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）

2.6.　非臨床試験の概要文及び概要表

グラクソ・スミスクライン株式会社

Oct 30 2014 15:09:55

2.6 の略号等一覧

略語（略称）	内容
5AR	5α 還元酵素
DHT	ジヒドロテストステロン

2.6.　非臨床試験の概要文及び概要表

デュタステリド（以下、本薬）は 1 型及び 2 型 5α 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・効果としての医薬品製造販売承認申請である。

本薬の 5AR 阻害作用に関しては「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[Kaufman, 2002; Rathnayake, 2010]、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。

アンドロゲン依存性を有する唯一の男性型脱毛症動物モデルとして成熟期ベニガオザル（*Macaca arctoides*）が知られているが、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、本薬の 5AR 阻害作用（1.13.1.3.の 2.4.）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[Alsantali, 2009; Kaufman, 2002]、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[Eun, 2010]を考え合わせると、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、今回新たな薬理試験は実施しなかった。

本薬の薬物動態及び毒性については、「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。しかし、毒性に関しては、本承認申請の効能が「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、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、2.4.項に記載した。

参考文献

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.

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.

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.

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