して情報提供することが重要と考える。また、本薬の製造販売後調査等においては、これらの事象の発現状況について、重症度及び転帰も含めて情報収集する必要がある。

4) 時期別の有害事象の発現状況について

長期投与試験において、全期間で 2.0%以上に認められた有害事象について、時期別の発現割合は表 21 のとおりであった。

＜表 21 長期投与試験で 2.0%以上に認められた有害事象の時期別の発現割合＞

投与期間 (日)	1～91 日 (120 例)		92～182 日 (119 例)		183～273 日 (114 例)		274～364 日 (112 例)		365 日以上 (72 例)		全期間 (120 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	25.0%	30	16.8%	20	24.6%	28	10.7%	12	1.4%	1	53.3%	64
鼻咽頭炎	5.0%	6	0.8%	1	7.0%	8	3.6%	4	1.4%	1	15.0%	18
勃起不全	7.5%	9	3.4%	4	0.9%	1	0.9%	1	0%	0	11.7%	14
リビドー減退	6.7%	8	0.8%	1	0%	0	0.9%	1	0%	0	8.3%	10
インフルエンザ	0%	0	0%	0	2.6%	3	1.8%	2	0%	0	4.2%	5
射精障害	2.5%	3	1.7%	2	0%	0	0%	0	0%	0	4.2%	5
性機能不全	1.7%	2	0.8%	1	0%	0	0.9%	1	0%	0	3.3%	4
歯肉炎	1.7%	2	0%	0	0.9%	1	0%	0	0%	0	2.5%	3
上気道感染	0.8%	1	0%	0	1.8%	2	0%	0	0%	0	2.5%	3
頭痛	1.7%	2	0.8%	1	0%	0	0%	0	0%	0	2.5%	3
PSA 増加	0%	0	0%	0	2.6%	3	0%	0	0%	0	2.5%	3

MedDRA/J ver17.0

機構は、投与期間の長期化に伴う有害事象の発現割合の増加は認められていないことを確認した。

(4) 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

男性型脱毛症診療ガイドラインにおける治療アルゴリズムにおいて、男性型脱毛症に対する薬物療法では医療用医薬品であるフィナステリド及び一般用医薬品であるミノキシジルが強く推奨されている。本邦において、医療機関で男性型脱毛症の病態生理に基づいて投与できる薬剤は 5AR 阻害薬であるフィナステリドのみである。

本薬はフィナステリドと同様の 5AR 阻害薬であることから、同じ治療アルゴリズムのカテゴリーに位置すると考えられる。国際共同第 II/III 相試験成績において、「投与開始 24 週間後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量」について本薬 0.1 及び 0.5mg 群はフィナステリド 1mg 群に対し非劣性が認められた（「(2) 有効性について」の項参照）。安全性プロファイルについては、いずれの本薬群においてもフィナステリド 1mg 群と同様の傾向が認められた（「(3) 安全性について」の項参照）。

以上より、本薬は男性の男性型脱毛症の治療に有用と考える。

機構は、本薬はフィナステリドと同様の 5AR 阻害薬であること、及び今般提出された臨床試験成績から、本薬はフィナステリドと同様の位置付けでの使用が想定される薬剤であり、男性の男性型脱毛症に対する治療選択肢の一つとなると考える。

(5) 効能・効果について

申請者は、国際共同第 II/III 相試験成績から、プラセボ群では毛髪数が減少する一方、本薬群では毛髪数の増加及び毛髪の太さや頭髪全体の視覚的な改善が認められたこと等から（「(2) 有効性について」の項参照）、本薬の申請効能・効果を「男性の男性型脱毛症における発毛及び育毛、脱毛（抜け毛）の進行予防」と設定している。また、男性の男性型脱毛症以外の脱毛症患者に対しては、臨床試験成績等において本薬の有効性及び安全性は確認されていないこと

から、本薬の適応対象外と想定されると説明している。

申請者は、Norwood-Hamilton 分類別の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

国際共同第 II/III 相試験は、Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型（IVa 及び Va 型を除く）の男性型脱毛症の男性患者が対象とされていた¹⁹。Norwood-Hamilton 分類別の「投与開始 24 週間後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量」について、いずれの分類別でも本薬群では用量依存的な増加傾向が認められ、また本薬 0.1mg 及び 0.5mg 群ではプラセボ群よりも変化量が大きかった。また、安全性について、Norwood-Hamilton 分類別で大きな違いはみられなかった。

機構は、国際共同第 II/III 相試験から除外されていた IIIv、IV 及び V 型以外の男性の男性型脱毛症患者に対しても本薬を適応することの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

国際共同第 II/III 相試験において IIIv、IV 及び V 型のいずれの患者に対しても本薬投与により毛髪数の増加がみられており、脱毛の発症機序及び本薬の作用機序から、男性型脱毛症の進行度合いに関わらず IIIv、IV 及び V 型以外の男性型脱毛症患者に対しても効果が期待できると考える。また、同様の作用機序を持つフィナステリドも Norwood-Hamilton 分類に関する制限を設けていない。ただし、国際共同第 II/III 相試験で有効性評価対象とされた Norwood-Hamilton 分類に関する情報提供は必要と考えるため、添付文書において情報提供する。

また、国際共同第 II/III 相試験は、20～50 歳の男性型脱毛症の男性患者が対象とされていたことから、機構は、20 歳未満（小児を除く）についても本薬の適応対象と想定されるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

男性型脱毛症はその遺伝的素因を有する人々において、思春期の後、年齢を問わず発現する。日本人男性の男性型脱毛症の罹患率は、概ね 30%程度と考えられており、抜け毛又は薄毛を認識している年代別での割合は、それぞれ 20 代 12.5%、30 代 20.5%、40 代 32.5%、50 代 39.9%、60 代以上で 43.4%であり、20 代で既に 12.5%が抜け毛又は薄毛を認識し、年齢が上がるごとにその割合が高くなっている²⁰。また、海外第 II 相試験、国際共同第 II/III 相試験及び国内長期投与試験において組み入れられた患者に対する問診において、男性型脱毛症の発症年齢が最も低い症例はそれぞれ 12 歳、12 歳及び 14 歳であり、発症年齢の中央値はそれぞれ 25 歳、29 歳及び 33 歳であったことから、多くの場合 20～40 代から脱毛、薄毛を認識し始め、中には 10 代から意識し始める患者がいることが推察される。脱毛は発症から加齢とともに回復することなく進行していくこと等から、比較的幅広い年齢層が本薬の治療対象となり得ると考える。

20 歳未満（小児を除く）に関しては、これまで実施された男性型脱毛症患者を対象とした

¹⁹ 申請者は、頭頂部に脱毛部分がある型を対象とし、重度の脱毛症（VI 型又は VII 型）及び治療効果の判定が難しい軽度の脱毛症（II 型）は除外したと説明している

²⁰ 日本医事新報 4209: 27-29, 2004

臨床試験において評価されていないが、韓国における製造販売後臨床試験において 18～19 歳の 23 例に投与経験がある。また、成長の観点からみると、通常、男性においては、身長や体つきはもとより、精巣の発達やアンドロゲン値は 18 歳頃には成人と同程度となっており²¹、生理学的には 18 歳以上 20 歳未満の患者における本薬の有効性及び安全性が、20 歳以上の患者と大きく異なることはないと考えられる。

以上から、18 歳以上 20 歳未満の未成年を本薬の適応対象に含むことは可能と考えている。

機構は、以下のように考える。

国際共同第 II/III 相試験において有効性が示され（「(2) 有効性について」の項参照）、安全性は許容可能と考えたことから（「(3) 安全性について」の項参照）、本薬の投与対象を男性の男性型脱毛症患者とすることに特段の問題はない。効能・効果について、申請者は「男性の男性型脱毛症における発毛及び育毛、脱毛（抜け毛）の進行予防」としているが、国際共同第 II/III 相試験は予防効果を確認したものではなく、投与期間中毛髪数の増加が認められていること、本薬は医療用医薬品として医師の診断のもとで処方されることを勘案し、「男性の男性型脱毛症」とすることが適切と考えるが、専門協議の議論を踏まえて判断したい。なお、男性の男性型脱毛症以外の脱毛症に対する本薬の有効性及び安全性は確認されていないことから、その旨を添付文書に記載し注意喚起することが適切と考える。

対象となる病型については、国際共同第 II/III 相試験では有効性評価の観点から対象が Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 及び V 型のみ限定されていたが、Norwood-Hamilton 分類は患者の外観に基づく分類であり、IIIv、IV 及び V 型以外の患者においても本薬の薬理作用は期待でき、また分類により安全性が異なる可能性は考えにくいこと等から、本薬の投与対象を IIIv、IV 及び V 型に制限する必要性は高くないと考える。ただし、申請者が説明するとおり、国際共同第 II/III 相試験の対象とされた Norwood-Hamilton 分類については、添付文書において情報提供する必要があると考える。

20 歳未満（小児を除く）については、本薬はテストステロンから DHT へ変換する酵素を阻害する薬剤であり、若年者に対するリスク・ベネフィットを明確にした上で判断することが重要と考える。現時点では、海外における情報も必ずしも十分ではなく、国際共同第 II/III 相試験及び長期投与試験では 20 歳以上の安全性及び有効性しか確認されていないことを考慮すると、20 歳未満における本薬の安全性及び有効性は確立していない旨を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

本薬の効能・効果及び適切な投与対象については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 用法・用量について

申請者は、国際共同第 II/III 相試験における本薬の用量及び申請時用法・用量の設定根拠等について、以下のように説明している。

²¹ JCE&M 39: 664-672, 1974

1) 第 II/III 相試験の本薬の用量として 1 日 1 回 0.02mg、0.1mg 及び 0.5mg を選択した理由

本邦において男性の男性型脱毛症を適応として開発するにあたり、国際共同第 II/III 相試験の用法・用量は海外第 II 相試験成績を参考として設定された。

男性の男性型脱毛症患者を対象とした海外第 II 相試験において、主要評価項目である「投与開始 12 週、24 週及び 36 週後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量」は表 7 のとおりであり、投与開始 12 週後及び 24 週後における毛髪数は用量依存的に増加した。また、安全性プロファイルは、本薬群間で類似していた。

これらの成績を踏まえて、国際共同第 II/III 相試験における用法・用量は、本邦における前立腺肥大症及び韓国における男性の男性型脱毛症に対する本薬の承認用量である 0.5mg、フィナステリド 1mg と同程度の効果を有すると推測された 0.1mg、低用量群として一定の有効性が期待できると考えられた 0.02mg の 3 用量を選択した。

2) 第 II/III 相試験成績を踏まえた申請時用法・用量の設定根拠

国際共同第 II/III 相試験において、主要評価項目である「投与開始 24 週後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量」は表 10 のとおりであり、本薬 0.1mg 及び 0.5mg 群のプラセボ群に対する優越性、フィナステリド 1mg 群に対する非劣性が示された。また本薬の安全性プロファイルについて男性の男性型脱毛症患者を対象に実施した臨床試験では特に用量依存的に有害事象が増加する傾向は認められていない（「(3) 安全性について」の項参照）。一方、前立腺肥大症患者に対しては本薬 0.05～0.5mg 投与において用量依存的な前立腺容積の減少が認められていること、男性型脱毛症は毛髪が少ないことを除けば身体的異常所見はみられず、薬物治療が必須の疾患ではないこと等を考慮すると、本薬の最小有効用量と考えられる 0.1mg を通常用量とすることが妥当と考える。ただし、男性の男性型脱毛症患者における治療効果の評価は、患者自身の満足度によるところが大きいことから、患者の治療目標がより高い場合には、医師がリスク・ベネフィットを総合的に判断した上で 0.5mg を投与することは可能と考える。

機構は、本薬は患者が希望する限り医師の判断のもと継続投与される可能性が考えられることから、本薬の使用継続の判断について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

国際共同第 II/III 相試験において、本薬 0.1mg 及び 0.5mg 投与により投与開始 12 週後に血清中 DHT 濃度の低下が認められ、その低下の程度は投与開始 24 週後においても維持されていた（表 6）。毛髪数、毛髪の太さ及び硬毛数のベースラインからの変化について、投与開始 12 週後から効果が認められ、毛髪数、毛髪の太さ及び硬毛数について投与開始 24 週後でより改善が認められた。さらに外部専門家委員会による写真評価において、投与開始 24 週後に外観の改善が認められていることから、治療効果については通常 6 ヶ月程度の治療を行った上で判断する必要があると考える。

また、男性型脱毛症の治療効果の判断は、患者自身の満足度が大きく関わることから、中止すべき安全性等の懸念がなく、患者自身の満足度が高い場合には、治療は継続されると考

えられる。ただし、漫然とした継続投与を避けるために、医師は定期的な診察及び問診において、患者自身の満足度だけでなく、治療効果と安全性を評価した上で、治療の継続について総合的に判断することが重要と考える。

機構は、以下のように考える。

国際共同第 II/III 相試験における本薬の用量を 0.02mg、0.1mg 及び 0.5mg と設定したことは理解でき、0.1mg 及び 0.5mg 群ではプラセボ群に対する優越性及びフィナステリド 1mg 群に対する非劣性が確認されている。国際共同第 II/III 相試験において、毛髪数の変化量は本薬 0.1mg よりも 0.5mg で大きかった。安全性については、本薬 0.1mg と 0.5mg の間に臨床上問題となる大きな差は認められておらず、男性の男性型脱毛症患者を対象に実施した臨床試験では特に用量依存的に有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向も認められていない（「(3) 安全性について」の項参照）。一方、前立腺容積が減少することの臨床的意義は明確ではないものの、本薬は生活改善薬であり、男性型脱毛症は薬物治療が必須の疾患ではないため、不要な本薬の曝露は望ましくないことから、男性型脱毛症患者に対する本薬の通常用量は 0.1mg とし、患者が希望する場合には医師がリスク・ベネフィットを判断した上で、必要に応じて 0.5mg に増量することが適切と考える。

ただし、本薬を漫然と長期間継続使用することは望ましくないことから、定期的に治療効果を確認し、継続投与の必要性について検討することが適切と考える。

用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 本薬と既存薬剤の併用について

男性型脱毛症診療ガイドラインで使用が推奨されている薬剤について、本薬との併用が想定される薬剤並びに併用した場合の有効性及び安全性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

男性型脱毛症診療ガイドラインで使用が推奨されている薬剤について、フィナステリドは本薬と同じ 5AR 阻害薬であることから、同時に処方されることは想定しにくい。また、本邦及び海外で得られた本薬及び「アボルブカプセル 0.5mg」の安全性情報において、フィナステリドとの併用によって発現した副作用に特筆すべき傾向は示唆されておらず、致死的な副作用も報告されていない。男性型脱毛症治療を目的とした外用剤（ミノキシジル、カルプロニウム塩化物水和物等）については、本薬との併用が想定されるものの、男性型脱毛症ガイドラインで推奨されている外用剤については国際共同第 II/III 相試験及び長期投与試験において使用が禁止されており、本薬と併用した際の安全性及び有効性について情報は得られていない。

機構は、本薬とフィナステリドの併用に関する申請者の説明を了承した。男性型脱毛症診療ガイドラインで使用が推奨されている外用剤について、壮年性脱毛症患者に対しミノキシジルを長期投与した際に血中にミノキシジルが検出されていること²²、健康成人に対しカルプロニ

²² リアップ5、リアップX5 審査報告書（平成20年8月7日）

ウム塩化物水和物を単回投与した際に経皮吸収されることが確認されていること²³等から、これらの既存薬剤との併用状況や安全性及び有効性に及ぼす影響については製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

(8) 製造販売後の検討事項について

1) 製造販売後調査等について

申請者は、表 22 に示す使用成績調査を実施すると説明している。

<表 22 使用成績調査の実施計画骨子 (案) >

目的	男性の男性型脱毛症患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	男性の男性型脱毛症患者
目標症例数	4,000 例 (登録目標例数)
調査期間	2 年 9 ヶ月間 (登録期間: 1 年 6 ヶ月間)
観察期間	1 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景 (性別〈男性〉、年齢、使用理由、Norwood-Hamilton 分類、合併症等) ・ 本薬の投与状況 (1 日投与量、1 日投与回数 (回/日)、投与期間、投与中止理由、用法・用量変更理由等) ・ 併用薬の投与状況 (併用の有無、薬剤名、投与目的) ・ 有効性 (毛髪数、毛髪の太さ、抜け毛量及び Norwood-Hamilton 分類の変化等より総合的に評価) ・ 有害事象 (発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬の処置等) ・ 重点調査項目: 性機能不全の持続を含む性機能不全 (リビドー変化、勃起不全、射精障害)

機構は、製造販売後調査においては、以下の点について、特に検討する必要があると考える。製造販売後調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ 長期投与時の安全性及び有効性について
- ・ 性機能関連の有害事象等の発現状況について
- ・ 他の男性型脱毛症治療薬との併用時の安全性及び有効性について

2) 適正使用について

申請者は、男性型脱毛症は毛髪が少ないことを除けば身体的異常所見はみられず、また本薬は生活改善薬であること等を考慮すると、本薬投与開始前に患者に対し本薬投与のリスクについて情報提供する必要があると考えたため、性機能関連の有害事象及び乳房障害等について、患者向け資材等を作成して適正使用を促すと説明している。

機構は、患者向けの情報提供用資材等を作成する上では、以下の点について考慮する必要があると考える。

- ・ 性機能関連の有害事象及び発現リスクについて情報提供を行うとともに、異常に気付いた場合には、医療機関で相談するよう指導すること
- ・ 本薬は男性の男性型脱毛症以外の脱毛症には適応外であること
- ・ 本薬は胎児の雄性生殖器の分化形成に関与する DHT 産生を阻害することから、男性の胎児が本薬に曝露された場合、催奇形性が誘発される可能性が高いことから (「アボルブカプセル 0.5mg 審査報告書 (平成 21 年 4 月 13 日)」参照)、女性への本薬曝露を避ける必要があること

²³ フロジン外用液 5% 医薬品インタビューフォーム 2012 年 9 月改訂 (第 7 版)

以上の本薬の適正使用の方策については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、男性における男性型脱毛症に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議の議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ザガーロカプセル 0.1mg、同カプセル 0.5mg
[一 般 名]	デュタステリド
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 25 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、以下のように考える。

国際共同第 II/III 相試験の主要評価項目である「投与開始 24 週後における頭頂部の直径 2.54cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量」は表 10 のとおりであり、デュタステリド（以下、「本薬」）0.1mg 及び 0.5mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な毛髪数の増加が認められ、フィナステリド 1mg 群に対する非劣性も示された。また、国際共同第 II/III 相試験では毛髪数以外にも、毛髪の太さ、硬毛数、外部専門委員会による写真判定並びに患者の発毛に対する満足度についても副次的に評価されており、いずれの評価項目についても、主要評価項目と同様に、プラセボ群と比較して本薬 0.1mg 群及び 0.5mg 群で改善する傾向が認められた。以上から、男性における男性型脱毛症に対する本薬の有効性は示された。

国際共同第 II/III 相試験に参加した各国と本邦において、外因性要因である治療環境等や内因性要因である男性型脱毛症の主要な発症機序に国内外差は認められておらず、また血清中本薬及びジヒドロテストステロン（以下、「DHT」）濃度に及ぼす影響について民族的要因による明らかな差は認められていないことから、本邦から国際共同第 II/III 相試験に参加したことに特段の問題はなかった。その上で、国際共同第 II/III 相試験において、本薬群とプラセボ群又はフィナステリド 1mg 群の群間差の結果（表 10 及び表 11）から、プラセボ群及びフィナステリド 1mg 群に対する本薬群の有効性の大きさについては、全体集団と日本人集団とで問題となるような大きな差異はみられていないことから、全体集団の結果と日本人集団の結果に一貫性が認められたと判断し、国際共同第 II/III 相試験成績から日本人における有効性を考察することは差し支えないと判断した。

本薬の長期投与時の有効性については、長期投与試験における「頭頂部の直径 2.54cm 円内における毛髪数のベースラインからの変化量」について、投与 26 週後と比較して投与 52 週後で低下傾向が認められたことから、製造販売後調査等において、本薬の長期投与に伴い効果が

低下することはないか引き続き情報収集し、検討することが適切である。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考える。

国際共同第 II/III 相試験において、本薬投与によりプラセボ及びフィナステリド 1mg と比較して臨床大きな問題となるような有害事象及び発現割合は認められなかった。また、全体集団と日本人部分集団を比較して有害事象の傾向及び発現状況に懸念される差異はなかった（表 12 及び表 13）。長期投与試験において、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

以上より、男性における男性型脱毛症患者に対する本薬の安全性は許容可能と判断した。ただし、本薬について、比較的発現頻度の高い副作用として「勃起不全」、「リビドー減退」等の性機能関連の有害事象が知られており、国際共同第 II/III 相試験においても発現が認められていること、前立腺肥大症と比較して男性型脱毛症の患者層は比較的若く、男性生殖能低下はより重要なリスクとなること、現時点で日本人男性の男性型脱毛症患者における本薬長期投与時の安全性に関する情報は限られていることから、日本人男性の男性型脱毛症患者における性機能関連の有害事象等については製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。また、本薬によりテストステロンから DHT への代謝が抑制され、アンドロゲンとエストロゲンの比率が変化することで、女性化乳房等の乳房障害が発現する可能性が否定できないこと、本薬は生活改善薬であり、男性型脱毛症は薬物治療が必須の疾患ではないことも考慮すると、性機能関連の有害事象とともに乳房障害等の発現リスクについて、患者向けの資材等を用いて十分に情報提供することが必要である。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

有効性及び安全性の検討結果、並びに国際共同第 II/III 相試験は予防効果を確認したのではなく、投与期間中毛髪数の増加が認められていること、本薬は医療用医薬品として医師の診断のもと処方されることを勘案し、効能・効果は「男性における男性型脱毛症」とすることが適切と判断した。なお、男性における男性型脱毛症以外の脱毛症に対する本薬の有効性及び安全性は確認されていないことから、その旨を添付文書に記載し注意喚起することが適切である。

また、国際共同第 II/III 相試験では有効性評価の観点から対象を Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 及び V 型のみ限定していたものの、Norwood-Hamilton 分類は患者の外観に基づく分類であり、IIIv、IV 及び V 型以外の患者においても本薬の薬理作用は期待でき、また分類により安全性が異なる可能性は考えにくいこと等から、本薬の投与対象を IIIv、IV 及び V 型に制限する必要性は高くない。ただし、国際共同第 II/III 相試験の対象とされた Norwood-Hamilton 分類

については、添付文書において情報提供する必要がある。

20歳未満（小児を除く）については、本薬はテストステロンからDHTへ変換する酵素を阻害する薬剤であり、リスク・ベネフィットを明確にした上で医師の判断のもと処方されることが重要である。現時点では、海外における情報も必ずしも十分ではなく、国際共同第II/III相試験及び長期投与試験では20歳以上の安全性及び有効性しか確認されていないことを考慮すると、20歳未満における本薬の安全性及び有効性は確立していない旨を添付文書において注意喚起することが適切である。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたことから、機構は、【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のように整備するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、これを了承した。

【効能・効果】

男性における男性型脱毛症

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ 男性における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。
- ・ 20歳未満での安全性及び有効性は確立されていない。

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考える。

海外第II相試験成績に基づき、国際共同第II/III相試験における本薬の用量を0.02mg、0.1mg及び0.5mgと設定したことは理解できる。国際共同第II/III相試験において、本薬0.1mg群及び0.5mg群ではプラセボ群に対する優越性及びフィナステリド1mg群に対する非劣性が示され、また毛髪数の変化量は本薬0.1mg群よりも0.5mg群で大きいことが認められた。安全性については、本薬0.1mg群と0.5mg群の間に臨床上問題となる大きな差は認められておらず、男性における男性型脱毛症患者を対象に実施した臨床試験では用量依存的に有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向も特段認められなかった。一方、本薬は生活改善薬であり、男性型脱毛症は薬物治療が必須の疾患ではないため、不要な本薬の曝露は望ましくないことから、男性型脱毛症患者に対する本薬の通常用量は0.1mgとし、患者が希望する場合には医師がリスク・ベネフィットを判断した上で、必要に応じて0.5mgに増量することが適切である。ただし、本薬を漫然と長期間継続使用することは望ましくないことから、定期的に治療効果を確認し、継続投与の必要性について検討すべきである。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたことから、機構は、【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を以下のように整備するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、これを了承した。

【用法・用量】

男性成人には、通常、デュタステリドとして0.1mgを1日1回経口投与する。なお、必要に応じて0.5mgを1日1回経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ カプセルの内容物が口腔咽頭粘膜を刺激する場合がありますので、カプセルは嚙んだり開けたりせずに服用させること。
- ・ 投与開始後12週間で改善が認められる場合もあるが、治療効果を評価するためには、通常6ヵ月間の治療が必要である。
- ・ 本剤を6ヵ月以上投与しても男性型脱毛症の改善がみられない場合には投薬を中止すること。また、6ヵ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こと。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

1) 製造販売後調査等について

機構は、申請者が提示した使用成績調査の実施計画骨子（案）について、以下の点について特に検討する必要があると考えた。

- ・ 長期投与時の安全性及び有効性について
- ・ 性機能関連の有害事象及び乳房障害の発現状況について
- ・ 他の男性型脱毛症治療薬との併用時の安全性及び有効性について

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

2) 適正使用について

申請者は、男性型脱毛症は毛髪が少ないことを除けば身体的異常所見はみられず、また本薬は生活改善薬であること等を考慮すると、本薬投与開始前に患者に対し本薬投与のリスクについて情報提供する必要があるため、性機能関連の有害事象及び乳房障害等について、患者向け資材等を作成して適正使用を促すと説明している。

機構は、患者向けの情報提供用資材等を作成する上では、以下の点について考慮する必要があると考えた。

- ・ 性機能関連の有害事象及び発現リスクについて情報提供を行うとともに、異常に気付いた場合には、医療機関で相談するよう指導すること
- ・ 本薬は男性における男性型脱毛症以外の脱毛症には適応外であること
- ・ 本薬は胎児の雄性生殖器の分化形成に関与するDHT産生を阻害することから、男性の胎児が本薬に曝露された場合、催奇形性が誘発される可能性が高いことから（「アボルブカプセル0.5mg 審査報告書（平成21年4月13日）」参照）、女性への本薬曝露を避ける必要があること

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、以下の意見も出された。

- ・ 本薬で起こりうる副作用に「乳房障害」を追記し、情報提供すること
- ・ 継続投与の可否については、患者自身で判断せずに、医師の判断に従うよう周知徹底すること

機構は、申請者に対して、以上の点も考慮した上で患者向けの情報提供資材等を作成するよう求めたところ、適切に対応する旨の回答が得られたため、機構はこれを了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画(案)を検討するよう申請者に求めた。申請者より、表 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動、並びに表 25 に示す使用成績調査の実施計画骨子(案)が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 23 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項>

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 性機能不全の持続を含む性機能不全(リビドー変化、インポテンス、射精障害) ・ 乳房の圧痛及び腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 抑うつ気分 ・ 男性乳癌 ・ 前立腺癌 ・ 催奇形性(男子胎児の外生殖器発達障害) ・ 精子/精液特性への影響による男性生殖能低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下での男性における男性型脱毛症に対する有効性 		

<表 24 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 患者向け資材の作成と提供

<表 25 使用成績調査の実施計画骨子(案)>

目的	男性における男性型脱毛症患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	男性における男性型脱毛症患者
目標症例数	4,000 例(登録目標例数)
調査期間	2年9ヵ月間(登録期間:1年6ヵ月間)
観察期間	1年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景(性別<男性>、年齢、使用理由、Norwood-Hamilton 分類、合併症等) ・ 本薬の投与状況(1日投与量、1日投与回数(回/日)、投与期間、投与中止理由、用法・用量変更理由等) ・ 併用薬の投与状況(併用の有無、薬剤名、投与目的) ・ 有効性(毛髪数、毛髪の太さ、抜け毛量及び Norwood-Hamilton 分類の変化等より総合的に評価) ・ 有害事象(発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬の処置等) ・ 重点調査項目:性機能不全の持続を含む性機能不全(リビドー変化、勃起不全、射精障害)

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した²⁴。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1 ARI114263 試験、5.3.5.2 ARI114264 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は、既承認の効能・効果とは異質の効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。また、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 男性における男性型脱毛症

[用法・用量] 男性成人には、通常、デュタステリドとして0.1mgを1日1回経口投与する。
なお、必要に応じて0.5mgを1日1回経口投与する。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

²⁴ ARIA2004 試験において、米国食品医薬品局（FDA）の Debarment List に記載された医師が治験責任医師として含まれていた。機構は、本試験について当該医師及び他の治験責任医師の選定経緯並びに当該医師が関係した症例データを除外して再解析したこと、さらに本薬承認申請に係る他の試験において同様の状況が生じていないこと等を確認した。