

ザガーロカプセル0.1mg

ザガーロカプセル0.5mg

製造販売承認申請書添付資料

第2部（モジュール2）CTDの概要（サマリー）

2.4. 非臨床試験の概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

非臨床試験の概括評価の目次

	頁
2.4. 非臨床試験の概括評価	1
2.4.1. 非臨床試験計画概要	1
2.4.2. 薬理試験	2
2.4.3. 薬物動態試験	3
2.4.4. 毒性試験	3
2.4.5. 総括及び結論	5
2.4.6. 参考文献一覧	6

2.4 の略号等一覧

略語 (略称)	内 容
5AR	5 α 還元酵素
C24	投与 24 時間後の血清中濃度
C _{ss}	定常状態における血清中濃度
DHT	ジヒドロテストステロン
IPSS	国際前立腺症状スコア
K _i	5AR と被験物質の結合反応の第 1 ステップの阻害定数
k ₃	5AR と被験物質の結合反応の第 2 ステップの速度定数
k ₃ /K _i	見かけの二次反応速度定数
Q _{max}	最大尿流率

2.4. 非臨床試験の概括評価

2.4.1. 非臨床試験計画概要

デュタステリド（以下、本薬）は Δ^1 -4-azasteroid骨格を有する1型及び2型5 α 還元酵素（5AR）阻害薬であり、既に「アボルブカプセル 0.5mg」の販売名で、「前立腺肥大症」を効能・効果として1日1回0.5 mgの用法・用量にて承認されている。本承認申請は「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」を効能・効果とする医薬品製造販売承認申請であり、既承認の「アボルブカプセル 0.5mg」と識別可能な色違い製剤を「ザガーロカプセル 0.1mg」及び「ザガーロカプセル 0.5mg」として申請する。

本薬の5AR阻害作用に関する非臨床試験成績（薬理、薬物動態及び毒性）については「前立腺肥大症」を適応とした「アボルブカプセル 0.5mg」の承認審査時に既に評価されている（1.13.1.3.の2.4.）。

男性型脱毛症には男性ホルモン（アンドロゲン）の毛乳頭細胞に対する作用が関与しており、特に最も強力なアンドロゲンであるジヒドロテストステロン（DHT）の関与は深い[Kaufman, 2002; Rathnayake, 2010]。毛乳頭細胞において、DHTは5ARの作用によって生成されることから、今回追加効能として申請する「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」に関する本薬の作用機序は、既承認効能である「前立腺肥大症」と同様の5AR阻害作用に基づいている（2.4.2.）。なお、類薬であるフィナステリド（2型5AR阻害薬）は2005年に「男性における男性型脱毛症の進行遅延」の適応を取得している[プロペシア錠 0.2mg/プロペシア錠 1mg 添付文書（フィナステリド）, 2014:]。

男性型脱毛症モデル動物として知られているベニガオザル（*Macaca arctoides*）は、ヒトと同様に、成熟期に入るとアンドロゲン依存的に男性型脱毛症を自然発症することから、アンドロゲン依存性を有する唯一の動物モデルと考えられている[Avci, 2013; Sundberg, 2001]。しかし、米国の限られた施設でしか実施された経験がないことから、報告数は少なく、十分に確立された実用性の高い動物モデルとは考え難い[Avci, 2013; Hoffmann, 2002; Sundberg, 2001]。また、脱毛症モデル動物としてはいくつかのげっ歯類モデルも報告されているが、これらのモデルはアンドロゲン依存性がない、又は薬効評価モデルとして確立していないため、本薬の評価には適切ではない[Avci, 2013; Crabtree, 2010; Sundberg, 2001]。

一方、臨床では男性型脱毛症の男性を対象に米国で実施した臨床第Ⅱ相試験（本薬 0.05、0.1、0.5 及び 2.5 mg）（2.7.3.2.1.）及び韓国で実施した臨床第Ⅲ相試験（0.5 mg）[Eun, 2010]において、本薬の投与によりプラセボ群と比較して有意な発毛作用が認められており、韓国では2009年に1日1回0.5 mgの用法・用量で男性型脱毛症における適応を取得している。これらの臨床試験成績から、本薬の男性型脱毛症の男性に対する有効性は既に明らかにされている。このようにヒトでの有効性が示されている状況でベニガオザルを用いた動物試験を新たに実施する意義は低いと考えられた。

以上のように、本薬の5AR阻害作用及び男性型脱毛症と5ARとの関連性については広く知られていること、アンドロゲン依存性の男性型脱毛症に対する本薬の薬理作用を評価できる実用性の高い動物モデルは確立されていないこと、並びに本薬のヒトでの発毛作用についても既に明らかにされていることから、今回新たな薬理試験は実施しなかった。

本薬の薬物動態については、「前立腺肥大症」の効能取得時に既に評価されていることから、新たな試験は実施しなかった。

本薬の毒性については、「前立腺肥大症」の効能取得時に既に評価されていることから、新たな試験は実施しなかったが、本承認申請の効能は「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」であり、前承認申請の「前立腺肥大症」の対象者とは異なり、主たる対象者は通常、正常な前立腺を有していることから、男性型脱毛症男性に対する安全性評価を再度行う必要があると考えられる。なお、ラットの反復投与毒性試験に使用した最低用量である 0.05 mg/kg/日において副生殖器（前立腺、精囊及び精巣上体）の萎縮がみられており、曝露量は本剤 0.05 及び 0.5 mg/日をヒトに反復経口投与したときの定常状態における血清中濃度のそれぞれ 4.4 倍及び 1/10 であるため、これ以上低い用量で動物実験を実施してもヒトの安全性に対して有意な結果が得られる可能性はほとんどない。また、本剤の男性型脱毛症男性の前立腺に及ぼす影響についてのデータはなく、今回の申請用量である 0.5 mg/日は前立腺肥大症患者の治療用量であることから、男性型脱毛症男性と前立腺肥大症患者の前立腺に対する本剤の反応性が異なる可能性は否定できないものの、男性型脱毛症男性の前立腺に対しても影響を及ぼすことが十分考えられる。0.05 mg/日では 24 週間投与で前立腺肥大症患者の IPSS、Qmax 及び血清中テストステロン濃度に有意な変化はみられなかったが、前立腺容積（15.5%）と血清中 DHT 濃度（約 70%）の有意な減少が認められており（1.13.1.3.の 2.5.4.3.）、また、前立腺容積と血清中 DHT 濃度の間には 0.05～0.5 mg/日の用量範囲で相関性が認められた（2.5.3.5.5.）ことから、0.1 mg/日でも血清中 DHT 濃度を減少させ、男性型脱毛症男性の前立腺容積を減少させる可能性があると考えられる。

本薬投与に関連すると考えられる雄動物にみられた所見は、雄性副生殖器（精囊、前立腺及び精巣上体）の形態学的変化（萎縮）、内分泌器官（下垂体、甲状腺及び副腎）及び精巣の病理組織学的変化（ステロイド合成組織に対する影響又は視床下部－下垂体－性腺／副腎軸に対する影響による生理的変動に適応した二次的変化）並びに雄受胎能の低下等であった。また、本薬は催奇形性（雄性次世代の外生殖器雌性化）を有していた。以上の変化のうち、雄性副生殖器の形態学的変化以外の所見については、効能の違いによる影響を受けない所見であると考えられることから、「前立腺肥大症」の承認申請時と同様の安全性評価を本承認申請の効能に対しても適用できると考える。一方、雄性副生殖器の形態学的影響（萎縮）については、「前立腺肥大症」の承認申請時では毒性所見ではなく、適応症に対する薬効に基づく変化であると判断したが、通常、正常な前立腺を有している成人男性に対しては毒性変化とみなすことが妥当であると考えられる。したがって、毒性試験でみられた雄性生殖器の形態学的影響に基づき、男性型脱毛症男性（正常な前立腺を有する成人男性）に対する本薬の安全性について評価した。

2.4.2. 薬理試験

男性型脱毛症は、遺伝的素因及びアンドロゲンが関与する進行性の脱毛症である[Alsantali, 2009; Kaufman, 2002; Rathnayake, 2010; 山田, 2009]。アンドロゲンは思春期以降の前頭部及び頭頂部毛包において、毛乳頭細胞に作用して毛周期における成長期を短縮させる。それにより、毛髪が十分に成長できず、硬毛はしだいに細くて短い軟毛に置き換えられて脱毛を生じ

る。毛周期における成長期の調節に関与する主なアンドロゲンは DHT である。DHT は最も強力なアンドロゲンであり、標的臓器において、主に精巣で産生されるアンドロゲンの一つであるテストステロンに 5AR が作用することにより生成される。男性型脱毛症の男性に 5AR 阻害薬（本薬又はフィナステリド）を投与したときの頭皮 DHT 濃度の低下と発毛作用（毛髪数のベースラインからの増加量）との間には関連性が認められている

(2.7.2.2.3.1.) ことから、5AR を阻害することにより頭皮 DHT 濃度をより効果的に低下させることが、脱毛症の改善に寄与すると考えられる。

5AR には 1 型及び 2 型の 2 種類のアイソザイムが存在するが、遺伝的な 2 型 5AR 欠損症として知られる男性仮性半陰陽では男性型脱毛症はみられないこと、及び 2 型 5AR 阻害薬であるフィナステリドの臨床効果から、2 型 5AR の男性型脱毛症への関与は明確に示されている [Hoffmann, 2003; Kaufman, 2002]。本薬は *in vitro* 試験において、フィナステリドと同様にヒト 2 型 5AR に対して時間依存的な阻害作用を示し、その阻害作用の指標である k_3/K_i （見かけの二次反応速度定数：5AR と被験物質の結合反応の第 2 ステップの速度定数 / 5AR と被験物質の結合反応の第 1 ステップの阻害定数）はフィナステリドの約 2.5 倍であった (1.13.1.3.の 2.6.2.2.1.2.)。本薬のヒトの 2 型 5AR に対する K_i は 3.7 ng/mL (7 nM) であり (1.13.1.3.の 2.6.2.2.1.2.)、男性型脱毛症の日本人男性に本剤の 0.1 及び 0.5 mg/日を 24 週間反復経口投与した際 (ARI114263 試験) の 24 週時の平均血清中デュタステリド濃度 (約 2.0 及び 36.1 ng/mL) から (2.5.3.3.2.2.) ヒトに予定臨床用量を投与した際に 2 型 5AR を十分に阻害する可能性が示された。また、男性型脱毛症男性の脱毛部位の頭皮毛包には 2 型のみでなく 1 型も発現しており脱毛症への関与も示唆されること [Sawaya, 1997]、並びに本薬は *in vitro* において 2 型と同程度の K_i (3.2 ng/mL (6 nM)) でヒト 1 型 5AR に対しても阻害作用を示し (1.13.1.3.の 2.6.2.2.1.2.)、その値はヒトに予定臨床用量を投与した際の血清中よりも低濃度であることから、本薬の頭皮 DHT 抑制作用の一部には 1 型 5AR の阻害作用も関与している可能性が考えられる。

以上のように、本薬の 5AR 阻害作用及び男性型脱毛症と 5AR 阻害作用との関連性については明らかにされており、本薬は、今回申請する 0.1 及び 0.5 mg を男性型脱毛症の日本人男性に投与した際に 5AR を十分に阻害すると考えられることから、男性型脱毛症用薬としての有用性が期待される。

2.4.3. 薬物動態試験

前立腺肥大症の効能取得時に本薬の非臨床の薬物動態試験成績はすでに評価されており、新たな試験は実施していないことから、該当しない。

2.4.4. 毒性試験

新たな毒性試験は実施していないが、既に実施した毒性試験により男性型脱毛症男性に対する本薬の安全性について評価した。

本薬の薬理作用による DHT 低下に起因すると考えられる雄性副生殖器の変化が、雄ラットの受胎能試験を含むすべての反復投与試験で観察された (表 2.4-1 及び表 2.4-2)。ラッ

トの 0.05 mg/kg/日以上及びイヌの 0.5 mg/kg/日以上で前立腺及び精巣上体の萎縮がみられ、ラットでは精嚢萎縮も認められた。ラット及びイヌの前立腺並びにイヌの精巣上体 (50 mg/kg/日) の変化以外については、休薬により回復性あるいは回復傾向を示した。ラット及びイヌともに、精巣には特記すべき変化は認められなかった。

表 2.4-1 反復投与による雄ラット及び雄イヌの生殖器重量の変化 (% of control)

動物種	ラット									イヌ						
	5 週間			26 週間			31 週間 (受胎能試験)			26 週間			53 週間			
投与量 (mg/kg/日)	2	10	500	10	50	500	0.05	10	50	500	0.5	5	50	0.5	3	50 ^a
前立腺	-38	-55	-58	-56	-61	-65	-43	-63	-67	-67	-71	-72	-71	-73	-75	-73
精嚢	ND			ND			-66	-78	-82	-80	該当せず			該当せず		
精巣上体	ND			-16	-19	-26	-	-19	-25	-26	- _b	- _b	- _b	ND		
精巣	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	- _b	- _b	- _b	-18	-	-

ND : 測定せず、- : 対照群との間に差なし ($\leq \pm 10\%$)

a : 投与 43 日より 10 mg/kg/日に減量

b : 精巣+精巣上体重量

Data source : 1.13.1.3.の表 2.6.6-12

表 2.4-2 雄ラット及び雄イヌの生殖器に認められた病理組織学的変化とその発現用量

動物種	ラット			イヌ	
	5 週間	26 週間	31 週間 (受胎能試験)	26 週間	53 週間
投与量 (mg/kg/日)	2, 10, 500	10, 50, 500	0.05, 10, 50, 500	0.5, 5, 50	0.5, 3, 50 ^a
前立腺萎縮	2	10	0.05	0.5	0.5
精嚢萎縮	2	10	0.05	該当せず	該当せず
精巣上体萎縮	-	10	0.05	-	0.5

- : 対照群との間に有意差なし

萎縮 : 重量低値、小型化、上皮萎縮及び分泌物減少含む

a : 投与 43 日より 10 mg/kg/日に減量

Data source : 1.13.1.3.の表 2.6.6-13

以上のように、「前立腺肥大症」承認申請時の評価において、実施した試験で用いた最低用量 (ラット : 0.05 mg/kg/日、イヌ : 0.5 mg/kg/日) より副生殖器 (前立腺、精嚢及び精巣上体) の萎縮がみられていることから、副生殖器に対する無影響量は推定できなかった。なお、前立腺の影響に明らかな回復性は認められなかった。ラットの最低用量である 0.05 mg/kg/日の曝露量 (C₂₄) は、前立腺肥大症患者に本剤 0.05 及び 0.5 mg/日を反復経口投与したときの定常状態における血清中濃度のそれぞれ 4.4 倍及び 1/10 である (表 2.4-3)。しかしながら、1) 副生殖器に変性・炎症等の細胞傷害性は観察されておらず、2) 予定臨床用量 (0.1~0.5 mg/kg/日) の曝露量と同程度又は下回る用量で副生殖器の萎縮がみられたが、高用量 (500 mg/kg/日) においても精巣、精子形成能 (精子成熟及び貯留過程含む) 及び精子運動性に影響が認められなかったこと (表 2.4-4)、更に 3) 雄の受胎能試験において、ラット特異的な影響 (膣栓形成不全) によると考えられる受胎率の低下がみられたが、14 週間の休薬により回復性が確認されており (表 2.4-4)、かつ 4) 膣栓形成不全による受胎率の低下は、ラットでは膣栓が形成されなければ子宮内に精子が留まることができないためであり、

腺栓を形成しないヒトには外挿性のない所見であることから（1.13.1.3.の2.6.6.9.）、動物の副生殖器に対する影響はいずれも毒性学的に重篤な変化ではない考えられる。

表 2.4-3 長期反復経口投与試験における動物の曝露量とヒト曝露量の比較

動物種	性別	投与量 (mg/kg/日)	C ₂₄ (ng/mL) ^a	ヒト C _{ss} 比 (0.05/0.5 mg/日)
ラット (24 週間) (受胎能試験)	♂	0.05	4.43	4.4 / 0.1
		10	649	649 / 14.4
		50	2088	2088 / 46.4
イヌ (53 週間)	♂	0.5	2210	2210 / 49.1
		3	4670	4670 / 103.8
		50/10 ^b	9770	9770 / 217.1
ヒト (24 週間)	♂	0.0002 (0.01 mg/日)	BQL ^c	
		0.001 (0.05 mg/日)	1.0	
		0.01 (0.5 mg/日)	45	

BQL：定量限界未満

a：最終測定時の値、ヒトは C_{ss}（日本人の前立腺肥大症患者、ARI20005 試験）

b：一般状態悪化のため、投与 43 日目より 10 mg/kg/日に減量

c：海外臨床試験（ARIA2001 試験）

Data source：1.13.1.3.の表 2.6.6-14 及び 2.6.7.12.1.

表 2.4-4 雄ラットの生殖能に関する成績

観察項目	所見・発現用量 ^a (mg/kg/日)	
	処置群	休薬群 (14 週間休薬)
精巢上体尾部精子数	低値 (50)	-
精巢上体重量当たりの精子濃度	-	-
精子運動性	-	-
交尾率	低値 (10)	-
受胎率	低値 (0.05)	-
腺栓数 (腺内・汚物受け皿上)	低値 (0.05)	- ^b

-：特記所見なし

a：0.05, 10, 50, 500 mg/kg/日を使用

b：休薬 9 週間後

Data source：1.13.1.3.の 2.6.6.6.1.及び 2.6.7.12.1.

2.4.5. 総括及び結論

本薬は、5AR を選択的に阻害することにより男性型脱毛症に関与する頭皮 DHT 濃度を低下させることで「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」の効果を発現することが期待される。

雄にみられた本薬投与に関連すると考えられる所見のうち、雄性副生殖器の形態学的影響（萎縮）については、「前立腺肥大症」の効能取得時には毒性所見ではなく適応症に対する薬効に基づく変化であると判断したが、男性型脱毛症男性（通常、正常な前立腺を有する成人男性）に対しては毒性変化とみなすことが妥当であると考えられる。したがって、毒性試験でみられた雄性生殖器の形態学的影響について、正常な前立腺を有する成人男性に対する本薬の安全性について評価した。実施した試験で用いた最低用量（ラット：0.05 mg/kg/日、イヌ：0.5 mg/kg/日）より副生殖器（前立腺、精囊及び精巢上体）の萎縮がみられ、副生殖器に対する無影響量は推定できず、前立腺の影響に対する明らかな回復性も認められなかつ

た。しかしながら、ラット及びイヌともに副生殖器に変性・炎症等の細胞傷害性は観察されておらず、高用量群においても精巣、精子形成能（精子成熟及び貯留過程含む）及び精子運動性に影響が認められなかったこと、更に雄受胎能に対する回復性が確認されていることから、副生殖器への影響はいずれも毒性学的に重篤な変化ではないと考えられた。

一方、ヒトにおいては、18～52歳の健康成人男性（1群20例以上）に本剤0.5 mg/日を52週間投与した海外臨床第I相試験（ARIA1009試験）で実施した精液検査において、総精子数、精液量及び精子運動率の低値（プラセボ群の変化で調整したベースラインからの平均変化率でそれぞれ-23%、-26%及び-18%）がみられ、休薬24週間後の総精子数もベースラインより依然として23%低値であったが、臨床的に重要な変動（>30%）は認められず、いずれの精液パラメータの平均値も基準範囲内であり、精子濃度及び精子形態には本剤の影響が観察されなかったことから（1.13.1.3.の2.5.5.12.）、0.5 mgの本剤が「男性における男性型脱毛症」の対象者の射精精子に対しても臨床的に重要な影響を与える可能性は低いと考えられる。なお、0.1 mg/日においてもより軽度ではあるが、男性型脱毛症男性の血清中DHT濃度を減少させ、前立腺容積を減少させる可能性がある。

以上の非臨床及び臨床試験成績より、男性型脱毛症男性に対して、本剤は0.1及び0.5 mg/日の用量で前立腺を縮小させる可能性はあるが、本剤の長期投与によっても臨床的に重要な精液パラメータの変動を引き起こす可能性は低いと考えられることから、前立腺の縮小は臨床的に問題となる影響ではないと判断される。

2.4.6. 参考文献一覧

Alsantali A, Shapiro J. Androgens and hair loss. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16:246-53.

Avci P, Sadasivam M, Gupta A, et al. Animal models of skin disease for drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8:331-55.

Crabtree JS, Kilbourne EJ, Peano BJ, et al. A mouse model of androgenetic alopecia. *Endocrinology.* 2010;151:2373-80.

Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:252-8.

Hoffmann R. Male androgenetic alopecia. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:373-82.

Hoffmann R. Steroidogenic isoenzymes in human hair and their potential role in androgenetic alopecia. *Dermatology.* 2003;206:85-95.

Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;198:89-95.

Rathnayake D, Sinclair R. Male androgenetic alopecia. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:1295-304.

Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1997;109:296-300.

Sundberg JP, King LE, Bascom C. Animal models for male pattern (androgenetic) alopecia. *Eur J Dermatol.* 2001;11:321-5.

プロペシア錠 0.2mg/プロペシア錠 1mg 添付文書 (フィナステリド). 2014年3月改訂 (第13版).. 2014:.

山田 久陽, 池田 明子. 男性型脱毛症治療薬の研究動向. *日薬理誌.* 2009;133:73-7.