

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）

2.7. 臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

臨床概要の目次

	項目 - 頁
2.7. 臨床概要.....	2.7.1 - p.1
2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法	2.7.1 - p.1
2.7.1.1. 背景及び概観.....	2.7.1 - p.1
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約.....	2.7.1 - p.2
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.1 - p.4
2.7.1.4. 付録	2.7.1 - p.5
2.7.2. 臨床薬理試験	2.7.2 - p.1
2.7.2.1. 背景及び概観.....	2.7.2 - p.1
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約	2.7.2 - p.2
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.2 - p.21
2.7.2.4. 特別な試験	2.7.2 - p.28
2.7.2.5. 付録	2.7.2 - p.29
2.7.3. 臨床的有効性	2.7.3 - p.1
2.7.3.1. 背景及び概観.....	2.7.3 - p.1
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約	2.7.3 - p.16
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.3 - p.19
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7.3 - p.79
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性	2.7.3 - p.82
2.7.3.6. 付録	2.7.3 - p.82
2.7.4. 臨床的安全性	2.7.4 - p.1
2.7.4.1. 医薬品への曝露	2.7.4 - p.1
2.7.4.2. 有害事象	2.7.4 - p.20
2.7.4.3. 臨床検査値の評価.....	2.7.4 - p.84
2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する 他の観察項目	2.7.4 - p.90
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性	2.7.4 - p.96
2.7.4.6. 市販後データ	2.7.4 - p.103
2.7.4.7. 付録	2.7.4 - p.104
2.7.5. 参考文献	2.7.5 - p.1
2.7.6. 個々の試験のまとめ.....	2.7.6 - p.1
ARI117342 試験	2.7.6 - p.4
ARIA2004 試験	2.7.6 - p.10

ARI114263 試験	2.7.6 - p.61
ARI114264 試験	2.7.6 - p.135
ALO106377 試験	2.7.6 - p.172

2.7.1、2.7.2.の略号等一覧

略号（略称）	内 容
5AR	5 α 還元酵素
AUC	血清中濃度－時間曲線下面積
AUC(0-t)	投与後 0 時間から最終測定時点までの AUC
BE	生物学的同等性
BQL	定量限界未満
CHO	Chinese Hamster Ovary
CI	信頼区間
Cluster 1、Cluster 2	クラスター分類（1：ヒスパニック系の国、2：非ヒスパニック系の国）
Cmax	最高血清中濃度
CSR	総括報告書
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
DHT	ジヒドロテストステロン
EC50	最大効果（Emax）の 50%に対応する濃度
Emax	最大効果
F	バイオアベイラビリティ
IC50	50%阻害濃度
LC	液体クロマトグラフィー
LLQ	定量下限
LOCF	Last Observation Carried Forward
MDC	中鎖モノ・ジグリセリド
MRP2	Multidrug Resistance-related Protein 2
MS	質量分析法
NA	該当せず
OAT	Organic Anion Transporter
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide
PD	薬力学
PK	薬物動態
PK/PD	薬物動態/薬力学
PXR	Pregnane X Receptor
RSE	相対標準誤差
T	テストステロン
Tmax	最高血清中濃度到達時間
σ^2	誤差モデルの分散

2.7. 臨床概要

2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1. 背景及び概観

デュタステリドは米国 GlaxoWellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）で開発された Δ^1 -4-azasteroid 骨格を有する 1 型及び 2 型の 5 α 還元酵素阻害薬である。本邦において、デュタステリドは前立腺肥大症を適応症として 2009 年 7 月に承認されており、「アボルブ®カプセル 0.5 mg」（淡黄色の軟カプセル剤）として市販されている。

男性の男性型脱毛症を適応症とした今回の承認申請では、前立腺肥大症患者と対象患者が異なること、0.5 mg カプセル剤に加えて 0.1 mg カプセル剤も市販予定であることから、各製剤間の識別性を確保する必要があると判断し、市販予定製剤でのカプセル剤皮の色を 0.5 mg カプセル剤では淡紅色に変更し、0.1 mg カプセル剤は淡橙色にした。臨床試験に用いた製剤の一覧を表 2.7.1.1-1 に示す。これらのカプセル剤は、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX）を除き、同一の構成成分からなる（2.3.P.2.2.2.：表 2.3.P.2-2）。

表 2.7.1.1-1 臨床試験に用いたデュタステリドの製剤一覧

臨床試験 番号	透明カプセル				淡黄色カプセル			申請製剤	
	0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg	0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg	淡橙色 カプセル	淡紅色 カプセル
ARIA2004	○	○	○	○	—	—	—	—	—
ARI114263	—	—	—	—	○	○	○*	—	—
ARI114264	—	—	—	—	—	—	○*	—	—
ARI117342	—	—	—	—	—	—	—	○	○

*：アボルブカプセル 0.5 mg として市販されている製剤、—：使用せず

生物薬剤学試験（ARI117342 試験）では、デュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルをそれぞれ単回経口投与した時の生物学的同等性について評価した。なお、ARI117342 試験は男性の男性型脱毛症の治療薬として開発するにあたり、XXXX 年 XX 月 XX 日に実施した医薬品XXXXXXXXXX相談（相談番号 P2607）の助言に基づき実施した（2.5.1.6.）。生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1.4-1 に、生物薬剤学試験の要約を表 2.7.1.4-2 に示す。

2.7.1.1.1. 製剤開発の経緯

2.7.1.1.1.1. 本剤の処方

男性の男性型脱毛症の承認申請にあたり、市販予定製剤でのカプセル剤皮の色を 0.5 mg カプセル剤では淡紅色に変更し、0.1 mg カプセル剤は淡橙色に着色した。製剤の処方一覧を表 2.7.1.1-2 に示す。

表 2.7.1.1-2 本邦で市販予定のデュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg 製剤の処方

配合目的	規格	成分名	1 カプセル中の配合量 (mg)	
			0.1 mg カプセル	0.5 mg カプセル
有効成分	別紙規格	デュタステリド	0.1	0.5
	別紙規格	中鎖モノ・ジグリセリド		
	薬添規	ジブチルヒドロキシトルエン		
	日局	ゼラチン		
	日局	濃グリセリン		
	日局	酸化チタン		
	薬添規	三二酸化鉄 ¹		
	薬添規	黄色三二酸化鉄 ¹		
	計		599	599

1: []において、三二酸化鉄は[]に[]と[]して添加する。[]において、黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄はそれぞれグリセリンと[]及び濃グリセリンと[]の割合で予め混合したものを用いる。

Data Source: 2.3.P.1.の表 2.3.P.1-1 より転載

2.7.1.1.2. 分析法

本邦及び海外で実施した臨床試験における生体試料中デュタステリドの測定法の要約を表 2.7.1.4-3 に示す。

2.7.1.1.3. 生物薬剤学試験

ヒトにおける in vivo の生物薬剤学に関連する試験として、生物学的同等性の評価を目的とした試験（ARI117342 試験）を実施した。本試験の概要を表 2.7.1.4-1 に示す。

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1. 生物学的同等性（ARI117342 試験：海外）

健康成人男性（日本人：3 例、その他の人種：33 例）を対象に、非盲検、無作為化、単回、2 期クロスオーバーの試験において、デュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルの生物学的同等性を検討した。

血清中デュタステリドの濃度推移を図 2.7.1.2-1 に、薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に示す。また、薬物動態パラメータの解析結果を表 2.7.1.2-2 に示す。デュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセル及び 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルをそれぞれ空腹時に単回経口投与した時の血清中デュタステリドの AUC(0-t)及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（90%信頼区間）はそれぞれ 1.01（0.97, 1.05）及び 0.91（0.84, 1.00）であった。

以上より、AUC(0-t)及び C_{max} の比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であったことから、デュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルは生物学的に同等であると考えられた。

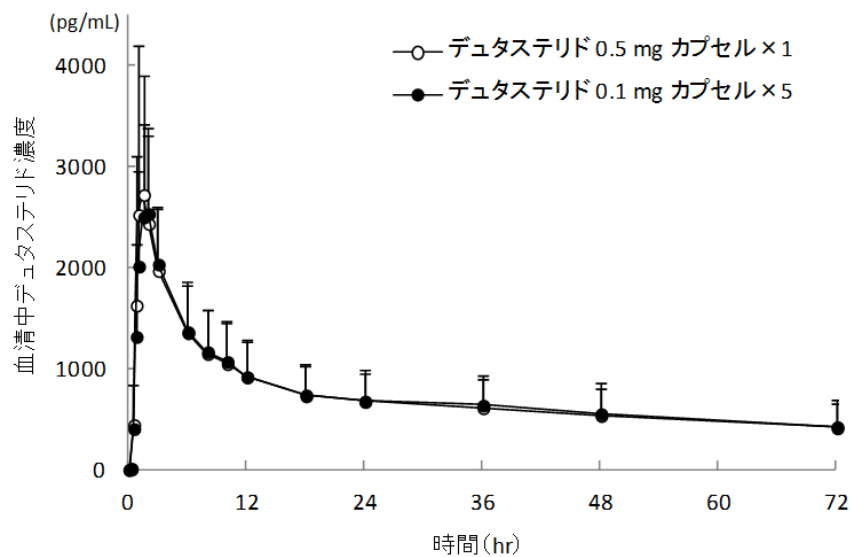


図 2.7.1.2-1 健康成人男性にデュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセル及び 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルを単回経口投与した時の血清中デュタステリド濃度

平均値＋標準偏差、N=33

Data source: ARI117342 CSR Table 3.1 より作図

表 2.7.1.2-1 健康成人男性にデュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセル及び 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルを単回経口投与した時の血清中デュタステリドの薬物動態パラメータ

デュタステリド	N	n	AUC(0-t) (hr*pg/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)
0.5 mg カプセル剤 1 カプセル	33	33	52316.9 (20525.60)	3288.5 (1160.89)	1.500 (0.75-6.00)
0.1 mg カプセル剤 5 カプセル	36	36	53022.4 (21282.42)	2891.9 (735.57)	1.500 (0.78-6.00)

平均値（標準偏差）、Tmax：中央値（範囲）

Data source: ARI117342 CSR Table 3.2

表 2.7.1.2-2 健康成人男性にデュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセル及び 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルを単回経口投与した時の血清中デュタステリドの薬物動態パラメータの解析結果

デュタステリド	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗 平均の比 ^{a)}	比の 90% 信頼区間
	0.5 mg カプセル剤 1 カプセル (n=33)	0.1 mg カプセル剤 5 カプセル (n=36)		
AUC(0-t) (hr*pg/mL)	48048.28	48507.47	1.01	(0.97, 1.05)
Cmax (pg/mL)	3066.88	2803.99	0.91	(0.84, 1.00)

a) 比＝ (0.1 mg カプセル剤 5 カプセル投与時のパラメータ) / (0.5 mg カプセル剤 1 カプセル投与時のパラメータ)

Data source: ARI117342 CSR Table 3.3

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1. 製剤開発の経緯

本邦では、前立腺肥大症を適応症としてデュタステリド 0.5 mg の軟カプセル剤（淡黄色）が既に承認を取得している。男性の男性型脱毛症を適応症とする今回の承認申請では、前立腺肥大症患者と対象患者が異なること、0.5 mg カプセル剤に加えて 0.1 mg カプセル剤も市販する予定であることから、各製剤間の識別性を確保する必要があると判断し、市販予定製剤でのカプセル剤皮の色を 0.5 mg カプセル剤では淡紅色に変更し、0.1 mg カプセル剤では淡橙色にした。

2.7.1.3.2. 生物学的同等性

健康成人男性にデュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルをそれぞれ空腹時に単回経口投与した時の血清中デュタステリドの AUC(0-t)及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、デュタステリド軟カプセル剤の 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルは生物学的に同等であると考えられた。また、ARI117342 試験は主に外国人で実施したことから（2.7.1.2.1.）、外国で実施された臨床試験データの受け入れにあたり、平成 10 年 8 月 11 日医薬発第 739 号厚生省医薬安全局長通知「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取り扱いについて」及び同日付医薬審第 672 号審査管理課長通知「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」を踏まえて、当該データの日本人への外挿可能性を評価するために生物学的同等性試験に影響すると考えられる民族的要因を検討した。デュタステリド軟カプセル剤を経口投与した際にデュタステリドは既に溶解しているため、固形製剤に比べて、pH の変化による吸収及び生物学的利用率への影響を受け難く、標準的な高脂肪食との併用でデュタステリドの生物学的利用率は減少する傾向を示したが、有意な変化ではなかった（ARIA1004 試験：1.13.1.3.の 2.7.1.2.3.）。このことから、食物成分及び食事の変化はデュタステリドの経口吸収に影響を及ぼさないと予測された。したがって、胃液酸度を始めとする消化管の生理学的要因の民族的差異が生物学的同等性に影響する可能性は低いと考えられた。なお、西欧人と東洋人で腸管の長さに統計学的な有意差はないことが報告されている[Saunders, 1995]。

以上のことから、日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤を投与した場合においても、0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルは生物学的に同等であると考えられた。

2.7.1.4. 付録

表 2.7.1.4-1 生物薬剤学試験の一覧表

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数（男/女） 年齢（範囲）	投与方法 （試験薬、用量、剤型、経路、頻度、期間）	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書 添付場所
ARI117342	生物学的同等性の 検討	非盲検、無作為化、 2 期クロスオーバー	健康被験者	36 例 (36/0) 29.5 歳 (19-49)	デュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセル 及び 0.1 mg カプセル剤 5 カプセル、 カプセル剤、経口、単回投与	完了 完全な報告書	5.3.1.2.

表 2.7.1.4-2 生物薬剤学試験の要約

試験番号	試験の 目的	試験の デザイン	被験者数 （男/女） 年齢（範囲） 被験者の種類	投与方法 （試験薬、用量、剤型、 処方、経路、頻度） [ロット番号]	パラメータの平均値（標準偏差）						パラメータの 幾何最小二乗平均		幾何最小二乗 平均値の比 ^{a)} (90% CI)	試験報告書 添付場所
					投与法	N	n	AUC(0-t) (hr*pg/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)	AUC(0-t) (hr*pg/mL)	Cmax (pg/mL)		
ARI117342	BE の 検討	非盲検、 無作為化、 2 期クロス オーバー	36 例 (36/0) 29.5 歳 (19-49) 健康被験者	デュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセル及び 0.1 mg カプセル剤 5 カプセル、 カプセル剤、経口、 単回投与 [0.5 mg カプセル：E09622 0.1 mg カプセル：E09616]	0.5 mg × 1	33	33	52316.9 (20525.60)	3288.5 (1160.89)	1.500 (0.75-6.00)	48048.28	3066.88	AUC(0-t) : 1.01 (0.97 ,1.05)	5.3.1.2.
					0.1 mg × 5	36	36	53022.4 (21282.42)	2891.9 (735.57)	1.500 (0.78-6.00)	48507.47	2803.99	Cmax : 0.91 (0.84 ,1.00)	

0.5 mg×1：デュタステリド 0.5 mg カプセル剤 1 カプセル

0.1 mg×5：デュタステリド 0.1 mg カプセル剤 5 カプセル

Tmax：中央値（範囲）

BE：生物学的同等性

CI：信頼区間

a) 比＝（0.1 mg カプセル剤 5 カプセル投与時のパラメータ）／（0.5 mg カプセル剤 1 カプセル投与時のパラメータ）

表 2.7.1.4-3 生体試料中薬物濃度測定法の要約

バリデーション 報告書番号	臨床試験番号	バリデーションの結果の要約		資料番号
2012N137876_00	ARI117342	測定対象 測定方法 定量下限濃度 定量範囲 真度 精度 ヒト血清中安定性 抽出物中での安定性	血清中デュタステリド 前処理：液液抽出（ヘキサン/メチル- t -ブチルエーテル/ジクロロメタン） 分析法：LC-MS/MS 法 25.0 pg/mL 25.0-25000 pg/mL -8.85～3.10% (%Bias) アッセイ内精度：≤ 6.74% (%CV) アッセイ間精度：≤ 6.61% (%CV) 室温で 28 時間 -20℃ 及び -70℃ で 5 回凍結融解 -20℃ 及び -70℃ で 13 日間 4℃ で 128.75 時間	5.3.1.4
2011N111838_00	ARI114263	測定対象 測定方法 定量下限濃度 定量範囲 真度 精度 ヒト血清中安定性 抽出物中での安定性	血清中デュタステリド 前処理：除蛋白 分析法：LC-MS/MS 法 0.1 ng/mL 0.1-100 ng/mL -6.0～3.0% (%Bias) アッセイ内精度：≤ 6.1% (%CV) アッセイ間精度：≤ 6.8% (%CV) 室温で 20 時間 4℃ で 111.5 時間	5.3.1.4
RD1999/02360/00	ARIA2004	測定対象 測定方法 定量下限濃度 定量範囲 真度 精度 ヒト血清中安定性 抽出物中での安定性	血清中デュタステリド 前処理：除蛋白 分析法：LC-MS/MS 法 0.1 ng/mL 0.1-200 ng/mL アッセイ内真度：-9.1～-0.2% (%Bias) アッセイ内精度：≤ 12.2% (%CV) アッセイ間精度：NA -30℃ で 704 日間 NA	5.3.1.4

2.7.2. 臨床薬理試験

2.7.2.1. 背景及び概観

2.7.2.1.1. 開発の経緯

デュタステリドは米国 GlaxoWellcome 社（現 GlaxoSmithKline 社）で開発された Δ^1 -4-azasteroid 骨格を有する 1 型及び 2 型の 5 α 還元酵素（5AR）阻害薬である。本邦において、デュタステリドは前立腺肥大症を適応症として 2009 年 7 月に承認されている。

健康被験者及び前立腺肥大症患者でのデュタステリドの臨床薬理試験（PK 試験、PD 試験、マスバランス試験及び薬物相互作用試験等）のデータは前立腺肥大症の承認申請時に提出済みであり、本承認申請資料の 1.13.1.3. に添付した。本項では、男性の男性型脱毛症の開発にあたり新規に実施した臨床試験データについて提示する。デュタステリドの PK 又は PD を評価した試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1 デュタステリドの PK 又は PD を評価した試験の一覧

試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢 (範囲)	投与方法 (試験薬、用量、処方、経路、頻度、期間)	試験報告書 添付場所
ARIA2004 試験					
有効性、安全性、用量反応性、PK、PD、Health Outcome	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ対照	Norwood-Hamilton 分類 IIIv、IV 又は V 型の米国人男性の男性型脱毛症患者	378 例 (378/0) 36.4 歳 (21-45)	デュタステリド 0.05、0.1、0.5、2.5 mg、フィナステリド 5 mg 又はプラセボ；1 日 1 回；経口；6 ヶ月間（24 週間）投与	完了 完全な報告書 5.3.5.1.
ARI14263 試験					
有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ・実薬対照	Norwood-Hamilton 分類 IIIv、IV 又は V 型の男性の男性型脱毛症患者	917 例 (917/0) 38.5 歳 (20-50)	デュタステリド 0.02、0.1、0.5 mg、フィナステリド 1 mg 又はプラセボ；1 日 1 回；経口；6 ヶ月間（24 週間）投与	完了 完全な報告書 5.3.5.1.
ARI14264 試験					
安全性、忍容性及び有効性	非盲検	Norwood-Hamilton 分類 IIIv、IV 又は V 型の日本人男性の男性型脱毛症患者	120 例 (120/0) 42.2 歳 (26-50)	デュタステリド 0.5 mg；1 日 1 回；経口；52 週間投与	完了 完全な報告書 5.3.5.2.

なお、本項で示す ARIA2004 試験の薬力学的評価項目の成績については、米国食品医薬品局の Debarment List に掲載された治験責任医師（1 名）の施設で参加した被験者データを除外して再解析した結果を提示する（2.5.1.7.）。当該施設では、薬物濃度測定のための検体採取は行われなかった。

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1. 薬物動態試験

2.7.2.2.1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

2.7.2.2.1.1.1. CYP 阻害

ヒト CYP1A2、2C9、2C19、2D6 又は 3A4 を発現させた大腸菌を用いて、デュタステリドの CYP 阻害作用について検討した[RR2008/00019/01]。

デュタステリドは CYP1A2、2C9 及び 2D6 活性を阻害しなかったが (IC₅₀>100 µM)、CYP2C19 及び 3A4 活性を阻害した (IC₅₀=50 µM)。

2.7.2.2.1.1.2. CYP 誘導

ヒト 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 細胞を用いてデュタステリドの PXR 活性化による CYP3A4 誘導能について検討した[RR2008/00019/01]。

デュタステリドは 10 µM で PXR 活性化による CYP3A4 誘導能を示さなかった。

2.7.2.2.1.1.3. トランスポーター阻害

ヒト MRP2 を発現させた Sf-9 細胞、ヒト OAT1、OAT3 あるいは OATP1B3 を発現させた U2-OS 細胞又はヒト OATP1B1 を発現させた CHO 細胞を用いて、MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 輸送に対するデュタステリドの阻害作用について検討した[RR2008/00019/01]。

デュタステリドは MRP2 及び OAT1 輸送を阻害しなかったが (IC₅₀>100 µM)、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 輸送を阻害し、IC₅₀ の最小値はそれぞれ 0.5、0.8 及び 20 µM であった。

表 2.7.2.2-1 デュタステリドのトランスポーター輸送阻害作用

トランスポーター	基質	IC ₅₀ (µM)
MRP2	Fluo3	>100
OAT1	6-carboxyfluorescein	>100
OAT3	6-carboxyfluorescein	0.5, 1.6
OATP1B1	fluorescein-methotrexate	0.8, 6.3
OATP1B3	fluorescein-methotrexate	20, 63

個別値

以上のことから、デュタステリドは in vitro において CYP1A2、2C9 及び 2D6 活性を阻害しなかったが、CYP2C19 及び 3A4 活性を阻害した (IC₅₀=50 µM)。また、PXR 活性化による CYP3A4 誘導能を示さなかった。デュタステリドは MRP2 及び OAT1 輸送を阻害しなかったが、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3 輸送を阻害し、IC₅₀ の最小値はそれぞれ 0.5、0.8 及び 20 µM であった。しかしながら、日本人男性を含む男性型脱毛症患者に本剤の 0.5 mg を 24 週間反復経口投与したときの血清中デュタステリド濃度は約 36 ng/mL (約 0.07 µM)

であったこと（2.7.2.2.1.2.2.2.）から、臨床においてデュタステリドが CYP2C19 及び 3A4 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られた。

したがって、デュタステリドは、CYP により代謝される薬剤及びトランスポーター（MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3）により輸送される薬剤と併用投与した際に薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.2. 臨床薬物動態試験

2.7.2.2.1.2.1. 健康被験者における薬物動態（ARI117342 試験）

新たな海外試験として、健康被験者にデュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルをそれぞれ単回経口投与した時の生物学的同等性について評価した（ARI117342 試験：2.7.1.2.1.）。なお、新たな国内試験は実施しなかった。

2.7.2.2.1.2.2. 対象疾患の患者集団における薬物動態

2.7.2.2.1.2.2.1. 米国人男性の男性型脱毛症患者（ARIA2004 試験：海外試験）

米国人男性の男性型脱毛症患者を対象とした、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ対照の第 II 相用量設定試験において、本剤 0.05～2.5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度を検討した。

血清中デュタステリド濃度を表 2.7.2.2-2 に、血清中デュタステリド濃度推移を図 2.7.2.2-1 に示す。血清中デュタステリド濃度（24 週時の平均値）は本剤 0.05、0.1、0.5 及び 2.5 mg 群でそれぞれ 0.21、1.51、30.69 及び 209.88 ng/mL であった。本剤 0.05 及び 0.1 mg 群の血清中デュタステリド濃度は投与開始後 12 週までに定常状態に達した。本剤 0.5 mg 群の 12 週時の平均血清中デュタステリド濃度（27.56 ng/mL）は定常状態における平均血清中濃度（24 週時：30.69 ng/mL）の 90%以内であった。投与後 24 週（定常状態）時の血清中デュタステリド濃度は投与量増加の割合を上回って増加した。血清中デュタステリド濃度が低い場合、高濃度域と比べて速やかに消失したことから、血清中濃度に依存して消失すると考えられた。本剤 0.05 及び 0.1 mg 群の最終投与後 12 週時の血清中デュタステリド濃度の平均値は LLQ 未満であった。本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の血清中デュタステリド濃度の平均値はそれぞれ最終投与後 20 及び 44 週時でいずれも LLQ 未満であった。

表 2.7.2.2-2 米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤を 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度（ARIA2004 試験）

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

平均値 ± 標準偏差 (例数)、濃度単位：ng/mL

Data source: ARIA2004 CSR Table 54

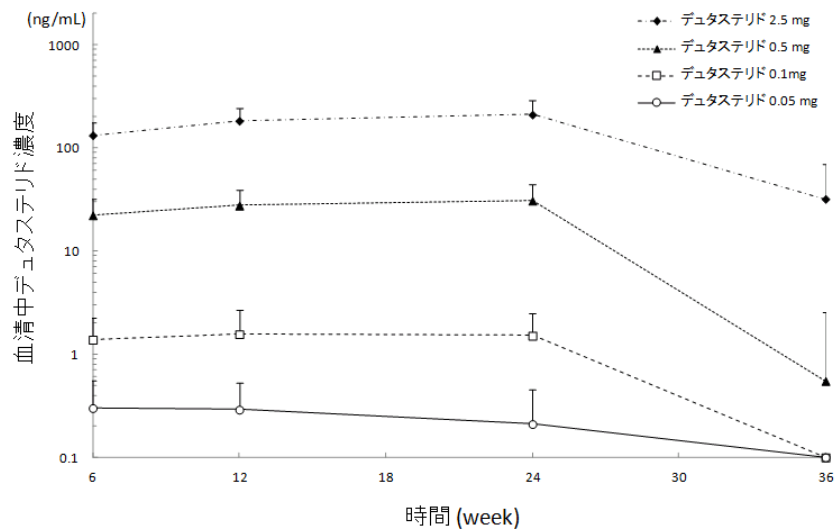


図 2.7.2.2-1 米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤を 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度推移 (ARIA2004 試験)

平均値 ± 標準偏差 (n=34~47)

本剤 0.05 及び 0.1 mg 群の 36 週時の血清中デュタステリド濃度：0.0 mg (本図では 0.1 ng/mL にプロット)

Data source: ARIA2004 CSR Table 54 より作図

2.7.2.2.1.2.2.2. 男性の男性型脱毛症患者 (ARI114263 試験：日本人患者を含む)

男性の男性型脱毛症患者を対象とした、国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ・実薬対照、並行群間の第 III 相試験において、本剤 0.02~0.5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度を検討した。本試験には、日本人患者 200 例、その他の人種の患者 717 例、計 917 例が参加した。人口統計学的特性の要約を表 2.7.2.2-3 に示す。

表 2.7.2.2-3 人口統計学的特性の要約 (ARI114263 試験)

全被験者集団	プラセボ (N=181)	デュタステリド			フィナステリド 1 mg (N=179)	計 (N=917)
		0.02 mg (N=185)	0.1 mg (N=188)	0.5 mg (N=184)		
年齢（歳）						
平均値（標準偏差）	38.7 (8.43)	38.5 (7.72)	38.7 (7.44)	38.6 (7.66)	38.0 (7.81)	38.5 (7.80)
範囲	20, 50	21, 50	22, 50	20, 50	21, 50	20, 50
体重（kg）						
平均値（標準偏差）	74.67 (13.539)	74.77 (12.377)	75.92 (13.923)	73.95 (13.052)	74.55 (12.916)	74.78 (13.162)
範囲	49.5, 120.0	36.5, 119.0	50.0, 121.9	47.0, 117.5	47.8, 108.5	36.5, 121.9
民族						
ヒスパニック/ラテン系	72 (40%)	71 (38%)	75 (40%)	73 (40%)	70 (39%)	361 (39%)
非ヒスパニック/ラテン系	109 (60%)	114 (62%)	113 (60%)	111 (60%)	109 (61%)	556 (61%)
人種						
アジア	100 (55%)	103 (56%)	103 (55%)	101 (55%)	100 (56%)	507 (55%)
ヒスパニック/ラテン系	72 (40%)	71 (38%)	75 (40%)	73 (40%)	70 (39%)	361 (39%)
白人（非ヒスパニック系）	9 (5%)	11 (6%)	10 (5%)	10 (5%)	9 (5%)	49 (5%)

表 2.7.2.2-3 人口統計学的特性の要約 (ARI114263 試験) (続き)

日本人部分集団	プラセボ (N=40)	デュタステリド			フィナステリド 1 mg (N=40)	計 (N=200)
		0.02 mg (N=40)	0.1 mg (N=40)	0.5 mg (N=40)		
年齢（歳）						
平均値（標準偏差）	44.2 (4.71)	43.5 (5.52)	44.4 (4.34)	43.2 (6.15)	42.6 (4.80)	43.6 (5.14)
範囲	31, 50	29, 50	34, 50	28, 50	29, 50	28, 50
体重（kg）						
平均値（標準偏差）	70.99 (13.942)	68.48 (7.925)	69.78 (8.708)	68.72 (8.885)	70.46 (11.063)	69.69 (10.279)
範囲	49.5, 107.8	54.3, 92.8	54.1, 90.3	51.7, 92.1	47.8, 104.3	47.8, 107.8
人種						
アジア人 - Japanese Heritage	39 (98%)	40 (100%)	40 (100%)	40 (100%)	40 (100%)	199 (>99%)
アジア人 - Mixed Race	1 (3%)	0	0	0	0	1 (<1%)

血清中デュタステリド濃度を表 2.7.2.2-4 及び図 2.7.2.2-2 に示す。血清中デュタステリド濃度 (24 週時の平均値) は本剤 0.02、0.1 及び 0.5 mg 群でそれぞれ 0.0、2.0 及び 36.1 ng/mL であった。本剤 0.1 及び 0.5 mg 群の血清中デュタステリド濃度は投与量増加の割合を上回って増加した。本剤 0.02 mg 群の 24 週時の血清中にデュタステリドは検出されなかった。また、男性型脱毛症患者での本剤 0.1 及び 0.5 mg 群の血清中デュタステリド濃度の分布範囲は全被験者集団と日本人部分集団間で同程度であった。

表 2.7.2.2-4 男性の男性型脱毛症患者に本剤を 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度 (ARI114263 試験)

評価時点	デュタステリド		
	0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg
全被験者集団			
12 週時	0.2 ± 1.96 (172)	2.1 ± 1.72 (172)	33.2 ± 20.10 (165)
24 週時	0.0 ± 0.14 (158)	2.0 ± 1.90 (158)	36.1 ± 23.21 (153)
26 週時	0.1 ± 0.84 (156)	0.3 ± 0.69 (154)	21.1 ± 17.65 (152)
日本人部分集団			
12 週時	0.0 ± 0.07 (39)	3.2 ± 1.51 (40)	48.6 ± 17.90 (37)
24 週時	0.1 ± 0.20 (36)	3.2 ± 1.99 (37)	52.9 ± 22.23 (34)
26 週時	0.0 ± 0.00 (36)	0.7 ± 1.04 (36)	33.6 ± 19.82 (35)
日本人以外の部分集団			
12 週時	0.2 ± 2.23 (133)	1.8 ± 1.64 (132)	28.7 ± 18.49 (128)
24 週時	0.0 ± 0.11 (122)	1.6 ± 1.73 (121)	31.3 ± 21.23 (119)
26 週時	0.1 ± 0.96 (120)	0.3 ± 0.51 (118)	17.4 ± 15.17 (117)

平均値±標準偏差 (例数)、濃度単位 : ng/mL

Data source: ARI114263 CSR Table 10.1, ARI114263 CSR (Japanese subgroup analysis) Table 10.1, 5.3.5.4.2. Table 10.1

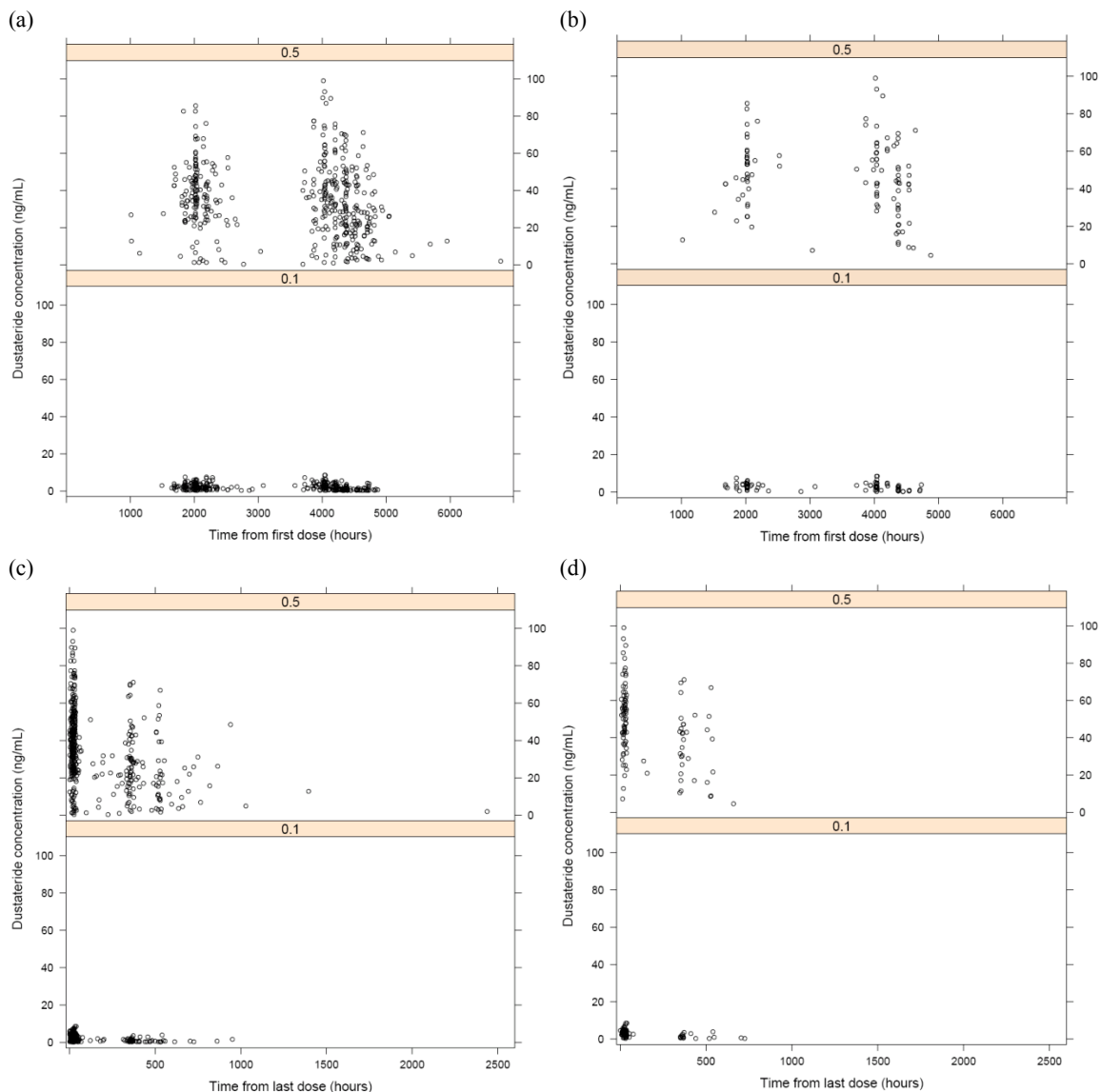


図 2.7.2.2-2 男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度 (ARI114263 試験)

- (a) 初回投与後の濃度 (全被験者集団) (b) 初回投与後の濃度 (日本人部分集団)
 (c) 最終投与後の濃度 (全被験者集団) (d) 最終投与後の濃度 (日本人部分集団)
 上段：本剤 0.5 mg 群、下段：本剤 0.1 mg 群 (本剤 0.02 mg 群は大部分の検体で LLQ 未満のため記載せず)
 全被験者集団 (n=309)、日本人部分集団 (n=78)

Data Source: m5.3.3.5. ARI114263 試験 Population PK 報告書 (2012N139699_00) Figure 5

本剤 0.1 及び 0.5 mg 群のデータ (計 309 例) を用いて、母集団 PK モデルを構築した。0.02 mg 群のデータは 50%超の検体で血清中デュタステリド濃度が LLQ 以下であったため、解析には含めなかった。母集団 PK パラメータを表 2.7.2.2-5 に示す。血清中デュタステリド濃度は線形及び非線形の消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルで最も良好に記述された。個体間変動が線形クリアランス及び分布容積に、測定時点間変動 (Interocasional variability) が F (バイオアベイラビリティ) に組み込まれた。なお、残差誤差モデルには比例誤差モデルを用いた。共変量として、体重が線形クリアランス及び分布容積に、年齢が線形クリアラ

ンスに組み込まれた。人種 (Race) 及び日本人由来 (Japanese Heritage) はどのパラメータにも共変量として選択されなかった。なお、本モデルの頑健性については、ブートストラップ解析及び the visual predictive check 法を用いて確認した。

**表 2.7.2.2-5 男性の男性型脱毛症患者に本剤を 24 週間反復経口投与した時の
血清中デュタステリド濃度の母集団 PK パラメータ (ARI114263 試験)**

パラメータ	母集団 推定値	RSE (%)	ブートストラップ解析	
			推定値	95% CI
Θ_1 (L/hr) in $TVCL = \Theta_1 \cdot (1 + (AGE - 40) \cdot \Theta_5) \cdot (BW/70)^{3/4}$	0.467	4.32	0.462	(0.420, 0.508)
Θ_2 (Km, ng/mL)	1.63	22.9	1.52	(0.567, 2.54)
Θ_3 (Vmax, μ g/hr)	3.66	9.26	3.60	(2.82, 4.41)
Θ_4 (L) in $TVVC = \Theta_4 \cdot (BW/70)^{-1}$	461	5.86	455	(400, 530)
Θ_5 (%) in $TVCL = \Theta_1 \cdot (1 + (AGE - 40) \cdot \Theta_5) \cdot (BW/70)^{3/4}$	-2.16	19.6	-2.19	(-3.11, -1.28)
個体間変動 (CV%)				
CL	69.4	15.8	67.8	(53.9, 80.7)
VC	63.2	19.0	60.8	(46.4, 73.9)
Correlation CL_VC	1.00	NA	1.00	NA
測定時点間変動 (Interocasional variability) (CV%)				
F	16.4	31.2	15.7	(8.12, 20.4)
残差誤差 (%)				
σ (比例誤差)	12.3	26.3	12.5	(7.23, 20.2)

RSE : 相対標準誤差 (100%×標準誤差/母集団推定値)

95% CI : 2.5%及び 97.5%パーセンタイル値

CV% : 変動係数

CL : クリアランス、TVCL : クリアランスの母集団値、VC : 分布容積、TVVC : 分布容積の母集団値

AGE : 年齢 (歳)、BW : 体重 (kg)、Vmax : 飽和経路における最大消失速度、

Km : Vmax の 50%の効果を発揮する濃度、Correlation CL_VC : クリアランスと分布容積の相関、

F : パイオアベイラビリティ、NA: 該当せず

Data Source: m5.3.3.5. ARI114263 試験 Population PK 報告書 (2012N139699_00) In-text Table 11

デュタステリドの線形クリアランス及び分布容積は体重の影響を受け、その影響は理論アロメトリック式 $[(\text{体重}/70)^{3/4}]$ に従うこと、線形クリアランスは年齢が 1 歳増加するごとに 2.16%低下することが確認された。しかしながら、これら共変量の影響は臨床的な意義は低く、用量調節の必要性はないと考えられた。

以上により、本剤の PK は体重及び年齢の影響を受けること、人種及び日本人由来の影響を受けないことが確認された。

2.7.2.2.1.2.3. 特別な母集団における薬物動態

デュタステリドの母集団 PK 解析の結果、人種及び民族 (日本人を含む) の因子は血清中デュタステリドの薬物動態へ影響を及ぼさなかった (2.7.2.2.1.2.2.2.)。

2.7.2.2.1.2.4. 相互作用試験

新たな試験は実施しなかった。

2.7.2.2.2. 臨床薬力学試験**2.7.2.2.2.1. 治療効果に関する薬力学的特性****2.7.2.2.2.1.1. 米国人男性の男性型脱毛症患者（ARIA2004 試験）****2.7.2.2.2.1.1.1. 血清中ジヒドロテストステロン濃度**

米国人男性の男性型脱毛症患者を対象とした、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ対照の第Ⅱ相用量設定試験において、本剤 0.05～2.5 mg、フィナステリド 5 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中ジヒドロテストステロン（DHT）濃度を検討した。

血清中 DHT のベースラインからの変化量及びその経時推移を表 2.7.2.2-6 及び図 2.7.2.2-3 に示す。血清中 DHT 濃度は本剤の投与量増加に伴い減少した。本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の 24 週時の血清中 DHT 濃度はベースライン値からそれぞれ 90.2 及び 95.3%減少した。本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の 6 週時では 90%以上の DHT 減少効果がみられた。血清中デュタステリド濃度が 30 ng/mL 超であった血清中 DHT 濃度の大部分はベースライン値から 90%以上低下していた。本剤 0.05 及び 0.1 mg 群では、最終投与後 12 週（36 週時）にはベースライン値まで回復した。本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の血清中 DHT の減少効果は 36 週時でも持続しており、血清中デュタステリドの長い半減期（1.13.1.3.の 2.5.3.2.）に起因すると考えられた。本剤 0.5 mg 群の 36 週時では 57 例中 2 例（4%）、2.5 mg 群では 58 例中 33 例（57%）で血清中 DHT 濃度の減少効果（50 pg/mL 未満）が持続した。

**表 2.7.2.2-6 米国人男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド、フィナステリド及び
プラセボを 24 週間反復経口投与した時の
血清中 DHT のベースラインからの変化量（ARIA2004 試験）**

評価時点/ パラメータ	プラセボ	デュタステリド				フィナステリド 5.0 mg
		0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg	
N	58	65	66	61	64	64
6 週時 (LOCF)						
n	54	60	65	55	63	60
調整済み平均値	3.7	-51.3	-68.9	-90.3	-95.9	-73.5
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-55.0	-72.6	-94.1	-99.6	-77.3
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
12 週時 (LOCF)						
n	56	61	65	56	64	62
調整済み平均値	3.0	-51.4	-68.1	-91.9	-95.5	-71.0
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-54.5	-71.2	-94.9	-98.5	-74.1
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
24 週時(LOCF)						
n	56	62	65	56	64	62
調整済み平均値	4.2	-47.9	-64.9	-90.2	-95.3	-71.4
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-52.1	-69.1	-94.4	-99.5	-75.5
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
36 週時 (At Visit)						
n	50	50	54	55	58	59
調整済み平均値	-2.6	-1.5	6.9	-22.6	-85.2	0.7
プラセボとの調整済み平均値の差	-	1.1	9.5	-19.9	-82.6	3.3
p 値	-	0.92	0.41	0.040	<0.001	0.76

単位：%

BQL の血清中デュタステリド濃度は定量下限値として解析した（アッセイ間で 5~200 pg/mL）。

LOCF = last observation carried forward, At Visit: 欠測値を置換せずに解析

Data Source: ARIA2004 CSR Addendum Table 55, Supporting Table 143

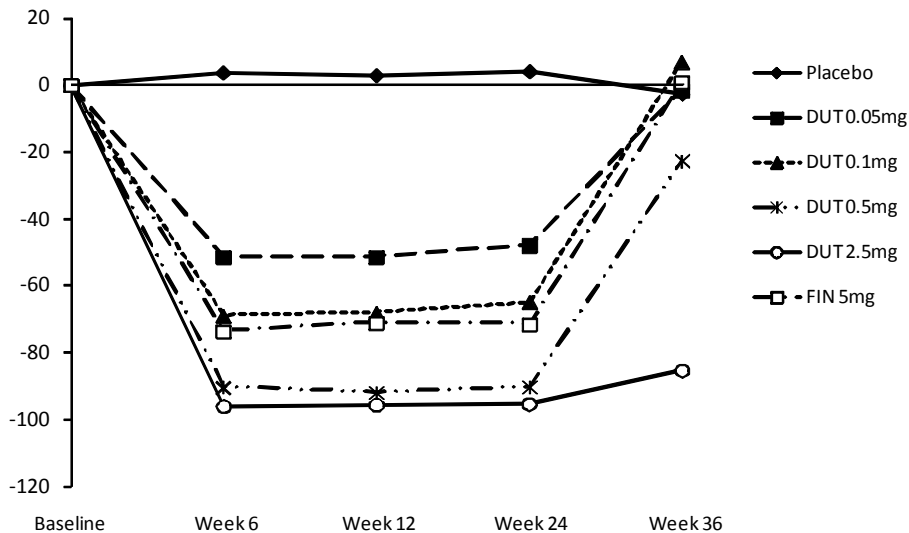


図 2.7.2.2-3 米国人男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド、フィナステリド及びプラセボを 24 週間反復経口投与した時の血清中 DHT のベースラインからの変化量の推移（ARIA2004 試験）

調整済み平均値

Data Source: 表 2.7.2.2-6 より作図

Week 6, Month 3, and Month 6 – LOCF 解析、Month 9 – At Visit 解析（欠測値を置換せずに解析）

本剤及びフィナステリド 5 mg 群の血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量は、6～24 週時のいずれの時点でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた ($p<0.001$)。本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の血清中 DHT 濃度の減少率はフィナステリド 5 mg 群の減少率よりも大きかった。なお、最終投与後 12 週（36 週時）でも本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の血清中 DHT 濃度の減少効果は持続した（0.5 mg 群： $p=0.040$ 、2.5 mg 群： $p<0.001$ ）。

2.7.2.2.1.1.2. 血清中テストステロン濃度

本剤 0.05～2.5 mg、フィナステリド 5 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中テストステロン（T）濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-7 に示す。本剤群の血清中 T 濃度は、投与量増加に伴い上昇した。本剤 0.05 mg 群を除き、血清中 T が最も上昇したのは 24 週時（0.1 mg 群：17.3%、0.5 mg 群：27.3%）又は 36 週時（2.5 mg 群：31.9%）であった。フィナステリド 5 mg 群の血清中 T 濃度はわずかに上昇し、最大上昇率は 10.9%（6 週時）であった。

本剤群（0.05 mg 群を除く）の血清中 T 濃度のベースラインからの変化量は 6～24 週時のいずれの時点でもプラセボと比較して統計学的に有意な差が認められた ($p\leq 0.015$)。フィナステリド 5 mg 群（12 及び 24 週時）では血清中 T 濃度は有意に変化しなかった。36 週時のベースライン値から有意に変化した本剤の投与量は 0.5 mg（15.2%、 $p=0.009$ ）及び 2.5 mg（31.9%、 $p<0.001$ ）であった。血清中 T 濃度に統計学的に有意な変化が試験中に認められたものの、臨床的意義のある変化は確認されなかった。また、血清中 T 濃度の変化により発現したと考えられる有害事象は確認されなかった。

表 2.7.2.2-7 米国人男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド、フィナステリド及びプラセボを 24 週間反復経口投与した時の血清中 T のベースラインからの変化量 (ARIA2004 試験)

評価時点/ パラメータ	プラセボ	デュタステリド				フィナステリド 5.0 mg
		0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg	
N	58	65	66	61	64	64
6 週時 (LOCF)						
n	54	60	65	55	63	60
調整済み平均値	0.2	9.6	15.5	20.2	20.0	10.9
プラセボとの調整済み平均値の差	-	9.5	15.3	20.0	19.9	10.8
p 値	-	0.073	0.004	<0.001	<0.001	0.043
12 週時 (LOCF)						
n	56	61	65	56	64	62
調整済み平均値	0.4	12.5	16.7	22.3	23.9	8.9
プラセボとの調整済み平均値の差	-	12.1	16.3	22.0	23.5	8.5
p 値	-	0.069	0.015	0.002	<0.001	0.19
24 週時 (LOCF)						
n	56	62	65	56	64	62
調整済み平均値	-2.6	8.9	17.3	27.3	28.0	2.7
プラセボとの調整済み平均値の差	-	11.5	19.9	29.9	30.6	5.3
p 値	-	0.11	0.008	<0.001	<0.001	0.46
36 週時 (At Visit)						
n	50	50	54	55	58	59
調整済み平均値	-1.0	3.6	0.5	15.2	31.9	3.4
プラセボとの調整済み平均値の差	-	4.6	1.5	16.2	33.0	4.5
p 値	-	0.44	0.79	0.009	<0.001	0.44

単位 : %

LOCF = last observation carried forward, At Visit: 欠測値を置換せずに解析

Data Source: ARIA2004 CSR Addendum Table 60, Supporting Table 149

2.7.2.2.1.1.3. 頭皮中の DHT 及び T 濃度 (ARIA2004 試験)

本剤、フィナステリド及びプラセボ投与時の頭皮中 DHT 及び T 濃度に及ぼす影響について、ベースライン及び投与 24 週時に評価した。

頭皮中 DHT 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-8 に示す。本剤及びフィナステリド 5 mg 群の 24 週時における頭皮中 DHT 濃度の変化量はプラセボと比較して統計学的に有意な差が認められた ($p \leq 0.024$)。頭皮中 DHT 濃度の減少率は本剤の投与量増加に伴い増加し、本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の頭皮中 DHT 濃度の減少率はフィナステリド 5 mg 群の減少率よりも大きかった。24 週時の頭皮中 DHT の減少率は本剤 2.5 mg 群で 82.1%、本剤 0.5 mg 群で 51.8%、フィナステリド 5 mg 群で 39.6%であった。また、フィナステリド 5 mg 群の頭皮中 DHT 濃度の減少率 (39.6%) は本剤 0.1 mg 群の減少率 (39.9%) と同程度であった。

**表 2.7.2.2-8 米国人男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド、フィナステリド及び
プラセボを 24 週間投与した時の頭皮中 DHT 濃度のベースラインからの変化量
(ARIA2004 試験)**

評価時点/ パラメータ	プラセボ	デュタステリド				フィナステリド 5.0 mg
		0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg	
N	58	65	66	61	64	64
24 週時 (LOCF)						
n	22	19	22	27	25	24
調整済み平均値	6.3	-30.6	-39.9	-51.8	-82.1	-39.6
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-36.9	-46.2	-58.1	-88.4	-45.9
p 値	-	0.024	0.002	<0.001	<0.001	0.002

単位：%

LOCF = last observation carried forward

Data Source: ARIA2004 CSR Addendum Table 56

頭皮中 T 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-9 に示す。本剤投与群の頭皮中 T 濃度の変化量は 24 週時でプラセボと比較して統計学的に有意な差が認められた ($p \leq 0.021$)。一方、フィナステリド 5 mg 群ではプラセボと比較して有意差は認められなかった。血清中 T 濃度が最も上昇した投与群は本剤 2.5 mg 群であった (136.2%)。フィナステリド 5 mg 群の頭皮中 T の上昇率 (28.4%) は最低投与量である本剤 0.05 mg 群の上昇率 (54.3%) よりも低かった。

**表 2.7.2.2-9 米国人男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド、
フィナステリド及びプラセボを 24 週間投与した時の頭皮中 T 濃度の
ベースラインからの変化量 (ARIA2004 試験)**

評価時点/ パラメータ	プラセボ	デュタステリド				フィナステリド 5.0 mg
		0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg	
N	58	65	66	61	64	64
24 週時 (LOCF)						
n	22	20	22	27	25	24
調整済み平均値	12.4	54.3	50.6	94.9	136.2	28.4
プラセボとの調整済み平均値の差	-	41.9	38.2	82.6	123.8	16.1
p 値	-	0.015	0.021	<0.001	<0.001	0.28

単位：%

LOCF = last observation carried forward

Data Source: ARIA2004 CSR Addendum Table 64

2.7.2.2.2.1.2. 男性の男性型脱毛症患者 (ARI114263 試験：日本人患者を含む)

2.7.2.2.2.1.2.1. 血清中 DHT 濃度

男性の男性型脱毛症患者を対象とした、国際共同、多施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ・実薬対照、並行群間の第 III 相試験において、本剤 0.02~0.5 mg、フィナステリド 1 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-10 に示す。

血清中 DHT 濃度は投与開始後 12 週までに速やかに低下し、本剤の投与量増加に伴い減少した。本剤 0.1 及び 0.5 mg 群の 24 週時の血清中 DHT 濃度はベースライン値からそれぞれ

70.6 及び 86.4%減少した。本剤 0.1 及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群の血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量は、12 及び 24 週時のいずれの時点でもプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。12 及び 24 週時における本剤 0.5 mg 群の血清中 DHT 濃度の減少率はフィナステリド 1 mg 群の減少率よりも大きく、本剤 0.1 mg 群とフィナステリド 1 mg 群の血清中 DHT 濃度の減少率は同程度であった。

**表 2.7.2.2-10 男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド、フィナステリド及び
プラセボを 24 週間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度の
ベースラインからの変化量 (ARI114263 試験)**

評価時点/ パラメータ	プラセボ	デュタステリド			フィナステリド
		0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg	1 mg
全被験者集団					
N	181	185	188	184	179
12 週時 (LOCF)					
n	171	172	171	170	160
調整済み平均値	2.5	-29.7	-75.9	-86.1	-72.0
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-32.2	-78.4	-88.6	-74.5
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
24 週時 (LOCF)					
n	172	175	175	170	164
調整済み平均値	4.2	-13.6	-70.6	-86.4	-69.5
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-17.8	-74.8	-90.7	-73.7
p 値	-	0.020	<0.001	<0.001	<0.001
26 週時 (LOCF)					
n	172	175	176	171	164
調整済み平均値	7.8	-3.6	-44.2	-83.9	-20.8
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-11.4	-52.0	-91.6	-28.5
p 値	-	0.14	<0.001	<0.001	<0.001
日本人部分集団					
N	40	40	40	40	40
12 週時 (LOCF)					
n	40	39	40	39	39
調整済み平均値	-2.6	-27.5	-85.8	-91.2	-74.6
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-24.9	-83.2	-88.6	-72.0
p 値	-	0.017	<0.001	<0.001	<0.001
24 週時 (LOCF)					
n	40	40	40	39	40
調整済み平均値	-6.2	-28.8	-83.6	-90.9	-78.5
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-22.6	-77.4	-84.7	-72.3
p 値	-	0.033	<0.001	<0.001	<0.001
26 週時 (LOCF)					
n	40	40	40	39	40
調整済み平均値	3.0	-7.7	-64.7	-90.9	-25.7
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-10.7	-67.8	-93.9	-28.7
p 値	-	0.39	<0.001	<0.001	0.011

**表 2.7.2.2-10 男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド、フィナステリド及び
プラセボを 24 週間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度の
ベースラインからの変化量（ARI114263 試験）（続き）**

評価時点/ パラメータ	プラセボ	デュタステリド			フィナステリド 1 mg
		0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg	
日本人以外の部分集団					
N	141	145	148	144	139
12 週時 (LOCF)					
n	131	133	131	131	121
調整済み平均値	4.0	-30.3	-71.6	-84.0	-71.3
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-34.3	-75.5	-88.0	-75.2
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
24 週時 (LOCF)					
n	132	135	135	131	124
調整済み平均値	7.4	-8.5	-64.9	-84.6	-66.0
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-15.8	-72.3	-92.0	-73.4
p 値	-	0.092	<0.001	<0.001	<0.001
26 週時 (LOCF)					
n	132	135	136	132	124
調整済み平均値	9.1	-2.4	-36.0	-80.8	-19.5
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-11.5	-45.1	-89.9	-28.6
p 値	-	0.21	<0.001	<0.001	<0.001

単位：%

BQL の血清中デュタステリド濃度は定量下限値（49.4 pg/mL）の 1/2 として解析した。

LOCF = last observation carried forward

Data Source: 5.3.5.4. その他の試験報告書 ARI114263 試験 Table 7 及び Table 15, 5.3.5.4.2. Table 10.8

血清中デュタステリド濃度が血清中 DHT 濃度に及ぼす影響を評価するため、母集団 PK/PD モデルを構築した。本剤 0.02 mg 群の大部分の被験者で血清中デュタステリド濃度は LLQ（0.1 ng/mL）未満であったことから、解析データセットから除外し、本剤 0.1 及び 0.5 mg 群の血清中デュタステリド濃度データを母集団 PK/PD 解析に用いた。プラセボ群の血清中デュタステリド濃度は 0 として、LLQ 未満の濃度は LLQ の 1/2（又は、0.05 ng/mL）として解析した。

試験終了時の血清中 DHT 濃度及びそのベースラインからの変化量は本剤の投与量及び血清中トラフ濃度に対して、Emax モデルの関係で良好に記述された。Emax モデルによる血清中デュタステリド濃度と血清中 DHT 濃度の記述式を図 2.7.2.2-4 に、母集団 PK/PD パラメータの推定値を表 2.7.2.2-11 に示す。

$$DHT\_end\ of\ study = DHT\_baseline \times \left(1 + \frac{Emax \times C_{Dutasteride}}{EC_{50} + C_{Dutasteride}} \right)$$

**図 2.7.2.2-4 男性の男性型脱毛症患者に本剤を反復経口投与した時の
血清中デュタステリド濃度と血清中 DHT 濃度の関係**

DHT_end of study : 試験終了時の血清中 DHT 濃度、DHT_baseline : 血清中 DHT 濃度のベースライン値、
Emax : 最大効果、EC50 : Emax の 50%に対応する濃度、C_{Dutasteride} : 血清中デュタステリド濃度

**表 2.7.2.2-11 男性の男性型脱毛症患者に本剤を反復経口投与した時の
母集団 PK/PD パラメータ (LLQ 未満の血清中 DHT 濃度 : LLQ に置換)
(ARI114263 試験)**

パラメータ	母集団推定値	RSE (%)	95% CI 下限値	95% CI 上限値
EC50 (ng/mL)	0.172	22.9	0.0948	0.249
Emax (%)	-86.7	1.35	-89.0	-84.4
残差変動 σ (付加誤差)	0.414	12.5	0.359	0.462

n=694

RSE : 相対標準誤差 (100%×標準誤差/母集団推定値)

Emax : 最大効果、EC50 : Emax の 50%に対応する濃度

Data Source: m5.3.3.5. ARI114263 試験 Population PK 報告書 (2012N139699_00) In-text Table 13

本モデル (図 2.7.2.2-4) について、LLQ 未満の DHT 濃度を LLQ の 1/2 と置換して再解析を実施した[Beal, 2001]。再解析時の母集団 PK/PD パラメータの推定値を表 2.7.2.2-12 に、血清中デュタステリド濃度と血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量の個別値及び予測値の関係を図 2.7.2.2-5 に示す。LLQ 未満の血清中 DHT 濃度を 0~0.17 nmol/L (最小値~LLQ の最大値) に無作為置換して追加解析を行った結果、LLQ 未満の血清中 DHT 濃度を LLQ の 1/2 と解析した時の解析結果と一致した。

**表 2.7.2.2-12 男性の男性型脱毛症患者に本剤を反復経口投与した時の
母集団 PK/PD パラメータ (LLQ 未満の血清中 DHT 濃度 : LLQ の 1/2 に置換)
(ARI114263 試験)**

パラメータ	母集団推定値	RSE (%)	95% CI 下限値	95% CI 上限値
EC50 (ng/mL)	0.191	23.2	0.104	0.278
Emax (%)	-91.0	1.38	-93.5	-88.5
残差変動 σ (付加誤差)	0.415	12.5	0.361	0.463

n=694

RSE : 相対標準誤差 (100%×標準誤差/母集団推定値)

Emax : 最大効果、EC50 : Emax の 50%に対応する濃度

Data Source: m5.3.3.5. ARI114263 試験 Population PK 報告書 (2012N139699_00) In text Table 14

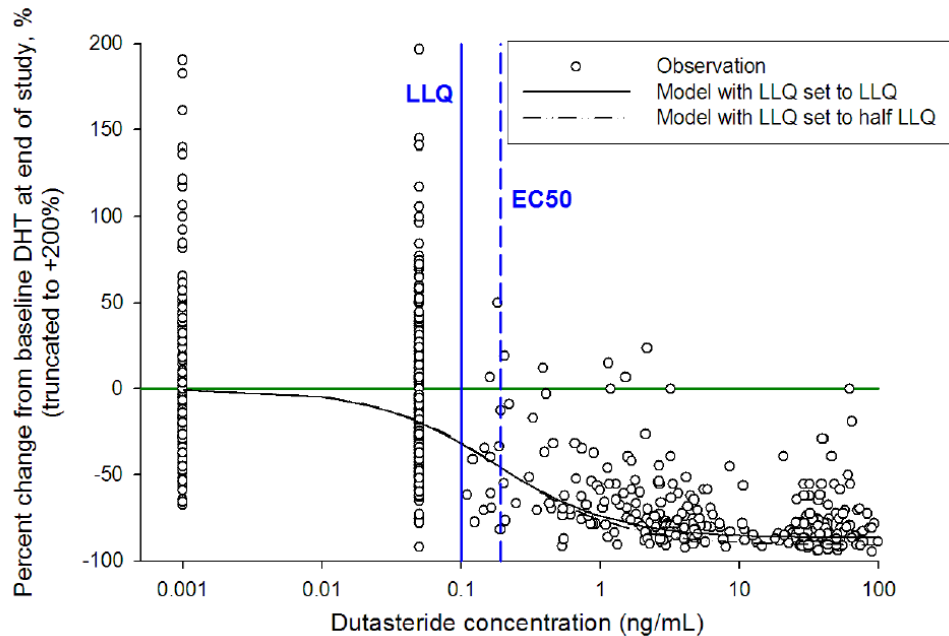


**図 2.7.2.2-5 男性の男性型脱毛症患者に本剤を反復経口投与した時の
血清中デュタステリド濃度と血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量の関係
(ARI114263 試験)**

個別値及びモデル予測値

Data source: m5.3.3.5. ARI114263 試験 Population PK 報告書 (2012N139699_00) Figure 13 (下図)

2.7.2.2.2.1.3. 日本人男性の男性型脱毛症患者 (ARI114264 試験)

2.7.2.2.2.1.3.1. 血清中 DHT 濃度

ARI114264 試験は、日本人男性の男性型脱毛症患者を対象とした、非盲検の第 III 相試験であり、本剤 0.5 mg を 1 日 1 回 52 週間反復経口投与した時の長期安全性を検討した。

本試験で得られた血清中 DHT 濃度のベースライン値からの変化量を表 2.7.2.2-13 に示す。本剤 0.5 mg を反復投与した時の血清中 DHT 濃度の減少率 (26 及び 52 週時) はそれぞれ 84.9 及び 85.4%であった。

**表 2.7.2.2-13 日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.5 mg を反復投与した時の
血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量 (ARI114264 試験)**

評価時点/パラメータ	デュタステリド 0.5 mg
N	120
26 週時 (LOCF)	
n	118
平均値	-84.9
52 週時 (LOCF)	
n	118
平均値	-85.4

単位 : %

LOCF = last observation carried forward

Data source: ARI114264 CSR Table 10.032

2.7.2.2.2.2. その他の薬力学的特性

該当なし。

2.7.2.2.2.3. 薬物濃度－反応性**2.7.2.2.2.3.1. 米国人男性の男性型脱毛症患者での毛髪数の変化（ARIA2004 試験）**

米国人男性の男性型脱毛症患者での毛髪数のベースラインからの変化量、血清中及び頭皮中 DHT 濃度のベースラインからの変化量（ARIA2004 試験）を表 2.7.2.2-14 及び図 2.7.2.2-6 に示す。24 週時の血清中及び頭皮中 DHT 濃度と毛髪数のベースラインからの変化量の間で投与量依存的な相関が認められた。毛髪数は投与量増加に伴い増加し、頭皮中及び血清中の DHT 濃度は減少した（図 2.7.2.2-6）。

24 週時の本剤 0.05～2.5 mg 群及びフィナステリド 5 mg 群において、血清中及び頭皮中の DHT 濃度が最も大きく減少したのは本剤 2.5 mg 群であった（頭皮中 DHT：82.1%、血清中 DHT：95.3%）。毛髪数が最も増加した投与群も本剤 2.5 mg 群であり、107.4 本増加した。本剤 0.5 mg 群の DHT 濃度の減少率（24 週時）は頭皮中で 51.8%、血清中で 90.2%であり、毛髪数は 94.5 本増加した。フィナステリド 5 mg 群の 24 週時の DHT の減少率は頭皮中で 39.6%、血清中で 71.4%であり、毛髪数は 65.7 本増加した。24 週時における毛髪数の増加、頭皮中及び血清中 DHT 濃度の減少率は本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の方がフィナステリド 5 mg 群よりも大きく、本剤 0.1 mg 群とフィナステリド 5 mg 群間では同程度であった。

表 2.7.2.2-14 米国人男性の男性型脱毛症患者での毛髪数、血清中及び頭皮中 DHT 濃度のベースラインからの変化量 (ARIA2004 試験)

評価時点/ パラメータ	プラセボ	デュタステリド				フィナステリド 5.0 mg
		0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg	
12 週時 (LOCF)						
毛髪数 : n	52	55	60	52	57	62
調整済み平均値	-21.8	5.5	58.6	64.8	100.0	51.2
プラセボとの調整済み平均値の差	-	27.2	80.4	86.6	121.8	72.9
p 値	-	0.082	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
血清中 DHT : n	56	61	65	56	64	62
調整済み平均値	3.0	-51.4	-68.1	-91.9	-95.5	-71.0
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-54.5	-71.2	-94.9	-98.5	-74.1
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
24 週時 (LOCF)						
毛髪数 : n	53	56	61	56	60	63
調整済み平均値	-26.2	22.6	72.4	94.5	107.4	65.7
プラセボとの調整済み平均値の差	-	48.8	98.6	120.7	133.5	91.9
p 値	-	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
血清中 DHT : n	56	62	65	56	64	62
調整済み平均値	4.2	-47.9	-64.9	-90.2	-95.3	-71.4
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-52.1	-69.1	-94.4	-99.5	-75.5
p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
頭皮中 DHT : n	22	19	22	27	25	24
調整済み平均値	6.3	-30.6	-39.9	-51.8	-82.1	-39.6
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-36.9	-46.2	-58.1	-88.4	-45.9
p 値	-	0.024	0.002	<0.001	<0.001	0.002
36 週時 (At Visit)						
毛髪数 : n	41	42	47	45	48	56
調整済み平均値	-36.2	-11.2	21.6	80.6	115.9	7.2
プラセボとの調整済み平均値の差	-	25.0	57.8	116.8	152.2	43.4
p 値	-	0.21	0.003	<0.001	<0.001	0.020
血清中 DHT : n	50	50	54	55	58	59
調整済み平均値	-2.6	-1.5	6.9	-22.6	-85.2	0.7
プラセボとの調整済み平均値の差	-	1.1	9.5	-19.9	-82.6	3.3
p 値	-	0.92	0.41	0.040	<0.001	0.76

毛髪量変化の単位 : 本、血清中及び頭皮中 DHT 濃度の単位 : %

LOCF = last observation carried forward, At Visit: 欠測値を置換せずに解析

Data source : ARI2004 CSR Addendum – Hair Count: Table 15, Supporting Table 7; Serum DHT: Table 55, Supporting Table 143; Scalp DHT: Table 56

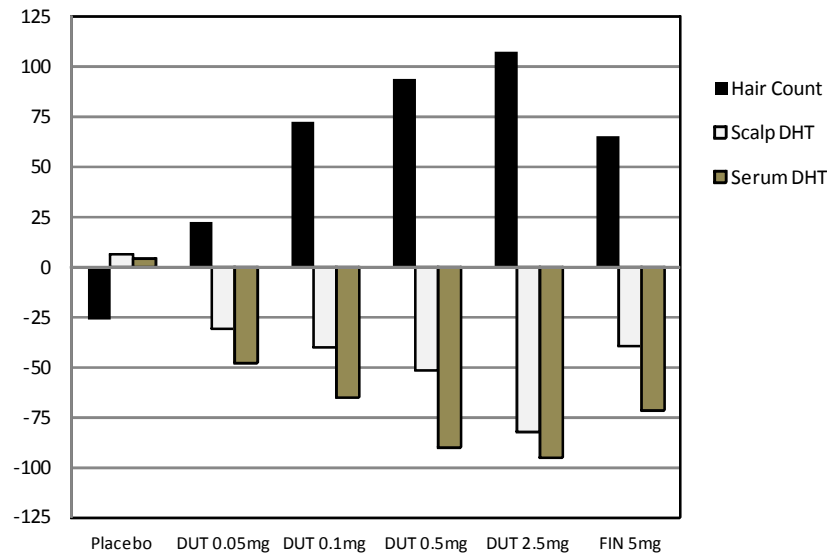


図 2.7.2.2-6 米国人男性の男性型脱毛症患者での毛髪数、血清中及び頭皮中 DHT 濃度のベースラインからの変化量の関係（24 週時：ARIA2004 試験）

Data source : ARI2004 CSR Addendum – Hair Count: Table 15; Serum DHT: Table 55; Scalp DHT: Table 56

2.7.2.2.3.2. 男性の男性型脱毛症患者での毛髪数の変化（ARI114263 試験）

男性の男性型脱毛症患者（日本人患者を含む）にプラセボ、本剤 0.02～0.5 mg 及びフィナステリド 1 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の毛髪数のベースラインからの変化量を表 2.7.2.2-15 に示す。12 及び 24 週時の評価時点において、毛髪数は本剤の投与量増加に伴い増加した。本剤 0.1 及び 0.5 mg 群の 24 週時の毛髪数（平均値）はベースライン値からそれぞれ 61.9 本及び 83.6 本増加した。

表 2.7.2.2-15 男性の男性型脱毛症患者にデュタステリド、フィナステリド及びプラセボを 24 週間反復経口投与した時の毛髪数のベースラインからの変化量（ARI114263 試験）

評価時点/ パラメータ	プラセボ	デュタステリド			フィナステリド 1 mg
		0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg	
N	181	185	188	184	179
12 週時 (LOCF)					
n	147	144	151	145	131
平均値 (標準偏差)	-7.6 (86.56)	16.9 (90.69)	58.7 (95.50)	77.8 (98.20)	45.9 (78.73)
範囲	(-422, 244)	(-193, 438)	(-204, 523)	(-160, 501)	(-201, 256)
24 週時 (LOCF)					
n	148	155	158	150	141
平均値 (標準偏差)	-9.1 (104.31)	10.7 (83.56)	61.9 (105.99)	83.6 (102.95)	50.6 (99.89)
範囲	(-340, 555)	(-233, 270)	(-125, 580)	(-174, 501)	(-432, 404)

単位：本

LOCF = last observation carried forward

Data Source: ARI114263 CSR Table 7.3

男性の男性型脱毛症患者における本剤の投与量及び血清中デュタステリド濃度に対する毛髪数のベースラインからの変化量は Emax モデルで記述された (図 2.7.2.2-7)。また、血清中 DHT 濃度と毛髪数の変化量の関係についても相関が確認された (図 2.7.2.2-8)。

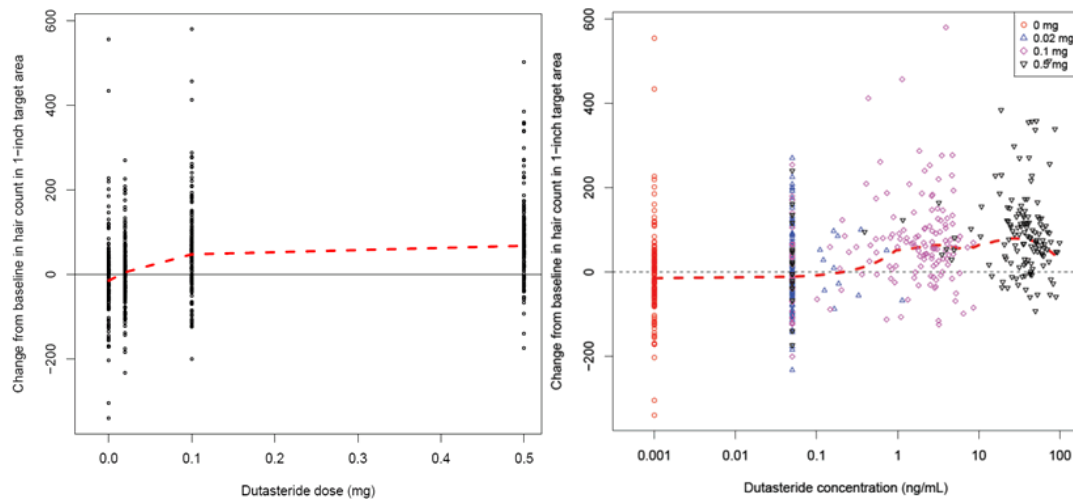


図 2.7.2.2-7 男性の男性型脱毛症患者における投与量（左図）又は血清中デュタステリド濃度（右図）と毛髪数のベースラインからの変化量の関係 (ARI114263 試験)

n=610、破線：平滑化線 (a loess smooth line)

Data source: m5.3.3.5. ARI114263 試験 Population PK 報告書 (2012N139699_00) Figure 15 (top and middle)

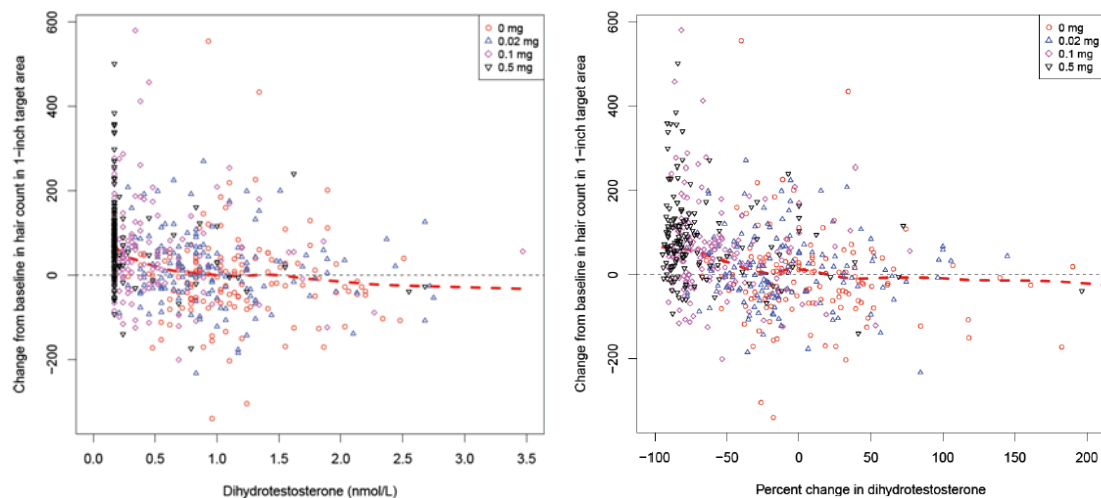


図 2.7.2.2-8 男性の男性型脱毛症患者における血清中 DHT 濃度（左図）又は血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量（右図）と毛髪数のベースラインからの変化量の関係 (ARI114263 試験)

左図：n=578、右図：n=574、破線：平滑化線 (a loess smooth line)

Data source: m5.3.3.5. ARI114263 試験 Population PK 報告書 (2012N139699_00) Figure 16

男性の男性型脱毛症患者における本剤の投与量、血清中デュタステリドのトラフ濃度及び血清中 DHT 濃度を用いて毛髪数を記述するモデルを構築した結果、血清中デュタステリド濃度を用いた Emax モデルで最も良好に記述された（表 2.7.2.2-16）。Emax モデルでは、クラスター分類（1：ヒスパニック系の国、2：非ヒスパニック系の国）及び Norwood-Hamilton 分類が共変量として組み込まれた。毛髪数に対するプラセボ効果を検討した結果、ベースライン時の毛髪数が多い被験者において毛髪数の減少がより大きく認められた。

表 2.7.2.2-16 男性の男性型脱毛症患者における血清中デュタステリド濃度と毛髪数の関係の母集団 PK/PD モデルパラメータ（Emax モデル：ARI114263 試験）

パラメータ	母集団推定値	RSE (%)	95% CI 下限値	95% CI 上限値
Emax for BNHS III or VI and Cluster 1 (hair)	134	10.6	106	162
Emax for BNHS V and Cluster 1 (hair)	192	14.5	138	246
EC50 (ng/mL)	0.245	53.1	-0.0098	0.500
Θ_1 (hair) in $E0=\Theta_1+(BTAHC-760)\cdot\Theta_2$	-7.96	93.6	-22.6	6.64
Θ_2 in $E0=\Theta_1+(BTAHC-760)\cdot\Theta_2$	-0.0705	27.0	-0.108	-0.0333
Cluster 2 effect with Emax Cluster 2 = Emax Cluster 1 $\cdot\Theta_3$	0.472	14.4	0.339	0.605
残差誤差 σ (付加誤差)	93.2	9.45	85.3	101

RSE：相対標準誤差（100%×標準誤差/母集団推定値）

Emax：最大効果、EC50：Emax の 50%に対応する濃度、E0：プラセボ効果、

BNHS：Norwood-Hamilton 分類のベースライン値、

Cluster 1；クラスター分類 1（ヒスパニック系の国）、

Cluster 2；クラスター分類 2（非ヒスパニック系の国）、

BTAHC：ベースライン時の毛髪数

Data source: m5.3.3.5. ARI114263 試験 Population PK 報告書（2012N139699_00）In-text Table 15

2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1. 薬物動態試験

2.7.2.3.1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

デュタステリドは、CYP により代謝される薬剤及びトランスポーター（MRP2、OAT1、OAT3、OATP1B1 及び OATP1B3）により輸送される薬剤と併用投与した際に薬物動態学的薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.2. 臨床薬物動態試験

2.7.2.3.2.1. 健康被験者における薬物動態

健康被験者にデュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルをそれぞれ空腹時に単回経口投与した時の血清中デュタステリドの AUC(0-t)及び Cmax の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であり、デュタステリド軟カプセル剤の 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルは生物学的に同等であると考えられた（2.7.1.3.2.）。

2.7.2.3.2.2. 対象疾患の患者集団における薬物動態**2.7.2.3.2.2.1. 米国人男性の男性型脱毛症患者（ARIA2004 試験）**

米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度（24 週時の平均値）は 0.05、0.1、0.5 及び 2.5 mg 群でそれぞれ 0.21、1.51、30.69 及び 209.88 ng/mL であった。本剤 0.05 及び 0.1 mg 群の血清中デュタステリド濃度は投与開始後 12 週までに定常状態に達した。血清中デュタステリド濃度の平均値は本剤 0.1 mg 群の最終投与後 12 週時、本剤 0.5 mg 群の最終投与後 20 週時でいずれも LLQ 未満であった。

2.7.2.3.2.2.2. 男性の男性型脱毛症患者（ARI114263 試験：日本人患者 200 例を含む）

男性の男性型脱毛症患者（日本人患者 200 例を含む）に本剤を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中デュタステリド濃度（24 週時の平均値）は 0.02、0.1 及び 0.5 mg 群でそれぞれ 0.0、2.0 及び 36.1 ng/mL であった。本剤 0.1 及び 0.5 mg 群の血清中デュタステリド濃度は投与量増加の割合を上回って増加した。本剤 0.1 及び 0.5 mg 群のデータ（計 309 例）を用いて、母集団 PK モデルを構築した結果、血清中デュタステリド濃度は線形及び非線形の消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルで最も良好に記述された。共変量としては、体重及び年齢が線形クリアランスに、体重が分布容積に組み込まれた。人種（Race）及び日本人由来（Japanese Heritage）は共変量として選択されなかった。本剤の PK は体重及び年齢の影響を受けること、人種及び日本人由来の影響を受けないことが確認された。

2.7.2.3.3. 臨床薬力学試験**2.7.2.3.3.1. 米国人男性の男性型脱毛症患者（ARIA2004 試験）****2.7.2.3.3.1.1. 血清中 DHT 濃度**

米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.05～2.5 mg 及びフィナステリド 5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度は、本剤の投与量増加に伴い減少した。本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の 24 週時の血清中 DHT 濃度はそれぞれベースライン値から 90.2 及び 95.3%減少した。いずれの評価時点においても、本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の血清中 DHT 濃度の減少率はフィナステリド 5 mg 群の減少率より大きかった。

2.7.2.3.3.1.2. 血清中 T 濃度

本剤 0.05～2.5 mg 及びフィナステリド 5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中 T 濃度は、本剤の投与量増加に伴い上昇した。本剤 0.1、0.5 及び 2.5 mg 群において、統計学的に有意な血清中 T 濃度のベースラインからの変化（ $p \leq 0.015$ ）が認められたものの、臨床的な意義のある変化及び血清中 T 濃度の変化により発現したと考えられる有害事象は認められなかった。

2.7.2.3.1.3. 頭皮中の DHT 及び T 濃度

本剤 0.05～2.5 mg 及びフィナステリド 5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の頭皮中 DHT 濃度のベースラインからの変化量（24 週時）はプラセボ群と比較して有意な差が認められた（ $p \leq 0.024$ ）。頭皮中 DHT 濃度の減少率は本剤の投与量増加に伴い増加し、本剤 0.5 及び 2.5 mg 群ではフィナステリド 5 mg 群よりも大きく減少した。本剤 0.1 mg 群とフィナステリド 5 mg 群の頭皮中 DHT 濃度の減少率は同程度であった。

本剤投与群の頭皮中 T 濃度の変化量（24 週時）でプラセボと比較して統計学的に有意な差が認められた（ $p \leq 0.021$ ）。一方、フィナステリド 5 mg 群ではプラセボと比較して有意差は認められなかった。血清中 T 濃度が最も上昇した投与群は本剤 2.5 mg 群（136.2%）であり、フィナステリド 5 mg 群の頭皮中 T の上昇率（28.4%）は最低投与量である本剤 0.05 mg 群の上昇率（54.3%）よりも低かった。

2.7.2.3.3.2. 血清中 DHT 濃度（ARI114263 試験及び ARI114264 試験）

男性の男性型脱毛症患者（日本人患者を含む）に本剤 0.02～0.5 mg 及びフィナステリド 1 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の血清中 DHT 濃度は、本剤の投与量増加に伴い減少した。本剤 0.1 及び 0.5 mg 群の 24 週時の血清中 DHT 濃度はベースライン値からそれぞれ 70.6 及び 86.4%減少した。本剤 0.5 mg 群の血清中 DHT 濃度の減少率はフィナステリド 1 mg 群の減少率よりも大きく、本剤 0.1 mg 群とフィナステリド 1 mg 群における血清中 DHT 濃度の減少率は同程度であった。

ARI114263 試験で本剤 0.1 及び 0.5 mg を反復経口投与した群の血清中デュタステリド濃度を用いて PK/PD 解析を実施した（図 2.7.2.2-4）。血清中デュタステリドのトラフ濃度に対して、試験終了時の血清中 DHT 濃度及びそのベースラインからの変化量を Emax モデルで解析した結果、EC50 及び Emax はそれぞれ 0.191 ng/mL 及び -91.0%であった（表 2.7.2.2-12）。

ARI114264 試験で日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.5 mg を反復投与した時の血清中 DHT 濃度の減少率（26 及び 52 週時）はそれぞれ 84.9 及び 85.4%であった。

2.7.2.3.4. 薬物濃度－反応関係

2.7.2.3.4.1. 米国人男性の男性型脱毛症患者での毛髪数の変化（ARIA2004 試験）

米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.05～2.5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の 24 週時の血清中及び頭皮中の DHT 濃度並びに毛髪数のベースラインからの変化量には、投与量との相関が認められた。毛髪数は本剤の投与量増加に伴い増加し、頭皮中及び血清中の DHT 濃度は減少した。本剤 0.1 及び 0.5 mg 群の DHT 濃度の減少率（24 週時）は頭皮中でそれぞれ 39.9 及び 51.8%、血清中で 64.9 及び 90.2%であり、毛髪数はそれぞれ 72.4 及び 94.5 本増加した。

2.7.2.3.4.2. 男性の男性型脱毛症患者での毛髪数の変化（ARI114263 試験）

男性の男性型脱毛症患者（日本人患者を含む）にプラセボ、本剤 0.02～0.5 mg 及びフィナステリド 1 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の毛髪数のベースラインからの変化量には、投与量との相関が認められた。投与量の増加に伴い、血清中 DHT 濃度は減少し、毛髪数は増加した。本剤 0.1 及び 0.5 mg 群の血清中 DHT 濃度の減少率（24 週時）はそれぞれ 70.6 及び 86.4%であり、毛髪数はそれぞれ 61.9 及び 83.6 本増加した。

男性の男性型脱毛症患者での投与量及び血清中デュタステリド濃度に対する毛髪数のベースラインからの変化量は Emax モデルで記述された。また、血清中 DHT 濃度と毛髪数の変化の関係についても相関が確認された。

投与量、血清中デュタステリド濃度及び血清中 DHT 濃度を用いて毛髪数の変化を記述する PK/PD モデルを検討した結果、血清中デュタステリド濃度を用いた Emax モデルで最も良好に記述された。Emax モデルでは、クラスター分類（1：ヒスパニック系の国、2：非ヒスパニック系の国）及び Norwood-Hamilton 分類が共変量として組み込まれた。また、毛髪数に対するプラセボ効果を検討した結果、ベースライン時の毛髪数が多い被験者において毛髪数の減少がより大きく認められた。

本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の毛髪数、頭皮中及び血清中の DHT 濃度の変化をフィナステリド 5 mg 群と比較すると毛髪数の増加量、並びに頭皮中及び血清中 DHT 濃度の減少率は本剤 0.5 及び 2.5 mg 群の方がフィナステリド 5 mg 群よりも大きかった（ARIA2004 試験：表 2.7.2.2-14.）。ARI114263 試験においても、本剤 0.5 mg 群の血清中 DHT 濃度の減少率はフィナステリド 1 mg 群の減少率よりも大きく、本剤 0.1 mg 群とフィナステリド 1 mg 群の血清中 DHT 濃度の減少率は同程度であった（2.7.2.2.2.1.2.1.）。これらデュタステリドとフィナステリドの DHT 減少率の違いは、本剤及びフィナステリドの 2 型 5AR に対する阻害作用の強さの違い（2.4.2.）によるものと考えられた。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、並びにデュタステリドは *in vitro* において 2 型と同程度の K_i でヒト 1 型 5AR に対しても阻害作用を示し、その値はヒトに予定臨床用量を投与した際の血清中濃度よりも低濃度であることから（2.4.2.）、デュタステリドの頭皮 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。

2.7.2.3.5. 民族的影響

2.7.2.3.5.1. 血清中デュタステリド濃度（ARIA2004 試験及び ARI114263 試験）

米国人及び日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を投与した時の血清中デュタステリド濃度を表 2.7.2.3-1 に示す。本剤 0.1 mg 群の 24 週時（定常状態）の血清中デュタステリド濃度の平均値は米国人で 1.51 ± 0.96 ng/mL、日本人では 3.2 ± 1.99 ng/mL であった。また、本剤 0.5 mg 群の 24 週時の血清中デュタステリド濃度の平均値は米国人で 30.69 ± 13.90 ng/mL、日本人で 52.9 ± 22.23 ng/mL であった。

以上のことから、男性の男性型脱毛症患者での血清中デュタステリド濃度の平均値は日本人の方が米国人よりも高かったものの、範囲は概ね同程度であったことから（表 2.7.2.3-1）、明らかな差はないものと考えられた。

表 2.7.2.3-1 米国人及び日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を投与した時の血清中デュタステリド濃度（ARIA2004 試験及び ARI114263 試験）

人種 (試験)	評価時点		デュタステリド	
			0.1 mg	0.5 mg
米国人 (ARIA2004 試験)	12 週時	N	41	42
		平均値 (標準偏差)	1.56 (1.14)	27.56 (11.71)
		範囲	(0, 5.23)	(5.00, 56.96)
	24 週時	N	36	42
		平均値 (標準偏差)	1.51 (0.96)	30.69 (13.90)
		範囲	(0, 4.46)	(0, 62.54)
日本人 (ARI114263 試験)	12 週時	N	40	37
		平均値 (標準偏差)	3.2 (1.51)	48.6 (17.90)
		範囲	(0.6, 7.4)	(0, 85.6)
	24 週時	N	37	34
		平均値 (標準偏差)	3.2 (1.99)	52.9 (22.23)
		範囲	(0, 8.6)	(0, 99.1)

濃度単位 : ng/mL

Data Source: ARIA2004 CSR Table 54, ARI114263 CSR (Japanese subgroup analysis) Table 10.1

2.7.2.3.5.2. 血清中 DHT 濃度（ARIA2004 試験及び ARI114263 試験）

米国人及び日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を反復経口投与した時の 12 及び 24 週時の血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量を表 2.7.2.3-2 に示す。本剤 0.1 mg 群の 24 週時（定常状態）の血清中 DHT 濃度は米国人で 64.9%、日本人で 83.6%減少し、日本人でより大きく減少した。本剤 0.5 mg 群の 24 週時の血清中 DHT 濃度の減少量は米国人で 90.2%、日本人で 90.9%と同程度であった。

以上のことから、男性の男性型脱毛症患者での血清中 DHT 濃度の変化量は 0.1 mg 投与では日本人の方が米国人よりも大きく、0.5 mg 投与では同程度であると考えられた。なお、日本人での血清中デュタステリド濃度の範囲が米国人よりもわずかに大きかったこと

（2.7.2.3.5.1.）から、0.1 mg 投与時における血清中 DHT 濃度の民族間の差は血清中デュタステリド濃度の差に由来し、0.5 mg 投与時では血清中デュタステリド濃度が 5AR の最大阻害濃度に達したため、同程度の血清中 DHT 濃度が減少したと考えられた。また、血清中 DHT

濃度の試験間の差の原因としては、試験間で測定法が異なること、被験者数が異なることによるものと考えられた。

表 2.7.2.3-2 米国人及び日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を投与した時の血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量 (ARIA2004 試験及び ARI114263 試験)

人種 (試験)	評価時点		デュタステリド	
			0.1 mg	0.5 mg
米国人 (ARIA2004 試験)	12 週時 (LOCF)	N	65	56
		調整済み平均値	-68.1	-91.9
	24 週時 (LOCF)	N	65	56
		調整済み平均値	-64.9	-90.2
日本人 (ARI114263 試験)	12 週時 (LOCF)	N	40	39
		調整済み平均値	-85.8	-91.2
	24 週時 (LOCF)	N	40	39
		調整済み平均値	-83.6	-90.9

単位：%

ARIA2004 試験：BQL の血清中デュタステリド濃度は定量下限値として解析した（アッセイ間で 5-200 pg/mL）。

ARI114263 試験：BQL の血清中デュタステリド濃度は定量下限値（49.4 pg/mL）の 1/2 として解析した。

LOCF = last observation carried forward

Data Source: ARIA2004 CSR Addendum Table 55, 5.3.5.4. その他の試験報告書 ARI114263 試験 Table 15

2.7.2.3.5.3. 毛髪数の変化 (ARIA2004 試験及び ARI114263 試験)

米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.05～2.5 mg を 1 日 1 回 24 週間反復経口投与した時の 24 週時の血清中及び頭皮中 DHT 濃度と毛髪数のベースラインからの変化量との間に相関が認められた (ARIA2004 試験：図 2.7.2.2-6)。ARI114263 試験において、本剤の投与量及び血清中デュタステリド濃度に対する毛髪数のベースラインからの変化量は Emax モデルで記述され、血清中 DHT 濃度と毛髪数の変化の関係についても相関が確認されている (図 2.7.2.2-7 及び図 2.7.2.2-8)。

男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を投与した時の毛髪数の変化を表 2.7.2.3-3 に示す。本剤 0.1 mg 群の 24 週時の毛髪数のベースラインからの変化量（平均値）は米国人 (ARIA2004 試験) で 72.8 本、ARI114263 試験の全被験者集団で 61.9 本、日本人部分集団では 45.4 本であった。同様に、本剤 0.5 mg 群における 24 週時の変化量は米国人 (ARIA2004 試験) で 93.0 本、ARI114263 試験の全被験者集団で 83.6 本、日本人部分集団では 69.4 本であった。

表 2.7.2.3-3 男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を投与した時の毛髪数のベースラインからの変化量（ARIA2004 試験及び ARI114263 試験）

人種 (試験)	評価時点		デュタステリド	
			0.1 mg	0.5 mg
米国人 (ARIA2004 試験)	12 週時 (LOCF)	n	60	52
		平均値 (標準偏差)	58.9 (78.27)	64.2 (63.08)
		範囲	(-108, 262)	(-113, 209)
	24 週時 (LOCF)	n	61	56
		平均値 (標準偏差)	72.8 (88.17)	93.0 (74.81)
		範囲	(-203, 284)	(-87, 323)
全被験者集団 (ARI114263 試験)	12 週時 (LOCF)	n	151	145
		平均値 (標準偏差)	58.7 (95.50)	77.8 (98.20)
		範囲	(-204, 523)	(-160, 501)
	24 週時 (LOCF)	n	158	150
		平均値 (標準偏差)	61.9 (105.99)	83.6 (102.95)
		範囲	(-125, 580)	(-174, 501)
日本人部分集団 (ARI114263 試験)	12 週時 (LOCF)	n	40	35
		平均値 (標準偏差)	32.3 (79.98)	45.8 (83.07)
		範囲	(-204, 202)	(-137, 273)
	24 週時 (LOCF)	n	40	35
		平均値 (標準偏差)	45.4 (97.66)	69.4 (93.30)
		範囲	(-125, 277)	(-93, 337)

単位 : %

LOCF = last observation carried forward

Data Source: ARIA2004 CSR Addendum Table 15, ARI114263 CSR Table 7.3,

ARI114263 CSR (Japanese subgroup analysis) Table 7.3

ARI114263 試験から得られた結果を用いて母集団 PK/PD 解析を行った結果、共変量として Emax パラメータにクラスター分類（1：ヒスパニック系の国、2：非ヒスパニック系の国）及び Norwood-Hamilton 分類が組み込まれた（2.7.2.2.2.3.2.）。これら 2 つの共変量を用いて、血清中デュタステリド濃度に対する毛髪数の変化をシミュレーションした結果を図 2.7.2.3-1 に示す。これらにより、男性の男性型脱毛症患者に本剤を投与した時の毛髪数増加に対する反応性は日本人の方が米国人及びヒスパニック系よりも低い可能性があると考えられた。

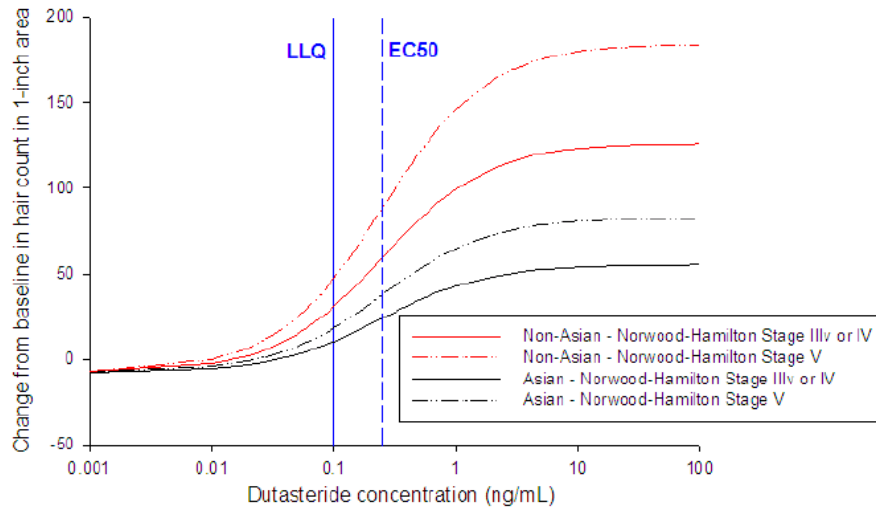


**図 2.7.2.3-1 血清中デュタステリド濃度に対する毛髪数の変化のシミュレーション結果
(クラスター分類及び Norwood-Hamilton 分類別 : ARI114263 試験)**

Data source: m5.3.3.5. ARI114263 試験 Population PK 報告書 (2012N139699_00) Figure 18

以上のことから、日本人及び米国人男性の男性型脱毛症患者に本剤 0.1 及び 0.5 mg を投与した際の血清中デュタステリドの薬物動態及び血清中 DHT 濃度の変化量に明らかな民族差はないと考えられた。しかしながら、日本人男性の男性型脱毛症患者に本剤を投与した際の毛髪数のベースラインからの変化は、米国人及びヒスパニック系と比較して小さい可能性があると考えられた。

2.7.2.4. 特別な試験

新たな試験は実施しなかった。

2.7.2.5. 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の一覧表

試験番号	試験の種類	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	被験者数 (男/女) 年齢 (範囲)	投与方法 (試験薬、用量、処方、経路、頻度、期間)	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書 添付場所
ARIA2004	有効性、安全性	有効性、安全性、用量反応性、PK、PD、Health Outcome	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ対照	Norwood-Hamilton 分類 IIIv、IV 又は V 型の米国人男性の男性型脱毛症患者	378 例 (378/0) 36.4 歳 (21-45)	デュタステリド 0.05、0.1、0.5、2.5 mg、フィナステリド 5 mg 又はプラセボ；1 日 1 回；経口；6 ヶ月間 (24 週間) 投与	完了 完全な報告書	5.3.5.1
ARI114263	有効性、安全性	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ・実薬対照	Norwood-Hamilton 分類 IIIv、IV 又は V 型の男性の男性型脱毛症患者	917 例 (917/0) 38.5 歳 (20-50)	デュタステリド 0.02、0.1、0.5 mg、フィナステリド 1 mg 又はプラセボ；1 日 1 回；経口；6 ヶ月間 (24 週間) 投与	完了 完全な報告書	5.3.5.1
ARI114264	有効性、安全性	安全性、忍容性及び有効性	非盲検	Norwood-Hamilton 分類 IIIv、IV 又は V 型の日本人男性の男性型脱毛症患者	120 例 (120/0) 42.2 歳 (26-50)	デュタステリド 0.5 mg；1 日 1 回；経口；52 週間投与	完了 完全な報告書	5.3.5.2

表 2.7.2.5-2 臨床薬理試験の成績の要約 - 血清中デュタステリド濃度 -

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 (男/女) 年齢 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬、用量、処方、経路、頻度、期間)	血清中デュタステリド濃度 (平均値±標準偏差 (例数))						試験報告書 添付場所
						0.02 mg	0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg	
ARIA2004	有効性、安全性、用量反応性、PK、PD、Health Outcome	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ対照	378 例 (378/0) 36.4 歳 (21-45) 米国人男性の男性型脱毛症患者	デュタステリド 0.05、0.1、0.5、2.5 mg、フィナステリド 5 mg 又はプラセボ；1 日 1 回；経口；6 ヶ月間 (24 週間) 投与	6 週時	-	0.30 ± 0.26 (47)	1.38 ± 0.89 (43)	22.14 ± 9.60 (43)	132.40 ± 41.99 (46)	5.3.5.1
					12 週時	-	0.29 ± 0.24 (45)	1.56 ± 1.14 (41)	27.56 ± 11.71 (42)	182.53 ± 58.02 (46)	
					24 週時	-	0.21 ± 0.24 (40)	1.51 ± 0.96 (36)	30.69 ± 13.90 (42)	209.88 ± 78.60 (44)	
ARI114263	有効性及び安全性	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間、プラセボ・実薬対照	917 例 (917/0) 38.5 歳 (20-50) 男性の男性型脱毛症患者	デュタステリド 0.02、0.1、0.5 mg、フィナステリド 1 mg 又はプラセボ；1 日 1 回；経口；6 ヶ月間 (24 週間) 投与	12 週時	0.2 ± 1.96 (172)	-	2.1 ± 1.72 (172)	33.2 ± 20.10 (165)	-	5.3.5.1.
					24 週時	0.0 ± 0.14 (158)	-	2.0 ± 1.90 (158)	36.1 ± 23.21 (153)	-	
					26 週時	0.1 ± 0.84 (156)	-	0.3 ± 0.69 (154)	21.1 ± 17.65 (152)	-	

表 2.7.2.5-3 臨床薬理試験の成績の要約 - 薬力学パラメータ -

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 (男/女) 年齢 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬、用量、処方、 経路、頻度、期間)	結果						試験報告書 添付場所	
ARIA2004	有効性、 安全性、 用量反応性、 PK、PD、 Health Outcome	無作為化、 二重盲検、 ダブルダミー、 並行群間、 プラセボ対照	378 例 (378/0) 36.4 歳 (21-45) 米国人男性の男 性型脱毛症患者	デュタステリド 0.05、 0.1、0.5、2.5 mg、 フィナステリド 5 mg 又は プラセボ ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (24 週間) 投与	パラメータ	プラセボ	デュタステリド				5.3.5.1	
							0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg		
					血清中 DHT のベースラインからの変化量 : 6 週時 (LOCF)							
					n	54	60	65	55	63		
					調整済み平均値	3.7	-51.3	-68.9	-90.3	-95.9		
					プラセボとの 調整済み平均値の差	-	-55.0	-72.6	-94.1	-99.6		
					p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
					血清中 DHT のベースラインからの変化量 : 12 週時 (LOCF)							
					n	56	61	65	56	64		
					調整済み平均値	3.0	-51.4	-68.1	-91.9	-95.5		
					プラセボとの 調整済み平均値の差	-	-54.5	-71.2	-94.9	-98.5		
					p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
					血清中 DHT のベースラインからの変化量 : 24 週時 (LOCF)							
					n	56	62	65	56	64		
					調整済み平均値	4.2	-47.9	-64.9	-90.2	-95.3		
					プラセボとの 調整済み平均値の差	-	-52.1	-69.1	-94.4	-99.5		
					p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
					血清中 DHT のベースラインからの変化量 : 36 週時 (At Visit)							
					n	50	50	54	55	58		
					調整済み平均値	-2.6	-1.5	6.9	-22.6	-85.2		
					プラセボとの 調整済み平均値の差	-	1.1	9.5	-19.9	-82.6		
					p 値	-	0.92	0.41	0.040	<0.001		
					血清中 T のベースラインからの変化量 : 6 週時 (LOCF)							
					n	54	60	65	55	63		
					調整済み平均値	0.2	9.6	15.5	20.2	20.0		
					プラセボとの 調整済み平均値の差	-	9.5	15.3	20.0	19.9		
					p 値	-	0.073	0.004	<0.001	<0.001		

表 2.7.2.5-3 臨床薬理試験の成績の要約 - 薬力学パラメータ - (続き)

試験番号	試験の目的	試験のデザイン	被験者数 (男/女) 年齢 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬、用量、処方、 経路、頻度、期間)	結果	試験報告書 添付場所
ARIA2004 (続き)	有効性、 安全性、 用量反応性、 PK、PD、 Health Outcome	無作為化、 二重盲検、 ダブルダミー、 並行群間、 プラセボ対照	378 例 (378/0) 36.4 歳 (21-45) 米国人男性の男 性型脱毛症患者	デュタステリド 0.05、 0.1、0.5、2.5 mg、 フィナステリド 5 mg 又は プラセボ ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 カ月間 (24 週間) 投与	血清中 T のベースラインからの変化量 : 12 週時 (LOCF)	5.3.5.1
					n	
					56	
					61	
					65	
					56	
					64	
					調整済み平均値	
					0.4	
					12.5	
					16.7	
					22.3	
					23.9	
					プラセボとの 調整済み平均値の差	
					-	
					12.1	
					16.3	
					22.0	
					23.5	
					p 値	
					-	
					0.069	
					0.015	
					0.002	
					<0.001	
					血清中 T のベースラインからの変化量 : 24 週時 (LOCF)	
					n	
					56	
					62	
					65	
					56	
					64	
					調整済み平均値	
					-2.6	
					8.9	
					17.3	
					27.3	
					28.0	
					プラセボとの 調整済み平均値の差	
					-	
					11.5	
					19.9	
					29.9	
					30.6	
					p 値	
					-	
					0.11	
					0.008	
					<0.001	
					<0.001	
					血清中 T のベースラインからの変化量 : 36 週時 (At Visit)	
					n	
					50	
					50	
					54	
					55	
					58	
					調整済み平均値	
					-1.0	
					3.6	
					0.5	
					15.2	
					31.9	
					プラセボとの 調整済み平均値の差	
					-	
					4.6	
					1.5	
					16.2	
					33.0	
					p 値	
					-	
					0.44	
					0.79	
					0.009	
					<0.001	
					頭皮中 DHT 濃度のベースラインからの変化量 : 24 週時 (LOCF)	
					n	
					22	
					19	
					22	
					27	
					25	
					調整済み平均値	
					6.3	
					-30.6	
					-39.9	
					-51.8	
					-82.1	
					プラセボとの 調整済み平均値の差	
					-	
					-36.9	
					-46.2	
					-58.1	
					-88.4	
					p 値	
					-	
					0.024	
					0.002	
					<0.001	
					<0.001	
					頭皮中 T 濃度のベースラインからの変化量 : 24 週時 (LOCF)	
					n	
					22	
					20	
					22	
					27	
					25	
					調整済み平均値	
					12.4	
					54.3	
					50.6	
					94.9	
					136.2	
					プラセボとの 調整済み平均値の差	
					-	
					41.9	
					38.2	
					82.6	
					123.8	
					p 値	
					-	
					0.015	
					0.021	
					<0.001	
					<0.001	

表 2.7.2.5-3 臨床薬理試験の成績の要約 - 薬力学パラメータ - (続き)

試験番号	試験の目的	試験の デザイン	被験者数 (男/女) 年齢 (範囲) 被験者の種類	投与方法 (試験薬、用量、処方、 経路、頻度、期間)	結果					試験報告書 添付場所
ARI114263	有効性及び 安全性	無作為化、 二重盲検、 ダブルダミー、 並行群間、 プラセボ・ 実薬対照	917 例 (917/0) 38.5 歳 (20-50) 男性の男性型脱 毛症患者	デュタステリド 0.02、 0.1、0.5 mg、 フィナステリド 1 mg 又はプラセボ； 1 日 1 回； 経口； 6 ヶ月間 (24 週間) 投与	パラメータ	プラセボ	デュタステリド			5.3.5.1.
							0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg	
					血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量：12 週時 (LOCF)					
					n	171	172	171	170	
					調整済み平均値	2.5	-29.7	-75.9	-86.1	
					プラセボとの 調整済み平均値の差	-	-32.2	-78.4	-88.6	
					p 値	-	<0.001	<0.001	<0.001	
					血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量：24 週時 (LOCF)					
					n	172	175	175	170	
					調整済み平均値	4.2	-13.6	-70.6	-86.4	
					プラセボとの 調整済み平均値の差	-	-17.8	-74.8	-90.7	
					p 値	-	0.020	<0.001	<0.001	
					血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量：26 週時 (LOCF)					
					n	172	175	176	171	
					調整済み平均値	7.8	-3.6	-44.2	-83.9	
					プラセボとの 調整済み平均値の差	-	-11.4	-52.0	-91.6	
					p 値	-	0.14	<0.001	<0.001	
ARI114264	安全性、 忍容性及び 有効性	非盲検	120 例 (120/0) 42.2 歳 (26-50) 日本人男性の男 性型脱毛症患者	デュタステリド 0.5 mg； 1 日 1 回；経口； 52 週間投与	血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量：26 週時 (LOCF) [平均値 (n)] デュタステリド 0.5 mg：-84.9 (118) 血清中 DHT 濃度のベースラインからの変化量：52 週時 (LOCF) [平均値 (n)] デュタステリド 0.5 mg：-85.4 (118)					5.3.5.2

LOCF = last observation carried forward, At Visit: 欠測値を置換せずに解析

表 2.7.2.5-4 男性の男性型脱毛症患者にデュタステリドを反復経口投与した時の
血清中デュタステリド濃度の母集団薬物動態解析の要約（ARI114263 試験）

薬物動態パラメーター	母集団推定値	RSE (%)	個体間変動 (CV%)
線形クリアランス (L/hr)	0.467 (年齢 40 歳、体重 70 kg)	4.32	69.4
Km (ng/mL)	1.63	22.9	-
Vmax (µg/hr)	3.66	9.26	-
分布容積 (L)	461 (年齢 40 歳、体重 70 kg)	5.86	63.2
線形クリアランスへの年齢の影響 (%)	-2.16	19.6	-
測定時点間変動 (Interocasional variability) (CV%)			
F (バイオアベイラビリティ)	16.4	31.2	-
残差誤差 (%)			
σ (比例誤差)	12.3	26.3	-

(線形クリアランス式) $=0.467 \times (1 + (\text{年齢} - 40) \times (-2.16)) \times (\text{体重} / 70)^{3/4}$
RSE : 相対標準誤差 (100% × 標準誤差 / 母集団推定値)
CV% : 変動係数
Vmax : 飽和経路における最大消失速度、
Km : Vmax の 50% の効果を発揮する濃度
Data Source: ARI114263 試験 Population PK 報告書 (2012N139699_00) In-text Table 11

表 2.7.2.5-5 男性の男性型脱毛症患者にデュタステリドを反復経口投与した時の
血清中デュタステリド濃度の母集団 PK パラメータに有意な影響を与える共変量の要約

PK パラメーター	有意な共変量	効果							
線形クリアランス (CL)	年齢 (AGE)	CL=0.467×(1-2.16×(AGE-40))×(BW/70) ^{3/4} 年齢 30～50 歳、体重 70 kg の患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与した時の 48 週時の血清中デュタステリド濃度 (ng/mL) *							
			30 歳	35 歳	40 歳	45 歳	50 歳		
		0.1 mg	3.00 (-12.7%)	3.20 (-6.9%)	3.44 (NA)	3.72 (8.1%)	4.05 (17.9%)		
		0.5 mg	29.84 (-17.1%)	32.64 (-9.3%)	35.99 (NA)	40.00 (11.1%)	44.89 (24.7%)		
	体重 (BW)	CL=0.467×(1-2.16×(AGE-40))×(BW/70) ^{3/4} 年齢 40 歳、体重 55～85 kg の患者に本剤を 1 日 1 回反復経口投与した時の 48 週時の血清中デュタステリド濃度 (ng/mL) *							
			55 kg	60 kg	65 kg	70 kg	75 kg	80 kg	85 kg
		0.1 mg	3.87 (12.6%)	3.71 (7.9%)	3.57 (3.7%)	3.44 (NA)	3.32 (-3.4%)	3.22 (-6.4%)	3.12 (-9.3%)
		0.5 mg	43.17 (19.9%)	40.44 (12.3%)	38.05 (5.7%)	35.99 (NA)	34.15 (-5.1%)	32.53 (-9.6%)	31.07 (-13.7%)
分布容積 (Vc)	体重 (BW)	Vc=461×(BW/70) ¹ 体重が 10%上昇すると、Vc は 10%上昇する							

*: 表 2.7.2.2-5 の母集団薬物動態解析結果を用いて、共変量（年齢又は体重）を変化させた時の 48 週時のデュタステリドの血清中トラフ濃度をシミュレーションした。
括弧内は年齢 40 歳又は体重 70 kg の患者に対する血清中デュタステリド濃度の変化率を示す。

**表 2.7.2.5-6 男性の男性型脱毛症患者にデュタステリドを反復経口投与した時の
血清中デュタステリド濃度と血清中 DHT 濃度の母集団 PK/PD 解析結果 (Emax モデル : ARI114263 試験)**

パラメータ	母集団推定値	RSE (%)	95% CI 下限値	95% CI 上限値
LLQ 未満の血清中 DHT 濃度を LLQ に置換				
EC50 (ng/mL)	0.172	22.9	0.0948	0.249
Emax (%)	-86.7	1.35	-89.0	-84.4
残差変動 σ (付加誤差)	0.414	12.5	0.359	0.462
LLQ 未満の血清中 DHT 濃度を LLQ の 1/2 に置換				
EC50 (ng/mL)	0.191	23.2	0.104	0.278
Emax (%)	-91.0	1.38	-93.5	-88.5
残差変動 σ (付加誤差)	0.415	12.5	0.361	0.463

n=694

RSE : 相対標準誤差 (100%×標準誤差/母集団推定値)

Emax : 最大効果、EC50 : Emax の 50%に対応する濃度

Data Source: ARI114263 試験 Population PK 報告書 (2012N139699_00) In-text Table 13, In-text Table 14

**表 2.7.2.5-7 男性の男性型脱毛症患者にデュタステリドを反復経口投与した時の
血清中デュタステリド濃度と毛髪数の母集団 PK/PD 解析結果 (Emax モデル : ARI114263 試験)**

パラメータ	母集団推定値	RSE (%)	95% CI 下限値	95% CI 上限値
Emax for BNHS III or VI and Cluster 1 (hair)	134	10.6	106	162
Emax for BNHS V and Cluster 1 (hair)	192	14.5	138	246
EC50 (ng/mL)	0.245	53.1	-0.0098	0.500
Θ_1 (hair) in $E_0 = \Theta_1 + (\text{BTAHC} - 760) \cdot \Theta_2$	-7.96	93.6	-22.6	6.64
Θ_2 in $E_0 = \Theta_1 + (\text{BTAHC} - 760) \cdot \Theta_2$	-0.0705	27.0	-0.108	-0.0333
Cluster 2 effect with Emax Cluster 2 = Emax Cluster 1 $\cdot \Theta_3$	0.472	14.4	0.339	0.605
残差誤差 σ (付加誤差)	93.2	9.45	85.3	101

RSE : 相対標準誤差 (100%×標準誤差/母集団推定値)

Emax : 最大効果、EC50 : Emax の 50%に対応する濃度、E0 : プラセボ効果、BNHS : Norwood-Hamilton 分類のベースライン値、

Cluster 1 ; クラスタ分類 1 (ヒスパニック系の国)、Cluster 2 ; クラスタ分類 2 (非ヒスパニック系の国)、BTAHC : ベースライン時の毛髪数

Data source: ARI114263 試験 Population PK 報告書 (2012N139699_00) In-text Table 15

表 2.7.2.5-8 男性の男性型脱毛症患者にデュタステリドを反復経口投与した時の
血清中デュタステリド濃度と毛髪数の母集団 PK/PD パラメータに有意な影響を与える共変量の要約

PK/PD パラメーター	有意な共変量	効果		
Emax	Norwood-Hamilton 分類のベースライン値	Norwood-Hamilton 分類のベースライン値が III 又は IV、かつ Cluster 分類 1 の患者の Emax は 134 本 Norwood-Hamilton 分類のベースライン値が V、かつ Cluster 分類 1 の患者の Emax は 192 本		
	Cluster 分類	Cluster 分類 2 の患者は Cluster 分類 1 の患者と比較して Emax が 0.472 倍になる。 クラスター分類 1：ヒスパニック系の国（アルゼンチン、チリ、メキシコ、ペルー） クラスター分類 2：非ヒスパニック系の国（日本、フィリピン、台湾、タイ、ロシア）		
		Emax（本）	Cluster 分類 1	Cluster 分類 2
		Norwood-Hamilton 分類 III 又は IV	134	63
		Norwood-Hamilton 分類 V	192	91
E0	ベースライン時の毛髪数（BTAHC）	$E0 = -7.96 + (BTAHC - 760) \times (-0.0705)$ ベースライン時の毛髪数が 760 本（中央値）の場合、48 週時の毛髪数は平均 8 本減少し、 1110 本（95 パーセンタイル値）の場合、33 本減少した。		

Emax：最大効果、E0：プラセボ効果
Data source: ARI114263 試験 Population PK 報告書（2012N139699_00）In-text Table 15

2.7.3 及び 2.7.4 の略号等一覧

略号（略称）	定義・省略されていない名称
5AR	5α還元酵素
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析法
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	体格指数
BPH	前立腺肥大症
CCSI	企業中核安全性情報
CI	信頼区間
C-SSRS	コロンビア自殺評価ケース
CYP	チトクローム
DHT	ジヒドロテストステロン
DLQI	皮膚疾患の QOL 評価
GSK	グラクソ・スミスクライン株式会社
HGI	Hair Growth Index
HGSS	Hair Growth Satisfaction Scale
INR	国際標準比
IPAQ	治験責任医師による写真評価
ITT	Intent-to-Treat
LLQ	定量下限
MedDRA	国際医薬用語集
MIDAS	Medical Indications, Diseases, and Surgeries
PAS SFI	性機能に関する簡易調査
PP	Per-Protocol
PSA	前立腺特異抗原
PSRAEs	自殺に関連した有害事象
SD	標準偏差
SE	標準誤差
TFUQ	対象事象の追跡調査表

2.7.3. 臨床的有効性

2.7.3.1. 背景及び概観

2.7.3.1.1. 臨床開発プログラム

デュタステリドの男性の男性型脱毛症患者に対する有効性は、海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）、国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）及び国内長期投与試験（ARI114264 試験）の 3 試験の成績に基づき評価した（評価資料）。

米国で実施された ARIA2004 試験では、プラセボを対照としデュタステリド 4 用量（0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg）及びフィナステリド（5 mg）を 24 週間投与した時の用量反応性を検討した。

ARI114263 試験は日本を含むアジア、南米及びロシアの計 9 カ国で実施された国際共同試験であり、男性の男性型脱毛症に対するデュタステリドの有効性根拠データを得るための主要な試験であった。24 週間投与時のデュタステリド 3 用量（0.02 mg、0.1 mg 及び 0.5 mg）の用量反応性を検討するとともに、デュタステリドのプラセボに対する優越性の検証、更にフィナステリド（1 mg）に対する非劣性の検証を行った。なお、ARI114263 試験では、組み入れられた日本人部分集団においてデュタステリドの用量反応性及びプラセボに対する優越性の検討も行うこととし、デュタステリドのプラセボに対する優越性を統計学的に示せる例数として日本人被験者の目標被験者数を設定した（2.5.1.6）。本申請資料概要では、ARI114263 試験の全被験者集団の成績に加え、日本人部分集団〔日本で組み入れられた日本人（人種）の被験者〕の成績も併せて記載する。

ARI114264 試験は日本で実施された長期投与試験であり、ARI114263 試験で有効性と安全性が示され臨床用量の上限と想定されたデュタステリド 0.5 mg を 52 週間投与した時の安全性及び忍容性を確認することを主要な目的として実施し、有効性評価は副次目的として検討した。

これらの評価資料とした 3 試験の有効性評価にあたっては、各試験の試験デザインが異なるため併合解析は実施せず、本申請資料概要には個々の試験成績を示す。

なお、その他に韓国で実施された男性の男性型脱毛症患者を対象とした第 III 相試験（ALO106377 試験）を有効性の参考とした。

以上の有効性の評価及び参考に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 有効性の評価及び参考に用いた臨床試験一覧表

試験番号 (相)	実施国 実施期間	試験デザイン	対象患者	投与方法 (被験薬、投与方法、投与経路、 投与期間)	被験者数 (ITT 解析対象集団)	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
評価資料						
ARIA2004 (第 II 相)	米国 1997 年 12 月 ～2000 年 2 月	無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者	Dutasteride 0.05, 0.1, 0.5, 2.5 mg、 Finasteride 5 mg 又は Placebo ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (24 週間) 投与	Dutasteride 0.05 mg 群 : 65 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 66 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 61 例 Dutasteride 2.5 mg 群 : 64 例 Finasteride 5 mg 群 : 64 例 Placebo 群 : 58 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
ARI114263 (第 II/III 相)	日本 メキシコ フィリピン ロシア 台湾 アルゼンチン タイ ペルー チリ 2010 年 10 月 ～2012 年 2 月	無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.02, 0.1, 0.5 mg、 Finasteride 1 mg 又は Placebo ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (24 週間) 投与	< 全被験者集団 > Dutasteride 0.02 mg 群 : 185 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 188 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 184 例 Finasteride 1 mg 群 : 179 例 Placebo 群 : 181 例 < 日本人部分集団 > Dutasteride 0.02 mg 群 : 40 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 40 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 40 例 Finasteride 1 mg 群 : 40 例 Placebo 群 : 40 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
ARI114264 (第 III 相)	日本 2013 年 4 月 ～2014 年 11 月	非盲検	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.5 mg ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 52 週間投与	Dutasteride 0.5 mg : 120 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.2]
参考資料						
ALO106377 (第 III 相)	韓国 2006 年 12 月 ～2008 年 1 月	無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.5 mg 又は Placebo ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (25 週間) 投与	Dutasteride 0.5 mg 群 : 73 例 Placebo 群 : 75 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]

2.7.3.1.2. 対象患者

男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類を図 2.7.3.1-1 に示す。

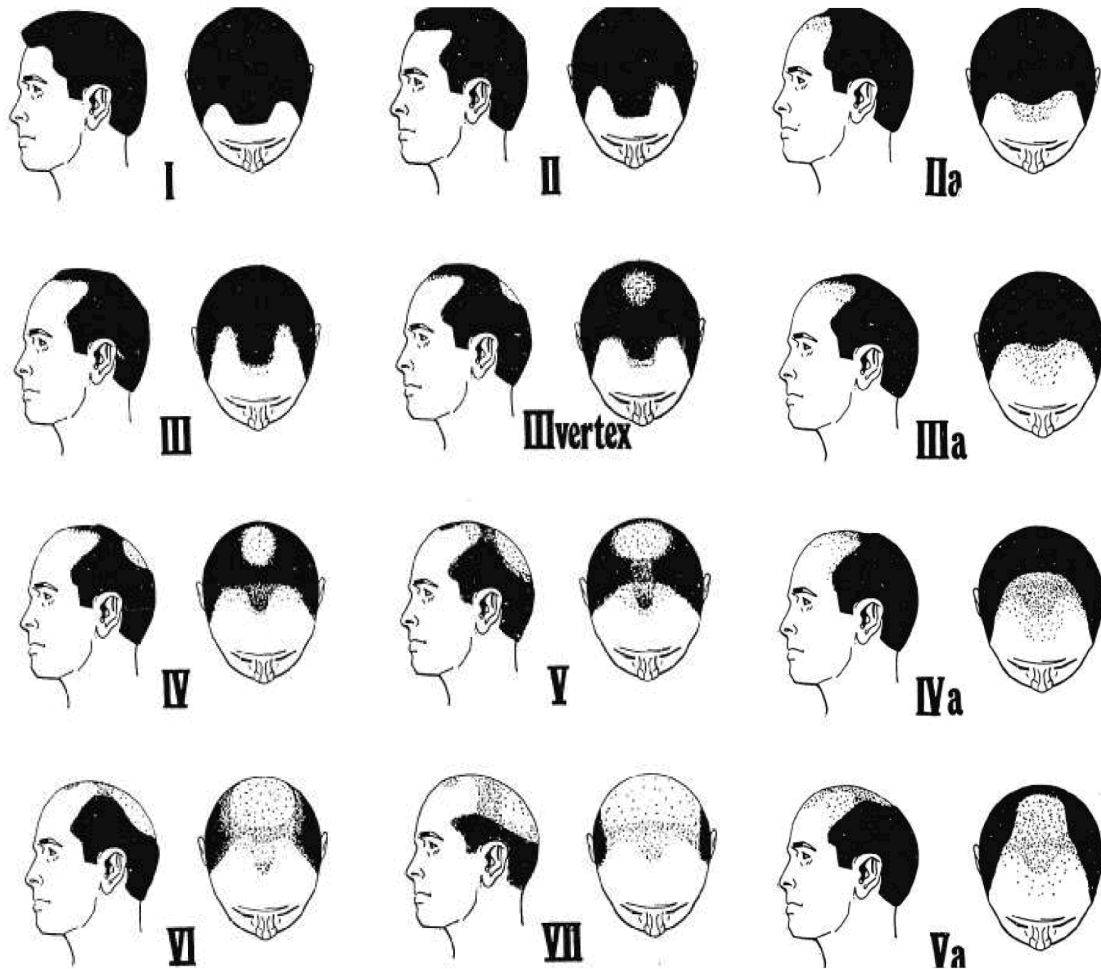


図 2.7.3.1-1 男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類

Data source: [Norwood, 1975]

ARIA2004 試験、ARI114263 試験、ARI114264 試験及び ALO106377 試験の 4 試験ともに、同様の年齢層及び Norwood-Hamilton 分類の男性型脱毛症患者（男性）を試験対象として設定した（表 2.7.3.1-2）。

いずれの試験も主要評価項目は頭頂部の毛髪数のベースラインからの変化量であり（安全性評価を主要目的とした ARI114264 試験では副次評価項目）、頭頂部に脱毛部分がある Norwood-Hamilton 分類の III vertex (IIIv) 型、IV 型又は V 型を対象とした。IV anterior (IVa) 型又は Va 型（前額部のみ脱毛）の患者は、ARI114263 試験、ARI114264 試験及び ALO106377 試験では除外し、ARIA2004 試験では除外しなかった。なお、治療によるベネフィットが期待できないような重度の脱毛症患者（VI 型又は VII 型）、及び治療の効果の判定が難しい軽度の脱毛症患者（II 型）は除外した。

表 2.7.3.1-2 対象患者

	ARIA2004	ARI114263	ARI114264	ALO106377
Norwood-Hamilton 分類	IIIv、IV 又は V	IIIv、IV 又は V (IVa 及び Va を除く)		
年齢	21～45 歳	20～50 歳		18～49 歳

2.7.3.1.3. 試験デザイン

2.7.3.1.3.1. ARIA2004 試験 (評価)

海外第 II 相試験 (ARIA2004 試験) は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリドの 0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg、並びにフィナステリド 5 mg を 24 週間投与した際の用量反応性を検討するランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較 (6 群)、プラセボ対照試験であった。

約 270 例 (1 群あたり約 45 例) の投与完了例を得るために、約 360 例 (1 群あたり約 60 例) の被験者をプラセボ群、デュタステリドの各群又はフィナステリド 5 mg 群のいずれかにランダムに割り付けた。割り付けられた治験薬を 1 日 1 回、24 週間経口投与した。なお、治験薬はデュタステリド製剤がソフトゼラチンカプセル、フィナステリド製剤が市販の錠剤を封入したハードゼラチンカプセルで両製剤の剤形が異なることから、試験の盲検性を維持するためにダブルダミー法を採択した。デュタステリド及びフィナステリドと識別不能なプラセボも供給し、被験者はソフトゼラチンカプセル (デュタステリド又はプラセボ) 及びハードゼラチンカプセル (フィナステリド又はプラセボ) の 2 カプセルを 1 回あたり服用した。

試験期間は、スクリーニング期 (3～21 日間)、治験薬投与期 (24 週間)、後観察期 (12 週間) から成り、更に最終投与後、ジヒドロテストステロン (DHT) 濃度がベースラインの 25%以内に返るまで被験者を追跡した (図 2.7.3.1-2)。

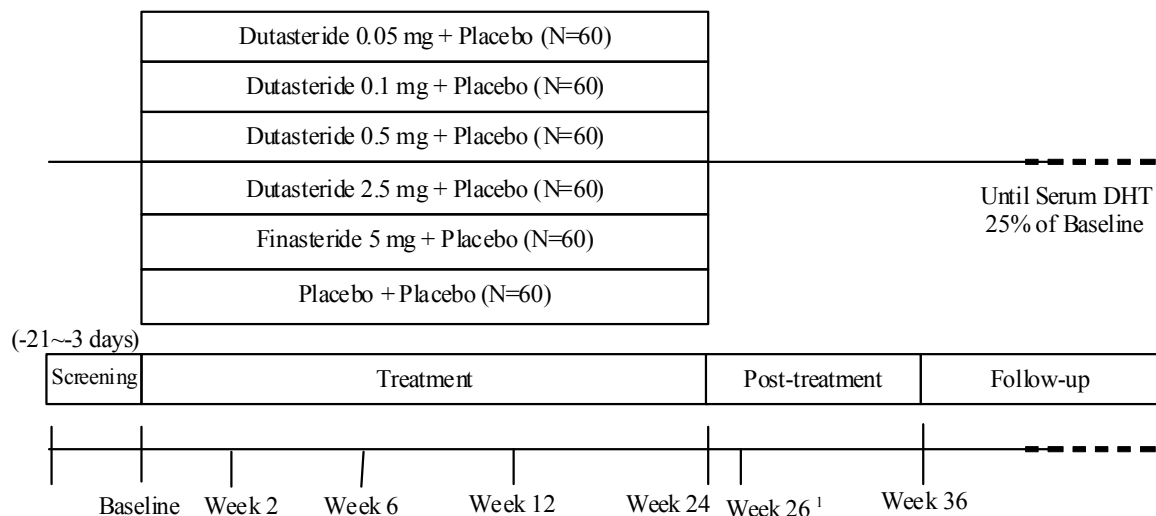


図 2.7.3.1-2 試験デザイン (ARIA2004 試験)

2.7.3.1.3.2. ARI114263 試験（評価）

国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリドの 0.02 mg、0.1 mg 及び 0.5 mg の用量反応性を検討するとともに、デュタステリドのプラセボに対する優越性及びフィナステリドに対する非劣性を検証することを目的とした、多施設国際共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬及びプラセボ対照、並行群間比較試験であった。

715 例（1 群あたり 143 例）の完了例（治験薬投与及び後観察を完了）を得るために、約 900 例（1 群あたり約 180 例）の被験者をプラセボ群、デュタステリドの各群又はフィナステリド 1 mg 群のいずれかにランダムに割り付けた。割り付けられた治験薬を 1 日 1 回、24 週間経口投与した。なお、治験薬はデュタステリド製剤がソフトゼラチンカプセル、フィナステリド製剤が市販の錠剤を封入したハードゼラチンカプセルで両製剤の剤形が異なることから、試験の盲検性を維持するためにダブルダミー法を採択した。デュタステリド及びフィナステリドと識別不能なプラセボも供給し、被験者はソフトゼラチンカプセル（デュタステリド又はプラセボ）及びハードゼラチンカプセル（フィナステリド又はプラセボ）の 2 カプセルを 1 回あたり服用した。

試験期間は、スクリーニング期（最大 3 週間）、治験薬投与期（24 週間）及び後観察期（2 週間）から構成された（図 2.7.3.1-3）。

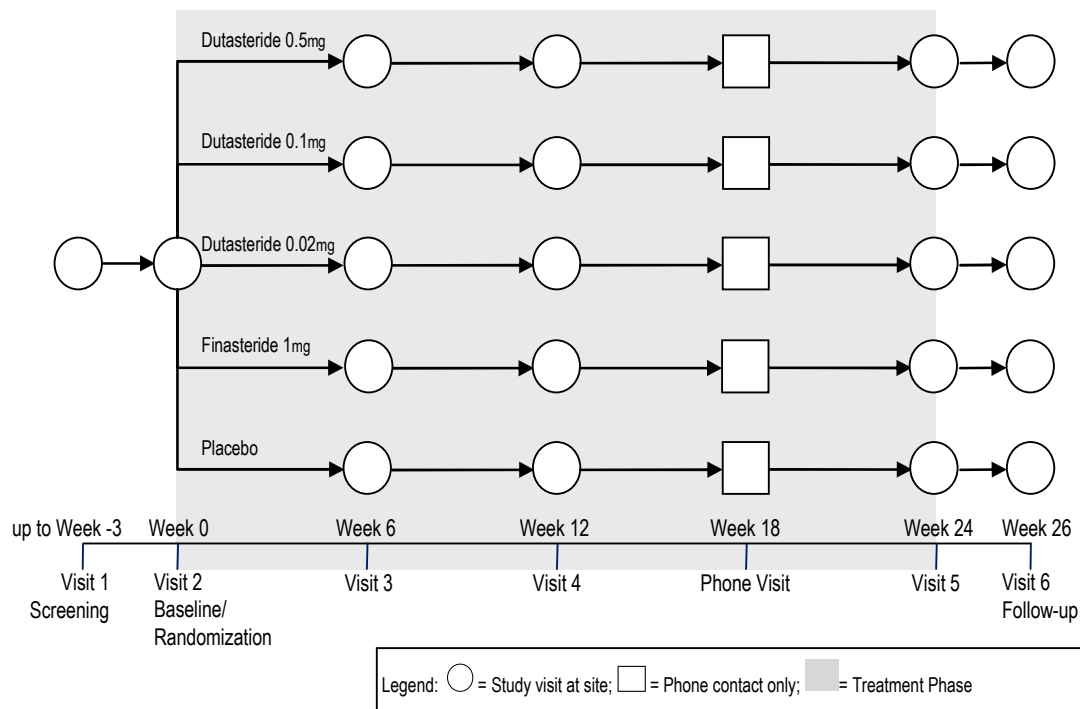


図 2.7.3.1-3 試験デザイン（ARI114263 試験）

2.7.3.1.3.3. ARI114264 試験（評価）

国内長期投与試験（ARI114264 試験）は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した際の安全性及び忍容性の検討を主要目的、有効性の検討を副次目的とした、多施設共同、非盲検試験であった。

100 例の投与完了例を得るために 120 例の被験者を登録し、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回、52 週間経口投与した。

試験期間は、スクリーニング期（3 週間）及び治験薬投与期間（52 週間）から構成された（図 2.7.3.1-4）。

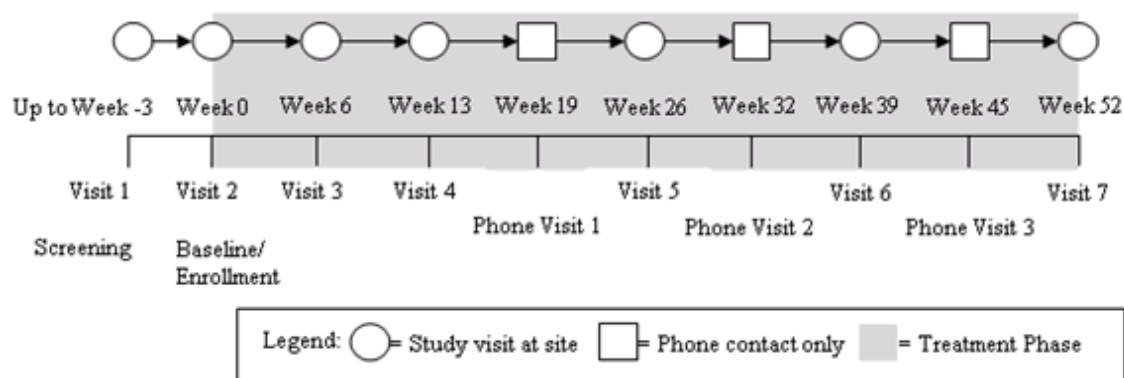


図 2.7.3.1-4 試験デザイン（ARI114264 試験）

2.7.3.1.3.4. ALO106377 試験（参考）

参考資料である韓国で実施された第 III 相試験（ALO106377 試験）は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回、6 ヶ月（25 週）間投与した際の有効性及び安全性を評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

計 120 例（1 群あたり 60 例）の完了例を得るために、計 150 例（1 群あたり 75 例）の被験者をプラセボ群、デュタステリド 0.5 mg 群のいずれかにランダムに割り付けた。割り付けられた治験薬を 1 日 1 回、6 ヶ月（25 週）間経口投与した。本試験は実薬対照群を設けていないためダブルダミー法は用いておらず、デュタステリド 0.5 mg のソフトゼラチンカプセルのプラセボを用いた。

試験期間は、スクリーニング期（14 日間）、治験薬投与期間（6 ヶ月）及び後観察期間（4 ヶ月間）から構成された（図 2.7.3.1-5）。

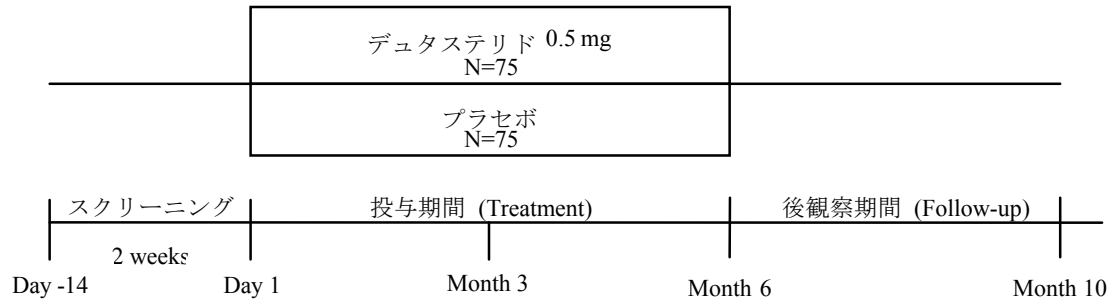


図 2.7.3.1-5 試験デザイン (ALO106377 試験)

2.7.3.1.4. 評価方法

各試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-3 に示す。

表 2.7.3.1-3 主な有効性評価項目

評価項目	指標		評価 時期	評価資料			参考資料		
				ARIA2004	ARII14263	ARII14264	ALO106377		
発毛	毛髪数（Hair Count） ベースラインからの変化量	頭頂部の 直径 2.54 cm 円内	12 週	●	○	-	-		
			24 週 ²	●	●	○	-		
			36 週 ³	●	-	-	-		
			52 週	-	-	○	-		
		頭頂部の 直径 1.13 cm 円内	12 週 ¹	△	○	-	○		
			24 週 ²	△	○	-	●		
			36 週 ³	△	-	-	-		
育毛	毛髪の太さ（Hair Width） ベースラインからの変化量	頭頂部の 直径 2.54 cm 円内	12 週	-	○	-	-		
			24 週 ²	-	○	○	-		
			52 週	-	-	○	-		
		頭頂部の 直径 1.13 cm 円内	12 週	-	○	-	-		
			24 週	-	○	-	-		
	硬毛数（Terminal Hair Count） ベースラインからの変化量	頭頂部の 直径 2.54 cm 円内	12 週	-	○	-	-		
			24 週 ²	-	○	○	-		
			52 週	-	-	○	-		
		頭頂部の 直径 1.13 cm 円内	12 週	-	○	-	-		
			24 週	-	○	-	-		
外部 専門家委員会 による評価	写真評価による 発毛の変化	頭頂部全体	12 週 ¹	○	-	-	○		
			24 週 ²	○	○	○	○		
			36 週 ³	○	-	-	-		
			52 週	-	-	○	-		
		前頭部全体	12 週	○	-	-	-		
			24 週 ²	○	○	○	-		
			36 週 ³	○	-	-	-		
			52 週	-	-	○	-		
		治験責任医師 による評価	写真評価による 発毛の変化 （Investigator Photographic Assessment Questionnaire ； IPAQ）	頭頂部全体	12 週 ¹	○	○	-	○
					24 週 ²	○	○	-	○
36 週 ³	○				-	-	-		
前頭部全体	12 週 ³			○	○	-	-		
	24 週			○	○	-	-		
	36 週 ³			○	-	-	-		
男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化			12 週	-	○	-	-		
			24 週 ²	○	○	○	-		
			52 週	-	-	○	-		
被験者 による評価	Hair Growth Index （HGI）		12 週 ¹	-	○	-	○		
			24 週 ²	-	○	-	○		
	Hair Growth Satisfaction Scale （HGSS）		12 週	-	○	-	-		
			24 週	-	○	-	-		
	発毛に関する概括評価			○	-	-	-		
	皮膚疾患の QOL 評価 （Dermatology Life Quality Index; DLQI）			-	-	○	-		
その他の評価	薬物動態	血清中デュタステリド濃度	○	○	-	-			
	薬力学	血清中 DHT・テストステロン濃度	○	○	○	○ ⁴			
		頭皮中 DHT・テストステロン濃度	○	-	-	-			
		頭皮の組織病理学的評価	○	-	-	-			

●：主要評価項目、○：副次評価項目、△：探索的評価項目

- ALO106377 試験では 3 ヶ月（13 週）で評価した
- ARII14264 試験では 26 週、ALO106377 試験は 6 ヶ月（25 週）で評価した
- ARIA2004 試験でのみ行われた 36 週の評価は「24 週間の最終投与後 12 週」の評価であった
- ALO106377 試験では、安全性評価項目として血清中 DHT 及び血清中テストステロンを評価した

2.7.3.1.4.1. 発毛及び育毛

発毛及び育毛の評価では、頭頂部の大小 2 つの標的面積の円内の毛髪数、毛髪の太さ及び硬毛数を、治験実施医療機関がマクロ撮影法で撮影した写真を用いて中央測定機関で測定した。

マクロ撮影時には事前にプラスチックの透明テンプレートを利用して、頭頂脱毛部の前縁部より直径 2.54 cm の円内（標的面積 5.1 cm²）又は直径 1.13 cm の円内（標的面積 1.0 cm²）の毛髪を刈り上げた。各評価時点において同一の測定部位となるよう、ベースライン時に円の中心点の頭皮に印をつけマーカーとした。これらの手順は、事前にトレーニングを受けた治験責任医師又は指名された者により行われた。

中央測定機関では撮影された写真を用いた測定の他に、撮影設備の準備及び実施医療機関の職員に対する撮影法のトレーニング（毛髪処理及びマーカー）を行った。中央測定機関は、ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験は米国の外部臨床画像／写真提供者である Canfield Scientific Inc.であり、ALO106377 試験のみ Dermatology Department of Inha University であった。

なお、発毛及び育毛の評価における測定範囲の単位は各試験で異なっているため（表 2.7.3.1-4）、本申請資料概要では直径 2.54 cm 円内又は直径 1.13 cm の円内と統一単位で表示している。

表 2.7.3.1-4 各試験の発毛及び育毛の評価における測定範囲の単位

本申請資料概要で使用する単位	試験	各試験で使用した単位
直径 2.54 cm 円内 (面積 5.1 cm ²)	ARIA2004	直径 1 inch の円内
	ARI114263	直径 2.54 cm の円内
	ARI114264	直径 2.54 cm の円内
	ALO106377	—
直径 1.13 cm の円内 (面積 1.0 cm ²)	ARIA2004	直径 0.44 inch の円内
	ARI114263	直径 1.13 cm の円内
	ARI114264	—
	ALO106377	面積 1.0 cm ² の円内

1 inch = 2.54 cm、0.44 inch = 1.13 cm

発毛

全 4 試験において、毛髪数（Hair Count）のベースラインからの変化量を指標として発毛の程度を評価した。毛髪数は直径 30 µm 以上の非軟毛の数（本）を測定した。

有効性評価を主要目的とした ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ALO106377 試験では、いずれも投与 24 週時^{*1}の毛髪数のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。主要評価における標的面積は各試験で異なり、ARIA2004 試験及び ARI114263 試験では頭頂部の直径 2.54 cm 円内、参考資料である ALO106377 試験では頭頂部の直径 1.13 cm 円内であった

^{*1} ALO106377 試験の評価時期は 3 ヶ月時（13 週時）及び 6 ヶ月時（25 週時）であり、本 CTD で他試験と並べて記載するときには、それぞれ 12 週時及び 24 週時の評価時期と合わせて記載した。

(表 2.7.3.1-3)。また、ARIA2004 試験では探索的評価として、ARI114263 試験では副次評価項目として、それぞれ頭頂部の直径 1.13 cm 円内の毛髪数も測定した。安全性評価を主要目的とした ARI114264 試験では、副次評価項目として頭頂部の直径 2.54 cm 円内の毛髪数を測定した。評価時期は、投与開始後 12 週時 (ARIA2004 試験、ARI114263 試験、ALO106377 試験^{*1})、24 週時 (ARIA2004 試験、ARI114263 試験、ALO106377 試験^{*1})、26 週時 (ARI114264 試験)、36 週時 (最終投与後 12 週時) (ARIA2004 試験)、52 週時 (ARI114264 試験) において評価した。

育毛

ARI114263 試験及び ARI114264 試験では、頭頂部の直径 2.54 cm 円内の毛髪の太さ (Hair Width) 及び硬毛数 (Terminal Hair Count) を指標として育毛の程度を評価した。

毛髪の太さは直径 30 µm 以上の非軟毛の太さを測定しその合計とした。また、硬毛数は直径 60 µm 以上の硬毛の数 (本) を測定した (表 2.7.3.1-3)。

2.7.3.1.4.2. 外部専門家委員会 (皮膚科専門医) による写真評価

全 4 試験において、外部専門家委員会により発毛の変化について写真評価を行った。

3 名の皮膚科専門医から成る専門家委員会が、治験実施医療機関で撮影された頭頂部及び前頭部のそれぞれの全体写真を用いて、ベースラインからの発毛の変化を以下の 7 段階で独立して評価した。なお、外部専門家委員会は毛髪数等の中央測定機関が設立・運営しており、ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験は Canfield Scientific Inc.が、ALO106377 試験のみ Dermatology Department of Inha University が設立・運営した。

- 著明減少 (スコア : -3)
- 中等度減少 (スコア : -2)
- 軽度減少 (スコア : -1)
- 不変 (スコア : 0)
- 軽度増加 (スコア : +1)
- 中等度増加 (スコア : +2)
- 著明増加 (スコア : +3)

ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験では頭頂部全体及び前頭部全体を評価し、ALO106377 試験では頭頂部全体のみ評価した。評価時期は、投与開始後 12 週時 (ARIA2004 試験、ALO106377 試験^{*1})、24 週時 (ARIA2004 試験、ARI114263 試験、ALO106377 試験^{*1})、26 週時 (ARI114264 試験)、36 週時 (最終投与後 12 週) (ARIA2004 試験)、52 週時 (ARI114264 試験) とした (表 2.7.3.1-3)。

2.7.3.1.4.3. 治験責任医師による評価

全 4 試験において、Investigator Photographic Assessment Questionnaire (IPAQ) 又は男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の評価指標を用いて、治験責任医師による発毛の評価を実施した。

治験責任医師による写真評価 (Investigator Photographic Assessment Questionnaire ; IPAQ)

ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ALO106377 試験では、治験責任医師又は指名された者が、頭頂部及び前頭部のそれぞれの全体写真を用いて、ベースラインからの発毛の変化を以下の 7 段階で評価した。

- 著明減少 (スコア : -3)
- 中等度減少 (スコア : -2)
- 軽度減少 (スコア : -1)
- 不変 (スコア : 0)
- 軽度増加 (スコア : +1)
- 中等度増加 (スコア : +2)
- 著明増加 (スコア : +3)

ARIA2004 試験及び ARI114263 試験では頭頂部全体及び前頭部全体を評価し、ALO106377 試験では頭頂部全体のみ評価した。評価時期は、投与開始後 12 週時 (全 3 試験^{*1})、24 週時 (全 3 試験^{*1})、36 週時 (最終投与後 12 週) (ARIA2004 試験) とした (表 2.7.3.1-3)。

男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化

ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験では、治験責任医師又は指名された者が被験者を直接目視検査して、男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類のベースラインからの変化を評価した。

評価時期は、投与開始後 12 週時 (ARI114263 試験)、24 週時 (ARIA2004 試験、ARI114263 試験)、26 週時 (ARI114264 試験)、52 週時 (ARI114264 試験) とした (表 2.7.3.1-3)。

2.7.3.1.4.4. 被験者による自己評価

ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ALO106377 試験において、発毛の変化、脱毛及び全体的な外観の変化に対する被験者による評価を行った。また、ARI114264 試験では、皮膚疾患の QOL 評価 (DLQI) を用い、皮膚の状態 (脱毛症) による QOL を評価した。

Hair Growth Index (HGI)

ARI114263 試験及び ALO106377 試験では、GSK で規定した質問票 Hair Growth Index (HGI) を用いて、被験者自身が発毛の変化を評価した。被験者は 12 週時及び 24 週時^{*1}に

において、撮影された全体写真（頭頂部及び前頭部）をスクリーニング時に撮影したものと比較しながら以下の3つの質問（ALO106377試験では4つの質問）にそれぞれ7段階評価で被験者自身が実感する発毛の変化を回答した。

スコア						
-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
1. 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は、						
かなり減った	ある程度減った	少し減った	変わらない	少し増えた	ある程度増えた	かなり増えた
2. 治療を開始して以来、現在髪の毛に覆われている部分は、						
かなり減った	ある程度減った	少し減った	変わらない	少し増えた	ある程度増えた	かなり増えた
3. 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）は、						
ずっと悪くなった	やや悪くなった	わずかに悪くなった	変わらない	わずかに良くなった	やや良くなった	ずっと良くなった
4. 治療を始めてから、頭の髪が薄くなった部分の毛髪量が ¹						
かなり少なくなった	少なくなった	やや少なくなった	変わらない	やや増えた	増えた	かなり増えた

1. 質問4は ALO106377試験でのみ設定

Hair Growth Satisfaction Scale (HGSS)

ARI114263試験では、GSKで規定した質問票 Hair Growth Satisfaction Scale (HGSS)を用いて、被験者自身が発毛に対する満足度を評価した。被験者は、12週時及び24週時において、以下の5つの質問にそれぞれ以下の7段階評価で回答した。

以下についての満足度を示してください	回答（スコア）
1. 髪の毛の全体的な外観（濃さ、質、量）	非常に不満足 (-3) 不満足 (-2) やや不満足 (-1) どちらとも言えない (0) やや満足 (+1) 満足 (+2) 非常に満足 (+3)
2. 頭の髪の毛の薄い部分の外観	
3. 頭の髪の毛の薄い部分に見える頭皮の量	
4. 頭の髪の毛の薄い部分の髪の毛の量	
5. 頭の髪の毛の薄い部分の発毛状況	

発毛に関する概括評価

ARIA2004試験では、被験者は治療前と比べた発毛の変化に関する6項目の質問（頭頂部の脱毛、頭頂全体の脱毛、両側頭部の後退、抜け毛、髪質、発毛の満足度）にそれぞれ3段階（改善、不変、悪化）で回答した。

皮膚疾患の QOL 評価 (DLQI)

ARI114264試験では、皮膚疾患の QOL 評価 (Dermatology Life Quality Index : DLQI) を用い、皮膚の状態 (脱毛症) による QOL を評価した。DLQI は6つの領域 (症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係、治療) に関する以下の10項目からなる質問で構成され、被験者はそれぞれ4段階評価 (全くない、少し、かなり、非常に) で回答し、合計スコアが高得点ほど、より重い機能的な障害を示した。

DLQI 質問項目	
症状・感情	
1	ここ 1 週間、皮膚のかゆみや痛み（ひりひり、びりびり、ずきずきするような）を感じましたか
2	ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、恥ずかしく思ったり、まわりの人の目が気になったりすることがありましたか
日常活動	
3	ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、買い物や家事、家の仕事をするのに支障がありましたか
4	ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、服装に影響がありましたか
レジャー	
5	ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、人付き合いや自由時間の過ごし方に影響がありましたか
6	ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、スポーツをするのに支障がありましたか
仕事・学校	
7	ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強がまったくできないことがありましたか （“はい” 又は “いいえ” で回答） “いいえ” と答えた方のみにおうかがいします。ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強の効率が落ちるようなことがありましたか
人間関係	
8	ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、夫（あるいは妻）、恋人、親しい友人、身内や親戚の人たちとの関係がうまくいかないことがありましたか
9	ここ 1 週間、皮膚の状態のせいで、性生活に支障がありましたか
治療	
10	ここ 1 週間、皮膚の治療や手入れのために、たとえば家が散らかったり、治療や手入れに時間がかかりすぎるなどの問題がありましたか

DLQI スコア					
回答	この質問は私に あてはまらない	全くない	少し	かなり	非常に
スコア	0	0	1	2	3

DLQI 合計スコア	Meaning
0-1	No effect at all on patient's life
2-5	Small effect on patient's life
6-10	Moderate effect on patient's life
11-20	Very large effect on patient's life
21-30	Extremely large effect on patient's life

2.7.3.1.4.5. その他の評価項目

薬物動態

ARIA2004 試験では、投与 6 週時、12 週時、24 週時及び 36 週時（最終投与後 12 週）に血液検体を採取し、血清中デュタステリドのトラフ濃度を測定した。ARI114263 試験では、投与 12 週時、24 週時及び 26 週時（最終投与後 2 週時）時に血液検体を採取し、血清中デュタステリド濃度を評価した。また、同じ血液検体から、血清中デュタステリド濃度が定量下限（LLQ）未満になるまでの推定時間も求めた。ARI114264 試験及び ALO106377 試験では薬物動態の評価は実施しなかった。薬物動態の評価の概要については、2.7.2 に記載する。

薬力学

ARIA2004 試験では、投与 6 週時、12 週時、24 週時及び 36 週時（最終投与後 12 週）に血液検体を採取し、血清中及び頭皮中の DHT 濃度及びテストステロン濃度を評価した。また、ARI114263 試験では、投与 12 週時、24 週時及び 26 週時（最終投与後 2 週時）に血液検体を採取し、血清中 DHT 濃度を評価した。ALO106377 試験では DHT 及びテストステロンは安全性評価の 1 つとした。薬力学の評価の概要については、2.7.2 に記載する。

薬物動態／薬力学

ARIA2004 試験では、薬物動態／薬力学解析として、血清中 DHT 濃度と血清中デュタステリド濃度の関係、及び頭皮中 DHT 濃度と血清中デュタステリド濃度の関係を検討した。更に、有効性の主要な評価項目である毛髪数のベースラインからの変化量と血清中デュタステリド濃度、並びに血清中 DHT 濃度及び頭皮中 DHT 濃度のベースラインからの変化率と血清中デュタステリド濃度の関係についても検討した。薬物動態／薬力学解析の概要については、2.7.2 に記載する。

2.7.3.1.5. 解析方法

全 4 試験において、有効性の主要な解析対象集団は Intent to Treat (ITT) とした。各試験で ITT 解析対象集団の定義は異なり、表 2.7.3.1-5 に示すとおりである。

表 2.7.3.1-5 ITT 解析対象集団の定義

試験	ITT 解析対象集団の定義
ARIA2004	治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者
ARI114263	治験薬の投与の有無に関わらず、ランダム化された被験者
ARI114264	治験薬の投与の有無に関わらず、試験に組み入れられた被験者
ALO106377	ランダム化され治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者のうち、評価が 1 時点以上ある被験者

なお、いずれの試験でも治験実施計画書に適合した集団である Per Protocol (PP) 解析対象集団 (ITT 解析対象集団から治験実施計画書の重要な逸脱に該当した被験者を除く) についても設定したが、評価資料とした ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験では、その例数が ITT の 80%以上であった場合は実施しないと規定された (ARIA2004 試験では、重要な逸脱に該当した被験者の割合が 20%未満であった場合と規定)。ただし、ARI114263 試験の主要評価項目の非劣性解析では PP は例数に関わらず実施することとした。

欠測データの処理については、Last Observation Carried Forward (LOCF) 解析及び Observed Case (OC) 解析を行い、LOCF を主要な解析とした。

各試験では、主要評価項目とした毛髪数のベースラインからの変化量、毛髪の太さのベースラインからの変化量、硬毛数の変化量について、事前に規定した有意水準を用いて投与群間の比較を行った。また、外部専門家委員会（皮膚科専門医）による写真評価、治験責任医師による写真評価及び被験者による自己評価についてはスコア化し、事前に規定した有意水準を用いて投与群間の比較を行うとともに、評価結果の被験者分布を示した。

各試験で事前に規定した有意水準を以下に記載する。

ARIA2004 試験

ARIA2004 試験では、プラセボと実薬投与 5 群（デュタステリド 0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg、2.5 mg 及びフィナステリド 5 mg）との間の対比較を行い、有意水準を両側 0.05 とした。なお、治療群の多重比較の問題に対処するため、用量により仮説を階層構造にして閉検定手順に基づく多重比較を行った。

ARI114263 試験

ARI114263 試験では、目標症例数を 900 例（各群約 180 例）とした。ランダム化後の脱落率を 20%と想定し完了例を 715 例とすると、主要評価項目である 24 週時の毛髪数（頭頂部直径 2.54 cm 円内）のベースラインからの変化量（LOCF）に対し、非劣性マージンを 35 本、共通の標準偏差を 80 本と仮定した場合に、片側有意水準 0.00835 において検出力約 90%で非劣性を示すことができる症例数であった。この症例数は、主要評価項目に対する優越性を、両側有意水準 0.0167 で 100 本の毛髪数の差に関して検出力 99%超で示すことができる症例数であった。

Parallel gatekeeper strategy に基づき、全体の有意水準が 0.0501 を超えないよう治療群の多重比較の調整を行い、デュタステリドの 3 用量（0.02 mg、0.1 mg、0.5 mg）を別々に検証した。従って、優越性の検定の有意水準を両側 0.0167、非劣性の検定の有意水準を片側 0.00835 とした。最初に、デュタステリドの各用量をプラセボと比較して優越性を検証し、デュタステリドのプラセボに対する優越性が検証された場合、デュタステリドのフィナステリド（1 mg）に対する非劣性を検証した。フィナステリドに対する非劣性が検証された場合、デュタステリドのフィナステリドに対する優越性を検証した。

なお、ARI114263 試験では組み入れられた日本人集団においてデュタステリドの用量反応性及びプラセボに対する優越性の検討も行うため、デュタステリドのプラセボに対する優越性を検討できる例数として日本人被験者の目標症例数を 200 例（各群 40 例）と設定した

（2.5.1.6）。脱落例を考慮して完了例を 1 群 32 例とすると、多重性を考慮した両側有意水準を 0.0167、デュタステリドのプラセボに対する差を 100 本（標準偏差 80）とすると、検出力約 90%以上でデュタステリド各群のプラセボ群に対する優越性を統計学的に示すことができる症例数であった。

ARI114264 試験

ARI114264 試験で設定した投与群はデュタステリド 0.5 mg 群のみである。各評価項目について、点推定値と 95%信頼区間を算出した。

ALO106377 試験

ALO106377 試験では、有意水準を両側 0.05 としてプラセボとデュタステリド 0.5 mg の対比較を行った。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1. ARIA2004 試験（評価）

被験者計 416 例がランダム化され（プラセボ群 64 例、デュタステリド 0.05 mg 群 71 例、0.1 mg 群 72 例、0.5 mg 群 68 例、2.5 mg 群 71 例、フィナステリド 5 mg 群 70 例）、全例が治験薬の投与を受けた。なお、本試験の総括報告書作成後、本試験に参加した治験責任医師 1 名が米国食品医薬品局（FDA）の Debarment List に掲載された。当該医師（Investigator number : 49919）においては 416 例中 38 例（9%）の被験者が組み入れられ、プラセボ群、デュタステリド 0.05 mg、0.1 mg 群、フィナステリド 5 mg 群に各 6 例、デュタステリド 0.5 mg、2.5 mg 群に各 7 例が組み入れられた。当該被験者 38 例を除外して再解析した結果、有効性及び安全性共に結論への影響は認められなかった（ARIA2004 試験総括報告書補遺）。本申請資料概要では、当該被験者 38 例を除外した集団における結果を示す。

当該被験者 38 例を除くと、ランダム化された被験者は計 378 例（プラセボ群 58 例、デュタステリド 0.05 mg 群 65 例、0.1 mg 群 66 例、0.5 mg 群 61 例、2.5 mg 群 64 例、フィナステリド 5 mg 群 64 例）であり、再解析の ITT 解析対象集団とされた。378 例のうち 339 例が 24 週間の投与期を完了し、308 例がその後に続く 12 週間の後観察期も完了した。

主要評価項目とした 12 週時、24 週時及び 36 週時（最終投与後 12 週時）の毛髪数（頭頂部の直径 2.54 cm 円内）は、デュタステリド群では用量依存的なベースラインからの増加が認められた。デュタステリドの 0.05 mg 群を除いた 0.1 mg 以上の群では、12 週及び 24 週時ともに毛髪数のベースラインからの増加量はプラセボ群に比べ統計学的に有意であり（各群 $p < 0.001$ ）、36 週時（最終投与後 12 週目）まで維持された（ $p = 0.003$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ ）。デュタステリド 0.05 mg 群では、24 週時のみプラセボとの有意差がみられた（ $p = 0.001$ ）。フィナステリド 5 mg 群でも、12 週及び 24 週時ともに毛髪数のベースラインからの増加量はプラセボ群に比べ統計学的に有意であったが（ $p < 0.001$ ）、増加量はデュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg 群を上回らなかった。副次評価項目とした外部専門家委員会による写真評価、治験責任医師による写真評価及び被験者による自己評価でも、主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。

以上のとおり、デュタステリド 0.05 mg～2.5 mg の用量反応性が示され、デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg 群では、投与 12 週時より発毛効果を始めとする有効性が認められた。デュタステリド群では、プラセボ群と比べて統計学的に有意な発毛効果が認められ、デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg 群での発毛効果は、フィナステリド 5 mg 群と比べて高かった。また、デュタステリドは良好な忍容性を示し、安全性プロファイルはフィナステリドと類似しており、5 α 還元酵素（5AR）阻害薬の既知のプロファイルと一致した。治験薬との因果関係ありの有害事象、中止に至った有害事象の発現頻度に、デュタステリドの全群及びフィナステリド群と、プラセボ群で違いは認められなかった。臨床上問題となる新たな安全性所見は認められなかった。

2.7.3.2.2. ARI114263 試験（評価）

被験者計 917 例がランダム化された（プラセボ群 181 例、デュタステリド 0.02 mg 群 185 例、0.1 mg 群 188 例、0.5 mg 群 184 例、フィナステリド 1 mg 群 179 例；ITT 解析対象集団）。そのうち、780 例（85%）が 24 週間の投与期を完了し、761 例（83%）がその後続く 2 週間の後観察期も完了した。なお、日本人被験者は計 200 例がランダム化され（各群 40 例；ITT 解析対象集団）、全例が治験薬の投与を受けた。そのうち、182 例（91%）が 24 週間の投与期を完了し、180 例（90%）がその後続く 2 週間の後観察期も完了した。

全被験者集団において、主要評価項目とした 24 週時の毛髪数（頭頂部の直径 2.54 cm 円内）のベースラインからの変化量（調整済平均値）は、プラセボ群で-4.9 本、デュタステリド 0.02 mg 群で 17.1 本、0.1 mg 群で 63.0 本、0.5 mg 群で 89.6 本、フィナステリド 1 mg 群で 56.5 本であり、プラセボ群ではベースラインから減少したのに対し、デュタステリド群では用量依存的にベースラインから増加した。デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg では、プラセボに対する優越性が検証され（各群 $p < 0.001$ ）、フィナステリド 1 mg に対する非劣性が検証された [99.165%CI の下限：-20.1、6.1（非劣性限界-35）]。更に、デュタステリド 0.5 mg では、フィナステリド 1 mg に対する優越性が検証された（ $p = 0.003$ ）。また、日本人部分集団においては、毛髪数のベースラインからの変化量（調整済平均値）は、プラセボ群で-17.3 本、デュタステリド 0.02 mg 群で 0.4 本、0.1 mg 群で 39.4 本、0.5 mg 群で 68.5 本、フィナステリド 1 mg 群で 21.3 本であり、デュタステリドの用量反応性が全被験者集団と同様に示された。日本人部分集団においてもデュタステリドのプラセボに対する優越性を検討した結果、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg のプラセボ群に対する優越性が確認された（ $p = 0.010$ 、 $p < 0.001$ ）。副次評価項目とした育毛の評価、外部専門家委員会による写真評価、治験責任医師による写真評価及び被験者による自己評価でも、主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。

以上のとおり、日本人部分集団で得られたデュタステリド 0.02 mg～0.5 mg の用量反応性、並びに 0.1 mg 及び 0.5 mg の発毛効果を始めとする有効性の結果は、全被験者集団と同様であり一貫性が認められた。また、デュタステリド及びフィナステリドの安全性プロファイルは類似しており、5AR 阻害薬の既知のプロファイルと一致した。臨床上問題となる新たな安全性所見は認められなかった。有害事象、性機能に関連する有害事象に、デュタステリドの投与量増加に伴う用量反応性は認められなかった。

2.7.3.2.3. ARI114264 試験（評価）

被験者計 120 例がデュタステリド 0.5 mg 群に登録され（ITT 解析対象集団）、全例が治験薬の投与を受けた。52 週間の投与を完了した被験者は 110 例（92%）であり、中止例は 10 例（8%）であった。

デュタステリド 0.5 mg を 52 週間投与した結果、毛髪数（頭頂部の直径 2.54 cm 円内）はベースラインから平均 68.1（95% CI：52.5～83.6）本増加した。副次評価項目とした育毛の

評価、外部専門家委員会による写真評価でも、ベースラインからの改善が認められた。また、52週間の長期投与においてもデュタステリド 0.5 mg の安全性プロファイルは他の試験結果と同様であり、臨床上問題となる新たな安全性所見は認められなかった。

2.7.3.2.4. ALO106377 試験（参考）

被験者計 153 例がランダム化され、148 例が治験薬の投与を受けた（プラセボ群 75 例、デュタステリド 0.5 mg 群 73 例；ITT 解析対象集団）。143 例（93.46%）が後観察期を含む試験期間を完了した。中止例は 10 例（6.54%）であったが、そのうち 5 例はベースライン後の有効性評価前に中止したため ITT 解析対象集団から除外された。

デュタステリド 0.5 mg 群では、主要評価項目とした 6 ヶ月（25 週）時の毛髪数（頭頂部の直径 1.13 cm 円内）のベースラインからの変化量において、プラセボ群と比べて統計学的に有意な毛髪数の増加が認められ、プラセボに対する優越性が検証された。副次評価項目とした、外部専門家委員会による写真評価、治験責任医師による写真評価及び被験者による自己評価でも、主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。

以上のとおり、デュタステリド 0.5 mg の発毛効果を始めとする有効性が認められた。また、デュタステリド 0.5 mg の安全性プロファイルはプラセボと同様であった。有害事象の発現頻度は両群で同程度であり、性機能への影響も両群で統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

各試験は試験デザインが異なるため、有効性成績の併合解析は実施しなかった。本項では、全4試験の有効性成績を試験別に提示し、国際共同第II/III相試験（ARI114263試験）においては全被験者集団の成績の他に日本人部分集団の成績についても記載する。また、評価資料とした海外第II相試験（ARIA2004試験）、国際共同第II/III相試験（ARI114263試験）及び国内長期投与試験（ARI114264試験）の3試験については、各試験のプラセボ群、デュタステリド0.1 mg群、0.5 mg群及びフィナステリド1 mg群の主要な有効性結果を横並びで表に示す。

2.7.3.3.1. 試験対象集団

2.7.3.3.1.1. 被験者の内訳

評価資料とした海外第II相試験（ARIA2004試験）、国際共同第II/III相試験（ARI114263試験）、及び国内長期投与試験（ARI114264試験）における、プラセボ群、デュタステリド0.1 mg群、0.5 mg群及びフィナステリド1 mg群の被験者の内訳を表 2.7.3.3-1 に示す。

各試験ともに大部分の被験者が24週間の治験薬投与期及び後観察期を完了した（ARI114264試験では52週間の投与期）。中止した被験者の割合はプラセボ群で13～17%、デュタステリド0.1 mg群で18～23%、0.5 mg群で8～17%、フィナステリド1 mg群で21%であった。

表 2.7.3.3-1 被験者の内訳：評価資料 3 試験のデュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群、プラセボ群、フィナステリド 1 mg 群（ITT）

	Study ARIA2004			Study ARI114263			Study ARI114264	
	Placebo	Dutasteride		Placebo	Dutasteride		Finasteride 1 mg	Dutasteride 0.5 mg
		0.1 mg	0.5 mg		0.1 mg	0.5 mg		
Planned, n	60	60	60	180	180	180	180	120
Randomized, n	58	66	61	181	188	184	179	120
Completed treatment, n (%) ¹	50 (NA)	56 (NA)	56 (NA)	160 (88)	159 (85)	157 (85)	144 (80)	110 (92)
Completed study, n (%) ²	48 (NA)	51 (NA)	55 (NA)	157 (87)	154 (82)	153 (83)	141 (79)	110 (92)
Withdrawn, n (%) ³	10 (17)	15 (23)	6 (10)	24 (13)	34 (18)	31 (17)	38 (21)	10 (8)

NA: Not available
1. Completed treatment period.
2. Completed treatment and follow-up period.
3. Failed to complete treatment and follow-up periods
Data Source: ARIA2004 CSR addendum Table 2, Table 3, ARI114263 CSR Table 6.1, Table 6.4, ARI114264 CSR Table 6.032

2.7.3.3.1.1. ARIA2004 試験（評価）

ARIA2004 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示す。

被験者計 416 例がランダム化され（プラセボ群 64 例、デュタステリド 0.05 mg 群 71 例、0.1 mg 群 72 例、0.5 mg 群 68 例、2.5 mg 群 71 例、フィナステリド 5 mg 群 70 例）、全例が治験薬の投与を受けた。そのうち、治験責任医師（Investigator number : 49919）が組み入れた被験者 38 例を除くと、ランダム化された被験者は計 378 例（プラセボ群 58 例、デュタステリド 0.05 mg 群 65 例、0.1 mg 群 66 例、0.5 mg 群 61 例、2.5 mg 群 64 例、フィナステリド 5 mg 群 64 例）であり、再解析の ITT 解析対象集団とされた（表 2.7.3.3-2）。378 例のうち 339 例が 24 週間の投与期を完了し、308 例がその後に続く 12 週間の後観察期も完了した。中止例は 70 例（19%）であり、中止理由のうち最も多かったのは同意撤回であった。

表 2.7.3.3-2 被験者の内訳：ARIA2004 試験（ITT）

	Placebo	Dutasteride				Finasteride 5 mg	Total
		0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg		
Randomized	58	65	66	61	64	64	378
Completed treatment	50	54	56	56	61	62	339
Completed study	48	46	51	55	49	59	308
Discontinued	10 (17)	19 (29)	15 (23)	6 (10)	15 (23)	5 (8)	70 (19)
Primary Reason for withdrawn							
Adverse Event	3 (5)	0	6 (9)	1 (2)	0	0	10 (3)
Consent withdrawn	5 (9)	10 (15)	4 (6)	3 (5)	6 (9)	1 (2)	29 (8)
Lost to Follow up	2 (3)	4 (6)	4 (6)	1 (2)	3 (5)	2 (3)	16 (4)
Protocol violation	0	3 (5)	1 (2)	1 (2)	6 (9)	2 (3)	13 (3)
Other	0	2 (3)	0	0	0	0	2 (<1)

n (%)

Note: The % values for treatment and study completers and withdrawals are based on the number randomized.

Data Source: ARIA2004 CSR addendum Table2, Table 3

2.7.3.3.1.1.2. ARI114263 試験（評価）

ARI114263 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3-3 に示す。

被験者計 917 例がランダム化された（プラセボ群 181 例、デュタステリド 0.02 mg 群 185 例、0.1 mg 群 188 例、0.5 mg 群 184 例、フィナステリド 1 mg 群 179 例；ITT 解析対象集団）。そのうち、780 例（85%）が 24 週間の投与期を完了し、761 例（83%）がその後に続く 2 週間の後観察期も完了した。中止例は 156 例（17%）であり、中止理由のうち最も多かったのは同意撤回であった。

なお、日本人被験者は計 200 例がランダム化され（各群 40 例；ITT 解析対象集団）、全例が治験薬の投与を受けた。そのうち、182 例（91%）が 24 週間の投与期を完了し、180 例（90%）がその後に続く 2 週間の後観察期も完了した。中止例は 20 例（10%）であり、日本人集団においても被験者内訳は全被験者集団と同様であった。

表 2.7.3.3-3 被験者の内訳 : ARI114263 試験 (ITT)

Overall Subjects	Placebo	Dutasteride			Finasteride 1 mg	Total
		0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg		
Number of Randomized Subjects	181	185	188	184	179	917
Completed 24 Weeks of Treatment	160 (88)	160 (86)	159 (85)	157 (85)	144 (80)	780 (85)
Completed 24 Weeks of Treatment, Plus 2-Week Safety Followup	157 (87)	156 (84)	154 (82)	153 (83)	141 (79)	761 (83)
Prematurely Withdrawn ¹	24 (13)	29 (16)	34 (18)	31 (17)	38 (21)	156 (17)
Primary Reason for Premature Withdrawal ¹						
Adverse Event	5 (21)	0	8 (24)	4 (13)	4 (11)	21 (13)
Protocol Deviation	2 (8)	3 (10)	2 (6)	0	2 (5)	9 (6)
Lost to Followup	4 (17)	13 (45)	11 (32)	10 (32)	10 (26)	48 (31)
Investigator Discretion	4 (17)	4 (14)	4 (12)	3 (10)	5 (13)	20 (13)
Subject Withdrew Consent	9 (38)	9 (31)	9 (26)	14 (45)	17 (45)	58 (37)

Japanese Subjects	Placebo	Dutasteride			Finasteride 1 mg	Total
		0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg		
Number of Randomized Subjects	40	40	40	40	40	200
Completed 24 Weeks of Treatment	38 (95)	37 (93)	37 (93)	35 (88)	35 (88)	182 (91)
Completed 24 Weeks of Treatment, Plus 2-Week Safety Followup	38 (95)	36 (90)	36 (90)	35 (88)	35 (88)	180 (90)
Prematurely Withdrawn ¹	2 (5)	4 (10)	4 (10)	5 (13)	5 (13)	20 (10)
Primary Reason for Premature Withdrawal ¹						
Adverse Event	0	0	1 (25)	2 (40)	1 (20)	4 (20)
Protocol Deviation	0	0	0	0	0	0
Lost to Followup	0	0	0	0	0	0
Investigator Discretion	1 (50)	3 (75)	1 (25)	1 (20)	2 (40)	8 (40)
Subject Withdrew Consent	1 (50)	1 (25)	2 (50)	2 (40)	2 (40)	8 (40)

n (%)

Note: The % values for treatment and study completers and withdrawals are based on the number randomized; the % values for withdrawals are based on the total number withdrawn.

1. Premature withdrawal is defined as failure to complete both the 24-week treatment phase of the study and the 2-week safety followup. One subject is incorrectly counted in the group of subjects whose Primary Reason for Withdrawal was: Lost to Followup; the actual reason was: Subject Withdrew Consent

Data Source: ARI114263 CSR Table 6.1, Table 6.4, ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 6.1, Table 6.4

2.7.3.3.1.1.3. ARI114264 試験 (評価)

ARI114264 試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3-4 に示す。

被験者の計 120 例がデュタステリド 0.5 mg 群に登録され (ITT 解析対象集団)、全例が治験薬の投与を受けた。110 例 (92%) が 52 週間の治験薬投与を完了し、中止例は 10 例 (8%) であった。

表 2.7.3.3-4 被験者の内訳—ARI114264 試験 (ITT)

Number of subjects	Dutasteride 0.5 mg N=120
Enrolled, N	120
Completed 52 Weeks of Treatment, n (%)	110 (92)
Prematurely Withdrawal, n (%)	10 (8)
Primary Reason for Premature Withdrawal Subject Withdrew Consent	10 (100)

Note: The % values for treatment and study completers and withdrawals are based on the number enrolled; the % values for withdrawals are based on the total number withdrawn.

Data source: ARI114264 CSR Table 6.032

2.7.3.3.1.1.4. ALO106377 試験（参考）

ALO106377 試験における被験者の内訳を表 2.7.3.3-5 に示す。

被験者計 153 例がランダム化され、148 例が治験薬の投与を受けた（プラセボ群 75 例、デュタステリド 0.5 mg 群 73 例；ITT 解析対象集団）。143 例（93.46%）が後観察期を含む試験期間を完了した。中止例は 10 例（6.54%）であったが、そのうち 5 例はベースライン後の有効性評価前に中止したため ITT 解析対象集団から除外された。

表 2.7.3.3-5 被験者の内訳：ALO106377 試験（ITT）

	Placebo	Dutasteride 0.5 mg	Total
Randomized, n	77	76	153
Received Study Medication (ITT), n	75	73	148
Completed Study, n (%)	73 (94.81)	70 (92.11)	143 (93.46)
Discontinued, n (%)	4 (5.19)	6 (7.89)	10 (6.54)
Primary reason for discontinuation, n (%)			
Adverse event	1 (1.30)	1 (1.32)	2 (1.31)
Consent withdrawn	1 (1.30)	1 (1.32)	2 (1.31)
Did not meet eligible criteria	1 (1.30)	1 (1.32)	2 (1.31)
Lost to follow up	1 (1.30)	3 (3.95)	4 (2.61)

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 5, In-text Table 7

2.7.3.3.1.2. 解析対象集団

全 4 試験において、有効性の主要な解析及び安全性の解析は ITT 解析対象集団を用いた。解析対象集団の例数を表 2.7.3.3-6 に示す。

ARIA2004 試験では、治験実施計画書からの重要な逸脱に該当した被験者の割合が 6%（24/378 例）で規定した 20%未満を満たしていたため（2.7.3.1.5）、PP 解析対象集団を用いた有効性の解析は実施しなかった。ARI114263 試験及び ARI114264 試験でも、PP 解析対象集団の被験者の割合は規定した ITT の 80%以上を満たしていた。そのため、PP 解析対象集団を用いた解析は、ARI114263 試験では非劣性に関する解析のみ実施し、ARI114264 試験では実施しなかった。

表 2.7.3.3-6 解析対象集団

		投与群	被験者数,N (%)	
			ITT	PP
ARIA2004 試験		Placebo 群	58	—
		Dutasteride0.05 mg 群	65	—
		Dutasteride0.1 mg 群	66	—
		Dutasteride0.5 mg 群	61	—
		Dutasteride2.5 mg 群	64	—
		Finasteride5 mg 群	64	—
		計	378	—
ARI114263 試験	全被験者集団	Placebo 群	181	164 (91)
		Dutasteride0.02 mg 群	185	161 (87)
		Dutasteride0.1 mg 群	188	166 (88)
		Dutasteride0.5 mg 群	184	166 (90)
		Finasteride1 mg 群	179	157 (88)
		計	917	814 (89)
	日本人部分集団	Placebo 群	40	40 (100)
		Dutasteride0.02 mg 群	40	39 (98)
		Dutasteride0.1 mg 群	40	39 (98)
		Dutasteride0.5 mg 群	40	39 (98)
		Finasteride1 mg 群	40	40 (100)
		計	200	197 (99)
ARI114264 試験		Dutasteride0.5 mg 群	120	—
ALO106377 試験		Placebo 群	75	67
		Dutasteride0.5 mg 群	73	64
		計	148	131

Note: The % values for PP population are based on ITT population.

Data Source: ARI114263 CSR Table 6.1, ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 6.1, ARIA2004 CSR addendum Table 3, ARI114264 CSR Table 6.012, ALO106377 CSR In-text Table 7

2.7.3.3.1.3. 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

評価資料とした海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）、国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）、及び国内長期投与試験（ARI114264 試験、26 週時までの中間データ）における、プラセボ群、デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド 1 mg 群の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.3.3-7 に示す。

人種は、各試験間で大きく異なっていた唯一の人口統計学的特性であった。ARIA2004 では被験者の約 90%が白人であった。ARI114263 試験では、被験者の過半数がアジア人（日本人は約 20%）であり、ヒスパニック系／ラテン系が約 40%、白人が約 5%であった。ARI114264 試験では、全例がアジア人（日本人）であった。臨床開発プログラム全体では、最も多く検討された人種はアジア人であった。

表 2.7.3.3-7 人口統計学的特性及び基準値の特性
: 評価資料 3 試験のデュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群、プラセボ群、フィナステリド 1 mg 群 (ITT)

	Study ARIA2004			Study ARI114263			Study ARI114264	
	Placebo N=58	Dutasteride		Placebo N=181	Dutasteride		Finasteride 1 mg N=179	Dutasteride 0.5 mg N=120
		0.1 mg N=66	0.5 mg N=61		0.1 mg N=188	0.5 mg N=184		
Age (years)								
Mean (SD)	35.9 (6.06)	36.5 (6.62)	35.9 (6.34)	38.7 (8.43)	38.7 (7.44)	38.6 (7.66)	38.0 (7.81)	42.2 (5.66)
Median	36.0	38.0	36.0	40.0	40.0	39.0	39.0	43.0
Range (Min-Max)	23-45	22-45	21-45	20-50	22-50	20-50	21-50	26-50
Weight (kg)								
Mean (SD)	86.2 (13.06)	87.9 (16.94)	83.3 (13.28)	74.67 (13.539)	75.92 (13.923)	73.95 (13.052)	74.55 (12.916)	68.16 (9.099)
Median	85.5	87.5	82.0	73.00	73.90	73.40	72.80	66.30
Range (Min-Max)	59-115	48.8-139	61.4-130	49.5-120.0	50.0-121.9	47.0-117.5	47.8-108.5	47.1-94.0
Height (cm)								
Mean (SD)	178.4 (7.37)	178.7 (6.18)	178.7 (7.56)	171.2 (7.09)	171.3 (7.06)	171.4 (7.36)	170.2 (6.24)	169.8 (5.26)
Median	180.0	180.0	178.0	170.0	171.0	171.0	170.0	170.0
Range (Min-Max)	157-193	163-200	160-196	150-191	139-191	154-195	154-188	152-184
Race, n (%)								
Asian	1 (2)	0	3 (5)	100 (55)	103 (55)	101 (55)	100 (56)	120 (100)
Hispanic/Latino	4 (7)	4 (6)	4 (7)	72 (40)	75 (40)	73 (40)	70 (39)	0
White, Not Hispanic	52 (90)	60 (91)	53 (87)	9 (5)	10 (5)	10 (5)	9 (5)	0
Black	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0
Other	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
Tobacco/Alcohol Use								
Current smokers, n (%)	6 (10)	15 (23)	17 (28)	55 (30)	70 (37)	50 (27)	59 (33)	40 (33)
Consume alcohol, n (%)	37 (64)	42 (64)	42 (69)	120 (67)	119 (63)	121 (66)	117 (65)	84 (70)

SD = Standard Deviation.

Data Source: ARIA2004 CSR addendum Table 7, ARI114263 CSR Table 6.9, ARI114264 CSR Table 6.092

2.7.3.3.1.3.1. ARIA2004 試験（評価）

ITT での人口統計学的特性を表 2.7.3.3-8 に示す。

年齢、身長、体重、人種、喫煙歴及び飲酒の習慣などの特性は、各群で大きな差はみられなかった。群をとおして、平均年齢は 35.5～38.9 歳であった。人種は白人が 87～92%と大半を占めており、アジア人は 0～5%であった。ベースラインの Norwood-Hamilton 分類は、IIIv 型が 35～43%、IV 型が 22～43%、V 型が 17～27%、IVa 型が 2～8%及び VII 型が 0～2%であった。

表 2.7.3.3-8 人口統計学的特性－ARIA2004 試験（ITT）

	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	5 mg N=64
Age (years)						
Mean	35.9	35.5	36.5	35.9	35.8	38.9
Median	36.0	35.0	38.0	36.0	36.5	40.0
SD	6.06	5.65	6.62	6.34	5.98	4.93
Min:Max	23:45	21:45	22:45	21:45	23:45	24:45
Height (cm)						
Mean	178.4	178.7	178.7	178.7	177.1	177.7
Median	180.0	179.0	180.0	178.0	178.0	178.0
SD	7.37	6.83	6.18	7.56	7.34	8.77
Min:Max	157:193	163:193	163:200	160:196	150:190	146:198
Weight (kg)						
Mean	86.2	85.2	87.9	83.3	87.1	91.0
Median	85.5	83.9	87.5	82.0	84.3	86.1
SD	13.06	14.05	16.94	13.28	14.55	19.45
Min:Max	59:115	64.4:119	48.8:139	61.4:130	59.4:145	53.6:150
Race, n (%)						
Caucasian	52/58 (90)	60/65 (92)	60/66 (91)	53/61 (87)	59/64 (92)	59/64 (92)
Black	1/58 (2)	2/65 (3)	1/66 (2)	1/61 (2)	1/64 (2)	1/64 (2)
Asian	1/58 (2)	1/65 (2)	0/66	3/61 (5)	2/64 (3)	2/64 (3)
American Hispanic	4/58 (7)	2/65 (3)	4/66 (6)	4/61 (7)	2/64 (3)	1/64 (2)
Other	0/58	0/65	1/66 (2)	0/61	0/64	1/64 (2)
Current Alcohol Use, n (%)						
Yes	37/58 (64)	43/64 (67)	42/66 (64)	42/61 (69)	47/64 (73)	39/64 (61)
No	21/58 (36)	21/64 (33)	24/66 (36)	19/61 (31)	17/64 (27)	25/64 (39)
If Yes, Alcohol Units/Week						
Mean	3.4	4.9	4.5	4.3	4.5	3.9
Median	2.0	4.0	3.0	3.0	3.0	3.0
SD	3.41	4.84	4.38	3.48	5.03	3.31
Min:Max	0.5:15	0.5:20	0.2:20	0.5:14	1:24	1:15
Current Smoker, n (%)						
Yes	6/58 (10)	22/64 (34)	15/66 (23)	17/61 (28)	14/64 (22)	18/64 (28)
No	52/58 (90)	42/64 (66)	51/66 (77)	44/61 (72)	50/64 (78)	46/64 (72)
Age at First Balding (years)						
Mean	25.3	25.4	26.3	27.2	26.1	27.4
Median	25.0	25.0	25.0	27.0	25.0	25.5
SD	5.50	5.16	7.10	6.25	5.99	6.27
Min:Max	15:40	18:40	15:42	12:41	14:44	15:41

	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	5 mg N=64
Stage of Norwood-Hamilton, n (%)						
IIIa	0/58	0/65	0/66	0/61	0/64	0/64
IIIv	24/58 (41)	23/65 (35)	28/66 (42)	26/61 (43)	27/64 (42)	27/64 (42)
IV	18/58 (31)	28/65 (43)	18/66 (27)	18/61 (30)	19/64 (30)	14/64 (22)
IVa	3/58 (5)	3/65 (5)	4/66 (6)	3/61 (5)	1/64 (2)	5/64 (8)
V	12/58 (21)	11/65 (17)	16/66 (24)	14/61 (23)	16/64 (25)	17/64 (27)
VII	1/58 (2)	0/65	0/66	0/61	1/64 (2)	1/64 (2)

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 7, Table 8

2.7.3.3.1.3.2. ARI114263 試験（評価）

ITT での人口統計学的特性及び基準値の特性を表 2.7.3.3-9 に示す。

全被験者集団（ITT）において、人口統計学的特性及び基準値の特性は各群で同様であった。群をとおして、平均年齢は 38.0～38.7 歳であった。被験者の過半数（55～56%）がアジア人であり、ヒスパニック系／ラテン系が 38～40%、白人が 5～6%であった。喫煙歴は全くない被験者が約半数であり、現在喫煙の習慣がある被験者は 27～38%であった。飲酒の習慣がある被験者は 63～67%であった。ベースラインの Norwood-Hamilton 分類は、IIIv 型が 40～45%、IV 型が 31～35%及び V 型が 23～25%であった。

日本人部分集団（ITT）においても、全被験者集団と大きく異なることはなかった。

群をとおして、平均年齢は 42.6～44.4 歳であった。喫煙歴は全くない被験者が 30～38%であり、現在喫煙の習慣がある被験者は 28～45%であった。飲酒の習慣がある被験者は 73～85%であった。ベースラインの Norwood-Hamilton 分類は、IIIv 型が 30～48%、IV 型が 28～35%及び V 型が 18～43%であった。

表 2.7.3.3-9 人口統計学的特性－ARI114263 試験 (ITT)

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Age, years					
Mean (SD)	38.7 (8.43)	38.5 (7.72)	38.7 (7.44)	38.6 (7.66)	38.0 (7.81)
Min-Max	20-50	21-50	22-50	20-50	21-50
Age range, n (%)					
≤41 years	100 (55)	108 (58)	109 (58)	109 (59)	109 (61)
>41 years	81 (45)	77 (42)	79 (42)	75 (41)	70 (39)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic/Latino	109 (60)	114 (62)	113 (60)	111 (60)	109 (61)
Hispanic/Latino	72 (40)	71 (38)	75 (40)	73 (40)	70 (39)
Race, n (%)					
Asian	100 (55)	103 (56)	103 (55)	101 (55)	100 (56)
Hispanic/Latino	72 (40)	71 (38)	75 (40)	73 (40)	70 (39)
White, Not Hispanic	9 (5)	11 (6)	10 (5)	10 (5)	9 (5)
Height, cm					
Mean	171.2	170.6	171.3	171.4	170.2
SD	7.09	7.00	7.06	7.36	6.24
Median	170.0	170.0	171.0	171.0	170.0
Min - Max	150-191	155-195	139-191	154-195	154-188
Weight, kg					
Mean	74.67	74.77	75.92	73.95	74.55
SD	13.539	12.377	13.923	13.052	12.916
Median	73.00	74.00	73.90	73.40	72.80
Min - Max	49.5-120.0	36.5-119.0	50.0-121.9	47.0-117.5	47.8-108.5
BMI, kg/m ²					
Mean (SD)	25.38 (3.607)	25.64 (3.474)	25.84 (4.278)	25.07 (3.461)	25.69 (4.005)
Min-Max	17.8-37.4	14.1-35.6	17.9-42.2	17.3-38.9	17.3-38.9
Tobacco Use, n (%)					
Never	100 (55)	90 (49)	89 (47)	101 (55)	96 (54)
Former	26 (14)	25 (14)	29 (15)	33 (18)	24 (13)
Current	55 (30)	70 (38)	70 (37)	50 (27)	59 (33)
Consume alcohol, n (%)	120 (67)	118 (64)	119 (63)	121 (66)	117 (65)
Age hair loss first noticed, years					
Mean (SD)	29.0 (7.84)	29.9 (8.06)	28.4 (6.79)	29.6 (7.73)	29.8 (7.45)
Min-Max	17-49	12-49	15-45	13-47	16-45
Currently experiencing hair loss, n (%)	151 (83)	152 (82)	161 (86)	160 (87)	154 (86)
Stage of Norwood-Hamilton, n (%)					
Stage IIIv	82 (45)	77 (42)	76 (40)	83 (45)	79 (44)
Stage IV	56 (31)	61 (33)	65 (35)	58 (32)	59 (33)
Stage V	43 (24)	47 (25)	47 (25)	43 (23)	41 (23)

Japanese Subjects	Placebo N= 40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N= 40
		0.02 mg N= 40	0.1 mg N= 40	0.5 mg N= 40	
Age, years	40	40	40	40	40
Mean	44.2	43.5	44.4	43.2	42.6
SD	4.71	5.52	4.34	6.15	4.80
Median	45.0	45.0	44.5	46.0	43.0
Min - Max	31-50	29-50	34-50	28-50	29-50
Age Category, n (%)	40	40	40	40	40
≤41 Years	10 (25)	12 (30)	11 (28)	13 (33)	14 (35)
>41 Years	30 (75)	28 (70)	29 (73)	27 (68)	26 (65)
Race, n (%)					
Asian - Japanese Heritage	39 (98)	40 (100)	40 (100)	40 (100)	40 (100)
Asian - Mixed Race	1 (3)	0	0	0	0
Height, cm					
Mean	171.4	171.2	170.2	170.5	170.3
SD	6.14	5.97	4.70	6.00	5.34
Median	171.0	171.0	170.0	170.0	170.0
Min - Max	159-188	160-185	161-186	156-183	162-182
Weight, kg					
Mean	70.99	68.48	69.78	68.72	70.46
SD	13.942	7.925	8.708	8.885	11.063
Median	70.7	66.95	70.10	67.85	69.75
Min - Max	49.5-107.8	54.3-92.8	54.1-90.3	51.7-92.1	47.8-104.3
BMI, kg/m ²					
Mean	24.03	23.39	24.10	23.6	24.32
SD	3.655	2.675	2.931	2.275	3.821
Median	23.59	23.06	23.78	23.55	23.41
Min - Max	17.8-33.3	18.1-29.8	19-31.1	18.5-29.0	17.3-38.3
Tobacco Use, n (%)					
Never	12 (30)	15 (38)	13 (33)	15 (38)	15 (38)
Former	12 (30)	7 (18)	9 (23)	14 (35)	8 (20)
Current	16 (40)	18 (45)	18 (45)	11 (28)	17 (43)
Alcohol Use, n (%)					
Yes	34 (85)	31 (78)	29 (73)	33 (83)	31 (78)
No	6 (15)	9 (23)	11 (28)	7 (18)	9 (23)
Age at Which Subject Noticed Hair Loss, years					
Mean	34.0	32.8	32.6	33.3	34.0
SD	7.32	7.14	5.89	6.95	6.57
Median	35.0	35.0	31.5	33.0	35.0
Min - Max	20-49	12-46	22-45	20-47	20-45
Currently Experiencing Hair Loss, n (%)					
Yes	33 (83)	34 (85)	36 (90)	34 (85)	34 (85)
No	7 (18)	6 (15)	4 (10)	6 (15)	6 (15)
Stage of Norwood-Hamilton, n (%)					
Stage IIIv	19 (48)	17 (43)	12 (30)	13 (33)	18 (45)
Stage IV	14 (35)	13 (33)	11 (28)	13 (33)	12 (30)
Stage V	7 (18)	10 (25)	17 (43)	14 (35)	10 (25)

BMI = body mass index

Data source: ARII 14263 CSR Table 6.9, Table 7.42, ARII 14263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 6.9, Table 6.11, Table 7.42

2.7.3.3.1.3.3. ARII14264 試験（評価）

ITT での人口統計学的特性を表 2.7.3.3-10 に示す。

平均年齢は 42.2 歳であった。喫煙歴ではいずれのカテゴリーも同程度（約 30%）であった。飲酒の習慣があった被験者は 70%であった。

表 2.7.3.3-10 人口統計学的特性－ARI114264 試験 (ITT)

	Dutasteride 0.5 mg N=120
Age, years	
Mean	42.2
SD	5.66
Median	43.0
Min.-Max	26-50
Age Category, n (%)	
≤41 Years	49 (41)
>41 Years	71 (59)
Race, n (%)	
Japanese	120 (100)
Height, cm	
Mean	169.8
SD	5.26
Median	170.0
Min - Max	152-184
Weight (kg)	
Mean	68.16
SD	9.099
Median	66.30
Min - Max	47.1 - 94.0
Body Mass Index (kg/m ²)	
Mean	23.64
SD	3.070
Median	23.09
Min - Max	18.0-33.8
Age at Which Subject Noticed Hair Loss, n (%)	
Mean	33.1
SD	7.14
Median	33.0
Min - Max	14 - 48
Tobacco Use, n (%)	
Never	42 (35)
Former	38 (32)
Current	40 (33)
Alcohol Use, n (%)	
Yes	84 (70)
No	36 (30)
Currently Experiencing Hair Loss, n (%)	
Yes	97 (81)
No	23 (19)
Stage of Norwood-Hamilton, n (%)	
Stage IIIv	55 (46)
Stage IV	46 (38)
Stage V	19 (16)

Data source: ARI114264 CSR Table 6.092, Table 6.112, Table 7.172

2.7.3.3.1.3.4. ALO106377 試験 (参考)

ITT での人口統計学的特性を表 2.7.3.3-11 に示す。

被験者はすべて韓国人男性であった。年齢、体重及び身長に、デュタステリド 0.5 mg 群及びプラセボ群で統計学的な有意差は認められなかった。喫煙歴及び飲酒の習慣も両群で統計学的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-11 人口統計学的特性—ALO106377 試験 (ITT)

Characteristics	Placebo N=75	Dutasteride 0.5 mg N=73
Age (years)		
Mean	38.41	37.78
SD	6.61	7.07
Median	39.00	38.00
Range (Min-Max)	22.00-49.00	23.00-49.00
Weight (kg)		
Mean	73.12	73.69
SD	11.80	8.23
Median	70.00	73.00
Range (Min-Max)	54.00-115.00	54.00-100.00
Height (cm)		
Mean	172.07	172.48
SD	5.42	5.19
Median	171.00	172.00
Range (Min-Max)	162.00-187.00	161.00-187.00
Smoking history, n(%)		
Never smoked	24 (32.00)	25 (34.25)
Former smoker	19 (25.33)	10 (13.70)
Current smoker	32 (42.67)	38 (52.05)
Alcohol consumption, n(%)		
No	15 (20.00)	13 (17.81)
Yes	60 (80.00)	60 (82.19)

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 8, Table 16

2.7.3.3.1.4. 治療の遵守状況**2.7.3.3.1.4.1. ARIA2004 試験 (評価)**

治験薬投与 24 週間の服薬遵守率の平均値は、いずれの投与群でも 93%を超えていた（表 2.7.3.3-12）。

表 2.7.3.3-12 服薬遵守率—ARIA2004 試験 (ITT)

	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Overall Compliance (%) ¹						
n	55	61	61	59	59	58
Mean	94.4	93.8	95.8	96.9	95.1	96.4
Median	97.0	97.6	97.0	97.8	98.2	98.3
SD	8.85	12.48	5.87	12.05	9.43	7.03
Min:Max	63.6:111	10.6:103	70.6:110	42:156	41.7:104	59.3:106

1. Final nonmissing cumulative compliance through the Week 24 Visit

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 13

2.7.3.3.1.4.2. ARI114263 試験 (評価)

服薬遵守率の平均値は、投与群間で同様であった（表 2.7.3.3-13）。被験者の 90%が服薬遵守率 75～125%に該当し、フィナステリド 1 mg 群の 1 例のみで服薬遵守率が 125%を超えていた。

表 2.7.3.3-13 服薬遵守率—ARI114263 試験 (ITT)

	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Overall Compliance (%)					
n	174	167	175	166	157
Mean (SD)	90.9 (13.65)	89.2 (13.58)	90.0 (13.73)	92.3 (11.43)	88.3 (16.21)
Min-Max	16.4-122.8	24.1-108.0	13.0-119.8	39.4-115.7	0.0-125.3
Compliance category, n (%)					
<75%	14 (8)	19 (11)	21 (12)	14 (8)	18 (11)
75-125%	160 (92)	148 (89)	154 (88)	152 (92)	138 (88)
>125%	0	0	0	0	1 (<1)

Data source: ARI114263 CSR Table 6.16

2.7.3.3.1.4.3. ARI114264 試験 (評価)

平均服薬遵守率は 97.9%であり、すべての被験者が 75～125%の遵守率であった (表 2.7.3.3-14)。

表 2.7.3.3-14 服薬遵守率—ARI114264 試験 (ITT)

	Dutasteride 0.5 mg N=120
Overall Compliance (%)	
N	119
Mean (SD)	97.9 (2.92)
Median	99.2
Min-Max	81.9 - 100.8
Compliance Category, n (%)	
75 - 125%	119 (100)

Data source: ARI114264 CSR Table 6.172

2.7.3.3.1.4.4. ALO106377 試験 (参考)

各評価時点間及び全投与期間 (6 ヶ月) のいずれにおいても、平均服薬遵守率は両群で約 90%と同程度であった (表 2.7.3.3-15)。

表 2.7.3.3-15 服薬遵守率—ALO106377 試験 (ITT)

Compliance (%)	Placebo (N=75)	Dutasteride 0.5 mg (N=73)
Baseline - Month 3		
Mean (SD)	90.51 (10.47)	88.18 (10.46)
Median	92.78	91.21
Range (Min, Max)	51.65, 109.89	43.96, 105.56
Month 3 - Month 6		
Mean (SD)	95.05 (12.65)	95.72 (11.31)
Median	97.40	97.49
Range (Min, Max)	48.24, 123.38	65.48, 120.78
Baseline - Month 6		
Mean (SD)	92.59 (9.23)	91.80 (8.63)
Median	93.71	93.77
Range (Min, Max)	57.38, 114.29	63.43, 105.59

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 19

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討**2.7.3.3.2.1. 発毛**

全4試験において発毛の評価として、頭頂部の直径2.54 cm 円内の又は直径1.13 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量を各評価時期に評価した。評価資料のうち、海外第II相試験（ARIA2004 試験）及び有効性の主要な試験である国際共同第II/III 相試験

（ARI114263 試験）では、投与24 週時の頭頂部直径2.54 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。長期投与時の安全性評価を主要目的とした国内長期投与試験（ARI114264 試験）では副次評価項目で評価した。評価資料とした3 試験のプラセボ、デュタステリド0.1 mg、0.5 mg 及びフィナステリド1 mg 各群における、頭頂部直径2.54 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量（12 週及び24 週）を表 2.7.3.3-16 に示す。

表 2.7.3.3-16 毛髪数のベースラインからの変化量（12 週、24 週）：頭頂部の直径 2.54 cm 円内
 —評価資料の 3 試験におけるプラセボ、デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg、フィナステリド 1 mg 群（ITT、LOCF）

	Study ARIA2004			Study ARII14263				Study ARII14264
	Placebo N=58	Dutasteride		Placebo N=181	Dutasteride		Finasteride 1 mg N=179	Dutasteride 0.5 mg N=120
		0.1 mg N=66	0.5 mg N=61		0.1 mg N=188	0.5 mg N=184		
Baseline: Mean (SD) ¹	929.3 (235.33)	904.0 (225.61)	941.9 (214.98)	760.9 (226.92)	721.3 (220.24)	767.5 (217.99)	763.8 (180.60)	819.1 (180.35)
Week 12								
LSM change (SE) ¹	-21.8	58.6	64.8	-4.0 (7.22)	59.6 (7.15)	82.3 (7.29)	50.9 (7.67)	-
LSM difference from Placebo (CI) ² , p-value	-	80.4 (50.4, 110.4) <0.001	86.6 (55.5, 117.6) <0.001	-	63.6 (39.3, 87.9) <0.001	86.4 (61.9, 110.9) <0.001	55.0 (29.8, 80.1) <0.001	-
LSM difference from FIN (CI) ² , p-value	-	-	-	-	8.7 (-16.4, 33.7) <0.41	31.4 (6.2, 56.6) 0.003	-	-
Week 24								
LSM change (SE) ¹	-26.2	72.4	94.5	-4.9 (7.89)	63.0 (7.67)	89.6 (7.87)	56.5 (8.12)	87.3 (81.14) ³
LSM difference from Placebo (CI) ² , p-value	-	98.6 (70.3, 127.0) <0.001	120.7 (91.7, 149.6) <0.001	-	67.9 (41.6, 94.2) <0.001	94.4 (67.8, 121.0) <0.001	61.4 (34.4, 88.4) <0.001	-
LSM difference from FIN (CI) ² , p-value	-	-	-	-	6.5 (-20.1, 33.1) 0.56	33.0 (6.1, 60.0) 0.003	-	-

CI = confidence interval; FIN = finasteride; ITT = Intent-to-treat; LOCF = Last Observation Carried Forward; LSM = Least Squares Mean (adjusted mean); SD = Standard Deviation.

p-value (Bold): Statistically significant difference

Note: Confidence intervals in Study ARII14263 were 98.33%; and 95% in Study ARIA2004.

1. Some Baseline values were measured after the treatment start date in ARII14263 Study and ARII14264 Study
2. Study ARIA2004: The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
Study ARII14263 :The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.
3. Mean change from baseline (SD) at Week 26 in Study ARII14264

Data source: ARII14263 CSR Table 7.1, Table 7.5; ARIA2004 CSR addendum Table 14, Table 15, ARII14264 CSR Table 7.012, Table 7.032

2.7.3.3.2.1.1. 毛髪数：頭頂部の直径 2.54 cm 円内**2.7.3.3.2.1.1.1. ARIA2004 試験（評価）**

本試験では、12 週、24 週及び 36 週時（最終投与後 12 週）の頭頂部の直径 2.54 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量を有効性の主要評価項目とし、デュタステリド（0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg）及びフィナステリド（5 mg）の用量反応性を検討した（ITT 解析対象集団）。

プラセボ群では投与後にベースラインから毛髪数（頭頂部の直径 2.54 cm 円内）が減少したのに対し、デュタステリド群では高用量になるに伴い用量依存的に毛髪数が増加した。デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg 群並びにフィナステリド 5 mg 群では投与 12 週時及び 24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意な増加が認められ（各群 $p < 0.001$ ）、36 週時（最終投与後 12 週時）においてもプラセボに比べて有意な増加が維持された（ $p = 0.003$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.020$ ）（表 2.7.3.3-17）。デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg 群では 24 週時の毛髪数の増加量を 36 週時でも同程度に維持していたが、デュタステリド 0.1 mg 並びにフィナステリド 5 mg 群では 24 週時と比べて 36 週時の毛髪数の増加量は減少した。デュタステリド 0.05 mg 群では、24 週時のみプラセボ群との有意差がみられた（ $p = 0.001$ ）。

なお、本試験では、実薬対照としたフィナステリド 5 mg は、現在、男性型脱毛症の治療薬として承認されている用量 1 mg よりも高用量であることから、デュタステリドとフィナステリドの統計学的比較は実施しなかった。しかし、24 週時の毛髪数の増加量をみると、フィナステリド 5 mg 群は、デュタステリド 0.1 mg 群と同程度であり、デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg 群と比べて数値的に小さかった。

表 2.7.3.3-17 毛髪数のベースラインからの変化量（12 週、24 週及び投与後 12 週）
: 頭頂部の直径 2.54 cm 円内－ARIA2004 試験（ITT）

Time / Parameter	Placebo N= 58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Baseline ¹						
n	58	64	66	60	63	64
Mean (SD)	929.3 (235.33)	1012.3 (296.73)	904.0 (225.61)	941.9 (214.98)	975.9 (244.16)	892.5 (251.70)
Week 12 (LOCF)						
n	52	55	60	52	57	62
Adjusted Mean ²	-21.8	5.5	58.6	64.8	100.0	51.2
Adjusted Mean Difference ²	-	27.2	80.4	86.6	121.8	72.9
95% CI ²	-	-3.5, 58.0	50.4, 110.4	55.5, 117.6	91.4, 152.1	43.2, 102.7
p-value ²	-	0.082	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Week 24 (LOCF)						
n	53	56	61	56	60	63
Adjusted Mean ²	-26.2	22.6	72.4	94.5	107.4	65.7
Adjusted Mean Difference ²	-	48.8	98.6	120.7	133.5	91.9
95% CI ²	-	19.8, 77.8	70.3, 127.0	91.7, 149.6	105.1, 162.0	63.7, 120.1
p-value ²	-	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
n	41	42	47	45	48	56
Adjusted Mean ²	-36.2	-11.2	21.6	80.6	115.9	7.2
Adjusted Mean Difference ²	-	25.0	57.8	116.8	152.2	43.4
95% CI ²	-	-14.1, 64.2	19.8, 95.8	78.4, 155.3	114.3, 190.0	6.9, 80.0
p-value ²	-	0.21	0.003	<0.001	<0.001	0.020

CI= Confidence Interval; LOCF = Last Observation Carried Forward; OC=Observed Case

p-value (Bold): Statistically significant difference

Note: Change from Baseline is defined as Post Baseline Hair Count - Baseline Hair Count.

- Baseline is the Visit 2 or Visit 3 value. Some of the baseline values were measured after the treatment start date.
- Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Hair Count = Treatment + Cluster + Baseline Hair Count. The difference is the Dutasteride adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 14, Table 15, Supporting Table 7

2.7.3.3.2.1.1.2. ARI114263 試験（評価）

本試験では、24 週時の頭頂部の直径 2.54 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、デュタステリド（0.02 mg、0.1 mg 及び 0.5 mg）のプラセボに対する優越性を検証するとともに、デュタステリドの用量反応性を検討した。プラセボに対する優越性が検証された場合には、デュタステリドのフィナステリド（1 mg）に対する非劣性も検証し、更にフィナステリドに対する非劣性が検証された場合、デュタステリドのフィナステリドに対する優越性を検証した。また、部分集団解析として、日本人集団（200 例）におけるデュタステリドの用量反応性及びプラセボに対する優越性の検討を行った。

なお、発毛及び育毛の評価に使用するベースラインのマクロ撮影法による写真の画質が、評価に適していなかった被験者があった。その場合、被験者には可能な限り速やかに来院してもらい、ベースラインのマクロ写真を再撮影した。再撮影時に既に治験薬の投与を開始していた被験者もあったが、その数は少なく投与群間で同程度であった（表 2.7.3.3-18）。投

与開始から新たにベースライン時の写真を再撮影するまでの経過日数は、プラセボ群がデュタステリド各群に比べて長く、デュタステリドの群間では同程度であった。

これらの被験者を除外して、主要及び副次評価項目の感度分析を行った。

**表 2.7.3.3-18 ベースライン時のマクロ撮影写真が投与開始日以降であった被験者
－ARI114263 試験 (ITT)**

Overall	Placebo N= 181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N= 179
		0.02 mg N= 185	0.1 mg N= 188	0.5 mg N= 184	
On-treatment baseline N	14	16 ¹	16	11	14
Elapsed Time (day) ²					
Mean (SD)	21.5 (13.64)	13.7 (15.86)	15.0 (10.39)	15.2 (13.53)	18.9 (18.89)
Min - Max	1-45	1-53	4-36	2-41	2-67

Japanese	Placebo N= 40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N= 40
		0.02 mg N= 40	0.1 mg N= 40	0.5 mg N= 40	
On-treatment baseline N	1	0	0	0	1
Elapsed Time (day) ²					
Mean	3.0	-	-	-	3.0
Min - Max	3.0	-	-	-	3.0

1. 15 or 16 subjects affected depending upon the analysis

2. Time elapsed in days from start of study drug to obtaining the new baseline photograph

Data source: ARI114263 CSR Table 7.1; ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 7.1

全被験者集団 (ITT、LOCF) において、プラセボ群では投与後に毛髪数 (頭頂部の直径 2.54 cm 円内) がベースラインから減少したのに対しデュタステリド群では用量依存的に増加した。デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド 1 mg 群では 24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意な毛髪量の増加が認められた (各群 $p<0.001$) (表 2.7.3.3-19 及び図 2.7.3.3-1)。24 週時の毛髪数のベースラインからの変化量において、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg ではプラセボ群に対する優越性が検証されるとともに (各群 $p<0.001$)、フィナステリド 1 mg に対する非劣性が検証された [99.165%CI の下限: -20.1、6.1 (非劣性限界-35)]。更に、デュタステリド 0.5 mg ではフィナステリド 1 mg に対する優越性が検証された ($p=0.003$)。12 週時においても 24 週時と同様の結果がみられ、デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド 1 mg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な毛髪量の増加が認められ (各群 $p<0.001$)、デュタステリド 0.5 mg 群ではフィナステリド 1 mg に比べ有意な毛髪量の増加が認められた ($p=0.003$)。

日本人部分集団 (ITT、LOCF) においても、全被験者集団と同様の結果が認められた (表 2.7.3.3-19)。プラセボ群では投与後に毛髪数 (頭頂部の直径 2.54 cm 円内) がベースラインから減少したのに対し、デュタステリド群では用量依存的にベースラインから増加した。日本人部分集団においてもデュタステリドのプラセボに対する優越性を検討した結果、0.1 mg 群及び 0.5 mg 群では 24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意な毛髪量の増加が認められ ($p=0.010$ 、 $p<0.001$)、プラセボ群に対する優越性が確認された。フィナステリド 1 mg

群ではプラセボ群との間に有意差はみられなかった。更に、デュタステリド 0.5 mg 群の 24 週時の毛髪数のベースラインからの増加量は、フィナステリド 1 mg 群を数値的に上回った。

以上のとおり、日本人集団の結果においても、全被験者集団との一貫性が認められた。

以上の結果については、投与開始日を過ぎてベースラインを測定した被験者を除いた感度分析（全被験者集団及び日本人部分集団）においても同様の結論が得られた。また、24 週時（OC）及び 12 週時（OC 及び LOCF）、更に PP 解析対象集団においても同様であった。

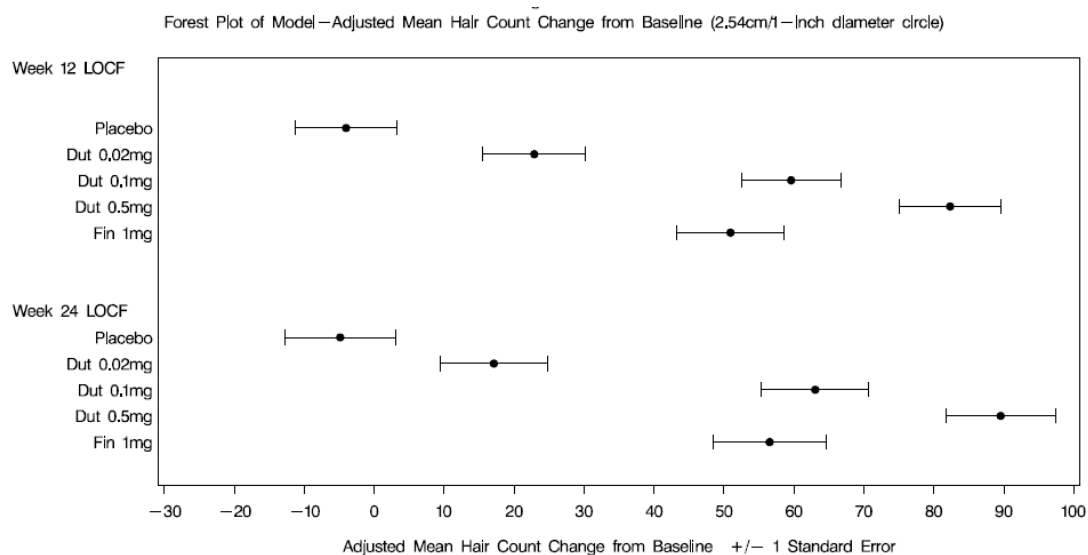


図 2.7.3.3-1 毛髪数のベースラインからの変化量（12 週及び 24 週）

: 頭頂部の直径 2.54 cm 円内－ARI114263 試験（全被験者集団、ITT、LOCF）

Dut = Dutasteride; Fin = Finasteride; ITT = Intent-to-treat; LOCF = Last Observation Carried Forward.

Note: Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. Some Baseline values are measured after the treatment start date.

Data source: ARI114263 CSR Figure 7.1

表 2.7.3.3-19 毛髪数のベースラインからの変化量（12 週及び 24 週）
: 頭頂部の直径 2.54 cm 円内－ARI114263 試験（ITT、LOCF）

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Baseline					
Number of Subjects	151	157	160	151	142
Mean (SD) ¹	760.9 (226.92)	774.4 (226.48)	721.3 (220.24)	767.5 (217.99)	763.8 (180.60)
Week 12					
Number of Subjects	147	144	151	145	131
LSM Change from Baseline (SE) ²	-4.0 (7.22)	22.9 (7.32)	59.6 (7.15)	82.3 (7.29)	50.9 (7.67)
LSM Difference from Placebo ² (98.33% CI) ² p-value ²	-	26.9 (2.4 , 51.5) 0.009	63.6 (39.3 , 87.9) <0.001	86.4 (61.9 , 110.9) <0.001	55.0 (29.8 , 80.1) <0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) ² p-value, two-sided ²	-	-28.0 (-53.3, -2.8) 0.008	8.7 (-16.4, 33.7) 0.41	31.4 (6.2, 56.6) 0.003	-
Week 24					
Number of Subjects	148	155	158	150	141
LSM Change from Baseline (SE) ²	-4.9 (7.89)	17.1 (7.74)	63.0 (7.67)	89.6 (7.87)	56.5 (8.12)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²	-	22.0 (-4.4, 48.4) 0.046	67.9 (41.6, 94.2) <0.001	94.4 (67.8, 121.0) <0.001	61.4 (34.4, 88.4) <0.001
LSM Difference from Finasteride (99.165% CI, one-sided) ² (98.33% CI, two-sided) ² p-value, two-sided ²	-	-39.4 (-66.1, -12.7) (-66.1, -12.7) <0.001	6.5 (-20.1, 33.1) (-20.1, 33.1) 0.56	33.0 (6.1, 60.0) (6.1, 60.0) 0.003	-

Japanese Subjects	Placebo N= 40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N= 40	0.1 mg N= 40	0.5 mg N= 40	
Baseline					
Number of Subjects	37	37	40	36	36
Mean (SD) ¹	751.1 (188.93)	826.8 (192.59)	710.5 (178.19)	756.2 (153.43)	762.3 (162.53)
Week 12					
Number of Subjects	37	36	40	35	35
LSM Change from Baseline (SE) ²	-19.1 (13.90)	10.6 (14.32)	28.2 (13.49)	45.2 (14.29)	45.0 (14.29)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²	-	29.7 (-18.6, 78.1) 0.14	47.4 (0.6, 94.1) 0.015	64.3 (16.1, 112.5) 0.001	64.1 (16.0, 112.3) 0.002
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) ² p-value, two-sided ²	-	-34.4 (-83.3, 14.5) 0.091	-16.8 (-64.3, 30.7) 0.39	0.2 (-48.7, 49.0) 0.99	-
Week 24					
Number of Subjects	37	37	40	35	36
LSM Change from Baseline (SE) ²	-17.3 (15.67)	0.4 (15.90)	39.4 (15.20)	68.5 (16.11)	21.3 (15.88)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²	-	17.8 (-36.3, 71.8) 0.43	56.7 (4.1, 109.4) 0.010	85.8 (31.5, 140.1) <0.001	38.6 (-15.3, 92.5) 0.085
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) ² p-value, two-sided ²	-	-20.9 (-75.1, 33.4) 0.35	18.1 (-35.0, 71.2) 0.41	47.2 (-7.5, 101.9) 0.038	-

SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidence Interval

p-value (Bold): Statistically significant difference

1. Some Baseline values were measured after the treatment start date.
2. Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The

difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean- the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences. The 99.165% confidence interval is one-sided, and is in terms of the adjusted mean difference from Finasteride.

Data source: ARI114263 CSR Table 7.1, Table 7.5; ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 7.1, Table 7.5

2.7.3.3.2.1.1.3. ARI114264 試験（評価）

本試験でも、発毛及び育毛の評価に使用するベースライン時のマクロ撮影法による写真の画質が、評価に適していなかった被験者があった。その場合、被験者には可能な限り速やかに来院してもらい、ベースラインのマクロ写真を再撮影した。再撮影時に既に治験薬の投与を開始していた被験者もあったが、その数は少なかった（表 2.7.3.3-20）。

**表 2.7.3.3-20 ベースライン時のマクロ撮影写真が投与開始日以降であった被験者
－ARI114264 試験（ITT）**

	Dutasteride 0.5 mg N=120
On-treatment baseline N	2
Elapsed Time (day) ¹	
Mean (SD)	10.5 (4.95)
Min - Max	7-14

1. Time elapsed in days from start of study drug to obtaining the new baseline photograph

Data source: ARI114264 CSR Table 7.012

デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した結果、頭頂部の直径 2.54 cm 円内の毛髪数は 26 週時ではベースラインから平均 87.3（95%CI：72.0～102.6）本増加し、52 週時においても平均 68.1（95% CI：52.5～83.6）本の増加がみられた（表 2.7.3.3-21）。

**表 2.7.3.3-21 毛髪数のベースラインからの変化量（26 週、52 週）
：頭頂部の直径 2.54 cm 円内－ARI114264 試験（ITT、LOCF）**

		Dutasteride 0.5mg N= 120
Baseline ¹	N	115
	Mean (SD)	819.1 (180.35)
	Median	824.0
	Min.; Max.	385 ; 1285
Change from Baseline to: Week 26	N	110
	Mean (SD)	87.3 (81.14)
	Median	79.5
	Min. ; Max.	-237 ; 298
	95% CI	72.0,102.6
Change from Baseline to: Week 52	N	110
	Mean (SD)	68.1 (82.14)
	Median	61.0
	Min. ; Max.	-165 ; 299
	95% CI	52.5, 83.6

1. includes some baseline values measured after treatment start date

Data source: ARI114264 CSR Table 7.012, Table 7.032

2.7.3.3.2.1.2. 毛髪数：頭頂部の直径 1.13 cm 円内**2.7.3.3.2.1.2.1. ARIA2004 試験（評価）**

頭頂部の直径 1.13 cm 円内の毛髪数においても頭頂部の直径 2.54 cm 円内の結果と同様に、デュタステリド群では高用量になるに伴い用量依存的に毛髪数が増加した。デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg 群並びにフィナステリド 5 mg 群では投与 12 週時及び 24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意な増加が認められ（ $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p \leq 0.036$ ）、デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg 群では 36 週時（最終投与後 12 週時）にも引き続きプラセボ群との有意差が認められた（各群 $p < 0.001$ ）（表 2.7.3.3-22）。デュタステリド 0.05 mg 群では、24 週時のみプラセボ群との有意差がみられた（ $p = 0.005$ ）。

表 2.7.3.3-22 毛髪数のベースラインからの変化量（12 週、24 週及び投与後 12 週）
: 頭頂部の直径 1.13 cm 円内－ARIA2004 試験（ITT）

Time / Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Baseline ¹						
n	58	64	66	60	63	64
Mean (SD)	170.8 (43.66)	185.0 (59.36)	166.5 (45.35)	177.1 (40.75)	180.0 (48.14)	166.2 (46.10)
Week 12 (LOCF)						
n	52	55	60	52	57	62
Adjusted Mean ²	-2.4	2.6	9.8	11.3	18.2	5.0
Adjusted Mean Difference ²	-	5.0	12.2	13.7	20.5	7.3
95% CI ²	-	-2.1, 12.1	5.3, 19.1	6.5, 20.9	13.5, 27.5	0.5, 14.2
p-value ²	-	0.16	<0.001	<0.001	<0.001	0.036
Week 24 (LOCF)						
n	53	56	61	56	60	63
Adjusted Mean ²	-4.5	5.5	11.2	16.5	21.2	10.2
Adjusted Mean Difference ²	-	9.9	15.7	21.0	25.6	14.6
95% CI ²	-	2.9, 16.9	8.9, 22.5	14.0, 27.9	18.8, 32.5	7.9, 21.4
p-value ²	-	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
n	41	42	47	45	48	56
Adjusted Mean ²	-2.8	4.7	5.5	17.3	24.7	1.9
Adjusted Mean Difference ²	-	7.5	8.2	20.1	27.5	4.6
95% CI ²	-	-1.5, 16.5	-0.5, 16.9	11.3, 28.9	18.8, 36.1	-3.7, 13.0
p-value ²	-	0.10	0.064	<0.001	<0.001	0.28

CI = Confidence Interval; LOCF = Last Observation Carried Forward; OC = Observed Case

p-value (Bold): Statistically significant difference

1. Change from Baseline is defined as Post Baseline Hair Count - Baseline Hair Count. Baseline is the Visit 2 or Visit 3 value. Some of the baseline values were measured after the treatment start date.
2. Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline Hair Count = Treatment + Cluster + Baseline Hair Count. The difference is the Dutasteride adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 18, Table 19, Supporting Table 24

2.7.3.3.2.1.2.2. ARI114263 試験（評価）

全被験者集団（ITT、LOCF）において、頭頂部の直径 1.13 cm 円内の毛髪数においても直径 2.54 cm 円内の結果と同様に、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意な毛髪数の増加が認めら

れた（各群 $p < 0.001$ ）（表 2.7.3.3-23）。更に、デュタステリド 0.5 mg 群ではフィナステリド群と比べて統計学的に有意な増加がみられた（ $p = 0.016$ ）。12 週時においても 24 週時と同様にデュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な毛髪数の増加が認められた（各群 $p < 0.001$ ）、加えてデュタステリド 0.02 mg 群でもプラセボ群と比べて統計学的に有意な増加がみられた（ $p = 0.015$ ）。

一方、日本人部分集団（ITT、LOCF）では、12 週時及び 24 週時ともに毛髪数（頭頂部の直径 1.13 cm 円内）がプラセボ群と比べて統計学的に有意に増加した投与群は、デュタステリド 0.5 mg 群のみであった（ $p \leq 0.005$ ）（表 2.7.3.3-23）。

表 2.7.3.3-23 毛髪数のベースラインからの変化量（12 週及び 24 週）
: 頭頂部の直径 1.13 cm 円内－ARI114263 試験（ITT、LOCF）

Overall subjects	Placebo (N=181)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179)
		0.02 mg (N=185)	0.1 mg (N=188)	0.5 mg (N=184)	
Baseline					
Number of Subjects	152	158	160	152	142
Mean (SD) ¹	148.0 (45.14)	148.8 (45.71)	140.0 (44.64)	149.0 (44.10)	148.4 (37.70)
Week 12					
Number of Subjects	152	154	155	149	134
LSM Change from Baseline (SE) ²	-0.4 (1.63)	5.1 (1.63)	12.8 (1.62)	17.1 (1.65)	10.8 (1.74)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²	-	5.6 (0.1, 11.1) 0.015	13.2 (7.7, 18.7) <0.001	17.6 (12.0, 23.1) <0.001	11.3 (5.6, 17.0) <0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) ² p-value, two-sided ²	-	-5.7 (-11.4, -0.0) 0.017	1.9 (-3.7, 7.6) 0.41	6.3 (0.6, 12.0) 0.008	-
Week 24					
Number of Subjects	152	158	159	152	142
LSM Change from Baseline (SE) ²	-0.3 (1.74)	4.2 (1.71)	12.4 (1.70)	18.1 (1.74)	12.1 (1.80)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²	-	4.5 (-1.3, 10.3) 0.064	12.7 (6.9, 18.5) <0.001	18.4 (12.6, 24.3) <0.001	12.4 (6.4, 18.4) <0.001
LSM Difference from Finasteride ² (98.33% CI, two-sided) ² p-value, two-sided ²	-	-7.9 (-13.8, -2.0) 0.001	0.3 (-5.6, 6.2) 0.91	6.0 (0.1, 12.0) 0.016	--

Japanese Subjects	Placebo N= 40	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N= 40)
		0.02 mg (N= 40)	0.1 mg (N= 40)	0.5 mg (N= 40)	
Baseline					
Number of Subjects	38	37	40	36	36
Mean (SD) ¹	144.7 (40.87)	159.4 (39.72)	139.5 (35.79)	147.1 (33.72)	147.9 (33.32)
Week 12					
Number of Subjects	38	37	40	36	35
LSM Change from Baseline (SE) ²	-2.4 (2.98)	3.1 (3.05)	4.6 (2.92)	9.6 (3.06)	8.0 (3.11)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ²	-	5.5 (-4.8, 15.8)	7.0 (-3.1, 17.1)	12.0 (1.7, 22.4)	10.4 (-0.0, 20.8)
p-value ²		0.20	0.096	0.005	0.017
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) ²	-	-4.9 (-15.4, 5.6)	-3.4 (-13.7, 6.9)	1.6 (-8.9, 12.2)	-
p-value, two-sided ²		0.26	0.42	0.71	
Week 24					
Number of Subjects	38	37	40	36	36
LSM Change from Baseline (SE) ²	-3.0 (3.27)	1.2 (3.35)	7.3 (3.21)	14.7 (3.36)	5.8 (3.36)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ²	-	4.2 (-7.2, 15.5)	10.3 (-0.8, 21.3)	17.8 (6.4, 29.1)	8.8 (-2.5, 20.1)
p-value ²		0.38	0.026	<0.001	0.062
LSM Difference from Finasteride ² (98.33% CI, two-sided) ²	-	-4.6 (-16.1, 6.8)	1.5 (-9.8, 12.7)	8.9 (-2.5, 20.4)	-
p-value, two-sided ²		0.33	0.75	0.062	

SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidence Interval

p-value (Bold): Statistically significant difference

1. Some Baseline values were measured after the treatment start date.
2. Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean- the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.

Data source: ARI114263 CSR Table 7.8, Table 7.12; ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 7.8, Table 7.12

2.7.3.2.1.2.3. ALO106377 試験（参考）

本試験では、6 ヶ月（25 週）時の頭頂部の直径 1.13 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量を主要評価項目とし、デュタステリド 0.5 mg とプラセボを比較検討した。

デュタステリド 0.5 mg 群では、投与 24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意な毛髪数の増加が認められた（p=0.0193）（表 2.7.3.3-24）。

表 2.7.3.3-24 毛髪数のベースラインからの変化量（3 ヶ月及び 6 ヶ月）
: 頭頂部の直径 1.13 cm 円内－ALO106377 試験（ITT、LOCF）

Hair count	Placebo	Dutasteride 0.5 mg	Between-Group p-value
	Mean ± SD (N)	Mean ± SD (N)	
Baseline	144.27 ± 32.33 (73)	148.14 ± 36.27 (68)	
Month 3			
Month 3	154.50 ± 36.87 (70)	160.19 ± 36.73 (70)	
Month 3 – Baseline (Adjusted)	9.93	7.89	0.5710 ¹
Month 3 – Baseline	10.24 ± 19.02 (68)	7.58 ± 22.70 (65)	0.4647 ²
Dutasteride – Placebo (95% CI)	-2.66 ± 20.90 (-9.83, 4.51)		
Within-group p-value	<0.0001 ³	0.0091 ³	
Month 6			
Month 6	149.57 ± 34.44 (75)	162.27 ± 38.52 (73)	
Month 6 – Baseline (Adjusted)	4.45	12.45	0.0193 ¹
Month 6 – Baseline	4.67 ± 16.81 (73)	12.21 ± 23.60 (68)	0.0319 ²
Dutasteride – Placebo (95% CI)	7.54 ± 20.37 (0.75, 14.33)		
Within-group p-value	0.0203 ³	<0.0001 ³	

p-value (Bold): Statistically significant difference

1. Analysis of covariance (Fixed factor: Treatment group; Covariate: baseline value)
2. Unpaired t-test
3. Paired t-test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 20, Table 22

2.7.3.3.2.2. 育毛

有効性の主要な試験である国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）及び国内長期投与試験（ARI114264 試験）において、育毛の評価として頭頂部直径 2.54 cm 円内の毛髪の太さ（直径 30 µm 以上の非軟毛の太さの合計）及び硬毛数（直径 60 µm 以上の毛髪数）のベースラインからの変化量を評価した。2 試験のプラセボ、デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及びフィナステリド 1 mg 群における、投与 24 週時の頭頂部直径 2.54 cm 円内の毛髪の太さ及び硬毛数のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-25 に示す。

表 2.7.3.3-25 毛髪の太さ及び硬毛数（24 週）：頭頂部の直径 2.54 cm 円内
 ー評価資料の 3 試験におけるプラセボ、デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg、フィナステリド 1 mg 群（ITT、LOCF）

	Study ARIA2004			Study ARI114263				Study ARI114264
	Placebo N=58	Dutasteride		Placebo N=181	Dutasteride		Finasteride 1 mg N=179	Dutasteride 0.5 mg N=120
		0.1 mg N=66	0.5 mg N=61		0.1 mg N=188	0.5 mg N=184		
Hair Width, $\times 10^3 \mu\text{m}$								
Baseline: Mean (SD) ¹	-	-	-	42.5 (15.35)	39.9 (14.62)	43.4 (14.90)	43.8 (13.06)	41.7 (11.21)
Week 24								
LSM Change from Baseline ¹ (SE)	-	-	-	-0.9 (0.45)	3.9 (0.44)	5.8 (0.45)	4.0 (0.46)	6.7 (4.80) ³
LSM Difference from Placebo (CI) ²	-	-	-	-	4.8 (3.3, 6.3)	6.7 (5.2, 8.2)	4.9 (3.4, 6.5)	-
p-value					<0.001	<0.001	<0.001	
LSM Difference from Finasteride (CI) ²	-	-	-	-	-0.1 (-1.6, 1.4)	1.8 (0.3, 3.3)	-	-
p-value					0.87	0.004		
Terminal Hair Count								
Baseline: Mean (SD) ¹	-	-	-	270.2 (189.14)	249.1 (177.98)	279.0 (178.44)	293.8 (178.41)	185.4 (143.22)
Week 24								
LSM Change from Baseline ¹ (SE) ²	-	-	-	-17.5 (5.13)	29.4 (4.99)	46.0 (5.11)	36.3 (5.28)	60.8 (70.22) ³
LSM Difference from Placebo (CI) ²	-	-	-	-	46.9 (29.8, 63.9)	63.4 (46.1, 80.7)	53.7 (36.2, 71.3)	-
p-value					<0.001	<0.001	<0.001	
LSM Difference from Finasteride (CI) ²	-	-	-	-	-6.9 (-24.2, 10.4)	9.7 (-7.8, 27.2)	-	-
p-value					0.34	0.19		

SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidence Interval

p-value (Bold): Statistically significant difference

1. Some Baseline values were measured after the treatment start date in ARI114263 Study and ARI114264 Study
2. Study ARI114263 :The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences. .
3. Mean change from baseline (SD) at Week 26 in Study ARI114264

Data source: ARI114263 CSR Table 7.13, Table 7.17, Table 7.23, Table 7.27, ARI114264 CSR Table 7.052, Table 7.072, Table 7.092, Table 7.112

2.7.3.3.2.2.1. 毛髪の太さ：頭頂部の直径 2.54 cm 円内**2.7.3.3.2.2.1.1. ARI114263 試験（評価）**

全被験者集団（ITT、LOCF）において、プラセボ群では投与後に頭頂部直径 2.54 cm 円内の非軟毛（直径 30 μ m 以上の毛髪）の太さの合計がベースラインから減少したのに対し、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、投与 12 週及び 24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意に増加した（各群 $p < 0.001$ ）（表 2.7.3.3-26）。更に、デュタステリド 0.5 mg 群では 24 週時にフィナステリド 1 mg 群と比べて統計学的に有意に毛髪の太さが増加した（ $p = 0.004$ ）。デュタステリド 0.02 mg 群の 24 週時の毛髪の太さは、ベースラインからほとんど変化しなかった。

日本人部分集団（ITT、LOCF）においても、プラセボ群及びデュタステリド 0.02 mg 群では投与後に毛髪の太さが減少したのに対し、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、投与 12 週及び 24 週時にプラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が認められた（ $p \leq 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p \leq 0.001$ ）。

表 2.7.3.3-26 毛髪の太さのベースラインからの変化量（12 週及び 24 週）
: 頭頂部の直径 2.54 cm 円内－ARI114263 試験（ITT、LOCF）

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Baseline					
Number of Subjects	151	157	160	151	142
Mean (SD) ¹	42.5 (15.35)	43.6 (14.52)	39.9 (14.62)	43.4 (14.90)	43.8 (13.06)
Week 12					
Number of Subjects	147	144	151	145	131
LSM Change from Baseline (SE) ²	-0.7 (0.40)	0.3 (0.41)	3.1 (0.40)	4.7 (0.41)	3.2 (0.43)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²		0.9 (-0.4, 2.3) 0.10	3.8 (2.4, 5.2) <0.001	5.3 (3.9, 6.7) <0.001	3.9 (2.5, 5.3) <0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-Sided) ² p-value, two-Sided ²	-	-2.9 (-4.3, -1.5) <0.001	-0.1 (-1.5, 1.3) 0.92	1.5 (0.0, 2.9) 0.013	-
Week 24					
Number of Subjects	148	155	158	150	141
LSM Change from Baseline (SE) ²	-0.9 (0.45)	-0.0 (0.44)	3.9 (0.44)	5.8 (0.45)	4.0 (0.46)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²	-	0.9 (-0.6, 2.4) 0.14	4.8 (3.3, 6.3) <0.001	6.7 (5.2, 8.2) <0.001	4.9 (3.4, 6.5) <0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-Sided) ² p-value, two-Sided ²	-	-4.0 (-5.5, -2.5) <0.001	-0.1 (-1.6, 1.4) 0.87	1.8 (0.3, 3.3) 0.004	-

Japanese Subjects	Placebo N= 40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N= 40
		0.02 mg N= 40	0.1 mg N= 40	0.5 mg N= 40	
Baseline					
Number of Subjects	37	37	40	36	36
Mean (SD) ¹	42.5 (11.90)	47.9 (12.79)	40.5 (13.54)	41.7 (10.44)	42.7 (10.55)
Week 12					
Number of Subjects	37	36	40	35	35
LSM Change from Baseline (SE) ²	-2.1 (0.76)	-0.5 (0.78)	1.2 (0.73)	2.2 (0.78)	2.6 (0.78)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²	-	1.7 (-1.0, 4.3) 0.13	3.4 (0.9, 5.9) 0.001	4.4 (1.8, 7.0) <0.001	4.8 (2.2, 7.4) <0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-Sided) ² p-value, two-Sided ²	-	-3.1 (-5.8, -0.5) 0.005	-1.4 (-4.0, 1.2) 0.19	-0.4 (-3.1, 2.3) 0.72	-
Week 24					
Number of Subjects	37	37	40	35	36
LSM Change from Baseline (SE) ²	-2.5 (0.91)	-1.3 (0.92)	2.2 (0.88)	4.1 (0.93)	1.7 (0.92)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²	-	1.2 (-1.9, 4.3) 0.35	4.7 (1.7, 7.8) <0.001	6.6 (3.5, 9.8) <0.001	4.2 (1.1, 7.3) 0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-Sided) ² p-value, two-Sided ²	-	-3.0 (-6.1, 0.2) 0.023	0.5 (-2.5, 3.6) 0.68	2.4 (-0.7, 5.6) 0.067	-

Units: $\times 10^3 \mu\text{m}$

SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidence Interval

p-value (Bold): Statistically significant difference

- Some Baseline values were measured after the treatment start date.
- Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The

difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean- the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.

Data source: ARII14263 CSR Table 7.13, Table 7.17; ARII14263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 7.13, Table 7.17

2.7.3.3.2.2.1.2. ARI114264 試験（評価）

デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した結果、頭頂部の直径 2.54 cm 円内の非軟毛（直径 30 μm 以上の毛髪）の太さの合計は、26 週時ではベースラインから平均 6.7（95%CI : 5.8~7.6） $\times 10^3 \mu\text{m}$ 増大し、52 週時においても平均 6.5（95% CI : 5.5~7.5） $\times 10^3 \mu\text{m}$ 増大した（表 2.7.3.3-27）。

**表 2.7.3.3-27 毛髪の太さのベースラインからの変化量（26 週、52 週）
：頭頂部の直径 2.54 cm 円内—ARI114264 試験（ITT、LOCF）**

		Dutasteride 0.5 mg N=120
Baseline ¹	N	115
	Mean (SD)	41.7 (11.21)
	Median	41.1
	Min. ; Max.	16.9 ; 79.4
Change from Baseline to: Week 26	N	110
	Mean (SD)	6.7 (4.80)
	Median	6.6
	Min. ; Max.	-12.5 ; 21.1
	95% CI	5.8, 7.6
Change from Baseline to: Week 52	N	110
	Mean (SD)	6.5 (5.29)
	Median	6.3
	Min. ; Max.	-8.7 ; 22.3
	95% CI	5.5, 7.5

Unit= $\times 10^3 \mu\text{m}$

1. includes some baseline values measured after treatment start date

Data source: ARII14264 CSR Table 7.052, Table 7.072

2.7.3.3.2.2.2. 硬毛数：頭頂部の直径 2.54 cm 円内

2.7.3.3.2.2.2.1. ARI114263 試験（評価）

全被験者集団（ITT、LOCF）において、プラセボ群及びデュタステリド 0.02 mg 群では投与後に頭頂部の直径 2.54 cm 円内の硬毛数（直径 60 μm 以上の毛髪数）がベースラインから減少したのに対し、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、投与 12 週及び 24 週時にプラセボ群に比べて統計学的に有意に増加した（各群 $p<0.001$ ）（表 2.7.3.3-28）。

日本人部分集団（ITT、LOCF）においても、プラセボ群及びデュタステリド 0.02 mg 群では投与後に硬毛数がベースラインから減少したのに対し、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、投与 12 週及び 24 週時にプラセボ群と比べて統計学的に有意に増加した（各群 $p<0.001$ ）。

表 2.7.3.3-28 硬毛数のベースラインからの変化量（12 週及び 24 週）
: 頭頂部の直径 2.54 cm 円内－ARI114263 試験（ITT、LOCF）

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Baseline					
Number of Subjects	151	157	160	151	142
Mean (SD) ¹	270.2 (189.14)	284.6 (180.02)	249.1 (177.98)	279.0 (178.44)	293.8 (178.41)
Week 12					
Number of Subjects	147	144	151	145	131
LSM Change from Baseline (SE) ²	-11.5 (4.39)	-13.4 (4.44)	18.3 (4.35)	29.3 (4.43)	24.2 (4.67)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²	-	-1.9 (-16.8, 13.1) 0.76	29.8 (15.0, 44.5) <0.001	40.8 (25.9, 55.7) <0.001	35.7 (20.4, 51.0) <0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) ² p-value, two-sided ²	-	-37.6 (-52.9, -22.2) <0.001	-5.9 (-21.2, 9.3) 0.35	5.1 (-10.3, 20.4) 0.43	-
Week 24					
Number of Subjects	148	155	158	150	141
LSM Change from Baseline (SE) ²	-17.5 (5.13)	-15.7 (5.03)	29.4 (4.99)	46.0 (5.11)	36.3 (5.28)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²	-	1.7 (-15.4, 18.9) 0.81	46.9 (29.8, 63.9) <0.001	63.4 (46.1, 80.7) <0.001	53.7 (36.2, 71.3) <0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) ² p-value, two-sided ²	-	-52.0 (-69.4, -34.7) <0.001	-6.9 (-24.2, 10.4) 0.34	9.7 (-7.8, 27.2) 0.19	-

Japanese Subjects	Placebo N=40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N=40	0.1 mg N=40	0.5 mg N=40	
Baseline					
Number of Subjects	37	37	40	36	36
Mean (SD) ¹	279.9 (148.97)	334.6 (178.57)	265.6 (174.20)	252.7 (138.31)	270.6 (147.71)
Week 12					
Number of Subjects	37	36	40	35	35
LSM Change from Baseline (SE) ²	-32.8 (7.59)	-24.9 (7.79)	9.6 (7.31)	5.9 (7.84)	19.8 (7.81)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²	-	7.9 (-18.4, 34.2) 0.47	42.3 (16.9, 67.8) <0.001	38.7 (12.3, 65.0) <0.001	52.6 (26.3, 78.9) <0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) ² p-value, two-sided ²	-	-44.7 (-71.4, -18.1) <0.001	-10.3 (-36.1, 15.6) 0.34	-13.9 (-40.7, 12.8) 0.21	-
Week 24					
Number of Subjects	37	37	40	35	36
LSM Change from Baseline (SE) ²	-42.5 (9.99)	-34.1 (10.11)	19.5 (9.61)	27.6 (10.31)	20.1 (10.13)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI) ² p-value ²	-	8.4 (-25.9, 42.7) 0.56	62.0 (28.5, 95.5) <0.001	70.1 (35.4, 104.8) <0.001	62.6 (28.3, 97.0) <0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI, two-sided) ² p-value, two-sided ²	-	-54.2 (-88.9, -19.6) <0.001	-0.6 (-34.3, 33.1) 0.97	7.4 (-27.4, 42.3) 0.61	-

SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidence Interval

p-value (Bold): Statistically significant difference

1. Some Baseline values were measured after the treatment start date.

2. Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean- the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.

Data source: ARI114263 CSR Table 7.23, Table 7.27; ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 7.23, Table 7.27

2.7.3.3.2.2.2. ARI114264 試験（評価）

デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した結果、頭頂部の直径 2.54 cm 円内の硬毛数（直径 60 μ m 以上の毛髪数）は 26 週時ではベースラインから平均 60.8（95%CI：47.5～74.1）本増加し、52 週時においては平均 76.9（95% CI：60.7～93.2）本の増加がみられた（表 2.7.3.3-29）。

**表 2.7.3.3-29 硬毛数のベースラインからの変化量（26 週、52 週）
：頭頂部の直径 2.54 cm 円内—ARI114264 試験（ITT、LOCF）**

		Dutasteride 0.5mg N=120
Baseline ¹	N Mean (SD) Median Min. ; Max.	115 185.4 (143.22) 153.0 5 ; 678
Change from Baseline to: Week 26	N Mean (SD) Median Min. ; Max. 95% CI	110 60.8 (70.22) 43.0 -67 ; 343 47.5, 74.1
Change from Baseline to: Week 52	N Mean (SD) Median Min. ; Max. 95% CI	110 76.9 (86.19) 49.0 -66 ; 348 60.7, 93.2

1. includes some baseline values measured after treatment start date

Data source: ARI114264 CSR Table 7.092, Table 7.112

2.7.3.3.2.3. 外部専門家委員会（皮膚科専門医）による写真評価

全 4 試験において、3 名の皮膚科専門医から成る外部専門家委員会が、治験実施医療機関で撮影された頭頂部及び前頭部のそれぞれの全体写真を用いて（ALO106377 試験では頭頂部のみ）、ベースラインからの発毛の変化を 7 段階〔著明減少（スコア-3）～不変（スコア 0）～著明増加（スコア 3）〕でそれぞれ独立して評価した。評価資料とした 3 試験のプラセボ、デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及びフィナステリド 1 mg 各群における、外部専門家委員会による写真評価の投与 24 週時のスコアの要約を表 2.7.3.3-30 に示す。

表 2.7.3.3-30 外部専門家委員会が写真評価した発毛の変化のスコア（24 週）：頭頂部及び前頭部
－評価資料の 3 試験におけるプラセボ、デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg、フィナステリド 1 mg 群（ITT、LOCF）

	Study ARIA2004			Study ARI114263			Study ARI114264	
	Placebo N=58	Dutasteride		Placebo N=181	Dutasteride		Finasteride 1 mg N=179	Dutasteride 0.5 mg N=120
		0.1 mg N=66	0.5 mg N=61		0.1 mg N=188	0.5 mg N=184		
Vertex view								
N	56	63	59	172	176	167	164	117
LSM	-0.08	0.42	0.83	-0.15	0.42	0.63	0.49	1.342
LSM difference from placebo (CI) ¹	-	0.49 (0.29, 0.70)	0.90 (0.70, 1.11)	-	0.57 (0.38, 0.76)	0.78 (0.59, 0.97)	0.63 (0.44, 0.82)	-
p-value ¹		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	
LSM difference from finasteride (CI) ¹	-	-	-	-	-0.06 (-0.25, 0.13)	0.15 (-0.04, 0.34)	-	-
p-value ¹					0.43	0.066		
Frontal view								
N	56	63	59	171	176	167	165	117
LSM	0.06	0.36	0.65	-0.14	0.36	0.58	0.34	1.21 ²
LSM difference from placebo (CI) ¹	-	0.30 (0.07, 0.52)	0.58 (0.36, 0.81)	-	0.50 (0.32, 0.69)	0.72 (0.54, 0.91)	0.48 (0.30, 0.67)	-
p-value ¹		0.009	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	
LSM difference from finasteride (CI) ¹	-	-	-	-	0.02 (-0.16, 0.20)	0.24 (0.06, 0.43)	-	-
p-value ¹					0.78	0.002		

CI = confidence interval; ITT = Intent-to-treat; LOCF = Last Observation Carried Forward; LSM = Least Squares Mean (adjusted mean).

p-value (Bold): Statistically significant difference

Note: Confidence intervals in Study ARI114263 were 98.33%; and 95% in Study ARIA2004. In Study ARI114263 and Study ARIA2004, least square (adjusted) mean values were reported.

- Study ARIA2004: The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model. Study ARI114263 :The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.
- Mean at Week 26 in Study ARI114264

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 22, Table 25, ARI114263 CSR Table 7.37, ARI114264 CSR Table 7.132

2.7.3.3.2.3.1. ARIA2004 試験（評価）

3名の皮膚科専門医が頭頂部及び前頭部の全体写真を用いて発毛の変化を評価したスコア [著明減少 (-3) ~ 不変 (0) ~ 著明増加 (+3)] のカッパ係数は 0.249~0.474 であった。

外部専門家委員会による写真評価（頭頂部全体及び前頭部全体）のスコアの要約を表 2.7.3.3-31 に示す。

デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg 群では、12 週時及び 24 週時における頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く、改善が認められた ($p \leq 0.002$ 、 $p < 0.001$)。デュタステリド 0.1 mg 群においても、12 週時及び 24 週時における頭頂部、24 週時における前頭部のスコアはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く、改善が認められた ($p = 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.009$)。また、用量依存性的かつ経時的なスコアの増加が認められ、デュタステリド 2.5 mg 群の 24 週時における頭頂部のスコアが最も高かった。フィナステリド 5 mg 群でも、頭頂部のスコアは 12 週及び 24 週時に、前頭部のスコアは 24 週時において、プラセボ群に比べて統計学的に有意に高く、改善が認められた ($p < 0.001$)。フィナステリド 5 mg 群の 12 週時及び 24 週時における頭頂部のスコアは、デュタステリド 0.1 mg 群より大きく、0.5 mg 群より小さかった。

36 週時（最終投与後 12 週時）においても、デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg 群では、頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった ($p \leq 0.006$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$)。フィナステリド 5 mg 群でも 36 週時にプラセボ群との有意差が認められた ($p < 0.001$)。

表 2.7.3.3-31 外部専門家委員会が写真評価した発毛の変化のスコア
(12 週、24 週及び投与後 12 週) : 頭頂部及び前頭部—ARIA2004 試験 (ITT)

Time / Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Vertex view						
Week 12 (LOCF)						
n	54	58	61	56	62	63
Adjusted Mean ¹	-0.04	0.10	0.26	0.47	0.59	0.34
Adjusted Mean Difference ¹	-	0.14	0.30	0.50	0.62	0.38
95% CI ¹	-	-0.04, 0.32	0.12, 0.48	0.32, 0.68	0.45, 0.80	0.20, 0.55
p-value ¹	-	0.14	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Week 24 (LOCF)						
n	56	61	63	59	62	64
Adjusted Mean ¹	-0.08	0.18	0.42	0.83	0.94	0.62
Adjusted Mean Difference ¹	-	0.25	0.49	0.90	1.02	0.69
95% CI ¹	-	0.05, 0.46	0.29, 0.70	0.70, 1.11	0.81, 1.22	0.49, 0.89
p-value ¹	-	0.015	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
n	47	49	49	55	57	58
Adjusted Mean ¹	-0.16	0.10	0.40	0.89	1.14	0.46
Adjusted Mean Difference ¹	-	0.26	0.56	1.05	1.30	0.62
95% CI ¹	-	-0.06, 0.58	0.24, 0.88	0.74, 1.37	0.99, 1.61	0.31, 0.93
p-value ¹	-	0.11	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Frontal view						
Week 12 (LOCF)						
n	55	56	61	55	62	63
Adjusted Mean ¹	0.03	-0.07	0.16	0.25	0.36	0.07
Adjusted Mean Difference ¹	-	-0.10	0.13	0.23	0.33	0.05
95% CI ¹	-	-0.24, 0.05	-0.01, 0.28	0.08, 0.38	0.19, 0.48	-0.10, 0.19
p-value ¹	-	0.18	0.070	0.002	<0.001	0.53
Week 24 (LOCF)						
n	56	61	63	59	63	64
Adjusted Mean ¹	0.06	0.14	0.36	0.65	0.80	0.47
Adjusted Mean Difference ¹	-	0.08	0.30	0.58	0.74	0.41
95% CI ¹	-	-0.14, 0.31	0.07, 0.52	0.36, 0.81	0.52, 0.96	0.19, 0.63
p-value ¹	-	0.48	0.009	<0.001	<0.001	<0.001
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
n	45	49	49	54	58	58
Adjusted Mean ¹	-0.18	0.04	0.22	0.68	0.71	0.34
Adjusted Mean Difference ¹	-	0.23	0.40	0.86	0.90	0.53
95% CI ¹	-	-0.06, 0.51	0.12, 0.68	0.58, 1.14	0.62, 1.17	0.25, 0.80
p-value ¹	-	0.12	0.006	<0.001	<0.001	<0.001

p-value (Bold): Statistically significant difference

Note: Panel's global assessment of improvement is summarized numerically as the average improvement across the three panel members ranging from -3 (greatly decreased) to 3 (greatly increased).

- Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Average Improvement = Treatment + Cluster. The difference is the active treatment adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 22, Table 25, Supporting Table 37, Supporting Table 50

外部専門家委員会による写真評価（頭頂部全体及び前頭部全体）の評価結果の被験者分布を表 2.7.3.3-32 に示す。

デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg 群では、投与 12 週時、24 週時及び 36 週時（最終投与後 12 週時）に頭頂部及び前頭部で改善（軽度増加、中等度増加又は著明増加）を示した被験者の割合はプラセボ群に比べて多かった。デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg 群では、中等度増加又は著明増加を示した被験者の割合が全群のうち最も多かった。なお、

フィナステリド 5 mg 群でも、投与 12 週時、24 週時及び 36 週時（最終投与後 12 週時）に頭頂部及び前頭部で改善を示した被験者の割合はプラセボ群に比べて多かった。

表 2.7.3.3-32 外部専門家委員会が写真評価した発毛の変化の被験者分布（12 週、24 週及び投与後 12 週）：頭頂部及び前頭部－ARIA2004 試験（ITT）

Time / Change, n (%)	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Vertex view						
Week 12 (LOCF)						
Greatly decreased	0/54	0/58	0/61	0/56	0/62	0/63
Moderately decreased	0/54	0/58	0/61	0/56	0/62	0/63
Slightly decreased	4/54 (7)	3/58 (5)	1/61 (2)	0/56	2/62 (3)	2/63 (3)
No change	49/54 (91)	49/58 (84)	42/61 (69)	37/56 (66)	30/62 (48)	44/63 (70)
Slightly increased	1/54 (2)	6/58 (10)	18/61 (30)	16/56 (29)	23/62 (37)	15/63 (24)
Moderately increased	0/54	0/58	0/61	3/56 (5)	7/62 (11)	2/63 (3)
Greatly increased	0/54	0/58	0/61	0/56	0/62	0/63
Unable to evaluate	0	0	0	0	0	0
Week 24 (LOCF)						
Greatly decreased	0/56	0/61	0/63	0/59	0/62	0/64
Moderately decreased	0/56	0/61	0/63	0/59	0/62	0/64
Slightly decreased	5/56 (9)	7/61 (11)	1/63 (2)	0/59	0/62	0/64
No change	50/56 (89)	46/61 (75)	38/63 (60)	22/59 (37)	16/62 (26)	28/64 (44)
Slightly increased	0/56	7/61 (11)	21/63 (33)	25/59 (42)	30/62 (48)	30/64 (47)
Moderately increased	1/56 (2)	1/61 (2)	3/63 (5)	11/59 (19)	16/62 (26)	6/64 (9)
Greatly increased	0/56	0/61	0/63	1/59 (2)	0/62	0/64
Unable to evaluate	0	0	0	0	0	0
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
Greatly decreased	0/47	0/49	0/49	0/55	0/57	0/58
Moderately decreased	2/47 (4)	0/49	0/49	0/55	1/57 (2)	0/58
Slightly decreased	8/47 (17)	10/49 (20)	4/49 (8)	0/55	0/57	5/58 (9)
No change	33/47 (70)	29/49 (59)	31/49 (63)	24/55 (44)	18/57 (32)	28/58 (48)
Slightly increased	3/47 (6)	6/49 (12)	10/49 (20)	19/55 (35)	17/57 (30)	21/58 (36)
Moderately increased	1/47 (2)	4/49 (8)	3/49 (6)	11/55 (20)	17/57 (30)	4/58 (7)
Greatly increased	0/47	0/49	1/49 (2)	1/55 (2)	4/57 (7)	0/58
Unable to evaluate	0	0	0	0	0	0
Frontal view						
Week 12 (LOCF)						
Greatly decreased	0/55	0/56	0/61	0/55	0/62	0/63
Moderately decreased	0/55	0/56	0/61	0/55	0/62	1/63 (2)
Slightly decreased	0/55	8/56 (14)	0/61	0/55	1/62 (2)	2/63 (3)
No change	54/55 (98)	44/56 (79)	53/61 (87)	44/55 (80)	42/62 (68)	55/63 (87)
Slightly increased	1/55 (2)	4/56 (7)	8/61 (13)	10/55 (18)	18/62 (29)	5/63 (8)
Moderately increased	0/55	0/56	0/61	1/55 (2)	1/62 (2)	0/63
Greatly increased	0/55	0/56	0/61	0/55	0/62	0/63
Unable to evaluate	0	1	0	0	0	0
Week 24 (LOCF)						
Greatly decreased	0/56	0/61	0/63	0/59	0/63	0/64
Moderately decreased	0/56	0/61	0/63	0/59	0/63	1/64 (2)
Slightly decreased	1/56 (2)	7/61 (11)	0/63	0/59	1/63 (2)	1/64 (2)
No change	51/56 (91)	41/61 (67)	43/63 (68)	32/59 (54)	25/63 (40)	36/64 (56)
Slightly increased	4/56 (7)	12/61 (20)	18/63 (29)	17/59 (29)	22/63 (35)	21/64 (33)
Moderately increased	0/56	1/61 (2)	2/63 (3)	10/59 (17)	15/63 (24)	5/64 (8)
Greatly increased	0/56	0/61	0/63	0/59	0/63	0/64
Unable to evaluate	0	0	0	0	0	0

Time / Change, n (%)	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	5 mg N=64
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
Greatly decreased	0/45	0/49	0/49	0/54	0/58	0/58
Moderately decreased	0/45	1/49 (2)	1/49 (2)	0/54	1/58 (2)	1/58 (2)
Slightly decreased	8/45 (18)	9/49 (18)	3/49 (6)	2/54 (4)	0/58	1/58 (2)
No change	35/45 (78)	29/49 (59)	33/49 (67)	24/54 (44)	27/58 (47)	43/58 (74)
Slightly increased	1/45 (2)	8/49 (16)	11/49 (22)	18/54 (33)	19/58 (33)	6/58 (10)
Moderately increased	1/45 (2)	2/49 (4)	1/49 (2)	9/54 (17)	11/58 (19)	7/58 (12)
Greatly increased	0/45	0/49	0/49	1/54 (2)	0/58	0/58
Unable to evaluate	0	0	0	0	0	0

Note: Median of the Panel's global assessment of improvement across the three panel members.

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 23, Table 26, Supporting Table 38, Supporting Table 51

2.7.3.3.2. ARI114263 試験（評価）

3名の皮膚科専門医が頭頂部及び前頭部の全体写真を用いて発毛の変化を評価したスコア [著明減少 (-3) ~ 不変 (0) ~ 著明増加 (+3)] の24週時 (LOCF) のカッパ係数は0.28 ~ 0.43であった。

外部専門家委員会による写真評価（頭頂部全体及び前頭部全体）の投与24週時のスコアの要約を表2.7.3.3-33に示す。

全被験者集団 (ITT、LOCF) において、デュタステリド0.1 mg群及び0.5 mg群、並びにフィナステリド1 mg群では、24週時の頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善がみられた（各群 $p < 0.001$ ）。デュタステリド0.5 mg群では、前頭部のスコアはフィナステリド1 mg群と比べて統計学的に有意に高かったが ($p = 0.002$)、頭頂部では有意差は認められなかった。

日本人部分集団 (ITT、LOCF) においても、デュタステリド0.1 mg群及び0.5 mg群、並びにフィナステリド1 mg群では、24週時の頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善がみられた（各群 $p < 0.001$ ）。

表 2.7.3.3-33 外部専門家委員会が写真評価した発毛の変化のスコア（24 週）
: 頭頂部及び前頭部－ARI114263 試験（ITT、LOCF）

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Vertex view					
Number of Subjects	172	174	176	167	164
LSM Score (SE)	-0.15 (0.056)	-0.09 (0.056)	0.42 (0.055)	0.63 (0.057)	0.49 (0.057)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	0.06 (-0.13, 0.25)	0.57 (0.38, 0.76)	0.78 (0.59, 0.97)	0.63 (0.44, 0.82)
p-value		0.46	<0.001	<0.001	<0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.57 (-0.76, -0.38)	-0.06 (-0.25, 0.13)	0.15 (-0.04, 0.34)	-
p-value		<0.001	0.43	0.066	
Frontal view					
Number of Subjects	171	174	176	167	165
LSM Score (SE)	-0.14 (0.054)	-0.10 (0.053)	0.36 (0.053)	0.58 (0.055)	0.34 (0.055)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	0.05 (-0.13, 0.23)	0.50 (0.32, 0.69)	0.72 (0.54, 0.91)	0.48 (0.30, 0.67)
p-value		0.53	<0.001	<0.001	<0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.44 (-0.62, -0.25)	0.02 (-0.16, 0.20)	0.24 (0.06, 0.43)	-
p-value		<0.001	0.78	0.002	

Japanese subjects	Placebo N=40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N=40	0.1 mg N=40	0.5 mg N=40	
Vertex view					
Number of Subjects	40	39	40	38	40
LSM Score (SE)	-0.35 (0.111)	-0.36 (0.112)	0.38 (0.111)	0.58 (0.114)	0.47 (0.111)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	-0.01 (-0.39, 0.37)	0.73 (0.35, 1.10)	0.93 (0.54, 1.31)	0.83 (0.45, 1.20)
p-value		0.95	<0.001	<0.001	<0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.83 (-1.22, -0.45)	-0.10 (-0.48, 0.28)	0.10 (-0.28, 0.49)	-
p-value		<0.001	0.52	0.51	
Frontal view					
Number of Subjects	40	39	40	38	40
LSM Score (SE)	-0.45 (0.098)	-0.41 (0.099)	0.25 (0.098)	0.29 (0.100)	0.23 (0.098)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	0.04 (-0.30, 0.38)	0.70 (0.37, 1.03)	0.74 (0.40, 1.08)	0.68 (0.34, 1.01)
p-value		0.78	<0.001	<0.001	<0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.64 (-0.97, -0.30)	0.03 (-0.31, 0.36)	0.06 (-0.27, 0.40)	-
p-value		<0.001	0.86	0.65	

SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidence Interval

p-value (Bold): Statistically significant difference

Note: Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Median Panel Global Assessment Score = Treatment + Cluster. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean - the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.

Data source: ARI114263 CSR Table 7.37; ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 7.37

外部専門家委員会による写真評価（頭頂部全体及び前頭部全体）の24週時の評価結果の被験者分布を表 2.7.3.3-34 に示す。

全被験者集団（ITT、LOCF）において、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、24 週時に頭頂部及び前頭部で改善（軽度増加、中等度増加、

著明増加)を示した被験者の割合はプラセボ群に比べて多かった。著明増加であった被験者の割合が最も多かったのは、デュタステリド 0.5 mg 群であった。

日本人部分集団 (ITT、LOCF) においても、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、頭頂部及び前頭部で改善を示した被験者の割合はプラセボ群と比べて多かった。

表 2.7.3.3-34 外部専門家委員会が写真評価した発毛の変化の被験者分布（24 週）
: 頭頂部及び前頭部—ARI114263 試験（ITT、LOCF）

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Vertex					
n	172	174	176	167	164
Greatly Decreased	0	0	0	0	0
Moderately Decreased	7 (4)	7 (4)	0	1 (<1)	0
Slightly Decreased	27 (16)	25 (14)	6 (3)	5 (3)	3 (2)
No Change	126 (73)	123 (71)	112 (64)	82 (49)	103 (63)
Slightly Increased	11 (6)	17 (10)	39 (22)	52 (31)	38 (23)
Moderately Increased	1 (<1)	2 (1)	18 (10)	23 (14)	19 (12)
Greatly Increased	0	0	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)
Frontal					
n	171	174	176	167	165
Greatly Decreased	0	0	0	0	0
Moderately Decreased	6 (4)	5 (3)	0	1 (<1)	0
Slightly Decreased	32 (19)	29 (17)	4 (2)	5 (3)	7 (4)
No Change	121 (71)	125 (72)	121 (69)	96 (57)	109 (66)
Slightly Increased	9 (5)	12 (7)	39 (22)	37 (22)	40 (24)
Moderately Increased	3 (2)	3 (2)	11 (6)	21 (13)	9 (5)
Greatly Increased	0	0	1 (<1)	7 (4)	0

Japanese Subjects	Placebo N=40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N=40	0.1 mg N=40	0.5 mg N=40	
Vertex					
n	40	39	40	38	40
Greatly Decreased	0	0	0	0	0
Moderately Decreased	3 (8)	4 (10)	0	0	0
Slightly Decreased	10 (25)	7 (18)	2 (5)	2 (5)	0
No Change	25 (63)	27 (69)	24 (60)	16 (42)	24 (60)
Slightly Increased	2 (5)	1 (3)	11 (28)	16 (42)	13 (33)
Moderately Increased	0	0	3 (8)	4 (11)	3 (8)
Greatly Increased	0	0	0	0	0
Frontal					
n	40	39	40	38	40
Greatly Decreased	0	0	0	0	0
Moderately Decreased	3 (8)	3 (8)	0	0	0
Slightly Decreased	13 (33)	11 (28)	1 (3)	2 (5)	2 (5)
No Change	23 (58)	24 (62)	29 (73)	24 (63)	28 (70)
Slightly Increased	1 (3)	1 (3)	9 (23)	11 (29)	9 (23)
Moderately Increased	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)
Greatly Increased	0	0	0	0	0

Note: Panel-member global assessments of improvement are scored from -3 (Greatly Decreased) to 3 (Greatly Increased). The median score, across the 3 panel members, is then computed. The modified median score is equal to the median score, except for two subjects who had a non-integer median score. In those cases, two panel-member assessments (one unit apart) were available, and the modified median score is equal to the panel-member score that is closest to 0 (No Change).

Data source: ARI114263 CSR Table 7.34; ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 7.34

2.7.3.3.2.3.3. ARI114264 試験（評価）

外部専門家委員会が頭頂部及び前頭部の全体写真を用いて発毛の変化を評価したスコアの要約（26 週及び 52 週時）を表 2.7.3.3-35 に示す。

デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した結果、写真評価のスコアの平均値（SD）は、頭頂部は 26 週時 1.34（0.921）、52 週時 1.50（0.897）であり、前頭部は 26 週時 1.21（0.963）、52 週時 1.40（0.974）であり、頭頂部及び前頭部共に 26 週時及び 52 週時で改善を示した。

**表 2.7.3.3-35 外部専門家委員会が写真評価した発毛の変化のスコア（26 週、52 週）
：頭頂部及び前頭部—ARI114264 試験（ITT、LOCF）**

		Dutasteride 0.5mg N=120
Vertex		
Week 26	N	117
	Mean (SD)	1.34 (0.921)
	Median	1.00
	Min. ; Max.	-1 ; 3
Week 52	N	117
	Mean (SD)	1.50 (0.897)
	Median	2.00
	Min. ; Max.	0 ; 3
Frontal		
Week 26	N	117
	Mean (SD)	1.21 (0.963)
	Median	1.00
	Min.; Max.	-2 ; 3
Week 52	N	117
	Mean (SD)	1.40 (0.974)
	Median	1.00
	Min. ; Max.	0 ; 3

Note: Panel-member global assessments of improvement are scored from -3 (Greatly Decreased) to 3 (Greatly Increased). The median score, across the 3 panel members, is summarized.

Data source: ARI114264 CSR Table 7.132

外部専門家委員会による写真評価（頭頂部全体及び前頭部全体）の 26 週時及び 52 週時の被験者分布を表 2.7.3.3-36 に示す。

投与前と比べて改善（軽度増加、中等度増加又は著明増加）が認められた被験者の割合は、頭頂部及び前頭部ともに 26 週時に比べ 52 週時で更に増加した。改善例の割合は、頭頂部では 26 週時 81%（95/117 例）、52 週時 85%（100/117 例）であり、前頭部では 26 週時 76%（89/117 例）、52 週時 79%（92/117 例）であった。

**表 2.7.3.3-36 外部専門家委員会が写真評価した発毛の変化の被験者分布
(26 週、52 週) : 頭頂部及び前頭部—ARI114264 試験 (ITT、LOCF)**

		Dutasteride 0.5mg N=120 n (%)
Vertex		
Week 26	n	117
	Greatly Decreased	0
	Moderately Decreased	0
	Slightly Decreased	1 (<1)
	No Change	21 (18)
	Slightly Increased	44 (38)
	Moderately Increased	39 (33)
	Greatly Increased	12 (10)
Week 52	n	117
	Greatly Decreased	0
	Moderately Decreased	0
	Slightly Decreased	0
	No Change	17 (15)
	Slightly Increased	39 (33)
	Moderately Increased	46 (39)
	Greatly Increased	15 (13)
Frontal		
Week 26	n	117
	Greatly Decreased	0
	Moderately Decreased	1 (<1)
	Slightly Decreased	1 (<1)
	No Change	26 (22)
	Slightly Increased	42 (36)
	Moderately Increased	38 (32)
	Greatly Increased	9 (8)
Week 52	n	117
	Greatly Decreased	0
	Moderately Decreased	0
	Slightly Decreased	0
	No Change	25 (21)
	Slightly Increased	36 (31)
	Moderately Increased	40 (34)
	Greatly Increased	16 (14)

Note: Panel-member global assessments of improvement are scored from -3 (Greatly Decreased) to 3 (Greatly Increased). The median score, across the 3 panel members, is summarized.

Data source: ARI114264 CSR Table 7.142

2.7.3.3.2.3.4. ALO106377 試験 (参考)

参考資料とした ALO106377 試験では、外部専門家委員会による写真評価は頭頂部全体についてのみ実施した。

デュタステリド 0.5 mg 群では、3 カ月 (13 週) 時及び 6 カ月 (25 週) 時の頭頂部のスコアはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善がみられた ($p \leq 0.0061$) (表 2.7.3.3-37)。

**表 2.7.3.3-37 外部専門家委員会が写真評価した発毛の変化のスコア
(3 ヶ月及び 6 ヶ月) : 頭頂部—ALO106377 試験 (ITT、LOCF)**

Panel assessment (score)	Placebo	Dutasteride 0.5 mg	p-value ¹
Month 3			0.0061
Mean (SD)	0.29 (0.82)	0.63 (0.78)	
Median	0.00	1.00	
Range (Min, Max)	-1.33, 2.00	-2.33, 2.33	
Month 6			<0.0001
Mean (SD)	-0.41 (0.81)	0.45 (0.84)	
Median	-0.33	0.00	
Range (Min, Max)	-3.00, 1.67	-1.33, 3.00	

p-value (Bold): Statistically significant difference

1. Wilcoxon's rank sum test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 33

また、デュタステリド 0.5 mg 群では、12 週時及び 24 週時の頭頂部が改善（軽度増加、中等度増加、著明増加）を示した被験者の割合はプラセボ群に比べて多かった（表 2.7.3.3-38）。

**表 2.7.3.3-38 外部専門家委員会が写真評価した発毛の変化の被験者分布
(12 週、24 週) : 頭頂部—ALO106377 試験 (ITT、LOCF)**

Panel assessment, n (%)	Week 12 (Month 3)		Week 24 (Month 6)	
	Placebo	Dutasteride 0.5 mg	Placebo	Dutasteride 0.5 mg
Greatly decreased	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.33)	0 (0.00)
Moderately decreased	0 (0.00)	1 (1.37)	4 (5.33)	0 (0.00)
Slightly decreased	14 (18.67)	3 (4.11)	29 (38.67)	6 (8.22)
No change	29 (38.67)	28 (38.36)	32 (42.67)	40 (54.79)
Slightly increased	28 (37.33)	33 (45.21)	8 (10.67)	20 (27.40)
Moderately increased	4 (5.33)	8 (10.96)	1 (1.33)	5 (6.85)
Greatly increased	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.74)

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 32

2.7.3.3.2.4. 治験責任医師による評価

2.7.3.3.2.4.1. 治験責任医師による写真評価 (Investigator Photographic Assessment Questionnaire ; IPAQ)

海外第 II 相試験 (ARIA2004 試験)、主要な試験である国際共同第 II/III 相試験 (ARI114263 試験) 及び参考資料である韓国で実施した第 III 相試験 (ALO106377 試験) では、治験責任医師又は指名された者が、治験実施医療機関で撮影された頭頂部及び前頭部のそれぞれの全体写真を用いて (ALO106377 試験では頭頂部のみ)、ベースラインからの発毛の変化を 7 段階 [著明減少 (スコア -3) ~ 不変 (スコア 0) ~ 著明増加 (スコア 3)] でそれぞれ独立して評価した。評価資料とした 2 試験のプラセボ、デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及びフィナステリド 1 mg 各群における、治験責任医師による写真評価 (IPAQ) の投与 24 週時のスコアを表 2.7.3.3-39 に示す。

表 2.7.3.3-39 治験責任医師が写真評価（IPAQ）した発毛の変化のスコア（24 週）：頭頂部及び前頭部
－評価資料の 3 試験におけるプラセボ、デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg、フィナステリド 1 mg 群（ITT、LOCF）

	Study ARIA2004			Study ARI114263				Study ARI114264
	Placebo N=58	Dutasteride		Placebo N=181	Dutasteride		Finasteride 1 mg N=179	Dutasteride 0.5 mg N=120
		0.1 mg N=66	0.5 mg N=61		0.1 mg N=188	0.5 mg N=184		
Vertex view								
N	57	64	59	173	177	167	165	-
LSM	0.44	1.07	1.32	0.36	1.03	1.30	1.07	-
LSM difference from placebo (CI) ¹	-	0.64 (0.29, 0.98)	0.89 (0.54, 1.24)	-	0.67 (0.40, 0.93)	0.94 (0.67, 1.20)	0.71 (0.44, 0.98)	-
p-value ¹		<0.001	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	
LSM difference from finasteride (CI) ¹	-	-	-	-	-0.04 (-0.31, 0.23)	0.22 (-0.05, 0.50)	-	-
p-value ¹					0.70	0.049		
Frontal view								
N	54	60	55	173	177	167	165	-
LSM	0.24	0.61	0.97	0.30	0.78	1.11	0.88	-
LSM difference from placebo (CI) ¹	-	0.37 (0.05, 0.69)	0.73 (0.40, 1.06)	-	0.48 (0.23, 0.73)	0.81 (0.56, 1.07)	0.58 (0.33, 0.84)	-
p-value ¹		0.025	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	
LSM difference from finasteride (CI) ¹	-	-	-	-	-0.10 (-0.35, 0.16)	0.23 (-0.03, 0.49)	-	-
p-value ¹					0.35	0.031		

CI = confidence interval; LSM = Least Squares Mean.

p-value (Bold): Statistically significant difference

Note: Confidence intervals in Study ARI114263 were 98.33%; and 95% in Study ARIA2004. In Study ARI114263 and Study ARIA2004, least square (adjusted) mean values were reported.

1. Study ARIA2004: The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model. Study ARI114263 :The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 29, Table 31, ARI114263 CSR Table 7.41

2.7.3.3.2.4.1.1. ARIA2004 試験（評価）

治験責任医師による写真評価（IPAQ）（頭頂部全体及び前頭部全体）のスコアの要約を表 2.7.3.3-40 に示す。

デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg 群では、24 週時における頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善が認められた（ $p \leq 0.025$ 、 $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ ）。また、用量依存性かつ経時的なスコアの増加が認められ、デュタステリド 2.5 mg 群の 24 週時における頭頂部のスコアが最も高かった。フィナステリド 5 mg 群でも、24 週時における頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く、改善が認められた（ $p \leq 0.002$ ）。フィナステリド 5 mg 群のスコアは、デュタステリド 0.1 mg 群より大きく、0.5 mg 群より小さかった。12 週時にプラセボ群と比べて統計学的に有意な発毛の改善が認められたのは、デュタステリド 0.5 mg 群と 2.5 mg 群であった（ $p \leq 0.039$ 、 $p < 0.001$ ）。

36 週時（最終投与後 12 週時）においても、デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg 群、並びにフィナステリド 5 mg 群では、頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く（ $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p \leq 0.009$ ）、24 週時でみられた改善が維持された。デュタステリド 0.1 mg 群においても 24 週時でみられた改善が 36 週時でも維持されており、頭頂部のスコアはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（ $p = 0.005$ ）。

**表 2.7.3.3-40 治験責任医師が写真評価（IPAQ）した発毛の変化のスコア
（12 週、24 週及び投与後 12 週）：頭頂部及び前頭部－ARIA2004 試験（ITT）**

Time / Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Vertex view						
Week 12 (LOCF)						
n	54	57	62	57	59	59
Adjusted Mean	0.36	0.45	0.58	0.71	1.03	0.63
Adjusted Mean Difference	-	0.09	0.22	0.35	0.67	0.27
95% CI	-	-0.21, 0.39	-0.07, 0.51	0.05, 0.65	0.37, 0.96	-0.03, 0.56
p-value	-	0.56	0.14	0.022	<0.001	0.079
Week 24 (LOCF)						
n	57	61	64	59	63	64
Adjusted Mean	0.44	0.74	1.07	1.32	1.76	1.16
Adjusted Mean Difference	-	0.30	0.64	0.89	1.33	0.72
95% CI	-	-0.05, 0.65	0.29, 0.98	0.54, 1.24	0.98, 1.68	0.38, 1.07
p-value	-	0.091	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
n	50	49	52	55	57	60
Adjusted Mean	0.53	0.71	1.09	1.36	1.74	1.03
Adjusted Mean Difference	-	0.18	0.56	0.83	1.20	0.50
95% CI	-	-0.21, 0.57	0.17, 0.94	0.45, 1.21	0.83, 1.58	0.13, 0.87
p-value	-	0.38	0.005	<0.001	<0.001	0.009
Frontal view						
Week 12 (LOCF)						
n	51	54	58	53	55	57
Adjusted Mean	0.16	0.21	0.34	0.44	0.75	0.36
Adjusted Mean Difference	-	0.05	0.18	0.28	0.59	0.20
95% CI	-	-0.22, 0.31	-0.08, 0.44	0.01, 0.54	0.33, 0.85	-0.06, 0.46
p-value	-	0.73	0.17	0.039	<0.001	0.13
Week 24 (LOCF)						
n	54	58	60	55	59	60
Adjusted Mean	0.24	0.52	0.61	0.97	1.29	0.76
Adjusted Mean Difference	-	0.28	0.37	0.73	1.05	0.52
95% CI	-	-0.05, 0.61	0.05, 0.69	0.40, 1.06	0.73, 1.38	0.20, 0.85
p-value	-	0.092	0.025	<0.001	<0.001	0.002
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
n	49	47	51	53	54	57
Adjusted Mean	0.27	0.42	0.61	0.98	1.29	0.79
Adjusted Mean Difference	-	0.16	0.34	0.71	1.02	0.52
95% CI	-	-0.21, 0.52	-0.02, 0.70	0.36, 1.07	0.66, 1.38	0.17, 0.87
p-value	-	0.41	0.062	<0.001	<0.001	0.004

p-value (Bold): Statistically significant difference

Note: Investigator's assessment of improvement is summarized numerically from -3 (greatly decreased) to 3 (greatly increased). Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Improvement = Treatment + Cluster. The difference is the active treatment adjusted mean - the placebo adjusted mean. The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 29, Table 31, Supporting Table 64, Supporting Table 76

治験責任医師による写真評価（頭頂部全体及び前頭部全体）の評価結果の被験者分布を表 2.7.3.3-41 に示す。

デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg 群では、投与 12 週時、24 週時及び 36 週時（最終投与後 12 週時）に頭頂部及び前頭部で改善（軽度増加、中等度増加又は著明増加）を示した被験者の割合は、プラセボ群に比べて多かった。なお、フィナステリド 5 mg 群で

も、投与 12 週時、24 週時及び 36 週時（最終投与後 12 週時）に頭頂部及び前頭部で改善を示した被験者の割合は、プラセボ群に比べて多かった。

**表 2.7.3.3-41 治験責任医師が写真評価（IPAQ）した発毛の変化の被験者分布
（12 週、24 週及び投与後 12 週）：頭頂部及び前頭部－ARIA2004 試験（ITT）**

Time / Change, n (%)	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Vertex view						
Week 12 (LOCF)						
Greatly decreased	0/54	0/57	0/62	0/57	0/59	0/59
Moderately decreased	0/54	0/57	0/62	0/57	0/59	0/59
Slightly decreased	2/54 (4)	1/57 (2)	3/62 (5)	0/57	0/59	3/59 (5)
No change	34/54 (63)	36/57 (63)	31/62 (50)	27/57 (47)	17/59 (29)	26/59 (44)
Slightly increased	13/54 (24)	12/57 (21)	16/62 (26)	19/57 (33)	22/59 (37)	20/59 (34)
Moderately increased	5/54 (9)	8/57 (14)	12/62 (19)	10/57 (18)	20/59 (34)	9/59 (15)
Greatly increased	0/54	0/57	0/62	1/57 (2)	0/59	1/59 (2)
Unable to evaluate	0	1	1	0	1	0
Week 24 (LOCF)						
Greatly decreased	0/57	0/61	0/64	0/59	0/63	0/64
Moderately decreased	1/57 (2)	0/61	0/64	0/59	0/63	0/64
Slightly decreased	3/57 (5)	4/61 (7)	3/64 (5)	2/59 (3)	0/63	0/64
No change	29/57 (51)	21/61 (34)	19/64 (30)	8/59 (14)	11/63 (17)	19/64 (30)
Slightly increased	17/57 (30)	23/61 (38)	19/64 (30)	22/59 (37)	8/63 (13)	20/64 (31)
Moderately increased	7/57 (12)	12/61 (20)	16/64 (25)	22/59 (37)	28/63 (44)	20/64 (31)
Greatly increased	0/57	1/61 (2)	7/64 (11)	5/59 (8)	16/63 (25)	5/64 (8)
Unable to evaluate	0	0	1	0	0	0
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
Greatly decreased	0/50	0/49	0/52	0/55	0/57	0/60
Moderately decreased	1/50 (2)	0/49	0/52	1/55 (2)	0/57	0/60
Slightly decreased	1/50 (2)	7/49 (14)	2/52 (4)	0/55	2/57 (4)	2/60 (3)
No change	24/50 (48)	13/49 (27)	11/52 (21)	8/55 (15)	6/57 (11)	17/60 (28)
Slightly increased	20/50 (40)	18/49 (37)	22/52 (42)	20/55 (36)	12/57 (21)	22/60 (37)
Moderately increased	2/50 (4)	9/49 (18)	14/52 (27)	21/55 (38)	22/57 (39)	15/60 (25)
Greatly increased	2/50 (4)	2/49 (4)	3/52 (6)	5/55 (9)	15/57 (26)	4/60 (7)
Unable to evaluate	0	0	0	0	0	0
Frontal view						
Week 12 (LOCF)						
Greatly decreased	0/51	0/54	0/58	0/53	0/55	0/57
Moderately decreased	0/51	0/54	0/58	0/53	0/55	0/57
Slightly decreased	2/51 (4)	4/54 (7)	2/58 (3)	0/53	2/55 (4)	3/57 (5)
No change	39/51 (76)	40/54 (74)	38/58 (66)	32/53 (60)	21/55 (38)	34/57 (60)
Slightly increased	9/51 (18)	4/54 (7)	14/58 (24)	18/53 (34)	20/55 (36)	16/57 (28)
Moderately increased	1/51 (2)	6/54 (11)	4/58 (7)	3/53 (6)	12/55 (22)	4/57 (7)
Greatly increased	0/51	0/54	0/58	0/53	0/55	0/57
Unable to evaluate	0	1	1	0	1	0
Week 24 (LOCF)						
Greatly decreased	0/54	0/58	0/60	0/55	0/59	0/60
Moderately decreased	1/54 (2)	0/58	0/60	0/55	0/59	0/60
Slightly decreased	4/54 (7)	6/58 (10)	3/60 (5)	2/55 (4)	1/59 (2)	2/60 (3)
No change	31/54 (57)	22/58 (38)	28/60 (47)	15/55 (27)	10/59 (17)	27/60 (45)
Slightly increased	16/54 (30)	24/58 (41)	18/60 (30)	23/55 (42)	23/59 (39)	18/60 (30)
Moderately increased	2/54 (4)	5/58 (9)	11/60 (18)	12/55 (22)	20/59 (34)	9/60 (15)
Greatly increased	0/54	1/58 (2)	0/60	3/55 (5)	5/59 (8)	4/60 (7)
Unable to evaluate	0	0	1	0	0	0

Time / Change, n (%)	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Week 36 (Week 12 Post-treatment) (OC)						
Greatly decreased	0/49	0/47	0/51	0/53	0/54	0/57
Moderately decreased	0/49	1/47 (2)	0/51	1/53 (2)	0/54	0/57
Slightly decreased	3/49 (6)	6/47 (13)	2/51 (4)	3/53 (6)	1/54 (2)	2/57 (4)
No change	30/49 (61)	17/47 (36)	26/51 (51)	12/53 (23)	10/54 (19)	24/57 (42)
Slightly increased	15/49 (31)	17/47 (36)	14/51 (27)	21/53 (40)	19/54 (35)	17/57 (30)
Moderately increased	1/49 (2)	6/47 (13)	8/51 (16)	11/53 (21)	20/54 (37)	11/57 (19)
Greatly increased	0/49	0/47	1/51 (2)	5/53 (9)	4/54 (7)	3/57 (5)
Unable to evaluate	0	0	0	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 28, Table 30, Supporting Table 63, Supporting Table 75

2.7.3.3.2.4.1.2. ARI114263 試験 (評価)

治験責任医師による写真評価 (IPAQ) (頭頂部全体及び前頭部全体) の投与 24 週時のスコアの要約を表 2.7.3.3-42 に示す。

全被験者集団 (ITT、LOCF) において、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、24 週時の頭頂部及び前頭部のスコアともにプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善がみられた ($p<0.001$)。デュタステリド 0.5 mg 群とフィナステリド 1 mg 群との間に有意差は認められなかった。

日本人部分集団 (ITT、LOCF) においても、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、24 週時の頭頂部及び前頭部のスコアはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善がみられた ($p\leq 0.002$ 、 $p<0.001$ 、 $p<0.001$)。

なお、全被験者集団 (ITT、LOCF) の 12 週時では、前頭部のスコアはデュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善がみられたが ($p=0.005$ 、 $p=0.003$ 、 $p=0.004$)、頭頂部のスコアはプラセボ群と有意差がみられたのはデュタステリド 0.5 mg 群のみであった ($p=0.002$)。

一方、日本人部分集団 (ITT、LOCF) の 12 週時の評価では、頭頂部及び前頭部のスコアともに、デュタステリド各群及びフィナステリド 1 mg 群のいずれの群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3-42 治験責任医師が写真評価（IPAQ）した発毛の変化のスコア（24 週）
: 頭頂部及び前頭部－ARI114263 試験（ITT、LOCF）

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Vertex view					
Number of Subjects	173	174	177	167	165
LSM Score (SE)	0.36 (0.079)	0.37 (0.079)	1.03 (0.078)	1.30 (0.080)	1.07 (0.081)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	0.01 (-0.25, 0.28)	0.67 (0.40, 0.93)	0.94 (0.67, 1.20)	0.71 (0.44, 0.98)
p-value		0.90	<0.001	<0.001	<0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.70 (-0.97, -0.43)	-0.04 (-0.31, 0.23)	0.22 (-0.05, 0.50)	-
p-value		<0.001	0.70	0.049	
Frontal view					
Number of Subjects	173	174	177	167	165
LSM Score (SE)	0.30 (0.075)	0.28 (0.075)	0.78 (0.074)	1.11 (0.076)	0.88 (0.077)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	-0.01 (-0.27, 0.24)	0.48 (0.23, 0.73)	0.81 (0.56, 1.07)	0.58 (0.33, 0.84)
p-value	-	0.89	<0.001	<0.001	<0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.60 (-0.85, -0.34)	-0.10 (-0.35, 0.16)	0.23 (-0.03, 0.49)	-
p-value		<0.001	0.35	0.031	

Japanese Subjects	Placebo N=40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N=40	0.1 mg N=40	0.5 mg N=40	
Vertex view					
Number of Subjects	40	40	40	38	40
LSM Score (SE)	-0.05 (0.139)	-0.15 (0.139)	0.75 (0.139)	0.76 (0.142)	0.78 (0.139)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	-0.10 (-0.57, 0.37)	0.80 (0.33, 1.27)	0.81 (0.33, 1.29)	0.83 (0.35, 1.30)
p-value		0.61	<0.001	<0.001	<0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.93 (-1.40, -0.45)	-0.03 (-0.50, 0.45)	-0.01 (-0.49, 0.47)	-
p-value		<0.001	0.90	0.95	
Frontal view					
Number of Subjects	40	40	40	38	40
LSM Score (SE)	-0.15 (0.132)	-0.10 (0.132)	0.45 (0.132)	0.71 (0.135)	0.50 (0.132)
LSM Difference from Placebo (98.33% CI)	-	0.05 (-0.40, 0.50)	0.60 (0.15, 1.05)	0.86 (0.40, 1.32)	0.65 (0.20, 1.10)
p-value		0.79	0.002	<0.001	<0.001
LSM Difference from Finasteride (98.33% CI)	-	-0.60 (-1.05, -0.15)	-0.05 (-0.50, 0.40)	0.21 (-0.25, 0.67)	-
p-value		0.002	0.79	0.27	

SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidence Interval

p-value (Bold): Statistically significant difference

Note: Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Investigator Assessment Score = Treatment + Cluster. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean - the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.

Data source: ARI114263 CSR Table 7.41, ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 7.41

治験責任医師による写真評価（頭頂部全体及び前頭部全体）において、24 週時の評価結果の被験者分布を表 2.7.3.3-43 に示す。

全被験者集団（ITT、LOCF）において、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、頭頂部及び前頭部で改善（軽度増加、中等度増加又は著明増

加)を示した被験者の割合はプラセボ群と比べて高かった。改善を示した被験者の割合が最も高かったのは、デュタステリド 0.5 mg 群であった。

日本人部分集団 (ITT、LOCF) においても、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、頭頂部及び前頭部で改善を示した被験者の割合はプラセボ群と比べて高かった。改善を示した被験者の割合が最も高かったのは、デュタステリド 0.5 mg 群であった。

表 2.7.3.3-43 治験責任医師が写真評価（IPAQ）した発毛の変化の被験者分布（24 週）
: 頭頂部及び前頭部—ARI114263 試験（ITT、LOCF）

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Vertex view					
n	173	174	177	167	165
Greatly Decreased	1 (<1)	2 (1)	0	0	1 (<1)
Moderately Decreased	8 (5)	7 (4)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Slightly Decreased	25 (14)	24 (14)	4 (2)	3 (2)	4 (2)
No Change	60 (35)	70 (40)	49 (28)	34 (20)	40 (24)
Slightly Increased	60 (35)	44 (25)	69 (39)	60 (36)	72 (44)
Moderately Increased	16 (9)	22 (13)	43 (24)	51 (31)	34 (21)
Greatly Increased	3 (2)	5 (3)	10 (6)	18 (11)	13 (8)
Frontal view					
n	173	174	177	167	165
Greatly Decreased	2 (1)	3 (2)	0	0	1 (<1)
Moderately Decreased	4 (2)	5 (3)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Slightly Decreased	26 (15)	24 (14)	10 (6)	2 (1)	5 (3)
No Change	73 (42)	78 (45)	70 (40)	45 (27)	55 (33)
Slightly Increased	52 (30)	42 (24)	54 (31)	65 (39)	62 (38)
Moderately Increased	14 (8)	22 (13)	35 (20)	43 (26)	37 (22)
Greatly Increased	2 (1)	0	7 (4)	11 (7)	4 (2)

Japanese Subjects	Placebo N=40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N=40	0.1 mg N=40	0.5 mg N=40	
Vertex view					
n	40	40	40	38	40
Greatly Decreased	0	0	0	0	0
Moderately Decreased	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0
Slightly Decreased	10 (25)	11 (28)	2 (5)	2 (5)	2 (5)
No Change	21 (53)	22 (55)	15 (38)	10 (26)	13 (33)
Slightly Increased	7 (18)	5 (13)	15 (38)	17 (45)	19 (48)
Moderately Increased	0	1 (3)	7 (18)	8 (21)	4 (10)
Greatly Increased	1 (3)	0	1 (3)	0	2 (5)
Frontal view					
n	40	40	40	38	40
Greatly Decreased	0	0	0	0	0
Moderately Decreased	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0
Slightly Decreased	10 (25)	9 (23)	3 (8)	0	2 (5)
No Change	24 (60)	25 (63)	23 (58)	16 (42)	22 (55)
Slightly Increased	4 (10)	3 (8)	8 (20)	14 (37)	10 (25)
Moderately Increased	1	2 (5)	5 (13)	6 (16)	6 (15)
Greatly Increased	0	0	1 (3)	1 (3)	0

Data source: ARI114263 CSR Table 7.39, ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 7.39

2.7.3.3.2.4.1.3. ALO106377 試験（参考）

参考資料とした ALO106377 試験では、治験責任医師による写真評価（IPAQ）は頭頂部全体についてのみ実施した。

デュタステリド 0.5 mg 群では、3 カ月（13 週）時及び 6 カ月（25 週）時の頭頂部のスコアはプラセボ群と比べて統計学的に有意に高く改善がみられた（ $p \leq 0.0008$ ）（表 2.7.3.3-44）。6 カ月（25 週）時は 3 カ月（13 週）時に比べてさらに改善した。また、デュ

タステリド 0.5 mg 群では頭頂部で改善（軽度増加、中等度増加又は著明増加）を示した被験者の割合はプラセボ群と比べて高かった（表 2.7.3.3-45）。

**表 2.7.3.3-44 治験責任医師が写真評価（IPAQ）した発毛の変化のスコア
（3 ヶ月及び 6 ヶ月）：頭頂部－ALO106377 試験（ITT、LOCF）**

Investigator's assessment (Score)	Placebo	Dutasteride 0.5 mg	Between-Group p-value ¹
Month 3			0.0008
Mean (SD)	0.23 (0.80)	0.71 (0.77)	
Median	0.00	1.00	
Range (Min, Max)	-2, 2	-2, 3	
Month 6			<0.0001
Mean (SD)	-0.21 (0.92)	0.78 (0.89)	
Median	0.00	1.00	
Range (Min, Max)	-2, 2	-1, 3	

SD=Standard Deviation

p-value (Bold): Statistically significant difference

1. Wilcoxon's rank sum test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 29

**表 2.7.3.3-45 治験責任医師が写真評価（IPAQ）した発毛の変化の被験者分布
（3 ヶ月及び 6 ヶ月）：頭頂部－ALO106377 試験（ITT、LOCF）**

Investigator's assessment, n (%)	Month 3		Month 6	
	Placebo	Dutasteride 0.5 mg	Placebo	Dutasteride 0.5 mg
Greatly decreased	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
Moderately decreased	1 (1.33)	1 (1.37)	8 (10.67)	0 (0.00)
Slightly decreased	13 (17.33)	0 (0.00)	16 (21.33)	4 (5.48)
No change	30 (40.00)	28 (38.36)	36 (48.00)	24 (32.88)
Slightly increased	30 (40.00)	35 (47.95)	14 (18.67)	31 (42.47)
Moderately increased	1 (1.33)	8 (10.96)	1 (1.33)	12 (16.44)
Greatly increased	0 (0.00)	1 (1.37)	0 (0.00)	2 (2.74)

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 28

2.7.3.3.2.4.2. 男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化

男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化の評価は、ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験において治験責任医師が直接目視検査して評価した。

2.7.3.3.2.4.2.1. ARIA2004 試験（評価）

全体として、ベースライン時に III v 型（35～43%）に分類された被験者の割合が IV 型（22～43%）と比べて若干高く、V 型に分類された被験者の割合は 17～27%と低かった。

ベースライン時の分類型が IIIv 型であった被験者のうち、24 週時も IIIv 型であった被験者の割合は、プラセボ群が 91%、デュタステリド 0.05 mg 群が 90%、デュタステリド 0.1 mg 群が 78%、デュタステリド 0.5 mg 群が 58%、デュタステリド 2.5 mg 群が 77%であった。その他の被験者は、IV 型に進行したプラセボ群の 1 例（4%）及びデュタステリド 0.05 mg 群の 1 例（5%）を除き、I～II 型に改善した。スクリーニング時に IV 型及び V 型に分類された被験者でも同様の改善傾向が認められた。

2.7.3.3.2.4.2.2. ARI114263 試験（評価）

男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の投与 24 週時における変化を表 2.7.3.3-46 に示す。なお、ベースライン時に IIIv 型、IV 型又は V 型に分類された被験者の割合は、いずれの分類も投与群間で同程度であった。

全被験者集団（ITT、LOCF）において、ベースライン時の分類型のいずれにおいても 24 週時に変化がみられなかった被験者の割合が最も多かったが、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、改善した被験者の割合がプラセボ群に比べ多かった。更に、ベースライン時の分類型が V 型であった被験者では、デュタステリド 0.5 mg 群で改善した被験者の割合がその他の群に比べ高かった。なお、進行（悪化）した被験者の割合はいずれの群も低かった。

日本人部分集団（ITT、LOCF）では、24 週時にいずれの群でも大多数の被験者は進行度に変化が認められなかった。

表 2.7.3.3-46 男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化（24 週）
－ARI114263 試験（ITT、LOCF）

Overall Subjects	Placebo (N= 181)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N= 179)
		0.02 mg (N= 185)	0.1 mg (N= 188)	0.5 mg (N= 184)	
Subjects With Baseline Stage IIIv	n=80	n=72	n=72	n=72	n=76
Stage II	3 (4)	2 (3)	2 (3)	3 (4)	2 (3)
Stage IIa	0	0	0	1 (1)	1 (1)
Stage III	6 (8)	8 (11)	11 (15)	13 (18)	13 (17)
Stage IIIa	0	0	0	0	0
Stage IIIv	67 (84)	61 (85)	58 (81)	54 (75)	59 (78)
Stage IV	4 (5)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Stage IVa	0	0	0	0	0
Stage V	0	0	0	0	0
Stage Va	0	0	0	0	0
Stage VI	0	0	0	0	0
Subjects With Baseline Stage IV	n=52	n=59	n=59	n=56	n=54
Stage II	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0
Stage IIa	0	0	0	0	0
Stage III	2 (4)	3 (5)	4 (7)	5 (9)	4 (7)
Stage IIIa	0	0	0	2 (4)	0
Stage IIIv	4 (8)	7 (12)	11 (19)	10 (18)	13 (24)
Stage IV	44 (85)	46 (78)	39 (66)	37 (66)	36 (67)
Stage IVa	0	0	0	1 (2)	0
Stage V	2 (4)	2 (3)	4 (7)	0	1 (2)
Stage Va	0	0	0	0	0
Stage VI	0	0	0	0	0
Subjects With Baseline Stage V	n=41	n=46	n=46	n=41	n=35
Stage II	0	1 (2)	0	0	0
Stage IIa	0	0	0	0	0
Stage III	2 (5)	1 (2)	1 (2)	3 (7)	1 (3)
Stage IIIa	0	0	0	0	0
Stage IIIv	3 (7)	1 (2)	4 (9)	3 (7)	1 (3)
Stage IV	7 (17)	10 (22)	8 (17)	10 (24)	8 (23)
Stage IVa	0	0	0	0	1 (3)
Stage V	29 (71)	33 (72)	33 (72)	25 (61)	24 (69)
Stage Va	0	0	0	0	0
Stage VI	0	0	0	0	0

Japanese Subjects	Placebo (N= 40)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N= 40)
		0.02 mg (N= 40)	0.1 mg (N= 40)	0.5 mg (N= 40)	
Subjects With Baseline Stage IIIv	n=19	n=17	n=12	n=11	n=18
Stage II	1 (5)	0	0	1 (9)	0
Stage IIa	0	0	0	0	1 (6)
Stage III	0	0	0	0	0
Stage IIIa	0	0	0	0	0
Stage IIIv	17 (89)	17(100)	12(100)	10 (91)	17 (94)
Stage IV	1 (5)	0	0	0	0
Stage IVa	0	0	0	0	0
Stage V	0	0	0	0	0
Stage Va	0	0	0	0	0
Stage VI	0	0	0	0	0
Subjects With Baseline Stage IV	n=14	n=13	n=11	n=13	n=12
Stage II	0	0	0	0	0
Stage IIa	0	0	0	0	0
Stage III	0	0	1 (9)	0	0
Stage IIIa	0	0	0	0	0
Stage IIIv	0	0	0	1 (8)	3 (25)
Stage IV	13 (93)	13(100)	10 (91)	12 (92)	9 (75)
Stage IVa	0	0	0	0	0
Stage V	1 (7)	0	0	0	0
Stage Va	0	0	0	0	0
Stage VI	0	0	0	0	0
Subjects With Baseline Stage V	n=7	n=10	n=17	n=14	n=10
Stage II	0	0	0	0	0
Stage IIa	0	0	0	0	0
Stage III	0	0	0	0	0
Stage IIIa	0	0	0	0	0
Stage IIIv	0	0	0	0	0
Stage IV	0	1 (10)	2 (12)	3 (21)	2 (20)
Stage IVa	0	0	0	0	0
Stage V	7(100)	9 (90)	15 (88)	11 (79)	8 (80)
Stage Va	0	0	0	0	0
Stage VI	0	0	0	0	0

Data source: ARI114263 CSR Table 7.44, ARI114263 CSR supplementary CSR_Japan subgroup Table 7.44

2.7.3.3.2.4.2.3. ARI114264 試験（評価）

デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した時の男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化（26 週及び 52 週）を表 2.7.3.3-47 に示す。

ベースライン時の分類型が IIIv 型及び IV 型であった被験者集団では、デュタステリド 0.5 mg 投与後の分類型に変化がみられなかった被験者の割合が最も多かったが、改善した被験者の割合は 26 週時に比べ 52 週時では増加した。ベースライン時の分類型が V 型であった被験者集団では、IIIv 型及び IV 型であった被験者集団に比べ投与後に改善した被験者の割合が多く、26 週時に比べ 52 週時で更に増加した。なお、分類型が進行（悪化）した被験者の割合は、いずれの分類型でも低かった。

**表 2.7.3.3-47 男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化（26 週、52 週）
－ARI114264 試験（ITT、LOCF）**

		Dutasteride 0.5mg (N= 120)		
Subjects With Baseline Stage		IIIv	IV	V
Week 26		n=53	n=46	n=19
	Stage I	0	0	0
	Stage II	0	0	0
	Stage IIa	2 (4)	0	0
	Stage III	4 (8)	1 (2)	1 (5)
	Stage IIIa	0	0	0
	Stage IIIv	45 (85)	15 (33)	3 (16)
	Stage IV	2 (4)	29 (63)	10 (53)
	Stage IVa	0	0	0
	Stage V	0	0	5 (26)
	Stage Va	0	0	0
	Stage VI	0	1 (2)	0
Week 52		n=53	n=46	n=19
	Stage I	1 (2)	0	0
	Stage II	2 (4)	1 (2)	0
	Stage IIa	4 (8)	0	0
	Stage III	14 (26)	0	2 (11)
	Stage IIIa	0	0	0
	Stage IIIv	28 (53)	19 (41)	4 (21)
	Stage IV	4 (8)	26 (57)	10 (53)
	Stage IVa	0	0	0
	Stage V	0	0	3 (16)
	Stage Va	0	0	0
	Stage VI	0	0	0

n (%)

Data source: ARI114264 CSR Table 7.192

2.7.3.3.2.5. 被験者による自己評価

2.7.3.3.2.5.1. ARIA2004 試験（評価）

発毛に関する概括評価

本試験では、被験者は治療前と比べた発毛の変化に関する 6 項目の質問（頭頂部の脱毛、頭頂全体の脱毛、両側頭部の後退、抜け毛、髪質、発毛の満足度）にそれぞれ 3 段階（改善、不変、悪化）で回答した（表 2.7.3.3-48）。

24 週時には、頭頂部の脱毛に対する被験者の評価の回答分布について、実薬投与全群においてプラセボ群と比較して有意差が認められた（ $p \leq 0.015$ ）。デュタステリド 2.5 mg 群及びフィナステリド 5 mg 群では、その他の質問においてもすべてプラセボと比較して有意差が認められた（ $p \leq 0.010$ 及び $p \leq 0.023$ ）。

表 2.7.3.3-48 被験者による自己評価：発毛に関する概括評価の回答分布（24 週時）
－ARIA2004 試験（ITT、LOCF）

Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Vertex spot						
Smaller	26%	52%	47%	48%	65%	56%
Same	65%	47%	50%	48%	35%	44%
Larger	9%	2%	3%	3%	0	0
p-value [†]	-	0.002	0.015	0.008	<0.001	<0.001
Hair loss on top of scalp						
Less	25%	50%	44%	36%	60%	47%
Same	65%	42%	44%	55%	32%	45%
More	11%	8%	13%	9%	8%	8%
p-value [†]	-	0.012	0.13	0.18	<0.001	0.023
Bitemporal recession						
Filled in	14%	23%	19%	21%	29%	34%
Same	75%	70%	77%	74%	70%	63%
Worsened	11%	7%	5%	5%	2%	3%
p-value [†]	-	0.19	0.26	0.22	0.010	0.003
Hair Shedding						
Decreased	44%	62%	58%	53%	73%	64%
Same	53%	37%	41%	43%	27%	36%
Worsened	4%	2%	2%	3%	0	0
p-value [†]	-	0.050	0.099	0.27	<0.001	0.016
Hair Quality						
Improved	28%	40%	39%	41%	57%	55%
Same	70%	58%	59%	55%	43%	45%
Worsened	2%	2%	2%	3%	0	0
p-value [†]	-	0.19	0.24	0.17	<0.001	0.002
Satisfaction with hair growth						
Pleased	39%	50%	48%	53%	68%	58%
Unchanged	49%	43%	45%	38%	30%	39%
Displeased	12%	7%	6%	9%	2%	3%
p-value [†]	-	0.14	0.18	0.085	<0.001	0.021

p-value (Bold): Statistically significant difference

1. p-value vs Placebo based on extended Mantel-Haenszel test (modified ridits) with stratification by cluster.

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 32

2.7.3.3.2.5.2. ARI114263 試験（評価）

Hair Growth Index (HGI)

GSK で規定した質問票 Hair Growth Index (HGI) を用いて、被験者自身が全体写真（頭頂部全体及び前頭部全体）を見ながら 3 つの質問にそれぞれ 7 段階評価 [かなり減った (-3) ～変わらない (0) ～かなり増えた (+3)] で被験者自身が実感する発毛の変化を回答した。

全被験者集団（ITT、LOCF）において、24 週時における HGI 総スコアの平均値は、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg、並びにフィナステリド 1 mg 群ではプラセボに比べ統計学的に有意に高く改善がみられた（各群 $p < 0.001$ ）（表 2.7.3.3-49）。

日本人部分集団（ITT、LOCF）においても同様に、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg、並びにフィナステリド 1 mg 群ではプラセボに比べ統計学的に有意に高く改善がみられた（各群 $p < 0.001$ ）。

表 2.7.3.3-49 被験者による自己評価：HGI 総スコア（24 週）
－ARI114263 試験（ITT、LOCF）

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
N	172	174	177	167	165
LSM (SE)	1.1 (0.22)	1.1 (0.22)	2.8 (0.22)	3.2 (0.22)	2.5 (0.23)
LSM difference from placebo (SE) (98.33% CI)	-	0.1 (0.31) (-0.7, 0.8)	1.8 (0.31) (1.0, 2.5)	2.2 (0.31) (1.4, 2.9)	1.4 (0.31) (0.7, 2.2)
p-value		0.80	<0.001	<0.001	<0.001

Japanese Subjects	Placebo N=40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N=40	0.1 mg N=40	0.5 mg N=40	
N	40	40	40	38	40
LSM (SE)	-0.6 (0.50)	-0.1 (0.50)	2.6 (0.50)	2.8 (0.51)	2.0 (0.50)
LSM difference from placebo (SE) (98.33% CI)	-	0.6 (0.70) (-1.1, 2.3)	3.2 (0.70) (1.5, 4.9)	3.4 (0.71) (1.7, 5.2)	2.7 (0.70) (1.0, 4.3)
p-value		0.41	<0.001	<0.001	<0.001

LSM = Least Squares Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval

p-value (Bold): Statistically significant difference

Note: Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Total Score = Treatment + Cluster.

The LS mean difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. The p-value is based on the t-test from the general linear model.

Data source: ARI114263 CSR Table 9.3, ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 9.3

Hair Growth Satisfaction Scale (HGSS)

GSK で規定した質問票 Hair Growth Satisfaction Scale (HGSS) を用いて、被験者自身が発毛に対する満足度について 5 つの質問にそれぞれ 7 段階評価 [非常に不満足 (-3) ～どちらとも言えない (0) ～非常に満足 (+3)] で回答した (表 2.7.3.3-50)。

全被験者集団 (ITT、LOCF) において、24 週時における HGSS 総スコアのベースラインからの変化量は、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg ではプラセボに比べ統計学的に有意に高く改善がみられた ($p=0.002$, $p<0.001$)。フィナステリド 1 mg 群ではプラセボ群との間に有意差はみられなかった。

日本人部分集団 (ITT、LOCF) では、実薬群のいずれもプラセボ群との有意差はみられなかったが、デュタステリド 0.5 mg 群の HGSS 総スコアの変化量はプラセボ群に比べ数値的に高かった。

**表 2.7.3.3-50 被験者による自己評価：HGSS 総スコアのベースラインからの変化量
(24 週) –ARI114263 試験 (ITT、LOCF)**

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Imputation					
N	172	176	177	170	165
LSM Change from Baseline (SE)	9.1 (0.54)	8.5 (0.53)	11.4 (0.53)	12.0 (0.54)	10.4 (0.55)
LSM difference from placebo (SE) (98.33% CI)		-0.7 (0.75) (-2.5, 1.1)	2.3 (0.75) (0.5, 4.1)	2.8 (0.76) (1.0, 4.7)	1.3 (0.76) (-0.5, 3.1)
p-value		0.37	0.002	<0.001	0.084
No imputation					
N	172	176	176	170	165
LSM Change from Baseline (SE)	9.1 (0.54)	8.5 (0.53)	11.4 (0.53)	12.0 (0.54)	10.4 (0.55)
LSM difference from placebo (SE) (98.33% CI)		-0.7 (0.75) (-2.5, 1.1)	2.3 (0.75) (0.5, 4.1)	2.8 (0.76) (1.0, 4.7)	1.3 (0.76) (-0.5, 3.2)
p-value		0.37	0.002	<0.001	0.084

Japanese Subjects	Placebo N=40	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=40
		0.02 mg N=40	0.1 mg N=40	0.5 mg N=40	
Imputation					
N	40	40	40	39	40
LSM Change from Baseline (SE)	5.9 (1.03)	3.6 (1.03)	7.2 (1.03)	9.2 (1.04)	7.1 (1.03)
LSM difference from placebo (SE) (98.33% CI)		-2.3 (1.46) (-5.8, 1.2)	1.3 (1.46) (-2.3, 4.8)	3.3 (1.47) (-0.2, 6.9)	1.2 (1.46) (-2.3, 4.7)
p-value		0.12	0.39	0.024	0.41
No imputation					
N	40	40	40	39	40
LSM Change from Baseline (SE)	5.9 (1.03)	3.6 (1.03)	7.2 (1.03)	9.2 (1.04)	7.1 (1.03)
LSM difference from placebo (SE) (98.33% CI)		-2.3 (1.46) (-5.8, 1.2)	1.3 (1.46) (-2.3, 4.8)	3.3 (1.47) (-0.2, 6.9)	1.2 (1.46) (-2.3, 4.7)
p-value		0.12	0.39	0.024	0.41

LSM = Least Squares Mean; SE=Standard Error; CI=Confidence Interval

p-value (Bold): Statistically significant difference

Note: Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. The LS mean difference is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. The p-value is based on the t-test from the general linear model.

Data source: ARI114263 CSR Table 9.6, ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 9.6

2.7.3.3.2.5.3. ARI114264 試験 (評価)

皮膚疾患の QOL 評価 (DLQI)

ARI114264 試験で評価した DLQI の結果を表 2.7.3.3-51 に示す。

ベースライン時の DLQI 合計スコアの平均値 (SD) は 0.48 (1.384) であり、26 週時の平均変化量 (SD) は -0.25 (1.367)、52 週時の平均変化量は -0.23 (1.393) であった。

表 2.7.3.3-51 皮膚疾患の QOL 評価 (DLQI) (26 週)
—ARI114264 試験 (ITT、LOCF)

Dutasteride 0.5 mg (N=120)	
Baseline	
n	120
Mean (SD)	0.48 (1.384)
Change from Baseline	
Week 26	
n	120
Mean (SD)	-0.25 (1.367)
Week 52	
n	120
Mean (SD)	-0.23 (1.393)

Data source: ARI114264 CSR Table 9.062, Table 9.072

2.7.3.3.2.5.4. ALO106377 試験 (参考)

本試験での評価は2つのパートで構成され、Part A では写真を用いずに HGI を評価し、Part B ではスクリーニング時の写真と3ヵ月（13週）時及び6ヵ月（25週）時の写真とを比較して HGI を評価した。Part A の結果については、2.7.6 ALO106377 試験に記載する。

被験者がスクリーニング時の写真と3ヵ月（13週）時及び6ヵ月（25週）時に撮影した写真を比較して評価した HGI の Part B の結果において、3ヵ月（13週）時及び6ヵ月（25週）時の回答分布率では、薄毛部分で透けて見える頭皮の範囲（ $p=0.0007$ 、 $p<0.0001$: Fisher の直接確率検定）、毛髪で覆われる頭皮の範囲（ $p=0.0363$ 、 $p<0.0001$: Fisher の直接確率検定）及び薄毛部分の外観（濃さ、毛質及び毛量）（ $p=0.0264$: χ^2 検定、 $p<0.0001$: Fisher の直接確率検定）において、デュタステリド 0.5 mg 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な群間差が示された。また、6ヵ月（25週）時の薄毛部分の毛髪量においても、回答分布率に統計学的な有意差がみられた（ $p<0.0001$: Fisher の直接確率検定）（2.7.6 ALO106377 試験表 13）。

2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1. 年齢別

主要な有効性の試験である ARI114263 試験において、主要評価項目である24週時の頭頂部の直径 2.54 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量について年齢別（41歳以下、41歳超）に部分集団解析を行った（表 2.7.3.3-52）。

24週時の毛髪数のベースラインからの増加量は、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg 群では、41歳以下の被験者及び41歳超の被験者で同程度であった。なお、プラセボ群及びデュタステリド 0.02 mg 群では、41歳超の被験者において毛髪数のベースラインからの減少が認められた（41歳以下の被験者では減少はみられず）。

表 2.7.3.3-52 毛髪数のベースラインからの変化量（24 週）：頭頂部直径 2.54 cm 円内：年齢別－ARI114263 試験（ITT、LOCF）

	Placebo	Dutasteride			Finasteride 1 mg
		0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg	
Age≤41	N=100	N=108	N=109	N=109	N=109
Baseline Mean (SD)	789.4 (240.94)	775.9 (219.04)	750.1 (226.33)	798.7 (193.78)	769.1 (177.75)
Change from Baseline at Week 24					
n	81	88	87	88	82
Mean (SD)	0.5 (117.04)	20.1 (79.12)	61.1 (94.48)	79.5 (94.61)	60.0 (95.56)
Median	-7.0	18.0	55.0	78.0	64.5
Min, Max	-305, 555	-122, 225	-121, 457	-174, 384	-208, 404
Age>41	N=81	N=77	N=79	N=75	N=70
Baseline Mean (SD)	726.1 (204.94)	772.5 (237.51)	686.9 (209.11)	723.8 (242.79)	756.4 (185.81)
Change from Baseline at Week 24					
n	67	67	71	62	59
Mean (SD)	-20.6 (85.91)	-1.7 (88.14)	62.8 (119.28)	89.5 (114.30)	37.6 (105.04)
Median	-15.0	-2.0	55.0	66.5	47.0
Min, Max	-340, 219	-233, 270	-125, 580	-140, 501	-432, 270

SD=Standard Deviation

Data source: ARI114263 CSR Table 7.2, Table 7.4

2.7.3.3.2. 人種別

主要な有効性の試験である ARI114263 試験において、主要評価項目である 24 週時の頭頂部の直径 2.54 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量について人種別 [アジア人、ヒスパニック／ラテン系、白人（ヒスパニック系を除く）] に部分集団解析を行った（表 2.7.3.3-53）。

デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド 1 mg 群では、アジア人及び白人被験者と比べてヒスパニック系／ラテン系被験者でベースラインからの毛髪数の増加量が多かった。なお、プラセボ群では、毛髪数のベースラインからの減少はヒスパニック系／ラテン系被験者に比べてアジア人及び白人被験者で多かった。

人種間でわずかな差はみられるもの、2.7.3.3.2.1.1.2 に示したとおり、日本人部分集団においても全被験者集団と同様にデュタステリドは用量依存的な効果が確認され、0.1 mg 群及び 0.5 mg 群ではプラセボに比べて統計学的に有意な増加がみられており、一貫性のある結果が得られている。

表 2.7.3.3-53 毛髪数のベースラインからの変化量（24 週）

：頭頂部直径 2.54 cm 円内：人種別－ARI114263 試験（ITT、LOCF）

	Placebo	Dutasteride			Finasteride 1 mg
		0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg	
Asian	N=100	N=103	N=103	N=101	N=100
Baseline Mean (SD)	747.4 (198.54)	757.3 (180.59)	737.0 (178.72)	781.0 (166.76)	760.5 (151.50)
Change from Baseline at Week 24					
n	82	91	93	89	86
Mean (SD)	-16.5 (75.77)	0.9 (70.23)	44.2 (79.24)	64.3 (83.70)	33.3 (99.98)
Median	-20.5	-2.0	50.0	54.0	44.5
Min, Max	-204, 219	-177, 270	-125, 277	-140, 339	-432, 270
Hispanic/Latino	N=72	N=71	N=75	N=73	N=70
Baseline Mean (SD)	804.2 (242.37)	820.7 (277.51)	710.9 (260.75)	738.9 (283.95)	767.9 (216.13)
Change from Baseline at Week 24					
n	60	57	60	55	51
Mean (SD)	3.0 (131.77)	24.7 (100.63)	90.7 (131.40)	119.6 (123.72)	79.3 (93.96)
Median	-11.5	20.0	68.0	107.0	67.0
Min, Max	-340, 555	-233, 225	-124, 580	-174, 501	-118, 404
White, But not Hispanic	N=9	N=11	N=10	N=10	N=9
Baseline Mean (SD)	520.0 (306.84)	616.7 (230.86)	559.0 (341.00)	825.8 (208.48)	778.6 (278.08)
Change from Baseline at Week 24					
n	6	7	5	6	4
Mean (SD)	-27.8 (137.47)	22.4 (85.16)	44.0 (147.29)	41.8 (65.31)	59.3 (112.23)
Median	15.5	12.0	46.0	65.5	10.0
Min, Max	-305, 58	-103, 175	-95, 276	-39, 116	-10, 227

SD=Standard Deviation

Data source: ARI114263 CSR Table 7.2, Table 7.4

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

デュタステリドは前立腺肥大症（BPH）を適応として、米国では 2001 年 11 月、欧州では 2002 年 7 月に承認されている。本邦においては 2009 年 7 月に BPH の適応で、「アボルブ カプセル 0.5 mg」として製造販売承認を取得している。また、韓国では BPH に加えて男性の男性型脱毛症の適応についても、2009 年 7 月に 1 日 1 回 0.5 mg の用法・用量にて承認されている。

本邦にて男性の男性型脱毛症の適応を承認申請するにあたり、海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）を参考として、デュタステリドの用量反応性の検討、並びにデュタステリドのプラセボに対する優越性及びフィナステリドに対する非劣性を検証することを目的とした国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）を実施した。ARI114263 試験では、組み入れられた日本人部分集団においても、デュタステリドの用量反応性及びプラセボに対する優越性の検討を行った。更に日本人に対する長期投与時の安全性の確認を目的とした国内長期投与試験（ARI114264 試験）を行い、これらの成績に基づき、本邦の男性の男性型脱毛症における用法・用量の設定を行った。

海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）

海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）では、デュタステリド 4 用量（0.05、0.1、0.5 及び 2.5 mg）の用量反応性及び安全性を検討した。また、試験実施時、国内外においてフィナステリド 1 mg は承認されていなかったことから、BPH の治療薬として市販されていたフィナステリド 5 mg を対照薬とした。投与 12 週時及び 24 週時の毛髪数はデュタステリドの用量

依存的に増加し、投与 12 週時では 0.1、0.5 及び 2.5 mg で、更に投与 24 週時では 0.05 mg を含む全ての用量群において、プラセボに対して統計学的に有意に毛髪数が増加した。また、デュタステリド 0.5 mg 及び 2.5 mg では、投与 12 及び 24 週時の毛髪数のベースラインからの変化は、フィナステリド 5 mg に対して数値的に大きな増加量がみられた。安全性プロファイルは、デュタステリド群では用量間で類似していた。

第 II/III 相国際共同試験 (ARI114263 試験)

日本を含む 9 カ国で実施した国際共同第 II/III 相試験 (ARI114263 試験) では、デュタステリド 3 用量 (0.02、0.1 及び 0.5 mg) の用量反応性を検討するとともに、デュタステリドのプラセボに対する優越性の検証、及びフィナステリド 1 mg に対する非劣性の検証を行い、更にフィナステリド 1 mg に対する優越性の検証を行った。

本試験のデュタステリドの用量は、デュタステリド 0.05、0.1、0.5 及び 2.5 mg を用いた海外第 II 相試験 (ARIA2004 試験) に基づいて設定した。この ARIA2004 試験では、デュタステリド 0.1 mg は、フィナステリド 5 mg と同程度の効果を示していたが、その後、フィナステリド 1 及び 5 mg は、血清中 DHT 濃度の低下もしくは頭皮毛髪の成長に関して差が認められなかったことから [プロペシア錠 0.2 mg, 同錠 1 mg 公開申請概要, 2005]、フィナステリド 1 mg が上限の承認用量となっている。これらのことから、デュタステリドの用量として、BPH の適応及び韓国での男性の男性型脱毛症に対する承認用量である 0.5 mg、フィナステリド 1 mg と同程度の効果を有することが推測された 0.1 mg 及び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 0.02 mg の計 3 用量を選択した。フィナステリドの用量については、上限の承認用量である 1 mg を選択した。

全被験者集団において、投与 24 週時の毛髪数はプラセボではベースラインから減少し、デュタステリド 0.02 mg ではベースラインと同程度であったが、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg ではベースラインからの用量依存的な増加が認められた。この投与 24 週時の毛髪数のベースラインからの変化量において、デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg では、プラセボに対する優越性 ($p < 0.001$) 及びフィナステリド 1 mg に対する非劣性 [99.165%CI の下限: -20.1, 6.1 (非劣性限界-35)] が示された。更に、デュタステリド 0.5 mg では、フィナステリド 1 mg に対する優越性も示された ($p = 0.003$)。日本人部分集団においてもデュタステリドのプラセボに対する優越性を検討した結果、24 週時において毛髪数の用量依存的な増加が全被験者集団と同様にみられ、0.1 mg 及び 0.5 mg ではプラセボに対する優越性が確認された ($p = 0.010$, $p < 0.001$)。また、デュタステリド 0.5 mg では、毛髪数の増加量がフィナステリド 1 mg と比べて数値的に多かった。

育毛の評価 (硬毛数及び毛髪の太さの合計) でも、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg では、全被験者集団及び日本人部分集団ともにプラセボに対して有意なベースラインからの増加がみられ ($p < 0.001$)、外部専門家委員会、治験責任医師又は被験者自身による評価でも、プラセボに対する有意な発毛効果が認められた。血清中 DHT 濃度は用量依存的に減少し、12 週時及び 24 週時におけるデュタステリド 0.5 mg の血清中 DHT 濃度の減少率はフィナス

テリド 1 mg の減少率よりも大きく、デュタステリド 0.1 mg とフィナステリド 1 mg の血清中 DHT 濃度の減少率は同程度であった (2.7.2.2.2.1.2.1)。

デュタステリド 0.02、0.1 及び 0.5 mg を投与した際の安全性プロファイルは、用量間に大きな違いはなく、フィナステリド 1 mg と類似していた (2.7.4)。有害事象の大多数は軽度又は中等度の事象であり、いずれもこれまでに報告されている安全性プロファイルと同様であり、臨床上問題となる新たな所見は認められなかった。

国内長期投与試験 (ARI114264 試験)

ARI114263 試験において有効性及び安全性が確認されたデュタステリドの最高用量である 0.5 mg を 52 週間投与する国内長期投与試験 (ARI114264 試験) を実施した。デュタステリド 0.5 mg を 26 週間投与した時点での毛髪数、硬毛数及び毛髪の太さの合計のベースラインからの変化量、外部専門家委員会の写真評価結果は、ARI114263 試験と同程度の結果が得られ、発毛及び育毛が確認された。更に、これらの結果は 52 週時においても引き続き改善が認められており、発毛及び育毛は 52 週時においても維持されることが確認された。また、52 週間投与時での安全性プロファイルは、ARI114263 試験と同様であった (2.7.4)。

これらの臨床試験結果より、デュタステリド 0.1 mg は既存治療薬であるフィナステリド 1 mg と同程度の効果であることが示され、男性の男性型脱毛症治療において有効性を示す最小有効用量であると考えられた。更に、デュタステリド 0.5 mg は、既存治療薬及びデュタステリド 0.1 mg と比べてより高い効果が期待できることが示された。安全性プロファイルについては、デュタステリド 0.1 mg と 0.5 mg で有害事象の種類及び発現頻度・程度に大きな違いはなく、用量に依存する有害事象は確認されなかった。

なお、フィナステリド 1 mg では健康成人に 48 週間投与した際に前立腺容積の減少が認められている (2.5.3.5.5)。デュタステリドの前立腺容積に及ぼす臨床的意義は確立されていないものの、BPH 患者への 0.05~0.5 mg 投与で用量依存的な減少が確認されたことから、健康成人でもデュタステリドは前立腺容積に影響を及ぼす可能性があると考えられる。また、デュタステリド 0.1 mg を反復投与したとき、血清中デュタステリド濃度は 0.5 mg 反復投与時の血清中濃度よりも低く、投与を中止又は終了した際には 0.5 mg と比較して体外へ速やかに消失すること (2.5.3.3.2.1) から、残余曝露期間が短くなるということが考えられる。

以上より、国内外の臨床試験から男性の男性型脱毛症患者に対するデュタステリド 0.1 及び 0.5 mg の有効性及び安全性が確認された。毛髪量が少ないこと以外何ら身体的異常所見のみられない健康成人に投与した際の、推測される前立腺容積への影響及び投与中止又は終了した際の残余曝露期間を考慮した結果、最小有効用量である 0.1 mg を標準用量とし、また、より高い効果を期待する患者に対しての治療の選択肢として 0.5 mg を投与できることとした。

これらのことより、用法・用量を「男性成人には、通常、デュタステリドとして 0.1 mg 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 0.5 mg を 1 日 1 回経口投与する」と設定した。

2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性

海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）及び主要な試験である国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）では 24 週間の投与期間が設定され、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg の投与において 12 週時より発毛効果（毛髪数の増加）が認められ、24 週時ではより高い効果が認められた。ARIA2004 試験は、デュタステリドの最終投与後の効果の持続性を評価した唯一の臨床試験であり、24 週間の投与期間の終了／中止後に 12 週間の後観察期間（通算 36 週時として評価）を設定した。36 週時（最終投与後 12 週時）において、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg の毛髪数の増加量は 24 週時に比べると減少したものの、プラセボ群と比べて統計学的に有意な増加が認められ、発毛効果は最終投与後 12 週間維持することが示された。

また、安全性評価を主要目的とした国内長期投与試験（ARI114264 試験）では、デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した。26 週時における毛髪数、硬毛数及び毛髪の太さの合計のベースラインからの変化量、外部専門家委員会の写真評価の結果は、前述の ARI114263 試験の 24 週時と同程度に改善が認められた。また、これらの結果においては 52 週時においても引き続き改善が認められており、デュタステリド 0.5 mg の発毛及び育毛効果は 52 週時の長期投与においても持続することが確認された。

2.7.3.6. 付録

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

表 2.7.3.6-2 有効性試験の結果

表 2.7.3.6-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号 (相) 実施国 実施期間	試験の 目的	試験デザイン	対象患者	投与方法 (被験薬、投与方法、投与経 路、投与期間)	登録／完了被験者数	年齢(歳) 中央値(範囲)	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
評価資料							
ARIA2004 (第 II 相) 米国 1997 年 12 月 ～2000 年 2 月	有効性 安全性	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性 患者	Dutasteride 0.05, 0.1, 0.5, 2.5 mg、 Finasteride 5 mg 又は Placebo ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 カ月間 (24 週間) 投与	Dutasteride 0.05 mg 群 : 65/54 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 66/56 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 61/56 例 Dutasteride 2.5 mg 群 : 64/61 例 Finasteride 5 mg 群 : 64/62 例 Placebo 群 : 58/50 例	37.0 (21-45)	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
ARI14263 (第 II/III 相) 日本 メキシコ フィリピン ロシア 台湾 アルゼンチン タイ ペルー チリ 2010 年 10 月 ～2012 年 2 月	有効性 安全性	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性 患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.02, 0.1, 0.5 mg、 Finasteride 1 mg 又は Placebo ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 カ月間 (24 週間) 投与	< 全被験者集団 > Dutasteride 0.02 mg 群 : 185/160 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 188/159 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 184/157 例 Finasteride 1 mg 群 : 179/144 例 Placebo 群 : 181/160 例 < 日本人部分集団 > Dutasteride 0.02 mg 群 : 40/37 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 40/37 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 40/35 例 Finasteride 1 mg 群 : 40/35 例 Placebo 群 : 40/38 例	40.0 (20-50)	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
ARI14264 (第 III 相) 日本 2013 年 4 月 ～2014 年 11 月	有効性 安全性	非盲検	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性 患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.5 mg ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 52 週間投与	Dutasteride 0.5 mg : 120/110 例	43.0 (26-50)	完了 完全な報告書 [5.3.5.2]

試験番号 (相) 実施国 実施期間	試験の 目的	試験デザイン	対象患者	投与方法 (被験薬、投与方法、投与経 路、投与期間)	登録／完了被験者数	年齢(歳) 中央値(範囲)	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
参考資料							
ALO106377 (第 III 相) 韓国 2006 年 12 月 ～2008 年 1 月	有効性 安全性	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の III _{IV} 、IV 又は V 型の男性 患者 (IV _a 及び V _a 型は除く)	Dutasteride 0.5 mg 又は Placebo ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (25 週間) 投与	Dutasteride 0.5 mg 群 : 76/70 例 Placebo 群 : 77/73 例	38.00 39.00 (22.00-49.00)	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]

表 2.7.3.6-2 有効性試験の結果 (24 週時) (ITT、LOCF)

	Study ARIA2004						Study ARI114263					Study ARI114264	Study ALO106377	
	Placebo	Dutasteride				Finasteride	Placebo	Dutasteride			Finasteride	Dutasteride	Placebo	Dutasteride
	N=58	0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	5 mg N=64	N=181	0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	1 mg N=179	0.5 mg N=120	N=75	0.5 mg N=73
Hair Count Change from baseline (2.54 cm diameter)														
Baseline: Mean (SD) ¹	929.3 (235.33)	1012.3 (296.73)	904.0 (225.61)	941.9 (214.98)	975.9 (244.16)	892.5 (251.70)	760.9 (226.92)	774.4 (226.48)	721.3 (220.24)	767.5 (217.99)	763.8 (180.60)	819.1 (180.35)	-	-
Week 24														
LSM change ¹	-26.2	22.6	72.4	94.5	107.4	65.7	-4.9	17.1	63.0	89.6	56.5	87.3 ³	-	-
LSM difference from Placebo (CI) ²	-	48.8 (19.8, 77.8)	98.6 (70.3, 127.0)	120.7 (91.7, 149.6)	133.5 (105.1, 162.0)	91.9 (63.7, 120.1)	-	22.0 (-4.4, 48.4)	67.9 (41.6, 94.2)	94.4 (67.8, 121.0)	61.4 (34.4, 88.4)	-	-	-
p-value ²		0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		0.046	<0.001	<0.001	<0.001			
LSM difference from FIN (CI) ²	-	-	-	-	-	-	-	-39.4 (-66.1, -12.7)	6.5 (-20.1, 33.1)	33.0 (6.1, 60.0)	-	-	-	-
p-value ²								<0.001	0.56	0.003				
Hair Count Change from baseline (1.13 cm diameter)														
Baseline: Mean (SD) ¹	170.8 (43.66)	185.0 (59.36)	166.5 (45.35)	177.1 (40.75)	180.0 (48.14)	166.2 (46.10)	148.0 (45.14)	148.8 (45.71)	140.0 (44.64)	149.0 (44.10)	148.4 (37.70)	-	144.27 (32.33)	148.14 ⁴ (36.27)
Week 24														
LSM change ¹	-4.5	5.5	11.2	16.5	21.2	10.2	-0.3	4.2	12.4	18.1	12.1	-	4.45	12.45
LSM difference from Placebo (CI) ²	-	9.9 (2.9, 16.9)	15.7 (8.9, 22.5)	21.0 (14.0, 27.9)	25.6 (18.8, 32.5)	14.6 (7.9, 21.4)	-	4.5 (-1.3, 10.3)	12.7 (6.9, 18.5)	18.4 (12.6, 24.3)	12.4 (6.4, 18.4)	-	-	7.54 (0.75, 14.33)
p-value ²		0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		0.064	<0.001	<0.001	<0.001			0.0193
LSM difference from FIN (CI) ²	-	-	-	-	-	-	-	-7.9 (-13.8, -2.0)	0.3 (-5.6, 6.2)	6.0 (0.1, 12.0)	-	-	-	-
p-value ²								0.001	0.91	0.016				
Panel assessment														
Vertex														
LSM Score	-0.08	0.18	0.42	0.83	0.94	0.62	-0.15	-0.09	0.42	0.63	0.49	1.34 ³	-0.41	0.45
LSM difference from placebo (CI) ²	-	0.25 (0.05, 0.46)	0.49 (0.29, 0.70)	0.90 (0.70, 1.11)	1.02 (0.81, 1.22)	0.69 (0.49, 0.89)	-	0.06 (-0.13, 0.25)	0.57 (0.38, 0.76)	0.78 (0.59, 0.97)	0.63 (0.44, 0.82)	-	-	-
p-value ²		0.015	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		0.46	<0.001	<0.001	<0.001			<0.0001
LSM difference from FIN (CI) ²	-	-	-	-	-	-	-	-0.57 (-0.76, -0.38)	-0.06 (-0.25, 0.13)	0.15 (-0.04, 0.34)	-	-	-	-
p-value ²								<0.001	0.43	0.066				

	Study ARIA2004						Study ARI114263					Study ARI114264	Study ALO106377	
	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179	Dutasteride 0.5 mg N=120	Placebo N=75	Dutasteride 0.5 mg N=73
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64			0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184				
Frontal														
LSM Score	0.06	0.14	0.36	0.65	0.80	0.47	-0.14	-0.10	0.36	0.58	0.34	1.21 ³	-	-
LSM difference from placebo (CI) ²	-	0.08 (-0.14, 0.31)	0.30 (0.07, 0.52)	0.58 (0.36, 0.81)	0.74 (0.52, 0.96)	0.41 (0.19, 0.63)	-	0.05 (-0.13, 0.23)	0.50 (0.32, 0.69)	0.72 (0.54, 0.91)	0.48 (0.30, 0.67)	-	-	-
p-value ²		0.48	0.009	<0.001	<0.001	<0.001		0.53	<0.001	<0.001	<0.001			
LSM difference from FIN (CI) ²	-	-	-	-	-	-	-	-0.44 (-0.62, -0.25)	0.02 (-0.16, 0.20)	0.24 (0.06, 0.43)	-	-	-	-
p-value ²								<0.001	0.78	0.002				
Investigator Photographic Assessment Questionnaire (IPAQ)														
Vertex														
LSM Score	0.44	0.74	1.07	1.32	1.76	1.16	0.36	0.37	1.03	1.30	1.07	-	-0.21	0.78
LSM difference from placebo (CI) ²	-	0.30 (-0.05, 0.65)	0.64 (0.29, 0.98)	0.89 (0.54, 1.24)	1.33 (0.98, 1.68)	0.72 (0.38, 1.07)	-	0.01 (-0.25, 0.28)	0.67 (0.40, 0.93)	0.94 (0.67, 1.20)	0.71 (0.44, 0.98)	-	-	
p-value ²		0.091	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		0.90	<0.001	<0.001	<0.001			<0.0001
LSM difference from FIN (CI) ²	-	-	-	-	-	-	-	-0.70 (-0.97, -0.43)	-0.04 (-0.31, 0.23)	0.22 (-0.05, 0.50)	-	-	-	-
p-value ²								<0.001	0.70	0.049				
Frontal														
LSM Score	0.24	0.52	0.61	0.97	1.29	0.76	0.30	0.28	0.78	1.11	0.88	-	-	-
LSM difference from placebo (CI) ²	-	0.28 (-0.05, 0.61)	0.37 (0.05, 0.69)	0.73 (0.40, 1.06)	1.05 (0.73, 1.38)	0.52 (0.20, 0.85)	-	-0.01 (-0.27, 0.24)	0.48 (0.23, 0.73)	0.81 (0.56, 1.07)	0.58 (0.33, 0.84)	-	-	-
p-value ²		0.092	0.025	<0.001	<0.001	0.002		0.89	<0.001	<0.001	<0.001			
LSM difference from FIN (CI) ²	-	-	-	-	-	-	-	-0.60 (-0.85, -0.34)	-0.10 (-0.35, 0.16)	0.23 (-0.03, 0.49)	-	-	-	-
p-value ²								<0.001	0.35	0.031				
Subjects assessment														
Hair Growth Index (HGI)														
LSM Score	-	-	-	-	-	-	1.1	1.1	2.8	3.2	2.5	-	-	-
LSM difference from placebo (CI) ²	-	-	-	-	-	-	-	0.1 (-0.7, 0.8)	1.8 (1.0, 2.5)	2.2 (1.4, 2.9)	1.4 (0.7, 2.2)	-	-	-
p-value ²								0.80	<0.001	<0.001	<0.001			
Hair Growth Satisfaction Scale (HGSS)														
LSM Score	-	-	-	-	-	-	9.1	8.5	11.4	12.0	10.4	-	-	-
LSM difference from placebo (CI) ²								-0.7 (-2.5, 1.1)	2.3 (0.5, 4.1)	2.8 (1.0, 4.7)	1.3 (-0.5, 3.1)			
p-value ²								0.37	0.002	<0.001	0.084			

CI = Confidence Interval; FIN = finasteride; ITT = Intent-to-treat; LOCF = Last Observation Carried Forward; LSM = Least Squares Mean (adjusted mean), SD = Standard Deviation

p-value (Bold): Statistically significant difference

Note: Confidence intervals in Study ARII14263 were 98.33%; and 95% in Study ARIA2004 .

1. Some Baseline values were measured after the treatment start date in ARI114263 Study and ARI114264 Study
2. Study ARIA2004: The 95% confidence interval is in terms of the adjusted mean difference. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model.
Study ARI114263 :The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.
3. Mean change from baseline at Week 26 in Study ARI114264
4. Study ALO16377: Hair count within the 1 cm² target area in the vertex at Month 6.

2.7.4. 臨床的安全性

2.7.4.1. 医薬品への曝露

2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1. 背景

1 型及び 2 型 5 α 還元酵素 (5AR) 阻害薬であるデュタステリドは、本邦において、前立腺肥大症に対し 2009 年 7 月、0.5 mg 1 日 1 回投与の用法用量で承認されており、現在、男性の男性型脱毛症に対する 0.1 mg 及び 0.5 mg の 1 日 1 回投与として開発されている。本申請資料概要では男性型脱毛症患者に投与した際の安全性プロファイルについて記載する。

海外でのデュタステリドは、米国において前立腺肥大症に対し 2001 年 11 月に 0.5 mg 1 日 1 回投与の用法用量で初めて承認され、現在では 100 カ国以上の国々で同一の用法用量で承認されている。

男性の男性型脱毛症治療に対しては、2009 年に韓国で 0.5 mg を 1 日 1 回投与の用法用量で承認されている。

売上データに基づき、1 日投与量を 0.5 mg と仮定した場合、2014 年 5 月時点における全世界のデュタステリド累積曝露は、1,240 万人・年と推定される。

2.7.4.1.1.2. 安全性に関連する非臨床成績

動物試験で雄でみられた毒性所見は、5AR 阻害薬の薬理活性に一致する所見であった。

デュタステリドの薬理作用によるジヒドロテストステロン (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。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。

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時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。しかしながら、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、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、更に、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、かつ、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、膣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、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と考えられる (2.4.4.)。

2.7.4.1.1.3. 臨床開発プログラム

デュタステリドの男性の男性型脱毛症患者に対する安全性は、海外第 II 相試験（ARIA2004 試験）、国際共同第 II/III 相試験（ARI114263 試験）及び国内長期投与試験（ARI114264 試験）の 3 試験（評価資料）の成績に基づき評価し、韓国人を対象とした第 III 相試験（ALO106377 試験）の 1 試験を参考資料として本申請概要を構成した。

米国で実施された ARIA2004 試験では、プラセボを対照としデュタステリド 4 用量（0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg）及びフィナステリド（5 mg）を 24 週間投与した時の用量反応性を検討した。

ARI114263 試験は日本を含むアジア、南米及びロシアの計 9 カ国で実施された国際共同試験であり、男性の男性型脱毛症に対するデュタステリドの有効性根拠データを得るための主要な試験であった。24 週間投与時のデュタステリド 3 用量（0.02 mg、0.1 mg 及び 0.5 mg）の用量反応性を検討するとともに、デュタステリドのプラセボに対する優越性の検証、更にフィナステリド（1 mg）に対する非劣性の検証を行った。なお、ARI114263 試験は日本人部分集団においてデュタステリドの用量反応性の検討及びプラセボに対する優越性の検討も行うこととし、デュタステリドのプラセボに対する優越性を統計学的に示せる例数として日本人被験者の目標被験者数を設定した（2.5.1.6.）。本申請資料概要では全被験者集団の安全性成績に加え、日本人部分集団〔日本で組み入れられた日本人（人種）の被験者〕の安全性成績についても記載する。

ARI114264 試験は日本で実施された長期投与試験であり、ARI114263 試験で有効性と安全性が示され、臨床用量の上限と想定されたデュタステリド 0.5 mg を 52 週間投与した時の安全性及び忍容性の検討を主要な目的として実施し、有効性評価は副次目的として検討した。

ALO106377 試験は韓国人を対象に、プラセボを対照としデュタステリド 0.5 mg を 6 カ月間投与した時の有効性と安全性を検討した。

なお、健康成人男性を対象にデュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルをそれぞれ単回経口投与した時の生物学的同等性について評価した ARI117342 試験における安全性の結果についても記載する。

男性の男性型脱毛症の安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。健康成人男性を対象とした ARI117342 試験の概略は 2.7.4.2. に示す。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 (相)	実施国 実施期間	試験デザイン	対象患者	投与方法 (被験薬、投与方法、投与経路、 投与期間)	被験者数 (ITT 解析対象集団)	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
評価資料						
ARIA2004 (第 II 相)	米国 1997 年 12 月 ～2000 年 2 月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者	Dutasteride 0.05, 0.1, 0.5, 2.5 mg、 Finasteride 5 mg 又は Placebo ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (24 週間) 投与	Dutasteride 0.05 mg 群 : 65 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 66 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 61 例 Dutasteride 2.5 mg 群 : 64 例 Finasteride 5 mg 群 : 64 例 Placebo 群 : 58 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
ARI114263 (第 II/III 相)	日本 メキシコ フィリピン ロシア 台湾 アルゼンチン タイ ペルー チリ 2010 年 10 月 ～2012 年 2 月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.02, 0.1, 0.5 mg、 Finasteride 1 mg 又は Placebo ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (24 週間) 投与	<全被験者集団> Dutasteride 0.02 mg 群 : 185 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 188 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 184 例 Finasteride 1 mg 群 : 179 例 Placebo 群 : 181 例 <日本人部分集団> Dutasteride 0.02 mg 群 : 40 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 40 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 40 例 Finasteride 1 mg 群 : 40 例 Placebo 群 : 40 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
ARI114264 (第 III 相)	日本 2013 年 4 月 ～2014 年 11 月	非盲検	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.5 mg ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 52 週間投与	Dutasteride 0.5 mg : 120 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.2]
参考資料						
ALO106377 (第 III 相)	韓国 2006 年 12 月 ～2008 年 1 月	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.5 mg 又は Placebo ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (25 週間) 投与	Dutasteride 0.5 mg 群 : 73 例 Placebo 群 : 75 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]

2.7.4.1.1.4. 各臨床試験の内容

各試験デザインは2.7.3.1.3.に示した。安全性の評価に用いた4試験の試験方法及び安全性評価項目の要約を以下に示す。

2.7.4.1.1.4.1. ARIA2004 試験（評価）

海外第II相試験（ARIA2004試験）は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリドの0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg及び2.5 mg、並びにフィナステリド5 mgを24週間投与した際の用量反応性を検討するランダム化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較（6群）、プラセボ対照試験であった。

約270例（1群当たり約45例）の投与完了例を得るために、約360例（1群当たり約60例）の被験者をプラセボ群、デュタステリドの各用量群又はフィナステリド5 mg群のいずれかにランダムに割り付けた。割り付けられた治験薬を1日1回、24週間経口投与した。なお、治験薬はデュタステリド製剤がソフトゼラチンカプセル、フィナステリド製剤が市販の錠剤を封入したハードゼラチンカプセルで両製剤の剤形が異なることから、試験の盲検性を維持するためにダブルダミー法を採択した。デュタステリド及びフィナステリドと識別不能なプラセボも供給し、被験者はソフトゼラチンカプセル（デュタステリド又はプラセボ）及びハードゼラチンカプセル（フィナステリド又はプラセボ）の2カプセルを1回当たり服用した。

試験期間は、スクリーニング期（3～21日間）、治験薬投与期（24週間）、後観察期（12週間）からなり、更に最終投与後、DHT濃度がベースラインの25%以内に返るまで被験者を追跡した。

安全性評価は以下項目を実施した。

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 乳房検査

2.7.4.1.1.4.2. ARI114263 試験（評価）

国際共同第II/III相試験（ARI114263試験）は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリドの0.02 mg、0.1 mg及び0.5 mgの用量反応性を検討するとともに、デュタステリドのプラセボに対する優越性及びフィナステリドに対する非劣性を検証することを目的とした、多施設国際共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬及びプラセボ対照、並行群間比較試験であった。

715例（1群当たり143例）の完了例（治験薬投与及び後観察を完了）を得るために、約900例（1群当たり約180例）の被験者をプラセボ群、デュタステリドの各群又はフィナステリド1 mg群のいずれかにランダムに割り付けた。割り付けられた治験薬を1日1回、24週間経口投与した。なお、治験薬はデュタステリド製剤がソフトゼラチンカプセル、フィナステリド製剤が市販の錠剤を封入したハードゼラチンカプセルで両製剤の剤形が異なること

から、試験の盲検性を維持するためにダブルダミー法を採択した。デュタステリド及びフィナステリドと識別不能なプラセボも供給し、被験者はソフトゼラチンカプセル（デュタステリド又はプラセボ）及びハードゼラチンカプセル（フィナステリド又はプラセボ）の2カプセルを1回当たり服用した。

試験期間は、スクリーニング期（ランダム化／ベースライン前3週間）、治験薬投与期（24週間）及び後観察期（2週間）から構成された。

安全性評価は以下項目を実施した。

- 有害事象
- 乳房検査
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 性機能に関する簡易調査（PAS SFI）

2.7.4.1.1.4.3. ARI114264 試験（評価）

国内長期投与試験（ARI114264 試験）は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 52 週間長期投与した際の安全性及び忍容性の検討を主要目的、有効性の検討を副次目的とした多施設共同、非盲検試験であった。

100 例の投与完了例を得るために 120 例の被験者を組み入れ、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回、52 週間経口投与した。

試験期間は、スクリーニング期（ベースライン前3週間）及び治験薬投与期（52 週間）から構成された。

安全性評価は以下項目を実施した。

- 有害事象
- 乳房検査
- 臨床検査
- バイタルサイン
- コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）
- PAS SFI

2.7.4.1.1.4.4. ALO106377 試験（参考）

参考資料である韓国で実施された第 III 相試験（ALO106377 試験）は、男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回、6 ヶ月間（25 週間）投与した際の有効性及び安全性を評価する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

計 120 例（1 群当たり 60 例）の完了例を得るために、計 150 例（1 群当たり 75 例）の被験者をプラセボ群、デュタステリド 0.5 mg 群のいずれかにランダムに割り付けた。割り付けられた治験薬を 1 日 1 回、6 ヶ月間（25 週間）経口投与した。本試験は実薬対照群を設けていないためダブルダミー法は用いておらず、デュタステリド 0.5 mg のソフトゼラチンカプセルのプラセボを用いた。

試験期間は、スクリーニング期（14 日間）、治験薬投与期（6 ヶ月）及び後観察期（4 ヶ月間）から構成された。

安全性評価は以下項目を実施した。

- 有害事象
- バイタルサイン
- 臨床検査
- PAS SFI

2.7.4.1.1.5. 安全性の評価方法

2.7.4.1.1.5.1. 有害事象

有害事象の定義

有害事象とは、治験薬が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わないものとした。

重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず、あらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものとした。

- ARIA2004 試験
 - 1) 死に至るもの
 - 2) 生命を脅かすもの
 - 3) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
 - 4) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの
 - 5) 後世代における先天性の疾病又は異常を来すもの
 - 6) 過量投与
 - 7) 癌
 - 8) その他治験責任医師又は治験分担医師が重篤であると判断した有害事象
(例えば、即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上のような結果に至らないように処置を必要とするような重大な事象)
- ARI114263 試験、ARI114264 試験及び ALO106377 試験
 - 1) 死に至るもの
 - 2) 生命を脅かすもの
 - 3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの
 - 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
 - 5) 先天異常を来すもの
 - 6) その他の医学的に重要な状態

なお、ARI114263 試験及び ARI114264 試験では以下も重篤な有害事象とした。

 - 7) 高ビリルビン血症を伴う肝疾患 [アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) が正常範囲上限値の 3 倍以上かつビリルビンが正常範囲上限値の 2 倍以上 (直接ビリ

ルビンが 35%超)又は国際標準比 (INR) が測定されている場合、ALT が正常範囲上限値の 3 倍以上かつ INR が 1.5 超と定義] を伴う薬物に起因する可能性がある肝疾患の全事象 (Hy's Law) (INR は測定する必要はなく、また、この INR の基準は抗凝固薬投与中の患者には該当しない)

- 8) 男性被験者での乳癌
- 9) 前立腺癌 (ARI114264 試験のみ)
- 10) 男性被験者の女性パートナーの自然流産

有害事象の重症度

各有害事象の重症度は、軽度、中等度、重度に分類した。ARI114263 試験、ARI114264 試験及び ALO106377 試験では下記の基準に基づき判定した。

- 軽度：被験者が容易に我慢することができ、不快感はわずかであり、日常生活に支障がない程度の事象
- 中等度：日常生活に支障をきたす程度の十分に不快な事象
- 重度：通常の日常生活が営めない程度の事象

治験薬との因果関係

因果関係の評価については、国内外の臨床試験共に治験責任医師が治験薬と有害事象との因果関係を評価し、治験薬の投与により本事象が引き起こされたと考えられる合理的な可能性はあるか否かにより 2 段階 (はい、いいえ) で判断し、「はい」を因果関係がある有害事象とした。

有害事象の集計期間

各試験の有害事象の集計期間を表 2.7.4.1-2 に示す。

なお、試験デザインの相違により、安全性データの併合はされなかったため、有害事象の併合も行わなかった。

表 2.7.4.1-2 本申請資料概要で提示する有害事象集計期間

試験	投与期間	後観察期間	有害事象集計期間	表題表記
ARIA2004	24 週間	12 週間	治験薬投与期 + 後観察期	Post-randomization
ARI114263	24 週間	2 週間	治験薬投与期 + 後観察期	Post-randomization
ARI114264	26 週間	-	治験薬投与期の 26 週間	On-treatment 26 週間
ARI114264	52 週間	-	治験薬投与期	On-treatment 52 週間
ALO106377	25 週間	4 ヶ月	治験薬投与期 + 後観察期	Post-randomization

性機能関連及び女性化乳房 (乳房障害) 関連の有害事象

性機能関連の有害事象

性機能関連の有害事象 (リビドー減退、射精障害、勃起不全、性機能不全) は、各試験で以下の定義により集計した。

ARIA2004 試験：

MIDAS Class (MedDRA J 16.1 で翻訳)	MIDAS Preferred Term (MedDRA J 16.1 で翻訳)
Altered (decreased) libido (リビドー減退)	Decreased libido (リビドー減退) Loss of libido (リビドー消失) Decrease in sexual function (性機能不全)
Ejaculation disorders (射精障害)	Decreased ejaculation volume (精液量減少) Orgasm difficulty (オルガズム異常) Premature ejaculation (早漏)
Impotence (勃起不全)	Impotence (勃起不全) Loss of morning erection (器質性勃起機能不全) Male erectile disorder (勃起不全)
Sexual function disorders (性機能不全)	Sexual function disorder (性機能不全)

ARI114263 試験及び ARI114264 試験（前立腺癌に関連する有害事象を含む）：

性機能関連の有害事象 MedDRA SOC MedDRA Preferred Term (MedDRA 14.1、16.1 及び 17.0 共通)	
リビドー減退 生殖系および乳房障害 性機能不全 男性性機能不全 精神障害 リビドー減退 リビドー消失 性欲障害	前立腺癌（ARI114264 試験のみ） 良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む） 前立腺癌 前立腺癌第 0 期 前立腺癌第 1 期 前立腺癌第 2 期 前立腺癌第 3 期 前立腺癌第 4 期 再発前立腺癌 遠隔転移を伴う前立腺癌
射精障害 生殖系および乳房障害 射精遅延 射精障害 射精不能 逆行性射精症 精神障害 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 臨床検査 精液量減少	
勃起不全 生殖系および乳房障害 勃起不全 器質性勃起機能不全 精神障害 性的興奮障害 心因性勃起機能不全	

ARI114264 試験では、性機能関連の有害事象が、試験中止後又は試験終了後も継続している場合は、当該有害事象が回復するまで、あるいは対象事象の追跡調査表（TFUQ）を用いて治験薬の最終投与後 6 ヶ月まで追跡確認した。

なお、ALO106377 試験では、性機能関連の有害事象の定義はされなかった。

女性化乳房（乳房障害）

ARIA2004 試験では、女性化乳房（乳房障害）として乳房腫大及び乳房圧痛を集計した。

また、ARI114263 試験及び ARI114264 試験では、乳房障害は以下の通り定義し集計した。

女性化乳房（乳房障害） MedDRA SOC MedDRA Preferred Term (MedDRA 14.1、16.1 及び 17.0 共通)	
乳房障害 生殖系および乳房障害 乳房過形成 乳房腫大 女性化乳房 乳頭障害 乳房うっ滞 乳房腫脹 乳房痛 乳房圧痛 乳頭痛 乳頭腫脹 乳房不快感	a. 乳房障害：乳房腫大 生殖系および乳房障害 乳房過形成 乳房腫大 女性化乳房 乳頭障害 乳房うっ滞 乳房腫脹 b. 乳房障害：乳房圧痛 生殖系および乳房障害 乳房痛 乳房圧痛 乳頭痛 乳頭腫脹 乳房不快感

なお、ALO106377 試験では、乳房障害としての定義はされなかった。

心血管有害事象（Cardiovascular Adverse Events）

ARI114263 試験及び ARI114264 試験では、心血管有害事象として急性冠動脈症候群、虚血性脳血管イベント、心不全、虚血性冠動脈疾患／アテローム性動脈硬化症、不整脈及び末梢血管疾患を以下の定義で集計した。

Cardiac Special Interest Event MedDRA Preferred Term MedDRA 14.1、16.1 及び 17.0 共通		
急性冠動脈症候群 急性心筋梗塞 心筋梗塞 無症候性心筋梗塞 心突然死 不安定狭心症 心停止 心肺停止 心臓死 急性冠動脈症候群	虚血性脳血管イベント 脳血管発作 一過性脳虚血発作 脳梗塞 脳血管障害 大脳動脈塞栓症 大脳動脈閉塞 大脳動脈血栓症 虚血性脳卒中 脳循環不全 小脳梗塞 視床梗塞 回復性虚血性神経脱落症候 血栓性脳卒中 塞栓性脳卒中 椎骨動脈閉塞 頸動脈塞栓 頸動脈閉塞 頸動脈狭窄 頸動脈血栓症 血栓性脳梗塞 脳幹梗塞 塞栓性脳梗塞 ラクナ梗塞 脳幹卒中 進行性脳卒中 虚血性脳梗塞	心不全 うっ血性心不全 心不全 左室不全 急性心不全 心原性ショック 急性左室不全 右室不全 急性右室不全 心室不全 心肺不全 うっ血性心筋症
		虚血性冠動脈疾患／ アテローム性動脈硬化症 冠動脈塞栓症 冠動脈閉塞 冠動脈狭窄 冠動脈血栓症 心筋虚血 冠動脈疾患 冠動脈硬化症
		不整脈 心室性期外収縮 トルサード ド ポアント 心室細動 心細動 無脈性電気活動 心室無収縮 QT延長症候群 心室性頻脈 心室性不整脈 心室粗動
		末梢血管疾患 深部静脈血栓症

自殺に関連した有害事象

ARI114264 試験では、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）及び自殺に関連した有害事象を集計した。

自殺に関連した有害事象は、自殺念慮、自殺実行の準備行動、自殺企図及び自殺既遂と定義したが、他の自殺に関連すると思われる事象も含めることとした。

有害事象名のコーディング

各試験の有害事象のコーディングに用いた辞書を表 2.7.4.1-3 に示す。

ARI114263 試験、ARI114264 試験及び ALO106377 試験では ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化し、日本語翻訳時には対応するバージョンの日本語版 MedDRA（MedDRA J）を用いて翻訳した。

ARIA2004 試験は、GlaxoSmithKline 社の有害事象コード化辞書である Medical Indications, Diseases, and Surgeries（MIDAS）を用いてコード化した。日本語翻訳時には MedDRA J（ver.16.1）を用いて翻訳した。

表 2.7.4.1-3 有害事象のコーディングに用いた辞書

	有害事象のコーディングに用いた辞書	日本語翻訳時に用いた辞書
ARIA2004 試験	the GSK Medical Indications, Diseases, and Surgeries (MIDAS)	MedDRA J ver.16.1
ARI114263 試験	MedDRA ver.14.1	MedDRA J ver.14.1
ARI114264 試験 (26 週集計)	MedDRA ver.16.1	MedDRA J ver.16.1
ARI114264 試験 (52 週集計)	MedDRA ver.17.0	MedDRA J ver.17.0
ALO106377 試験	MedDRA ver.10.0	MedDRA J ver.10.0

2.7.4.1.1.5.2. 臨床検査及びその他の安全性評価項目

各臨床試験の主な安全性評価項目及び評価時期を表 2.7.4.1-4 に示す。

表 2.7.4.1-4 各臨床試験の安全性評価項目及び評価時期

	ARIA2004 試験								ARI114263 試験						ARI114264 試験						ALO106377 試験				
	Scr	BL	6W	12W	24W	26W	36W	FU	Scr	BL	6W	12W	24W	26W	Scr	BL	13W	26W	39W	52W	Scr	BL	13W	25W	41W
臨床検査																									
血液学的検査・血液生化学的検査	X				X				X			X	X		X			X		X	X	X	X	X	X
血清前立腺特異抗原（PSA）									X				X		X			X		X	X	X	X	X	X
ジヒドロテストステロン（DHT） FU：BL の 25%回復まで追跡 （ARIA2004 試験のみ）		X	X	X	X		X	X	X			X	X	X	X			X		X	X	X	X	X	X
テストステロン・甲状腺刺激ホルモン ・サイロキシシン	X								X ¹						X ¹						X	X	X	X	X
黄体形成ホルモン	X	X	X	X	X		X														X				
バイタルサイン（心拍数、血圧）	X	X			X				X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
乳房検査	X				X				X			X	X		X			X		X	X		X	X	
自殺評価スケール（C-SSRS）／ 自殺に関連した有害事象																X		X		X					
性機能に関する簡易調査（PAS SFI）										X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Scr=Screening, BL=Baseline, W=Week, FU=Follow-up
1. テストステロンのみ

2.7.4.1.1.5.2.1. 臨床検査**血液学的検査**

全試験においてヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、血小板数、白血球数を測定した（ARIA2004 試験及び ALO106377 試験ではヘマトクリット及び赤血球数を除く）。

ARIA2004 試験及び ALO106377 試験においては MCV も測定した。

血液生化学検査

全試験においてナトリウム、カリウム、グルコース、クレアチニン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ALT、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、総蛋白（ARIA2004 試験及び ALO106377 試験を除く）、アルブミンを測定した。

ARI114263 試験及び ARI114264 試験においては、血中尿素窒素又は尿素も測定し、ARIA2004 試験及び ALO106377 試験においては Bicarbonate も測定し、ALO106377 試験においてはフェリチン及び亜鉛を測定した。

血清前立腺特異抗原（PSA）

ARI114263 試験、ARI114264 試験及び ALO106377 試験において PSA を測定した。

内分泌学検査

全試験において DHT を測定し、ARIA2004 試験及び ALO106377 試験では黄体形成ホルモンを測定し、ALO106377 試験ではテストステロン、甲状腺刺激ホルモン及びサイロキシシンも測定した。

2.7.4.1.1.5.2.2. 乳房検査

全試験において、女性化乳房検査として乳頭圧痛及び触知可能な乳房組織変化を評価した。

2.7.4.1.1.5.2.3. 性機能に関する簡易調査（PAS SFI）

ARI114263 試験、ARI114264 試験及び ALO106377 試験では、被験者は以下の性機能に関する簡易調査（PAS SFI）[O’Leary, 1995]を用い、性的衝動、勃起、射精について、それぞれ 5 段階評価（大きな問題、中ぐらいの問題、小さな問題、非常に小さな問題、問題ない）で回答し、被験者自身が感じる性機能の問題を評価した。

性機能に関する簡易調査	
1. 性的衝動	この 30 日間を通して、性的衝動の欠如があることに問題があると考えられた程度はどのくらいでしたか？
2. 勃起	この 30 日間を通して、勃起させて維持させる能力に問題があると考えられた程度はどのくらいでしたか？
3. 射精	この 30 日間を通して、射精について問題があると考えられた程度はどのくらいでしたか？

2.7.4.1.1.6. 解析対象集団

各試験の安全性の解析対象集団は Intent-to-treat (ITT) 解析対象集団とした。

なお、ARI114264 試験は Safety Population (割付番号を取得し、かつ治験薬を少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者) を安全性の主要解析対象集団としたが、Safety Population と ITT 解析対象集団が同一になったため、治験実施計画書の規定に従い ITT 解析対象集団を安全性解析の主要解析対象集団とした。

以下に各試験の ITT 解析対象集団の定義を示す。

- ARIA2004 試験：治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者
- ARI114263 試験：治験薬の投与の有無にかかわらず、ランダム化された被験者
- ARI114264 試験：治験薬の投与の有無にかかわらず、試験に組み入れられた被験者
- ALO106377 試験：治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者

なお、ARIA2004 試験では、総括報告書作成後に治験責任医師 1 名 (Investigator number : 49919) が米国食品医薬品局 (FDA) の Debarment List に掲載されたことが判明したため、ITT 解析対象集団として上記の定義に該当する被験者のうち、当該治験責任医師が組み入れた被験者 38 例を除外した再解析を実施した。その結果、有効性及び安全性共に結論への影響は認められなかった (ARIA2004 試験総括報告書補遺)。本申請資料では、当該被験者 38 例を除外した集団における解析結果を示す。

表 2.7.4.1-5 各臨床試験の安全性の解析対象集団

	解析対象集団	投与群	被験者数
ARIA2004 試験	ITT 解析対象集団	Placebo 群	58
		Dutasteride 0.05 mg 群	65
		Dutasteride 0.1 mg 群	66
		Dutasteride 0.5 mg 群	61
		Dutasteride 2.5 mg 群	64
		Finasteride 5 mg 群	64
ARI114263 試験	ITT 解析対象集団	Placebo 群	181
		Dutasteride 0.02 mg 群	185
		Dutasteride 0.1 mg 群	188
		Dutasteride 0.5 mg 群	184
		Finasteride 1 mg 群	179
	ITT 解析対象集団 (日本人部分集団)	Placebo 群	40
		Dutasteride 0.02 mg 群	40
		Dutasteride 0.1 mg 群	40
		Dutasteride 0.5 mg 群	40
		Finasteride 1 mg 群	40
ARI114264 試験	ITT 解析対象集団	Dutasteride 0.5 mg 群	120
ALO106377 試験	ITT 解析対象集団	Placebo 群	75
		Dutasteride 0.5 mg 群	73

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 3, ARI114263 CSR Table 6.1, ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 6.1, ARI114264 CSR Table 6.012, ALO106377 CSR In-text Table 7

2.7.4.1.1.7. 統計解析

本申請資料概要では各試験のデザイン・有害事象のコーディングの違いより有害事象の併合は行わないことより、安全性成績の併合解析は実施していない。

各試験にて実施した統計学的手法は表の脚注に記載した。

ARI114263 試験では、日本人部分集団被験者について部分集団解析を行った。部分集団解析は、全被験者集団で用いた手法と同じものを用いた。

2.7.4.1.1.8. 被験者の内訳

男性の男性型脱毛症を対象とした全 4 試験の被験者の内訳は 2.7.3.3.1.1. に示した。

2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況**2.7.4.1.2.1. 曝露状況の概略**

男性の男性型脱毛症を対象とした 4 試験のデュタステリド 0.1 mg 又は 0.5 mg の曝露期間の平均値及び中央値を表 2.7.4.1-6 に示す。ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ALO106377 試験の間で大きな差はみられなかった。

**表 2.7.4.1-6 各臨床試験のデュタステリド 0.1 mg 又は 0.5 mg の曝露期間（日）
（ITT）**

	Dutasteride 0.1 mg		Dutasteride 0.5 mg			
	ARIA2004 (N=66)	ARI114263 (N=188)	ARIA2004 (N=61)	ARI114263 (N=184)	ARI114264 (N=120)	ALO106377 (N=73)
n	66	177	61	173	119	72a
平均 (SD)	158.2 (45.42)	162.5 (31.92)	165.0 (32.97)	163.2 (30.75)	350.9 (52.90)	173.40 (19.84)
中央値	170.5	168.0	172.0	169.0	364.0	175.00
最小-最大	5-201	13-222	8-191	34-214	44-378	38.00-217.00

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 36, ARI114263 CSR Table 6.15, ARI114264 CSR Table 6.162, ALO106377 CSR In-text Table 36

a. ALO106377 試験の Dutasteride 0.5 mg 群の 1 例は曝露期間不明

ARI114263 試験及び ARIA2004 試験で用いたデュタステリド 1 日用量 0.1 mg に対する曝露期間の平均値及び中央値に、2 試験間で大きな差はみられなかった。曝露期間平均値 (SD) はそれぞれ、162.5 (31.92) 日及び 158.2 (45.42) 日であり、曝露期間中央値はそれぞれ、168.0 日及び 170.5 日であった。

デュタステリドの 1 日用量 0.5 mg に対する曝露期間の平均値及び中央値に、ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ALO106377 試験で大きな差はみられなかった。曝露期間平均値 (SD) は、163.2 (30.75) ～173.40 (19.84) 日であり、曝露期間中央値は、169.0～175.00 日であった。ARI114264 試験のデュタステリドの 1 日用量 0.5 mg の曝露期間平均値 (SD) は、350.9 (52.90) 日であり、曝露期間中央値は、364.0 日であった。

デュタステリドの 1 日用量 0.02 mg を用いたのは ARI114263 試験のみ、0.05 mg 及び 2.5 mg を用いたのは ARIA2004 試験のみであることから、これらの用量段階について、試験間で相互比較を行うことはできなかった。

男性型脱毛症の 4 試験に関する曝露期間のデータは 2.7.4.1.2.1.1.～2.7.4.1.2.1.4. に示す。

2.7.4.1.2.1.1. ARIA2004 試験（評価）

ARIA2004 試験では、すべての群で治験薬曝露期間の中央値に大きな差はみられなかった。なお、治験薬曝露期間の平均値はフィナステリド群で、すべてのデュタステリド群及びプラセボ群に比べわずかに長かった（表 2.7.4.1-7）。

表 2.7.4.1-7 治験薬曝露状況：ARIA2004 試験（ITT）

	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
曝露期間（日）						
n	58	65	66	61	64	64
平均 (SD)	160.6 (40.96)	159.3 (39.57)	158.2 (45.42)	165.0 (32.97)	169.2 (26.87)	172.9 (12.79)
中央値	171.0	171.0	170.5	172.0	173.0	172.5
最小-最大	4-204	14-201	5-201	8-191	1-196	86-189
曝露期間分布, n (%)						
1～30 日	3 (5)	2 (3)	3 (5)	1 (2)	1 (2)	0
31～60 日	1 (2)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0	0
61～90 日	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
91～120 日	1 (2)	3 (5)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	0
121～150 日	1 (2)	2 (3)	0	0	0	0
151～180 日	42 (72)	41 (63)	42 (64)	45 (74)	49 (77)	47 (73)
> 180 日	10 (17)	14 (22)	16 (24)	11 (18)	12 (19)	16 (25)

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 36

2.7.4.1.2.1.2. ARI114263 試験（評価）

ARI114263 試験では、投与群全体で、治験薬曝露期間の平均値及び中央値に大きな差はみられなかった（表 2.7.4.1-8）。投与群全体で曝露期間の分布に大きな差はみられず、各群の大半の被験者の曝露期間は 127 日以上であり、各群の半数近くは 168 日超であった。

表 2.7.4.1-8 治験薬曝露状況：ARI114263 試験（ITT）

	Placebo (N=181)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179)
		0.02 mg (N=185)	0.1 mg (N=188)	0.5 mg (N=184)	
曝露期間（日）					
n	176	173	177	173	166
平均（SD）	163.7 (34.11)	165.9 (27.60)	162.5 (31.92)	163.2 (30.75)	162.0 (31.24)
中央値	169.0	170.0	168.0	169.0	168.0
最小-最大	4-211	8-223	13-222	34-214	32-228
曝露期間分布, n (%)					
1～42 日	6 (3)	2 (1)	3 (2)	3 (2)	1 (<1)
43～84 日	3 (2)	5 (3)	6 (3)	6 (3)	7 (4)
85～126 日	5 (3)	5 (3)	8 (5)	6 (3)	10 (6)
127～168 日	66 (38)	67 (39)	72 (41)	67 (39)	69 (42)
>168 日	96 (55)	94 (54)	88 (50)	91 (53)	79 (48)

Data source: ARI114263 CSR Table 6.15

ARI114263 試験における日本人部分集団では、全被験者集団と同様に、投与群全体で治験薬曝露期間の中央値に大きな差はみられなかった（表 2.7.4.1-9）。

表 2.7.4.1-9 治験薬曝露状況：ARI114263 試験（ITT、日本人部分集団）

	Placebo (N=40)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40)
		0.02 mg (N=40)	0.1 mg (N=40)	0.5 mg (N=40)	
曝露期間（日）					
n	40	40	40	40	40
平均（SD）	165.7 (16.58)	163.0 (22.70)	161.9 (20.63)	155.9 (34.35)	159.3 (28.45)
中央値	168.0	168.0	168.0	168.0	168.0
最小-最大	70-182	84-213	79-182	42-179	50-191
曝露期間分布, n (%)					
1～42 日	0	0	0	1 (3)	0
43～84 日	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (8)	3 (8)
85～126 日	0	2 (5)	1 (3)	0	1 (3)
127～168 日	23 (58)	25 (63)	31 (78)	28 (70)	29 (73)
>168 日	16 (40)	12 (30)	7 (18)	8 (20)	7 (18)

Data source: ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 6.15

2.7.4.1.2.1.3. ARI114264 試験（評価）

ARI114264 試験の治験薬曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示す。被験者の希望により試験を中止した 1 例（治験薬投与終了日不明）を除く、119 例の治験薬曝露期間の平均値は 350.9 日、中央値は 364.0 日であった。

表 2.7.4.1-10 治験薬曝露状況：ARI114264 試験（ITT）

	Dutasteride 0.5 mg (N=120)
曝露期間（日）	
n	119
平均 (SD)	350.9 (52.90)
中央値	364.0
最小-最大	44-378
曝露期間分布, n (%)	
1～91 日	2 (2)
92～182 日	3 (3)
183～273 日	2 (2)
274～364 日	63 (53)
364 日超	49 (41)

Data source: ARI114264 CSR Table 6.162

2.7.4.1.2.1.4. ALO106377 試験（参考）

ALO106377 試験では、デュタステリド 0.5 mg 群とプラセボ群との間で、治験薬曝露期間の平均値及び中央値に大きな差はみられなかった（表 2.7.4.1-11）。

表 2.7.4.1-11 治験薬曝露状況：ALO106377 試験（ITT）

	Placebo (N=75)	Dutasteride 0.5 mg (N=73)
曝露期間（日）		
n	75	72
平均 (SD)	173.85 (16.29)	173.40 (19.84)
中央値	175.00	175.00
最小-最大	71.00 - 190.00	38.00 - 217.00

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 36

2.7.4.1.3. 人口統計学的特性及びその他の特性

男性の男性型脱毛症を対象とした全 4 試験の安全性の解析対象集団は、有効性と同じ ITT 解析対象集団であり、被験者の内訳は 2.7.3.3.1.1.に示した。

2.7.4.2. 有害事象

本項では、男性の男性型脱毛症を対象とする4試験で認められた有害事象及び健康成人男性を対象とした生物学的同等性（ARI117342試験）の安全性の結果を概説する。

4試験を通して男性型脱毛症に対するデュタステリド各用量は良好な忍容性を示した。各用量の有害事象発現傾向は類似しており、用量依存性は認められなかった。有害事象の発現頻度はプラセボと同程度であり、重度及び重篤な有害事象は少数例で、有害事象による試験の中止例も少数であった。このデュタステリドの有害事象プロファイルは日本人部分集団でも同様であり、日本人部分集団においてもデュタステリドの良好な忍容性が示された。

2.7.4.2.1. 有害事象の解析

男性の男性型脱毛症を対象とする4試験のデュタステリド0.1 mg又は0.5 mg、プラセボ又はフィナステリド1 mg投与を受けた被験者の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。

デュタステリド0.1 mgの有害事象の発現頻度は51～65%、0.5 mgの有害事象の発現頻度は49.32～66%であり、プラセボの発現頻度は42.67～79%、フィナステリド1 mgの発現頻度は53%であった。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は、デュタステリド0.1 mgで21～29%、デュタステリド0.5 mgで6.85～17%、プラセボで9.33～24%、フィナステリド1 mgで20%であった。

男性の男性型脱毛症を対象とした各試験の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4.2-2～表 2.7.4.2-7 に示す。

健康成人男性を対象とした生物学的同等性（ARI117342試験）の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4.2-8 に示す。

表 2.7.4.2-1 各試験のデュタステリド 0.1 mg 又は 0.5 mg、プラセボ又はフィナステリド 1 mg 投与を受けた被験者の有害事象発現状況の概要 (ITT)

	ARIA2004			ARI114263				ARI114264 ^a	ARI114264	ALO106377	
	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride		Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride		Finasteride 1 mg (N=179) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)	Placebo (N=75) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)
		0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)		0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)					
有害事象	46 (79)	43 (65)	40 (66)	94 (52)	95 (51)	100 (54)	94 (53)	45 (38)	64 (53)	32 (42.67)	36 (49.32)
治験薬との因果関係がある有害事象	14 (24)	19 (29)	9 (15)	27 (15)	39 (21)	30 (16)	35 (20)	19 (16)	20 (17)	7 (9.33)	5 (6.85)

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 37, ARI114263 CSR Table 8.1, ARI114264 interim for 26 weeks CSR Table 8.011, ARI114264 CSR Table 8.012, ALO106377 CSR In-text Table 37

a. 26 週解析データ

ARIA2004 試験（評価）

ARI2004 試験の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4.2-2 に示す。

投与群別の有害事象発現頻度はプラセボ群の 79%（46/58 例）、デュタステリド 0.05 mg 群の 57%（37/65 例）、0.1 mg 群の 65%（43/66 例）、0.5 mg 群の 66%（40/61 例）、2.5 mg 群の 67%（43/64 例）、フィナステリド 5 mg 群の 70%（45/64 例）であった。

有害事象の発現頻度は、デュタステリド 0.05 mg 群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に低かったことを除き、他の実薬投与群ではプラセボ群と同程度であった。

**表 2.7.4.2-2 有害事象発現状況の概要：ARIA2004 試験
（ITT）（Post-randomization）**

	Placebo (N=58) n (%) [E]	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%) [E]
		0.05 mg (N=65) n (%) [E]	0.1 mg (N=66) n (%) [E]	0.5 mg (N=61) n (%) [E]	2.5 mg (N=64) n (%) [E]	
有害事象	46 (79) [111]	37 (57) [90]	43 (65) [102]	40 (66) [105]	43 (67) [121]	45 (70) [108]
治験薬との因果関係 がある有害事象	14 (24) [30]	10 (15) [12]	19 (29) [31]	9 (15) [11]	18 (28) [28]	15 (23) [24]
重篤な有害事象	1 (2) [1]	1 (2) [1]	2 (3) [2]	0	1 (2) [1]	1 (2) [2]
試験中止に至った 有害事象	3 (5) [3]	0	6 (9) [13]	1 (2) [1]	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 37

E: 発現件数

ARI114263 試験（評価）

ARI114263 試験の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4.2-3 に示す。

有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象及び試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度に、デュタステリド各用量群及びフィナステリド群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差はみられず、デュタステリド 0.02 mg 群では重篤な有害事象あるいは試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。また、死亡に至った有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4.2-3 有害事象発現状況の概要：ARI114263 試験（ITT）
（Post-randomization）

	Placebo (N=181) n (%) [E]	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%) [E]
		0.02 mg (N=185) n (%) [E]	0.1 mg (N=188) n (%) [E]	0.5 mg (N=184) n (%) [E]	
有害事象 p 値 ^a	94 (52) [185] -	91 (49) [192] 0.60	95 (51) [201] 0.84	100 (54) [217] 0.68	94 (53) [189] 0.92
治験薬との因果関係がある有害事象 p 値 ^a	27 (15) [40] -	26 (14) [48] 0.88	39 (21) [52] 0.17	30 (16) [41] 0.77	35 (20) [48] 0.27
重篤な有害事象 p 値 ^a	2 (1) [2] -	0 0.24	3 (2) [4] 1.00	1 (<1) [3] 0.62	2 (1) [4] 1.00
試験中止に至った有害事象 p 値 ^a	5 (3) [10] -	0 0.029	8 (4) [10] 0.58	4 (2) [6] 0.75	4 (2) [5] 1.00
治験薬投与中止に至った有害事象 p 値 ^a	5 (3) [10] -	0 0.029	8 (4) [10] 0.58	5 (3) [7] 1.00	4 (2) [5] 1.00

Data source: ARI114263 CSR Table 8.1

E: 発現件数

a. Fisher の正確検定法による placebo 群との比較（有意水準：0.0167）

ARI114263 試験の日本人部分集団における有害事象発現状況の概要を表 2.7.4.2-4 に示す。
日本人部分集団の有害事象発現状況は全被験者集団の傾向と同様であった。

**表 2.7.4.2-4 有害事象発現状況の概要：ARI114263 試験（ITT、日本人部分集団）
（Post-randomization）**

	Placebo (N=40) n (%) [E]	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40) n (%) [E]
		0.02 mg (N=40) n (%) [E]	0.1 mg (N=40) n (%) [E]	0.5 mg (N=40) n (%) [E]	
有害事象 p 値 ^a	17 (43) [23] -	18 (45) [32] 1.00	15 (38) [31] 0.82	23 (58) [39] 0.26	15 (38) [19] 0.82
治験薬との因果関係がある有害事象 p 値 ^a	6 (15) [8] -	3 (8) [4] 0.48	5 (13) [7] 1.00	6 (15) [9] 1.00	4 (10) [4] 0.74
重篤な有害事象 p 値 ^a	0 -	0 -	2 (5) [3] 0.49	0 -	1 (3) [2] 1.00
試験中止に至った有害事象 p 値 ^a	0 -	0 -	1 (3) [2] 1.00	2 (5) [2] 0.49	1 (3) [1] 1.00
治験薬投与中止に至った有害事象 p 値 ^a	0 -	0 -	1 (3) [2] 1.00	2 (5) [2] 0.49	1 (3) [1] 1.00

Data source: ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 8.1

E: 発現件数

a. Fisher の正確検定法による placebo 群との比較（有意水準：0.0167）

ARI114264 試験（評価）**26 週間投与時**

ARI114264 試験（26 週間投与時）の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4.2-5 に示す。

有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は、それぞれ 38%及び 16%であった。重篤な有害事象は 1 例で報告され、試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

**表 2.7.4.2-5 有害事象発現状況の概要：ARI114264 試験（ITT）
（On-treatment 26 週間）**

	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%) [E]
有害事象	45 (38) [82]
治験薬との因果関係がある有害事象	19 (16) [36]
重篤な有害事象	1 (<1) [1]
試験中止に至った有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0

Data source: ARI114264 interim for 26 weeks CSR Table 8.011

E: 発現件数

52 週間投与時

ARI114264 試験（52 週間投与時）の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4.2-6 に示す。

有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は、それぞれ 53%及び 17%であった。重篤な有害事象は 2 例で報告され、試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

**表 2.7.4.2-6 有害事象発現状況の概要：ARI114264 試験（ITT）
（On-treatment 52 週間）**

	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%) [E]
有害事象	64 (53) [134]
治験薬との因果関係がある有害事象	20 (17) [41]
重篤な有害事象	2 (2) [2]
試験中止に至った有害事象	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0

Data source: ARI114264 CSR Table 8.012

E: 発現件数

ALO106377 試験（参考）

ALO106377 試験の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4.2-7 に示す。

有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は、いずれもデュタステリド 0.5 mg 群とプラセボ群で群間差はみられなかった。重篤な有害事象はプラセボ群の 1 例のみで報告された。試験中止に至った有害事象は両群で各 1 例報告された。

表 2.7.4.2-7 有害事象発現状況の概要：ALO106377 試験（ITT）
（Post-randomization）

	Placebo (N=75) n (%) [E]	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%) [E]	p 値
有害事象	32 (42.67) [60]	36 (49.32) [75]	0.4171 ^a
治験薬との因果関係がある有害事象	7 (9.33) [11]	5 (6.85) [8]	0.5799 ^a
重篤な有害事象	1 (1.33) [1]	0	-
試験中止に至った有害事象	1 (1.33) [5]	1 (1.37) [3]	-

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 37, Table 43

E: 発現件数

a: カイ二乗検定

ARI117342 試験（生物学的同等性試験）

健康成人男性（日本人：3例、その他の人種：33例）を対象に、非盲検、ランダム化、単回、2期クロスオーバーの試験において、デュタステリドの0.5 mg カプセル剤1カプセルと0.1 mg カプセル剤5カプセル経口投与時の生物学的同等性を検討した。

計36例が割り付けられ、3例が第1期の後に中止し、33例がすべての検査を完了した。安全性の解析には36例のデータを用いた。

ARI117342 試験の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4.2-8 に示す。

有害事象による試験の中止は1例（上気道咳症候群）であったが、この有害事象は治験薬との因果関係はなしと判断された。

本試験で死亡例を含む重篤な有害事象は報告されなかった。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図検査に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

男性被験者の女性パートナーの妊娠例は報告されなかった。

表 2.7.4.2-8 有害事象発現状況の概略：ARI117342 試験

基本語 MedDRA 16.1 / J 17.0	Dutasteride 0.5 mg 1 カプセル (N=33) n (%)	Dutasteride 0.1 mg 5 カプセル (N=36) n (%)	合計 (N=36) n (%)
有害事象発現例数	12 (36)	15 (42)	21 (58)
治験薬と関連のある有害事象発現例数	5 (15)	3 (8)	8 (22)
頭痛	5 (15)	0	5 (14)
悪心	0	2 (6)	2 (6)
腹部不快感	0	1 (3)	1 (3)
主な有害事象（合計で 5%以上）			
頭痛	8 (24)	5 (14)	10 (28)
接触性皮膚炎	1 (3)	2 (6)	3 (8)
悪心	0	2 (6)	2 (6)
血腫	1 (3)	1 (3)	2 (6)

Data source: ARI117342 CSR Table 2.2, Table 2.3

2.7.4.2.1.1. 比較的良好にみられる有害事象

主な有害事象を 2.7.4.2.1.1.1.、治験薬との因果関係別有害事象を 2.7.4.2.1.1.2.、重症度別の有害事象を 2.7.4.2.1.1.3.、発現時期別の有害事象を 2.7.4.2.1.1.4.に示す。

男性の男性型脱毛症を対象とした 4 試験の有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象の発現傾向は、既承認である前立腺肥大症（1.13.1.3.の 2.7.4.）の発現傾向と大きな差はみられなかった。治験薬との因果関係がある有害事象の大部分は、「生殖系事象及び乳房障害」に分類される事象で、重症度は軽度から中等度であった。

2.7.4.2.1.1.1. 有害事象

2.7.4.2.1.1.1.1. ARIA2004 試験（評価）

ARI114263 試験、ARI114264 試験及び ALO106377 試験（MedDRA コード化システムを使用）とは異なり、ARIA2004 試験では、有害事象のコード化及び器官別の分類に MIDAS コード化システムを使用した。日本語翻訳時には MedDRA J（ver.16.1）を用いた。

いずれかの群で 2%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-9 に示す。

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は、リビドー減退（デュタステリド 2.5 mg 群 13%）、上気道感染（プラセボ群 10%、デュタステリド 0.5 mg 群 15%）、頭痛（デュタステリド 0.1 mg 群 17%、0.5 mg 群 13%、2.5 mg 群 11%）、ウイルス性上気道感染（プラセボ群 16%、デュタステリド 0.05 mg 群 14%）及びウイルス性気道感染（デュタステリド 0.5 mg 群 10%、フィナステリド 5 mg 群 11%）であった。実薬投与群における主な有害事象（いずれかの群で発現頻度 10%以上）の発現頻度は、デュタステリド 0.1 mg 群の頭痛が有意に高い発現頻度（ $p=0.019$, Fisher's exact test）であったが、それ以外の有害事象は、プラセボ群と有意差がなかった。

表 2.7.4.2-9 有害事象（いずれかの群で 2%以上）：ARIA2004 試験（ITT）
（Post-randomization）

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
有害事象発現例数	46 (79)	37 (57)	43 (65)	40 (66)	43 (67)	45 (70)
耳および迷路障害／呼吸器、胸郭および縦隔障害 EAR NOSE & THROAT	21 (36)	17 (26)	10 (15)	19 (31)	14 (22)	18 (28)
ウイルス性上気道感染 Viral ear nose & throat infections	9 (16)	9 (14)	3 (5)	5 (8)	3 (5)	6 (9)
上気道感染 Ear nose & throat infections	6 (10)	4 (6)	2 (3)	9 (15)	2 (3)	5 (8)
鼻部障害 Nasal signs & symptoms	2 (3)	4 (6)	1 (2)	2 (3)	3 (5)	1 (2)
細菌性耳感染／細菌性鼻炎／細菌性咽頭炎 Bacterial ear nose & throat infections	2 (3)	0	0	2 (3)	1 (2)	2 (3)
喉頭不快感／口腔咽頭痛／扁桃障害 Throat & tonsil discomfort & pain	1 (2)	0	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)
咽頭障害／扁桃障害 Throat & tonsil signs & symptoms	0	0	2 (3)	1 (2)	2 (3)	1 (2)
上気道の炎症 Upper respiratory inflammation	1 (2)	1 (2)	2 (3)	0	0	1 (2)
副鼻腔炎 Sinusitis	1 (2)	0	0	3 (5)	0	0
耳の障害 Ear signs & symptoms	1 (2)	2 (3)	0	0	0	1 (2)
アレルギー性鼻炎 Allergic rhinitis	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
副鼻腔障害 Nasal sinus disorders	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)
喉頭炎 Laryngitis	0	1 (2)	0	0	0	0
耳出血／鼻出血／咽頭出血 Ear nose & throat hemorrhage	0	0	1 (2)	0	0	0
咽頭浮腫／扁桃肥大 Throat & tonsil edema & swelling	0	0	0	1 (2)	0	0
胃腸障害 GASTROINTESTINAL	11 (19)	7 (11)	10 (15)	14 (23)	8 (13)	7 (11)
下痢 Diarrhea	4 (7)	1 (2)	2 (3)	3 (5)	0	0
消化不良 Dyspeptic symptoms	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (5)	1 (2)	0
ウイルス性消化管感染 Viral gastrointestinal infections	1 (2)	0	3 (5)	1 (2)	3 (5)	2 (3)
悪心／嘔吐 Nausea & vomiting	3 (5)	1 (2)	0	2 (3)	1 (2)	2 (3)
胃腸障害 Gastrointestinal signs & symptoms	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)
腹部不快感／消化器痛 Gastrointestinal discomfort & pain	1 (2)	0	1 (2)	3 (5)	1 (2)	0
消化管感染 Gastrointestinal infections	0	0	0	2 (3)	2 (3)	1 (2)
歯不快感／歯痛 Dental discomfort & pain	0	1 (2)	0	0	2 (3)	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
腹部不快感／腹痛 Abdominal discomfort & pain	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
鼓腸 Gastrointestinal gaseous symptoms	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0
唾液欠乏 Hyposalivation	0	0	0	0	0	2 (3)
痔核 Hemorrhoids	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0
腹部膨満 Abdominal distention	1 (2)	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	1 (2)	0	0	0	0	0
寄生虫性胃腸炎 Parasitic gastrointestinal infections	0	0	0	1 (2)	0	0
胃炎 Gastritis	0	1 (2)	0	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	0	1 (2)	0	0	0	0
歯肉障害 Gum disorders	0	0	1 (2)	0	0	0
口腔内不快感／口腔内痛 Oral discomfort & pain	0	0	0	0	1 (2)	0
口腔内潰瘍形成 Oral ulcerations	0	0	0	0	0	1 (2)
裂孔ヘルニア Gastrointestinal herniae	0	0	1 (2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 SKIN	11 (19)	10 (15)	10 (15)	10 (16)	11 (17)	8 (13)
脂漏性皮膚炎 Seborrheic dermatitis	3 (5)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0
ざ瘡／毛包炎 Acne & folliculitis	2 (3)	0	3 (5)	2 (3)	2 (3)	1 (2)
皮膚炎／皮膚症 Dermatitis & dermatosis	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
そう痒症 Pruritus	1 (2)	1 (2)	3 (5)	0	1 (2)	0
脂漏 Seborrhoea	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
紅斑 Skin erythema	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0
多毛症 Increased hair growth	2 (3)	1 (2)	0	1 (2)	0	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infections	0	0	0	0	2 (3)	1 (2)
発疹 Skin rashes	0	0	2 (3)	0	0	0
皮膚剥脱／後天性魚鱗癬 Skin flakiness & acquired ichthyosis	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
過角化 Skin keratosis	0	0	0	0	3 (5)	0
汗腺障害 Disorders of sweat & sebum	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0
皮膚感染 Skin infections	1 (2)	0	0	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
皮膚ウイルス感染 Viral skin infections	0	1 (2)	0	0	1 (2)	0
皮膚細菌感染 Bacterial skin infections	0	0	0	1 (2)	0	1 (2)
アレルギー性皮膚炎 Allergic skin reactions	0	0	0	1 (2)	0	1 (2)
皮膚障害 Skin disorders	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0
脱毛症 Hair loss & alopecia	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0
紅斑 Erythematous skin conditions	0	0	0	0	0	1 (2)
風疹状皮疹／猩紅熱様発疹 Rubelliform & scarlatiniform rashes	0	0	1 (2)	0	0	0
丘疹性皮疹 Papular skin rashes	0	0	1 (2)	0	0	0
色素沈着障害 Pigmentary skin disorders	0	0	0	0	0	1 (2)
毛髪障害 Hair disorders	1 (2)	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫／腫瘍 Skin cysts lumps & masses	0	0	0	0	1 (2)	0
皮膚癌 Primary malignant skin neoplasia	0	0	1 (2)	0	0	0
毛髪成長異常 Improved hair loss & alopecia	0	0	0	0	1 (2)	0
神経系障害 NEUROLOGY	6 (10)	5 (8)	12 (18)	10 (16)	10 (16)	11 (17)
頭痛 Headaches	2 (3)	2 (3)	11 (17)	8 (13)	7 (11)	5 (8)
浮動性めまい Dizziness	0	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	0
睡眠障害 Sleep disorders	2 (3)	0	0	0	1 (2)	1 (2)
片頭痛 Migraines	1 (2)	0	0	0	0	0
反射異常 Abnormal reflexes	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0
傾眠 Hypnagogic effects	0	0	0	0	0	2 (3)
感覚鈍麻 Hypoesthesia	0	1 (2)	0	0	0	0
神経学的症状 Neurological signs & symptoms	1 (2)	0	0	0	0	0
群発頭痛 Cluster headaches	1 (2)	0	0	0	0	0
錯感覚 Paresthesia	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
脳神経麻痺 Paralysis of cranial nerves	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
神経圧迫 Compressed nerve syndromes	0	0	0	0	0	1 (2)
錯乱状態 Confusion	0	0	0	0	0	1 (2)

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
記憶障害 Memory effects	0	0	1 (2)	0	0	0
異常な夢 Dreams	0	0	0	0	0	1 (2)
味覚異常 Disturbances of sense of taste	0	1 (2)	0	0	0	0
麻痺 Paralysis of specific sites	0	0	1 (2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 DRUG INTERACTION OVERDOSE & TRAUMA	3 (5)	5 (8)	5 (8)	7 (11)	11 (17)	9 (14)
処置後合併症 Postoperative complications	1 (2)	1 (2)	3 (5)	0	2 (3)	2 (3)
筋損傷 Muscle injuries	1 (2)	1 (2)	0	3 (5)	2 (3)	2 (3)
損傷 Injuries	0	2 (3)	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)
創傷／裂傷 Wounds & lacerations	0	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)
軟部組織損傷 Soft tissue injuries	0	0	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)
挫傷／血腫 Contusions & hematomas	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
靱帯損傷／腱損傷／軟骨損傷 Ligament tendon or cartilage injuries	0	0	0	0	2 (3)	0
骨折 Fractures	0	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)
関節脱臼 Dislocations	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0
中毒／各種物質毒性 Poisoning & toxicity	0	0	0	0	0	1 (2)
処置合併症 Complications of procedures	0	1 (2)	0	0	0	0
処置合併症 Operative complication	0	0	0	0	1 (2)	0
処置後感染 Postoperative infections	0	0	0	1 (2)	0	0
乗物酔い Motion-induced disorders	0	0	1 (2)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 LOWER RESPIRATORY	4 (7)	5 (8)	5 (8)	7 (11)	4 (6)	12 (19)
ウイルス性気道感染 Viral respiratory infections	2 (3)	3 (5)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	7 (11)
気管支炎 Bronchitis	2 (3)	0	1 (2)	0	0	2 (3)
咳嗽 Cough	0	1 (2)	0	0	0	2 (3)
肺炎 Pneumonia	0	0	0	0	2 (3)	0
呼吸音異常 Chest sounds	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
下気道感染 Lower respiratory infections	0	1 (2)	0	0	0	0
気道刺激症状 Lower respiratory signs & symptoms	0	0	1 (2)	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
気道出血 Lower respiratory hemorrhage	0	0	1 (2)	0	0	0
呼吸障害 Breathing disorders	0	0	0	0	0	1 (2)
肺障害 Lung disorders	0	0	0	0	0	1 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態 NON-SITE SPECIFIC	8 (14)	3 (5)	5 (8)	5 (8)	11 (17)	6 (9)
倦怠感／疲労 Malaise & fatigue	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	5 (8)	2 (3)
ウイルス感染 Viral infections	1 (2)	0	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)
浮腫／腫脹 Edema & swelling	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)
体温調節障害 Temperature regulation disturbances	1 (2)	0	0	1 (2)	0	1 (2)
胸痛 Chest symptoms	0	0	1 (2)	0	2 (3)	0
嗅覚錯誤／味覚異常 Odors & taste	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0
筋痙縮 Cramps	1 (2)	0	0	0	0	0
灼熱感 Burning sensations	1 (2)	0	0	0	0	0
感染 Infections	0	0	0	0	1 (2)	0
スピロヘータ感染／放線菌症 Spirochete & actinomycete infections	0	0	0	0	0	1 (2)
真菌感染 Fungal infections	0	1 (2)	0	0	0	0
過敏症 Allergies & allergic reactions	0	0	0	1 (2)	0	0
全身症状 Improvements of general signs & symptoms	0	0	1 (2)	0	0	0
生殖系および乳房障害 REPRODUCTION	5 (9)	7 (11)	5 (8)	3 (5)	9 (14)	8 (13)
リビドー減退 Altered (decreased) libido	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	8 (13)	3 (5)
射精障害 Ejaculation disorders	0	0	2 (3)	0	1 (2)	2 (3)
勃起不全 Impotence	3 (5)	2 (3)	0	0	0	1 (2)
精液検査異常 Semen disorders	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
前立腺炎 Inflammation of prostate	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0
リビドー亢進 Increased libido	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
精巣上体炎 Inflammation of epididymis	0	0	0	0	0	1 (2)
女性化乳房 Gynecomastia	1 (2)	0	0	0	0	0
乳房障害 Breast disorders	0	1 (2)	0	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
性機能不全 Sexual function disorders	0	0	1 (2)	0	0	0
生殖器痛 Male reproductive tract pain	0	0	0	1 (2)	0	0
性器不快感 Male reproductive tract irritation	0	0	0	0	1 (2)	0
陰茎障害 Penis disorders	0	0	0	0	1 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害 MUSCULOSKELETAL	4 (7)	4 (6)	3 (5)	5 (8)	7 (11)	6 (9)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	4 (6)	1 (2)	2 (3)	4 (6)	0
筋肉痛 Muscle pain	2 (3)	0	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)
関節痛／関節リウマチ Arthralgia & articular rheumatism	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)
筋骨格硬直／筋緊張／筋固縮 Muscle stiffness tightness & rigidity	0	0	0	0	0	2 (3)
筋痙縮 Muscle cramps & spasms	0	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)
筋骨格障害 Musculoskeletal inflammation	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)
骨障害／軟骨疾患 Bone & cartilage disorders	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
精神障害 PSYCHIATRY	2 (3)	0	3 (5)	3 (5)	1 (2)	2 (3)
うつ病 Depressive disorders	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0
感情障害 Mood disorders	0	0	3 (5)	0	0	0
不安 Anxiety	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)
不安 Situational disorders	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0
消極的思考 Symptoms of negativity	0	0	0	0	0	1 (2)
抑うつ気分 Depressive moods	0	0	0	0	0	1 (2)
肝胆道系障害 HEPATOBIILIARY TRACT & PANCREAS	2 (3)	1 (2)	4 (6)	0	3 (5)	0
肝機能検査異常 Abnormal liver function tests	2 (3)	1 (2)	3 (5)	0	2 (3)	0
肝胆道系感染／膵感染 Hepatobiliary & pancreatic infections	0	0	1 (2)	0	0	0
ウイルス性肝炎／ウイルス性膵炎 Viral hepatobiliary & pancreatic infections	0	0	0	0	1 (2)	0
血液およびリンパ系障害 BLOOD & LYMPHATIC	2 (3)	2 (3)	3 (5)	1 (2)	2 (3)	1 (2)
リンパ系障害 Lymphatic signs & symptoms	1 (2)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	0
白血球数減少 Decreased white cells	1 (2)	1 (2)	0	0	0	1 (2)
血小板障害 Quantitative platelet defects	0	0	1 (2)	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
白血球障害 Abnormal white cells & counts	0	0	1 (2)	0	0	0
白血球数増加 Increased white cells	0	0	0	0	0	1 (2)
心臓障害／血管障害 CARDIOVASCULAR	0	1 (2)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)
高血圧 Hypertension	0	0	1 (2)	2 (3)	2 (3)	0
潮紅 Flushing	0	1 (2)	0	0	0	0
塞栓症 Embolisms	0	0	0	0	0	1 (2)
末梢性虚血 Peripheral ischemia	0	0	0	0	0	1 (2)
動悸 Palpitations	0	0	1 (2)	0	0	0
内分泌障害／代謝および栄養障害 ENDOCRINE & METABOLIC	3 (5)	1 (2)	2 (3)	0	0	1 (2)
血中尿酸異常 Disorders of uric acid metabolism	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0
体重異常 Weight problems	1 (2)	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (2)	0	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycemia	0	0	0	0	0	1 (2)
脂質代謝障害 Disorders of lipid metabolism	0	1 (2)	0	0	0	0
栄養補給障害 Feeding problems	0	0	1 (2)	0	0	0
腎および尿路障害 UROLOGY	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0	0	0
排尿異常 Micturition disorders	2 (3)	0	0	0	0	0
尿路結石 Urinary calculi	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0
尿路出血 Urinary tract hemorrhage	0	1 (2)	0	0	0	0
眼障害 EYE	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
眼感染 Eye infections	1 (2)	0	0	0	0	0
虹彩炎／虹彩毛様体炎 Iritis & iridocyclitis	0	0	0	0	1 (2)	0
涙器障害 Lacrimal disorders	0	0	1 (2)	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 38

2.7.4.2.1.1.2. ARI114263 試験（評価）

ARI114263 試験のいずれかの群で 2%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-10 に示す。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 52%（94/181 例）、デュタステリド 0.02 mg 群で 49%（91/185 例）、0.1 mg 群で 51%（95/188 例）、0.5 mg 群で 54%（100/184 例）及びフィナステリド 1 mg 群で 53%（94/179 例）であった。

すべての有害事象の発現頻度は、デュタステリド各用量群及びフィナステリド 1 mg 群でプラセボ群と同様であった。

最も発現頻度の高い有害事象はすべての群で鼻咽頭炎（プラセボ群で 9%、デュタステリド 0.02 mg 群で 10%、0.1 mg 群で 8%、0.5 mg 群で 13%及びフィナステリド 1 mg 群で 8%）で、プラセボ群では頭痛（9%）も同様に発現頻度が高かった。次いで、デュタステリド各用量群及びフィナステリド群では勃起不全（デュタステリド 0.02 mg 群で 4%、0.1 mg 群で 4%、0.5 mg 群で 5%及びフィナステリド 1 mg 群で 6%）、リビドー減退（デュタステリド 0.02 mg 群で 5%、0.1 mg 群で 5%、0.5 mg 群で 3%及びフィナステリド 1 mg 群で 5%）、頭痛（デュタステリド 0.02 mg 群で 4%、0.1 mg 群で 4%、0.5 mg 群で 6%及びフィナステリド 1 mg 群で 3%）がみられた。

表 2.7.4.2-10 有害事象（いずれかの群で2%以上）：ARI114263 試験（ITT）
（Post-randomization）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
有害事象発現例数	94 (52)	91 (49)	95 (51)	100 (54)	94 (53)
感染症および寄生虫症	42 (23)	36 (19)	32 (17)	44 (24)	29 (16)
鼻咽頭炎	16 (9)	19 (10)	15 (8)	23 (13)	14 (8)
上気道感染	9 (5)	5 (3)	2 (1)	6 (3)	1 (<1)
咽頭炎	7 (4)	1 (<1)	2 (1)	3 (2)	5 (3)
インフルエンザ	5 (3)	3 (2)	4 (2)	1 (<1)	2 (1)
気管支炎	2 (1)	4 (2)	0	2 (1)	2 (1)
鼻炎	1 (<1)	2 (1)	0	3 (2)	2 (1)
副鼻腔炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	3 (2)
胃腸障害	18 (10)	25 (14)	20 (11)	23 (13)	18 (10)
腹痛	2 (1)	6 (3)	7 (4)	2 (1)	2 (1)
下痢	3 (2)	2 (1)	7 (4)	2 (1)	0
上腹部痛	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)	2 (1)	5 (3)
消化不良	1 (<1)	2 (1)	3 (2)	3 (2)	2 (1)
歯痛	0	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)
齦歯	3 (2)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
歯周炎	0	1 (<1)	0	3 (2)	1 (<1)
生殖系および乳房障害	13 (7)	13 (7)	14 (7)	17 (9)	20 (11)
勃起不全	7 (4)	8 (4)	7 (4)	10 (5)	10 (6)
射精不能	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	4 (2)
性機能不全	1 (<1)	3 (2)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
射精障害	2 (1)	0	3 (2)	2 (1)	2 (1)
神経系障害	19 (10)	12 (6)	15 (8)	17 (9)	10 (6)
頭痛	16 (9)	8 (4)	8 (4)	11 (6)	5 (3)
浮動性めまい	1 (<1)	3 (2)	2 (1)	4 (2)	2 (1)
傾眠	0	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
精神障害	6 (3)	14 (8)	17 (9)	9 (5)	14 (8)
リビドー減退	2 (1)	10 (5)	9 (5)	6 (3)	9 (5)
皮膚および皮下組織障害	10 (6)	13 (7)	7 (4)	13 (7)	10 (6)
ざ瘡	1 (<1)	1 (<1)	0	4 (2)	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	8 (4)	13 (7)	10 (5)	9 (5)	12 (7)
背部痛	4 (2)	5 (3)	3 (2)	3 (2)	4 (2)
筋肉痛	2 (1)	3 (2)	3 (2)	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	8 (4)	9 (5)	10 (5)	9 (5)	9 (5)
挫傷	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	3 (2)	3 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3)	7 (4)	4 (2)	9 (5)	13 (7)
アレルギー性鼻炎	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	4 (2)	6 (3)
咳嗽	0	3 (2)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
喘息	3 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
臨床検査	5 (3)	3 (2)	8 (4)	6 (3)	8 (4)
精液量減少	0	2 (1)	3 (2)	2 (1)	0
腎および尿路障害	4 (2)	3 (2)	6 (3)	2 (1)	3 (2)
尿意切迫	0	3 (2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	2 (1)	4 (2)	5 (3)	5 (3)
発熱	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	2 (1)	0
血管障害	2 (1)	0	5 (3)	1 (<1)	2 (1)
高血圧	1 (<1)	0	5 (3)	1 (<1)	2 (1)

Data source: ARI114263 CSR Table 8.2

ARI114263 試験の日本人部分集団におけるすべての有害事象を表 2.7.4.2-11 に示す。

日本人部分集団の各投与群の有害事象発現状況は全被験者集団の傾向と異なるものではなく、最も高頻度でみられた有害事象は鼻咽頭炎であった。

表 2.7.4.2-11 有害事象：ARI114263 試験（ITT、日本人部分集団）
（Post-randomization）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=40) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40) n (%)
		0.02 mg (N=40) n (%)	0.1 mg (N=40) n (%)	0.5 mg (N=40) n (%)	
有害事象発現例数	17 (43)	18 (45)	15 (38)	23 (58)	15 (38)
感染症および寄生虫症	4 (10)	8 (20)	5 (13)	7 (18)	6 (15)
鼻咽頭炎	4 (10)	7 (18)	4 (10)	5 (13)	6 (15)
急性扁桃炎	0	1 (3)	0	0	0
感染性皮膚炎	0	0	0	1 (3)	0
毛包炎	0	0	0	1 (3)	0
肺炎	0	0	1 (3)	0	0
副鼻腔炎	0	1 (3)	0	0	0
胃腸障害	4 (10)	7 (18)	0	6 (15)	3 (8)
齲歯	2 (5)	2 (5)	0	1 (3)	0
腹部不快感	1 (3)	2 (5)	0	1 (3)	0
歯周炎	0	1 (3)	0	1 (3)	1 (3)
上腹部痛	1 (3)	0	0	0	1 (3)
腹痛	0	1 (3)	0	0	0
下腹部痛	0	1 (3)	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (3)	0
消化不良	0	0	0	1 (3)	0
歯肉炎	0	0	0	1 (3)	0
痔核	0	0	0	1 (3)	0
裂孔ヘルニア	0	1 (3)	0	0	0
悪心	1 (3)	0	0	0	0
食道潰瘍	0	1 (3)	0	0	0
歯痛	0	1 (3)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	3 (8)	2 (5)	3 (8)	1 (3)	4 (10)
手骨折	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0
軟骨損傷	0	0	1 (3)	0	1 (3)
裂傷	0	1 (3)	1 (3)	0	0
靱帯捻挫	0	0	2 (5)	0	0
挫傷	1 (3)	0	0	0	1 (3)
仙骨骨折	0	0	0	0	1 (3)
筋断裂	0	0	1 (3)	0	0
肉離れ	1 (3)	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	1 (3)
創合併症	1 (3)	0	0	0	0
下肢骨折	0	0	0	0	1 (3)
生殖系および乳房障害	2 (5)	1 (3)	4 (10)	4 (10)	2 (5)
勃起不全	2 (5)	1 (3)	1 (3)	4 (10)	2 (5)
射精障害	0	0	1 (3)	1 (3)	0
乳房腫大	0	0	1 (3)	0	0
性機能不全	0	0	1 (3)	0	0
精巣痛	0	0	1 (3)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=40) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40) n (%)
		0.02 mg (N=40) n (%)	0.1 mg (N=40) n (%)	0.5 mg (N=40) n (%)	
精神障害	1 (3)	2 (5)	3 (8)	2 (5)	1 (3)
リビドー減退	0	2 (5)	3 (8)	2 (5)	1 (3)
早漏	0	0	0	1 (3)	0
感情不安定	1 (3)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (5)	2 (5)	2 (5)	2 (5)	0
背部痛	0	2 (5)	1 (3)	0	0
筋骨格痛	1 (3)	0	0	0	0
筋肉痛	1 (3)	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	1 (3)	0
椎間板突出	0	0	1 (3)	0	0
脊椎すべり症	0	0	0	1 (3)	0
神経系障害	2 (5)	1 (3)	3 (8)	0	0
頭痛	2 (5)	1 (3)	1 (3)	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (3)	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3)	5 (13)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	2 (5)	0
ざ瘡	0	0	0	1 (3)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (3)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (3)	0
湿疹	0	0	1 (3)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (3)	2 (5)	0	1 (3)	0
貧血	1 (3)	2 (5)	0	1 (3)	0
肝胆道系障害	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0
肝機能異常	1 (3)	1 (3)	0	1 (3)	0
脂肪肝	0	0	1 (3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3)	1 (3)	0
発熱	0	0	0	1 (3)	0
埋込み部位分泌物	0	0	1 (3)	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (3)	1 (3)
痛風	0	0	0	1 (3)	1 (3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	1 (3)	1 (3)	0
直腸癌	0	0	1 (3)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (3)	0
転移性肝癌	0	0	1 (3)	0	0
腎および尿路障害	0	0	2 (5)	0	0
血尿	0	0	1 (3)	0	0
腎嚢胞	0	0	1 (3)	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (3)	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (3)	0
臨床検査	1 (3)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (3)	0	0	0
血管障害	1 (3)	0	0	0	0
ほてり	1 (3)	0	0	0	0

Data source: ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 8.2

2.7.4.2.1.1.3. ARI114264 試験（評価）**26 週間投与時**

ARI114264 試験（26 週間投与時）で 2%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-12 に示す。

有害事象の発現頻度は 38%で、最も高頻度でみられた有害事象は勃起不全で、次いでリビドー減退、鼻咽頭炎及び射精障害であった。

表 2.7.4.2-12 有害事象（2%以上）：ARI114264 試験（ITT）
（On-treatment 26 週間）

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1 / J 16.1	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)
有害事象発現例数	45 (38)
生殖系および乳房障害	17 (14)
勃起不全	13 (11)
射精障害	5 (4)
性機能不全	3 (3)
感染症および寄生虫症	13 (11)
鼻咽頭炎	7 (6)
歯肉炎	2 (2)
精神障害	10 (8)
リビドー減退	9 (8)
筋骨格系および結合組織障害	5 (4)
背部痛	2 (2)
神経系障害	4 (3)
頭痛	3 (3)
眼障害	3 (3)
結膜炎	2 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2)
疲労	2 (2)

Data source: ARI114264 interim for 26 weeks CSR Table 8.021

52 週間投与時

ARI114264 試験（52 週間投与時）で 2%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-13 に示す。

有害事象の発現頻度は 53%で、最も高頻度でみられた有害事象は鼻咽頭炎で、次いで勃起不全、リビドー減退、インフルエンザ及び射精障害であった。

**表 2.7.4.2-13 有害事象（2%以上）：ARI114264 試験（ITT）
（On-treatment 52 週間）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0 / J 17.0	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)
有害事象発現例数	64 (53)
感染症および寄生虫症	35 (29)
鼻咽頭炎	18 (15)
インフルエンザ	5 (4)
歯肉炎	3 (3)
上気道感染	3 (3)
結膜炎	2 (2)
胃腸炎	2 (2)
生殖系および乳房障害	19 (16)
勃起不全	14 (12)
射精障害	5 (4)
性機能不全	4 (3)
前立腺炎	2 (2)
精神障害	12 (10)
リビドー減退	10 (8)
抑うつ気分	2 (2)
筋骨格系および結合組織障害	5 (4)
背部痛	2 (2)
神経系障害	5 (4)
頭痛	3 (3)
皮膚および皮下組織障害	5 (4)
発疹	2 (2)
胃腸障害	4 (3)
大腸炎	2 (2)
臨床検査	4 (3)
前立腺特異性抗原増加	3 (3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2)
疲労	2 (2)

Data source: ARI114264 CSR Table 8.022

2.7.4.2.1.1.4. ALO106377 試験（参考）

いずれかの群で 2%以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-14 に示す。

最も高頻度でみられた有害事象は鼻咽頭炎で、デュタステリド 0.5 mg 群で 16.44%（12 例）、プラセボ群で 9.33%（7 例）であった。

**表 2.7.4.2-14 有害事象（いずれかの群で 2%以上）：ALO106377 試験（ITT）
（Post-randomization）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 10.0 / J 10.0	Placebo (N=75) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)
有害事象発現例数	32 (42.67)	36 (49.32)
感染症および寄生虫症	10 (13.33)	18 (24.66)
鼻咽頭炎	7 (9.33)	12 (16.44)
胃腸障害	9 (12.00)	12 (16.44)
消化不良	1 (1.33)	2 (2.74)
上腹部痛	2 (2.67)	1 (1.37)
胃食道逆流性疾患	1 (1.33)	2 (2.74)
胃炎	0	2 (2.74)
腹部不快感	2 (2.67)	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (8.00)	6 (8.22)
関節痛	0	2 (2.74)
筋骨格痛	0	2 (2.74)
生殖系および乳房障害	6 (8.00)	4 (5.48)
性機能不全	3 (4.00)	3 (4.11)
全身障害および投与局所様態	4 (5.33)	6 (8.22)
疲労	2 (2.67)	1 (1.37)
無力症	0	2 (2.74)
精神障害	2 (2.67)	1 (1.37)
不眠症	2 (2.67)	1 (1.37)
神経系障害	2 (2.67)	1 (1.37)
頭痛	2 (2.67)	1 (1.37)

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 37, In-text Table 38

2.7.4.2.1.1.2. 治験薬との因果関係がある有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1. ARIA2004 試験（評価）

ARIA2004 試験での治験薬との因果関係がある有害事象を表 2.7.4.2-15 に示す。

治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの投与群で被験者の5%以上に発現）は、デュタステリド 2.5 mg 群の 13%（8/64 例）及びフィナステリド 5 mg 群の 5%（3/64 例）で発現したリビドー減退、プラセボ群の 5%（3/58 例）で発現した勃起不全、デュタステリド 0.1 mg 群の 9%（6/66 例）、0.5 mg 群の 5%（3/61 例）、2.5 mg 群の 6%（4/64 例）で発現した頭痛、プラセボ群の 5%（3/58 例）で発現した悪心／嘔吐、デュタステリド 2.5 mg 群の 8%（5/64 例）で発現した倦怠感／疲労であった。

表 2.7.4.2-15 治験薬との因果関係がある有害事象：ARIA2004 試験（ITT）
（Post-randomization）

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	14 (24)	10 (15)	19 (29)	9 (15)	18 (28)	15 (23)
胃腸障害 GASTROINTESTINAL	6 (10)	2 (3)	3 (5)	4 (7)	2 (3)	2 (3)
下痢 Diarrhea	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0
消化不良 Dyspeptic symptoms	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0
悪心／嘔吐 Nausea & vomiting	3 (5)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
胃腸障害 Gastrointestinal signs & symptoms	1 (2)	0	0	0	0	0
腹部不快感／消化器痛 Gastrointestinal discomfort & pain	0	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)	0
腹部不快感／腹痛 Abdominal discomfort & pain	0	0	1 (2)	0	0	0
鼓腸 Gastrointestinal gaseous symptoms	1 (2)	0	0	0	0	0
唾液欠乏 Hyposalivation	0	0	0	0	0	2 (3)
胃炎 Gastritis	0	1 (2)	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	1 (2)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 SKIN	2 (3)	3 (5)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	2 (3)
ざ瘡／毛包炎 Acne & folliculitis	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0
紅斑 Skin erythema	0	0	0	1 (2)	0	0
多毛症 Increased hair growth	2 (3)	1 (2)	0	0	0	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infections	0	0	0	0	0	1 (2)
発疹 Skin rashes	0	0	1 (2)	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
皮膚障害 Skin disorders	0	0	1 (2)	0	0	0
汗腺障害 Disorders of sweat & sebum	0	1 (2)	0	0	0	0
脱毛症 Hair loss & alopecia	0	1 (2)	0	0	0	0
紅斑 Erythematous skin conditions	0	0	0	0	0	1 (2)
神経系障害 NEUROLOGY	1 (2)	0	8 (12)	3 (5)	5 (8)	4 (6)
頭痛 Headaches	1 (2)	0	6 (9)	3 (5)	4 (6)	2 (3)
浮動性めまい Dizziness	0	0	0	0	1 (2)	0
傾眠 Hypnagogic effects	0	0	0	0	0	2 (3)
脳神経麻痺 Paralysis of cranial nerves	0	0	1 (2)	0	0	0
群発頭痛 Cluster headaches	1 (2)	0	0	0	0	0
錯乱状態 Confusion	0	0	0	0	0	1 (2)
記憶障害 Memory effects	0	0	1 (2)	0	0	0
麻痺 Paralysis of specific sites	0	0	1 (2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 NON-SITE SPECIFIC	3 (5)	0	3 (5)	1 (2)	6 (9)	2 (3)
倦怠感／疲労 Malaise & fatigue	2 (3)	0	1 (2)	1 (2)	5 (8)	2 (3)
嗅覚錯誤／味覚異常 Odors & taste	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0
筋痙縮 Cramps	1 (2)	0	0	0	0	0
全身症状 Improvements of general signs & symptoms	0	0	1 (2)	0	0	0
生殖系および乳房障害 REPRODUCTION	5 (9)	4 (6)	5 (8)	0	9 (14)	7 (11)
リビドー減退 Altered (decreased) libido	2 (3)	2 (3)	2 (3)	0	8 (13)	3 (5)
射精障害 Ejaculation disorders	0	0	2 (3)	0	1 (2)	2 (3)
勃起不全 Impotence	3 (5)	1 (2)	0	0	0	1 (2)
性機能不全 Sexual function disorders	0	0	1 (2)	0	0	0
リビドー亢進 Increased libido	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
精液検査異常 Semen disorders	0	0	0	0	0	1 (2)
女性化乳房 Gynecomastia	1 (2)	0	0	0	0	0
陰茎障害 Penis disorders	0	0	0	0	1 (2)	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
精神障害 PSYCHIATRY	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)
感情障害 Mood disorders	0	0	1 (2)	0	0	0
不安 Anxiety	0	0	0	0	0	1 (2)
消極的思考 Symptoms of negativity	0	0	0	0	0	1 (2)
肝胆道系障害 HEPATOBIILIARY TRACT & PANCREAS	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
肝機能検査異常 Abnormal liver function tests	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
血液およびリンパ系障害 BLOOD & LYMPHATIC	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
リンパ系障害 Lymphatic signs & symptoms	0	1 (2)	0	0	0	0
白血球数減少 Decreased white cells	1 (2)	0	0	0	0	0
白血球障害 Abnormal white cells & counts	0	0	1 (2)	0	0	0
心臓障害／血管障害 CARDIOVASCULAR	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0
潮紅 Flushing	0	1 (2)	0	0	0	0
動悸 Palpitations	0	0	1 (2)	0	0	0
内分泌障害／代謝および栄養障害 ENDOCRINE & METABOLIC	0	0	1 (2)	0	0	0
栄養補給障害 Feeding problems	0	0	1 (2)	0	0	0
腎および尿路障害 UROLOGY	1 (2)	0	0	0	0	0
排尿異常 Micturition disorders	1 (2)	0	0	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 40

2.7.4.2.1.1.2.2. ARI114263 試験（評価）

ARI114263 試験の治験薬との因果関係がある有害事象を表 2.7.4.2-16 に示す。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は、すべての群間で同様であった。すべての群で最も高頻度であった有害事象は、勃起不全（プラセボ群 3%、デュタステリド 0.02 mg 群 4%、0.1 mg 群 3%、0.5 mg 群 5%、フィナステリド 1 mg 群 6%）で、次いでリビドー減退（プラセボ群 1%、デュタステリド 0.02 mg 群 5%、0.1 mg 群 5%、0.5 mg 群 2%、フィナステリド 1 mg 群 4%）であった。

表 2.7.4.2-16 治験薬との因果関係がある有害事象：ARI114263 試験（ITT）
（Post-randomization）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	27 (15)	26 (14)	39 (21)	30 (16)	35 (20)
生殖系および乳房障害	8 (4)	12 (6)	10 (5)	14 (8)	18 (10)
勃起不全	6 (3)	8 (4)	6 (3)	10 (5)	10 (6)
射精不能	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	3 (2)
射精障害	1 (<1)	0	3 (2)	2 (1)	2 (1)
性機能不全	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)
乳房腫大	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
射精遅延	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
精巣痛	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
乳頭痛	0	1 (<1)	0	0	0
前立腺症	0	0	0	0	1 (<1)
器質性勃起機能不全	0	0	0	0	1 (<1)
精液変色	0	0	0	1 (<1)	0
精神障害	5 (3)	13 (7)	14 (7)	4 (2)	9 (5)
リビドー減退	2 (1)	9 (5)	9 (5)	4 (2)	7 (4)
リビドー消失	0	2 (1)	2 (1)	0	1 (<1)
不安	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
早漏	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
抑うつ気分	0	0	1 (<1)	0	0
うつ病	0	0	1 (<1)	0	0
不眠症	1 (<1)	0	0	0	0
リビドー亢進	1 (<1)	0	0	0	0
神経過敏	0	1 (<1)	0	0	0
抑うつ症状	0	0	1 (<1)	0	0
感情不安定	1 (<1)	0	0	0	0
胃腸障害	8 (4)	6 (3)	6 (3)	4 (2)	3 (2)
腹痛	2 (1)	2 (1)	4 (2)	0	0
上腹部痛	0	2 (1)	0	1 (<1)	2 (1)
腹部膨満	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
下痢	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鼓腸	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
腹部不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
消化不良	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腹部硬直	1 (<1)	0	0	0	0
胃酸過多	1 (<1)	0	0	0	0
悪心	1 (<1)	0	0	0	0
歯の知覚過敏	0	0	1 (<1)	0	0
嘔吐	1 (<1)	0	0	0	0
消化管刺激症状	0	0	0	1 (<1)	0
臨床検査	5 (3)	2 (1)	6 (3)	5 (3)	4 (2)
精液量減少	0	2 (1)	3 (2)	2 (1)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (<1)	0	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝酵素上昇	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	1 (<1)
体重増加	0	0	1 (<1)	0	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
神経系障害	2 (1)	2 (1)	3 (2)	1 (<1)	3 (2)
頭痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	2 (1)
傾眠	0	1 (<1)	2 (1)	0	1 (<1)
浮動性めまい	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
失神	1 (<1)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (2)	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
そう痒症	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脱毛症	0	0	0	0	1 (<1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (<1)
毛髪変色	1 (<1)	0	0	0	0
毛髪成長異常	0	1 (<1)	0	0	0
多汗症	0	1 (<1)	0	0	0
貧毛症	1 (<1)	0	0	0	0
発疹	0	0	0	1 (<1)	0
蕁麻疹	1 (<1)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)
鼻咽頭炎	0	1 (<1)	0	3 (2)	1 (<1)
癬風	0	0	1 (<1)	0	0
腎および尿路障害	0	2 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)
尿意切迫	0	2 (1)	0	0	0
頻尿	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
着色尿	0	0	1 (<1)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
食欲亢進	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
貧血	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
関節痛	0	0	0	0	1 (<1)
筋膜疼痛症候群	0	0	0	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
呼吸困難	1 (<1)	0	0	0	0
鼻閉	0	0	1 (<1)	0	0
血管障害	0	0	2 (1)	0	0
高血圧	0	0	2 (1)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (<1)	0
頻脈	0	0	0	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (<1)
不快感	0	0	0	0	1 (<1)
肝胆道系障害	1 (<1)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (<1)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)	0	0	0
筋断裂	0	1 (<1)	0	0	0

Data source: ARI114263 CSR Table 8.10

ARI114263 試験の日本人部分集団における治験薬との因果関係がある有害事象を表 2.7.4.2-17 に示す。

日本人部分集団の各投与群の治験薬との因果関係がある有害事象発現状況は、全被験者集団の傾向と同様で、最も高頻度であった有害事象は勃起不全で、次いでリビドー減退であった。

**表 2.7.4.2-17 治験薬との因果関係がある有害事象：ARI114263 試験
(ITT、日本人部分集団) (Post-randomization)**

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=40) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40) n (%)
		0.02 mg (N=40) n (%)	0.1 mg (N=40) n (%)	0.5 mg (N=40) n (%)	
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	6 (15)	3 (8)	5 (13)	6 (15)	4 (10)
生殖系および乳房障害	2 (5)	1 (3)	3 (8)	4 (10)	2 (5)
勃起不全	2 (5)	1 (3)	1 (3)	4 (10)	2 (5)
射精障害	0	0	1 (3)	1 (3)	0
乳房腫大	0	0	1 (3)	0	0
性機能不全	0	0	1 (3)	0	0
精神障害	1 (3)	2 (5)	3 (8)	2 (5)	1 (3)
リビドー減退	0	2 (5)	3 (8)	2 (5)	1 (3)
感情不安定	1 (3)	0	0	0	0
胃腸障害	2 (5)	1 (3)	0	1 (3)	1 (3)
腹部不快感	1 (3)	1 (3)	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (3)
消化不良	0	0	0	1 (3)	0
悪心	1 (3)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (3)	0	0	1 (3)	0
貧血	1 (3)	0	0	1 (3)	0
肝胆道系障害	1 (3)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (3)	0	0	0	0
臨床検査	1 (3)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3)	0	0	0	0

Data source: ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 8.10

2.7.4.2.1.1.2.3. ARI114264 試験（評価）**26 週間投与時**

ARI114264 試験（26 週間投与時）での治験薬との因果関係がある有害事象を表 2.7.4.2-18 に示す。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は 16%であった。最も高頻度であった有害事象は勃起不全で、次いでリビドー減退であった。

**表 2.7.4.2-18 治験薬との因果関係がある有害事象：ARI114264 試験（ITT）
（On-treatment 26 週間）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 16.1 / J 16.1	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	19 (16)
生殖系および乳房障害	16 (13)
勃起不全	13 (11)
射精障害	5 (4)
性機能不全	3 (3)
逆行性射精症	1 (<1)
精神障害	10 (8)
リビドー減退	9 (8)
抑うつ気分	1 (<1)
自殺念慮	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)
疲労	1 (<1)
神経系障害	1 (<1)
頭痛	1 (<1)
血管障害	1 (<1)
高血圧	1 (<1)

Data source: ARI114264 interim for 26 weeks CSR Table 8.071

52 週間投与時

ARI114264 試験（52 週間投与時）での治験薬との因果関係がある有害事象を表 2.7.4.2-19 に示す。

治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は 17%であった。最も高頻度であった有害事象は勃起不全で、次いでリビドー減退であった。

**表 2.7.4.2-19 治験薬との因果関係がある有害事象：ARI114264 試験（ITT）
（On-treatment 52 週間）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0 / J 17.0	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	20 (17)
生殖系および乳房障害	17 (14)
勃起不全	13 (11)
射精障害	5 (4)
性機能不全	4 (3)
逆行性射精症	1 (<1)
精神障害	11 (9)
リビドー減退	10 (8)
抑うつ気分	1 (<1)
自殺念慮	1 (<1)
神経系障害	2 (2)
頭痛	1 (<1)
感覚障害	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)
疲労	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)
発疹	1 (<1)
血管障害	1 (<1)
高血圧	1 (<1)

Data source: ARI114264 CSR Table 8.072

2.7.4.2.1.1.2.4. ALO106377 試験（参考）

ALO106377 試験で治験薬との因果関係がある有害事象を表 2.7.4.2-20 に示す。

治験薬との因果関係があると判断された有害事象は、デュタステリド 0.5 mg 群が 6.85% (5/73 例)、プラセボ群が 9.33% (7/75 例) であった。2%以上でみられた治験薬との因果関係がある有害事象は性機能不全のみで、プラセボ群で 2.67%、デュタステリド 0.5 mg 群で 4.11% であった。

**表 2.7.4.2-20 治験薬との因果関係がある有害事象：ALO106377 試験（ITT）
（Post-randomization）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 10.0 / J 10.0	Placebo (N=75) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	7 (9.33)	5 (6.85)
胃腸障害	3 (4.00)	2 (2.74)
消化不良	0	1 (1.37)
悪心	1 (1.33)	1 (1.37)
腹部不快感	1 (1.33)	0
口内乾燥	1 (1.33)	0
生殖系および乳房障害	3 (4.00)	3 (4.11)
性機能不全	2 (2.67)	3 (4.11)
勃起不全	1 (1.33)	0
射精障害	1 (1.33)	0
全身障害および投与局所様態	2 (2.67)	1 (1.37)
疲労	1 (1.33)	1 (1.37)
倦怠感	1 (1.33)	0
発熱	1 (1.33)	0
眼障害	0	1 (1.37)
眼刺激	0	1 (1.37)
臨床検査	0	1 (1.37)
体重減少	0	1 (1.37)
肝胆道系障害	1 (1.33)	0
肝炎	1 (1.33)	0

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 37, In-text Table 38

2.7.4.2.1.1.3. 重症度別の有害事象

男性の男性型脱毛症を対象とした4試験の有害事象は、大部分が軽度又は中等度の有害事象であった。各試験の重症度別の有害事象を2.7.4.2.1.1.3.1.～2.7.4.2.1.1.3.4.に示す。

2.7.4.2.1.1.3.1. ARIA2004 試験（評価）

重度と判定された有害事象が発現した被験者は、プラセボ群1例（1件；片頭痛）、デュタステリド0.05 mg 群1例（1件；胃腸炎）、0.1 mg 群4例（計4件；肝胆道系感染／脾感染、リビドー減退、血中尿酸異常、関節脱臼の各1件）、0.5 mg 群1例（計4件；筋骨格痛、ウイルス性気道感染、体温調節障害、咽頭浮腫／扁桃肥大の各1件）、2.5 mg 群4例（計6件；胸痛2件、倦怠感／疲労、筋骨格痛、不安、靱帯損傷／腱損傷／軟骨損傷の各1件）及びフィナステリド5 mg 群3例（計4件；骨折、肺障害、末梢性虚血、塞栓症の各1件）であり、それ以外の有害事象は軽度又は中等度であった。

2.7.4.2.1.1.3.2. ARI114263 試験（評価）

ARI114263 試験の重度の有害事象を表 2.7.4.2-21 に示す。

有害事象の大部分が軽度又は中等度で、重度と報告された有害事象は少数であった。すべての投与群を通して2例以上発現した重度の有害事象は、勃起不全がデュタステリド0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド1 mg 群それぞれで1例、また下肢骨折がデュタステリド0.1 mg 群及びフィナステリド1 mg 群でそれぞれ1例報告された。デュタステリド0.02 mg 群では重度の有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4.2-21 重度の有害事象：ARI114263 試験（ITT）（Post-randomization）

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	Placebo N=181 n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179 n (%)
		0.02 mg N=185 n (%)	0.1 mg N=188 n (%)	0.5 mg N=184 n (%)	
勃起不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
下肢骨折	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腹部膨満	1 (<1)	0	0	0	0
失神	1 (<1)	0	0	0	0
腎結石症	1 (<1)	0	0	0	0
射精遅延	1 (<1)	0	0	0	0
精液量減少	0	0	1 (<1)	0	0
関節痛	0	0	1 (<1)	0	0
リビド消失	0	0	1 (<1)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (<1)	0
歯痛	0	0	0	1 (<1)	0
寄生虫感染	0	0	0	1 (<1)	0
サルモネラ症	0	0	0	1 (<1)	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (<1)
咽頭膿瘍	0	0	0	0	1 (<1)
仙骨骨折	0	0	0	0	1 (<1)
早漏	0	0	0	0	1 (<1)

Data source: ARI114263 CSR Table 8.7

ARI114263 試験の日本人部分集団においてみられた重度の有害事象はフィナステリド 1 mg 群の 1 例の下肢骨折及び仙骨骨折（各 1 件）であった。

2.7.4.2.1.1.3.3. ARI114264 試験（評価）

ARI114264 試験において、重度の有害事象は認められなかった。ほとんどの有害事象は軽度であり、中等度の有害事象として網膜剥離、潰瘍性角膜炎、疲労、肺炎、橈骨骨折、ストレス骨折、関節炎、背部痛、腰部脊柱管狭窄症、頭痛、自殺念慮が各 1 例に認められた。

2.7.4.2.1.1.3.4. ALO106377 試験（参考）

ALO106377 試験では重度の有害事象はみられなかった。大部分の事象は軽度であった。

2.7.4.2.1.1.4. 発現時期別の有害事象

52 週間の長期投与試験である ARI114264 試験の有害事象を発現時期を 13 週間ごとに 4 分割し発現時期別の有害事象を評価した。

ARI114264 試験

治療期間全体で 2%以上発現した有害事象の発現時期別（13 週間ごと）有害事象を表 2.7.4.2-22 に示す。

治験薬投与後 1-91 日、92-182 日、183-273 日、274-364 日及び ≥ 365 日の有害事象の発現頻度は、それぞれ 25%、17%、25%、11%及び 1%であった。多くの有害事象が治験薬投与後 1-182 日までに発現が認められた。183 日以降に発現が認められた有害事象は、インフルエンザ、胃腸炎、大腸炎及び前立腺特異性抗原増加であった。

表 2.7.4.2-22 発現時期別有害事象（治療期全体で 2%以上）：ARI114264 試験（ITT）
（On-treatment 52 週間）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0 / J 17.0	Dutasteride 0.5 mg				
	Day1-91 (N=120)	Day92-182 (N=119)	Days183-273 (N=114)	Days274-364 (N=112)	Days≥365 (N=72)
有害事象発現例数	30 (25)	20 (17)	28 (25)	12 (11)	1 (1)
感染症および寄生虫症	12 (10)	3 (3)	17 (15)	7 (6)	1 (1)
鼻咽頭炎	6 (5)	1 (<1)	8 (7)	4 (4)	1 (1)
インフルエンザ	0	0	3 (3)	2 (2)	0
歯肉炎	2 (2)	0	1 (<1)	0	0
上気道感染	1 (<1)	0	2 (2)	0	0
結膜炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
胃腸炎	0	0	2 (2)	0	0
生殖系および乳房障害	12 (10)	6 (5)	1 (<1)	2 (2)	0
勃起不全	9 (8)	4 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0
射精障害	3 (3)	2 (2)	0	0	0
性機能不全	2 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
前立腺炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
精神障害	8 (7)	4 (3)	0	2 (2)	0
リビドー減退	8 (7)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
抑うつ気分	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2)	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)	0
発疹	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0
背部痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
神経系障害	3 (3)	2 (2)	0	0	0
頭痛	2 (2)	1 (<1)	0	0	0
胃腸障害	2 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
大腸炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
臨床検査	0	0	3 (3)	1 (<1)	0
前立腺特異性抗原増加	0	0	3 (3)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	2 (2)	0	0	0
疲労	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

Data source: ARI114264 CSR Table 8.572

2.7.4.2.1.2. 死亡

男性の男性型脱毛症を対象とした 4 試験において死亡例はみられなかった。

2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象

男性の男性型脱毛症を対象とした各試験のデュタステリド 0.1 mg 又は 0.5 mg、プラセボ又はフィナステリド 1 mg 投与を受けた被験者の重篤な有害事象発現状況の概要を表 2.7.4.2-23 に示す。

表 2.7.4.2-23 各試験のデュタステリド 0.1 mg 又は 0.5 mg、プラセボ又はフィナステリド 1 mg 投与を受けた被験者の
重篤な有害事象発現状況の概要 (ITT)

n (%)	ARIA2004			ARI114263				ARI114264 ^a	ARI114264	ALO106377	
	Placebo (N=58)	Dutasteride		Placebo (N=181)	Dutasteride		Finasteride 1 mg (N=179)	Dutasteride 0.5 mg (N=120)	Dutasteride 0.5 mg (N=120)	Placebo (N=75)	Dutasteride 0.5 mg (N=73)
		0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)		0.1 mg (N=188)	0.5 mg (N=184)					
重篤な有害事象	1 (2)	2 (3)	0	2 (1)	3 (2)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	2 (2)	1 (1.33)	0
治験薬との因果関係がある 重篤な有害事象	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 37, Listing 24, ARI114263 CSR Table 8.1, Listing 8.5, ARI114264 interim for 26 weeks CSR Table 8.091, ARI114264 CSR Table 8.092, Table 8.112, ALO106377 CSR In-text Table 37, In-text Table 42
a. 26 週解析データ

2.7.4.2.1.3.1. ARIA2004 試験（評価）

ARIA2004 試験の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-24 に示す。

重篤な有害事象がプラセボ群、デュタステリド 0.05 mg 群、2.5 mg 群及びフィナステリド 5 mg 群の各 1 例、及びデュタステリド 0.1 mg 群の 2 例にみられた。

これらの重篤な有害事象で治験薬との因果関係があると判断された有害事象はなかった。

また、これらの重篤な有害事象のうち、2 例（片頭痛及び胃腸炎）は治験薬投与終了後の事象であった。

表 2.7.4.2-24 重篤な有害事象：ARIA2004 試験（ITT）（Post-randomization）

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
重篤な有害事象発現例数	1 (2)	1 (2)	2 (3)	0	1 (2)	1 (2)
神経系障害 NEUROLOGY	1 (2)	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraines	1 (2)	0	0	0	0	0
胃腸障害 GASTROINTESTINAL	0	1 (2)	0	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	0	1 (2)	0	0	0	0
肝胆道系障害 HEPATOBIILIARY TRACT & PANCREAS	0	0	1 (2)	0	0	0
肝胆道系感染／膵感染 Hepatobiliary & pancreatic infections	0	0	1 (2)	0	0	0
心臓障害／血管障害 CARDIOVASCULAR	0	0	0	0	0	1 (2)
塞栓症 Embolisms	0	0	0	0	0	1 (2)
末梢性虚血 Peripheral ischemia	0	0	0	0	0	1 (2)
筋骨格系および結合組織障害 MUSCULOSKELETAL	0	0	0	0	1 (2)	0
骨障害／軟骨疾患 Bone & cartilage disorders	0	0	0	0	1 (2)	0
腎および尿路障害 UROLOGY	0	0	1 (2)	0	0	0
尿路結石 Urinary calculi	0	0	1 (2)	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 41

2.7.4.2.1.3.2. ARI114263 試験（評価）

ARI114263 試験の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-25 に示す。

重篤な有害事象がプラセボ群及びフィナステリド 1 mg 群の各 2 例、デュタステリド 0.1 mg 群の 3 例、0.5 mg 群の 1 例にみられ、デュタステリド 0.02 mg 群では報告されなかった。

プラセボ群では失神及び腎結石症、デュタステリド 0.1 mg 群では軟骨損傷、血圧上昇、直腸癌及び転移性肝癌、0.5 mg 群では寄生虫感染、サルモネラ症及び胃潰瘍、フィナステリド 1 mg 群では喉頭炎、咽頭膿瘍、仙骨骨折及び下肢骨折が報告された。

プラセボ群で報告された失神のみ、治験薬との因果関係があると判断された。

表 2.7.4.2-25 重篤な有害事象：ARI114263 試験（ITT）（Post-randomization）

器官別大分類 基本語	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
MedDRA 14.1 / J 14.1					
重篤な有害事象発現例数	2 (1)	0	3 (2)	1 (<1)	2 (1)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
寄生虫感染	0	0	0	1 (<1)	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (<1)
サルモネラ症	0	0	0	1 (<1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
軟骨損傷	0	0	1 (<1)	0	0
仙骨骨折	0	0	0	0	1 (<1)
下肢骨折	0	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	0	0	0	1 (<1)	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (<1)	0
臨床検査	0	0	1 (<1)	0	0
血圧上昇	0	0	1 (<1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (<1)	0	0
直腸癌	0	0	1 (<1)	0	0
転移性肝癌	0	0	1 (<1)	0	0
神経系障害	1 (<1)	0	0	0	0
失神	1 (<1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<1)	0	0	0	0
腎結石症	1 (<1)	0	0	0	0

Data source: ARI114263 CSR Table 8.15

ARI114263 試験の日本人部分集団における重篤な有害事象を表 2.7.4.2-26 に示す。

ARI114263 試験の日本人部分集団においてみられた重篤な有害事象はデュタステリド 0.1 mg で 2 例（軟骨損傷、直腸癌及び転移性肝癌）及びフィナステリド 1 mg 群の 1 例（下肢骨折及び仙骨骨折）であった。治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-26 重篤な有害事象：ARI114263 試験（ITT、日本人部分集団）
（Post-randomization）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=40) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40) n (%)
		0.02 mg (N=40) n (%)	0.1 mg (N=40) n (%)	0.5 mg (N=40) n (%)	
重篤な有害事象発現例数	0	0	2 (5)	0	1 (3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (3)	0	1 (3)
軟骨損傷	0	0	1 (3)	0	0
仙骨骨折	0	0	0	0	1 (3)
下肢骨折	0	0	0	0	1 (3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (3)	0	0
直腸癌	0	0	1 (3)	0	0
転移性肝癌	0	0	1 (3)	0	0

Data source: ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 8.15

2.7.4.2.1.3.3. ARI114264 試験（評価）

ARI114264 試験の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-27 に示す。

ストレス骨折及び外傷後頸部症候群の各 1 例が重篤な有害事象として報告され、いずれも治験薬との因果関係はないと判断された。

表 2.7.4.2-27 重篤な有害事象：ARI114264 試験（ITT）
（On-treatment 52 週間）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0 / J 17.0	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)
重篤な有害事象発現例数	2 (2)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2)
ストレス骨折	1 (<1)
外傷後頸部症候群	1 (<1)

Data source: ARI114264 CSR Table 8.092

2.7.4.2.1.3.4. ALO106377 試験（参考）

ALO106377 試験でみられた重篤な有害事象はプラセボ群の 1 件（甲状腺癌）のみであった。本事象は軽度であり、治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象**2.7.4.2.1.4.1. 試験中止に至った有害事象**

男性の男性型脱毛症を対象とする 4 試験で、デュタステリド 0.1 mg 又は 0.5 mg、プラセボ又はフィナステリド 1 mg の投与を受けた被験者で試験中止に至った有害事象の発現状況の概要を表 2.7.4.2-28 に示す。当該 4 試験では、有害事象による中止の頻度は低く、明らかな用量依存的傾向はみられなかった。

男性の男性型脱毛症の 4 試験でみられた中止に至った有害事象の詳細は、2.7.4.2.1.4.1.1.～2.7.4.2.1.4.1.4.に示す。

表 2.7.4.2-28 各試験のデュタステリド 0.1 mg 又は 0.5 mg、プラセボ又はフィナステリド 1 mg 投与を受けた被験者の
試験中止に至った有害事象発現状況の概要 (ITT)

n (%)	ARIA2004			ARI114263				ARI114264	ALO106377	
	Placebo (N=58)	Dutasteride		Placebo (N=181)	Dutasteride		Finasteride 1 mg (N=179)	Dutasteride 0.5 mg (N=120)	Placebo (N=75)	Dutasteride 0.5 mg (N=73)
		0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)		0.1 mg (N=188)	0.5 mg (N=184)				
試験中止に至った有害事象発現 例数	3 (5)	6 (9)	1 (2)	5 (3)	8 (4)	4 (2)	4 (2)	0	1 (1.33)	1 (1.37)
治験薬との因果関係がある試験 中止に至った有害事象発現例数	3 (5)	5 (8)	1 (2)	5 (3)	5 (3)	1 (<1)	3 (2)	0	1 (1.33)	1 (1.37)

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 37, Listing 25, ARI114263 CSR Table 8.22, Table 8.23, ARI114264 CSR Table 8.162, Table 8.172, ALO106377 CSR In-text Table 37, In-text Table 43

2.7.4.2.1.4.1.1. ARIA2004 試験（評価）

ARIA2004 試験の試験中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-29 に示す。

試験中止に至った有害事象の発現頻度は、デュタステリド 0.1 mg 群で 9%（6/66 例）、デュタステリド 0.5 mg 群で 2%（1/61 例）、プラセボ群で 5%（3/58 例）であった。これらの事象は重篤な有害事象ではなかった。

デュタステリド 0.05 mg 群及び 2.5 mg 群、並びにフィナステリド 5 mg 群では有害事象による中止例はなかった。

**表 2.7.4.2-29 試験中止に至った有害事象：ARIA2004 試験（ITT）
（Post-randomization）**

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N= 58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N= 64) n (%)
		0.05 mg (N= 65) n (%)	0.1 mg (N= 66) n (%)	0.5 mg (N= 61) n (%)	2.5 mg (N= 64) n (%)	
試験中止に至った有害事象発現例数	3 (5)	0	6 (9)	1 (2)	0	0
胃腸障害 GASTROINTESTINAL	1 (2)	0	2 (3)	1 (2)	0	0
腹部不快感／消化器痛 Gastrointestinal discomfort & pain	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
腹部不快感／腹痛 Abdominal discomfort & pain	0	0	1 (2)	0	0	0
下痢 Diarrhea	0	0	1 (2)	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	1 (2)	0	0	0	0	0
神経系障害 NEUROLOGY	0	0	3 (5)	0	0	0
頭痛 Headaches	0	0	2 (3)	0	0	0
記憶障害 Memory effects	0	0	1 (2)	0	0	0
生殖系および乳房障害 REPRODUCTION	2 (3)	0	1 (2)	0	0	0
勃起不全 Impotence	2 (3)	0	0	0	0	0
リビドー減退 Altered (decreased) libido	0	0	1 (2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 NON-SITE SPECIFIC	0	0	2 (3)	0	0	0
倦怠感／疲労 Malaise & fatigue	0	0	2 (3)	0	0	0
精神障害 PSYCHIATRY	0	0	2 (3)	0	0	0
感情障害 Mood disorders	0	0	2 (3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 SKIN	0	0	2 (3)	0	0	0
発疹 Skin rashes	0	0	1 (2)	0	0	0
ざ瘡／毛包炎 Acne & folliculitis	0	0	1 (2)	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 42

2.7.4.2.1.4.1.2. ARI114263 試験（評価）

ARI114263 試験の試験中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-30 に示す。

試験中止に至った有害事象は、デュタステリド 0.02 mg 群では報告されず、他の投与群での発現頻度も低く、投与群間で大きな差はみられなかった。

試験中止に至った勃起不全（プラセボ群 2 例、デュタステリド 0.1 mg 群 1 例、フィナステリド 1 mg 群 2 例）については、いずれも治験薬との因果関係があると判断された。

重篤な有害事象により試験を中止した被験者は 3 例で、プラセボ群の 1 例でみられた失神、デュタステリド 0.1 mg 群の 1 例でみられた直腸癌及び転移性肝癌、デュタステリド 0.5 mg 群の 1 例でみられた胃潰瘍、寄生虫感染及びサルモネラ症であった。治験薬との因果関係があると判断された事象は、プラセボ群でみられた失神のみであった。

治験薬の投与中止に至った有害事象症例は、1 例を除き試験中止に至った有害事象症例と同じであった。この 1 例はデュタステリド 0.5 mg 群の被験者で、性機能不全により治験薬の投与を中止した。デュタステリド 0.5 mg 群の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は 3%であった。

表 2.7.4.2-30 試験中止に至った有害事象：ARI114263 試験（ITT）
（Post-randomization）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
試験中止に至った有害事象発現例数	5 (3)	0	8 (4)	4 (2)	4 (2)
精神障害	1 (<1)	0	4 (2)	0	0
リビドー減退	1 (<1)	0	2 (1)	0	0
うつ病	0	0	1 (<1)	0	0
リビドー消失	0	0	1 (<1)	0	0
生殖系および乳房障害	2 (1)	0	1 (<1)	0	2 (1)
勃起不全	2 (1)	0	1 (<1)	0	2 (1)
射精遅延	1 (<1)	0	0	0	0
射精障害	0	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	2 (1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腹部膨満	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
腹痛	1 (<1)	0	0	0	0
腹部硬直	1 (<1)	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (<1)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (<1)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (<1)	0
蕁麻疹	1 (<1)	0	0	0	0
血管障害	0	0	2 (1)	0	0
高血圧	0	0	2 (1)	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (<1)	0
頻脈	0	0	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (<1)	0
寄生虫感染	0	0	0	1 (<1)	0
サルモネラ症	0	0	0	1 (<1)	0

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (<1)	0	0
下肢骨折	0	0	1 (<1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	1 (<1)	0	0
直腸癌	0	0	1 (<1)	0	0
転移性肝癌	0	0	1 (<1)	0	0
神経系障害	1 (<1)	0	0	0	0
失神	1 (<1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (<1)	0	0	0	0

Data source: ARI114263 CSR Table 8.22

ARI114263 試験の日本人部分集団における試験中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-31 に示す。

試験中止に至った有害事象の発現頻度は、デュタステリド 0.1 mg 群で 3% (1 例)、0.5 mg 群で 5% (2 例) 及びフィナステリド 1 mg 群で 3% (1 例) であった。治験薬との因果関係がある有害事象はフィナステリド 1 mg 群の勃起不全のみであった。

試験中止に至った重篤な有害事象は、デュタステリド 0.1 mg 群の 1 例で報告された直腸癌及び転移性肝癌であった。

表 2.7.4.2-31 試験中止に至った有害事象：ARI114263 試験 (ITT、日本人部分集団)
(Post-randomization)

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=40) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40) n (%)
		0.02 mg (N=40) n (%)	0.1 mg (N=40) n (%)	0.5 mg (N=40) n (%)	
試験中止に至った有害事象発現例数	0	0	1 (3)	2 (5)	1 (3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (5)	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	1 (3)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	1 (3)	0	0
直腸癌	0	0	1 (3)	0	0
転移性肝癌	0	0	1 (3)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (3)
勃起不全	0	0	0	0	1 (3)

Data source: ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 8.22

2.7.4.2.1.4.1.3. ARI114264 試験 (評価)

ARI114264 試験では、試験中止に至った有害事象及び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。

2.7.4.2.1.4.1.4. ALO106377 試験（参考）

ALO106377 試験の試験中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-32 に示す。

試験中止に至った有害事象は、デュタステリド 0.5 mg 群及びプラセボ群で各 1 例が報告されたが、いずれも重篤な有害事象ではなかった。

また、このうち治験薬との因果関係があると判断された有害事象は、デュタステリド 0.5 mg 群の 1 例で発現した体重減少、疲労及び目刺激、プラセボ群の 1 例で発現した肝炎、発熱、悪心及び不快感であった。

**表 2.7.4.2-32 試験中止に至った有害事象：ALO106377 試験（ITT）
（Post-randomization）**

器官別大分類 基本語 MedDRA 10.0 / J 10.0	Placebo (N=75) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)
試験中止に至った有害事象発現例数	1 (1.33)	1 (1.37)
感染症および寄生虫症	1 (1.33)	0
鼻咽頭炎	1 (1.33)	0
胃腸障害	1 (1.33)	0
悪心	1 (1.33)	0
全身障害および投与局所様態	1 (1.33)	1 (1.37)
疲労	0	1 (1.37)
倦怠感	1 (1.33)	0
発熱	1 (1.33)	0
眼障害	0	1 (1.37)
眼刺激	0	1 (1.37)
臨床検査	0	1 (1.37)
体重減少	0	1 (1.37)
肝胆道系障害	1 (1.33)	0
肝炎	1 (1.33)	0

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 37, In-text Table 43

2.7.4.2.1.4.2. その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、性機能に関連した有害事象、乳房障害、アレルギー反応、心不全及び心血管事象、抑うつ気分及び悪性度の高い前立腺癌に関して記載する。

本項で記載する事象は、既承認の前立腺肥大症を対象としたデュタステリドの臨床試験や市販後自発報告において希にみられるだけで、男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験ではこのすべてが報告されているわけではないが、デュタステリドの投与による既知又は潜在的なリスクであると考えられる。

2.7.4.2.1.4.2.1. 性機能関連の有害事象

男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験全体で、治験薬との因果関係があると判断された有害事象で最も頻度が高かったのは、性機能関連の有害事象であった。5AR 阻害薬の投与により性機能に関連した有害事象の発現は既知であり、その明確な原因は不明であるが、5AR 阻害薬の作用機序、AR アイソザイムの抑制及びテストステロンから DHT への変換に関連している可能性がある。

各臨床試験でデュタステリド 0.1 mg、0.5 mg、プラセボ又はフィナステリド 1 mg を投与した被験者の性機能関連の有害事象の要約を表 2.7.4.2-33 に示す。ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験における性機能関連の有害事象の定義は 2.7.4.1.1.5.1.に記載した。ALO106377 試験では定義を行わなかったため、MedDRA 基本語の「性機能不全」、「勃起不全」及び「射精障害」を評価した。

これらの臨床試験において、リビドー減退の発現頻度はデュタステリドの 0.1 mg 投与で 3～6.9%、0.5 mg で 2～11.7%、プラセボで 1.7～4.00%、フィナステリド 1 mg で 6.7%であった。

勃起不全の発現頻度はデュタステリド 0.1 mg で 0～3.7%、0.5 mg で 0～11.7%、プラセボで 1.33～5%、フィナステリド 1 mg で 6.1%であった。

射精障害の発現頻度はデュタステリド 0.1 mg で 3～4.8%、0.5 mg で 0～5.0%、プラセボで 0～3.3%、フィナステリド 1 mg で 3.9%であった。

これらの性機能関連の有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.2-33 各試験のデュタステリド 0.1 mg 又は 0.5 mg、プラセボ又はフィナステリド 1 mg 投与を受けた被験者の
性機能関連の有害事象要約 (ITT)

	ARIA2004			ARI114263				ARI114264 ^b	ARI114264	ALO106377	
	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride		Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride		Finasteride 1 mg (N=179) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)	Placebo (N=75) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)
		0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)		0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)					
リビドー減退 ^a	2 (3)	2 (3)	1 (2)	3 (1.7)	13 (6.9)	9 (4.9)	12 (6.7)	12 (10.0)	14 (11.7)	3 (4.00)	3 (4.11)
勃起不全	3 (5)	0	0	7 (3.9)	7 (3.7)	10 (5.4)	11 (6.1)	13 (10.8)	14 (11.7)	1 (1.33)	1 (1.37)
射精障害	0	2 (3)	0	6 (3.3)	9 (4.8)	6 (3.3)	7 (3.9)	6 (5.0)	6 (5.0)	1 (1.33)	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Supporting Table 114, Supporting Table 115, Supporting Table 116, ARI114263 CSR Table 8.28, ARI114264 interim for 26 weeks CSR Table 8.191, ARI114264 CSR Table 8.192, ALO106377 CSR In-text Table 38

a: ALO106377 試験では MedDRA 基本語の「性機能不全」を評価

b: 26 週解析データ

ARIA2004 試験（評価）

ARIA2004 試験の性機能関連の有害事象の発現状況を表 2.7.4.2-34 に示す。

ARIA2004 試験では、リビドー減退、勃起不全、射精障害及び性機能不全を性機能関連の有害事象として定義した。

デュタステリド 2.5 mg 群でリビドー減退の発現頻度が高かったことを除き、投与群間の発現頻度に明確な用量の影響はみられなかった。これらの事象に重篤な有害事象はみられなかった。また、試験終了時に未回復・未消失であった性機能関連の有害事象は少数で、リビドー減退がデュタステリド 0.05 mg 群 1 例及び 2.5 mg 群 3 例、及び射精障害がデュタステリド 0.1 mg 群 1 例であった。

**表 2.7.4.2-34 性機能関連の有害事象の発現状況及び転帰：ARI2004 試験（ITT）
（Post-randomization）**

	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
リビドー減退 n (%)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	8 (13)	3 (5)
発現までの平均日数 (SD)	52.0 (46.67)	153.0 (147.08)	15.0 (14.14)	29.0	38.9 (42.67)	66.0 (73.61)
回復までの平均日数 (SD)	48.0 (66.47)	164.0	49.0 (42.43)	193.0	69.8 (30.54)	150.7 (57.54)
未回復・未消失／発現例数(%)	0/2	1/2 (50)	0/2	0/1	3/8 (38)	0/3
勃起不全 n (%)	3 (5)	2 (3)	0	0	0	1 (2)
発現までの平均日数 (SD)	102.3 (42.52)	132.0	-	-	-	151.0
回復までの平均日数 (SD)	96.3 (121.92)	198.0	-	-	-	92.0
未回復・未消失／発現例数(%)	0/3	0/2	0/0	0/0	0/0	0/1
射精障害 n (%)	0	0	2 (3)	0	1 (2)	2 (3)
発現までの平均日数 (SD)	-	-	66.0 (45.25)	-	22.0	91.5 (75.66)
回復までの平均日数 (SD)	-	-	154.0	-	247.0	111.5 (77.07)
未回復・未消失／発現例数(%)	0/0	0/0	1/2 (50)	0/0	0/1	0/2
性機能不全 n (%)	0	0	1 (2)	0	0	0
発現までの平均日数 (SD)	-	-	13.0	-	-	-
回復までの平均日数 (SD)	-	-	185.0	-	-	-
未回復・未消失／発現例数(%)	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Supporting Table 114 to Supporting Table 117

ARI114263 試験（評価）

ARI114263 試験の性機能関連の有害事象及び乳房障害を表 2.7.4.2-35 に示す。

ARI114263 試験では、性機能関連の有害事象をリビドー減退、勃起不全及び射精障害を性機能関連の有害事象として定義した。乳房障害は 2.7.4.2.1.4.2.2. に記載する。

性機能関連の有害事象及び乳房障害の合計の発現頻度は、デュタステリド群が 10.3～12.8%、フィナステリド 1 mg 群が 13.4%であり、実薬投与群間で大きな差はみられなかった。プラセボ群の発現頻度は 6.6%であり、実薬投与群より低かった。

この実薬投与群とプラセボ群との発現頻度の差は、リビドー減退の発現頻度が実薬投与群で高いことが影響しており、勃起不全及び射精障害の発現頻度はプラセボ群を含む全投与群間で大きな差はみられなかった。

デュタステリド群の性機能関連の有害事象には用量反応性を示す傾向はみられなかった。

表 2.7.4.2-35 性機能関連の有害事象及び乳房障害：ARI114263 試験（ITT）
（Post-randomization）

基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
性機能関連の有害事象及び乳房障害 の発現例数 ^a	12 (6.6)	21 (11.4)	24 (12.8)	19 (10.3)	24 (13.4)
リビドー減退	3 (1.7)	15 (8.1)	13 (6.9)	9 (4.9)	12 (6.7)
リビドー減退	2 (1.1)	10 (5.4)	9 (4.8)	6 (3.3)	9 (5.0)
性機能不全	1 (0.6)	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
リビドー消失	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	1 (0.6)
性欲障害	0	0	0	1 (0.5)	0
勃起不全	7 (3.9)	8 (4.3)	7 (3.7)	10 (5.4)	11 (6.1)
勃起不全	7 (3.9)	8 (4.3)	7 (3.7)	10 (5.4)	10 (5.6)
器質性勃起機能不全	0	0	0	0	1 (0.6)
射精障害	6 (3.3)	4 (2.2)	9 (4.8)	6 (3.3)	7 (3.9)
射精不能	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	4 (2.2)
射精障害	2 (1.1)	0	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)
精液量減少	0	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	0
早漏	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)
射精遅延	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
乳房腫大	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)
乳房腫大	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
女性化乳房	0	0	0	1 (0.5)	0
乳房圧痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
乳房圧痛	0	0	1 (0.5)	0	0
乳頭痛	0	1 (0.5)	0	0	0

Data source: ARI114263 CSR Table 8.28

a: 乳房障害（乳房腫大及び乳房圧痛）を含む

ARI114263 試験の日本人部分集団における性機能関連の有害事象及び乳房障害を表 2.7.4.2-36 に示す。

日本人部分集団の性機能関連の有害事象の発現頻度は、デュタステリド 0.1 mg 群のリビドー減退が 7.5%（3 例）及びデュタステリド 0.5 mg 群の勃起不全が 10.0%（4 例）であった

が、性機能関連の有害事象は全被験者集団と同様で、用量反応性を示す傾向はみられなかった。

**表 2.7.4.2-36 性機能関連の有害事象及び乳房障害：ARI114263 試験
(ITT、日本人部分集団) (Post-randomization)**

基本語 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=40) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40) n (%)
		0.02 mg (N=40) n (%)	0.1 mg (N=40) n (%)	0.5 mg (N=40) n (%)	
性機能関連の有害事象及び乳房障害 の発現例数 ^a	2 (5.0)	2 (5.0)	5 (12.5)	4 (10.0)	3 (7.5)
リビドー減退	0	2 (5.0)	4 (10.0)	2 (5.0)	1 (2.5)
リビドー減退	0	2 (5.0)	3 (7.5)	2 (5.0)	1 (2.5)
性機能不全	0	0	1 (2.5)	0	0
勃起不全	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	4 (10.0)	2 (5.0)
勃起不全	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	4 (10.0)	2 (5.0)
射精障害	0	0	1 (2.5)	2 (5.0)	0
射精障害	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	0
早漏	0	0	0	1 (2.5)	0
乳房腫大	0	0	1 (2.5)	0	0
乳房腫大	0	0	1 (2.5)	0	0

Data source: ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 8.28

a: 乳房障害（乳房腫大及び乳房圧痛）を含む

ARI114263 試験の性機能関連の有害事象発現状況を表 2.7.4.2-37 に示す。

重篤な性機能関連の有害事象はなく、試験中止に至った有害事象及び重度と判定された有害事象は少数例であったが、各投与群でみられたリビドー減退、勃起不全及び射精障害の多くが治験薬との因果関係があると判断された（表 2.7.4.2-21、表 2.7.4.2-30、表 2.7.4.2-16）。

性機能関連の有害事象の発現までの期間は、射精障害を除き投与群間に大きな差は認められなかったが、被験者は少数であるが、プラセボ群に比較して実薬投与群で回復までの期間に長い傾向がみられた。なお、性機能関連の有害事象発現症例のうち、実薬投与群の 11～50%が試験終了時（2 週間の後観察期終了時）に未回復・未消失であった。

表 2.7.4.2-37 性機能関連の有害事象の発現状況及び転帰：ARI114263 試験 (ITT)
(Post-randomization)

	Placebo (N=181)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179)
		0.02 mg (N=185)	0.1 mg (N=188)	0.5 mg (N=184)	
リビドー減退 n (%)	3 (2)	15 (8)	13 (7)	9 (5)	12 (7)
発現までの平均日数 (SD)	60.7 (44.74)	52.5 (40.63)	56.3 (39.79)	66.8 (44.89)	61.4 (50.54)
回復までの平均日数 (SD)	50.0 (24.27)	116.6 (60.42)	61.5 (39.24)	74.4 (38.76)	60.2 (25.80)
未回復・未消失／発現例数 (%)	0/3	5/15 (33)	5/13 (38)	3/8 (38)	5/12 (42)
勃起不全 n (%)	7 (4)	8 (4)	7 (4)	10 (5) [1] ¹	11 (6)
発現までの平均日数 (SD)	43.7 (28.00)	47.5 (34.81)	52.3 (26.13)	65.9 (49.83)	69.2 (39.14)
回復までの平均日数 (SD)	44.7 (53.87)	83.9 (52.69)	48.8 (56.30)	85.3 (44.65)	66.9 (59.40)
未回復・未消失／発現例数 (%)	4/7 (57)	1/8 (13)	2/7 (29)	3/10 (30)	3/11 (27)
射精障害 n (%)	6 (3)	4 (2) [1] ¹	9 (5)	6 (3) [2] ¹	7 (4)
発現までの平均日数 (SD)	44.0 (29.86)	71.5 (39.04)	70.4 (47.23)	74.5 (59.89)	87.6 (57.51)
消失までの平均日数 (SD)	71.6 (58.39)	81.3 (69.14)	88.8 (41.63)	57.7 (31.21)	63.8 (60.49)
未回復・未消失／発現例数 (%)	0/6	1/4 (25)	1/9 (11)	3/6 (50)	3/7 (43)

Data source: ARI114263 CSR Table 8.29, Table 8.30, Table 8.31

試験終了時点で未回復／未消失

1. [X]：角括弧内の数値は複数事象が発現した被験者数を表す

ARI114263 試験の日本人部分集団における性機能関連の有害事象発現状況を表 2.7.4.2-38 に示す。

性機能関連の有害事象の発現状況は、全被験者集団と同様の傾向がみられたが、発現例数は少数であった。

表 2.7.4.2-38 性機能関連の有害事象の発現状況及び転帰：ARI114263 試験
(ITT、日本人部分集団) (Post-randomization)

	Placebo (N=40)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40)
		0.02 mg (N=40)	0.1 mg (N=40)	0.5 mg (N=40)	
リビドー減退 n (%)	0	2 (5)	4 (10)	2 (5)	1 (3)
発現までの平均日数 (SD)	-	11.5 (4.95)	26.5 (13.30)	114.5 (71.42)	86.0
回復までの平均日数 (SD)	-	161.0 (0.00)	54.5 (34.65)	-	-
未回復・未消失／発現例数 (%)	0	0/2	2/4 (50)	2/2 (100)	1/1 (100)
勃起不全 n (%)	2 (5)	1 (3)	1 (3)	4 (10)	2 (5)
発現までの平均日数 (SD)	43.0 (19.80)	8.0	37.0	65.3 (70.26)	32.0 (33.94)
回復までの平均日数 (SD)	-	161.0	79.0	120.0	108.5 (123.74)
未回復・未消失／発現例数 (%)	2/2 (100)	0/1	0/1	3/4 (75)	0/2
射精障害 n (%)	0	0	1 (3)	2 (5)	0
発現までの平均日数 (SD)	-	-	37.0	90.0 (106.07)	-
消失までの平均日数 (SD)	-	-	79.0	-	-
未回復・未消失／発現例数 (%)	0/0	0/0	0/1	2/2 (100)	0/0

Data source: ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 8.29, Table 8.30, Table 8.31

試験終了時点で未回復／未消失

なお、性機能に関する簡易調査 (PAS SFI) の結果を 2.7.4.4.5. に示した。

ARI114264 試験（評価）

ARI114264 試験の性機能関連の有害事象を表 2.7.4.2-39 に示す。

性機能に関連する有害事象の発現頻度は 15.8%であった。

勃起不全の 1 例を除き、性機能に関連する有害事象は、治験薬との因果関係があると判断されたが、試験中止に至った有害事象及び重度の有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-39 性機能関連の有害事象：ARI114264 試験（ITT）
（On-treatment 52 週間）

基本語 MedDRA 17.0 / J 17.0	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)
性機能関連の有害事象及び乳房障害の発現例数	19 (15.8)
勃起不全	14 (11.7)
勃起不全	14 (11.7)
リビドー減退	14 (11.7)
リビドー減退	10 (8.3)
性機能不全	4 (3.3)
射精障害	6 (5.0)
射精障害	5 (4.2)
逆行性射精症	1 (0.8)

Data source: ARI114264 CSR Table 8.192

ARI114264 試験の性機能関連の有害事象発現状況を表 2.7.4.2-40 に示す。

リビドー減退の 50%、勃起不全の 57%及び射精障害の 67%が試験中止時又は試験終了時点では未回復・未消失であった。

表 2.7.4.2-40 性機能関連の有害事象の発現状況及び転帰：ARI114264 試験（ITT）
（On-treatment 52 週間）

	Dutasteride 0.5 mg (N=120)
リビドー減退 n (%)	14 (12)
発現までの平均日数 (SD)	71.5 (91.66)
回復までの平均日数 (SD)	221.5 (146.18)
未回復・未消失／発現例数 (%)	7/14 (50)
勃起不全 n (%)	14 (12)
発現までの平均日数 (SD)	81.0 (59.35)
回復までの平均日数 (SD)	193.2 (111.61)
未回復・未消失／発現例数 (%)	8/14 (57)
射精障害 n (%)	6 (5)
発現までの平均日数 (SD)	76.3 (43.35)
消失までの平均日数 (SD)	255.0 (21.21)
未回復・未消失／発現例数 (%)	4/6 (67)

Data source: ARI114264 CSR Table 8.202, Table 8.212, Table 8.222

試験中止時又は試験終了時に未回復であったため、TFUQ を用いて追跡調査を実施した性機能関連の有害事象は 13 例であった。治験薬の最終服薬時より最長 6 ヶ月までの追跡調査期間中に全事象の回復が確認された。

なお、性機能に関する簡易調査（PAS SFI）の結果を 2.7.4.4.5.に示した。

ALO106377 試験（参考）

ALO106377 試験で、性機能関連の有害事象は定義されなかった。そのため、本項では、個別の MedDRA 基本語である「性機能不全」、「勃起不全」及び「射精障害」を性機能関連の有害事象として検討した。

性機能不全は、デュタステリド 0.5 mg 群及びプラセボ群で 3 例ずつ認められた（プラセボ群の 1 例を除き、治験薬との因果関係があると判断された）。

勃起不全は、デュタステリド 0.5 mg 群及びプラセボ群で各 1 例みられ、射精障害はプラセボ群の 1 例で報告された。これらのうち、プラセボ群で発現した射精障害のみ、治験薬との因果関係があると判断された。

なお、性機能に関する簡易調査（PAS SFI）の結果を 2.7.4.4.5.に示した。

2.7.4.2.1.4.2.2. 乳房障害

女性化乳房を含む乳房障害も 5AR 阻害薬のプロファイルで予想される事象である。その原因は、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にあると考えられる。これらの作用により、女性化乳房等の乳房障害が一部の男性に生じると思われる。

男性の男性型脱毛症を対象とした各臨床試験でのデュタステリド 0.1 mg 又は 0.5 mg、プラセボ又はフィナステリド 1 mg 投与を受けた被験者の乳房障害の要約を表 2.7.4.2-41 に示す。

ARIA2004 試験における女性化乳房の定義及び ARI114263 試験及び ARI114264 試験における乳房障害の定義は 2.7.4.1.1.5.1.に記載した。ALO106377 試験では乳房障害としての定義は行わなかったため、MedDRA 基本語の「乳房腫大」「乳房圧痛」を評価した。

表 2.7.4.2-41 各試験のデュタステリド 0.1 mg 又は 0.5 mg、プラセボ又はフィナステリド 1 mg 投与を受けた被験者の
乳房障害の要約 (ITT)

	ARIA2004			ARI114263				ARI114264	ALO106377	
	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride		Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride		Finasteride 1 mg (N=179) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)	Placebo (N=75) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)
		0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)		0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)				
乳房障害：乳房腫大 ¹	1 (2)	0	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	0	0	0
乳房障害：乳房圧痛 ²	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Supporting Table 118, ARI114263 CSR Table 8.28, ARI114264 CSR Table 8.192, ALO106377 CSR In-text Table 38

1. ARIA2004 試験：女性化乳房として規定した事象、ARI114263 試験及び ARI114264 試験：乳房障害として定義した事象、ALO106377 試験：乳房腫大 (MedDRA 基本語)

2. ARI114263 試験及び ARI114264 試験：乳房障害として定義した事象、ALO106377 試験：乳房圧痛 (MedDRA 基本語)、ARIA2004 試験：規定なし

ARIA2004 試験（評価）

ARIA2004 試験の投与期間中、プラセボ群の 1 例に女性化乳房が 1 件みられた。軽度で、治験薬との因果関係があると判断された。投与期間中の 6 日以内に回復した。

ARI114263 試験（評価）

ARI114263 試験の全被験者集団及び日本人部分集団における性機能関連の有害事象及び乳房障害を表 2.7.4.2-35 及び表 2.7.4.2-36 に示す。

ARI114263 試験では、乳房腫大及び乳房圧痛を乳房障害として定義した。

乳房腫大の分類としては、デュタステリド 0.1 mg 群で 1 例（乳房腫大）、0.5 mg 群で 1 例（女性化乳房）、フィナステリド 1 mg 群で 1 例（乳房腫大）にみられた。プラセボ群及びデュタステリド 0.02 mg 群では報告はなかった。

乳房圧痛の分類としては、デュタステリド 0.02 mg 群で 1 例（乳頭痛）、デュタステリド 0.1 mg 群で 1 例（乳房圧痛）にみられた。

これらの乳房障害に重篤な有害事象又は重度の有害事象とされたものはなく、また、試験中止又は治験薬の投与中止に至ったものもなかった。デュタステリド 0.02 mg 群及び 0.1 mg 群の各 1 例並びにフィナステリド 1 mg 群の 1 例が、治験薬との因果関係があると判断された。

また、ARI114263 試験における乳房障害の発現状況を表 2.7.4.2-42 に示す。

デュタステリド群における乳房障害の発現までの平均期間は 83.0～113.0 日間であり、フィナステリド 1 mg 群で乳房腫大が発現したのは投与開始後 33.0 日目であった。

すべての乳房障害は回復し、デュタステリド群における消失までの平均期間は 2.0～84.0 日間であった。

表 2.7.4.2-42 乳房障害の発現状況及び転帰：ARI114263 試験（ITT）
（Post-randomization）

	Placebo (N=181)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179)
		0.02 mg (N=185)	0.1 mg (N=188)	0.5 mg (N=184)	
乳房障害 n (%)	0	1 (<1) [1] ¹	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
発現までの平均日数 (SD)	-	113.0	90.0 (7.07)	83.0	33.0
消失までの平均日数 (SD)	-	2.0	84.0 (41.01)	77.0	77.0
未回復・未消失	0	0	0	0	0
乳房障害：乳房腫大 n (%)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
発現までの平均日数 (SD)	-	-	85.0	83.0	33.0
消失までの平均日数 (SD)	-	-	113.0	77.0	77.0
未回復・未消失	0	0	0	0	0
乳房障害：乳房圧痛 n (%)	0	1 (<1) [1] ¹	1 (<1)	0	0
発現までの平均日数 (SD)	-	113.0	95.0	-	-
消失までの平均日数 (SD)	-	2.0	55.0	-	-
未回復・未消失	0	0	0	0	0

Data source: ARI114263 CSR Table 8.32, Table 8.33, Table 8.34

試験終了時点で未回復／未消失。

1. [X]：角括弧内の数値は複数事象が発現した被験者数を表す

日本人部分集団の乳房障害は、デュタステリド 0.1 mg 群での 1 例（乳房腫大）のみであった。この乳房腫大は軽度で、発現までの期間は 85.0 日、消失までの期間は 113.0 日であった。

ARI114264 試験（評価）及び ALO106377 試験（参考）

ARI114264 試験及び ALO106377 試験において、乳房障害の報告はなかった。

なお、乳房検査所見の結果は 2.7.4.4.4. に示した。

2.7.4.2.1.4.2.3. アレルギー反応

ARIA2004 試験では、デュタステリド 0.5 mg 群でアレルギー反応として過敏症の報告が 1 件あり、治験薬との因果関係がなしと判断された。

ARI114263 試験では 3 例に過敏症がみられた。内訳は、デュタステリド 0.02 mg 群 1 例、デュタステリド 0.1 mg 群 1 例、及びフィナステリド 1 mg 群 1 例であった。これらの事象で治験薬との因果関係があると判断されたものはなかった。デュタステリド群でみられた事象は軽度又は中等度、フィナステリド群でみられた事象は軽度であった。

2.7.4.2.1.4.2.4. 心不全及び心血管事象

デュタステリド投与により DHT の血清中濃度に 90%を超える低下がみられた。血中 DHT の低下は性腺機能の相対的な低下につながり、心血管系リスクが上昇すると考えられている。

ARI114263 試験及び ARI114264 試験では、2.7.4.1.1.5.1. に記載した定義で心血管系有害事象の集積を行ったが、心血管系有害事象の報告はなかった。また、他の試験においても臨床的に重要な心不全及び心血管事象の報告はなかった。

2.7.4.2.1.4.2.5. 抑うつ気分

動物モデルにおいて 5AR を抑制すると、特定の神経ステロイドの産生抑制を介した抑うつ行動や不安行動の増加を伴う行動変化につながることが示されている。また、動物のデータから、デュタステリドは血液脳関門を通過することが示唆されている[Belelli, 2005][Duskova, 2009][Paba, 2011]。さらに、海外試験成績より前立腺肥大症患者ではうつ病性障害のリスクが高いことが示唆されている[Huang, 2011]。

男性型脱毛症を対象とした 4 試験で報告されたうつ病に関連した有害事象を以下に示す。

- **ARIA2004 試験**
 - デュタステリド 0.5 mg 群：うつ病が 61 例中 2 例（3%）
 - デュタステリド 0.1 mg 群：感情障害が 66 例中 3 例（5%）
 - フィナステリド 5 mg 群：消極的思考及び抑うつ気分が 64 例中各 1 例、計 2 例（3%）
 - プラセボ群：うつ病が 58 例中 1 例（2%）

- ARI114263 試験：
デュタステリド 0.1 mg 群：うつ病が 1 例、抑うつ気分及び抑うつ症状が 1 例（1 例に有害事象が 2 件発現）、計 188 例中 2 例（1%）
デュタステリド 0.5 mg 群：うつ病が 184 例中 1 例（<1%）
フィナステリド 1 mg 群：うつ病が 179 例中 1 例（<1%）
ARI114263 試験の日本人部分集団ではうつ病に関連した有害事象はなかった。
- ARI114264 試験：
デュタステリド 0.5 mg：抑うつ気分が 2 例及び自殺念慮が 1 例、計 120 例中 3 例
- ALO106377 試験：有害事象としてうつ病の報告はなかった。

ARI114264 試験ではコロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いて、自殺に関連した有害事象（PSRAEs）を評価した。最終評価で 3 例が PSRAEs（自殺念慮 1 例及び抑うつ気分 2 例）とされた。

ARI114264 試験での C-SSRS の結果を表 2.7.4.2-43 に示す。

表 2.7.4.2-43 コロンビア自殺評価スケール (C-SSRS) : ARI114264 試験 (ITT)
(On-treatment 52 週間)

	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)
Baseline	
Suicidal Ideation (Lifetime: Questions 1-2)	
1 - Passive: Wish To Be Dead	19/120 (16)
2 - Active: Non-Specific (No Method, Intent, or Plan)	3/120 (3)
Suicidal Ideation (Past 6 Months: Questions 1-2)	
1 - Passive: Wish To Be Dead	0/19
2 - Active: Non-Specific (No Method, Intent, or Plan)	0/19
Week 26	
Suicidal Ideation (Questions 1-2)	
1 - Passive: Wish To Be Dead	2/116 (2)
2 - Active: Non-Specific (No Method, Intent, or Plan)	1/116 (<1)
Suicidal Behavior (Questions 6-10)	
6 - Preparatory Acts or Behavior	0/116
7 - Aborted Attempt	0/116
8 - Interrupted Attempt	0/116
9 - Non-Fatal Actual Suicide Attempt	0/116
10 - Completed Suicide	0/116
Self-Injurious Behavior, No Suicidal Attempt	0/116
Final Assessment ¹	
Suicidal Ideation (Questions 1-2)	
1 - Passive: Wish To Be Dead	3/118 (3)
2 - Active: Non-Specific (No Method, Intent, or Plan)	1/118 (<1)
Suicidal Behavior (Questions 6-10)	
6 - Preparatory Acts or Behavior	0/118
7 - Aborted Attempt	0/118
8 - Interrupted Attempt	0/118
9 - Non-Fatal Actual Suicide Attempt	0/118
10 - Completed Suicide	0/118
Self-Injurious Behavior, No Suicidal Attempt	0/118

Data source: ARI114264 CSR Table 8.342

1: Latest post-baseline measurement during the study

2.7.4.2.1.4.2.6. 悪性度の高い前立腺癌

試験デザインによる影響も推測されるものの、PSA が高く前立腺癌の発症リスクが高い被験者を対象とし、前立腺癌のリスクを評価した臨床試験 (ARI40006 試験) において、4 年時点での生検で検出される前立腺癌に統計学的及び臨床的に有意な減少がみられたが、悪性度の高い前立腺癌にわずかな増加がみられた (Gleason スコア 8~10 の癌: デュタステリド群 29/4,105 例 [0.7%]、プラセボ群 19/4,126 例 [0.5%]) [Andriole, 2014]。しかしながら、市販後報告及び文献においても、デュタステリドと悪性度の高い前立腺癌との因果関係を示すエビデンスは得られなかった。

男性の男性型脱毛症を対象とした 4 試験 (ARIA2004、ARI114263、ARI114264 及び ALO106377) においても前立腺癌に関連する有害事象の報告はなかった。

2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、「器官別大分類別の有害事象」に関して記載する。

2.7.4.2.1.5.1. 器官別大分類別の有害事象**2.7.4.2.1.5.1.1. ARIA2004 試験（評価）**

ARIA2004 試験での器官別有害事象を表 2.7.4.2-44 に示す。

ARIA2004 試験では、有害事象のコード化及び器官別の分類に MIDAS コード化システムを使用した。

すべての群で最も多く発現した器官別の有害事象は、耳および迷路障害／呼吸器、胸郭および縦隔障害であった。

表 2.7.4.2-44 器官別有害事象：ARIA2004 試験（ITT）（Post-randomization）

Midas Body System MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo (N=58) n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n (%)
		0.05 mg (N=65) n (%)	0.1 mg (N=66) n (%)	0.5 mg (N=61) n (%)	2.5 mg (N=64) n (%)	
有害事象発現例数	46 (79)	37 (57)	43 (65)	40 (66)	43 (67)	45 (70)
耳および迷路障害／呼吸器、胸郭および縦隔障害 EAR NOSE & THROAT	21 (36)	17 (26)	10 (15)	19 (31)	14 (22)	18 (28)
胃腸障害 GASTROINTESTINAL	11 (19)	7 (11)	10 (15)	14 (23)	8 (13)	7 (11)
皮膚および皮下組織障害 SKIN	11 (19)	10 (15)	10 (15)	10 (16)	11 (17)	8 (13)
神経系障害 NEUROLOGY	6 (10)	5 (8)	12 (18)	10 (16)	10 (16)	11 (17)
傷害、中毒および処置合併症 DRUG INTERACTION OVERDOSE & TRAUMA	3 (5)	5 (8)	5 (8)	7 (11)	11 (17)	9 (14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 LOWER RESPIRATORY	4 (7)	5 (8)	5 (8)	7 (11)	4 (6)	12 (19)
一般・全身障害および投与部位の状態 NON-SITE SPECIFIC	8 (14)	3 (5)	5 (8)	5 (8)	11 (17)	6 (9)
生殖系および乳房障害 REPRODUCTION	5 (9)	7 (11)	5 (8)	3 (5)	9 (14)	8 (13)
筋骨格系および結合組織障害 MUSCULOSKELETAL	4 (7)	4 (6)	3 (5)	5 (8)	7 (11)	6 (9)
精神障害 PSYCHIATRY	2 (3)	0	3 (5)	3 (5)	1 (2)	2 (3)
肝胆道系障害 HEPATOBIILIARY TRACT & PANCREAS	2 (3)	1 (2)	4 (6)	0	3 (5)	0
血液およびリンパ系障害 BLOOD & LYMPHATIC	2 (3)	2 (3)	3 (5)	1 (2)	2 (3)	1 (2)
心臓障害／血管障害 CARDIOVASCULAR	0	1 (2)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)
内分泌障害／代謝および栄養障害 ENDOCRINE & METABOLIC	3 (5)	1 (2)	2 (3)	0	0	1 (2)
腎および尿路障害 UROLOGY	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0	0	0
眼障害 EYE	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 38

2.7.4.2.1.5.1.2. ARI114263 試験（評価）

ARI114263 試験での器官別大分類の有害事象を表 2.7.4.2-45 に示す。

すべての群で最も多く発現した器官別大分類の有害事象は、感染症および寄生虫症であった。

**表 2.7.4.2-45 器官別大分類の有害事象：ARI114263 試験
(ITT) (Post-randomization)**

器官別大分類 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
有害事象発現例数	94 (52)	91 (49)	95 (51)	100 (54)	94 (53)
感染症および寄生虫症	42 (23)	36 (19)	32 (17)	44 (24)	29 (16)
胃腸障害	18 (10)	25 (14)	20 (11)	23 (13)	18 (10)
生殖系および乳房障害	13 (7)	13 (7)	14 (7)	17 (9)	20 (11)
神経系障害	19 (10)	12 (6)	15 (8)	17 (9)	10 (6)
精神障害	6 (3)	14 (8)	17 (9)	9 (5)	14 (8)
皮膚および皮下組織障害	10 (6)	13 (7)	7 (4)	13 (7)	10 (6)
筋骨格系および結合組織障害	8 (4)	13 (7)	10 (5)	9 (5)	12 (7)
傷害、中毒および処置合併症	8 (4)	9 (5)	10 (5)	9 (5)	9 (5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3)	7 (4)	4 (2)	9 (5)	13 (7)
臨床検査	5 (3)	3 (2)	8 (4)	6 (3)	8 (4)
腎および尿路障害	4 (2)	3 (2)	6 (3)	2 (1)	3 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	2 (1)	4 (2)	5 (3)	5 (3)
代謝および栄養障害	2 (1)	1 (<1)	4 (2)	4 (2)	2 (1)
血管障害	2 (1)	0	5 (3)	1 (<1)	2 (1)
血液およびリンパ系障害	2 (1)	3 (2)	1 (<1)	2 (1)	0
肝胆道系障害	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
心臓障害	2 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
免疫系障害	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
耳および迷路障害	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
眼障害	0	1 (<1)	0	1 (<1)	0

Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2

ARI114263 試験の日本人部分集団における器官別大分類の有害事象を表 2.7.4.2-46 に示す。

すべての群で最も多く発現した器官別大分類の有害事象は ARI114263 試験の全被験者集団と同じく、感染症および寄生虫症であった。

**表 2.7.4.2-46 器官別大分類の有害事象：ARI114263 試験
(ITT、日本人部分集団) (Post-randomization)**

器官別大分類 MedDRA 14.1 / J 14.1	Placebo (N=40) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40) n (%)
		0.02 mg (N=40) n (%)	0.1 mg (N=40) n (%)	0.5 mg (N=40) n (%)	
有害事象発現例数	17 (43)	18 (45)	15 (38)	23 (58)	15 (38)
感染症および寄生虫症	4 (10)	8 (20)	5 (13)	7 (18)	6 (15)
胃腸障害	4 (10)	7 (18)	0	6 (15)	3 (8)
傷害、中毒および処置合併症	3 (8)	2 (5)	3 (8)	1 (3)	4 (10)
生殖系および乳房障害	2 (5)	1 (3)	4 (10)	4 (10)	2 (5)
精神障害	1 (3)	2 (5)	3 (8)	2 (5)	1 (3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (5)	2 (5)	2 (5)	2 (5)	0
神経系障害	2 (5)	1 (3)	3 (8)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3)	5 (13)	0
血液およびリンパ系障害	1 (3)	2 (5)	0	1 (3)	0
肝胆道系障害	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3)	1 (3)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (3)	1 (3)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	0	1 (3)	1 (3)	0
腎および尿路障害	0	0	2 (5)	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (3)	0
臨床検査	1 (3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3)	0	0	0
血管障害	1 (3)	0	0	0	0

Data Source: ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 8.2

2.7.4.2.1.5.1.3. ARI114264 試験（評価）

ARI114264 試験での器官別大分類の有害事象を表 2.7.4.2-47 に示す。

最も多く発現した器官別大分類の有害事象は感染症および寄生虫症で、次いで生殖系および乳房障害であった。

表 2.7.4.2-47 器官別大分類の有害事象：ARI114264 試験（ITT）
（On-treatment 52 週間）

器官別大分類 MedDRA 17.0 / J 17.0	Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)
有害事象発現例数	64 (53)
感染症および寄生虫症	35 (29)
生殖系および乳房障害	19 (16)
精神障害	12 (10)
傷害、中毒および処置合併症	7 (6)
筋骨格系および結合組織障害	5 (4)
神経系障害	5 (4)
皮膚および皮下組織障害	5 (4)
眼障害	4 (3)
胃腸障害	4 (3)
臨床検査	4 (3)
耳および迷路障害	2 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2)
肝胆道系障害	1 (<1)
免疫系障害	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)
血管障害	1 (<1)

Data Source: ARI114264 CSR Table 8.022

2.7.4.2.1.5.1.4. ALO106377 試験（参考）

ALO106377 試験での器官別大分類の有害事象を表 2.7.4.2-48 に示す。

両群で最も多く発現した器官別大分類の有害事象は、感染症および寄生虫症であった。

**表 2.7.4.2-48 器官別大分類の有害事象：ALO106377 試験（ITT）
（Post-randomization）**

器官別大分類 MedDRA 10.0 / J 10.0	Placebo (N=75) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)
有害事象発現例数	32 (42.67)	36 (49.32)
感染症および寄生虫症	10 (13.33)	18 (24.66)
胃腸障害	9 (12.00)	12 (16.44)
筋骨格系および結合組織障害	6 (8.00)	6 (8.22)
生殖系および乳房障害	6 (8.00)	4 (5.48)
全身障害および投与局所様態	4 (5.33)	6 (8.22)
皮膚および皮下組織障害	4 (5.33)	3 (4.11)
傷害、中毒および処置合併症	0	6 (8.22)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.67)	4 (5.48)
眼障害	1 (1.33)	2 (2.74)
精神障害	2 (2.67)	1 (1.37)
神経系障害	2 (2.67)	1 (1.37)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.33)	1 (1.37)
血管障害	1 (1.33)	1 (1.37)
臨床検査	0	1 (1.37)
肝胆道系障害	1 (1.33)	0
代謝および栄養障害	0	1 (1.37)
腎および尿路障害	1 (1.33)	0
耳および迷路障害	1 (1.33)	0

Data Source: ALO106377 CSR In-text Table 37, In-text Table 38

2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明

男性の男性型脱毛症を対象とした 4 臨床試験において死亡例はなかった。

重篤な有害事象発現例の叙述は、個々の総括報告書に記載した。総括報告書での記載場所を表 2.7.4.2-49 に示す。評価試験である ARIA2004 試験、ARI114263 試験及び ARI114264 試験で報告された重篤な有害事象及び男性被験者の女性パートナーの妊娠の記述については 2.7.6 に記載した。

表 2.7.4.2-49 個別有害事象の文章による説明の記載場所

試験番号	添付場所	重篤な有害事象記載場所
ARIA2004 試験	5.3.5.1.	Section 14.1
ARI114263 試験	5.3.5.1.	Section 11.1
ARI114264 試験	5.3.5.2.	Section 13.1
ALO106377 試験	5.3.5.1.	Section 8.3.2

2.7.4.3. 臨床検査値の評価

いずれの男性型脱毛症試験においても、臨床検査パラメータに対するデュタステリドの影響で臨床上問題とされたものはなかった。

2.7.4.3.1. 血液学的検査

ARIA2004 試験では、試験期間をとおして血液学的検査パラメータの推移は、いずれの投与群間でも一致していた。大部分の被験者では、血液学的検査パラメータに変化はみられなかった。

ARI114263 試験で、高い頻度で報告された血液学的検査異常は、ヘマトクリット減少（減少がみられた被験者の割合は投与群全体で 10.3～12.7%）、ヘモグロビン減少（範囲：5.9～9.6%）、及び赤血球数減少（範囲：4.3～7.7%）であった。

ARI114264 試験では臨床的に重要な異常は認められなかった。

ALO106377 試験では、ベースライン時と 24 週時の間で、血液学的検査異常がみられた被験者の割合に大きな差はなかった。投与群間で血液学的検査異常がみられた被験者の割合に差はなかった。

以上、デュタステリドは血液学的検査パラメータに有害な影響を及ぼさないものと思われる。

2.7.4.3.2. 血液生化学的検査

ARIA2004 試験では、肝酵素及び血中ブドウ糖にベースライン後に異常変動がみられた。頻度の高いベースライン時の異常（いずれかの投与群で被験者の 10%以上に発現）は、ALT（被験者の 7～20%）、ブドウ糖（被験者の 5～14%）、AST（被験者の 4～14%）、総ビリルビン（被験者の 3～11%）であり、投与群間で大きな差はみられなかった。ベースライン時に正常値を示した被験者においてみられた、頻度の高いベースライン後の臨床検査異常は ALT 及びブドウ糖で、変化がみられた被験者の割合はそれぞれ 8～18%及び 8～20%であり、投与群間で明らかな差はみられなかった。デュタステリド 0.5 mg 群ではベースライン後に臨床検査異常がみられた被験者の割合がわずかに低かったが（29%）、これを除くと投与群間で大きな差はみられなかった（範囲：42～47%）。臨床的に重要な異常（閾値外）の発現頻度は低く（0～8%）、全般的に投与群間で大きな差はみられなかった。デュタステリド 0.5 mg 群では臨床的に重要な異常（閾値外）はみられなかった。

ARI114263 試験では、ベースライン時に 863 例中 409 例（47.4%）で臨床検査パラメータの異常がみられた。ベースライン後に異常値がみられた被験者の割合も同程度（49～54%）であり、投与群間で明らかな差はみられなかった。大部分の被験者では、ベースライン時と最終評価時の間で臨床検査パラメータの変動はみられなかった。最も発現頻度の高い血液生化学検査値異常（ベースライン時又はベースライン後）は血中ブドウ糖の上昇であった（被験者の 5.5～9.5%）。血中ブドウ糖の低下がみられた被験者の割合は 4.9～8.4%であった。いずれの投与群間でも臨床的に意味のある差はみられなかった。ALT に変動がみられた被験者の割合は、プラセボ群より実薬投与群の方がわずかに高かった。ALT 低下がみられた被験者の割合は、実薬投与群では 4.3～6.5%、対するプラセボ群では 2.8%であった。同様に、

ALT 上昇がみられた被験者の割合は、実薬投与群では 4.5～7.6%、対するプラセボ群では 1.7%であった。

ARI114264 試験では、軽度の有害事象とされ、転帰が回復であった肝機能異常 1 例を除いて、臨床的に重要な異常は認められなかった。

ALO106377 試験では、AST 及び ALT に異常がみられた被験者の割合が、デュタステリド群及びプラセボ群共に、ベースライン時に比べ 24 週時点で高かった。AST 異常の発現頻度は、ベースライン時のデュタステリド群 1%、プラセボ群 3%に比し、24 週時の両群はいずれも 8%であった。ALT 異常の発現頻度は、ベースライン時のデュタステリド群 22%、プラセボ群 9%に比し、24 週時のデュタステリド群は 25%、プラセボ群は 21%であった。

デュタステリド群及びプラセボ群におけるフェリチン異常の発現頻度は、ベースライン時及び 24 週時共に低かったが（ベースライン時のプラセボ群 3%、デュタステリド群 1%に比べ、24 週時のプラセボ群は 7%、デュタステリド群は 6%であった）、両群共にベースライン時より 24 週時の方が高かった。両群共に被験者の約 1/3 で、ベースライン時及び 24 週時に血中ブドウ糖値に異常がみられた。ベースライン時と比較したとき、24 週時にデュタステリドとプラセボの両群で重炭酸塩異常の発現頻度に統計学的に有意な低下がみられ、また、プラセボ群でビリルビン異常及びクレアチニン異常の発現頻度に有意な上昇がみられた。しかし、変化は小さく平均値は正常範囲内であることから、これらの変化に臨床上的問題は無いと判断された。スクリーニング時から 24 週時にみられた臨床検査結果に、投与群間で統計学的有意差はみられなかった。

2.7.4.3.3. 前立腺特異抗原（PSA）

ARI114263 試験における PSA 値及び 24 週時におけるベースラインからの変化率を表 2.7.4.3-1 に示す。24 週時のベースラインからの変化率（中央値）は、プラセボ群及びデュタステリド 0.02 mg 群が 0.0%、デュタステリド 0.1 mg 群が-25.0%、0.5 mg 群が-40.0%、フィナステリド 1 mg 群が-35.3%であった。

なお、ベースライン時に基準値外を示したのは、フィナステリド 1 mg 群及びデュタステリド 0.02 mg 群の各 1 例で、治験薬投与後（24 週時）に基準値外（上昇）を示したのは、プラセボ群の 2 例、デュタステリド 0.1 mg 群及びフィナステリド 1 mg 群の各 1 例であった。

表 2.7.4.3-1 前立腺特異抗原（PSA）の結果：ARI114263 試験（ITT）

	Placebo (N=181)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179)
		0.02 mg (N=185)	0.1 mg (N=188)	0.5 mg (N=184)	
ベースライン (μg/L)					
n	180	185	188	184	179
平均値 (SD)	0.8 (0.38)	0.9 (0.67)	0.8 (0.39)	0.8 (0.39)	0.9 (0.64)
中央値	0.7	0.8	0.7	0.7	0.8
最小, 最大	0.2, 2.0	0.2, 7.8	0.1, 2.0	0.1, 1.9	0.2, 7.1
24 週時 (μg/L)					
n	155	154	151	151	135
平均値 (SD)	0.9 (0.93)	0.9 (0.55)	0.7 (0.56)	0.5 (0.37)	0.7 (0.61)
中央値	0.7	0.7	0.6	0.5	0.5
最小, 最大	0.2, 10.5	0.2, 3.9	0.1, 5.4	0.1, 3.1	0.1, 4.1
24 週時：ベースラインからの変化率 (%)					
n	154	154	151	151	135
平均値 (SD)	20.0 (117.23)	-1.2 (31.91)	-15.1 (48.01)	-30.0 (44.34)	-26.9 (45.77)
中央値	0.0	0.0	-25.0	-40.0	-35.3
最小, 最大	-71.4, 1212.5	-58.3, 190.9	-63.6, 340.0	-80.0, 316.7	-77.8, 400.0

Data source: ARI114263 JNDA-Related Request Table 1, Table 3

ARI114264 試験における PSA 値及び 26 週時及び 52 週時におけるベースラインからの変化率を表 2.7.4.3-2 に示す。26 週時及び 52 週時のベースラインからの変化率（中央値）は、デュタステリド 0.5 mg 投与でそれぞれ-45.8%及び-46.7%であった。

表 2.7.4.3-2 前立腺特異抗原（PSA）の結果：ARI114264 試験（ITT）

	Dutasteride 0.5 mg (N=120)
ベースライン（µg/L）	
n	120
平均値（SD）	0.9 (0.38)
中央値	0.9
最小, 最大	0.2, 2.0
26 週時（µg/L）	
n	116
平均値（SD）	0.6 (0.57)
中央値	0.5
最小, 最大	0.1, 4.3
26 週時：ベースラインからの変化率（%）	
n	116
平均値（SD）	-29.2 (80.75)
中央値	-45.8
最小, 最大	-88.9, 650.0
52 週時（µg/L）	
n	111
平均値（SD）	0.6 (0.62)
中央値	0.4
最小, 最大	0.1, 6.0
52 週時：ベースラインからの変化率（%）	
n	111
平均値（SD）	-35.3 (49.52)
中央値	-46.7
最小, 最大	-77.8, 300.0

Data source: ARI114264 CSR Table 8.612, Table 8.632

ALO106377 試験では PSA 平均値（SD）は、スクリーニング時のプラセボ群で 0.78 (0.52) ng/mL、デュタステリド 0.5 mg 群で 0.72 (0.43) ng/mL であった。6 カ月時のプラセボ群で 0.75 (0.47) ng/mL、デュタステリド 0.5 mg 群で 0.48 (0.31) ng/mL であり、デュタステリド 0.5 mg 群で PSA の低下が認められたが、後観察終了時の、10 カ月時では 0.67 (0.41) ng/mL に回復した。

2.7.4.3.4. 内分泌学検査**ジヒドロテストステロン（DHT）及びテストステロン**

ARIA2004 試験での血清中 DHT 濃度、血清中テストステロン濃度及び頭皮中の DHT 及びテストステロン濃度を 2.7.2.2.2.1.1.1.～2.7.2.2.2.1.1.3.に示す。

ARI114263 試験及び ARI114264 試験での血清中 DHT 濃度を 2.7.2.2.2.1.2.1.及び 2.7.2.2.2.1.3.1.に示す。

ALO106377 試験での、3 カ月時、6 カ月時及び 10 カ月時の血清中 DHT は、デュタステリド 0.5 mg 群では各評価時点で減少し、プラセボ群では増加した。血清中 DHT のスクリーニング時からの変化率は、6 カ月時は統計学的に有意な群間差がみられたが、3 カ月時及び 10 カ月時ではみられなかった。共分散分析（ANCOVA）では、3 カ月時、6 カ月時及び 10 カ月時で、統計学的に有意な群間差が認められた（表 2.7.4.3-3）。

表 2.7.4.3-3 血清中 DHT のスクリーニング時からの変化率：
ALO106377 試験（ITT）

		Placebo (N=75)	Dutasteride 0.5 mg (N=73)	p-value
Month 3	Mean±SD	-1.90±47.58	-16.92±54.14	0.0779 ¹
	Adjusted Mean	2.39	-21.27	0.0005 ²
Month 6	Mean ±SD	22.83±45.30	-4.30±38.73	0.0002 ¹
	Adjusted Mean	27.04	-8.69	<0.0001 ²
Month 10	Mean ±SD	7.58±50.28	3.85±44.34	0.6347 ¹
	Adjusted Mean	12.04	-0.79	0.0182 ²

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 46

1. Unpaired t-test
2. ANCOVA

ALO106377 試験では、デュタステリド 0.5 mg 群での血清中テストステロンは、3 カ月時、6 カ月時及び 10 カ月時それぞれで 15.52%、4.30%及び 9.73%と増加したが、プラセボ群では 3 カ月時及び 6 カ月時で-2.05%及び-2.90%とスクリーニング時より減少し、10 カ月時には 3.35%と増加した。血清中テストステロンのスクリーニング時からの変化率は、すべての評価時点で統計学的に有意な群間差が認められた。ANCOVA 解析では、3 カ月時に統計学的に有意な群間差が認められたが、6 カ月時及び 10 カ月時ではみられなかった（表 2.7.4.3-4）。

表 2.7.4.3-4 血清中テストステロンのスクリーニング時からの変化率：
ALO106377 試験 (ITT)

		Placebo (N=75)	Dutasteride 0.5 mg (N=73)	p-value
Month 3	Mean ±SD	-5.27±28.90	18.78±28.69	<0.0001 ¹
	Adjusted Mean	-2.05	15.52	<0.0001 ²
Month 6	Mean ±SD	-6.59±31.86	8.15±30.18	0.0052 ¹
	Adjusted Mean	-2.90	4.30	0.1190 ²
Month 10	Mean±SD	0.99±27.42	12.18±26.17	0.0125 ¹
	Adjusted Mean	3.35	9.73	0.1327 ²

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 46

1. Unpaired t-test
2. ANCOVA

甲状腺刺激ホルモン、サイロキシシン及び黄体形成ホルモン

ALO106377 試験での、甲状腺刺激ホルモン及びサイロキシシンの推移を表 2.7.4.3-5 に示す。

甲状腺刺激ホルモンは、6 ヶ月時にプラセボ群及びデュタステリド 0.5 mg 群共に減少を示し、10 ヶ月時でも減少は継続した。減少の程度はデュタステリド 0.5 mg 群がプラセボ群より大きかった。

サイロキシシンは、6 ヶ月時にプラセボ群及びデュタステリド 0.5 mg 群共に減少を示し、デュタステリド 0.5 mg 群は 10 ヶ月時でも減少が継続した。しかしながら両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.4.3-5 甲状腺刺激ホルモン及びサイロキシシンの推移：ALO106377 試験 (ITT)

Endocrinology	Group	Screening Mean (SD)	Month 6 Mean (SD)	Month 10 Mean (SD)
甲状腺刺激ホルモン (µIU/mL)	Dutasteride 0.5 mg	2.40 (1.23)	1.59 (0.85)	1.73 (1.02)
	Placebo	2.15 (0.91)	1.72 (1.25)	1.84 (0.97)
サイロキシシン (µg/dL)	Dutasteride 0.5 mg	8.13 (1.48)	7.18 (1.63)	7.74 (1.28)
	Placebo	8.24 (1.53)	7.15 (1.72)	8.04 (1.76)

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 45

ARIA2004 試験での、黄体形成ホルモンは、24 週時にデュタステリド 0.5 mg 群及び 2.5 mg 群、並びにフィナステリド 5 mg 群で、1.0 IU/L（中央値）の上昇を示したが、プラセボ群、デュタステリド 0.05 mg 群及び 0.1 mg 群では上昇はみられなかった。

2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

いずれの男性型脱毛症試験でも、ベースライン時から 24 週時までに投与群全体でみられたバイタルサインの変化に有意なものはなかった。

2.7.4.4.1. バイタルサイン

ARI114263 試験では、閾値外の心拍数、拡張期血圧、又は収縮期血圧の発現頻度はいずれの投与群でも低く大きな差はみられなかった。発現頻度は、プラセボ群で 2%、デュタステリド各群及びフィナステリド 1 mg 群は 3~4%であった。ベースライン時における、閾値外のバイタルサイン値の発現頻度は、全体で 0~2%であった。

ARIA2004 試験では、心拍数、拡張期血圧、又は収縮期血圧に臨床上問題とされる変化はみられなかった。ベースライン後に閾値外を示した被験者は 6 例であった。内訳は、プラセボ及びデュタステリド 0.05 mg の各群の 1 例（いずれも心拍数>100 拍/分）及びフィナステリド 5 mg 群の 4 例（収縮期血圧>165 mmHg が 2 例、心拍数>100 拍/分が 2 例）であった。

ARI114264 試験では、心拍数、拡張期血圧、又は収縮期血圧に臨床上問題となる変化はみられなかった。ベースライン後に閾値外を示した被験者は 2 例（心拍数>100 拍/分）であった。

ALO106377 試験でも同様に、いずれの群においても、心拍数、拡張期血圧、又は収縮期血圧に臨床上問題となる変化はみられなかった。プラセボ群でみられた拡張期血圧の低下は統計学的に有意であったが、臨床上問題とはされなかった。

2.7.4.4.2. 心電図

男性型脱毛症を対象とした 4 試験では、心電図検査を試験項目として設定しなかった。

前立腺肥大症に対する申請時の国内及び海外臨床試験では、臨床的に重要な異常所見は認められていない（1.13.1.3.の 2.7.4.4.6.）。

2.7.4.4.3. 身体的所見

男性型脱毛症を対象とした 4 試験のいずれにおいても、投与終了時の理学検査においてスクリーニングからの変化がみられた被験者は少数であった。

2.7.4.4. 乳房検査所見

有害事象とされた女性化乳房の報告以外に、男性型脱毛症の全試験において女性化乳房検査を行った。

ARIA2004 試験

ARIA2004 試験の乳房検査結果を表 2.7.4.4-1 に示す。

スクリーニング時に乳房検査が正常であった被験者のうち 6 例（デュタステリド 0.05 mg 群及び 2.5 mg 群の各 1 例、デュタステリド 0.5 mg 群及びフィナステリド 5 mg 群の各 2 例）に、24 週時の検査で触知可能な乳房組織が認められた。また、スクリーニング時に乳頭圧痛がみられなかったデュタステリド 2.5 mg 群の 1 例で、投与終了時まで圧痛がみられたが、これらの変化は臨床上問題ないと判断された。

なお、ARIA2004 試験において、プラセボ群の 1 例に発現した女性化乳房が有害事象として報告されたが、投与期間中に消失したため 24 週時の乳房検査では正常であった。

表 2.7.4.4-1 乳房検査：ARIA2004 試験（ITT）

	Placebo (N=58) n/N	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64) n/N
		0.05 mg (N=65) n/N	0.1 mg (N=66) n/N	0.5 mg (N=61) n/N	2.5 mg (N=64) n/N	
スクリーニング						
触知可能な乳房組織	6/58 ^a	5/65	5/66	6/61 ^a	9/64	6/64 ^a
乳頭圧痛	0/58	0/65	0/66	0/61	0/64	1/64
24 週時（正常から異常への変動）						
触知可能な乳房組織	0/55	1/60	0/64	2/60	1/62	2/63
乳頭圧痛	0/55	0/60	0/64	0/60	1/62	0/63

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 50, Table 51

a: Clinically significant for one subject

ARI114263 試験

ARI114263 試験の乳房検査結果を表 2.7.4.4-2 に示す。

ベースライン時、触知可能な乳房組織又は乳頭圧痛がみられた被験者は各投与群で 3%以下であった。これらの所見で臨床上問題とされたものはなかった。

12 週時及び 24 週時、触知可能な乳房組織又は乳頭圧痛は、各投与群の大部分の被験者でみられなかった。臨床的に意義があると判定された検査所見は、デュタステリド 0.5 mg 群の 12 週時の触知可能な乳房組織 1 件及び、フィナステリド 1 mg 群の 24 週時の乳頭圧痛 1 件のみであった。

表 2.7.4.4-2 乳房検査 : ARI114263 試験 (ITT)

	Placebo (N=181) n/N (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n/N (%)
		0.02 mg (N=185) n/N (%)	0.1 mg (N=188) n/N (%)	0.5 mg (N=184) n/N (%)	
ベースライン					
触知可能な乳房組織	6/181 (3)	6/185 (3)	5/188 (3)	3/184 (2)	5/179 (3)
乳頭圧痛	3/181 (2)	2/185 (1)	3/188 (2)	3/184 (2)	4/179 (2)
12 週時					
触知可能な乳房組織	5/169 (3)	3/173 (2)	3/172 (2)	2/165 (1) ^a	4/160 (3)
乳頭圧痛	5/169 (3)	2/173 (1)	4/172 (2)	4/165 (2)	4/160 (3)
24 週時					
触知可能な乳房組織	1/159 (<1)	2/159 (1)	2/158 (1)	1/156 (<1)	2/144 (1)
乳頭圧痛	4/159 (3)	1/159 (<1)	3/158 (2)	4/156 (3)	4/144 (3) ^a

Data source: ARI114263 CSR Table 8.54

a: Clinically significant for one subject

ARI114263 試験の日本人部分集団では、ベースライン時に触知可能な乳房組織又は乳頭圧痛は認められず、12 週時及び 24 週時では、デュタステリド 0.1 mg 群に触知可能な乳房組織が各 1 件認められた。これらの変化は臨床上問題ないと判断された。

ARI114264 試験

ARI114264 試験では、乳房検査所見において、臨床的に重要であると判断された「乳頭圧痛」が 1 件報告されたが、有害事象としては感覚障害と報告され、乳房障害に分類される有害事象としては報告されなかった。

ALO106377 試験

ALO106377 試験では、触知可能な乳房組織又は乳頭圧痛の集計は実施されていない。

2.7.4.4.5. 性機能に関する簡易検査 (PAS SFI)**ARI114263 試験**

ARI114263 試験全被験者集団及び ARI114263 試験における日本人部分集団の PAS SFI の結果を表 2.7.4.4-3 及び表 2.7.4.4-4 に示す。

ARI114263 試験全被験者集団の PAS SFI スコアでは、プラセボ群との比較において、デュタステリド各用量群及びフィナステリド 1 mg 群でベースラインからの減少（性機能に関する問題の増大を示す）がみられた。24 週時（LOCF）のプラセボ群との比較では全実薬投与群に有意差はみられなかった。24 週時（OC）ではフィナステリド 1 mg 群（ $p=0.010$ ）及びデュタステリド 0.02 mg 群（ $p=0.014$ ）での変化には統計学的に有意差があったが、デュタステリド 0.1 mg 群（ $p=0.21$ ）及び 0.5 mg 群（ $p=0.080$ ）では有意差はみられなかった。

表 2.7.4.4-3 性機能に関する簡易検査 (PAS SFI) : ARI114263 試験 (ITT)

	Placebo (N=181)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179)
		0.02 mg (N=185)	0.1 mg (N=188)	0.5 mg (N=184)	
Baseline					
n	181	185	188	183	179
Mean (SD)	11.1 (1.96)	10.6 (2.57)	11.2 (1.88)	10.9 (2.27)	10.9 (2.19)
Change from Baseline					
Week 24 LOCF					
n	174	181	184	176	174
LSM (SE)	-0.2 (0.20)	-0.8 (0.19)	-0.6 (0.19)	-0.7 (0.20)	-0.9 (0.20)
LSM diff. from placebo (SE)	-	-0.6 (0.28)	-0.4 (0.27)	-0.4 (0.28)	-0.6 (0.28)
98.33% CI	-	(-1.2, 0.1)	(-1.0, 0.3)	(-1.1, 0.2)	(-1.3, 0.0)
p-value	-	0.041	0.19	0.11	0.024
Week 24 OC					
n	159	159	158	156	144
LSM (SE)	-0.1 (0.20)	-0.8 (0.20)	-0.4 (0.20)	-0.6 (0.20)	-0.8 (0.21)
LSM diff. from placebo (SE)	-	-0.7 (0.28)	-0.4 (0.28)	-0.5 (0.28)	-0.7 (0.29)
98.33% CI	-	(-1.4, -0.0)	(-1.0, 0.3)	(-1.2, 0.2)	(-1.4, -0.1)
p-value	-	0.014	0.21	0.080	0.010

Data source: ARI114263 CSR Table 9.9, Table 9.10, Table 9.11

LSM: least squares mean

ARI114263 試験の日本人部分集団においても PAS SFI は ARI114263 試験全被験者集団と同じ傾向を示し、プラセボ群との比較では全実薬投与群に有意差はみられなかった。

**表 2.7.4.4-4 性機能に関する簡易検査 (PAS SFI) : ARI114263 試験
(ITT、日本人部分集団)**

	Placebo (N=40)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=40)
		0.02 mg (N=40)	0.1 mg (N=40)	0.5 mg (N=40)	
Baseline					
n	40	40	40	40	40
Mean (SD)	11.6 (1.40)	11.6 (1.22)	11.3 (1.90)	11.7 (1.09)	11.5 (1.45)
Change from Baseline					
Week 24 LOCF					
n	40	40	40	39	40
LSM (SE)	-0.1 (0.27)	-0.0 (0.27)	-0.3 (0.27)	-0.4 (0.28)	-0.2 (0.27)
LSM diff from placebo (SE)	-	0.0 (0.39)	-0.2 (0.39)	-0.3 (0.39)	-0.2 (0.39)
98.33% CI	-	(-0.9, 1.0)	(-1.1, 0.7)	(-1.3, 0.6)	(-1.1, 0.8)
p-value	-	0.95	0.62	0.37	0.66
Week 24 OC					
n	38	36	37	35	35
LSM (SE)	-0.0 (0.27)	-0.1 (0.28)	-0.2 (0.28)	-0.4 (0.29)	-0.1 (0.28)
LSM diff from placebo (SE)	-	-0.1 (0.39)	-0.2 (0.39)	-0.4 (0.39)	-0.1 (0.39)
98.33% CI	-	(-1.0, 0.8)	(-1.2, 0.7)	(-1.3, 0.6)	(-1.1, 0.8)
p-value	-	0.79	0.55	0.33	0.78

Data source: ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 9.9, Table 9.10, Table 9.11
LSM: least squares mean

ARI114264 試験

ARI114264 試験における PAS SFI の結果を表 2.7.4.4-5 に示す。

ARI114264 試験のベースライン時の PAS SFI スコアは 11.6 であり、平均変化量は 26 週時で-0.7 及び 52 週時で-0.3 であった。

**表 2.7.4.4-5 性機能に関する簡易検査 (PAS SFI) : ARI114264 試験 (ITT)
(On-treatment 52 週間)**

	Dutasteride 0.5 mg (N=120)
Baseline	
n	120
Mean (SD)	11.6 (1.37)
Change from Baseline	
Week 26 LOCF	
n	120
Mean (SD)	-0.7 (2.36)
Week 52 LOCF	
n	120
Mean (SD)	-0.3 (1.90)

Data source: ARI114264 CSR Table 9.022, Table 9.032

ALO106377 試験

ALO106377 試験では、いずれの来院時においてもデュタステリド 0.5 mg 群とプラセボ群との間で PAS SFI に統計学的有意差は認められなかった。ベースライン時、大部分の被験者（81.08～87.67%）は、性的衝動、勃起又は射精のいずれかについても「問題ない」と回答し、また 12、24、36 週の各評価時点においても、同様に大部分の被験者が「問題ない」と回答した。しかし、これらについて「問題ない」と回答した被験者の割合は、ベースライン時より投与期間中（12 週及び 24 週時）の方が低かった。なお、試験終了時（40 週）にはベースラインレベルに回復した。この傾向は両群で観察された。性的衝動に「問題ない」と回答したデュタステリド 0.5 mg 群の被験者は、ベースライン時が 73 例中 63 例（86.30%）で、12 週時には 71 例中 49 例（69.01%）に減少し、24 週時には 72 例中 56 例（77.78%）、40 週時には 72 例中 62 例（86.11%）とベースラインに近い例数であった。

PAS SFI の勃起及び射精についても類似の傾向が認められた。

投与中、被験者による問題の評価は、大部分が「非常に小さな問題」、「小さな問題」又は「中くらいの問題」であった。投与中（12 週時）、性的衝動、勃起、及び射精のすべてについて「大きな問題」と回答した被験者は、プラセボ群の 1 例のみであった。デュタステリド 0.5 mg 群では、射精について「大きな問題」と回答した被験者は 1 例のみで、その回答時期は実薬投与終了から 16 週間が経過した 40 週時であった。投与期間中、デュタステリド 0.5 mg 群で、PAS SFI において「大きな問題」と回答した被験者はいなかった。

2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1. 内因性要因

ARIA2004 試験では、有害事象、ベースライン後の臨床検査値異常、及びベースライン後に閾値外を示した臨床検査値の発現に対する年齢及び人種の影響を評価する目的で部分集団解析を行った。また、ARI114264 試験では、有害事象の年齢の影響を評価する部分集団解析を行った。

ARI114263 試験では、日本人部分集団を対象として安全性及び有効性の部分集団解析を行ったが、その他の安全性の評価項目については解析しなかった。

ALO106377 試験では、安全性評価項目の部分集団別解析は行わなかった。

2.7.4.5.1.1. 年齢別

男性型脱毛症を対象とした4試験のうち、ARIA2004 試験、ARI114263 試験及びARI114264 試験において有害事象を年齢別に評価した。

ARIA2004 試験、ARI114263 試験及びARI114264 試験では、41歳以下の群又は41歳超の群（ARIA2004 試験では40歳未満の群又は40歳以上の群）における有害事象又は臨床検査値異常の発現頻度に年齢による影響は認められなかった。

日本人を対象としたARI114264 試験の52週間投与において、41歳にて層別した結果、有害事象発現頻度は41歳以下で53%（26/49例）、41歳超で54%（38/71例）と同程度であった。また、ARI114264 試験の各年齢層で5%以上発現した有害事象は、41歳以下で鼻咽頭炎が12%、勃起不全が12%、41歳超で鼻咽頭炎が17%、勃起不全が11%、リビドー減退が11%、射精障害が6%、であり、年齢別で異なる傾向は認められなかった（表 2.7.4.5-1）。

なお、海外で実施された健康成人男性を対象としたARIA1007 試験において、年齢別（20～49歳、50～69歳、≥70歳）に薬物動態および薬力学（DHT）を検討した結果からも年齢による本剤投与量の調節は必要ないと考えられた（1.13.1.3.の2.7.2.3.1.2.1.）。

以上より、男性型脱毛症患者に対しては、年齢による本剤投与量の調節は必要ないと考えられた。

表 2.7.4.5-1 年齢別有害事象（いずれかの年齢群で2例以上発現した有害事象）：
ARI114264 試験（ITT）（On-treatment 52 週間）

器官別大分類 基本語 MedDRA 17.0 / J 17.0	Dutasteride 0.5 mg	
	41 歳以下 (N=49) n (%)	41 歳超 (N=71) n (%)
有害事象発現例数	26 (53)	38 (54)
感染症および寄生虫症	13 (27)	22 (31)
鼻咽頭炎	6 (12)	12 (17)
インフルエンザ	2 (4)	3 (4)
結膜炎	2 (4)	0
歯肉炎	1 (2)	2 (3)
上気道感染	1 (2)	2 (3)
生殖系および乳房障害	7 (14)	12 (17)
勃起不全	6 (12)	8 (11)
射精障害	1 (2)	4 (6)
性機能不全	1 (2)	3 (4)
前立腺炎	0	2 (3)
精神障害	3 (6)	9 (13)
リビドー減退	2 (4)	8 (11)
抑うつ気分	0	2 (3)
神経系障害	2 (4)	3 (4)
頭痛	1 (2)	2 (3)
皮膚および皮下組織障害	2 (4)	3 (4)
発疹	0	2 (3)
臨床検査	2 (4)	2 (3)
前立腺特異性抗原増加	2 (4)	1 (1)

Data source: ARI114264 CSR Table 8.032

2.7.4.5.1.2. 人種別

ARI114263 試験の日本人部分集団、アジア人部分集団を対象とし、有害事象の解析を行った。概して、日本人部分集団でみられた有害事象の発現頻度と、アジア人部分集団及び全被験者集団でみられた有害事象の発現頻度に大きな差は認められなかった。全被験者集団での結果と同じく、日本人部分集団及びアジア人集団で最も頻度の高かった事象は鼻咽頭炎であり、次いで勃起不全であった。鼻咽頭炎は、ほとんどが治験薬との因果関係はなしと判断されたが、勃起不全の多くは治験薬との因果関係がある有害事象とされた。

ARI114263 試験における日本人部分集団、アジア人部分集団及び全被験者集団での性機能に関連した有害事象の人種別発現状況を表 2.7.4.5-2 に示す。

全被験者集団、日本人部分集団又はアジア人部分集団を対象としたとき、性機能関連の有害事象の発現頻度に、デュタステリドの用量の増加に伴う発現頻度の増加の傾向はみられなかった。また、日本人及びアジア人部分集団が特別な性機能関連の有害事象の発現リスクが高いということはないと推察された。この日本人部分集団及びアジア人部分集団の性機能関連の有害事象の傾向は日本人を対象に実施した ARI114264 試験及び他の男性型脱毛症を対象とした臨床試験の成績 (2.7.4.2.1.4.2.1.) と類似していた。

ARIA2004 試験では有害事象の人種別解析も実施した。しかし、非白人の区分に属する被験者数が非常に少なく、有害事象プロファイル、臨床検査値異常、又はバイタルサインに対する人種の影響について意味ある結論を下すことはできなかった。

表 2.7.4.5-2 性機能に関連した有害事象の人種別発現状況：ARI114263 試験（ITT）

	Placebo			Dutasteride									Finasteride 1 mg n (%)		
				0.02 mg n (%)			0.1 mg n (%)			0.5 mg n (%)					
	日本人	アジア人	合計	日本人	アジア人	合計	日本人	アジア人	合計	日本人	アジア人	合計	日本人	アジア人	合計
	N=40	N=100	N=181	N=40	N=102	N=185	N=40	N=102	N=188	N=40	N=101	N=184	N=40	N=100	N=179
有害事象発現例数	17 (43)	44 (44)	94 (52)	18 (45)	49 (48)	91 (49)	15 (38)	48 (47)	95 (51)	23 (58)	51 (50)	100 (54)	15 (38)	48 (48)	94 (53)
性機能関連の有害事象 及び乳房障害の発現例 数	2 (5.0)	7 (7.0)	12 (6.6)	2 (5.0)	12 (11.8)	21 (11.4)	5 (12.5)	17 (16.7)	24 (12.8)	4 (10.0)	10 (9.9)	19 (10.3)	3 (7.5)	14 (14.0)	24 (13.4)
リビドー減退	0	2 (2.0)	3 (1.7)	2 (5.0)	9 (8.8)	15 (8.1)	4 (10.0)	10 (9.8)	13 (6.9)	2 (5.0)	3 (3.0)	9 (4.9)	1 (2.5)	6 (6.0)	12 (6.7)
勃起不全	2 (5.0)	5 (5.0)	7 (3.9)	1 (2.5)	7 (6.9)	8 (4.3)	1 (2.5)	6 (5.9)	7 (3.7)	4 (10.0)	6 (5.9)	10 (5.4)	2 (5.0)	7 (7.0)	11 (6.1)
射精障害	0	4 (4.0)	6 (3.3)	0	1 (1.0)	4 (2.2)	1 (2.5)	6 (5.9)	9 (4.8)	2 (5.0)	6 (5.9)	6 (3.3)	0	3 (3.0)	7 (3.9)
乳房腫大	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (1.0)	1 (0.5)	0	0	1 (0.5)	0	1 (1.0)	1 (0.6)

Data source: ARI114263 CSR Table 8.1, Table 8.28, ARI114263 supplementary CSR_Japan subgroup Table 8.1, Table 8.28, Table 18.1, Table 18.28

2.7.4.5.1.3. 腎機能障害及び肝障害

腎機能障害患者に対する臨床試験は実施されていない。しかしながら、海外で実施された健康成人男性を対象とした ARIA1012 試験では、本剤 0.5 mg 反復投与時の尿中排泄率（定常状態における 24 時間の蓄尿）は 0.1%未満であったことから、本剤の主排泄経路は腎臓ではないと考えられた（1.13.1.3.の 2.7.2.3.1.2.2）。したがって、本剤を腎機能障害患者に対して投与する際には投与量を調節する必要はないと考えられた。

しかしながら、デュタステリドの代謝は広範で、定常状態における半減期は 3～5 週間であることから、肝障害患者にデュタステリドを投与する場合には注意が必要である（1.13.1.3.の 2.5.5.3.）。

2.7.4.5.1.4. 合併症（糖尿病、心疾患および高血圧等）

亜急性心筋梗塞、冠動脈バイパス術、不安定狭心症、心不整脈、臨床的に明らかなうっ血性心不全、脳血管発作、悪性腫瘍、コントロール不良の糖尿病、消化性潰瘍といった不安定な合併症を有する男性は、デュタステリドの臨床試験（男性型脱毛症及び前立腺肥大症に対する）の対象からは除外これらの合併症による影響は検討されていない。

2.7.4.5.2. 外因性要因

これらの試験では外因性要因の検討は行っていない。

2.7.4.5.3. 薬物相互作用

いずれの男性の男性型脱毛症を対象とした臨床試験においても、薬物相互作用に関連する有害事象は確認されなかった。市販後使用経験において、薬物相互作用に関する重要な情報は確認されていない。

In vitro の薬物代謝試験で、デュタステリドがヒトの主にチトクローム P450（CYP）アイソザイム CYP3A4 により代謝されることが示されている（1.13.1.3.の 2.7.2.2.1.3.）。

海外で実施された前立腺肥大症患者を対象とした ARIA2001 試験の結果を用いた母集団薬物動態解析によると、CYP3A4 阻害作用を有するカルシウム拮抗薬（ベラパミル、ジルチアゼム）との併用により、本剤のクリアランスはそれぞれ 37%、44%低下した（1.13.1.3.の 2.7.2.3.1.5）。本剤は CYP3A4 により代謝されるため、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用により血中濃度が上昇する可能性がある。しかしながら、ARI30016 試験では、前立腺肥大症患者への本剤 2.5 mg/日（推奨用量の 5 倍）の 52 週間投与時において、本剤 0.5 mg/日（推奨用量）投与時と比べて新たな安全性の問題は認められなかったことから、本剤の安全域は広く、CYP3A4 阻害薬との併用による血中濃度の変動は臨床的に問題にならないと考えられた（1.13.1.3.の 2.7.4.5.3.）。

また、デュタステリドは、in vitro でヒトの CYP アイソザイム CYP1A2、2C9 及び 2D6 活性を阻害せず（2.7.2.2.1.1.1）、ラット及びイヌを用いた in vivo 試験でも CYP アイソザイム CYP1A、CYP2B、及び CYP3A を誘導しなかった（1.13.1.3.の 2.6.4.）。

In vitro 試験において、デュタステリドが、ワルファリン、ジアゼパム、又はフェニトインの血漿蛋白結合を置換せず、またこれらの化合物によってデュタステリドが置換されないことが示された (1.13.1.3.の 2.7.2.2.1.5.)。ヒトで薬物相互作用を検討した化合物は、タムスロシン、テラゾシン、ワルファリン、ジゴキシン、及びコレスチラミンである (1.13.1.3.の 2.5.3.2.1.3.)。臨床上問題となる相互作用はみられていない。

これら以外の化合物を用いた相互作用試験は行っていないが、デュタステリドの前立腺肥大症を対象とした大規模第 III 相前立腺肥大症試験では、被験者の約 90%が併用薬を用いた。臨床試験において、コレステロール低下剤、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、 β アドレナリン作動性遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、副腎皮質ステロイド、利尿薬、非ステロイド系抗炎症薬、ホスホジエステラーゼ V 阻害剤、及びキノロン系抗生物質と、デュタステリドを併用したとき、臨床上問題となる有害な相互作用はみられなかった。

タムスロシン又はテラゾシンとデュタステリドを 2 週間併用投与した薬物相互作用試験では、薬物動態学的相互作用や薬力学的相互作用を示すエビデンスはみられなかった。

2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用

男性型脱毛症を対象とした 4 試験において、男性被験者の女性パートナーの妊娠の報告が 22 例報告されている。

ARIA2004 試験では、パートナーの妊娠報告が 5 例あった。1 例は自然流産であり（プラセボ群）、1 例は前置胎盤であった（デュタステリド 0.5 mg 群）。その他の 3 例は正常な妊娠であった。出生児の内訳は、デュタステリド 0.5 mg 群のパートナーに健康な男児が 2 例、デュタステリド 2.5 mg 群のパートナーに健康な男児 1 例及び健康な女児 1 例であった。

ARI114263 試験では、男性被験者のパートナーの妊娠報告が 13 例あり、そのうち 12 例が臨床データベースに報告された。その内訳は、パートナー妊娠 5 例がデュタステリド 0.02 mg 群、4 例がフィナステリド 1 mg 群、及び 1 例がプラセボ、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg の各群であった。残る 1 例はフィナステリド群のもので、臨床データベース固定後に報告されたため臨床データベースには収集されていない。これらの妊娠のうち 4 例（フィナステリド群 2 例、プラセボ群 1 例、デュタステリド 0.5 mg 群 1 例）の転帰については、男性被験者がいずれも同意を撤回したため不明である。残る 9 例の妊娠のうち、5 例はデュタステリド 0.02 mg 群の生児出生（健康な女児 3 例、健康な男児 1 例、性別不詳の生児 1 例）、1 例はデュタステリド 0.1 mg 群の健康生児（性別不詳）であった。フィナステリド群における妊娠の転帰は、健康女児 1 例、脊髄髄膜瘤の女児 1 例及び妊娠中のパートナー 1 例であった。

国内臨床試験である、ARI114264 試験では、治験薬投与前の男性被験者の女性パートナーの妊娠が 3 件報告されたが、治験薬投与後の妊娠報告はなかった。なお、男性被験者の女性パートナーの妊娠の詳細は 2.7.6 に記載した。

ALO106377 試験では、デュタステリド 0.5 mg 群の男性被験者の女性パートナーが妊娠し、人工中絶した報告が 1 例あった。

なお、デュタステリドが乳汁中で移行するか否かは不明である。

2.7.4.5.5. 過量投与

国内において、健康成人男性を対象にデュタステリド 20 mg（推奨用量の 40 倍）の単回投与を行った結果、重大な安全性の問題は認められなかった（745-01 試験）。前立腺肥大症患者を対象にデュタステリド 2.5 mg/日（推奨用量の 5 倍）の 52 週間投与を行った結果、デュタステリド 0.5 mg/日（推奨用量）投与時と比べて新たな安全性の問題は認められなかった（ARI30016 試験）。

海外において、健康成人男性に対しデュタステリド 40 mg/日（推奨用量の 80 倍）の 7 日間投与を行った結果、重大な安全性の問題は認められなかった（ARI10019 試験）。前立腺肥大症患者に対しデュタステリド 5 mg/日（推奨用量の 10 倍）の 6 ヶ月間投与を行った結果、デュタステリド 0.5 mg/日（推奨用量）投与時と比べて新たな安全性の問題は認められなかった（ARIA2001 試験）（1.13.1.3.の 2.7.4.5.5.）。

市販後の安全性情報では、デュタステリド過量投与に関する重要な情報は確認されていない。

以上より、デュタステリドの安全域は広いと考えられた。しかしながら、本剤に特異的な解毒薬はないため、過量投与が疑われる場合は適切な対症療法あるいは支持療法を行うべきである。

2.7.4.5.6. 薬物乱用

薬物乱用について評価する試験は実施されていないが、本剤を含む 5AR 阻害薬について、薬物乱用の可能性を示唆する根拠は得られていない。テストステロン過剰による皮膚症状（多毛及び脱毛症）を隠す目的で女性がデュタステリドや他の 5AR 阻害剤を使用する可能性がある。

2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象

男性型脱毛症を対象とした臨床試験において離脱症状又は反跳現象の報告はなかった。

市販後の安全性情報では、離脱症状に関する重要な追加情報は確認されていない。

2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転および機械操作に対する影響又は精神機能の障害への影響を評価するために特別に計画された試験はないが、本剤について自動車運転および機械操作に対する影響又は精神機能の障害への影響は知られていない。

2.7.4.6. 市販後データ

2.7.4.6.1. 海外における市販後データ

デュタステリドは、2001年11月20日に米国で前立腺肥大症治療薬として承認を取得して以来、2014年9月時点で100カ国以上で承認を取得している。また、今回承認申請の対象である男性型脱毛症治療薬としては、2009年7月に韓国のみで承認を取得している（2013年11月時点）。デュタステリドを一人当たり1日1カプセルを投与されたと仮定すると、販売量から約1,240万人・年に使用されたと推定される（2014年5月時点）。

デュタステリドの安全性プロファイルは継続的にモニターされ、新たに明らかになった安全性プロファイルは企業中核安全性情報（Company Core Safety Information：CCSI）に反映される。なお、最新のCCSIを含む企業中核データシート Version Number ■ は1.6.1.に示した。

2.7.4.6.2. 海外で報告された重篤な有害事象

男性型脱毛症の治療において、2014年5月19日までに入手した自発報告における本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の一覧を表2.7.4.6-1に示す。なお、男性型脱毛症を目的とした海外の臨床試験又は製造販売後調査からは、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象の報告はなかった。

表 2.7.4.6-1 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧

対象期間：2009年7月22日から2014年5月19日まで			
適応：男性型脱毛症			
本表は以下のデータを含む。			
- 対象期間内に海外の文献報告及び規制当局からの報告を含む自発報告（医療従事者により確認されていない消費者からの報告は除外した）から入手した、重篤な有害事象 - 本表には報告された有害事象に対し MedDRA（Version 17.0）用語の基本語（PT）を用いて分類・表記した。			

器官別大分類（SOC）	高位グループ用語（HLGT）	基本語（PT）	発現件数
胃腸障害	膵外分泌障害	慢性膵炎	1
外科および内科処置	治療的手技および補助療法 NEC	企図的薬剤誤用	1
		入院	1
筋骨格系および結合組織障害	筋障害	筋萎縮	2
妊娠、産褥および周産期の状態	流産および死産	自然流産	3
皮膚および皮下組織障害	角化および皮膚異栄養性障害	皮膚萎縮	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む）	乳癌	1

2.7.4.7. 付録

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象症例一覧

表 2.7.4.7-2 試験中止に至った有害事象症例一覧

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象症例（ARIA2004 試験）

投与群：Placebo

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名 Midas Class (PT) ¹ Verbatim Text	発現日(日目) ² 試験の段階 ³ 発現日	消失日	治験薬との 関連性	重症度	重篤度	治験薬の 処置	転帰
284 米国	2750	36	男性	白色人種	片頭痛 (複雑型片頭痛) COMPLICATED MIGRAINE	305 Post-treatment 20NOV98	21NOV98	なし	重度	重篤	変更せず	回復
					ウイルス性上気道感染 (鼻咽頭炎) COLD	83 On-treatment 12APR98	01MAY98	なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
					神経学的症状 (発作様現象) SEIZURE-LIKE SYMPTOMS	277 Post-treatment 23OCT98	23OCT98	なし	中等度	非重篤	変更せず	回復後再発
					神経学的症状 (発作様現象) SEIZURE-LIKE SYMPTOMS	300 Post-treatment 15NOV98	15NOV98	なし	中等度	非重篤	変更せず	回復
					不安 (不安) ANXIETY	305 Post-treatment 20NOV98	-	なし	中等度	非重篤	変更せず	未回復

1. MIDAS (the GSK Medical Indications, Diseases, and Surgeries)で Coding した Midas Class / Midas Preferred Term を MedDRA version.16.1 で翻訳

2. 投与開始日を 1 日目とした。

3. 被験者が有害事象を発現した時点

Data Source: ARIA2004 CSR Listing22, Listing24

Population:ITT

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象症例 (ARIA2004 試験)

投与群 : Dutasteride 0.05 mg

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名 Midas Class (PT) ¹ Verbatim Text	発現日(日目) ² 試験の段階 ³ 発現日	消失日	治験薬との 関連性	重症度	重篤度	治験薬の 処置	転帰
50540 米国	2621	34	男性	白色人種	胃腸炎 (胃腸炎) WORSENING OF ACUTE GASTROENTERITIS	307 Post-treatment 07FEB99	10FEB99	なし	重度	重篤	該当せず [*]	回復
					鼻部障害 (副鼻腔うっ血) SINUS CONGESTION	252 Post-treatment 14DEC98	21DEC98	なし	軽度	非重篤	該当せず [*]	回復
					胃腸炎 (胃腸炎) ACUTE GASTROENTERITIS	302 Post-treatment 02FEB99	07FEB99	なし	中等度	非重篤	該当せず [*]	回復後再発

1. MIDAS (the GSK Medical Indications, Diseases, and Surgeries)で Coding した Midas Class / Midas Preferred Term を MedDRA version.16.1 で翻訳
2. 投与開始日を 1 日目とした。
3. 被験者が有害事象を発現した時点
Data Source: ARIA2004 CSR Listing22, Listing24
Population:ITT

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象症例 (ARIA2004 試験)

投与群 : Dutasteride 0.1 mg

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名 Midas Class (PT) ¹ Verbatim Text	発現日(日目) ² 試験の段階 ³ 発現日	消失日	治験薬との 関連性	重症度	重篤度	治験薬の 処置	転帰
1900 米国	2911	44	男性	白色人種	尿路結石 (腎結石症) KIDNEY STONES	76 On-treatment 28JUL98	31JUL98	なし	中等度	重篤	一時中断	回復
42613 米国	2508	37	男性	白色人種	肝胆道系感染／膵感染 (感染性胆嚢炎) MILDLY INFECTED GALLBLADDER	156 On-treatment 23JUL98	25JUL98	なし	重度	重篤	変更せず	回復

1. MIDAS (the GSK Medical Indications, Diseases, and Surgeries)で Coding した Midas Class / Midas Preferred Term を MedDRA version.16.1 で翻訳
2. 投与開始日を 1 日目とした。
3. 被験者が有害事象を発現した時点
Data Source: ARIA2004 CSR Listing22, Listing24
Population:ITT

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象症例（ARIA2004 試験）

投与群：Dutasteride 2.5 mg

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名 Midas Class (PT) ¹ Verbatim Text	発現日(日目) ² 試験の段階 ³ 発現日	消失日	治験薬との 関連性	重症度	重篤度	治験薬の 処置	転帰
363 米国	2955	36	男性	白色人種	骨障害／軟骨疾患 (椎間板偏位) EXACERBATION OF HERNIATED DISK	112 On-treatment 08JUN98	31AUG98	なし	中等度	重篤	変更せず	回復
					筋骨格痛 (背部痛) BACK PAIN	70 On-treatment 27APR98	01MAY98	なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
					処置後合併症 (処置による疼痛) POST OPERATIVE PAIN	196 Post-treatment 31AUG98	-	なし	中等度	非重篤	該当せず	未回復
					筋痙縮 (筋痙縮) BACK MUSCLE SPASMS	197 Post-treatment 01SEP98	05SEP98	なし	中等度	非重篤	該当せず	回復

1. MIDAS (the GSK Medical Indications, Diseases, and Surgeries)で Coding した Midas Class / Midas Preferred Term を MedDRA version.16.1 で翻訳

2. 投与開始日を 1 日目とした。

3. 被験者が有害事象を発現した時点

Data Source: ARIA2004 CSR Listing22, Listing24

Population:ITT

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象症例 (ARIA2004 試験)

投与群 : Finasteride 5 mg

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名 Midas Class (PT) ¹ Verbatim Text	発現日(日目) ² 試験の段階 ³ 発現日	消失日	治験薬との 関連性	重症度	重篤度	治験薬の 処置	転帰
50540 米国	3046	44	男性	白色人種	末梢性虚血 (青趾症候群) BLUE TOE SYNDROME	143 On-treatment 19OCT98	11NOV98	なし	重度	重篤	変更せず	回復
					塞栓症 (脂肪塞栓症) CHOLESTEROL EMBOLISATION	143 On-treatment 19OCT98	11NOV98	なし	重度	重篤	変更せず	回復
					処置後合併症 (処置による疼痛) POST-OP SURGERY PAIN	167 On-treatment 12NOV98	22NOV98	なし	中等度	非重篤	変更せず	回復

1. MIDAS (the GSK Medical Indications, Diseases, and Surgeries)で Coding した Midas Class / Midas Preferred Term を MedDRA version.16.1 で翻訳
2. 投与開始日を 1 日目とした。
3. 被験者が有害事象を発現した時点
Data Source: ARIA2004 CSR Listing22, Listing24
Population:ITT

表2.7.4.7- 1 重篤な有害事象症例(ARI114263試験)

投与群：プラセボ群

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2] 試験の段階[3]	発現期間 (日)	治験薬との 関連性	重症度	重篤	治験薬の処置[4]	転帰[5]
082416 Chile	340	36	M	White - White/Caucasian/Eur- opean Heritage	急性扁桃炎 Acute tonsillitis	33 On-Treatment	5	No	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
					胃炎 Gastritis	80 On-Treatment	1	No	Mild	No	Dose not changed	Resolved
					頭痛 Headache	203 Post-Treatment	1	No	Moderate	No	Not applicable	Resolved
					インフルエンザ Influenza	130 On-Treatment	5	No	Mild	No	Dose not changed	Resolved
					リビドー亢進 Libido increased	20 On-Treatment	-	Yes	Mild	No	Dose not changed	Not resolved
					腎結石症 Nephrolithiasis	67 On-Treatment	2	No	Severe	Yes	Dose not changed	Resolved
					発熱 Pyrexia	20 On-Treatment	2	No	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
082772 Peru	683	42	M	American Indian or Alaskan Native	失神 Syncope	18 On-Treatment	-	Yes	Severe	Yes	Investigational product withdrawn	Not resolved

[1] MedDRA/J Ver.14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 被験者が有害事象を発現した時点
[4] Dose not changed: 変更せず, Not applicable: 該当せず, Investigational product withdrawn: 投与中止
[5] Resolved: 回復, Resolving: 軽快, Not resolved: 未回復, Resolved with seq.:回復したが後遺症あり
Data Source: ARI114263 CSR Listing 8.2, Listing 8.5 -：データなし。
Population: Intent-to-Treat

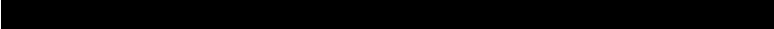


表2.7.4.7- 1 重篤な有害事象症例(ARI114263試験)

投与群：デュタステリド0.1 mg群

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2] 試験の段階[3]	発現期間 (日)	治験薬との 関連性	重症度	重篤	治験薬の処置[4]	転帰[5]
082099 Philippines	1263	33	M	Asian - South East Asian Heritage	血圧上昇 Blood pressure increased	183 Post-Treatment	3	No	Moderate	Yes	Not applicable	Resolved with seq.
					勃起不全 Erectile dysfunction	29 On-Treatment	2	No	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
					発熱 Pyrexia	1 On-Treatment	2	No	Mild	No	Dose not changed	Resolved
082879 Japan	1706	50	M	Asian - Japanese Heritage	軟骨損傷 Cartilage injury	123 On-Treatment	87	No	Moderate	Yes	Dose not changed	Resolved
					感覚鈍麻 Hypoaesthesia	137 On-Treatment	-	No	Moderate	No	Dose not changed	Resolving
					裂傷 Laceration	39 On-Treatment	25	No	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
					靱帯捻挫 Ligament sprain	12 On-Treatment	8	No	Moderate	No	Dose not changed	Resolved
					精巣痛 Testicular pain	145 On-Treatment	-	No	Mild	No	Dose not changed	Not resolved
083428 Japan	1795	43	M	Asian - Japanese Heritage	血尿 Haematuria	120 On-Treatment	1	No	Mild	No	Dose not changed	Resolved
					転移性肝癌 Hepatic cancer metastatic	128 Post-Treatment	-	No	Moderate	Yes	Investigational product withdrawn	Not resolved
					椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	144 Post-Treatment	-	No	Mild	No	Not applicable	Not resolved

[1] MedDRA/J Ver.14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 被験者が有害事象を発現した時点
[4] Dose not changed: 変更せず, Not applicable: 該当せず, Investigational product withdrawn: 投与中止
[5] Resolved: 回復, Resolving: 軽快, Not resolved: 未回復, Resolved with seq.:回復したが後遺症あり
Data Source: ARI114263 CSR Listing 8.2, Listing 8.5 ー: データなし。
Population: Intent-to-Treat

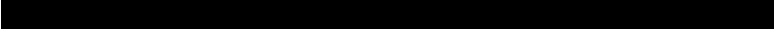


表2.7.4.7- 1 重篤な有害事象症例(ARI114263試験)

投与群：デュタステリド0.1 mg群

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2] 試験の段階[3]	発現期間 (日)	治験薬との 関連性	重症度	重篤	治験薬の処置[4]	転帰[5]
					直腸癌 Rectal cancer	53 On-Treatment	-	No	Moderate	Yes	Investigational product withdrawn	Not resolved
					性機能不全 Sexual dysfunction	15 On-Treatment	-	Yes	Mild	No	Dose not changed	Not resolved

[1] MedDRA/J Ver.14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 被験者が有害事象を発現した時点
[4] Dose not changed: 変更せず, Not applicable: 該当せず, Investigational product withdrawn: 投与中止
[5] Resolved: 回復, Resolving: 軽快, Not resolved: 未回復, Resolved with seq.:回復したが後遺症あり
Data Source: ARI114263 CSR Listing 8.2, Listing 8.5 ー: データなし。
Population: Intent-to-Treat



表2.7.4.7- 1 重篤な有害事象症例(ARI114263試験)

投与群：デュタステリド0.5 mg群

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2] 試験の段階[3]	発現期間 (日)	治験薬との 関連性	重症度	重篤	治験薬の処置[4]	転帰[5]
082416 Chile	249	36	M	White - White/Caucasian/Eur- opean Heritage	胃潰瘍 Gastric ulcer	40 On-Treatment	8	No	Severe	Yes	Investigational product withdrawn	Resolved
					寄生虫感染 Infection parasitic	40 On-Treatment	8	No	Severe	Yes	Investigational product withdrawn	Resolved
					口腔ヘルペス Oral herpes	- Pre-Treatment	-	No	Mild	No	Not applicable	Resolving
					サルモネラ症 Salmonellosis	40 On-Treatment	8	No	Severe	Yes	Investigational product withdrawn	Resolved

[1] MedDRA/J Ver.14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 被験者が有害事象を発現した時点
[4] Dose not changed: 変更せず, Not applicable: 該当せず, Investigational product withdrawn: 投与中止
[5] Resolved: 回復, Resolving: 軽快, Not resolved: 未回復, Resolved with seq.:回復したが後遺症あり
Data Source: ARI114263 CSR Listing 8.2, Listing 8.5 -：データなし。
Population: Intent-to-Treat

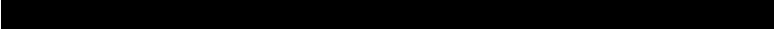


表2.7.4.7- 1 重篤な有害事象症例(ARI114263試験)

投与群：フィナステリド1 mg群

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2] 試験の段階[3]	発現期間 (日)	治験薬との 関連性	重症度	重篤	治験薬の処置[4]	転帰[5]
081786 Taiwan	873	34	M	Asian - East Asian Heritage	喉頭蓋炎 Epiglottitis	138 On-Treatment	5	No	Mild	No	Dose not changed	Resolved
					喉頭炎 Laryngitis	128 On-Treatment	7	No	Severe	Yes	Dose interrupted	Resolved
					リビドー減退 Libido decreased	51 On-Treatment	-	Yes	Mild	No	Dose not changed	Not resolved
					咽頭膿瘍 Pharyngeal abscess	128 On-Treatment	7	No	Severe	Yes	Dose interrupted	Resolved
082610 Japan	1802	42	M	Asian - Japanese Heritage	仙骨骨折 Fractured sacrum	193 Post-Treatment	-	No	Severe	Yes	Not applicable	Resolving
					下肢骨折 Lower limb fracture	193 Post-Treatment	-	No	Severe	Yes	Not applicable	Resolving

[1] MedDRA/J Ver.14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 被験者が有害事象を発現した時点
[4] Dose not changed: 変更せず, Not applicable: 該当せず, Investigational product withdrawn: 投与中止
[5] Resolved: 回復, Resolving: 軽快, Not resolved: 未回復, Resolved with seq.:回復したが後遺症あり
Data Source: ARI114263 CSR Listing 8.2, Listing 8.5 ー: データなし。
Population: Intent-to-Treat



表2.7.4.7- 1 重篤な有害事象症例(ARI114264試験)

投与群：デュタステリド0.5 mg

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2] 試験の段階[3]	発現期間 (日)	治験薬との 関連性	重症度	重篤	治験薬の処置[4]	転帰[5]
089585 Japan	126	38	M	Japanese	高血圧 Hypertension	92 On-Treatment	-	Yes	Mild	No	Dose not changed	Not resolved
					ストレス骨折 Stress fracture	161 On-Treatment	-	No	Moderate	Yes	Dose interrupted	Not resolved
089588 Japan	412	35	M	Japanese	結膜炎 Conjunctivitis	68 On-Treatment	26	No	Mild	No	Dose not changed	Resolved
					外傷後頸部症候群 Post-traumatic neck syndrome	358 On-Treatment	15	No	Mild	Yes	Dose not changed	Resolved
					潰瘍性角膜炎 Ulcerative keratitis	156 On-Treatment	6	No	Moderate	No	Dose not changed	Resolved

[1] MedDRA/J Ver.17.0 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 被験者が有害事象を発現した時点
[4] Dose not changed: 変更せず, Dose interrupted: 投与中断
[5] Not resolved: 未回復
評価期間：On-Treatment 52週間
Data Source: ARI114264 CSR Listing 8.042, Listing 8.072 ー: データなし。
Population: Intent-to-Treat
[REDACTED]

表 2.7.4.7-1 重篤な有害事象症例（ALO106377 試験）

投与群：Placebo

施設番号 国	被験者識別 コード 投与開始日 投与終了日	年齢 ¹ (歳)	性別	人種	有害事象名(PT) ²	発現日 試験の段階 ³	消失日	治験薬との 関連性	重症度	重篤度	治験薬の 処置	転帰
- 韓国	300023 03-MAR-2007 24-AUG-2007	47	男性	韓国人	甲状腺癌 Thyroid cancer	20-APR-2007 On-treatment	08-MAY-2007	なし	軽度	重篤	変更せず	回復
					頸部痛 Neck pain	00-APR-2007 On-treatment	00-UNK-2007	なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
					不眠症 Insomnia	00-MAR-2007 On-treatment	00-NAA-0000	なし	中等度	非重篤	変更せず	未回復
					心窩部不快感 Epigastric discomfort	25-SEP-2007 Post-treatment	23-OCT-2007	なし	軽度	非重篤	変更せず	回復
					腹部不快感 Abdominal discomfort	01-OCT-2007 Post-treatment	00-OCT-2007	なし	軽度	非重篤	変更せず	回復

1. 投与開始日の年齢
2. MedDRA 10.0/J.10.0
3. 被験者が有害事象を発現した時点
Data Source: ALO106377 CSR Listing_table5, Listing_table11, Listing_table14, Listing_table15
Population:ITT

表 2.7.4.7-2 試験中止に至った有害事象症例（ARIA2004 試験）

投与群：Placebo

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名 Midas Class (PT) ¹ Verbatim Text	発現日(日目) ² 試験の段階 ³ 発現日	消失日	治験薬との 関連性	重症度	重篤度	治験薬の 処置	転帰
45419 米国	2998	35	男性	白色人種	勃起不全 (器質性勃起機能不全) LOSS OF MORNING ERECTION	119 On-treatment 22SEP98	13NOV98	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
49793 米国	2881	36	男性	白色人種	過敏性腸症候群 (過敏性腸症候群) FLARE UP OF IBS	8 On-treatment 20MAR98	09APR98	あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
49918 米国	3030	28	男性	白色人種	勃起不全 (勃起不全) UNABLE TO MAINTAIN ERECTION	134 On-treatment 01SEP98	02SEP98	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復

1. MIDAS (the GSK Medical Indications, Diseases, and Surgeries)で Coding した Midas Class / Midas Preferred Term を MedDRA version.16.1 で翻訳

2. 投与開始日を 1 日目とした。

3. 被験者が有害事象を発現した時点

Data Source: ARIA2004 CSR Listing25

Population:ITT

表 2.7.4.7-2 試験中止に至った有害事象症例 (ARIA2004 試験)

投与群 : Dutasteride 0.1 mg

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名 Midas Class (PT) ¹ Verbatim Text	発現日(日目) ² 試験の段階 ³ 発現日	消失日	治験薬との 関連性	重症度	重篤度	治験薬の 処置	転帰
284 米国	2755	39	男性	白色人種	感情障害 (易刺激性) IRRITABILITY	15 On-treatment 10FEB98	07MAR98	なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
					倦怠感／疲労 (疲労) FATIGUE	20 On-treatment 15FEB98	07MAR98	なし	中等度	非重篤	投与中止	回復
49793 米国	2864	39	男性	白色人種	腹部不快感／腹痛 (腹痛) ABDOMINAL PAIN	30 On-treatment 01APR98	10APR98	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
49916 米国	2545	28	男性	白色人種	腹部不快感／消化器痛 (腹痛) ABDOMINAL CRAMPING	2 On-treatment 30JAN98	08FEB98	あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
					下痢 (下痢) DIARRHEA	2 On-treatment 30JAN98	08FEB98	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
					頭痛 (頭痛) HEADACHE	2 On-treatment 30JAN98	08FEB98	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
					リビドー減退 (リビドー減退) DECREASED LIBIDO	5 On-treatment 02FEB98	20FEB98	あり	重度	非重篤	投与中止	回復
					ざ瘡／毛包炎 (ざ瘡) FACIAL ACNE	5 On-treatment 02FEB98	20FEB98	あり	軽度	非重篤	投与中止	回復

1. MIDAS (the GSK Medical Indications, Diseases, and Surgeries)で Coding した Midas Class / Midas Preferred Term を MedDRA version.16.1 で翻訳

2. 投与開始日を 1 日目とした。

3. 被験者が有害事象を発現した時点

Data Source: ARIA2004 CSR Listing25

Population:ITT

表 2.7.4.7-2 試験中止に至った有害事象症例（ARIA2004 試験）

投与群：Dutasteride 0.1 mg

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名 Midas Class (PT) ¹ Verbatim Text	発現日(日目) ² 試験の段階 ³ 発現日	消失日	治験薬との 関連性	重症度	重篤度	治験薬の 処置	転帰
50540 米国	2598	42	男性	白色人種	頭痛 (頭痛) BITEMPORAL HEADACHES	- On-treatment --0198	29APR98	あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
50540 米国	2613	24	男性	白色人種	発疹 (発疹) RASH	3 On-treatment 30JAN98	10FEB98	あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
50540 米国	3048	43	男性	白色人種	倦怠感／疲労 (疲労) TIREDNESS	3 On-treatment 07JUN98	11JUN98	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
					記憶障害 (記憶障害) FORGETFULNESS	5 On-treatment 09JUN98	11JUN98	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
					感情障害 (気分動揺) MOODINESS	5 On-treatment 09JUN98	11JUN98	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復

1. MIDAS (the GSK Medical Indications, Diseases, and Surgeries)で Coding した Midas Class / Midas Preferred Term を MedDRA version.16.1 で翻訳

2. 投与開始日を 1 日目とした。

3. 被験者が有害事象を発現した時点

Data Source: ARIA2004 CSR Listing25

Population:ITT

表 2.7.4.7-2 試験中止に至った有害事象症例 (ARIA2004 試験)

投与群 : Dutasteride 0.5 mg

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名 Midas Class (PT) ¹ Verbatim Text	発現日(日目) ² 試験の段階 ³ 発現日	消失日	治験薬との 関連性	重症度	重篤度	治験薬の 処置	転帰
284 米国	2761	32	男性	白色人種	腹部不快感／消化器痛 (腹痛) ABD CRAMPS	7 On-treatment 19FEB98	21FEB98	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復

1. MIDAS (the GSK Medical Indications, Diseases, and Surgeries)で Coding した Midas Class / Midas Preferred Term を MedDRA version.16.1 で翻訳

2. 投与開始日を 1 日目とした。

3. 被験者が有害事象を発現した時点

Data Source: ARIA2004 CSR Listing25

Population:ITT

表2.7.4.7-2 試験中止に至った有害事象症例(ARI114263試験)

投与群：プラセボ群

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2]	発現期間 試験の段階[3]	治験薬との 関連性	重症度	重篤	治験薬の処置[4]	転帰[5]
081794 Argentina	1	45	M	White - White/Caucasian/Eur opean Heritage	勃起不全 Erectile dysfunction	16 On-Treatment	-	Yes	Not applicable	No	Investigational product withdrawn	Not resolved
081968 Thailand	1098	46	M	Asian - South East Asian Heritage	腹部膨満 Abdominal distension	15 On-Treatment	101	Yes	Severe	No	Investigational product withdrawn	Resolved
082099 Philippines	1256	49	M	Asian - South East Asian Heritage	腹痛 Abdominal pain	12 On-Treatment	4	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Resolved
					腹部硬直 Abdominal rigidity	12 On-Treatment	4	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Resolved
					呼吸困難 Dyspnoea	12 On-Treatment	6	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Resolved
					射精遅延 Ejaculation delayed	12 On-Treatment	23	Yes	Severe	No	Investigational product withdrawn	Resolved
					勃起不全 Erectile dysfunction	12 On-Treatment	23	Yes	Mild	No	Investigational product withdrawn	Resolved
					リビドー減退 Libido decreased	12 On-Treatment	23	Yes	Mild	No	Investigational product withdrawn	Resolved
082772 Peru	683	42	M	American Indian or Alaskan Native	失神 Syncope	18 On-Treatment	-	Yes	Severe	Yes	Investigational product withdrawn	Not resolved
082772 Peru	744	49	M	American Indian or Alaskan Native	蕁麻疹 Urticaria	96 On-Treatment	53	Yes	Mild	No	Investigational product withdrawn	Resolved

[1] MedDRA/J Ver.14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 被験者が有害事象を発現した時点
[4] Investigational product withdrawn: 投与中止
[5] Resolved: 回復, Resolving: 軽快, Not resolved: 未回復
Data Source: ARI114263 CSR Listing 8.6 –: データなし。
Population: Intent-to-Treat

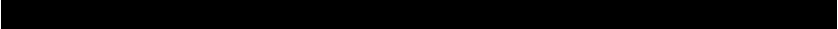


表2.7.4.7-2 試験中止に至った有害事象症例(ARI114263試験)

投与群：デュタステリド0.1 mg群

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2] 試験の段階[3]	発現期間 (日)	治験薬との 関連性	重症度	重篤	治験薬の処置[4]	転帰[5]
081777 Peru	702	31	M	American Indian or Alaskan Native	高血圧 Hypertension	69 On-Treatment	-	No	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Not resolved
081777 Peru	705	50	M	American Indian or Alaskan Native	高血圧 Hypertension	57 On-Treatment	8	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Resolved
081783 Taiwan	891	48	M	Asian - East Asian Heritage	勃起不全 Erectile dysfunction	32 On-Treatment	-	Yes	Severe	No	Investigational product withdrawn	Resolving
					リビド消失 Loss of libido	32 On-Treatment	-	Yes	Severe	No	Investigational product withdrawn	Resolving
081968 Thailand	1097	45	M	Asian - South East Asian Heritage	リビドー減退 Libido decreased	53 On-Treatment	-	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Resolving
082100 Philippines	818	45	M	Asian - South East Asian Heritage	下肢骨折 Lower limb fracture	197 On-Treatment	70	No	Severe	No	Investigational product withdrawn	Resolved
082416 Chile	297	44	M	White - White/Caucasian/Eur opean Heritage	うつ病 Depression	83 On-Treatment	-	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Not resolved
082500 Chile	279	39	M	White - White/Caucasian/Eur opean Heritage	リビドー減退 Libido decreased	14 On-Treatment	8	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Resolved
083428 Japan	1795	43	M	Asian - Japanese Heritage	転移性肝癌 Hepatic cancer metastatic	128 Post-Treatment	-	No	Moderate	Yes	Investigational product withdrawn	Not resolved
					直腸癌 Rectal cancer	53 On-Treatment	-	No	Moderate	Yes	Investigational product withdrawn	Not resolved

[1] MedDRA/J Ver.14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 被験者が有害事象を発現した時点
[4] Investigational product withdrawn: 投与中止
[5] Resolved: 回復, Resolving: 軽快, Not resolved: 未回復
Data Source: ARI114263 CSR Listing 8.6 –: データなし。
Population: Intent-to-Treat

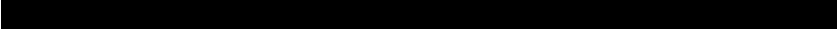


表2.7.4.7-2 試験中止に至った有害事象症例(ARI114263試験)

投与群：デュタステリド0.5 mg群

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2] 試験の段階[3]	発現期間 (日)	治験薬との 関連性	重症度	重篤	治験薬の処置[4]	転帰[5]
081777 Peru	700	39	M	American Indian or Alaskan Native	頻脈 Tachycardia	81 On-Treatment	1	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Resolved
082416 Chile	249	36	M	White - White/Caucasian/Eur opean Heritage	胃潰瘍 Gastric ulcer	40 On-Treatment	8	No	Severe	Yes	Investigational product withdrawn	Resolved
					寄生虫感染 Infection parasitic	40 On-Treatment	8	No	Severe	Yes	Investigational product withdrawn	Resolved
					サルモネラ症 Salmonellosis	40 On-Treatment	8	No	Severe	Yes	Investigational product withdrawn	Resolved
083428 Japan	1779	31	M	Asian - Japanese Heritage	アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	41 On-Treatment	152	No	Not applicable	No	Investigational product withdrawn	Resolved
083428 Japan	1823	41	M	Asian - Japanese Heritage	脂漏性皮膚炎 Seborrheic dermatitis	71 On-Treatment	-	No	Mild	No	Investigational product withdrawn	Not resolved

[1] MedDRA/J Ver.14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 被験者が有害事象を発現した時点
[4] Investigational product withdrawn: 投与中止
[5] Resolved: 回復, Resolving: 軽快, Not resolved: 未回復
Data Source: ARI114263 CSR Listing 8.6 –: データなし。
Population: Intent-to-Treat

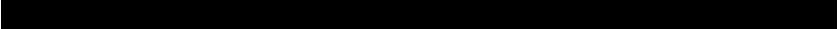


表2.7.4.7-2 試験中止に至った有害事象症例(ARI114263試験)

投与群：フィナステリド1 mg群

施設番号 国	被験者識別 コード	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象名(PT)[1]	発現日(日目)[2] 試験の段階[3]	発現期間 (日)	治験薬との 関連性	重症度	重篤	治験薬の処置[4]	転帰[5]
081777 Peru	673	46	M	American Indian or Alaskan Native	射精障害 Ejaculation disorder	133 On-Treatment	8	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Resolved
					勃起不全 Erectile dysfunction	133 On-Treatment	8	Yes	Moderate	No	Investigational product withdrawn	Resolved
082500 Chile	272	41	M	White - White/Caucasian/Eur opean Heritage	腹部膨満 Abdominal distension	- Post-Treatment	-	No	Mild	No	Investigational product withdrawn	Resolving
082772 Peru	680	49	M	American Indian or Alaskan Native	アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	95 On-Treatment	2	Yes	Mild	No	Investigational product withdrawn	Resolved
082879 Japan	1715	47	M	Asian - Japanese Heritage	勃起不全 Erectile dysfunction	56 On-Treatment	21	Yes	Mild	No	Investigational product withdrawn	Resolved

[1] MedDRA/J Ver.14.1 [2] 投与開始日を1日目とした。 [3] 被験者が有害事象を発現した時点
[4] Investigational product withdrawn: 投与中止
[5] Resolved: 回復, Resolving: 軽快, Not resolved: 未回復
Data Source: ARI114263 CSR Listing 8.6 ー: データなし。
Population: Intent-to-Treat

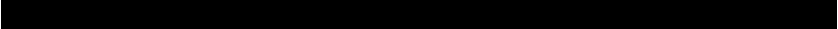


表 2.7.4.7-2 試験中止に至った有害事象症例（ALO106377 試験）

投与群：Placebo

施設番号 国	被験者識別 コード 投与開始日 投与終了日	年齢 ¹ (歳)	性別	人種	有害事象名(PT) ²	発現日 試験の段階 ³	消失日	治験薬との 関連性	重症度	重篤度	治験薬の 処置	転帰
- 韓国	200053 16-MAR-2007 25-MAY-2007	32	男性	韓国人	肝炎 Hepatitis	11-Jun-07 Post-treatment	13-JUL-2007	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
					発熱 Pyrexia	25-MAY-2007 On-treatment	13-JUL-2007	あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
					悪心 Nausea	25-MAY-2007 On-treatment	13-JUL-2007	あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
					倦怠感 Malaise	25-May-07 On-treatment	13-JUL-2007	あり	軽度	非重篤	投与中止	回復

1. 投与開始日の年齢
2. MedDRA 10.0/J.10.0
3. 被験者が有害事象を発現した時点
Data Source: ALO106377 CSR Listing_table2, Listing_table5, Listing_table11, Listing_table14
Population:ITT

表 2.7.4.7-2 試験中止に至った有害事象症例 (ALO106377 試験)

投与群 : Dutasteride 0.5 mg

施設番号 国	被験者識別 コード 投与開始日 投与終了日	年齢 ¹ (歳)	性別	人種	有害事象名(PT) ²	発現日 試験の段階 ³	消失日	治験薬との 関連性	重症度	重篤度	治験薬の 処置	転帰
- 韓国	200005 27-JAN-2007 05-MAR-2007	46	男性	韓国人	体重減少 Weight decreased	05-MAR-2007 On-treatment	12-MAR-2007	あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
					疲労 Fatigue	05-MAR-2007 On-treatment	12-MAR-2007	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
					眼刺激 Eye irritation	05-MAR-2007 On-treatment	12-MAR-2007	あり	中等度	非重篤	投与中止	回復

1. 投与開始日の年齢

2. MedDRA 10.0/J.10.0

3. 被験者が有害事象を発現した時点

Data Source: ALO106377 CSR Listing_table2, Listing_table5, Listing_table11, Listing_table14

Population:ITT

2.7.5. 参考文献

Andriole GL, Bostwick DG, Gomella LG, et al. Modeling and analysis of Gleason score 8-10 prostate cancers in the REDUCE study. *Urology*. 2014;84(2):393-9

Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2001;28(5):481-504

Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the gaba(a) receptor. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6:565-75

Duskova M, Hill M, Hanus M, et al. Finasteride treatment and neuroactive steroid formation. *Prague medical report*. 2009;110(3):222-30

Huang CY, Chiu KM, Chung SD, et al. Increased risk of depressive disorder following the diagnosis of benign prostatic enlargement: One-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2011;135:395-9

Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J*. 1975;68(11):1359-65

O'leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, et al. A Brief Male Sexual Function Inventory for Urology. *Urology*. 1995;46(5):697-706

Paba S, Frau R, Godar SC, et al. Steroid 5 α -Reductase as a Novel Therapeutic Target for Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(2):151-67

Saunders BP, Masaki T, Sawada T, et al. A peroperative comparison of Western and Oriental colonic anatomy and mesenteric attachments. *Int J Colorectal Dis*. 1995;10(4):216-21

プロペシア錠 1mg, 同 0.2 mg 公開申請概要. (フィナステリド) 「ト. 臨床試験」項. 平成 17 年 10 月. 2005.

2.7.6. 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験番号 (報告書番号)	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	投与方法 (被験薬、投与方法、 投与経路、投与期間)	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
ARI117342 (2013N186440_00)	生物学的 同等性	非盲検、 ランダム化、 2期クロスオーバー	健康男性被験者	デュタステリド 0.1, 0.5 mg ; デュタステリド 0.5 mg×1 及び 0.1 mg×5 経口 ; 単回投与	36/33 例	完了 完全な報告書 [5.3.1.2]
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						
ARIA2004 (GM2000/00244/00) (2014N202269_00)	有効性 安全性	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者	Dutasteride 0.05, 0.1, 0.5, 2.5 mg、 Finasteride 5 mg 又は Placebo ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (24 週間) 投与	Dutasteride 0.05 mg 群 : 65/54 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 66/56 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 61/56 例 Dutasteride 2.5 mg 群 : 64/61 例 Finasteride 5 mg 群 : 64/62 例 Placebo 群 : 58/50 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
ARI114263 (2012N132877_01) (2013N181900_01)	有効性 安全性	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 実薬対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.02, 0.1, 0.5 mg、 Finasteride 1 mg 又は Placebo ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (24 週間) 投与	< 全被験者集団 > Dutasteride 0.02 mg 群 : 185/160 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 188/159 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 184/157 例 Finasteride 1 mg 群 : 179/144 例 Placebo 群 : 181/160 例 < 日本人部分集団 > Dutasteride 0.02 mg 群 : 40/37 例 Dutasteride 0.1 mg 群 : 40/37 例 Dutasteride 0.5 mg 群 : 40/35 例 Finasteride 1 mg 群 : 40/35 例 Placebo 群 : 40/38 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]
ALO106377 (2010N105509_00)	有効性 安全性	ランダム化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.5 mg 又は Placebo ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 6 ヶ月間 (25 週間) 投与	Dutasteride 0.5 mg 群 : 76/70 例 Placebo 群 : 77/73 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.1]

試験番号 (報告書番号)	試験の目的	試験デザイン	健康被験者又は 患者の診断名	投与方法 (被験薬、投与方法、 投与経路、投与期間)	被験者数 登録／完了	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
ARI114264 (2014N197780_00) (2014N223111_00)	安全性 有効性	非盲検	男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く)	Dutasteride 0.5 mg ; 1 日 1 回 ; 経口 ; 52 週間投与	Dutasteride 0.5 mg : 120/110 例	完了 完全な報告書 [5.3.5.2]

ARI117342 試験

ARI117342 試験

1. 治験の標題

An Evaluation of the Bioequivalence of five 0.1 mg GI198745/dutasteride Soft Gelatin Capsules Compared to one 0.5 mg GI198745/dutasteride Gelatin Capsules in Healthy Male Volunteers

2. 報告書番号

2013N186440_00

3. 治験責任医師及び実施医療機関

Dr

[REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], Australia.

4. 公表文献

本報告書の作成時点においてなし。

5. 治験期間

2013 年 9 月 23 日（最初の被験者の組入れ日）～2014 年 1 月 9 日（最後の被験者の観察終了日）

6. 開発のフェーズ

第 I 相

7. 目的

主要目的

- 健康成人男性に GI198745（デュタステリド）0.1 mg カプセル剤 5 カプセルとデュタステリド 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルを空腹時に単回経口投与した時の生物学的同等性を評価する。

副次目的

- 健康成人男性にデュタステリド 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルとデュタステリド 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルを空腹時に単回経口投与した時の薬物動態（PK）を評価する。
- 健康成人男性にデュタステリドを空腹時に単回経口投与した時の安全性及び忍容性を評価する。

8. 試験方法

主要評価項目

- 血清中デュタステリドの PK パラメータ [最高血清中濃度 (C_{max}) 及び投与後 0 時間から最終測定時点までの血清中濃度－時間曲線下面積 (AUC(0-t)) を含む]

副次評価項目

- 薬物動態：可能な場合、最高血清中濃度到達時間 (T_{max})、外挿で得られた AUC の AUC(0-inf)に対する百分率 (%AUC_{ex})
- 安全性及び忍容性：バイタルサイン（血圧及び心拍数）、ECG、有害事象（AE）、臨床検査

試験デザイン及びスケジュール

本試験は非盲検、無作為化、単回投与、2 期クロスオーバー試験である。被験者は最初の試験薬投与期第 1 日の 30 日前以内にスクリーニング検査を実施した。被験者は試験薬投与前日（第-1 日）から試験実施施設に入院し、ベースライン時の臨床検査データを収集し、試験薬投与前にベースライン時の結果を入手した。被験者は第-1 日の夕方に来院した。第 1 期の被験者にはデュタステリド 0.5 mg カプセル剤 1 カプセル（投与順 1）又はデュタステリド 0.1 mg カプセル剤 5 カプセル（投与順 2）のいずれかを第 1 日の朝に経口投与した。また、被験者は試験薬投与後約 4 時間まで仰臥位を保つこととした。被験者は投与後 24 時間（第 2 日）の全ての検査（PK 用採血を含む）が完了するまで施設に入院し、その後の PK 用採血（投与後 36、48 及び 72 時間）のために来院した。

血清中デュタステリドの消失を考慮し、第 1 及び第 2 期の間には 28 日間以上の休薬期間を設けた。休薬期間は第 1 期の試験薬投与日（第 1 日）から第 2 期の投与日（第 1 日）の間とした。第 2 期では、被験者は第-1 日の夕方に来院し、第 1 期と同様のスケジュールでデュタステリドの単回経口投与及び PK 用採血を受けた。第 2 期の完了時又は早期の中止時には、被験者は事後観察検査のために第 10～14 日に来院した。さらに、第 2 の事後観察検査として、第 50～54 日には電話連絡を実施した。

被験者は 2 つの投与順（A-B 又は B-A）のいずれかに割り付けられた。

- A = デュタステリド 0.5 mg カプセル剤×1 カプセル
- B = デュタステリド 0.1 mg カプセル剤×5 カプセル

9. 診断及び主要な組入れ基準

下記の条件を満たす健康男性を組み入れた。

- 年齢：18～65 歳、体重：50 kg 以上、BMI (body mass index)：19～32 kg/m²
- 妊娠可能なパートナーがいる男性の場合は、治験薬の初回投与から最終投与後 50 日までコンドームを使用することに同意した者
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ、ビリルビンが基準値上限 (ULN) の 2 倍以下 (間接ビリルビンが ULN の 1.5 倍を超えている場合は、直接ビリルビンがビリルビンの 35%未満である場合は組み入れ可能とした)。
- QTcF が 450 msec 未満の者 (単回の QTc 又は短時間内に ECG 検査を 3 回実施した QTc の平均値に基づいて QTcF を算出)

10. 治療及び投与

投与方法	治験薬	用量/剤型/投与経路	投与回数/期間	製造番号 (ロット番号)
A	デュタステリド	0.5 mg/単カプセル/経口	単回投与	GlaxoSmithKline (E09622)
B	デュタステリド	0.1 mg/単カプセル/経口	単回投与	GlaxoSmithKline (E09616)

11. 統計手法

被験者数

被験者約 28 例が第 1 及び第 2 期の治験薬投与、並びに重要な検査を完了できるよう、36 例を組み込むこととした。

解析対象集団

All Subjects Population：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者と定義した。

PK Population：All Subjects population の被験者のうち、少なくとも 1 回の PK 用検体の採取を受け、薬物濃度を測定された被験者と定義した。

解析手法

本試験はデュタステリド 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルに対するデュタステリド 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルの生物学的同等性を検証するために計画した。血清中デュタステリド濃度データを WinNonlin (version 6.3) を用いてノンコンパートメント法で解析し、PK パラメータを算出した。算出する PK パラメータは AUC(0-t)、Cmax 及び Tmax とした (可能な場合)。

ノンコンパートメント法によるパラメータの算出は実測の採血時点に基づいて実施した。デュタステリドの AUC(0-t)及び Cmax を自然対数変換後に混合効果モデル (固定効果項：投与順、投与期及び投与方法) でそれぞれ解析した。被験者内の投与順は変量効果として扱った。投与方法 B と A の差 (B-A) の点推定値とその 90%信頼区間を算出した。その後、差の点推定値と 90%信頼区間を逆変換し、比 (B:A) のパラメータを算出した。なお、予定の解析計画からの変更はなかった。

12. 治験対象集団の結果

人口統計学的特性

計 36 例が割り付けられ、33 例が全ての検査を完了し、3 例が第 1 期の後に中止した。中止例のうち 1 例は AE（上気道咳症候群）のため試験を中止した。

安全性及び PK の解析には 36 例のデータを用いた。

被験者数	計
予定された被験者数: N	36
割り付けられた被験者数: N	36
All subjects population の被験者数: n (%)	36 (100)
PK population の被験者数: n (%)	36 (100)
試験を完了した被験者数: n (%)	33 (92)
中止した被験者数（理由を問わない）: n (%)	3 (8)
重篤な AE による中止: n (%)	0
AE による中止: n (%)	1 (3)
中止理由: n (%)	
事後検査の追跡不能	1 (3)
AE	1 (3)
治験実施計画書からの逸脱	0
その他（同意の撤回）	1 (3)

人口統計学的特性	計 (n = 36)
年齢（歳）： 平均値（標準偏差）	29.5 (8.47)
性別: n (%)	
女性	0
男性	36 (100)
BMI (kg/m ²): 平均値（標準偏差）	24.37 (2.33)
身長 (cm): 平均値（標準偏差）	176.0 (6.86)
体重 (kg): 平均値（標準偏差）	75.56 (8.97)
民族: n (%)	
ヒスパニック系又はラテン系	0
非ヒスパニック系又は非ラテン系	36 (100)
人種: n (%)	
アジア人-中央／南アジア系統	1 (3)
アジア人-東アジア系統	3 (8)
アジア人-日本人	3 (8)
アジア人-東南アジア系統	3 (8)
アジア人-混血アジア系統	1 (3)
白人-白人/白色人種/欧州系統	23 (64)
白人-混血	1 (3)
混血	1 (3)

13. 薬物動態の結果

血清中デュタステリドの PK パラメータを次表に示す。

デュタステリド	N	n	AUC(0-t) (hr*pg/mL)	Cmax (pg/mL)	Tmax (hr)
0.5 mg カプセル剤 1 カプセル (投与法 A)	33	33	52316.9 (20525.60)	3288.5 (1160.89)	1.500 (0.75-6.00)
0.1 mg カプセル剤 5 カプセル (投与法 B)	36	36	53022.4 (21282.42)	2891.9 (735.57)	1.500 (0.78-6.00)

平均値 (標準偏差)、Tmax : 中央値 (範囲)

PK パラメータ (AUC(0-t)及び Cmax) の解析結果を次表に示す。

	幾何最小二乗平均		幾何最小二乗 平均の比*	比の 90% 信頼区間
	0.5 mg カプセル剤 1 カプセル (投与法 A)	0.1 mg カプセル剤 5 カプセル (投与法 B)		
AUC(0-t) (hr*pg/mL)	48048.28	48507.47	1.01	(0.97, 1.05)
Cmax (pg/mL)	3066.88	2803.99	0.91	(0.84, 1.00)

*比 (B:A) = (0.1 mg カプセル剤 5 カプセル投与時のパラメータ) / (0.5 mg カプセル剤 1 カプセル投与時のパラメータ)

デュタステリドの 0.5 mg カプセル剤 1 カプセル及び 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルをそれぞれ空腹時単回経口投与した時の血清中デュタステリドの AUC(0-t)及び Cmax の比、及びその 90%信頼区間はそれぞれ 1.01 (0.97, 1.05) 及び 0.91 (0.84, 1.00) であった。AUC(0-t)及び Cmax の比の 90%信頼区間はいずれも 0.8~1.25 の範囲内であった。

14. 安全性の結果

安全性の結果を次表に示す。

AE	計 (N=36)
	n (%)
全 AE 発現例数	21 (58)
治験薬と関連のある全 AE	8 (22)
頭痛	5 (14)
悪心	2 (6)
腹部不快感	1 (3)
頻度の高い AE (5%以上、治験薬との関連を問わない)	
頭痛	10 (28)
接触性皮膚炎	3 (8)
悪心	2 (6)
血腫	2 (6)

MedDRA ver17.0 で翻訳

- 1 例が上気道咳症候群を発現し、試験を中止した。医師により、本 AE は治験薬投与と関連なしと判断された。
- 本試験で重篤な AE 及び死亡例は報告されなかった。
- 臨床検査、バイタルサイン及び ECG 検査で臨床的意義のある所見は認められなかった。
- 被験者の女性パートナーで妊娠例は報告されなかった。

15. 結論

- デュタステリド 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルをそれぞれ空腹時に単回経口投与した時のデュタステリドの AUC(0-t)及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の基準範囲 (0.8~1.25) 内であった。
- デュタステリド 0.5 mg カプセル剤 1 カプセルと 0.1 mg カプセル剤 5 カプセルを投与した時の忍容性はいずれも概ね良好であった。
- 本試験で重篤な AE は報告されなかった。1 例が上気道咳症候群を発現し、試験を中止した。医師により、本 AE は治験薬投与と関連なしと判断された。
- 治験薬投与と関連のある AE で最も頻度の高い AE は頭痛であった。頭痛の発現率はデュタステリド 0.5 mg カプセル剤 1 カプセル投与群で 15%、0.1 mg カプセル剤 5 カプセル投与群で 0%であり、0.5 mg カプセル剤 1 カプセル投与群の発現頻度は高かった。

16. 報告書の日付

■年 ■月 ■日

ARIA2004試験

ARIA2004 試験

1. 治験の標題

A Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Clinical Evaluation of GI198745 and Finasteride in Subjects with Male Pattern Baldness

2. 報告書番号

GM2000/00244/00

2014N202269_00（補遺）

3. 治験責任医師

多施設共同試験

本試験の総括報告書（GM2000/00244/00）作成後、本試験に参加した治験責任医師 1 名が米国食品医薬品局（FDA）の Debarment List に掲載された。当該医師（Investigator number : 49919）の施設に組み入れられた被験者 38 例を除外して再解析した結果、有効性及び安全性共に結論への影響は認められなかった（総括報告書補遺 2014N202269_00）。本 2.7.6 で提示する試験成績は、当該被験者 38 例を除外した集団における再解析の結果を用いて示す。

4. 実施医療機関

計 21 医療機関（米国）

5. 公表文献

Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, et al. The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. J Am Acad Dermatol. 2006;55:1014-23.

6. 治験期間

1997 年 12 月 8 日～2000 年 2 月 3 日

7. 開発のフェーズ

第 II 相

8. 目的

主要目的：

- デュタステリド及びフィナステリド（5 mg）の反復投与時の用量反応性（発毛数、発毛の写真評価等）をプラセボを対照に検討した。

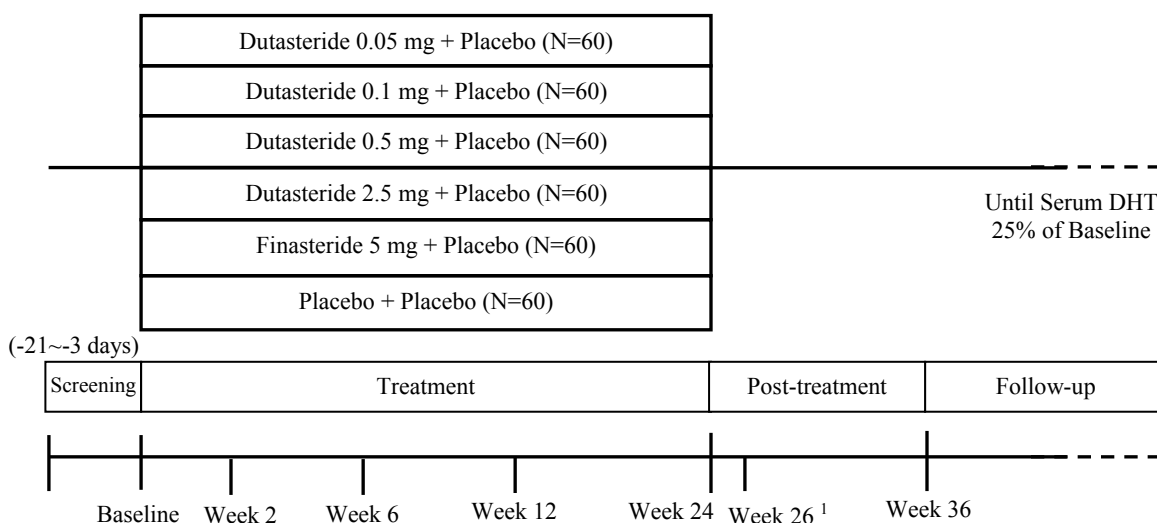
- デュタステリド及びフィナステリドの反復投与時の安全性及び忍容性をプラセボを対照に検討した。

副次目的：

- デュタステリドの反復投与時の薬物動態及び薬力学の特性を検討した。
- 関連遺伝子マーカーと治療効果及び特定有害事象の発現頻度との関係を検討した。
- Alopecia Impact Profile (AIP) の心理測定学的特性を検討した。

9. 治験方法

本試験は、男性型脱毛症患者を対象としてデュタステリド及びフィナステリドの臨床評価を行う二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、用量設定試験であった。被験者をデュタステリド4用量（0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg）、フィナステリド（5 mg）又はプラセボのいずれかの群にランダム化し、1日1回、6ヵ月間（24週間）経口投与した。6投与群で並行群間比較試験として実施した。



1. Visit for Suture Removal

図 1 治験デザイン

10. 診断及び主要な組入れ基準

10.1. 選択基準

以下の基準による男性型脱毛症の徴候を示す場合のみ、本試験の組入れ対象とした。

- Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V の男性型脱毛症の診断が下された患者
- 過去 2 年以内に進行性の脱毛又は脱毛部位の大きさの進行があった患者

更に、以下の条件をすべて満たす場合のみ、本試験の組入れ対象とした。

- 21～45 歳の男性
- 英語の会話・読み書き能力がある患者

- 本試験への参加に文書で同意した患者

10.2. 除外基準

治験薬の有効性評価にとって交絡をもたらしやすい治療／病歴がある者を組み入れないため、以下のいずれかの条件に該当する場合は本試験の組入れ対象としないこととした。

下記の薬剤の使用歴がある患者

- フィナステリド、その他の 5 α 還元酵素（5AR）阻害薬
- カリウムチャネル開口薬
- 発毛改善又は脱毛軽減の効果を主張している、その目的で処方された、又はそれを適応症としている医療用又は一般用製品あるいは内科療法
- β 遮断薬
- レチノイド
- 抗アンドロゲン作用を有する薬剤
- 多毛症をもたらす可能性がある薬剤
- 蛋白同化ステロイド薬
- 経口グルココルチコイド
- リチウム
- ワルファリン、その他の抗凝固薬
- 頭皮への外用薬を過去 2 週間に同時使用又は定期的に使用していた患者
- 細胞傷害性薬の使用歴がある患者
- 頭皮の瘢痕、その他の頭皮又は頭髮の疾患等（毛幹の疾患を含む）がある患者
- 活動性の甲状腺疾患を有する患者（甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症で治療を受けている患者を含む）
- 本試験のスクリーニング期開始前 30 日以内及び本試験の期間中に治験薬又は市販薬の臨床試験に参加した患者
- 脱毛していない部分の毛髪の長さが 0.5 インチ未満の患者

以下のいずれかの条件に該当する場合も、安全上の理由で本試験の組入れ対象としないこととした。

- ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍を超える、あるいは総ビリルビン値が 2.0 mg/dL を超える患者
- 血清クレアチニン値が 1.8 mg/dL を超える患者
- 不安定で重篤な合併症を有する患者
- 悪性腫瘍歴がある患者。ただし皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌は除く
- 晩発性皮膚ポルフィリン症の患者
- 5AR 阻害薬又は治験薬と化学構造が似ている薬剤に対する過敏症がある患者
- 試験期間中及び治験薬投与中止後でも血清ジヒドロテストステロン（DHT）濃度がベースライン値の 25%以内に返るまでの間、妊娠を希望又は妊娠する可能性がある女性との

あらゆる性交でコンドームを使用する意思がない患者。5AR 阻害薬はテストステロンが DHT に変換されるのを阻害する作用があるが、DHT は男性胎児の外性器発育に重要な役割を果たすので、治療濃度の 5AR 阻害薬に曝露された女性から生まれた男児に外性器異常が認められることがある。

- 過去 12 ヶ月以内又は現時点での薬物又はアルコール乱用が認められる患者
- 同意能力を損なう可能性がある疾患（精神疾患を含む）の既往歴又は現病歴がある患者
- 試験の結果に問題をもたらす、又は患者にさらなる危険性をもたらすことになると治験責任医師が判断する疾患等の既往歴又は現病歴がある患者

治験薬の効果が低減する可能性があるため、以下の条件に該当する場合も、本試験の組入れ対象としないこととした。

- 血清中テストステロン<250 ng/dL 又は黄体形成ホルモン（LH）>10 mIU/mL の性腺機能低下症を有する患者。

11. 治療及び投与

被験者をデュタステリド（0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg）、フィナステリド（5 mg）又はプラセボのいずれかにランダム化し、いずれも 6 ヶ月間（24 週間）経口投与した（表 1）。デュタステリドはソフトゼラチンカプセルを投与し、フィナステリドは市販の 5 mg 錠（ProscarTM）をハードカプセルに入れて投与した。デュタステリドとフィナステリドに対応するプラセボをそれぞれ用意した。各被験者は 6 ヶ月間（24 週間）の投与期中に、2 カプセルを 1 日 1 回服用した。

表 1 治験薬（用量、Batch 番号）

投与群	Placebo	Dutasteride				Finasteride 5 mg
		0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg	
治験薬 (1 日当たり)	1 X placebo a & 1 X placebo b	1 X 0.05 mg active & 1 X placebo b	1 X 0.1 mg active & 1 X placebo b	1 X 0.5 mg active & 1 X placebo b	1 X 2.5 mg active & 1 X placebo b	1 X 5 mg finasteride & 1 X placebo a
Batch 番号	a) E900328 b) A97B49	E900482	E900495	E900330	E900331	A98B4
使用期限	a) 31/01/00 b) 30/04/02	31/01/00	31/01/00	31/07/99	31/07/99	31/08/99

placebo a = dutasteride matched placebo

placebo b = finasteride matched placebo

12. 評価基準

12.1. 有効性

主要評価項目

- 0.79 平方インチ内の毛髪数（頭頂部、マクロ撮影写真を使用）

副次的評価項目

- 0.15 平方インチ内の毛髪数（頭頂部、マクロ撮影写真を使用）

- ベースラインからの改善度（頭頂部及び前頭部）の専門家委員会による評価（全体写真を使用）
- ベースラインからの改善度（頭頂部及び前頭部）の各治験責任医師による評価及び被験者自身による評価
- Norwood-Hamilton 分類による男性型脱毛症の評価

12.1.1. 有効性の評価

主要評価項目

有効性の主要評価項目は、マクロ撮影写真から測定された毛髪数に基づく発毛とした。事前に特定した頭皮面積内の毛髪数の変化を客観的な発毛の評価とした。頭頂脱毛部の前縁部に印を付け、試験期間を通じて確実に同一部位の毛髪数を勘定できるようにした。この印を中心とした直径 1.35 インチの部分に焦点を当ててマクロ撮影した。印を中心とした直径 1 インチの円（面積 0.79 平方インチ）内の毛髪数を測定した。毛髪数はベースライン時、12 週時、24 週時及び 36 週時に測定した。マクロ撮影装置の設計及び毛髪数の測定は Canfield Scientific Inc.にて実施された。

副次的評価項目

- 毛髪数の探索的評価
探索的評価項目として、Canfield Scientific Inc.は 0.79 平方インチ対象部の評価に用いたマクロ撮影写真と同一の写真で、直径 0.44 インチの円（面積 0.15 平方インチ）内の毛髪数も評価した。
- 専門家委員会による改善の評価
3 名の皮膚科専門医で構成する専門家委員会が、頭皮の頭頂部及び前頭部の全体写真に基づき、ベースラインからの改善を評価した。この専門家委員会の評価では、トレーニングを受けた皮膚科専門医が写真を用い、発毛について主観的に評価した。

頭頂部及び前頭部の全体写真による発毛の評価は、12 週時、24 週時及び 36 週時で実施した。皮膚科専門医はベースラインからの発毛の変化について下記の 7 段階で評価した。

- 著明減少 (-3)
 - 中等度減少 (-2)
 - 軽度減少 (-1)
 - 不変 (0)
 - 軽度増加 (+1)
 - 中等度増加 (+2)
 - 著明増加 (+3)
- 治験責任医師による改善の評価

治験責任医師による評価は、発毛に関する主観的評価であった。各治験責任医師が、12 週時、24 週時及び 36 週時に被験者の頭頂部及び前頭部の発毛状態について直接観察し、結果をベースライン時に撮影した各対象部の全体写真と比較して評価した。いずれの評価時点でも、同一の治験責任医師が評価することとした。

治験責任医師は、ベースラインからの発毛改善度について下記の 7 段階で評価した。

- 著明減少 (-3)
 - 中等度減少 (-2)
 - 軽度減少 (-1)
 - 不変 (0)
 - 軽度増加 (+1)
 - 中等度増加 (+2)
 - 著明増加 (+3)
- 被験者自身による概括評価

各被験者は、自分の発毛状態について 6 項目の質問にそれぞれ 3 段階で回答した。具体的には、頭頂部の脱毛、頭頂全体の脱毛、両側頭部の後退、抜け毛、髪質、発毛の満足度について評価した。頭皮の各部位に関する用語を理解する助けとして、頭皮の部位を示した図を提供した。この評価は、12 週時、24 週時及び 36 週時に実施した。

36 週の治験実施計画書第 02 版改訂時に、試験に参加していた被験者は、スクリーニング時及び 24 週時に撮影した全体写真に基づき、ベースラインから投与終了時までの改善度について、それぞれ 5 項目の質問によって評価した（著明減少、中等度減少、軽度減少、不変、軽度増加、中等度増加、著明増加）。
- Norwood-Hamilton 分類による男性型脱毛症の評価

スクリーニング時及び 24 週時に治験責任医師は、各被験者の男性型脱毛症の重症度を Norwood-Hamilton 分類により評価した。この分類は男性型脱毛症の重症度評価に従来から使用されている。なお、いずれの評価時点でも、一人の被験者については試験期間を通して同一の治験責任医師が評価することとした。

12.2. 安全性

- 有害事象
- バイタルサイン
- 臨床検査

12.3. ヘルスアウトカム

12.3.1. Alopecia Impact Profile (AIP) —人間的な評価

心理測定学的特性を評価する目的で AIP を実施した。被験者はスクリーニング時（ベースラインの 2 日以上前）、Week 0（ベースライン、治験薬投与前）及び 24 週時、又は早期中

止例では中止時に AIP に記入した。AIP は、外見、社会的活動（デートの習慣を含む）、職場／学校での遂行能力及び自己認識に関する脱毛症特有の評価、並びに Short Form-36 (SF-36) 質問票の精神的健康に関する包括的評価から成り、全 40 項目で構成された。

12.4. 臨床薬理学的評価

12.4.1. 薬物動態

12.4.1.1. 血清中デュタステリドのトラフ濃度

6 週時、12 週時、24 週時及び 36 週時又は最終投与 12 週間後、また 36 週時以降に 2 ヶ月ごとの追跡調査来院を実施した場合は、採血してデュタステリドのトラフ濃度を測定した。トラフ濃度測定用血液検体は、採血日の治験薬投与前に毎回ほぼ同時刻に採取した。薬物動態解析用の血液検体は除蛋白の後、液体クロマトグラフィー質量分析法を用いてデュタステリド濃度を測定した。定量範囲は 0.1~200 ng/mL であった。

12.4.2. 薬力学

12.4.2.1. 血清中 DHT 及びテストステロン濃度

デュタステリドが、血清中の DHT 及びテストステロン濃度に及ぼす影響を検討した。血清中 DHT 及びテストステロン濃度測定用血液検体は、ベースライン時、6 週時、12 週時、24 週時及び 36 週時に採取した。36 週時以降は、血清中 DHT 濃度がベースライン値の 25% 以内に返るまで、2 ヶ月ごとに DHT 測定用の検体のみを採取した。

12.4.2.2. 頭皮中の DHT 及びテストステロン濃度

デュタステリドが、頭皮中の DHT 及びテストステロンに及ぼす影響も検討した。ベースライン時及び 24 週時に頭皮生検を実施した。それぞれの生検において、各被験者の頭頂部の異なる 2 ヶ所それぞれから 4 mm のコア生検標本（パンチ生検）を採取した。ベースライン時及び 24 週時のそれぞれで、脱毛領域からパンチ生検の 1 標本を採取し、テストステロン及び DHT の濃度を測定した。

12.4.2.3. 頭皮の組織病理学的評価

頭皮生検はベースライン時及び 24 週時に実施した。ベースライン時及び 24 週時それぞれで採取した脱毛部のパンチ生検 1 標本ずつを、頭皮の組織病理学的評価に使用した。

13. 統計手法

13.1. 被験者数の設定根拠

症例数は検出力に基づいて設定したものではない。1 群当たり評価可能例 45 例（合計で評価可能例 270 例）以上のデータを得るには、360 例を組み入れて 6 投与群に均等に無作為割付けする必要があると考えられた。ただし、治験実施計画書作成後に検出力を計算したところ（Propecia の医学専門家による審査結果を利用）、1 群当たり 45 例とすれば、24 週時

に実薬投与群とプラセボ群の間で（標準偏差が 125.0 単位と仮定して）毛髪数 75 本の差を有意水準 0.05 として約 80%の検出力で検出できることが明らかになった。

13.2. 解析対象集団

本試験にランダム化され、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者全例を Intent-to-Treat (ITT) 解析対象集団とした。この集団を有効性及び安全性データの主要解析集団とした。ITT 集団のうち治験実施計画書を遵守した被験者全例を Per-Protocol (PP) 解析対象集団とした。20%以上の被験者に重大な試験実施計画違反が認められた場合は、PP 解析対象集団を対象とした有効性の主要解析を行うこととしたが、重大な治験実施計画書違反が報告された被験者は 6% (24/378 例) であったため、PP 解析対象集団を対象とした解析は実施しなかった。

13.3. 多施設共同試験

本試験では、治療群と実施医療機関の交互作用項を効果とした統計学的検定の実行性のため、また有効性の評価項目の解析に対する実施医療機関の影響を考慮し、実施医療機関を予め地理的に併合シクラスター化した。計 21 の実施医療機関は、5 つの地理的クラスターに分類された。

- クラスター1：オハイオ、コネチカット、ペンシルバニア
- クラスター2：ミシガン、ミネソタ
- クラスター3：ノースカロライナ、ジョージア、フロリダ
- クラスター4：テキサス、アーカンソー、ニューメキシコ
- クラスター5：カリフォルニア、オレゴン、アリゾナ

13.4. 多重比較及び多重性

有効性、薬力学及び安全性のパラメータについて報告した p 値は、プラセボ群と 5 つの実薬投与群それぞれの対比較の p 値である。具体的には下記の 5 組の比較について p 値を報告した。

- A,B：プラセボ群 (A) とデュタステリド 0.05 mg 群 (B) の比較
- A,C：プラセボ群 (A) とデュタステリド 0.1 mg 群 (C) の比較
- A,D：プラセボ群 (A) とデュタステリド 0.5 mg 群 (D) の比較
- A,E：プラセボ群 (A) とデュタステリド 2.5 mg 群 (E) の比較
- A,F：プラセボ群 (A) とフィナステリド 5 mg 群 (F) の比較

統計解析にはすべて両側有意水準 0.05 を用いた。プラセボ群との比較すべてを報告したもの、解釈上の制約を定めたので、これを以下に述べておく。

治療群の多重比較という多重性の問題に対処するため、有効性及び薬力学に関するパラメータの解析にあたり、閉検定の原則に基づく多重比較手順を採用した。有効性及び薬力学のパラメータについて、用量により仮説を階層構造にして（閉検定手順）、プラセボ群とデュ

タステリド投与群の間で有意水準 0.05 として比較した。プラセボ群とデュタステリド投与群の多重比較にこの方法を用いたことで、ある階層レベルで統計学的有意性が認められないと、その下の階層の比較による p 値の解釈が限定されることになった。

有効性及び薬力学のパラメータについて、プラセボ群 (A) とフィナステリド群 (F) の対比較を有意水準 0.05 で実施し解釈した。

安全性パラメータについては、デュタステリドの 4 投与群 (B～E) それぞれ及びフィナステリド群 (F) とプラセボ群 (A) との間で対比較を行い、それぞれ有意水準 0.05 として解釈した。

13.5. 有効性の解析方法

13.5.1. 主要な解析

毛髪数のベースラインからの変化量について解析を行った。ベースラインからの毛髪数の変化量については、LOCF 法による集計と、ベースライン以降の各評価時点 (At Visit) のデータの集計を行った。LOCF 法による集計を主要集計とみなした。LOCF 法では、ベースライン以降の投与期中評価 (12 週時及び 24 週時) の欠測値を、ベースライン以降に実施した最後の評価の値で補完した。At Visit 法では、ベースライン以降の評価時の欠測値を補完することはせず、欠測として扱った。ベースライン以降の各評価時点におけるベースラインからの変化率も算出して表示した。

ベースラインからの毛髪数変化量 (LOCF 法と At Visit 法の双方) を、治療、クラスター及びベースラインの毛髪数を効果とする一般線形モデルを使って投与群間で比較した。投与群間の対比較には t 検定を用いた。調整済み平均値の推定値、調整済み平均値の差、及び調整済み平均値の差の 95%信頼区間を算出した。

13.5.2. 副次的な解析

毛髪数 (0.15 平方インチ) の探索的評価：

有効性の主要評価項目と同様の解析を行った。

専門家委員会による改善の評価：

ベースライン以降の各来院時の平均評価を、治療及びクラスターを効果とする一般線形モデルを使って投与群間で比較した。投与群間の対比較には t 検定を用いた。

治験責任医師による改善の評価：

専門家委員会による改善度の評価と同様の解析を行った。

被験者自身による改善の概括評価：

ベースライン以降の各来院時の被験者による評価について、クラスターで層別化した拡張 Mantel-Haenszel 検定 (modified ridits スコア) を用い投与群間で比較した。

男性型脱毛症の重症度：

Norwood-Hamilton 分類による重症度別の被験者の例数及び割合を、24 週時点で投与群別に求めた。ベースラインと比べ重症度が変化した被験者の例数及び割合も投与群別に求めた。

13.6. 安全性の解析方法

有害事象は、the GSK Medical Indications, Diseases, and Surgeries (MIDAS) を用いてコード化し、Midas Body System 及び Midas Class 毎に集計した。日本語への翻訳は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) 日本語版 (Version 16.1) を用いた。Midas Body System は MedDRA 器官別大分類に、Midas Class は MedDRA 基本語に読み替えた。

ランダム化以降 (Post-randomization) に発現した有害事象について集計した。投与期 (On-treatment) に発現した有害事象と、投与終了後 (追跡調査来院を含む) (Post-treatment phase) に発現した有害事象を分けた集計も行った。発現日が欠測の有害事象は、投与期に発現したものとみなした。

各有害事象の発現件数、発現被験者の例数及び割合を、全有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象について投与群別に集計した。有害事象及び治験薬との因果関係があると判断された有害事象の発現率 (発現した被験者の割合) を投与群別に算出した。Fisher の直接確率検定を用いて投与群の対比較を行った。

13.7. ヘルスアウトカム解析**Alopecia Impact Profile (AIP)**

AIP には 5 つの下位尺度があり、それぞれスコアを出す。精神的健康を除く下位尺度は、当該尺度の質問項目に対する回答の平均値をとり、0 (影響なし) から 4 (ほとんど常に／常に影響あり) の範囲で最終スコアを出し、AIP 下位尺度間の比較をした。

13.8. 薬物動態／薬力学の解析

血清中デュタステリド濃度、血清中及び頭皮中 DHT 濃度並びに血清中及び頭皮中テストステロン濃度をそれぞれ集計し、測定時点ごとに要約統計量を算出した。毛髪数、血清中 DHT 濃度及び頭皮中 DHT 濃度と治療 (用量) との関係を検討した。定量限界未満と報告された血清中及び頭皮中 DHT 濃度は、定量下限値に置換した。(1) 個人別の毛髪数データと血清中デュタステリド濃度、(2) 個人別の血清中 DHT 濃度と血清中デュタステリド濃度、及び (3) 個人別の頭皮中 DHT 濃度と血清中デュタステリド濃度の関係を図の形式で示した。同様に、毛髪数 (0.79 平方インチ) のベースラインからの変化量とデュタステリド濃度、並

びに血清中 DHT 濃度及び頭皮中 DHT 濃度のベースラインからの変化率とデュタステリド濃度の関係も図の形式で示した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

被験者 416 例を 6 投与群のいずれかにランダム化した（プラセボ群：64 例、デュタステリド 0.05 mg 群：71 例、0.1 mg 群：72 例、0.5 mg 群：68 例、2.5 mg 群：71 例、フィナステリド 5 mg 群：70 例）。治験責任医師（Investigator number：49919）が組み入れた被験者 38 例（9%）を除くと、ランダム化された被験者は計 378 例（プラセボ群 58 例、デュタステリド 0.05 mg 群 65 例、0.1 mg 群 66 例、0.5 mg 群 61 例、2.5 mg 群 64 例、フィナステリド 5 mg 群 64 例）であった。

38 例を除外した被験者の内訳を表 2 に示す。被験者 378 例のうち 339 例が 24 週時までを完了し、308 例が 36 週時までの追跡調査を完了した。

表 2 被験者の内訳

	Placebo	Dutasteride				Finasteride 5 mg	Total
		0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg		
Number of subjects							378
Randomized at Baseline	58	65	66	61	64	64	378
Completed Through Week 24	50	54	56	56	61	62	339
Discontinued Before Week 24	8	11	10	5	3	2	39
Completed Followup Through Week 36	48	46	51	55	49	59	308
Discontinued During Followup Period	2	8	5	1	12	3	31

Data Source: ARIA2004 CSR addendum Table 2

ランダム化後の早期中止理由を表 3 に示す。早期中止理由として最も多かったのは同意撤回であった。

表 3 早期中止例（ITT）

n (%)	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64	Total N=378
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64		
Any reason ^a	10 (17)	19 (29)	15 (23)	6 (10)	15 (23)	5 (8)	70 (19)
Adverse Event	3 (5)	0	6 (9)	1 (2)	0	0	10 (3)
Consent Withdrawn	5 (9)	10 (15)	4 (6)	3 (5)	6 (9)	1 (2)	29 (8)
Lost to Follow-up	2 (3)	4 (6)	4 (6)	1 (2)	3 (5)	2 (3)	16 (4)
Protocol Violation	0	3 (5)	1 (2)	1 (2)	6 (9)	2 (3)	13 (3)
Other	0	2 (3)	0	0	0	0	2 (<1)

a. Premature discontinuations during the Treatment Phase or Post-Treatment Phase

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 3

14.2. 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 4 に示す。

表 4 解析対象集団

n	Placebo	Dutasteride				Finasteride	Total
		0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg	5 mg	
Intent-to-treat (ITT)	58	65	66	61	64	64	378

Data Source: ARIA2004 CSR addendum Table 2

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性に投与群間で差はなかった（表 5）。ITT 解析対象集団 378 例は全例が男性であった。全体の年齢平均値は 36.4 歳、中央値は 37.0 歳であった（範囲：21～45 歳）。ITT 解析対象集団の 91%が白人、4%がヒスパニック系アメリカ人、2%が黒人、2%がアジア人であり、「その他」は 1%未満であった。また、飲酒の習慣がある被験者は 66%であった（投与群別の範囲：61～73%）。喫煙者である被験者は 24%であった。投与群別にみるとプラセボ群で最も少なく（10%）、デュタステリド 0.05 mg 群で最も多かった（34%）。

表 5 人口統計学的特性（ITT）

	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride	Total N=378
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	5 mg N=64	
Age (yrs)							
Mean	35.9	35.5	36.5	35.9	35.8	38.9	36.4
SD	6.06	5.65	6.62	6.34	5.98	4.93	6.02
Min:Max	23:45	21:45	22:45	21:45	23:45	24:45	21:45
Race, n (%)							
Caucasian	52 (90)	60 (92)	60 (91)	53 (87)	59 (92)	59 (92)	343 (91)
Black	1 (2)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	7 (2)
Asian	1 (2)	1 (2)	0	3 (5)	2 (3)	2 (3)	9 (2)
American Hispanic	4 (7)	2 (3)	4 (6)	4 (7)	2 (3)	1 (2)	17 (4)
Other	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)	2 (<1)
Height (cm)							
n	58	63	66	61	63	64	375
Mean	178.4	178.7	178.7	178.7	177.1	177.7	178.2
SD	7.37	6.83	6.18	7.56	7.34	8.77	7.35
Min:Max	157:193	163:193	163:200	160:196	150:190	146:198	146:200
Weight (kg)							
n	58	63	66	61	64	64	376
Mean	86.2	85.2	87.9	83.3	87.1	91.0	86.8
SD	13.06	14.05	16.94	13.28	14.55	19.45	15.53
Min:Max	59:115	64.4:119	48.8:139	61.4:130	59.4:145	53.6:150	48.8:150
Current Alcohol Use, (%)	64	67	64	69	73	61	66
Current Smoker, (%)	10	34	23	28	22	28	24

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 7

全体で 76%（288/378 例）の被験者がスクリーニング時に合併症があった（表 6）。合併症を有する被験者の割合が最も低かったのはデュタステリド 0.5 mg 群（67%）、最も高かったのはデュタステリド 0.05 mg 群（83%）であり、残りの投与群は 74～80%であった。全体で合併率 20%以上の疾患は、皮膚障害（39%）、アレルギー（26%）、筋骨格系障害（21%）、神経系障害（20%）であった。

表 6 スクリーニング時の疾患特性 (ITT)

n (%)	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64	Total N=378
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64		
Any Current Condition	43 (74)	54 (83)	50 (76)	41 (67)	49 (77)	51 (80)	288 (76)
Ear, Nose and Throat	10 (17)	15 (23)	9 (14)	5 (8)	6 (9)	11 (17)	56 (15)
Eyes	5 (9)	11 (17)	10 (15)	11 (18)	12 (19)	8 (13)	57 (15)
Respiratory	4 (7)	3 (5)	6 (9)	3 (5)	6 (9)	5 (8)	27 (7)
Cardiovascular	4 (7)	5 (8)	2 (3)	3 (5)	7 (11)	7 (11)	28 (7)
Gastrointestinal	7 (12)	5 (8)	7 (11)	7 (11)	4 (6)	6 (9)	36 (10)
Hepatobiliary and Pancreas	0	0	2 (3)	0	0	2 (3)	4 (1)
Urinary System (excluding BPH symptoms)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	0	0	2 (3)	7 (2)
Reproductive System	0	0	1 (2)	1 (2)	2 (3)	5 (8)	9 (2)
Neurology	11 (19)	11 (17)	13 (20)	14 (23)	13 (20)	13 (20)	75 (20)
Blood and Lymphatic	0	0	0	0	0	2 (3)	2 (<1)
Endocrine and Metabolic	1 (2)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	3 (5)	5 (8)	14 (4)
Musculoskeletal	14 (24)	11 (17)	12 (18)	13 (21)	13 (20)	18 (28)	81 (21)
Skin	23 (40)	23 (35)	23 (35)	24 (39)	30 (47)	24 (38)	147 (39)
Psychiatry	1 (2)	2 (3)	3 (5)	7 (11)	5 (8)	6 (9)	24 (6)
Allergies	14 (24)	20 (31)	15 (23)	13 (21)	17 (27)	18 (28)	97 (26)
Other	10 (17)	6 (9)	9 (14)	3 (5)	5 (8)	6 (9)	39 (10)

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 9

14.4. 併用薬及び併用療法

全例（378 例）が併用薬を使用していた。高頻度（いずれかの投与群で 20%以上）で使用されていた併用薬は、局所麻酔薬（100%）、様々な抗菌薬（68%）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）（21%）、鼻腔充血除去薬／風邪薬（19%）、ビタミン剤（16%）、様々な鎮痛薬（15%）であった。

14.5. 治療の遵守状況

治験薬の服薬遵守状況を表 7 に示す。ベースライン時から投与終了時（24 週時）までの服薬遵守率の平均値は、いずれの投与群でも 93%を超えていた。服薬遵守率が<75%の被験者が 10 例、>125%の被験者が 1 例いた（デュタステリド 0.5 mg 群）。この 1 例は、最初に交付された治験薬をなくしたとして追加交付された。紛失した治験薬及び再交付した治験薬の双方を計算に入れたため、遵守率が高くなった。

表 7 治験薬の服薬遵守状況 (%) (ITT)

	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5.0 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Week 0 to End of Treatment [†]						
n	55	61	61	59	59	58
Mean	94.4	93.8	95.8	96.9	95.1	96.4
Median	97.0	97.6	97.0	97.8	98.2	98.3
SD	8.85	12.48	5.87	12.05	9.43	7.03
Min:Max	63.6:111	10.6:103	70.6:110	42:156	41.7:104	59.3:106

1. Final nonmissing cumulative compliance through the Week 24 Visit

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 13

15. 有効性の結果

15.1. 主要評価項目

15.1.1. 頭頂部 0.79 平方インチ内の毛髪数

毛髪数（頭頂部 0.79 平方インチ内）のベースラインからの変化量を表 8 に要約した。すべてのデュタステリド投与群で、12 週時及び 24 週時の毛髪数のベースラインからの変化量に用量依存的な増加が認められた。また、12 週時（デュタステリド 0.05 mg 群を除く）及び 24 週時のすべてのデュタステリド投与群で、プラセボ群との間で有意差が認められた。フィナステリド群でも、12 週時及び 24 週時の毛髪数のベースラインからの変化量は、プラセボ群に比べ有意に大きかった。しかし、フィナステリド群での変化量（12 週時で 51.2 本、24 週時で 65.7 本）は、デュタステリド 0.5 mg 群（それぞれ 64.8 本及び 94.5 本）並びに 2.5 mg 群（それぞれ 100.0 本及び 107.4 本）ほど顕著ではなかった。

表 8 毛髪数（頭頂部 0.79 平方インチ内）のベースラインからの変化量（ITT）

Time/ Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Week 12 (LOCF)						
n	52	55	60	52	57	62
Adjusted Mean	-21.8	5.5	58.6	64.8	100.0	51.2
Adjusted Mean Difference	-	27.2	80.4	86.6	121.8	72.9
p-value ¹	-	0.082	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Week 24 (LOCF)						
n	53	56	61	56	60	63
Adjusted Mean	-26.2	22.6	72.4	94.5	107.4	65.7
Adjusted Mean Difference	-	48.8	98.6	120.7	133.5	91.9
p-value ¹	-	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 15

15.2. 副次評価項目

15.2.1. 毛髪数の探索的評価

毛髪数（頭頂部 0.15 平方インチ内）のベースラインからの変化量を表 9 に要約した。すべてのデュタステリド投与群で、12 週時及び 24 週時に於いて毛髪数のベースラインからの変化量に用量依存的な増加が認められた。また、12 週時及び 24 週時のすべてのデュタステリド投与群（12 週時のデュタステリド 0.05 mg 群を除く）では、毛髪数のベースラインからの変化量はプラセボ群に対する有意差がみられた。フィナステリド群でも、12 週時及び 24 週時ともに毛髪数のベースラインからの変化量はプラセボ群に比べ有意に大きかった。

表 9 毛髪数（頭頂部 0.15 平方インチ内）のベースラインからの変化量（ITT）

Time/ Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Week 12 (LOCF)						
n	52	55	60	52	57	62
Adjusted Mean	-2.4	2.6	9.8	11.3	18.2	5.0
Adjusted Mean Difference	-	5.0	12.2	13.7	20.5	7.3
p-value ¹	-	0.16	<0.001	<0.001	<0.001	0.036
Week 24 (LOCF)						
n	53	56	61	56	60	63
Adjusted Mean	-4.5	5.5	11.2	16.5	21.2	10.2
Adjusted Mean Difference	-	9.9	15.7	21.0	25.6	14.6
p-value ¹	-	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 19

15.2.2. 専門家委員会による改善の評価

3名の皮膚科専門医から成る専門家委員会による、頭頂部及び前頭部のベースラインからの改善の評価を、表 10 及び表 11 に示す。専門家委員会の 12 週時の評価では、頭頂部はデュタステリド 0.05 mg 群を除く全実薬投与群でプラセボ群に比べ有意な改善が認められ ($p \leq 0.001$)、前頭部ではデュタステリド 0.5 mg 群及び 2.5 mg 群で有意な改善が認められた ($p \leq 0.002$)。24 週時の評価では、頭頂部は全実薬投与群でプラセボ群に比べ有意な改善が認められ ($p \leq 0.015$)、前頭部ではデュタステリド 0.05 mg 群を除く全実薬投与群で有意な改善が認められた ($p \leq 0.009$)。

表 10 専門家委員会によるベースラインからの改善の評価（頭頂部）（ITT）

Time/ Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Week 12 (LOCF)						
n	54	58	61	56	62	63
Adjusted Mean	-0.04	0.10	0.26	0.47	0.59	0.34
Adjusted Mean Difference	-	0.14	0.30	0.50	0.62	0.38
p-value ¹	-	0.14	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Week 24 (LOCF)						
n	56	61	63	59	62	64
Adjusted Mean	-0.08	0.18	0.42	0.83	0.94	0.62
Adjusted Mean Difference	-	0.25	0.49	0.90	1.02	0.69
p-value ¹	-	0.015	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 22

表 11 専門家委員会によるベースラインからの改善の評価（前頭部）（ITT）

Time/ Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Week 12 (LOCF)						
n	55	56	61	55	62	63
Adjusted Mean	0.03	-0.07	0.16	0.25	0.36	0.07
Adjusted Mean Difference	-	-0.10	0.13	0.23	0.33	0.05
p-value ¹	-	0.18	0.070	0.002	<0.001	0.53
Week 24 (LOCF)						
n	56	61	63	59	63	64
Adjusted Mean	0.06	0.14	0.36	0.65	0.80	0.47
Adjusted Mean Difference	-	0.08	0.30	0.58	0.74	0.41
p-value ¹	-	0.48	0.009	<0.001	<0.001	<0.001

1. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 25

15.2.3. 治験責任医師による改善の評価

治験責任医師による頭頂部及び前頭部の改善の評価を表 12 及び表 13 に示す。

治験責任医師による改善の評価では、12 週時においてデュタステリド 0.5 mg 群及び 2.5 mg 群はプラセボ群に比べ有意な改善が認められた（ $p \leq 0.039$ ）。24 週時にはデュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及び 2.5 mg 群、並びにフィナステリド 5 mg 群で有意な改善が認められた（ $p \leq 0.025$ ）。

表 12 治験責任医師によるベースラインからの改善の評価（頭頂部）（ITT）

Time/ Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Week 12 (LOCF)						
n	54	57	62	57	59	59
Adjusted Mean	0.36	0.45	0.58	0.71	1.03	0.63
Adjusted Mean Difference	-	0.09	0.22	0.35	0.67	0.27
p-value ¹	-	0.56	0.14	0.022	<0.001	0.079
Week 24 (LOCF)						
n	57	61	64	59	63	64
Adjusted Mean	0.44	0.74	1.07	1.32	1.76	1.16
Adjusted Mean Difference	-	0.30	0.64	0.89	1.33	0.72
p-value ¹	-	0.091	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 29

表 13 治験責任医師によるベースラインからの改善の評価（前頭部）（ITT）

Time/ Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Week 12 (LOCF)						
n	51	54	58	53	55	57
Adjusted Mean	0.16	0.21	0.34	0.44	0.75	0.36
Adjusted Mean Difference	-	0.05	0.18	0.28	0.59	0.20
p-value ¹	-	0.73	0.17	0.039	<0.001	0.13
Week 24 (LOCF)						
n	54	58	60	55	59	60
Adjusted Mean	0.24	0.52	0.61	0.97	1.29	0.76
Adjusted Mean Difference	-	0.28	0.37	0.73	1.05	0.52
p-value ¹	-	0.092	0.025	<0.001	<0.001	0.002

1. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 31

15.2.4. 被験者自身による概括評価

24 週時の被験者自身による概括評価を表 14 に示す。24 週時の頭頂部の脱毛に関する被験者の評価の評価分布に、全実薬投与群でプラセボ群に比べ改善が認められた。頭頂部以外のその他の質問項目に関しては、デュタステリド 2.5 mg 群及びフィナステリド群でプラセボ群に比べ改善が認められた。

表 14 被験者自身による概括評価（24 週時）（ITT）

Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Vertex spot						
Smaller	26%	52%	47%	48%	65%	56%
Same	65%	47%	50%	48%	35%	44%
Larger	9%	2%	3%	3%	0	0
p-value ¹	-	0.002	0.015	0.008	<0.001	<0.001
Hair loss on top of scalp						
Less	25%	50%	44%	36%	60%	47%
Same	65%	42%	44%	55%	32%	45%
More	11%	8%	13%	9%	8%	8%
p-value ¹	-	0.012	0.13	0.18	<0.001	0.023
Bitemporal recession						
Filled in	14%	23%	19%	21%	29%	34%
Same	75%	70%	77%	74%	70%	63%
Worsened	11%	7%	5%	5%	2%	3%
p-value ¹	-	0.19	0.26	0.22	0.010	0.003
Hair Shedding						
Decreased	44%	62%	58%	53%	73%	64%
Same	53%	37%	41%	43%	27%	36%
Worsened	4%	2%	2%	3%	0	0
p-value ¹	-	0.050	0.099	0.27	<0.001	0.016
Hair Quality						
Improved	28%	40%	39%	41%	57%	55%
Same	70%	58%	59%	55%	43%	45%
Worsened	2%	2%	2%	3%	0	0
p-value ¹	-	0.19	0.24	0.17	<0.001	0.002
Satisfaction with hair growth						
Pleased	39%	50%	48%	53%	68%	58%
Unchanged	49%	43%	45%	38%	30%	39%
Displeased	12%	7%	6%	9%	2%	3%
p-value ¹	-	0.14	0.18	0.085	<0.001	0.021

1. p-value vs Placebo based upon extended Mantel-Haenszel test (modified ridits) with stratification by cluster

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 32

15.2.5. Norwood-Hamilton 分類による男性型脱毛症の評価

ベースライン時の分類型が IIIv 型であった被験者のうち、24 週時も IIIv 型であった被験者の割合は、プラセボ群が 91%、デュタステリド 0.05 mg 群が 90%、デュタステリド 0.1 mg 群が 78%、デュタステリド 0.5 mg 群が 58%、デュタステリド 2.5 mg 群が 77%であった。その他の被験者は、IV 型に進行したプラセボ群の 1 例（4%）及びデュタステリド 0.05 mg 群の 1 例（5%）を除き、I～II 型に改善した。スクリーニング時に IV 型及び V 型に分類された被験者でも同様の改善傾向が認められた。

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

被験者の治験薬投与期間を表 15 に示す。平均曝露期間はデュタステリド 0.1 mg 群の 158.2 日からフィナステリド群の 172.9 日までであった。

表 15 治験薬投与期間（日）（ITT）

Time/ Parameter	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Week 0 to end of Treatment						
Mean	160.6	159.3	158.2	165.0	169.2	172.9
Median	171.0	171.0	170.5	172.0	173.0	172.5
SD	40.96	39.57	45.42	32.97	26.87	12.79
Min:Max	4:204	14:201	5:201	8:191	1:196	86:189

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 36

16.2. 有害事象

16.2.1. 全般的な有害事象発現状況

ランダム化後に被験者の 67% (254/378 例) で 637 件の有害事象が発現した。投与群別の発現率はプラセボ群の 79% (46/58 例)、デュタステリド 0.05 mg 群の 57% (37/65 例)、0.1 mg 群の 65% (43/66 例)、0.5 mg 群の 66% (40/61 例)、2.5 mg 群の 67% (43/64 例)、フィナステリド 5 mg 群の 70% (45/64 例) であった。有害事象の発現率はデュタステリド 0.05 mg 群でプラセボ群に比べ有意に低かったが ($p=0.012$)、残りの実薬投与群とプラセボ群では同程度であった。

表 16 有害事象発現状況の概要（Post randomization）（ITT）

	Placebo N=58 n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64 n (%)	Total N=378 n (%)
		0.05 mg N=65 n (%)	0.1 mg N=66 n (%)	0.5 mg N=61 n (%)	2.5 mg N=64 n (%)		
有害事象	46 (79)	37 (57)	43 (65)	40 (66)	43 (67)	45 (70)	254 (67)
治験薬との因果関係がある有害事象	14 (24)	10 (15)	19 (29)	9 (15)	18 (28)	15 (23)	85 (22)
重篤な有害事象	1 (2)	1 (2)	2 (3)	0	1 (2)	1 (2)	6 (2)
試験中止に至った有害事象	3 (5)	0	6 (9)	1 (2)	0	0	10 (3)

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 37

16.2.2. 比較的良好にみられる有害事象

すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象を、表 ARIA2004-1（別添）に示す。

主な有害事象（いずれかの群で 10%以上に発現と定義）を表 17 に示す。いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象は、リビドー減退、上気道感染、頭痛、ウイルス性上気道感染及びウイルス性気道感染であった。実薬投与群における主な有害事象の発現率は、デュタステリド 0.1 mg 群の頭痛 ($p=0.019$) を除き、プラセボ群と有意差がなかった。

表 17 有害事象（いずれかの群で 10%以上）（Post randomization）（ITT）

MIDAS Class MIDAS/MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo N=58 n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64 n (%)
		0.05 mg N=65 n (%)	0.1 mg N=66 n (%)	0.5 mg N=61 n (%)	2.5 mg N=64 n (%)	
有害事象発現例数	46 (79)	37 (57)	43 (65)	40 (66)	43 (67)	45 (70)
リビドー減退	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	8 (13)	3 (5)
上気道感染	6 (10)	4 (6)	2 (3)	9 (15)	2 (3)	5 (8)
頭痛	2 (3)	2 (3)	11 (17)	8 (13)	7 (11)	5 (8)
ウイルス性上気道感染	9 (16)	9 (14)	3 (5)	5 (8)	3 (5)	6 (9)
ウイルス性気道感染	2 (3)	3 (5)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	7 (11)

Data Source: ARIA2004 CSR addendum Tables 38, Table 39

16.2.3. 治験薬との因果関係がある有害事象

治験薬と因果関係のある有害事象の発現率は、22%（85/378 例）で 136 件発現した。投与群別の発現率はプラセボ群の 24%（14/58 例）、デュタステリド 0.05 mg 群の 15%（10/65 例）、0.1 mg 群の 29%（19/66 例）、0.5 mg 群の 15%（9/61 例）、2.5 mg 群の 28%（18/64 例）、フィナステリド 5 mg 群の 23%（15/64 例）であった。ランダム化後に発現した主な治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの投与群で被験者の 5%以上に発現）は、デュタステリド 2.5 mg 群の 13%（8/64 例）、フィナステリド 5 mg 群の 5%（3/64 例）の被験者に発現したリビドー減退、プラセボ群の 5%（3/58 例）の被験者に発現した勃起不全、デュタステリド 0.1 mg 群の 9%（6/66 例）、0.5 mg 群の 5%（3/61 例）、2.5 mg 群の 6%（4/64 例）の被験者に発現した頭痛、プラセボ群の 5%（3/58 例）の被験者に発現した悪心／嘔吐、デュタステリド 2.5 mg 群の 8%（5/64 例）の被験者に発現した倦怠感／疲労であった。

表 18 治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの群で 5%以上）（Post randomization）（ITT）

MIDAS Class MIDAS/MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo N=58 n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64 n (%)
		0.05 mg N=65 n (%)	0.1 mg N=66 n (%)	0.5 mg N=61 n (%)	2.5 mg N=64 n (%)	
有害事象発現例数	14 (24)	10 (15)	19 (29)	9 (15)	18 (28)	15 (23)
リビドー減退	2 (3)	2 (3)	2 (3)	0	8 (13)	3 (5)
勃起不全	3 (5)	1 (2)	0	0	0	1 (2)
頭痛	1 (2)	0	6 (9)	3 (5)	4 (6)	2 (3)
悪心／嘔吐	3 (5)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
倦怠感／疲労	2 (3)	0	1 (2)	1 (2)	5 (8)	2 (3)

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 40

16.2.4. 重症度別の有害事象

重度と判定された有害事象はプラセボ群 1 例（1 件）、デュタステリド 0.05 mg 群 1 例（1 件）、0.1 mg 群 4 例（4 件）、0.5 mg 群 1 例（4 件）、2.5 mg 群 4 例（6 件）及びフィナステリド 5 mg 群 3 例（4 件）に報告され、それ以外の有害事象は軽度又は中等度であった。

16.3. 死亡

本試験期間中に死亡例の報告はなかった。

16.4. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率を表 19 に示す。重篤な有害事象は全投与群合計で 6 例に発現した。

内訳は、プラセボ群（複雑型片頭痛）、デュタステリド 0.05 mg 群（急性胃腸炎の悪化）、デュタステリド 2.5 mg 群（椎間板ヘルニアの悪化）及びフィナステリド 5 mg 群（青趾症候群及びコレステロール塞栓症）の各 1 例、デュタステリド 0.1 mg 群の 2 例（軽度胆嚢感染及び腎結石）であった。有害事象のうち、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された重篤な事象はなく、試験中止に至った重篤な有害事象もなかった。ただし、デュタステリド 0.1 mg 群の腎結石（kidney stones）を発現した被験者は、治験薬投与を一時中断した。すべての重篤な有害事象は回復した。

表 19 重篤な有害事象（Post randomization）（ITT）

MIDAS Class（Verbatim） MIDAS/MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo N=58 n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64 n (%)
		0.05 mg N=65 n (%)	0.1 mg N=66 n (%)	0.5 mg N=61 n (%)	2.5 mg N=64 n (%)	
重篤な有害事象発現例数	1 (2)	1 (2)	2 (3)	0	1 (2)	1 (2)
片頭痛（Complicated Migraine/複雑型片頭痛）	1 (2)	0	0	0	0	0
胃腸炎（Worsening of acute gastroenteritis/急性胃腸炎の悪化）	0	1 (2)	0	0	0	0
肝胆道系感染／膵感染（Mildly infected gallbladder/軽度胆嚢感染）	0	0	1 (2)	0	0	0
塞栓症（Cholesterol embolisation/コレステロール塞栓症）	0	0	0	0	0	1 (2)
末梢性虚血（Blue toe syndrome/青趾症候群）	0	0	0	0	0	1 (2)
骨障害／軟骨疾患（Exacerbation of herniated disc/椎間板ヘルニアの悪化）	0	0	0	0	1 (2)	0
尿路結石（Kidney stones/腎結石）	0	0	1 (2)	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 41, ARIA2004 CSR Listing 24

16.5. 試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象の発現率を表 20 に示す。ランダム化後に有害事象により中止に至った被験者の割合は、デュタステリド 0.1 mg 群で 9%（6/66 例）、デュタステリド 0.5 mg 群で 2%（1/61 例）、プラセボ群で 5%（3/58 例）であった。デュタステリド 0.05 mg 群及び 2.5 mg 群、並びにフィナステリド群では有害事象による中止例はなかった。

表 20 試験中止に至った有害事象 (Post randomization) (ITT)

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	Placebo N=58 n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64 n (%)
		0.05 mg N=65 n (%)	0.1 mg N=66 n (%)	0.5 mg N=61 n (%)	2.5 mg N=64 n (%)	
試験中止に至った有害事象発現例数	3 (5)	0	6 (9)	1 (2)	0	0
胃腸障害	1 (2)	0	2 (3)	1 (2)	0	0
腹部不快感／消化器痛	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0
腹部不快感／腹痛	0	0	1 (2)	0	0	0
下痢	0	0	1 (2)	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (2)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	3 (5)	0	0	0
頭痛	0	0	2 (3)	0	0	0
記憶障害	0	0	1 (2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (3)	0	1 (2)	0	0	0
勃起不全	2 (3)	0	0	0	0	0
リビドー減退	0	0	1 (2)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (3)	0	0	0
倦怠感／疲労	0	0	2 (3)	0	0	0
精神障害	0	0	2 (3)	0	0	0
感情障害	0	0	2 (3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (3)	0	0	0
発疹	0	0	1 (2)	0	0	0
ざ瘡／毛包炎	0	0	1 (2)	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 42

16.6. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象として性機能関連の有害事象（リビドー減退、射精障害、勃起不全、性機能不全）及び女性化乳房を以下の定義で集計した。

表 21 性機能関連の有害事象及び女性化乳房の定義

MIDAS Class	MIDAS Preferred Term
Altered (decreased) libido (リビドー減退)	Decreased libido (リビドー減退) Loss of libido (リビドー消失) Decrease in sexual function (性機能不全)
Ejaculation disorders (射精障害)	Decreased ejaculation volume (精液量減少) Orgasm difficulty (オルガズム異常) Premature ejaculation (早漏)
Impotence (勃起不全)	Impotence (勃起不全) Loss of morning erection (器質性勃起機能不全) Male erectile disorder (勃起不全)
Sexual function disorders (性機能不全)	Sexual function disorder (性機能不全)
Gynecomastia (女性化乳房)	Nipple tenderness (乳頭痛)

MedDRA Preferred Term ver 16.1 で翻訳

注目すべき有害事象の発現率を表 22 に示す。注目すべき有害事象は、いずれの投与群でも有害事象発現までの期間に明らかな傾向はみられず、またリビドー減退の発現率がデュタステリド 2.5 mg 群で高かったのを除き、有害事象の発現率に対する用量の明らかな影響は認められなかった。

表 22 注目すべき有害事象（Post randomization）（ITT）

MIDAS Class MIDAS/MedDRA16.1 で翻訳	Placebo N=58 n (%)	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64 n (%)
		0.05 mg N=65 n (%)	0.1 mg N=66 n (%)	0.5 mg N=61 n (%)	2.5 mg N=64 n (%)	
リビドー減退	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	8 (13)	3 (5)
勃起不全	3 (5)	2 (3)	0	0	0	1 (2)
射精障害	0	0	2 (3)	0	1 (2)	2 (3)
性機能不全	0	0	1 (2)	0	0	0
女性化乳房	1 (2)	0	0	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Supporting Table 114, Table 115, Table 116, Table 117, Table 118

16.7. 臨床検査値の評価

ベースライン以降の閾値外検査値異常の発現率について、いずれの実薬投与群でもプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。ALT の軽度上昇はいずれの投与群でも珍しくはなかったが（発現率 8～18%）、ALT が基準値（1～55 U/L）上限の 3 倍を超えた被験者は 2 例（デュタステリド 0.1 mg 群及び 2.5 mg 群で各 1 例）だけであった。

16.8. バイタルサイン

ベースラインから 24 週時まで、いずれの投与群でもバイタルサインに有意な変化は認められなかった。

16.9. 妊娠

本試験期間中、被験者 5 例（プラセボ群で 1 例、デュタステリド 0.5 mg 群及び 2.5 mg 群で各 2 例）の女性パートナーより妊娠が報告された。転帰は自然流産が 1 例（プラセボ群）、他の 4 例のパートナーが健常児を出産した。

17. ヘルスアウトカム

17.1. Alopecia Impact Profile (AIP)

Alopecia Impact Profile (AIP) は、評価指標としての信頼性を確認しその後の臨床試験での使用可能性を検討することを目的として解析が行われたが、治験責任医師（Investigator number : 49919）の施設に組み入れられた被験者 38 例を除外しての再解析は実施されなかった。なお、全被験者における解析結果は Alopecia Impact Profile Report（総括報告書 GM2000/00244/00 の付録 5）にて報告された。

18. 薬物動態

血清中デュタステリド濃度の平均値は、デュタステリド 0.05 mg、0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg を 1 日 1 回 24 週間投与後に、それぞれ 0.21 ng/mL、1.51 ng/mL、30.69 ng/mL 及び 209.88 ng/mL であった。血清中デュタステリド濃度が低い場合、高濃度域と比べて速やかに消失した。0.05 mg 群及び 0.1 mg 群の血清中デュタステリド濃度は投与開始後 12 週までに定常状態に達した。0.5 mg 群の 12 週時の平均血清中デュタステリド濃度（27.56 ng/mL）は定常状態時の平均血清中濃度範囲の約 90%であった。投与後 24 週（定常状態）時の血清中デュタステリド濃度は投与量増加の割合を上回って増加した。

デュタステリド 0.05 mg 群及び 0.1 mg 群では投与終了 12 週後に血清中デュタステリド濃度が定量限界未満になった。デュタステリド 0.5 mg 群及び 2.5 mg 群では、それぞれ投与終了 20 週後及び 44 週後に血清中デュタステリド濃度が定量限界未満になった。

表 23 血清中デュタステリド濃度（ITT）

	Dutasteride			
	0.05 mg	0.1 mg	0.5 mg	2.5 mg
Week 6				
n	47	43	43	46
Mean (ng/mL)	0.30	1.38	22.14	132.40
Week 12				
n	45	41	42	46
Mean (ng/mL)	0.29	1.56	27.56	182.53
Week 24				
n	40	36	42	44
Mean (ng/mL)	0.21	1.51	30.69	209.88

Data source: ARIA2004 CSR Table 54

19. 薬力学

フィナステリドに比べ、デュタステリド（0.5 mg 群及び 2.5 mg 群）は血清中及び頭皮中 DHT を大きく抑制し、血清中及び頭皮中テストステロンを大きく増加させた。

19.1. 血清中及び頭皮中 DHT 濃度

デュタステリドの全投与群で、血清中 DHT 濃度の変化率に用量依存性が認められ、最大の低下が認められたのは 0.5 mg 群及び 2.5 mg 群であった（24 週時にそれぞれ 90.2%及び 95.3%）。同様に、全デュタステリド投与群及びフィナステリド 5 mg 群で、頭皮中 DHT 濃度のベースラインから 24 週時までの低下率がプラセボ群と比較し有意に大きかった（低下率はデュタステリド 0.05 mg 群で 30.6%、2.5 mg 群で 82.1%、及びフィナステリド群で 39.6%の低下、 $p \leq 0.024$ ）。フィナステリド 5 mg 群の血清中及び頭皮中 DHT 濃度平均値の低下率（24 週時にそれぞれ 71.4%及び 39.6%）は、デュタステリド 0.1 mg 群の同低下率（それぞれ 64.9%及び 39.9%）と同程度であった。

表 24 24 週時の血清中及び頭皮中 DHT のベースラインからの変化量 (ITT、LOCF)

	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Serum DHT % change from baseline	n=56	n=62	n=65	n=56	n=64	n=62
Adjusted Mean (%)	4.2	-47.9	-64.9	-90.2	-95.3	-71.4
Adjusted Mean Difference (%)	-	-52.1	-69.1	-94.4	-99.5	-75.5
p-value ¹	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Scalp DHT % change from baseline	n=22	n=19	n=22	n=27	n=25	n=24
Adjusted Mean (%)	6.3	-30.6	-39.9	-51.8	-82.1	-39.6
Adjusted Mean Difference (%)	-	-36.9	-46.2	-58.1	-88.4	-45.9
p-value ¹	-	0.024	0.002	<0.001	<0.001	0.002

1. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 55, Table 56

19.2. 血清中及び頭皮中テストステロン濃度

全デュタステリド投与群で、血清中テストステロン濃度は用量に相関して増加した（24 週時：0.05 mg 群で 8.9%、2.5 mg 群で 28.0%の増加）。試験期間を通じてプラセボ群と比較してデュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg 群で血清中テストステロン濃度のベースラインからの平均変化率に統計学的に有意な増加が認められたものの、血清中テストステロン高値に起因すると治験責任医師が判断した有害事象はなかった。フィナステリド群における血清中テストステロン濃度の増加は顕著でなかった（24 週時に 2.7%）。デュタステリドの投与により、頭皮中テストステロン濃度は用量依存的に上昇した。フィナステリド 5 mg 群の頭皮中テストステロンの上昇率はデュタステリド 0.05 mg 群の上昇率よりも低かった。

表 25 24 週時における血清中及び頭皮中テストステロンのベースラインからの変化量 (ITT)

	Placebo N=58	Dutasteride				Finasteride 5 mg N=64
		0.05 mg N=65	0.1 mg N=66	0.5 mg N=61	2.5 mg N=64	
Serum testosterone % change from baseline (LOCF)	n=56	n=62	n=65	n=56	n=64	n=62
Adjusted Mean (%)	-2.6	8.9	17.3	27.3	28.0	2.7
Adjusted Mean Difference (%)	-	11.5	19.9	29.9	30.6	5.3
p-value ¹	-	0.11	0.008	<0.001	<0.001	0.46
Scalp testosterone % change from baseline (LOCF)	n=22	n=20	n=22	n=27	n=25	n=24
Adjusted Mean (%)	12.4	54.3	50.6	94.9	136.2	28.4
Adjusted Mean Difference (%)	-	41.9	38.2	82.6	123.8	16.1
p-value ¹	-	0.015	0.021	<0.001	<0.001	0.28

1. p-value vs Placebo based upon t tests from the general linear model

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 60, Table 64

20. 結論

- 本試験では、デュタステリド投与により 12 週時及び 24 週時に毛髪数の用量依存的な増加が認められ、デュタステリドが男性の男性型脱毛症の治療に有効であることが明らかになった。デュタステリド 0.5 mg 群及び 2.5 mg 群では、投与中止後の 36 週時においても効果は持続していた。毛髪数の増加はフィナステリド群でも認められたが、その増加量はデュタステリド 0.5 mg 群又は 2.5 mg 群ほど大きくはなかった。
- デュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及び 2.5 mg の効果発現は早く、投与開始 12 週後に発毛が認められた。毛髪数のみならず、専門家委員会による頭頂部及び前頭部に対する視覚的な評価においても、デュタステリド 0.1 mg 群の前頭部の評価を除き、プラセボ群に比較し有意な発毛が認められた。フィナステリド 5 mg 群では、毛髪数及び専門家委員会の評価による頭頂部の発毛においては、12 週時にプラセボと比較し有意な改善が認められたが、発毛の程度はフィナステリド 5 mg 群よりデュタステリド 0.5 mg 群及び 2.5 mg 群で大きかった。
- 専門家委員会及び治験責任医師により、24 週時のデュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及び 2.5 mg 群並びにフィナステリド群では、頭頂部及び前頭部においてプラセボ群に比べ有意な発毛の改善が認められた。また、24 週時における被験者自身による概括評価においても、全実薬投与群でプラセボ群より数値上優位な結果が得られた。デュタステリド 2.5 mg 群及びフィナステリド群では、プラセボ群に比べて最も大きな差がみられた。
- AIP の妥当性及び信頼性が検証され、その評価項目の一部では短期間の治療効果が認められた。
- デュタステリドの用量増加に伴い、血清中デュタステリド濃度の平均値が上昇した。血清中デュタステリド濃度は、デュタステリド 0.05 mg 群及び 0.1 mg 群では 12 週時まで、0.5 mg 群では 24 週時まで定常状態に達した。デュタステリドは血清から濃度依存的に消失し、低濃度であるほど消失が速かった。血清中デュタステリド濃度平均値は、デュタステリド 0.05 mg 群及び 0.1 mg 群では投与終了 12 週後に定量限界未満となり、0.5 mg 群では投与終了 20 週後、2.5 mg 群では投与終了 44 週後に定量限界未満となった。フィナステリドに比べ、デュタステリド (0.5 mg 及び 2.5 mg) は血清中及び頭皮中 DHT を大きく抑制し、それに対応して血清中及び頭皮中テストステロンを大きく増加させた。
- デュタステリド及びフィナステリドの安全性はプラセボと同等であった。本試験中に死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象の発現率は低く、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。
- 有害事象の発現頻度は、デュタステリド 0.05 mg 群を除く全投与群で同程度であり、デュタステリド 0.05 mg 群での発現率はプラセボ群より低かった。治験薬との因果関係がある有害事象又は試験中止に至った有害事象の全般的発現率に、実薬投与群とプラセボ群で差は認められなかった。
- ベースライン以降の閾値外臨床検査値異常の発現率は、いずれの投与群もプラセボ群との間で統計学的有意差は認められなかった。いずれの投与群でもベースラインから 24

週時までに女性化乳房の臨床的に重要な発現はなく、バイタルサインに有意でない小さな変化が認められたにすぎなかった。

- 本第Ⅱ相試験の結果から、男性型脱毛症患者におけるデュタステリドの有効性及び安全性プロファイルが好ましいものであることが明らかになった。

21. 報告書の日付

■年 ■月

■年 ■月（補遺）

22. 症例の叙述

中央安全性部門（Global Clinical Safety and Pharmacovigilance : GCSP）はすべての重篤な有害事象の報告を詳細に追跡調査する。得られた完全なデータは安全性データベースに別途保存される。GCSP の追跡調査で得られた情報は、本章に叙述の要約の形式で示す。そのため、症例の叙述と、治験データベースから作成し本治験総括報告書で要約した表及び付録との間に臨床的意義のない記述の差異がある場合がある。GCSP の安全性データベースと治験データベースは、被験者識別番号、事象発現時の治験薬投与、転帰、因果関係及び発現した重篤な有害事象の臨床的性質が確実に一致するようデータを照合している。GCSP は重篤な有害事象発現時の被験者の年齢を報告するが、治験データベースはスクリーニング時の被験者の年齢を記録するため、本報告書の他の章と症例の叙述とで被験者の年齢に差異がある場合がある。

22.1. 重篤な有害事象

治験実施計画書番号：ARIA2004

治験責任医師番号：1900

被験者番号：2911

投与番号：399

症例番号：A0069063A

重篤な有害事象：腎結石症

44 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のためデュタステリドを 1 日 0.1 mg 経口投与された。

治験薬投与開始の約 11 週間後、悪心及び嘔吐を伴う重度の側腹部痛が発現し、4 mm の腎結石と診断された。被験者は静脈内水分補給と疼痛管理のため入院し、Meperidine 及びモルヒネが投与された。入院 1 日目の夜に疼痛は完全に消失し、翌朝に実施した腎、尿管及び膀胱（KUB）の X 線検査により、結石は膀胱内に移動したことが示唆された。その後被験者は退院し帰宅した。退院時に尿濾し器が渡され、結石を取るために尿を濾し、取った結石は追跡調査来院時に持参するよう指示された。治験薬の投与は一時的に中断された。事象は発現から 4 日後に消失した。

治験責任医師により、腎結石症は治験薬投与と関連はないと判断された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、腎結石症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARIA2004

治験責任医師番号：42613

被験者番号：2508

投与番号：265

症例番号：A0069961A

重篤な有害事象：胆嚢感染

過去1年間に悪心、腹部不快感及び下痢のエピソードがあった38歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のためデュタステリドを1日0.1 mg 経口投与された。

治験薬投与開始の約19週間後、腹部不快感、悪心及び下痢を訴え、救急診療部を再受診した。超音波検査により胆嚢腫大が認められ、約3週間後、胆嚢摘出術のため入院した。手術中に胆嚢がわずかに感染していることが判明したため、抗生剤（詳細不明）を2日間静脈内投与された。治験薬の投与は継続された。本事象は退院の3日後に消失したと判断された。治験責任医師により、胆嚢感染は治験薬投与と関連はないと判断された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胆嚢感染と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARIA2004

治験責任医師番号：363

被験者番号：2955

投与番号：116

症例番号：A0075926A

重篤な有害事象：椎間板ヘルニアの増悪

椎間板ヘルニアの既往歴のある 37 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のためデュタステリドを 1 日 2.5 mg 経口投与された。

治験薬投与開始の約 16 週間後、自転車に乗った後に疼痛症状の増強を伴う椎間板ヘルニアの増悪が発現した。被験者は矯正手術を受けることを選択し、骨移植／骨癒合及びインストゥルメンテーションを併用した椎弓切除術及び椎間板切除術のため入院した。術後の経過は問題なく、本事象は発現から 85 日後に消失した。治験薬の投与は中断されなかった。

治験責任医師により、椎間板ヘルニアの増悪は被験者の椎間板ヘルニアの既往歴に関連し、治験薬投与と関連はないと判断された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、椎間板ヘルニアの増悪と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARIA2004

治験責任医師番号：50540

被験者番号：3046

投与番号：338

症例番号：A0075961A

重篤な有害事象：コレステロール塞栓症、青趾症候群

アテローム性動脈硬化症、足部腫脹及び足部痛の既往歴のある 44 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のためフィナステリドを 1 日 5 mg 経口投与された。

治験薬投与開始の約 5 ヶ月後、足部腫脹、足部疼痛及び足部が青色を帯びていることを訴えた。被験者は青趾症候群及びコレステロール塞栓症と診断された。その後、末梢大動脈及び腸骨動脈におけるアテローム塞栓症破片及び血管壁の不整を示した血管造影及び血管形成術の結果に基づき、大動脈大腿動脈バイパス術のため入院した。腸骨動脈は閉塞し、70%～80%の不規則な狭窄が認められた。治験薬の投与は継続され、Darvocet N-100、モルヒネ、Percocet、Mylanta、セファゾリン、ファモチジン、プロクロルペラジン、イブプロフェン及びフロセミドが投与された。これらの事象は発現から 14 日後に消失した。

治験責任医師により、青趾症候群及びコレステロール塞栓症は治験薬投与と関連はなく、アテローム性動脈硬化症の併発によると判断された。

治験依頼者の見解：

本症例は対照薬を投与されていたため、青趾症候群及びコレステロール塞栓症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARIA2004

治験責任医師番号：284

被験者番号：2750

投与番号：52

症例番号：A0077852A

重篤な有害事象：複雑型片頭痛

「痙攣発作症状」により緊急治療室の受診歴のある 37 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のためプラセボを経口投与された。アスピリン及びベラパミルが併用投与された。

治験薬投与開始の約 44 週間後、顔面のしびれ感、脱力及び多少の喚語困難を発現したため入院し、複雑型片頭痛と診断された。治験薬の投与は継続され、ベラパミル、アルプラゾラム及びリザトリプタンが投与された。事象は発現から 2 日後に消失した。

治験責任医師により、複雑型片頭痛は治験薬投与と関連はないと判断された。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、複雑型片頭痛と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARIA2004

治験責任医師番号：50540

被験者番号：2621

投与番号：172

症例番号：A0095947A

重篤な有害事象：胃腸炎の悪化

35 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のためデュタステリドを 1 日 0.5 mg 経口投与された。

治験薬投与完了の約 4 ヶ月後、悪心及び腸管痙攣を発現したが、痛みは下痢により緩和された。被験者は熱っぽさも訴え、疲労増悪、排尿減少、しぶり、腹部膨満感及び腹鳴が認められた。最初は緊急治療室を受診し、腸雑音亢進及び軽度のびまん性腹部圧痛が認められた。便検査において、便潜血検査陰性及び便中白血球陰性であり等、臨床検査値は正常であった。細菌感染はないと思われたが、便培養法の結果が出るまで（すべて陰性）シプロフロキサシンの投与が開始され、1 L の生理食塩水が静脈内投与された後、退院し帰宅した。症状は一時的に軽快したが、2 日後に全身性疼痛、咳嗽、悪寒、浮動性めまい、頭部ふらふら感が発現し、3 日間の抗生剤投与にもかかわらず下痢が持続した。緊急治療室を再受診し、その後、急性胃腸炎の悪化及び軽度脱水により入院となった。カリウム及び静脈内輸液が投与され、清澄流動食からバナナ、米、アップルソース及びトーストの食事へと移行された。本事象は発現から 4 日後に消失した。

治験責任医師により、胃腸炎の悪化は治験薬投与と関連はないと判断された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃腸炎の悪化と本剤との関連性は否定できると考える。

22.2. パートナーの妊娠

治験実施計画書番号：ARIA2004

治験責任医師番号：49920

被験者番号：2835

投与番号：61

症例番号：A0063159A

29 歳妊婦の夫は、男性型脱毛症の治療のためデュタステリドを 1 日 2.5 mg 経口投与された。

治験薬投与開始の約 3 ヶ月後、治験責任医師は被験者の妻が妊娠 3 ヶ月であり、精液を介して治験薬に曝露したことの報告を受けた。被験者は、治験薬の投与を開始してから 12 回以上、妻と避妊をしないで性交を行ったと報告した。妊娠約 19 週で被験者は治験薬の投与を中止した。女性は受胎時に経口避妊薬を服用していた。女性は妊娠約 12 週の時点で下痢、軽度の腹痛及び腹部痙攣を発現した。妊娠 19 週 5～6 日頃に実施した胎児の超音波検査では、異常所見は認められず胎児の動きは良好であった。女性は妊娠中に妊婦用ビタミン剤を服用し、分娩のために pitocin が投与された。追跡調査により、妊娠及び出産は正常に終了し、正常経膈分娩により健康な男児を出産したことが明らかとなった。母子ともに産後期は正常に経過した。

治験実施計画書番号：ARIA2004

治験責任医師番号：49617

被験者番号：19182

投与番号：482

症例番号：A0068765A

35 歳妊婦の夫は、男性型脱毛症の治療のためプラセボを経口投与された。

治験薬の投与を開始して約 15 日後、女性は自然流産を認めた。本事象は妊娠約 21 週に発現したが、胎児死亡は妊娠約 16 週の時点であったと判断された。事象発現の原因は不明であるが、治験責任医師は、家族全員が休暇中にウイルス性疾患に罹患していたことを確認した。女性は、実施した羊水穿刺も妊娠転帰に影響を及ぼしたのではないかと疑っていた。

治験責任医師により、自然流産は夫の治験薬投与と関連はないと判断された。

治験実施計画書番号：ARIA2004

治験責任医師番号：284

被験者番号：2757

投与番号：238

症例番号：A0071337A

30 歳女性の夫は、男性型脱毛症の治療のためデュタステリドを 1 日 2.5 mg 経口投与された。

被験者が治験薬の投与を開始して約 4 ヶ月後、治験責任医師は被験者の妻が妊娠しているという報告を受けた。女性は治験薬を服用しなかったが、精液を介して治験薬に曝露した。被験者は、妻が妊娠した月に 1 回及び全治験期間中に 2 回、妻と避妊しないで性交を行ったと報告した。女性は同時にナプロキセン及びミドリンが投与された。治験薬の投与は中止された。妊娠約 40 週に女性は正常経膣分娩により体重 6 ポンド 7 オンスの健康な女兒を出産した。

治験実施計画書番号：ARIA2004

治験責任医師番号：868

被験者番号：2660

投与番号：32

症例番号：A0083368A

32 歳女性の夫は、男性型脱毛症の治療のためデュタステリドを 1 日 0.5 mg 経口投与された。

被験者の治験終了の約 5 ヶ月後、治験責任医師は被験者の妻が妊娠 3 ヶ月であるとの報告を受けた。女性は治験薬を服用しなかったが、精液を介して治験薬に曝露した。女性は治験期間中に 1～2 回、夫と避妊しないで性交を行ったと報告した。妊娠第 1 期後半／第 2 期初期に、女性は悪心のためにアセトアミノフェン、メトクロプラミド、妊婦用ビタミン剤及び塩酸ピリドキシンを服用した。妊娠約 32 週に限定的な産科超音波検査を実施し、部分前置胎盤が確認された。帝王切開が予定され、妊娠 37 週に実施された。体重 8 ポンド 6 オンスの健康な男児を出産した。診療記録によると、女性は分娩中に約 1300 cc の血液を失血したが、出産 3 日後の経過観察来院では失血に関連した後遺症（息切れ、浮動性めまい、頭部ふらふら感等）は認められなかった。女性が授乳中である産後期に、コデイン、イブプロフェン及びノルエチステロン（経口避妊薬）とともにアセトアミノフェンが投与された。

治験実施計画書番号：ARIA2004

治験責任医師番号：49617

被験者番号：2587

投与番号：472

症例番号：A0102345A

38 歳女性の夫は、男性型脱毛症の治療のためデュタステリドを 1 日 0.5 mg 経口投与された。

被験者が治験薬投与を完了した約 4 ヶ月後、被験者の妻が妊娠した。夫婦は、夫が治験薬を服用している間は性交を控えていたと述べた。女性は治験薬を服用しなかったが、精液を介して曝露した。女性は同時にアセトアミノフェン及び妊婦用ビタミン剤を投与していた。妊娠約 38 週に女性は経膣分娩により体重 6 ポンド 14 オンスの健康な男児を出産した。アプガースコアは 5 であった

表 ARIA2004-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象（ITT）（Post-randomization）

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	すべての有害事象						因果関係がある有害事象					
	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)			0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
有害事象発現例数, n (%)	46 (79)	37 (57)	43 (65)	40 (66)	43 (67)	45 (70)	14 (24)	10 (15)	19 (29)	9 (15)	18 (28)	15 (23)
耳および迷路障害／呼吸器、胸郭および縦隔障害 EAR NOSE & THROAT	21 (36)	17 (26)	10 (15)	19 (31)	14 (22)	18 (28)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染 Viral ear nose & throat infections	9 (16)	9 (14)	3 (5)	5 (8)	3 (5)	6 (9)	0	0	0	0	0	0
上気道感染 Ear nose & throat infections	6 (10)	4 (6)	2 (3)	9 (15)	2 (3)	5 (8)	0	0	0	0	0	0
鼻部障害 Nasal signs & symptoms	2 (3)	4 (6)	1 (2)	2 (3)	3 (5)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
細菌性耳感染／細菌性鼻炎／細菌性咽頭炎 Bacterial ear nose & throat infections	2 (3)	0	0	2 (3)	1 (2)	2 (3)	0	0	0	0	0	0
喉頭不快感／口腔咽頭痛／扁桃障害 Throat & tonsil discomfort & pain	1 (2)	0	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
咽頭障害／扁桃障害 Throat & tonsil signs & symptoms	0	0	2 (3)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症 Upper respiratory inflammation	1 (2)	1 (2)	2 (3)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	1 (2)	0	0	3 (5)	0	0	0	0	0	0	0	0
耳の障害 Ear signs & symptoms	1 (2)	2 (3)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎 Allergic rhinitis	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔障害 Nasal sinus disorders	0	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳出血／鼻出血／咽頭出血 Ear nose & throat hemorrhage	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭浮腫／扁桃肥大 Throat & tonsil edema & swelling	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	すべての有害事象						因果関係がある有害事象					
	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)			0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
胃腸障害 GASTROINTESTINAL	11 (19)	7 (11)	10 (15)	14 (23)	8 (13)	7 (11)	6 (10)	2 (3)	3 (5)	4 (7)	2 (3)	2 (3)
下痢 Diarrhea	4 (7)	1 (2)	2 (3)	3 (5)	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0
消化不良 Dyspeptic symptoms	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (5)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0
ウイルス性消化管感染 Viral gastrointestinal infections	1 (2)	0	3 (5)	1 (2)	3 (5)	2 (3)	0	0	0	0	0	0
悪心／嘔吐 Nausea & vomiting	3 (5)	1 (2)	0	2 (3)	1 (2)	2 (3)	3 (5)	0	0	1 (2)	1 (2)	0
胃腸障害 Gastrointestinal signs & symptoms	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0
腹部不快感／消化器痛 Gastrointestinal discomfort & pain	1 (2)	0	1 (2)	3 (5)	1 (2)	0	0	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)	0
消化管感染 Gastrointestinal infections	0	0	0	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
歯不快感／歯痛 Dental discomfort & pain	0	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感／腹痛 Abdominal discomfort & pain	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0
鼓腸 Gastrointestinal gaseous symptoms	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
唾液欠乏 Hyposalivation	0	0	0	0	0	2 (3)	0	0	0	0	0	2 (3)
痔核 Hemorrhoids	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distention	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群 Irritable bowel syndrome	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
寄生虫性胃腸炎 Parasitic gastrointestinal infections	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	すべての有害事象						因果関係がある有害事象					
	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)			0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
胃炎 Gastritis	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉障害 Gum disorders	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感／口腔内痛 Oral discomfort & pain	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成 Oral ulcerations	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Gastrointestinal herniae	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害 SKIN	11 (19)	10 (15)	10 (15)	10 (16)	11 (17)	8 (13)	2 (3)	3 (5)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	2 (3)
脂漏性皮膚炎 Seborrheic dermatitis	3 (5)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡／毛包炎 Acne & folliculitis	2 (3)	0	3 (5)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0
皮膚炎／皮膚症 Dermatitis & dermatosis	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	1 (2)	1 (2)	3 (5)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
脂漏 Seborrhoea	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
紅斑 Skin erythema	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0
多毛症 Increased hair growth	2 (3)	1 (2)	0	1 (2)	0	0	2 (3)	1 (2)	0	0	0	0
皮膚真菌感染 Fungal skin infections	0	0	0	0	2 (3)	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
発疹 Skin rashes	0	0	2 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	すべての有害事象						因果関係がある有害事象					
	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)			0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
皮膚剥脱／後天性魚鱗癬 Skin flakiness & acquired ichthyosis	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
過角化 Skin keratosis	0	0	0	0	3 (5)	0	0	0	0	0	0	0
汗腺障害 Disorders of sweat & sebum	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0
皮膚感染 Skin infections	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚ウイルス感染 Viral skin infections	0	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚細菌感染 Bacterial skin infections	0	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎 Allergic skin reactions	0	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
皮膚障害 Skin disorders	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0
脱毛症 Hair loss & alopecia	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0
紅斑 Erythematous skin conditions	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
風疹状皮疹／猩紅熱様発疹 Rubelliform & scarlatiniform rashes	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹 Papular skin rashes	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害 Pigmentary skin disorders	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
毛髪障害 Hair disorders	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫／腫瘍 Skin cysts lumps & masses	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚癌 Primary malignant skin neoplasia	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	すべての有害事象						因果関係がある有害事象					
	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)			0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
毛髪成長異常 Improved hair loss & alopecia	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害 NEUROLOGY	6 (10)	5 (8)	12 (18)	10 (16)	10 (16)	11 (17)	1 (2)	0	8 (12)	3 (5)	5 (8)	4 (6)
頭痛 Headaches	2 (3)	2 (3)	11 (17)	8 (13)	7 (11)	5 (8)	1 (2)	0	6 (9)	3 (5)	4 (6)	2 (3)
浮動性めまい Dizziness	0	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
睡眠障害 Sleep disorders	2 (3)	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraines	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
反射異常 Abnormal reflexes	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠 Hypnagogic effects	0	0	0	0	0	2 (3)	0	0	0	0	0	2 (3)
感覚鈍麻 Hypoesthesia	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経学的症状 Neurological signs & symptoms	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
群発頭痛 Cluster headaches	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
錯感覚 Paresthesia	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
脳神経麻痺 Paralysis of cranial nerves	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0
神経圧迫 Compressed nerve syndromes	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
錯乱状態 Confusion	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
記憶障害 Memory effects	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	すべての有害事象						因果関係がある有害事象					
	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)			0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
異常な夢 Dreams	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
味覚異常 Disturbances of sense of taste	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麻痺 Paralysis of specific sites	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 DRUG INTERACTION OVERDOSE & TRAUMA	3 (5)	5 (8)	5 (8)	7 (11)	11 (17)	9 (14)	0	0	0	0	0	0
処置後合併症 Postoperative complications	1 (2)	1 (2)	3 (5)	0	2 (3)	2 (3)	0	0	0	0	0	0
筋損傷 Muscle injuries	1 (2)	1 (2)	0	3 (5)	2 (3)	2 (3)	0	0	0	0	0	0
損傷 Injuries	0	2 (3)	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
創傷／裂傷 Wounds & lacerations	0	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
軟部組織損傷 Soft tissue injuries	0	0	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
挫傷／血腫 Contusions & hematomas	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
靱帯損傷／腱損傷／軟骨損傷 Ligament tendon or cartilage injuries	0	0	0	0	2 (3)	0	0	0	0	0	0	0
骨折 Fractures	0	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
関節脱臼 Dislocations	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
中毒／各種物質毒性 Poisoning & toxicity	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
処置合併症 Complications of procedures	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置合併症 Operative complication	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	すべての有害事象						因果関係がある有害事象					
	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)			0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
処置後感染 Postoperative infections	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
乗物酔い Motion-induced disorders	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 LOWER RESPIRATORY	4 (7)	5 (8)	5 (8)	7 (11)	4 (6)	12 (19)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染 Viral respiratory infections	2 (3)	3 (5)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	7 (11)	0	0	0	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	2 (3)	0	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0	0	0	0	0
咳嗽 Cough	0	1 (2)	0	0	0	2 (3)	0	0	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	0	0	0	0	2 (3)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸音異常 Chest sounds	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染 Lower respiratory infections	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道刺激症状 Lower respiratory signs & symptoms	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道出血 Lower respiratory hemorrhage	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸障害 Breathing disorders	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
肺障害 Lung disorders	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態 NON-SITE SPECIFIC	8 (14)	3 (5)	5 (8)	5 (8)	11 (17)	6 (9)	3 (5)	0	3 (5)	1 (2)	6 (9)	2 (3)
倦怠感／疲労 Malaise & fatigue	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	5 (8)	2 (3)	2 (3)	0	1 (2)	1 (2)	5 (8)	2 (3)
ウイルス感染 Viral infections	1 (2)	0	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	すべての有害事象						因果関係がある有害事象					
	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)			0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
浮腫／腫脹 Edema & swelling	2 (3)	1 (2)	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
体温調節障害 Temperature regulation disturbances	1 (2)	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
胸痛 Chest symptoms	0	0	1 (2)	0	2 (3)	0	0	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤／味覚異常 Odors & taste	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0
筋痙縮 Cramps	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
灼熱感 Burning sensations	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染 Infections	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
スピロヘータ感染／放線菌症 Spirochete & actinomycete infections	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
真菌感染 Fungal infections	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症 Allergies & allergic reactions	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
全身症状 Improvements of general signs & symptoms	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0
生殖系および乳房障害 REPRODUCTION	5 (9)	7 (11)	5 (8)	3 (5)	9 (14)	8 (13)	5 (9)	4 (6)	5 (8)	0	9 (14)	7 (11)
リビドー減退 Altered (decreased) libido	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	8 (13)	3 (5)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	0	8 (13)	3 (5)
射精障害 Ejaculation disorders	0	0	2 (3)	0	1 (2)	2 (3)	0	0	2 (3)	0	1 (2)	2 (3)
勃起不全 Impotence	3 (5)	2 (3)	0	0	0	1 (2)	3 (5)	1 (2)	0	0	0	1 (2)
精液検査異常 Semen disorders	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	すべての有害事象						因果関係がある有害事象					
	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)			0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
前立腺炎 Inflammation of prostate	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー亢進 Increased libido	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
精巣上体炎 Inflammation of epididymis	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
女性化乳房 Gynecomastia	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
乳房障害 Breast disorders	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性機能不全 Sexual function disorders	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0
生殖器痛 Male reproductive tract pain	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0
性器不快感 Male reproductive tract irritation	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
陰茎障害 Penis disorders	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0
筋骨格系および結合組織障害 MUSCULOSKELETAL	4 (7)	4 (6)	3 (5)	5 (8)	7 (11)	6 (9)	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	0	4 (6)	1 (2)	2 (3)	4 (6)	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛 Muscle pain	2 (3)	0	0	1 (2)	2 (3)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
関節痛／関節リウマチ Arthralgia & articular rheumatism	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直／筋緊張／筋固縮 Muscle stiffness tightness & rigidity	0	0	0	0	0	2 (3)	0	0	0	0	0	0
筋痙縮 Muscle cramps & spasms	0	0	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0
筋骨格障害 Musculoskeletal inflammation	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	すべての有害事象						因果関係がある有害事象					
	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)			0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
骨障害／軟骨疾患 Bone & cartilage disorders	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害 PSYCHIATRY	2 (3)	0	3 (5)	3 (5)	1 (2)	2 (3)	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)
うつ病 Depressive disorders	1 (2)	0	0	2 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0
感情障害 Mood disorders	0	0	3 (5)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0
不安 Anxiety	1 (2)	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
不安 Situational disorders	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
消極的思考 Symptoms of negativity	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)
抑うつ気分 Depressive moods	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 HEPATOBIILIARY TRACT & PANCREAS	2 (3)	1 (2)	4 (6)	0	3 (5)	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
肝機能検査異常 Abnormal liver function tests	2 (3)	1 (2)	3 (5)	0	2 (3)	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
肝胆道系感染／膵感染 Hepatobiliary & pancreatic infections	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性肝炎／ウイルス性膵炎 Viral hepatobiliary & pancreatic infections	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 BLOOD & LYMPHATIC	2 (3)	2 (3)	3 (5)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	0	0
リンパ系障害 Lymphatic signs & symptoms	1 (2)	1 (2)	2 (3)	1 (2)	2 (3)	0	0	1 (2)	0	0	0	0
白血球数減少 Decreased white cells	1 (2)	1 (2)	0	0	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0
血小板障害 Quantitative platelet defects	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	すべての有害事象						因果関係がある有害事象					
	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)			0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
白血球障害 Abnormal white cells & counts	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0
白血球数増加 Increased white cells	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
心臓障害／血管障害 CARDIOVASCULAR	0	1 (2)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0
高血圧 Hypertension	0	0	1 (2)	2 (3)	2 (3)	0	0	0	0	0	0	0
潮紅 Flushing	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0
塞栓症 Embolisms	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血 Peripheral ischemia	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
動悸 Palpitations	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0
内分泌障害／代謝および栄養障害 ENDOCRINE & METABOLIC	3 (5)	1 (2)	2 (3)	0	0	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0	0
血中尿酸異常 Disorders of uric acid metabolism	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重異常 Weight problems	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖 Hyperglycemia	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0
脂質代謝障害 Disorders of lipid metabolism	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
栄養補給障害 Feeding problems	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0
腎および尿路障害 UROLOGY	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0

Midas Body System Midas Class MIDAS /MedDRA J 16.1 で翻訳	すべての有害事象						因果関係がある有害事象					
	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)	Placebo (N=58)	Dutasteride				Finasteride 5 mg (N=64)
		0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)			0.05 mg (N=65)	0.1 mg (N=66)	0.5 mg (N=61)	2.5 mg (N=64)	
排尿異常 Micturition disorders	2 (3)	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0
尿路結石 Urinary calculi	0	1 (2)	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路出血 Urinary tract hemorrhage	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 EYE	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
眼感染 Eye infections	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虹彩炎／虹彩毛様体炎 Iritis & iridocyclitis	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0
涙器障害 Lacrimal disorders	0	0	1 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Data source: ARIA2004 CSR addendum Table 38, Table 40

ARI114263試験

ARI114263 試験

1. 治験の標題

A Study of the Efficacy and Safety of Multiple Doses of Dutasteride versus Placebo and Finasteride in the Treatment of Male Subjects with Androgenetic Alopecia

2. 報告書番号

2012N132877_01

3. 治験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

計 39 医療機関（日本、メキシコ、フィリピン、ロシア、台湾、アルゼンチン、タイ、ペルー、チリ）

5. 公表文献

Gubelin HW, Barboza MJ, Tsai TF, et al. A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. J Am Acad Dermatol. 2014 Mar;70(3):489-98

6. 治験期間

2010 年 10 月 28 日～2012 年 2 月 28 日

7. 開発のフェーズ

第 II/III 相

8. 目的

主要目的

- 男性の男性型脱毛症患者を対象に、発毛を指標としてデュタステリドのプラセボに対する優越性の検証及びデュタステリド 0.5 mg、0.1 mg 及び 0.02 mg の用量反応性の検討
- 男性の男性型脱毛症患者を対象に、発毛を指標としてデュタステリドのフィナステリドに対する非劣性の検証

副次的目的

- 男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリドの有効性を以下の項目を指標としてプラセボ及びフィナステリドとの比較検討
 - 発毛

- 育毛
- 専門家委員会による写真評価
- Investigator Photographic Assessment Questionnaire (IPAQ) を用いた治験責任医師による評価
- 男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の変化
- 男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリドの安全性及び忍容性をプラセボ及びフィナステリドと比較検討
- 本試験に登録された対象集団におけるデュタステリドの薬物動態 (PK) 及び薬力学 (PD) を明らかにすること
- デュタステリド投与例で被験者自身が認識した発毛の改善の確認
- デュタステリド投与例で被験者の発毛に対する満足度の改善の確認
- 性機能のベースラインからの変化についての評価
- 被験者の血液から抽出したデオキシリボ核酸 (DNA) 中の遺伝子多型と治験薬に対する反応 (有効性、安全性、PK、PD 等) との関係を調べる

9. 治験方法

本試験は、Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV、V のいずれかの男性型脱毛症の約 900 名の男性を対象とし、デュタステリド (0.5 mg、0.1 mg 及び 0.02 mg) の有効性及び安全性を検討する多施設国際共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬／プラセボ対照、並行群間比較試験であった。外来患者を対象とした 29 週間の試験で、スクリーニング期 (最大 3 週間)、治験薬投与期 (24 週間) 及び後観察期 (2 週間) で構成された (図 1)。ランダム化された被験者は、デュタステリド 0.5 mg、0.1 mg、0.02 mg、フィナステリド 1 mg 又はプラセボのいずれかを治験薬投与期の 24 週間 1 日 1 回服用した。

ベースライン来院時に、事前に定めた割付け表に従い被験者をデュタステリド 0.5 mg、0.1 mg、0.02 mg、フィナステリド 1 mg 又はプラセボの 5 群に 1 : 1 : 1 : 1 : 1 の比で割り付けた (1 群あたり約 180 例)。

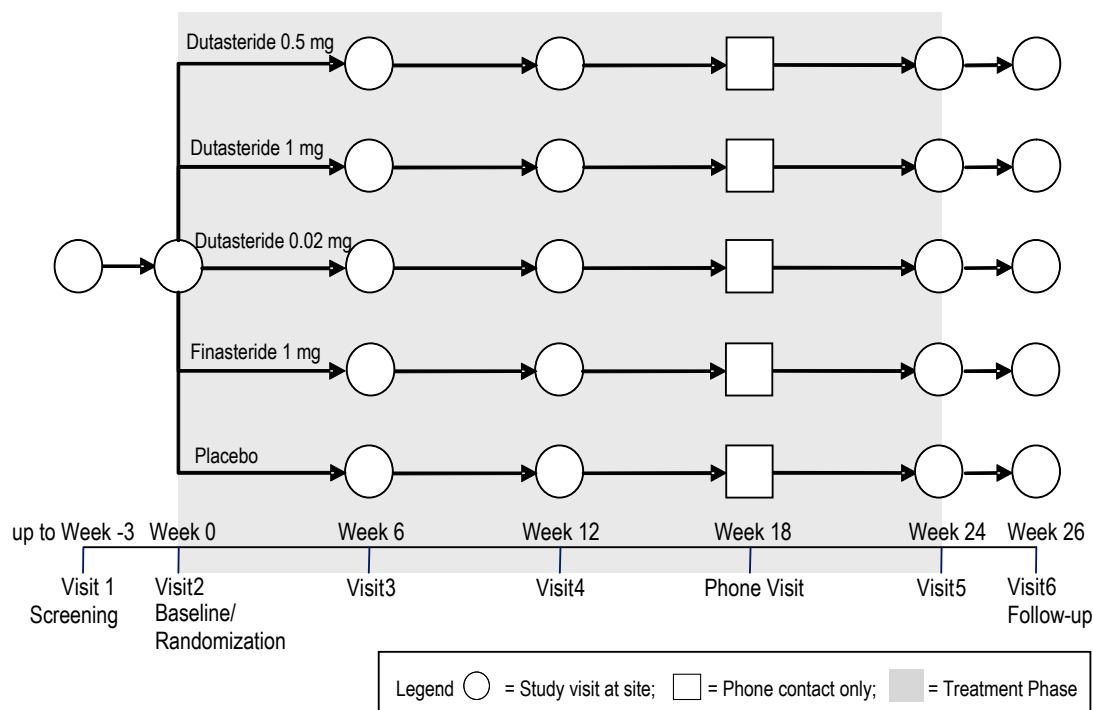


図 1 治験デザイン

10. 診断及び主要な組入れ基準

10.1. 選択基準

以下の条件をすべて満たす場合のみ、本試験の組入れ対象とした。

- 20～50 歳の男性外来患者
- Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V（IVa 及び Va を除く）のいずれかの男性型脱毛症
- 実施地域の言語の会話・読み書き能力があり、GlaxoSmithKline 社（GSK）の Hair Growth Index（HGI）、Hair Growth Satisfaction Scale（HGSS）及び Problem Assessment Scale of the Sexual Function Inventory（PAS SFI）質問票を読んで理解し、記録できる患者
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常範囲上限値の 2 倍未満、アルカリホスファターゼおよびビリルビンが正常範囲上限値の 1.5 倍以下である患者（遊離型ビリルビンが正常範囲上限値の 1.5 倍超であっても、ビリルビン分画を行って直接ビリルビンが 35%未満であれば組入れ可能）
- 試験期間中は毛髪の色や髪形を変えない等、試験の要件を遵守する意思がある患者
 - 毛髪着色剤／染料を使用している場合は使用し続けて構わないが、本試験の来院時に頭皮に着色剤／染料が付いていないようにすること
 - 本試験の来院時に頭頂部周囲の脱毛していない部分の毛髪の長さが 2 cm（0.75 インチ）以上あること

10.2. 除外基準

以下のいずれかの条件に該当する場合は、本試験の組入れ対象としなかった。

医学的除外基準

1. スクリーニング時に血清中テストステロン 250 ng/dL 未満で規定される性腺機能低下が確認される患者
2. 不安定な肝疾患の患者（安定した慢性 B 型又は C 型肝炎の場合、他の基準に抵触していなければ組入れ可能）
3. スクリーニング時に血清クレアチニンが正常範囲上限値の 1.5 倍超である患者
4. 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌を除く）がある患者
5. 第一度親族に 50 歳以前の前立腺癌歴がある患者
6. スクリーニング時の血清前立腺特異抗原（PSA）値が 2.0 ng/mL 超である患者
7. 乳癌の既往又は乳房診察で悪性腫瘍の疑いがある患者
8. 活動状態の不安定な甲状腺疾患の患者。甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症で治療を受けている場合も除外するが、既に 3 ヶ月間にわたり甲状腺治療薬の用量に変更がない場合は組入れ可能
9. 以下のような不安定で重篤な合併症（これらに限定はしない）がある患者：スクリーニング前 6 ヶ月以内の心筋梗塞、冠動脈バイパス術、不安定狭心症、不整脈、臨床的に明らかなく血性心不全又は脳血管発作。内科療法でコントロールできていない糖尿病又は消化性潰瘍疾患。ヒト免疫不全ウイルス陽性者（後天性免疫不全症候群患者を含む）
10. 被験者の安全性、同意取得、試験手順遵守の妨げになりうると治験責任（分担）医師又は GSK メディカルモニターが判断する重篤及び／又は不安定な既存の内科疾患、精神疾患、その他の病態の既往歴又は現病歴がある患者。注：被験者の安全性を損ないうる状態がある場合、治験責任（分担）医師は GSK メディカルモニターに相談できる。

頭髪及び頭皮に関する除外基準

11. 後頭部を含め頭髪が全体的に薄い患者
12. 頭皮の瘢痕（毛髪移植歴、頭皮縫縮術歴を含む）、あるいは毛幹の疾患を含む頭皮又は頭髪の疾患等（白癬、男性型脱毛症以外の脱毛、乾癬、コントロールできていない脂漏性皮膚炎等）がある患者
13. 男性型脱毛症治療のための毛髪移植歴（時期を問わない）がある、又はスクリーニング前 6 ヶ月以内に髪を編んでいる患者
14. 男性型脱毛症以外の脱毛の既往歴又は徴候（自己免疫性、内分泌性、物理的又は感染症による脱毛、あるいは頭皮の皮膚疾患による 2 次性脱毛等）がある患者
15. スクリーニング前 2 週間以内に脱毛徴候の改善又は是正目的で化粧品（発毛促進をうたった頭皮用製剤等）を使用した患者
16. スクリーニング前 3 ヶ月以内に発光ダイオード（LED）ランプ等の頭皮に対する光治療又はレーザー治療を受けた患者

薬剤に関する除外基準

17. 5AR 阻害薬又は治験薬と化学的に関連する薬剤に対する過敏症がある患者
18. スクリーニング前 18 ヶ月以内にデュタステリドを使用又はスクリーニング前 12 ヶ月以内にフィナステリドを使用した患者
19. 全身性の細胞毒性薬の使用歴がある患者
20. スクリーニング前 3 ヶ月以内にグルココルチコイドを使用した患者（吸入グルココルチコイドは可。副腎皮質ステロイド外用薬は頭皮以外への使用であれば許容される）
21. スクリーニング前 6 ヶ月間に以下のいずれかを使用した患者
 - ミノキシジル（経口又は外用）
 - カルプロニウム塩化物
 - 抗アンドロゲン作用を有する全身薬。試験期間中は頭皮へのケトコナゾールシャンプーの使用を禁止するが、スクリーニング前の使用は除外事由とはならない。試験期間中はシメチジンの使用を禁止するが、スクリーニング前の使用は除外事由とはならない。
 - 外用エストロゲン、プロゲステロン
 - 頭皮への外用プロスタグランジン類似体
 - タモキシフェン
 - 多毛症をきたす可能性がある薬剤
 - 貧毛症又は休止期脱毛をきたす可能性がある薬剤
 - 蛋白同化ステロイド
 - リチウム又はフェノチアジン
22. 本試験のスクリーニング前 1 ヶ月以内に治験薬、市販薬、治験医療機器又は市販医療機器の試験に参加した患者。本試験期間中は他の薬剤又は医療機器の治験に参加してはならない。

11. 治療及び投与

デュタステリドは、デュタステリド 0.5 mg、0.1 mg 又は 0.02 mg を含有するソフトゼラチンカプセルであった。フィナステリドは、1 mg 錠を硬ゼラチンカプセルに入れた形で提供した。デュタステリド及びフィナステリドと外観が同一のプラセボをそれぞれ用意した。

表 1 治験薬（用量、Batch 番号）

	デュタステリド 0.5 mg	デュタステリド 0.1 mg	デュタステリド 0.02 mg	フィナステリド 1 mg	プラセボ
Batch 番号	E09548	E09547, E09665	E09546	Z1073	E09545
カプセル剤 1 (ボトル B)	デュタステリド 0.5 mg	デュタステリド 0.1 mg	デュタステリド 0.02 mg	デュタステリド プラセボ	デュタステリド プラセボ
カプセル剤 2 (ボトル A)	フィナステリド プラセボ	フィナステリド プラセボ	フィナステリド プラセボ	フィナステリド 1 mg	フィナステリド プラセボ

被験者は、1 日 1 回 2 カプセル（それぞれのボトルから各 1 カプセル）を 24 週間経口投与した。

12. 評価基準

12.1. 有効性

主要評価項目

発毛：24 週時にマクロ撮影法で評価した頭頂部直径 2.54 cm（1 inch）円中における毛髪数のベースラインからの変化量

副次的評価項目

評価項目			評価時期	評価
発毛	毛髪数 ベースラインからの変化量	頭頂部の 直径 2.54cm 円内	12 週	○
			24 週	-
		頭頂部の 直径 1.13cm 円内	12 週	○
			24 週	○
育毛	毛髪の太さ ベースラインからの変化量	頭頂部の 直径 2.54cm 円内	12 週	○
			24 週	○
		頭頂部の 直径 1.13cm 円内	12 週	○
			24 週	○
	硬毛数 ベースラインからの変化量	頭頂部の 直径 2.54cm 円内	12 週	○
			24 週	○
		頭頂部の 直径 1.13cm 円内	12 週	○
			24 週	○
専門家委員会 による評価	写真評価による発毛の変化	頭頂部全体	12 週	-
			24 週	○
		前頭部全体	12 週	-
			24 週	○
治験責任医師 による評価	写真評価による発毛の変化 (IPAQ)	頭頂部全体	12 週	○
			24 週	○
		前頭部全体	12 週	○
			24 週	○
	男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化		12 週	○
			24 週	○

12.1.1. 発毛及び育毛の評価

発毛及び育毛については、マクロ撮影法によりベースライン、12 週時及び 24 週時に頭頂部の毛髪数及び毛髪の太さを測定して中央評価した。

頭頂脱毛部の前縁部を一部刈り上げた直径 2.54 cm（1 inch）及び直径 1.13 cm（0.44 inch）の各同心円中にある毛髪数を測定した。同部のマクロ撮影時には、事前にプラスチックの透明テンプレートを利用し、直径 3.43 cm（1.35 inch）の円形内の毛髪を刈り上げた。ベースライン時に、今後の評価時に毛髪数測定部がわかるようにするマーカーとして、円中心の頭皮に化粧用インクで「・」を消えないように印し（前回来院時以降にインクが薄くなっていたら印を付けなおす）、以下のとおり評価した。

- 各評価時に非軟毛（直径 30 μ m 以上の毛髪）のみを測定対象とし、毛髪数を測定評価した。

- 各評価時に非軟毛（直径 30 μm 以上の毛髪）を測定し、毛髪の太さを合計し評価した。
- 各評価時の硬毛数（直径 60 μm 以上の毛髪数）を測定評価した。

12.1.2. 専門家委員会による写真評価

皮膚科専門医 3 名で構成された専門家委員会が、24 週時におけるベースラインからの発毛の変化について以下の 7 段階で独立して評価した。

- 著明減少（スコア：-3）
- 中等度減少（スコア：-2）
- 軽度減少（スコア：-1）
- 不変（スコア：0）
- 軽度増加（スコア：+1）
- 中等度増加（スコア：+2）
- 著明増加（スコア：+3）

スクリーニング時に撮影した全体写真を 24 週時に撮影したものと比較して評価した。頭頂部及び前頭部のそれぞれの全体写真について別々に評価した。

写真は該当する来院時に実施医療機関で撮影した。この評価での「ベースライン」には、スクリーニング時に撮影した写真も含まれた。

12.1.3. 治験責任医師による評価

- Investigator Photographic Assessment Questionnaire (IPAQ)

IPAQ は治験責任医師又は指名された者が、スクリーニング時に撮影した全体写真を 12 週時及び 24 週時に撮影したものと比較して評価した。頭頂部及び前頭部のそれぞれの全体写真について別々に評価した。なお、ベースラインからの発毛の変化を以下の 7 段階で評価した。

- 著明減少（スコア：-3）
- 中等度減少（スコア：-2）
- 軽度減少（スコア：-1）
- 不変（スコア：0）
- 軽度増加（スコア：+1）
- 中等度増加（スコア：+2）
- 著明増加（スコア：+3）

写真は該当する来院時に実施医療機関で撮影した。この評価での「ベースライン」には、スクリーニング時に撮影した写真も含まれた。

- 男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化
治験責任医師が、スクリーニング時、12 週時及び 24 週時に被験者を直接目視検査して、Norwood-Hamilton 分類を判定した。

12.2. ヘルスアウトカム

- 12 週時及び 24 週時に HGI の総スコアで評価した発毛の変化
- 12 週時及び 24 週時に HGSS の総スコアで評価した発毛に対する満足度のベースラインからの変化
- 6 週時、12 週時及び 24 週時に PAS SFI で評価した性機能の問題のベースラインからの変化

12.3. 薬物動態及び薬力学

- 血清中デュタステリド濃度 [12 週時、24 週時及び 26 週時（後観察時）]
- 血清中デュタステリド濃度が定量下限（LLQ）未満になるまでの時間
- 血清中 DHT 濃度 [スクリーニング時、12 週時、24 週時及び 26 週時（後観察時）]

12.4. 安全性

- 有害事象
 - 乳房検査（スクリーニング時、12 週時、24 週時）でベースラインからの臨床的に意味のある変化（女性化乳房、腫瘤、悪性腫瘍等）を示唆する徴候
- バイタルサイン
 - 心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧（スクリーニング時、ベースライン時、12 週時、24 週時、後観察時）
- 臨床検査
 - 血液学的検査（スクリーニング時、12 週時、24 週時）
 - 血液生化学的検査（スクリーニング時、12 週時、24 週時）
 - PSA（スクリーニング時、24 週時）

13. 統計手法

13.1. 被験者数の設定根拠

ランダム化後の脱落率を 20%と想定すると、完了例 715 例（各群 143 例）を得るには、900 例（各群約 180 例）をランダム化する必要があった。完了例を 715 例とすると、主要評価項目である 24 週時の頭頂部直径 2.54 cm 円内での毛髪数 [Last Observation Carried Forward (LOCF)] のベースラインからの変化量に対し、非劣性マージンを 35 本とし共通の標準偏差を 80 本と仮定した場合、片側有意水準を 0.00835 としたとき検出力約 90%で非劣性を示すことができる症例数であった。この症例数は、主要評価項目に対する優越性を、両側有意水準 0.0167 で 100 本の毛髪数の差に関して検出力 99%超で示すことができる症例数であった。

Parallel gatekeeper strategy を用いてデュタステリドの 3 用量（0.5 mg、0.1 mg 及び 0.02 mg）に対して独立した検定を行い、多重性の調整を行い、全体の有意水準が 0.0501 を

超えないようにした。従って、優越性の各検定では有意水準を両側 0.0167 とし、非劣性の各検定では有意水準を片側 0.00835 とした。最初に、デュタステリドの各用量におけるプラセボに対する優越性を検証した。プラセボに対する優越性が示された場合、次に、デュタステリドのフィナステリドに対する非劣性を検証した。デュタステリドのフィナステリドに対する非劣性が示された場合には、デュタステリドのフィナステリドに対する優越性を検証した。

13.2. 解析対象集団

実際の治験薬投与の有無にかかわらず、ランダム化した被験者全例を Intent-to-Treat (ITT) 解析対象集団とした。この集団を有効性及び安全性データの主要解析集団とした。ITT 解析対象集団のうち治験実施計画書を遵守した被験者全例を Per-Protocol (PP) 解析対象集団とした。PP 解析対象集団が ITT 解析対象集団の 80%超となった場合、PP 解析対象集団を対象とした解析は実施しなかった。

13.3. 解析計画の重要な要素

各実施医療機関での登録例数は少数で、実施医療機関別にデータを集計しても特に情報が得られないと予想されたため、全実施医療機関からのデータを併合して解析した。実施医療機関を事前にクラスター化し、施設効果について調整する際にはこのクラスターを用いることとし、全実施医療機関が特定されてランダム化が完了した時点でクラスターを決定した。

本試験では、以下の通り地域によりクラスター化した。

- クラスター1：アルゼンチン、チリ、メキシコ、ペルー
- クラスター2：日本、フィリピン、タイ、台湾、ロシア

13.4. 有効性の解析方法

主要解析は LOCF 解析とし、結果が LOCF 解析と At Visit [Observed Case (OC)] 解析で異なった場合、さらなるデータ解析を実施することとした。

13.4.1. 主要な解析

プラセボに対する優越性

治療、クラスター及びベースラインの毛髪数で調整した一般線形モデルを用い、主要評価項目である頭頂部直径 2.54 cm の円中における 24 週時の毛髪数 (LOCF) のベースラインからの変化量を、デュタステリドの各用量について独立してプラセボと比較して解析した。

フィナステリドに対する非劣性

デュタステリドの各用量につきプラセボに対する優越性が達成されたとき、主要評価項目である頭頂部直径 2.54 cm 円中における 24 週時の毛髪数 (LOCF) のベースラインからの変化量についてフィナステリドに対する非劣性を、治療、クラスター及びベースラインの毛髪数について調整した一般線形モデルを用いて検証した。

デュタステリド・フィナステリドの片側 99.165%信頼区間を求め、その下限値が-35 を超えていれば非劣性が検証されるとした。

フィナステリドに対する優越性

デュタステリドのある用量でフィナステリドに対する非劣性が検証された場合、治療、クラスター及びベースラインの毛髪数について調整した一般線形モデルを用い、主要評価項目である頭頂部直径 2.54 cm の円中における 24 週時の毛髪数（LOCF）のベースラインからの変化量についてデュタステリドのフィナステリドに対する優越性を検証した。

13.4.2. 副次的な解析

副次的評価項目である発毛の解析には、治療、クラスター及びベースラインの毛髪数について調整した一般線形モデルを用いた。また、育毛の解析には、治療、クラスター及びベースライン値について調整した一般線形モデルを用いた。皮膚科専門医 3 名で構成する専門家委員会及び IPAQ では、頭頂部及び前頭部領域の発毛のベースラインからの変化を 7 段階で評価した。

頭頂部及び前頭部それぞれの全体写真を用いて別途評価し、頭頂部の評価及び解析を主要な評価及び解析とみなした。頭頂部と前頭部の評価には同様の統計学的方法を用いた。群間比較には治療及びクラスターについて調整した一般線形モデルを用いた。

13.5. 薬物動態／薬力学的な解析

血清中デュタステリド濃度が 50%超定量可能であった投与群を用いて、混合効果モデルを用いてポピュレーション PK（母集団薬物動態）解析を実施した。共変量（年齢、体重及び人種等）の影響について、被験者間変動を説明するために評価した。なお、本モデルの頑健性については、ブートストラップ解析及び visual predictive check 法を用いて確認した。各被験者で血清中デュタステリド濃度が LLQ になるまでの時間を明らかにするため、シミュレーションを行った。血清中 DHT 濃度及び頭頂部直径 2.54 cm 円内の毛髪数に対するデュタステリドの影響について、デュタステリドの用量又は血清中デュタステリド濃度を用いて Emax モデルで評価した。LLQ 未満の血清中 DHT 濃度は、LLQ 又は LLQ の半分の値に置換した。共変量の候補（年齢、体重及び人種等）についても評価した。

13.6. 安全性の解析方法

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）第 14.1 版を用いてコード化し集計した。本申請資料では、各有害事象名を MedDRA 日本語版（MedDRA/J）第 14.1 版を用いて翻訳した。

有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬の投与に関連する有害事象及び試験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は、いずれも Fisher の直接確率検定を用いて群間の比較を行った。下記を注目すべき有害事象とした。

- 性機能関連有害事象：リビドー減退、勃起不全、射精障害及び乳房障害（乳房腫大及び乳房圧痛の 2 サブグループを設定）。

- 心血管系有害事象：急性冠動脈症候群、虚血性冠動脈疾患／アテローム性動脈硬化症、虚血性脳血管イベント、心不全、心不整脈及び末梢血管疾患

有害事象の集計対象期間を、以下に示す。

- Post-randomization：治験薬投与期及び後観察期
- On-treatment：投与開始日以降最終投与日までの 24 週間
- Post-treatment：最終投与後の 2 週間

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2 に示す。

ランダム化された 917 例のうち、各群の被験者の大部分が 24 週の治療期及び治験（24 週の治療期及び 2 週の後観察期）を完了した。治験を中止した被験者数は、デュタステリドの 3 群間で同様であったが、デュタステリドの各用量群及びフィナステリド群に比べプラセボでは少なかった。

表 2 被験者の内訳

	Placebo	Dutasteride			Finasteride 1 mg
		0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg	
Planned, n	180	180	180	180	180
Randomised, N	181	185	188	184	179
Completed treatment, n (%)	160 (88)	160 (86)	159 (85)	157 (85)	144 (80)
Completed study, n (%)	157 (87)	156 (84)	154 (82)	153 (83)	141 (79)
Withdrawn, n (%)	24 (13)	29 (16)	34 (18)	31 (17)	38 (21)
Adverse Events	5 (21)	0	8 (24)	4 (13)	4 (11)
Protocol deviation	2 (8)	3 (10)	2 (6)	0	2 (5)
Lost to Follow-up	4 (17)	13 (45)	11 (32)	10 (32)	10 (26)
Investigator discretion	4 (17)	4 (14)	4 (12)	3 (10)	5 (13)
Consent withdrawn	9 (38)	9 (31)	9 (26)	14 (45)	17 (45)

Data source: AR1114263 CSR Table 6.1, Table 6.4

14.2. 解析対象集団

各解析対象集団の内訳を表 3 に示す。

組入れられたすべての被験者を ITT 解析対象集団とし、除外基準対象薬剤を使用した 6 例（プラセボ群 1 例、デュタステリド 0.02 mg 群 3 例、デュタステリド 0.5 mg 群 1 例及びフィナステリド群 1 例）、血中テストステロンが 250 ng/dL 未満であった 3 例（プラセボ群 1 例及びデュタステリド 0.02 mg 群 2 例）等、治験実施計画書に規定する基準から逸脱した被験者を除外し PP 解析対象集団とした。

表 3 解析対象集団

n (%)	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179	Total N=917
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184		
Intent-to-treat (ITT)	181 (100)	185 (100)	188 (100)	184 (100)	179 (100)	917 (100)
Per protocol (PP)	164 (91)	161 (87)	166 (88)	166 (90)	157 (88)	814 (89)

Data source: ARII 14263 CSR Table 6.1

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの他の基準値の特性は、群間で類似していた。各群の平均年齢は 38.5 歳であり、被験者の過半数がアジア人であった（表 4）。概して、被験者は 20 代後半に脱毛に初めて気づき、また被験者の 80%以上が現在（スクリーニング時）も脱毛していると実感していた。

表 4 人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT）

	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179	Total N=917
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184		
Age, years						
Mean (SD)	38.7 (8.43)	38.5 (7.72)	38.7 (7.44)	38.6 (7.66)	38.0 (7.81)	38.5 (7.80)
Min-Max	20-50	21-50	22-50	20-50	21-50	20-50
Age range						
≤41 years	100 (55)	108 (58)	109 (58)	109 (59)	109 (61)	535 (58)
>41 years	81 (45)	77 (42)	79 (42)	75 (41)	70 (39)	382 (42)
Ethnicity, n (%)						
Not Hispanic/Latino	109 (60)	114 (62)	113 (60)	111 (60)	109 (61)	556 (61)
Hispanic/Latino	72 (40)	71 (38)	75 (40)	73 (40)	70 (39)	361 (39)
Race, n (%)						
Asian	100 (55)	103 (56)	103 (55)	101 (55)	100 (56)	507 (55)
Hispanic/Latino	72 (40)	71 (38)	75 (40)	73 (40)	70 (39)	361 (39)
White, Not Hispanic	9 (5)	11 (6)	10 (5)	10 (5)	9 (5)	49 (5)
BMI, kg/m ²						
Mean (SD)	25.38 (3.607)	25.64 (3.474)	25.84 (4.278)	25.07 (3.461)	25.69 (4.005)	25.52 (3.782)
Min-Max	17.8-37.4	14.1-35.6	17.9-42.2	17.3-38.9	17.3-38.9	14.1-42.2
Current smokers, n (%)	55 (30)	70 (38)	70 (37)	50 (27)	59 (33)	304 (33)
Former smokers, n (%)	26 (14)	25 (14)	29 (15)	33 (18)	24 (13)	137 (15)
Consume alcohol, n (%)	120 (67)	118 (64)	119 (63)	121 (66)	117 (65)	595 (65)
Age hair loss first noticed						
Mean (SD)	29.0 (7.84)	29.9 (8.06)	28.4 (6.79)	29.6 (7.73)	29.8 (7.45)	29.4 (7.59)
Min-Max	17-49	12-49	15-45	13-47	16-45	12-49
Currently experiencing hair loss, n (%)	151 (83)	152 (82)	161 (86)	160 (87)	154 (86)	778 (85)

BMI = body mass index

Data source: ARII 14263 CSR Table 6.9

ベースライン時にすべての群でよくみられた疾患は、高脂血症及び高血圧であった。高血圧の発現率は各群で同様であり、高脂血症の発現率はプラセボ及びフィナステリド群に比べデュタステリド群で低かった（表 5）。

表 5 ベースライン時の疾患特性及び冠動脈疾患の家族歴 (ITT)

n (%)	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Hyperlipidemia	29 (16)	22 (12)	20 (11)	16 (9)	30 (17)
Hypertension	13 (7)	19 (10)	13 (7)	11 (6)	15 (8)
Decreased male fertility	0	3 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)
Diabetes	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	3 (2)	9 (5)
Prostate Abnormalities	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (1)
Family history of CAD ¹	11 (6)	6 (3)	5 (3)	8 (4)	6 (3)

CAD = coronary artery disease

1. Family History of Coronary Artery Disease in Women <65 Years or Men < 55 Years (First-Degree Relatives)

Data source: ARII 14263 CSR Table 6.12, Table 6.13

14.4. 服薬遵守状況

服薬遵守率の平均値は、投与群間で同様であった（表 6）。被験者の 90%が服薬遵守率 75～125%に該当し、フィナステリド群の 1 例のみで服薬遵守率が 125%を超えていた。

表 6 服薬遵守状況 (ITT)

	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Overall Compliance					
n	174	167	175	166	157
Mean (SD)	90.9 (13.65)	89.2 (13.58)	90.0 (13.73)	92.3 (11.43)	88.3 (16.21)
Min-Max	16.4-122.8	24.1-108.0	13.0-119.8	39.4-115.7	0.0-125.3
Compliance category n (%)					
<75%	14 (8)	19 (11)	21 (12)	14 (8)	18 (11)
75-125%	160 (92)	148 (89)	154 (88)	152 (92)	138 (88)
>125%	0	0	0	0	1 (<1)

Data source: ARII 14263 CSR Table 6.16

15. 有効性の結果

評価に使用するベースライン時のマクロ撮影法による写真が、評価に適さない画質であった場合、再評価のため可能な限り迅速に再撮影を実施した。そのうち、既に治験薬の投与を開始していた被験者もいたが、その数は少なく投与群間で同様であった。これらの被験者を除外して、主要及び副次評価項目の感度分析を実施した。

15.1. 毛髪数

本試験の主要評価項目である 24 週時 (LOCF) の頭頂部直径 2.54 cm 円内における毛髪数は、プラセボではベースラインから減少したのに対し、デュタステリド各用量群及びフィナステリド群では増加した（表 7）。

また、24 週時 (LOCF) の毛髪数のベースラインからの変化量では、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg のプラセボに対する優越性及びフィナステリドに対する非劣性、更にデュタステリド 0.5 mg のフィナステリドに対する優越性が示された。

治験薬の投与開始日又は開始前に、ベースライン値を測定した被験者のみを対象とした感度分析においても同様の傾向がみられた。これらは、24 週時（OC）及び 12 週時（OC 及び LOCF）、また PP 解析対象集団においても同様であった。

**表 7 12 週時及び 24 週時の毛髪数のベースラインからの変化量
（頭頂部直径 2.54 cm 円内）（ITT、LOCF）**

Overall Subjects	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Number of Subjects	151	157	160	151	142
Baseline Mean (SD) ¹	760.9 (226.92)	774.4 (226.48)	721.3 (220.24)	767.5 (217.99)	763.8 (180.6)
Week 12					
Number of Subjects	147	144	151	145	131
LSM Change from Baseline (SE) ²	-4.0 (7.22)	22.9 (7.32)	59.6 (7.15)	82.3 (7.29)	50.9 (7.67)
LSM Difference from Placebo ²	-	26.9	63.6	86.4	55.0
98.33% CI ²	-	(2.4, 51.5)	(39.3, 87.9)	(61.9, 110.9)	(29.8, 80.1)
p-value ²	-	0.009	<0.001	<0.001	<0.001
LSM Difference from Finasteride ²	-	-28.0	8.7	31.4	-
98.33% CI ²	-	(-53.3, -2.8)	(-16.4, 33.7)	(6.2, 56.6)	-
Two-Sided P-value ²	-	0.008 ³	0.41	0.003	-
Week 24					
Number of Subjects	148	155	158	150	141
LSM Change from Baseline (SE) ²	-4.9 (7.89)	17.1 (7.74)	63.0 (7.67)	89.6 (7.87)	56.5 (8.12)
LSM Difference from Placebo ²	-	22.0	67.9	94.4	61.4
98.33% CI ²	-	(-4.4, 48.4)	(41.6, 94.2)	(67.8, 121.0)	(34.4, 88.4)
p-value ²	-	0.046	<0.001	<0.001	<0.001
LSM Difference from Finasteride ²	-	-39.4	6.5	33.0	-
98.33% CI ²	-	(-66.1, -12.7)	(-20.1, 33.1)	(6.1, 60.0)	-
Two-sided p-value ²	-	<0.001 ³	0.56	0.003	-

SD=Standard Deviation; SE=Standard Error; LSM=Least Squares Mean; CI=Confidential Interval

1. Includes some baseline values measured after treatment start date.
2. Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean - the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.
3. Significantly worse than finasteride.

Data source: ARII 14263 CSR Table 7.1, Table 7.5

また、24 週時（LOCF）の頭頂部直径 1.13 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量は、上記の直径 2.54 cm 円内での結果と同様であった。デュタステリド 0.02 mg 群を除いたデュタステリド各用量群及びフィナステリド群では、プラセボ群と比べて統計学的に有意に増加し、更にデュタステリド 0.5 mg 群ではフィナステリド群と比べて統計学的に有意な増加がみられた（p=0.016）。24 週時（LOCF）の感度分析においても同様の結果であった。

12 週時（LOCF）においても、デュタステリド 0.02 mg 群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に毛髪量が増加したこと（p=0.015）を除き、24 週時と同様の結果がみられた。

15.2. 毛髪の太さ

12 週時（OC 及び LOCF）及び 24 週時（OC 及び LOCF）の頭頂部の直径 2.54 cm 円内の非軟毛（直径 30 µm 以上の毛髪）の太さの合計は、プラセボ群ではベースライン時に比べ減

少したのに対し、デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド群では増加し、デュタステリド 0.02 mg 群ではベースラインからほとんど変化がなかった（表 8）。

また、デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド群で、プラセボと比較して毛髪の太さはベースラインから統計学的に有意に増加し、フィナステリド 1 mg 群との比較では、デュタステリド 0.5 mg 群のみが統計学的に有意な増加を示した。治験薬の投与開始日又は開始前にベースライン値を測定した被験者のみを対象とした感度分析においても同様の結果がみられた。

**表 8 24 週時の毛髪の太さのベースラインからの変化量
(頭頂部直径 2.54 cm 円内) (ITT、LOCF)**

	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
n	148	155	158	150	141
Baseline: Mean (SD) ¹	42.5 (15.35)	43.6 (14.52)	39.9 (14.62)	43.4 (14.90)	43.8 (13.06)
LSM change (SE) ²	-0.9 (0.45)	-0.0 (0.44)	3.9 (0.44)	5.8 (0.45)	4.0 (0.46)
LSM diff from placebo ²	-	0.9	4.8	6.7	4.9
98.33% CI ²	-	(-0.6, 2.4)	(3.3, 6.3)	(5.2, 8.2)	(3.4, 6.5)
p-value ²	-	0.14	<.001	<.001	<.001
LSM diff from finasteride ²	-	-4.0	-0.1	1.8	-
98.33% CI ²	-	(-5.5, -2.5)	(-1.6, 1.4)	(0.3, 3.3)	-
p-value ²	-	<.001 ³	0.87	0.004	-

Unit= $\times 10^3 \mu\text{m}$, LSM = least squares mean

- Includes some baseline values measured after treatment start date
- Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean - the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.
- Significantly worse than finasteride

Data source: ARII 14263 CSR Table 7.13, Table 7.17

頭頂部の直径 1.13 cm 円内の毛髪の太さのベースラインからの変化量は、直径 2.54 cm 円内の結果と同様であった。12 週時（OC 及び LOCF）及び 24 週時（OC 及び LOCF）の毛髪の太さは、プラセボでベースラインから減少したのに対し、デュタステリド各用量群及びフィナステリド群では増加した。

15.3. 硬毛数

投与 12 週時（OC 及び LOCF）及び 24 週時（OC 及び LOCF）に、マクロ撮影法で評価した頭頂部直径 2.54 cm 円内の硬毛（直径 60 μm 以上の毛髪）数は、プラセボ群及びデュタステリド 0.02 mg 群でベースラインから減少したのに対し、デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド群では増加した（表 9）。

また、デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド群は、プラセボ群と比べて統計学的に有意にベースラインから増加したが、フィナステリド群との比較ではデュタステリド群のいずれも統計学的な有意差は示さなかった。

投与 12 週時（LOCF）及び 24 週時（LOCF）の頭頂部直径 1.13 cm 円内の硬毛数のベースラインからの変化量も直径 2.54 cm 円内と同様で、デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及び

フィナステリド群ではプラセボに比べて統計学的に有意な増加がみられたが、フィナステリド群との比較ではデュタステリド群のいずれも統計学的な有意差は示さなかった。

**表 9 24 週時の硬毛数のベースラインからの変化量
(頭頂部直径 2.54 cm 円内) (ITT、LOCF)**

Terminal Hair Count	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
n	148	155	158	150	141
Baseline: Mean (SD) ¹	270.2 (189.14)	284.6 (180.02)	249.1 (177.98)	279.0 (178.44)	293.8 (178.41)
LSM change (SE) ²	-17.5 (5.13)	-15.7 (5.03)	29.4 (4.99)	46.0 (5.11)	36.3 (5.28)
LSM diff from placebo ²	-	1.7	46.9	63.4	53.7
98.33% CI ²	-	(-15.4, 18.9)	(29.8, 63.9)	(46.1, 80.7)	(36.2, 71.3)
p-value ²	-	0.81	<.001	<.001	<.001
LSM diff from finasteride ²	-	-52.0	-6.9	9.7	-
98.33% CI ²	-	(-69.4, -34.7)	(-24.2, 10.4)	(-7.8, 27.2)	-
p-value ²	-	<.001 ³	0.34	0.19	-

LSM = least squares mean

1. Includes some baseline values measured after treatment start date
2. Estimates are based on the adjusted (least-squares) means from the general linear model: Change from Baseline = Treatment + Cluster + Baseline Value. The difference from Placebo is the Dutasteride or Finasteride LS Mean - the Placebo LS Mean. The difference from Finasteride is the Dutasteride LS Mean - the Finasteride LS Mean. The 98.33% confidence intervals are two-sided, and are in terms of the adjusted mean differences.
3. Significantly worse than finasteride

Data source: ARII 14263 CSR Table 7.23, Table 7.27

15.4. 専門家委員会による写真評価

24 週時 (LOCF) の専門家委員会での頭頂部及び前頭部それぞれの全体写真を用いたベースラインからの発毛の改善度は、3 名の皮膚科専門医それぞれが行った各被験者に対する評価をスコア化した中央値の平均で、デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド群でプラセボと比べて統計学的に有意な発毛の改善が示された。更にデュタステリド 0.5 mg 群はフィナステリド群に対し、前頭部全体の発毛で有意に高い改善を示したが、頭頂部全体では示さなかった (表 10)。

表 10 24 週時の専門家による改善の写真評価 (ITT、LOCF)

	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Vertex					
n	172	174	176	167	164
LSM (SE)	-0.15 (0.056)	-0.09 (0.056)	0.42 (0.055)	0.63 (0.057)	0.49 (0.057)
LSM diff from placebo	-	0.06	0.57	0.78	0.63
98.33% CI	-	(-0.13, 0.25)	(0.38, 0.76)	(0.59, 0.97)	(0.44, 0.82)
p-value	-	0.46	<.001	<.001	<.001
LSM diff from finasteride	-	-0.57	-0.06	0.15	-
98.33% CI	-	(-0.76, -0.38)	(-0.25, 0.13)	(-0.04, 0.34)	-
p-value	-	<.001 ¹	0.43	0.066	-
Frontal/Superior					
n	171	174	176	167	165
LSM (SE)	-0.14 (0.054)	-0.10 (0.053)	0.36 (0.053)	0.58 (0.055)	0.34 (0.055)
LSM diff from placebo	-	0.05	0.50	0.72	0.48
98.33% CI	-	(-0.13, 0.23)	(0.32, 0.69)	(0.54, 0.91)	(0.30, 0.67)
p-value	-	0.53	<.001	<.001	<.001
LSM diff from finasteride	-	-0.44	0.02	0.24	-
98.33% CI	-	(-0.62, -0.25)	(-0.16, 0.20)	(0.06, 0.43)	-
p-value	-	<.001 ¹	0.78	0.002	-

LSM = least squares mean

1. Significantly worse than finasteride

Data source: ARII 14263 CSR Table 7.37

15.5. 治験責任医師による評価

24 週時 (LOCF) に治験責任医師が頭頂部及び前頭部それぞれの全体写真を用いて IPAQ により評価した発毛の改善度 (スコア) は、プラセボに比べてデュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド群で統計学的に有意に高かったが、フィナステリド群との比較ではデュタステリド群のいずれも統計学的に有意な改善は示さなかった (表 11)。

12 週時 (LOCF) の前頭部全体において、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群、並びにフィナステリド群で、プラセボ群と比べて統計学的に有意な発毛の改善を示したが、頭頂部全体ではデュタステリド 0.5 mg 群のみがプラセボ群に比べて有意な発毛の改善を示した。

表 11 24 週時の IPAQ スコア (ITT、LOCF)

	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Vertex					
n	173	174	177	167	165
LSM (SE)	0.36 (0.079)	0.37 (0.079)	1.03 (0.078)	1.30 (0.080)	1.07 (0.081)
LSM diff from placebo	-	0.01	0.67	0.94	0.71
98.33% CI	-	(-0.25, 0.28)	(0.40, 0.93)	(0.67, 1.20)	(0.44, 0.98)
p-value	-	0.90	<.001	<.001	<.001
LSM diff from finasteride	-	-0.70	-0.04	0.22	-
98.33% CI	-	(-0.97, -0.43)	(-0.31, 0.23)	(-0.05, 0.50)	-
p-value	-	<.001 ¹	0.70	0.049	-
Frontal/Superior					
n	173	174	177	167	165
LSM (SE)	0.30 (0.075)	0.28 (0.075)	0.78 (0.074)	1.11 (0.076)	0.88 (0.077)
LSM diff from placebo	-	-0.01	0.48	0.81	0.58
98.33% CI	-	(-0.27, 0.24)	(0.23, 0.73)	(0.56, 1.07)	(0.33, 0.84)
p-value	-	0.89	<.001	<.001	<.001
LSM diff from finasteride	-	-0.60	-0.10	0.23	-
98.33% CI	-	(-0.85, -0.34)	(-0.35, 0.16)	(-0.03, 0.49)	-
p-value	-	<.001 ¹	0.35	0.031	-

LSM = least squares mean

1. Significantly worse than finasteride

Data source: ARII 14263 CSR Table 7.41

15.6. 男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の変化

ベースライン時に IV に分類された被験者のうち、24 週時 (LOCF) の Norwood-Hamilton 分類の Stage において、デュタステリド 0.1 mg 群、0.5 mg 群及びフィナステリド群はプラセボ群と比較して、不変であった被験者の割合は低く、また高い割合で改善が示された (表 12)。ベースライン時に分類が V であった被験者のうち、デュタステリド 0.5 mg 群では他の投与群と比べ、高い割合でベースラインからの改善を示した。

表 12 男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の変化 (ITT、LOCF)

	Placebo N=181 n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179 n (%)
		0.02 mg N=185 n (%)	0.1 mg N=188 n (%)	0.5 mg N=184 n (%)	
AGA Stage					
Baseline Stage IIIv	82 (45)	77 (42)	76 (40)	83 (45)	79 (44)
n	80	72	72	72	76
Worsening in stage	4 (5)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Stage unchanged	67 (84)	61 (85)	58 (81)	54 (75)	59 (78)
Improvement in stage	9 (11)	10 (14)	13 (18)	17 (24)	16 (21)
Baseline Stage IV	56 (31)	61 (33)	65 (35)	58 (32)	59 (33)
n	52	59	59	56	54
Worsening in stage	2 (4)	2 (3)	4 (7)	1 (2)	1 (2)
Stage unchanged	44 (85)	46 (78)	39 (66)	37 (66)	36 (67)
Improvement in stage	6 (12)	11 (19)	16 (27)	18 (32)	17 (31)
Baseline Stage V	43 (24)	47 (25)	47 (25)	43 (23)	41 (23)
n	41	46	46	41	35
Worsening in stage	0	0	0	0	0
Stage unchanged	29 (71)	33 (72)	33 (72)	25 (61)	24 (69)
Improvement in stage	12 (29)	13 (28)	13 (28)	16 (39)	11 (31)

Data source: ARII 14263 CSR Table 7.42, Table 7.44

16. ヘルスアウトカム

被験者自身による HGI 及び HGSS を用いた発毛の改善の評価及び満足度の調査においても、IPAQ と同様の傾向がみられた。24 週時（LOCF）のデュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群では、発毛に対する評価に用いた HGI（両群で $p<0.001$ ）及び発毛に対する満足度を評価した HGSS（それぞれ $p=0.002$ 及び $p<0.001$ ）で、プラセボに比べて高い改善及び満足度を示したが、フィナステリド群は HGI（ $p<0.001$ ）でのみプラセボに比べて高い改善を示した。

性機能に関する重要な変化を評価する PAS SFI スコアでは、プラセボとの比較において、デュタステリド各用量群及びフィナステリド群でベースラインからの減少がみられた。プラセボとの比較では全実薬投与群において有意差はみられなかった。

17. 血清中デュタステリド及び DHT 濃度

血清中デュタステリド濃度は用量増加より大きな割合で上昇し、デュタステリド 0.5 mg 群では、12 週から 24 週の間で更に血清中濃度が上昇した。デュタステリド 0.02 mg 群では、24 週時にデュタステリドは検出されなかった（表 13）。

表 13 血清中デュタステリド濃度（ng/mL）（ITT）

Time point	Dutasteride		
	0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg
Week 12, n	172	172	165
Mean (SD)	0.2 (1.96)	2.1 (1.72)	33.2 (20.10)
Week 24, n	158	158	153
Mean (SD)	0.0 (0.14)	2.0 (1.90)	36.1 (23.21)
Week 26, n	156	154	152
Mean (SD)	0.1 (0.84)	0.3 (0.69)	21.1 (17.65)

Data source: ARI114263 CSR Table 10.1

血清中 DHT 濃度は、プラセボ群を除くすべての投与群において、12 週時でベースラインより低下した。0.02 mg 群を除くデュタステリド及びフィナステリド群の 12 週時及び 24 週時ではプラセボよりも大きな低下が認められた。12 週時及び 24 週時において、血清中 DHT 濃度を最も低下させたのはデュタステリド 0.5 mg 群であった。デュタステリド 0.5 mg 及び 0.1 mg 群の血清中 DHT 濃度は治験薬を中止後の 2 週間のフォローアップ期間においてもベースラインから低下していたが、フィナステリド群ではベースラインまで回復した（表 14）。

表 14 血清中 DHT 濃度 (nmol/L) のベースラインからの変化率 (ITT)

	Placebo	Dutasteride			Finasteride 1 mg
		0.02 mg	0.1 mg	0.5 mg	
Week 12 LOCF, n	171	172	171	170	160
Mean (SD)	20.3 (113.03)	-11.8 (77.29)	-61.3 (34.04)	-66.4 (36.91)	-56.9 (49.79)
Median	-3.6	-24.7	-74.2	-81.0	-70.4
Min, Max	-76.4, 1076.5	-85.5, 671.4	-92.6, 137.9	-94.2, 112.7	-94.6, 405.9
Week 24 LOCF, n	172	175	175	170	164
Mean (SD)	17.9 (88.35)	4.7 (105.68)	-52.1 (49.13)	-64.6 (51.27)	-49.2 (83.37)
Median	-3.1	-14.5	-67.6	-81.7	-69.2
Min, Max	-67.4, 685.7	-78.0, 1195.2	-92.6, 403.4	-94.7, 364.7	-93.9, 896.4
Week 26 LOCF, n	172	175	176	171	164
Mean (SD)	25.2 (115.56)	10.5 (67.92)	-26.0 (56.95)	-59.1 (50.69)	0.4 (97.22)
Median	5.6	-5.3	-37.2	-80.2	-20.3
Min, Max	-74.2, 994.1	-83.5, 457.1	-90.1, 405.9	-94.7, 223.5	-90.9, 846.4

Data source: ARII14263 CSR Table 10.4

17.1. 薬物動態及び薬物動態／薬力学の関係

デュタステリド 0.1 及び 0.5 mg 群のデータ（計 309 例）を用いて、母集団薬物動態モデルを構築した。0.02 mg 群のデータは 50%超の検体で血清中デュタステリド濃度が LLQ 未満であったため、解析には含めなかった。デュタステリドの薬物動態は線形及び非線形の消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルで最も良好に記述された。共変量として、体重が線形クリアランス及び分布容積に、年齢が線形クリアランスに組み込まれた。人種及び日本人由来 (Japanese Heritage) はどのパラメータにも共変量として選択されなかった。

投与終了時の血清中 DHT 濃度は、デュタステリドの用量よりも血清中デュタステリド濃度を用いた Emax モデルでより良好に記述された (N=694)。Emax (薬物の最大効果) パラメータの値は約 87~91%であった。EC50 (Emax の 50%に対応する濃度) は 0.191 ng/mL と推定された。Emax に組み込まれた共変量はなかった。1 日 1 回 24 週間投与後の血清中 DHT の平均低下率の予測値は 0.1 mg 群で 83%、0.5 mg 群で 90.5%と推定された。

頭頂部直径 2.54 cm 円内の毛髪数 (n=610) に対するデュタステリドの影響については、血清中デュタステリド濃度を用いた Emax モデルで最も良好に記述された。EC50 は 0.245 ng/mL と推定された。毛髪数に対するプラセボ効果を検討した結果、ベースライン時の毛髪数が多い被験者において毛髪数の減少がより大きく認められた。ベースライン時の毛髪数が 760 本 (中央値) の場合、平均 8 本減少し、1110 本 (95 パーセンタイル値) の場合、33 本減少した。共変量として、Emax パラメータにクラスター (ヒスパニック系及び非ヒスパニック系) 及びベースライン時の Norwood-Hamilton 分類が組み込まれた。非ヒスパニック系の国の被験者における毛髪数の増加は、ヒスパニック系の国の被験者と比較し 53%低かった。Norwood-Hamilton 分類 V の被験者 (ベースライン時) における毛髪数は III 及び IV の被験者と比べて 43%増加した。

18. 安全性の結果

18.1. 治験薬の曝露

治験薬の投与期間はすべての投与群で同様に、約 40%の被験者が 127～168 日間、約半数の被験者が 168 日超治験薬を投与した（表 15）。

表 15 治験薬曝露状況（ITT）

	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Exposure (Days)					
n	176	173	177	173	166
Mean (SD)	163.7 (34.11)	165.9 (27.60)	162.5 (31.92)	163.2 (30.75)	162.0 (31.24)
Median	169.0	170.0	168.0	169.0	168.0
Min-Max	4-211	8-223	13-222	34-214	32-228
Duration of exposure (Days), n (%)					
1-42	6 (3)	2 (1)	3 (2)	3 (2)	1 (<1)
43-84	3 (2)	5 (3)	6 (3)	6 (3)	7 (4)
85-126	5 (3)	5 (3)	8 (5)	6 (3)	10 (6)
127-168	66 (38)	67 (39)	72 (41)	67 (39)	69 (42)
>168	96 (55)	94 (54)	88 (50)	91 (53)	79 (48)

Data source: ARII 14263 CSR Table 6.15

18.2. 有害事象

18.2.1. 全般的な有害事象発現状況

有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象、重篤な有害事象及び試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度に、デュタステリド各用量群及びフィナステリド群でプラセボと比較して統計学的な有意差はみられず、デュタステリド 0.02 mg 群では重篤な有害事象あるいは試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。また、死亡に至った有害事象は報告されなかった（表 16）。

表 16 有害事象発現状況の概要（Post-randomization）（ITT）

n (%)	Placebo N=181	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179
		0.02 mg N=185	0.1 mg N=188	0.5 mg N=184	
Any Adverse Event	94 (52)	91 (49)	95 (51)	100 (54)	94 (53)
Drug-related Adverse Event	27 (15)	26 (14)	39 (21)	30 (16)	35 (20)
Adverse Event leading to study withdrawals	5 (3)	0	8 (4)	4 (2)	4 (2)
Adverse Event leading to drug withdrawals	5 (3)	0	8 (4)	5 (3)	4 (2)
Any Serious Adverse Event	2 (1)	0	3 (2)	1 (<1)	2 (1)
Death	0	0	0	0	0

Data source: ARII 14263 CSR Table 8.1

18.2.2. 比較的良好にみられる有害事象

すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象を、表 ARII 14263-1 に示す。

有害事象の発現頻度は、すべての群で同様であった（表 17）。最も高頻度でみられた有害事象はすべての群で鼻咽頭炎で、プラセボでは頭痛も同様に高頻度であった。次いで、デュタステリド各用量群及びフィナステリド群ではリビドー減退、頭痛等がみられた。

表 17 有害事象（いずれかの群で 3%以上）（Post-randomization）（ITT）

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	Placebo N=181 n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179 n (%)
		0.02 mg N=185 n (%)	0.1 mg N=188 n (%)	0.5 mg N=184 n (%)	
有害事象発現例数	94 (52)	91 (49)	95 (51)	100 (54)	94 (53)
鼻咽頭炎	16 (9)	19 (10)	15 (8)	23 (13)	14 (8)
リビドー減退	2 (1)	10 (5)	9 (5)	6 (3)	9 (5)
頭痛	16 (9)	8 (4)	8 (4)	11 (6)	5 (3)
勃起不全	7 (4)	8 (4)	7 (4)	10 (5)	10 (6)
腹痛	2 (1)	6 (3)	7 (4)	2 (1)	2 (1)
上気道感染	9 (5)	5 (3)	2 (1)	6 (3)	1 (<1)
背部痛	4 (2)	5 (3)	3 (2)	3 (2)	4 (2)
上腹部痛	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)	2 (1)	5 (3)
インフルエンザ	5 (3)	3 (2)	4 (2)	1 (<1)	2 (1)
下痢	3 (2)	2 (1)	7 (4)	2 (1)	0
アレルギー性鼻炎	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	4 (2)	6 (3)
咽頭炎	7 (4)	1 (<1)	2 (1)	3 (2)	5 (3)
高血圧	1 (<1)	0	5 (3)	1 (<1)	2 (1)

Data source: ARII14263 CSR Table 8.2

18.2.3. 治験薬との因果関係がある有害事象

治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は、すべての群間で同様であった（表 18）。最も高頻度であった事象は、勃起不全及びリビドー減退であった。

表 18 治験薬との因果関係がある有害事象（いずれかの群で 2%以上）（Post-randomization）（ITT）

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	Placebo N=181 n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179 n (%)
		0.02 mg N=185 n (%)	0.1 mg N=188 n (%)	0.5 mg N=184 n (%)	
因果関係がある有害事象発現例数	27 (15)	26 (14)	39 (21)	30 (16)	35 (20)
勃起不全	6 (3)	8 (4)	6 (3)	10 (5)	10 (6)
リビドー減退	2 (1)	9 (5)	9 (5)	4 (2)	7 (4)
射精不能	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	3 (2)
射精障害	1 (<1)	0	3 (2)	2 (1)	2 (1)
腹痛	2 (1)	2 (1)	4 (2)	0	0
鼻咽頭炎	0	1 (<1)	0	3 (2)	1 (<1)
精液量減少	0	2 (1)	3 (2)	2 (1)	0

Data source: ARII14263 CSR Table 8.10

18.2.4. 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は、大部分が軽度又は中等度で、重度と報告された有害事象は少数であった（表 19）。すべての投与群を通して 2 例以上発現した重度の有害事象は勃起不全及び下肢骨折で、勃起不全はデュタステリド 0.1 mg、0.5 mg 及びフィナステリド群それぞれで 1 例報告され、また下肢骨折はデュタステリド 0.1 mg 群及びフィナステリド群でそれぞれ 1 例報告された。デュタステリド 0.02 mg 群では重度の有害事象は報告されなかった。

表 19 重度の有害事象 (Post-randomization) (ITT)

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	Placebo N=181 n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179 n (%)
		0.02 mg N=185 n (%)	0.1 mg N=188 n (%)	0.5 mg N=184 n (%)	
勃起不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
下肢骨折	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腹部膨満	1 (<1)	0	0	0	0
失神	1 (<1)	0	0	0	0
腎結石症	1 (<1)	0	0	0	0
射精遅延	1 (<1)	0	0	0	0
精液量減少	0	0	1 (<1)	0	0
関節痛	0	0	1 (<1)	0	0
リビド消失	0	0	1 (<1)	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (<1)	0
歯痛	0	0	0	1 (<1)	0
寄生虫感染	0	0	0	1 (<1)	0
サルモネラ症	0	0	0	1 (<1)	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (<1)
咽頭膿瘍	0	0	0	0	1 (<1)
仙骨骨折	0	0	0	0	1 (<1)
早漏	0	0	0	0	1 (<1)

Data source: ARII 14263 CSR Table 8.7

18.3. 死亡

本試験での死亡の報告はなかった。

18.4. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度はすべての群で同様に低く、デュタステリド 0.02 mg 群では報告されなかった（表 20）。

治験薬投与期の重篤な有害事象として、プラセボでは失神及び腎結石症が報告された。その他、軟骨損傷及び直腸癌がデュタステリド 0.1 mg 群で、寄生虫感染、サルモネラ症及び胃潰瘍がデュタステリド 0.5 mg 群で、喉頭炎及び咽頭膿瘍がフィナステリド群で報告された。後観察期に報告された重篤な有害事象は、デュタステリド群では血圧上昇、転移性肝癌、フィナステリド群では仙骨骨折及び下肢骨折であった。

プラセボで報告された失神のみ、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。

表 20 すべての重篤な有害事象（Post-randomization）（ITT）

器官別大分類 基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	Placebo (N=181) n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg (N=179) n (%)
		0.02 mg (N=185) n (%)	0.1 mg (N=188) n (%)	0.5 mg (N=184) n (%)	
重篤な有害事象発現例数	2 (1)	0	3 (2)	1 (<1)	2 (1)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
寄生虫感染	0	0	0	1 (<1)	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (<1)
サルモネラ症	0	0	0	1 (<1)	0
咽頭膿瘍	0	0	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
軟骨損傷	0	0	1 (<1)	0	0
仙骨骨折	0	0	0	0	1 (<1)
下肢骨折	0	0	0	0	1 (<1)
胃腸障害	0	0	0	1 (<1)	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (<1)	0
臨床検査	0	0	1 (<1)	0	0
血圧上昇	0	0	1 (<1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (<1)	0	0
直腸癌	0	0	1 (<1)	0	0
転移性肝癌	0	0	1 (<1)	0	0
神経系障害	1 (<1)	0	0	0	0
失神	1 (<1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<1)	0	0	0	0
腎結石症	1 (<1)	0	0	0	0

Data source: ARII14263 CSR Table 8.15

18.5. 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象は、デュタステリド 0.02 mg 群ではみられなかった。また、その発現頻度は低く、他の投与群間で類似していた（表 21）。

試験中止に至った勃起不全及びリビドー減退の全例が、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。

**表 21 試験中止に至った有害事象（いずれかの群で 2 例以上）
（Post-randomization）（ITT）**

基本語 MedDRA 14.1/J 14.1	Placebo N=181 n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179 n (%)
		0.02 mg N=185 n (%)	0.1 mg N=188 n (%)	0.5 mg N=184 n (%)	
試験中止に至った有害事象発現例数	5 (3)	0	8 (4)	4 (2)	4 (2)
勃起不全	2 (1)	0	1 (<1)	0	2 (1)
リビドー減退	1 (<1)	0	2 (1)	0	0
高血圧	0	0	2 (1)	0	0
試験中止に至った治験薬との因果関係が ある有害事象発現例数	5 (3)	0	5 (3)	1 (<1)	3 (2)
勃起不全	2 (1)	0	1 (<1)	0	2 (1)
リビドー減退	1 (<1)	0	2 (1)	0	0

Data source: ARII14263 CSR Table 8.22, Table 8.23

18.6. 注目すべき有害事象

性機能及び乳房障害に関連する有害事象の発現頻度は、デュタステリド各用量群及びフィナステリド群のいずれにおいても同様で、プラセボでは低かった。発現頻度に最も大きな相違がみられた有害事象は、リビドー減退に関連した有害事象で、プラセボで3例であったのに比べ、デュタステリド0.02 mg 群で15例、0.1 mg 群で13例、0.5 mg 群で9例及びフィナステリド群では12例と発現頻度が高かった（表 22）。

更に、勃起不全及び射精障害に関連した有害事象の発現頻度は群間で同様で、乳房障害に関連する有害事象は少数であった。このうち乳房腫大に分類された3例中2例が、治験薬との因果関係ありと判断された。

いずれの投与群においても、心血管系有害事象、前立腺癌及び乳癌の報告はなかった。

表 22 注目すべき有害事象（Post-randomization）（ITT）

Special Interest Adverse Events Term ¹ 基本語（MedDRA 14.1/J 14.1）	Placebo N=181 n (%)	Dutasteride			Finasteride 1 mg N=179 n (%)
		0.02 mg N=185 n (%)	0.1 mg N=188 n (%)	0.5 mg N=184 n (%)	
注目すべき有害事象発現例数	12 (6.6)	21 (11.4)	24 (12.8)	19 (10.3)	24 (13.4)
1. リビドー減退	3 (1.7)	15 (8.1)	13 (6.9)	9 (4.9)	12 (6.7)
リビドー減退	2 (1.1)	10 (5.4)	9 (4.8)	6 (3.3)	9 (5.0)
性機能不全	1 (0.6)	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
リビドー消失	0	2 (1.1)	2 (1.1)	0	1 (0.6)
性欲障害	0	0	0	1 (0.5)	0
2. 勃起不全	7 (3.9)	8 (4.3)	7 (3.7)	10 (5.4)	11 (6.1)
勃起不全	7 (3.9)	8 (4.3)	7 (3.7)	10 (5.4)	10 (5.6)
器質性勃起機能不全	0	0	0	0	1 (0.6)
3. 射精障害	6 (3.3)	4 (2.2)	9 (4.8)	6 (3.3)	7 (3.9)
射精不能	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	4 (2.2)
射精障害	2 (1.1)	0	3 (1.6)	2 (1.1)	2 (1.1)
精液量減少	0	2 (1.1)	3 (1.6)	2 (1.1)	0
早漏	1 (0.6)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)
射精遅延	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
4a. 乳房障害：乳房腫大	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.6)
乳房腫大	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.6)
女性化乳房	0	0	0	1 (0.5)	0
4b. 乳房障害：乳房圧痛	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
乳房圧痛	0	0	1 (0.5)	0	0
乳頭痛	0	1 (0.5)	0	0	0

1. Special Interest Adverse Events Term：注目すべき有害事象として定義した分類

Data source: ARII 14263 CSR Table 8.28

18.7. 臨床検査値の評価

ベースライン時又は各評価時点での臨床検査値異常を有した被験者の割合は、各群で同様に低く、検査値の変動もわずかであった。

18.8. バイタルサイン

全群において、ベースライン時からのわずかな変化が見られたが、臨床的に重大な影響を示唆する変化は認められなかった。

18.9. 妊娠

男性被験者 12 例（デュタステリド群 0.02 mg で 5 例、フィナステリド群で 4 例、プラセボ群、デュタステリド 0.1 mg 群及び 0.5 mg 群で各 1 例）の女性パートナーで妊娠が報告された。また、臨床データのロック後、フィナステリド群 1 例のパートナーで妊娠が追加報告されたが、臨床データベースには含まれなかった。

これらのうち、7 例の女性パートナーが健常児を出産、4 例が転帰不明、1 例で脊髄髄膜瘤を伴った女兒を出産し（追加情報なし）、他 1 例のパートナーは試験終了時点で妊娠継続中であった。なお、転帰不明のパートナーである被験者 4 例すべてが同意を撤回した。

19. 結論

- 男性型脱毛症を有する男性を対象に、治験薬の投与後 24 週時の頭頂部直径 2.54 cm 円内の毛髪数のベースラインからの変化量では、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg のプラセボに対する優越性及びフィナステリドに対する非劣性、更にデュタステリド 0.5 mg のフィナステリドに対する優越性が示された。
- 頭頂部直径 2.54 cm 円内の毛髪数はデュタステリド 0.5 mg でフィナステリドに対して 12 週以降で統計学的に有意に増加しており、更に 12 週から 24 週時まで継続して統計学的に有意に増加した。
- 24 週時のフィナステリド 1 mg とデュタステリド 0.5 mg の比較では、頭頂部直径 1.13 cm 円内での毛髪数の増加、直径 2.54 cm 円内での毛髪の太さの増加及び専門家委員会での前頭像の発毛の改善評価で、統計学的な有意差が認められた。
- デュタステリドの 2 用量（0.1 mg 及び 0.5 mg）及びフィナステリドは、発毛及び育毛を評価するすべての基準（毛髪数、毛髪の太さ、硬毛数、治験責任医師の評価及び専門家委員会による改善の評価）において、プラセボに比べて統計学的に有意な改善を示した。
- デュタステリド 0.02 mg は、発毛及び育毛を評価するいずれの基準（毛髪数、毛髪の太さ、硬毛数、治験責任医師の評価及び専門家委員会による改善の評価）においても、プラセボと比較して統計学的に有意な改善を示さなかった。
- 発毛及び育毛に関する有効性の主要及び副次的な評価基準すべてにおいて、デュタステリドの用量反応性が示された。
- HGI 及び HGSS から得られたヘルスアウトカム・データは、デュタステリド 0.1 mg 及び 0.5 mg の有効性を裏付け、毛髪数の増加（HGI）及び毛髪の外観に対する満足度（HGSS）の評価においてもプラセボに対する統計学的に有意な改善を示した。
- 母集団薬物動態解析の結果、共変量として体重及び年齢が線形クリアランスに、体重が分布容積に組み込まれた。人種及び日本人由来（Japanese Heritage）はどのパラメータにも共変量として選択されなかった。これら体重及び年齢の影響は臨床的意義のあるも

のではなく、用量調整は不要と考えられた。デュタステリド 0.1 mg を 1 日 1 回 24 週間投与後、血清中デュタステリド濃度は投与後 4 週間以内に被験者の 50% で、8 週間以内に被験者の 95% で LLQ になった。同様に、デュタステリド 0.5 mg を 24 週間投与後、約 12 週間後に被験者の 50% で、24 週間後に被験者の 95% で LLQ になった。

- デュタステリドの DHT に及ぼす影響は Emax モデルで最も良好に記述された (Emax : 91%)。Emax に影響を及ぼす臨床的意義のある共変量は確認されなかった。頭頂部直径 2.54 cm 円内における毛髪数のベースラインからの変化量に及ぼすデュタステリドの効果は Emax モデルで最も良好に記述された。ヒスパニック系の国及び Norwood-Hamilton 分類 V の被験者 (ベースライン時) の 2 因子が、Emax を増加させる共変量として組み込まれた。DHT モデル及び毛髪数モデルにおける EC50 値はいずれも約 0.2 ng/mL と同程度であり、デュタステリド 0.02 mg を投与した時の血清中濃度よりわずかに高かった。デュタステリドを 0.1 mg 及び 0.5 mg を投与した時の平均血清中デュタステリド濃度においては、Emax 値の 90% 及び 99% の効果を発揮すると推定された。
- デュタステリド及びフィナステリドの忍容性プロファイルは類似しており、5AR 阻害薬で既知のプロファイルと一致した。新たな安全性の徴候は認められなかった。また、有害事象及び性機能関連の有害事象は、発現傾向にデュタステリドの用量との相関性は認められなかった。

20. 報告書の日付

■ 年 ■ 月

21. 症例の叙述

臨床の叙述に記載されている重篤な有害事象の詳細は、安全性一覧と比較して軽微な差異がある場合がある。これはデータが2つの異なるデータベース（すなわち、固定した治験データベース及び重篤な有害事象の動的データベース）に由来し、異なる時期に収集されているためである。しかしながら、すべての重要なデータポイントについては調整済みである。これらの軽微な差異は、全般的な臨床的意義や重篤な有害事象の判断を変更することはないと考えられる。

21.1. 重篤な有害事象

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：082416

被験者番号：000249

投与番号：368

症例番号：Z0008560B

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：胃潰瘍、寄生虫感染、サルモネラ症

36 歳の本男性被験者は男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2011 年 2 月 7 日から治験薬の投与が開始された。

被験者はデュタステリドを 1 日 0.5 mg 投与する群に無作為割り付けされた。

2011 年 3 月 18 日（治験薬投与開始 39 日後）、グレード 3（重度）の胃潰瘍、グレード 3（重度）のサルモネラ症及びグレード 3（重度）の寄生虫症が発現した。被験者は入院し、オメプラゾール、シプロフロキサシン及びアルベンダゾールが投与された。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。これらの事象は 2011 年 3 月 25 日に消失した。治験責任医師は、胃潰瘍、サルモネラ症及び寄生虫症が治験薬に起因した合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師のコメント：

しばらくの間、メレナ、浮動性めまい感及び胸やけを有し、発現後 36 時間で二次性分利患者と診断された。胃酸過多なし。腹痛はなく、2011 年 3 月 18 日に緊急救命室を受診し、入院となった。

背景：最近ペルーに旅行した際、エビのアレルギー反応のため抗アレルギー薬のアレグラ及びステロイド薬投与を受けた。潰瘍の家族歴なし。アルコール及び刺激物の摂取あり。入院時に実施したパンエンドスコーピーにより、胃に多数の凝血塊が認められたため、翌日再検査を実施し、胃上部から、脆弱な縁の大彎にかけて 3 つの潰瘍が認められた。注射療法、アルゴンプラズマ凝固法（APC）を実施した。入院時のヘマトクリット値は 22%であり、赤血球輸血を必要とした。高用量のプロトンポンプ阻害薬の静脈内投与とともに非経口的水分投与を開始したところ、再出血の血行力学的徴候はなく臨床反応は良好であった。患者は徐々に摂食を開始し、良好であった。入院の 48 時間後、患者は持続性の下痢を認め、便培養検査を実施した結果、サルモネラ菌 D 群が検出されたため、Baycip を静脈内投与した。一度白い寄生虫が出現したため、アルベンダゾールが 1 回投与され、評価をしたところ消失した。潰瘍の位置が非定型であるため、腹部コンピュータ断層撮影（CT）を実施したところ、正常な胃壁とともに、肝臓血管腫、及び原因不明の複数の腹部リンパ節腫大の可能性が認められた。退院時のヘマトクリット値は 29%、発熱なし、有形便を認め、内視鏡検査及び生検が指示された。

指示：Baycip 12 時間ごとに 1 回 500mg を 4 日間投与。ネキシウム 12 時間ごとに 1 回 40mg を、症状が治まるまで 1 週間投与。

翌週、血液検査実施。1 ヶ月後に上部内視鏡検査実施。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、胃潰瘍、寄生虫感染及びサルモネラ症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：082416

被験者番号：000340

投与番号：825

症例番号：Z0010890A

投与群：プラセボ

重篤な有害事象：腎結石症

36 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2011 年 5 月 13 日から治験薬の投与が開始された。

被験者はプラセボ群に無作為割り付けされた。

既往歴に腎結石を有していた。

2011 年 7 月 18 日（治験薬投与開始 66 日後）、グレード 3（重度）の急性腎結石が発現した。被験者は入院し、dipyron、アトロピン、パパベリン、モルヒネ、pargeverine 及びメタミゾールマグネシウムが投与され、治験薬の投与は継続された。本事象は 2011 年 7 月 19 日に消失した。治験責任医師は、急性腎結石が治験薬に起因した合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師のコメント：

患者 000340 の Visit 4 が 8 月 2 日に実施された。急性腎結石のため 7 月 18 日及び 19 日に被験者が入院していた旨が報告された。承認されている薬剤が適切に投与された。患者は腎結石の既往があることから、治験薬との関連はないと判断した。本重篤な有害事象について治験依頼者に 24 時間以内に報告し、倫理委員会にも連絡する予定である。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、腎結石症と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：082772

被験者番号：000683

投与番号：808

症例番号：Z0009746A

投与群：プラセボ

重篤な有害事象：失神

42 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2011 年 5 月 3 日から治験薬の投与が開始された。

被験者はプラセボ群に無作為割り付けされた。

2011 年 5 月 20 日（治験薬投与開始 17 日後）、グレード 3（重度）の失神が発現した。本事象は重要な医学的事象であった。治験薬の投与は中止され、被験者は治験から脱落した。事象は報告時点で未回復であった。治験責任医師は、失神が治験薬に起因した合理的な可能性があると判断した。

治験責任医師のコメント：

患者が来院時に、6 日前から中等度の浮動性めまいが発現し、約 3 日間続いたことを報告した。発現 3 日目に浮動性めまいは消失し、意識消失が 10 秒間続いたが、10 秒後に意識が回復した。浮動性めまいが再び発現したが、24 時間持続したのみであった。診察で異常は認められず、神経内科の受診を勧めた。

2011 年 6 月 6 日に追加情報を入手した。被験者には 3 回の転倒及びその後の意識消失の既往歴があり、最後のエピソードは 2006 年であったことが報告された。脳 CT スキャン及び脳波検査の結果は報告時点で入手していない。

治験依頼者の見解：

本症例はプラセボを投与されていたため、失神と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARI114263
治験責任医師番号：081786
被験者番号：000873
投与番号：123
症例番号：Z0009112A
投与群：フィナステリド
重篤な有害事象：咽頭炎、咽頭膿瘍

34 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2010 年 12 月 13 日から治験薬の投与が開始された。

被験者はフィナステリドを 1 日 1 mg 投与する群に無作為割り付けされた。

2011 年 4 月 19 日（治験薬投与開始 127 日後）、グレード 3（重度）の急性声門上部咽頭炎及びグレード 3（重度）の咽頭蓋膿瘍形成が発現した。被験者は入院し、ヒドロタルサイト、セフロキシムナトリウム、クリンダマイシン、ナプロキセン、アドレナリン、塩化ナトリウム、ブドウ糖＋電解質、酸化マグネシウム、ベンジルペニシリン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムが投与された。治験薬の投与は中断された。事象は 2011 年 4 月 25 日に消失した。治験責任医師は、急性声門上部咽頭炎及び咽頭蓋膿瘍形成が治験薬に起因した合理的な可能性はないと判断した。

関連する診断検査結果：

2011 年 4 月 20 日：好中球 84.9%（基準範囲：40～75%）、白血球数 18.77 k/ μ L（基準範囲：4～11 k/ μ L）

2011 年 4 月 21 日：C 反応性タンパク質 1.7 mg/dL（基準範囲上限 0.8 mg/dL）

34 歳の本男性被験者は、以前は健康であった。4 月 19 日の夜から進行性の咽頭痛、嚥下痛、嚥下障害及びこもり音が発現した。咳嗽、鼻漏、息切れはなかった。4 月 20 日の夜に発熱が認められた。その後、被験者は当院の緊急救命室を受診し注射を受けた。咽頭蓋腫脹及び咽頭蓋膿瘍の破裂が認められた。臨床検査では白血球増加症（WBC 18.77 k/ μ L、好中球分葉核 84.9%）及び CRP 上昇（1.7mg/dL）が認められた。急性声門上部咽頭炎は症状が著しく、Zinacef が投与され、症状は多少軽快した。被験者はさらに治療管理を受けるために入院した。入院後、Zinacef 投与とボスミン吸入が継続された。咽頭蓋膿瘍の乱切術が施行され、排膿及び血性分泌物の排出が行われた。咽頭痛、こもり音及び嚥下障害は徐々に軽快した。咽頭蓋腫脹及び咽頭蓋膿瘍の破裂は軽快した。安定した状態で被験者は退院し、外来での経過観察が予定された。

治験依頼者の見解：

本症例は対照薬を投与されていたため、咽頭炎及び咽頭膿瘍と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：082099

被験者番号：001263

投与番号：611

症例番号：Z0012120A

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：血圧上昇

34 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2011 年 4 月 6 日から治験薬の投与が開始された。

被験者はデュタステリドを 1 日 0.1 mg 投与する群に無作為割り付けされた。

事象発現時の医学的状态として高血圧を有していた。

2011 年 10 月 5 日（治験薬投与開始 182 日後）、グレード 2（中等度）の血圧上昇が発現し、被験者は入院した。2011 年 10 月 7 日に本事象は後遺症を伴い消失した。治験責任医師は、血圧上昇が治験薬に起因した合理的な可能性はないと判断した。

診断結果：

2011 年 10 月 5 日：白血球数 $5 \times 10^9/L$ （基準範囲： $5 \sim 10 \times 10^9/L$ ）、総コレステロール 4.44 mmol/L、空腹時血糖値 5.86 mmol/L、高比重リポタンパク質 0.91 mmol/L、低比重リポタンパク質 2.95 mmol/L（基準範囲：2.6～3.3 mmol/L）、トリグリセリド 1.27 mmol/L

治験責任医師のコメント：

患者は手足疼痛のため、本日従業員診療所を受診し、血圧が 160/100 と上昇していることが判明した。カプトプリルの舌下投与後、血圧は 160/80 であった。患者は診療所の医師から入院を勧められた。既往歴については、昨年高血圧と診断されているが、処方された薬剤の服薬遵守がなされなかった。本治験期間中に、患者は無症状であっても適切な評価を受けるために従業員診療所を再受診するよう助言された。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、血圧上昇と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：082879

被験者番号：001706

投与番号：80

症例番号：Z0010284A

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：軟骨損傷

50 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2011 年 2 月 12 日から治験薬の投与が開始された。

被験者はデュタステリドを 1 日 0.1 mg 投与する群に無作為割り付けされた。

2011 年 6 月 14 日（治験薬投与開始 122 日後）、グレード 2（中等度）の半月板損傷が発現した。被験者は入院し、ロキソプロフェンが投与された。治験薬の投与は継続された。本事象は 2011 年 9 月 8 日に消失した。治験責任医師は、半月板損傷が治験薬に起因した合理的な可能性はないと判断した。

治験責任医師のコメント：

2011 年 6 月 18 日に、治験責任医師は被験者から 2011 年 6 月 14 日に病院で右半月板損傷と診断されたことを報告された。2011 年 6 月 29 日の MRI 検査の結果、被験者は 2011 年 7 月 4 日に手術のため入院し、2011 年 7 月 5 日に手術を受けることを決定した。2011 年 7 月 30 日に、治験責任医師は被験者が 2011 年 7 月 5 日に手術を受け、2011 年 7 月 13 日に退院したことを確認した。被験者は依然として右膝に疼痛があった。2011 年 8 月 13 日、治験責任医師は右膝の状態が仕事を再開してから悪化したことを確認した。2011 年 9 月 10 日の受診時に、治験責任医師は回復を確認しており、2012 年に再来院するよう被験者に助言した。疼痛は 2011 年 9 月 5 日頃に消失し、ロキソニンの服用を中止した。上記の臨床経過に基づき、完全な回復は 2011 年 9 月 8 日であると判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、軟骨損傷と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：083428

被験者番号：001795

投与番号：801

症例番号：Z0012292A

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：遠隔転移を伴う肝癌、直腸癌

43 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2011 年 5 月 29 日から 2011 年 10 月 2 日まで治験薬の投与を受けた。

被験者は本治験のデュタステリドを 0.1 mg 投与する群に無作為割り付けされた。

2011 年 7 月 20 日（治験薬投与開始 52 日後）、グレード 2（中等度）の直腸癌が発現した。2011 年 10 月 3 日にグレード 2（中等度）の遠隔転移を伴う肝新生物が発現した。被験者は入院し、docusate sodium、ジメチコン、アドナ、宮入菌、カペシタビン及び静脈内輸液が投与された。デュタステリドの投与は 2011 年 10 月 2 日に中止され、被験者は治験から脱落した。事象は報告時には未回復であった。治験責任医師は、直腸癌と遠隔転移を伴う肝新生物が治験薬に起因した合理的な可能性はないと判断した。

診断結果：

被験者は 2011 年 10 月 13 日に大腸ファイバー検査、腹部超音波検査及び CT スキャンを実施した。2011 年 10 月 14 日に呼吸機能検査、上部消化管内視鏡検査及びバリウム注腸検査を実施した。

2011 年 5 月 15 日：アルカリホスファターゼ 78 U/L（基準範囲：20～125 U/L）、AST 27 U/L（基準範囲：0～42 U/L）、ALT 25 U/L（基準範囲：0～48 U/L）

2011 年 8 月 7 日：アルカリホスファターゼ 115 U/L（基準範囲：20～125 U/L）、AST 46 U/L（基準範囲：0～42 U/L）、ALT 45 U/L（基準範囲：0～48 U/L）

2011 年 10 月 3 日：アルカリホスファターゼ 512 IU/L（基準範囲：20～125 IU/L）、AST 103 U/L（基準範囲：8～40 U/L）、GGT 132 U/L（基準範囲：7～50 U/L）、LDH 1653 IU/L（基準範囲：106～220 IU/L）

2011 年 10 月 7 日：アルカリホスファターゼ 533 IU/L（基準範囲：100～340 IU/L）、AST 115 U/L（基準範囲：8～40 U/L）、GGT 131 U/L（基準範囲：7～50 U/L）、LDH 1784 IU/L（基準範囲：106～220 IU/L）

2011 年 11 月 9 日：アルカリホスファターゼ 195 IU/L（基準範囲：100～340 IU/L）、AST 194 U/L（基準範囲：8～40 U/L）、GGT 447 U/L（基準範囲：7～50 U/L）、LDH 2630 IU/L（基準範囲：106～220 IU/L）、ALT 195 U/L（基準範囲：0～48 U/L）

2011 年 11 月 10 日：アルカリホスファターゼ 836 IU/L（基準範囲：20～125 IU/L）、AST 163 U/L（基準範囲：0～42 U/L）、ALT 139 U/L（基準範囲：0～48 U/L）、LDH 2242 IU/L（基準範囲：106～220 IU/L）

治験責任医師のコメント

2011 年 7 月 20 日から便秘が発現し、2011 年 9 月 20 日から血便が発現した。2011 年 10 月 3 日に他院で肝機能異常が指摘された。検査の結果、2011 年 10 月 13 日から入院し、2011 年 10 月 18 日に直腸切除が施行された。血便は 2011 年 10 月 21 日に回復した。直腸癌と遠隔転移を伴う肝癌の治療のため、ゼローダ、エルプラット点滴静注液及びアバスチンが使用された。事象は予後不良の進行性癌であり、治験薬に起因するものではなかった。被験者の負荷を考慮して、「追跡調査」は不要とする。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、遠隔転移を伴う肝癌及び直腸癌と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：082610

被験者番号：001802

投与番号：883

症例番号：Z0013207A、Z0013207B

投与群：フィナステリド

重篤な有害事象：仙骨骨折、下肢骨折

42 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2011 年 5 月 29 日から治験薬の投与が開始された。

被験者はフィナステリドを 1 日 1 mg 投与する群に無作為割り付けされた。

2011 年 12 月 7 日（治験薬投与開始 192 日後）、グレード 3（重度）の膝骨折及びグレード 3（重度）の仙骨骨折が発現した。被験者は入院し、鎮痛薬が投与された。これらの事象は軽快した（回復日不明）。治験責任医師は、膝骨折及び仙骨骨折が治験薬に起因した合理的な可能性はないと判断した。

診断結果：

被験者は X 線検査により右膝骨折及び仙骨骨折と診断された（2011 年 12 月 7 日）。

治験責任医師のコメント：

患者は工事現場で働いていた時に足場から転落し、救急車で病院に搬送された。X 線検査により右膝骨折及び仙骨骨折と診断された。骨折固定が実施され、入院し、鎮痛薬が投与された。約 1 ヶ月の入院が予定された。転落時に浮動性めまい又は失神は認めなかった。患者の入院を知らされた時、我々は患者と連絡をとることができなかった。2012 年 1 月 25 日に患者の家族に電話をし、患者は 12 月末に退院しており、臨床症状は安定していることを確認した。患者は当院に来院することを拒否したため、1 月 25 日付けで患者の治験終了を決定した。結局、中止後の早期受診は実施できなかった。重篤な有害事象の転帰も確認できなかったが、臨床症状は実質的には軽快していた。したがって、本患者の安全性は問題ないであろうと考えられた。

治験依頼者の見解：

本症例は対照薬を投与されていたため、仙骨骨折及び下肢骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

21.2. 妊娠

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：002416

被験者番号：000244

投与番号：298

症例番号：A0942604A

投与群：フィナステリド

重篤な有害事象：－

28 歳女性は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録した男性被験者のパートナーである。男性被験者は 2011 年 1 月 29 日から 2011 年 7 月 22 日まで治験薬の投与を受けた。

被験者はフィナステリドを投与する群に無作為割り付けされた。

出産予定の本症例は、28 歳女性のパートナーの男性被験者が男性型脱毛症のために治験薬を投与された際に、女性は精液を介して治験薬に曝露したと報告されている。

男性被験者の併用薬にはジクロフェナクがあり、本薬剤についても精液を介して女性が薬剤に暴露した可能性がある。女性の産科歴は、早産 2 回及び満期妊娠 2 回であり、生児出生 2 回であった。

妊娠は正常受胎であり、最終月経日は 2011 年 5 月 10 日であった。使用した避妊法はコンドームであり、分娩予定日は 2012 年 2 月 14 日であった。2011 年 7 月 19 日に経膈超音波検査が実施され、10 週 0 日目の子宮内妊娠が確認された。報告時点で妊娠は継続していた。被験者はパートナーの妊娠のために治験から脱落することはなかった。

2012 年 2 月 7 日及び 2012 年 2 月 15 日に追加情報を入手した：妊娠 38 週の 2012 年 1 月 31 日に、XXXXXXXXXXの生産児（女兒）を出産した。これ以上の追加情報は入手できなかった。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：082500

被験者番号：000358

投与番号：694

症例番号：A0986593A

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：－

出産予定の本症例は、パートナーの男性被験者が男性型脱毛症のために治験薬を投与された際に、女性は精液を介して治験薬に曝露したと報告されている。

被験者は 2011 年 5 月 20 日から 2011 年 11 月 10 日まで治験薬の投与を受けた。

被験者はデュタステリドを 1 日 1 回 0.5 mg 投与する群に無作為割り付けされた。

治験薬投与開始後（時期不明）、被験者のパートナーが妊娠していることが判明した。最終月経日、分娩予定日及び妊娠の転帰は報告されていない。

被験者が同意を撤回したため、これ以上の追加情報は入手できなかった。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：082416

被験者番号：000373

投与番号：862

症例番号：A0986596A

投与群：プラセボ

重篤な有害事象：－

出産予定の本症例は、パートナーの男性被験者が男性型脱毛症のために治験薬を投与された際に、女性は精液を介して治験薬に曝露したと報告されている。

被験者は 2011 年 5 月 24 日から 2011 年 11 月 13 日まで治験薬の投与を受けた。

被験者はプラセボ群に無作為割り付けされた。

治験薬投与開始後（時期不明）、被験者のパートナーが妊娠していることが判明した。最終月経日、分娩予定日及び妊娠の転帰は報告されていない。

被験者が同意を撤回したため、これ以上の追加情報は入手できなかった

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：082772

被験者番号：000724

投与番号：910

症例番号：A0958839A

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：－

41 歳の本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2011 年 6 月 16 日から 2011 年 12 月 6 日まで治験薬の投与を受けた。

被験者はデュタステリドを 1 日 0.02 mg 投与する群に無作為割り付けされた。

本妊娠症例は、パートナーの男性被験者が治験薬を投与された際に、女性が精液を介して治験薬に曝露したと報告されている。

女性の産科歴は、妊娠歴 3 回、正常出産 2 回及び自然流産 1 回であった。

女性のパートナーの併用薬にはオメプラゾールがあった。

女性のパートナーは 2011 年 6 月 16 日に治験薬の経口投与が開始された。女性はパートナーが治験に登録した時に妊娠していたが、女性もパートナーも妊娠に気付いていなかった。最終月経日は 2011 年 1 月 15 日であり、分娩予定日は 2011 年 10 月 25 日であった。

妊娠 39 週の 2011 年 10 月 25 日に正常の生産児（女児）を出産した。帝王切開により分娩し、出生体重は 3.47 kg であった。

2012 年 2 月 29 日に女性は、定期健康診断による乳児の評価医療記録を持参した。乳児健康診断結果は良好であり、精神運動の発達も十分であった。乳児は 4 ヶ月齢であり、体重 7.5 kg、身長 62 cm であった。

2012 年 3 月 27 日の乳児定期健康診断では、体重 7.1 kg、身長 68 cm であった。乳児は 5 ヶ月齢であり、精神運動の発達は月齢に対し十分であった。乳児は正常な健康児であると考えられた。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：082101

被験者番号：000776

投与番号：295

症例番号：A0937661A

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：－

被験者はデュタステリドを 1 日 1 回 0.02 mg 投与する群に無作為割り付けされた。

出産予定の本症例は、27 歳女性のパートナーの男性被験者が男性型脱毛症のために治験薬を投与された際に、女性は精液を介して治験薬に曝露したと報告されている。

女性は、Neozep、筋肉痛のための薬剤（詳細不明）を併用していた。

女性のパートナーは、2011 年 3 月 17 日に治験薬の投与を開始しており、女性は、パートナーが治験薬を投与されていた期間に妊娠した。最終月経日は 2011 年 4 月 17 日であり、分娩予定日は 2012 年 1 月 28 日であった。報告時点の妊娠転帰は継続中であった。

2012 年 2 月 28 日に追加情報を入手した：女性の併用薬には硫酸鉄及び葉酸があった。妊娠 38 週の 2012 年 1 月 14 日に、生産児（女児）を出産した。正常の経膈分娩により出産し、体重は 3 kg であった。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：082102

被験者番号：000782

投与番号：33

症例番号：A0930947A

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：－

本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、治験薬の投与を開始した（投与開始の詳細時期不明）。

被験者はデュタステリドを1日1回0.02 mg投与する群に無作為割り付けされた。

被験者は喫煙者であったがアルコールの摂取はなかった。併用薬にはビタミンC及びカルボシステインがあった。

被験者のパートナーである33歳女性が妊娠していることが判明した（時期不明）。女性は避妊のために経口避妊薬を使用していた。女性の最終月経日は2011年3月2日であった。尿検査、全血球算定、経膈超音波検査及び乳房超音波検査が実施された（結果は報告されず）。女性は精液を介して妊娠中に治験薬に曝露した。報告時点で妊娠の転帰は不明であり、分娩予定日は2011年12月6日であった。

2012年2月27日に治験責任医師が追加情報を入手した：その他の併用薬には出産前のサプリメントとしてモリアミン及び葉酸があった。妊娠39週の2011年11月30日に、被験者の女性パートナーは正常な自然経膈分娩により生産児（男児）を出産した。出生体重は2920 g、身長は49.0 cm、アプガースコアは9点及び9点であった。先天性欠損やその他の合併症は認められなかった。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：82611

被験者番号：1672

投与番号：624

症例番号：B0815829A

投与群：フィナステリド

重篤な有害事象：－

本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2011年4月16日から2011年7月13日まで治験薬の投与を受けた。

被験者はフィナステリドを1日1mg投与する群に無作為割り付けされた。

被験者の医学的状态としては、肝機能障害、高脂血症及び花粉症を有していた。併用薬には点鼻薬（詳細不明）があった。

治験薬投与開始後（時期不明）、被験者のパートナーが妊娠していることが判明した。女性の最終月経日は不明であった。治験薬の投与は不明であったが、被験者はパートナーの妊娠により治験から脱落した。被験者のパートナーは精液を介して治験薬に曝露した。報告時点で妊娠の転帰は不明であり、分娩予定日は報告されなかった。

被験者が同意を撤回したため、これ以上の追加情報は入手できなかった。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：82880

被験者番号：1754

投与番号：418

症例番号：B0726020A

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：－

本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2011年3月7日から治験薬の投与を開始した。

被験者はデュタステリドを1日 0.02 mg 投与する群に無作為割り付けされた。

本症例は、被験者のパートナーである30歳女性が妊娠中に、男性被験者に治験薬が投与されたと報告されている。

併用薬には鉄塩があった。

パートナーは2回の妊娠歴があった。パートナーのアルコール摂取歴はビール 1.4 ユニットであった。

被験者のパートナーは妊娠した（時期不明）。最終月経日は2010年7月14日であり、分娩予定日は2011年4月6日であった。被験者は治験薬の投与を2011年3月7日から開始したが、治験薬に関する措置は取られなかった。2011年4月6日、被験者のパートナーは女児を出産した。出産方法は正常な経膣分娩であり、新生児の身長は46.0 cm、体重は2648 gであった。妊娠期間は38週であった。母子ともに問題はなかった。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：82880

被験者番号：1757

投与番号：531

症例番号：B0815785A

投与群：フィナステリド

重篤な有害事象：－

本女性は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録した男性被験者のパートナーであった。被験者は治験薬を投与された（投与開始の詳細時期不明）。

被験者はフィナステリドを1日に1 mg 投与する群に無作為割り付けされた。

被験者の医学的状态には花粉症があった。

併用薬にはロキソプロフェン及びレボフロキサシンがあった。

治験薬投与開始後（詳細な時期は不明）、被験者のパートナーが妊娠していることが判明した。女性の最終月経日は不明であった。治験薬の投与は不明であった。女性は精液を介して治験薬に曝露した。報告時点で妊娠の転帰は不明であり、分娩予定日も報告されなかった。

被験者が同意を撤回したため、これ以上の追加情報は入手できなかった。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：82416

被験者番号：382

投与番号：897

症例番号：A0979121A

被疑薬：デュタステリド

重篤な有害事象：－

出産後に報告された本症例は、男性型脱毛症の治療のためにパートナーに治験薬が投与された際に、女性が精液を介して治験薬に曝露したと報告されている。被験者は2011年5月26日に治験薬の投与が開始された。

被験者はデュタステリドを1日1回0.02 mg 経口投与する群に無作為割り付けされた。

被験者のパートナーは1週間に2杯のアルコールを摂取し、妊娠歴はなかった。女性の最終月経日は不明であった。

2011年8月3日に被験者のパートナーは生産児を出産した。追加情報は報告されなかった。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：82772

被験者番号：723

投与番号：906

症例番号：A0961182A

投与群：フィナステリド

被疑薬：アンブロキシール、アジスロマイシン、セチリジン塩酸塩

重篤な有害事象：－

本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2011年6月11日から2011年11月29日まで治験薬の投与を受けた。

被験者はフィナステリドを1日に1 mg 経口投与する群に無作為割り付けされた。

出産予定の本症例は、29歳女性のパートナーが男性型脱毛症のために治験薬を投与された際に、精液を介して治験薬に曝露したと報告されている。

女性の既往歴には、1回の満期妊娠及び2回の自然流産があった。最終月経日は2010年12月6日であった。女性には不規則月経周期の既往があった。2010年12月にも妊娠していたが（2011年1月8日に経膈超音波検査により確認）、2011年2月12日に自然流産した。月経サイクルは受胎日まで不規則のままであった。超音波検査により、直近の妊娠の受胎日は2011年6月10日と確定された。2011年6月11日に女性のパートナーは治験薬の投与を開始した。女性は妊娠中にパートナーを介して治験薬に曝露した。妊娠中に女性のパートナーに投与された他の被疑薬には、アジスロマイシン、セチリジン塩酸塩及びアンブロキシールがあった。報告時点の妊娠転帰は継続中であり、出産予定日は2012年3月17日であった。

妊娠40週の2012年3月17日、生産児（女児）を出産した。新生児の体重は3.2 kgで身長は48 cmであり、1週齢の新生児検診で正常であった。外性器が確認され、変化はなかった。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：82100

被験者番号：811

投与番号：21

症例番号：B0772413A

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：－

本男性被験者は、男性型脱毛症の治療のため盲検試験に登録され、2010 年 12 月 20 日から 2011 年 7 月 30 日まで治験薬の投与を受けた。

被験者はデュタステリドを 1 日 0.1 mg 投与する群に無作為割り付けされた。

本症例は、30 代の女性パートナーの妊娠中に治験薬を投与された男性被験者について報告されている。

女性パートナーの既往歴には、元喫煙者（2010 年に禁煙）、正常な出産 3 回及び自然流産 1 回があった。パートナーのアルコール摂取歴は 1 週間当たり平均 1 杯であった。併用薬には Almozor（降圧薬）があった。パートナーは避妊をしていなかった。

被験者のパートナーは、被験者が治験薬を投与されている期間に妊娠した。被験者のパートナーは精液を介して治験薬に曝露した。女性の最終月経日は不明であり、出産予定日は 2011 年 4 月 10 日であった。出生前診断検査には超音波検査及び内診があった。2011 年 4 月 10 日に被験者のパートナーは生産児を出産した。分娩方法は不明であり、出生体重は報告されなかった。

2012 年 1 月 17 日に追加情報を入手した：

被験者のパートナーは、妊娠第 2 期及び第 3 期に葉酸が投与され、第 3 期に Zinnat（尿路感染のため）及びズファジランが投与された。

妊娠 35 週に帝王切開により出産した。出生体重は 2.1 kg、身長は 44.5 cm 及びアプガースコアは 8 点及び 8 点（時間不明）であった。

治験実施計画書番号：ARI114263

治験責任医師番号：82722

被験者番号：565

投与番号：1105

症例番号：A0976291A

投与群：フィナステリド

重篤な有害事象：－

34 歳の本女性 は 38 歳男性のパートナーであり、男性被験者は男性型脱毛症のためデュタステリド vs プラセボ vs フィナステリドの反復投与後の有効性と安全性を検討する試験に登録された。

被験者は 2011 年 7 月 25 日から 2012 年 2 月 6 日まで治験薬の投与を受けた。

被験者はフィナステリドを 1 日に 1 mg 経口投与された。

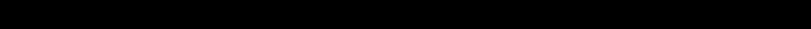
被験者のパートナーの既往歴には 2 回の満期妊娠及び正常分娩があった。関連する既往歴及び家族歴はなかった。

被験者の治験薬投与開始の約 6 ヶ月後、被験者のパートナーが妊娠していることが判明した。パートナーは経膈的に治験薬に曝露した。治験終了時来院の 2012 年 2 月 7 日に、被験者はパートナーが妊娠していないことを報告した。2012 年 4 月までに、被験者はパートナーが妊娠し、妊娠 3 ヶ月であると報告した。最終月経日は 2012 年 1 月 5 日であり、出産予定日は 2012 年 9 月 26 日であった。治験責任医師は、被験者のパートナーは「一定の割合の予防法」と説明される避妊法を使用していることを報告した。妊娠は正常であった。初回の超音波検査により双胎妊娠であることが判明した。報告時点で妊娠は継続中であり、妊娠の転帰は不明であった。

表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
有害事象発現例数	94 (52%)	91 (49%)	95 (51%)	100 (54%)	94 (53%)	27 (15%)	26 (14%)	39 (21%)	30 (16%)	35 (20%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	42 (23%)	36 (19%)	32 (17%)	44 (24%)	29 (16%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (2%)	1 (<1%)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	16 (9%)	19 (10%)	15 (8%)	23 (13%)	14 (8%)	0	1 (<1%)	0	3 (2%)	1 (<1%)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	9 (5%)	5 (3%)	2 (1%)	6 (3%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
咽頭炎 Pharyngitis	7 (4%)	1 (<1%)	2 (1%)	3 (2%)	5 (3%)	0	0	0	0	0
インフルエンザ Influenza	5 (3%)	3 (2%)	4 (2%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	0	0	0
気管支炎 Bronchitis	2 (1%)	4 (2%)	0	2 (1%)	2 (1%)	0	0	0	0	0
鼻炎 Rhinitis	1 (<1%)	2 (1%)	0	3 (2%)	2 (1%)	0	0	0	0	0
胃腸炎 Gastroenteritis	0	1 (<1%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎 Sinusitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	3 (2%)	0	0	0	0	0
急性扁桃炎 Acute tonsillitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
喉頭炎 Laryngitis	0	0	0	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	0	0	0

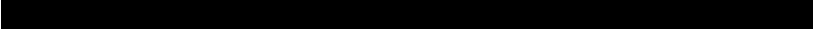
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
扁桃炎 Tonsillitis	1 (<1%)	0	2 (1%)	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染 Urinary tract infection	0	0	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
麦粒腫 Hordeolum	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染 Viral infection	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
歯感染 Tooth infection	0	0	2 (1%)	0	0	0	0	0	0	0
膿瘍 Abscess	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
急性副鼻腔炎 Acute sinusitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎 Cellulitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚炎 Dermatitis infected	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
皮膚糸状菌症 Dermatophytosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
喉頭蓋炎 Epiglottitis	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
毛包炎 Folliculitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

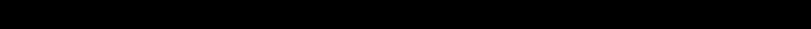
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
ロタウイルス胃腸炎 Gastroenteritis rotavirus	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルパンギーナ Herpangina	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
寄生虫感染 Infection parasitic	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
急性中耳炎 Otitis media acute	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌性咽頭炎 Pharyngitis streptococcal	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎 Pneumonia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
歯髄炎 Pulpitis dental	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎 Pyelonephritis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
サルモネラ症 Salmonellosis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
尿道炎 Urethritis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性発疹 Viral rash	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
創傷感染 Wound infection	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭扁桃炎 Pharyngotonsillitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
癬風 Tinea versicolour	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0
歯肉感染 Gingival infection	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
肺感染 Lung infection	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染 Respiratory tract infection viral	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性扁桃炎 Tonsillitis bacterial	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス Oral herpes	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭膿瘍 Pharyngeal abscess	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	18 (10%)	25 (14%)	20 (11%)	23 (13%)	18 (10%)	8 (4%)	6 (3%)	6 (3%)	4 (2%)	3 (2%)
腹痛 Abdominal pain	2 (1%)	6 (3%)	7 (4%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	4 (2%)	0	0
下痢 Diarrhoea	3 (2%)	2 (1%)	7 (4%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

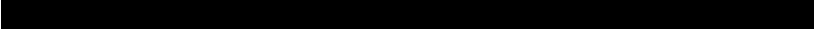
	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (<1%)	4 (2%)	1 (<1%)	2 (1%)	5 (3%)	0	2 (1%)	0	1 (<1%)	2 (1%)
消化不良 Dyspepsia	1 (<1%)	2 (1%)	3 (2%)	3 (2%)	2 (1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
歯痛 Toothache	0	4 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (2%)	0	0	0	0	0
腹部不快感 Abdominal discomfort	2 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
齲歯 Dental caries	3 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
胃炎 Gastritis	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	0	0	0
腹部膨満 Abdominal distension	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
歯周炎 Periodontitis	0	1 (<1%)	0	3 (2%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
嘔吐 Vomiting	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
鼓腸 Flatulence	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
悪心 Nausea	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
便秘 Constipation	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat

表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
胃潰瘍 Gastric ulcer	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
歯肉炎 Gingivitis	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
嚥下痛 Odynophagia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
歯の知覚過敏 Sensitivity of teeth	0	0	2 (1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腹部硬直 Abdominal rigidity	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
大腸炎 Colitis	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍 Duodenal ulcer	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
排便回数増加 Frequent bowel movements	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
痔核 Haemorrhoids	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア Hiatus hernia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0

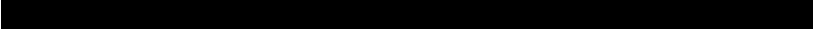
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
胃酸過多 Hyperchlorhydria	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
食道潰瘍 Oesophageal ulcer	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感 Epigastric discomfort	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
胃障害 Gastric disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
直腸しぶり Rectal tenesmus	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
消化管刺激症状 Gastrointestinal tract irritation	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	13 (7%)	13 (7%)	14 (7%)	17 (9%)	20 (11%)	8 (4%)	12 (6%)	10 (5%)	14 (8%)	18 (10%)
勃起不全 Erectile dysfunction	7 (4%)	8 (4%)	7 (4%)	10 (5%)	10 (6%)	6 (3%)	8 (4%)	6 (3%)	10 (5%)	10 (6%)
射精不能 Ejaculation failure	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	4 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	3 (2%)
性機能不全 Sexual dysfunction	1 (<1%)	3 (2%)	2 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)
射精障害 Ejaculation disorder	2 (1%)	0	3 (2%)	2 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0	3 (2%)	2 (1%)	2 (1%)
精巣痛 Testicular pain	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)

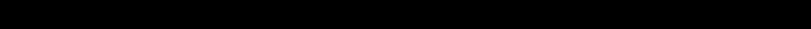
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
射精遅延 Ejaculation delayed	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
乳房腫大 Breast enlargement	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
乳房圧痛 Breast tenderness	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
女性化乳房 Gynaecomastia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
乳頭痛 Nipple pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0
前立腺症 Prostatism	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
精索静脈瘤 Varicocele	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
器質性勃起機能不全 Organic erectile dysfunction	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
精液変色 Semen discolouration	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0
精巣不快感 Testis discomfort	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害 Nervous system disorders	19 (10%)	12 (6%)	15 (8%)	17 (9%)	10 (6%)	2 (1%)	2 (1%)	3 (2%)	1 (<1%)	3 (2%)
頭痛 Headache	16 (9%)	8 (4%)	8 (4%)	11 (6%)	5 (3%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	2 (1%)

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
浮動性めまい Dizziness	1 (<1%)	3 (2%)	2 (1%)	4 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0
傾眠 Somnolence	0	1 (<1%)	3 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)
失神 Syncope	1 (<1%)	0	0	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
緊張性頭痛 Tension headache	0	0	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻 Hypoesthesia	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛 Migraine	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
嗜眠 Lethargy	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
記憶障害 Memory impairment	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚 Paraesthesia	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚障害 Sensory disturbance	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害 Psychiatric disorders	6 (3%)	14 (8%)	17 (9%)	9 (5%)	14 (8%)	5 (3%)	13 (7%)	14 (7%)	4 (2%)	9 (5%)
リビドー減退 Libido decreased	2 (1%)	10 (5%)	9 (5%)	6 (3%)	9 (5%)	2 (1%)	9 (5%)	9 (5%)	4 (2%)	7 (4%)

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
リビド消失 Loss of libido	0	2 (1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	2 (1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)
不安 Anxiety	0	1 (<1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
不眠症 Insomnia	1 (<1%)	0	2 (1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
早漏 Premature ejaculation	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
うつ病 Depression	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
歯ぎしり Bruxism	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分 Depressed mood	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0
リビドー亢進 Libido increased	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
神経過敏 Nervousness	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0
抑うつ症状 Depressive symptom	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0
感情不安定 Affect lability	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
性欲障害 Libido disorder	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	10 (6%)	13 (7%)	7 (4%)	13 (7%)	10 (6%)	3 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)
ざ瘡 Acne	1 (<1%)	1 (<1%)	0	4 (2%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
そう痒症 Pruritus	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0
脂漏性皮膚炎 Seborrhoeic dermatitis	0	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
蕁麻疹 Urticaria	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
皮膚炎 Dermatitis	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
毛髪変色 Hair colour changes	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
酒さ Rosacea	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎 Dermatitis contact	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
湿疹 Eczema	0	0	2 (1%)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症 Hyperhidrosis	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0
丘疹性皮疹 Rash papular	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat

表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

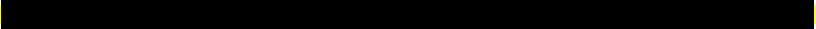
	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
皮膚病変 Skin lesion	0	0	0	0	2 (1%)	0	0	0	0	0
脱毛症 Alopecia	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis allergic	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
アトピー性皮膚炎 Dermatitis atopic	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥 Dry skin	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹 Eczema nummular	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑 Erythema	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
滴状乾癬 Guttate psoriasis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛髮成長異常 Hair growth abnormal	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0
肥厚性瘢痕 Hypertrophic scar	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
貧毛症 Hypotrichosis	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
嵌入爪 Ingrowing nail	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat

表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
痒疹 Prurigo	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹 Rash	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0
そう痒性皮疹 Rash pruritic	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏 Seborrhoea	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素脱失 Skin depigmentation	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
皮膚変色 Skin discolouration	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
慢性蕁麻疹 Urticaria chronic	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (4%)	13 (7%)	10 (5%)	9 (5%)	12 (7%)	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
背部痛 Back pain	4 (2%)	5 (3%)	3 (2%)	3 (2%)	4 (2%)	0	0	0	0	0
筋肉痛 Myalgia	2 (1%)	3 (2%)	3 (2%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
関節痛 Arthralgia	2 (1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
腱炎 Tendonitis	0	0	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛 Musculoskeletal chest pain	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
痛風性関節炎 Gouty arthritis	0	0	0	0	2 (1%)	0	0	0	0	0
筋拘縮 Muscle contracture	0	2 (1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎 Periarthritis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎 Plantar fasciitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
重感 Sensation of heaviness	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
斜頸 Torticollis	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
筋膜疼痛症候群 Myofascial pain syndrome	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0
椎間板突出 Intervertebral disc protrusion	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
狭窄性腱鞘炎 Tenosynovitis stenans	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎すべり症 Spondylolisthesis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat

表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

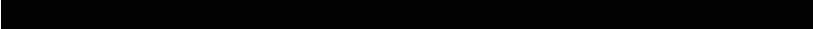
	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
多発性軟骨炎 Polychondritis	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
腱痛 Tendon pain	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	8 (4%)	9 (5%)	10 (5%)	9 (5%)	9 (5%)	0	1 (<1%)	0	0	0
挫傷 Contusion	2 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)	3 (2%)	3 (2%)	0	0	0	0	0
裂傷 Laceration	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
動物咬傷 Animal bite	0	0	2 (1%)	2 (1%)	0	0	0	0	0	0
手骨折 Hand fracture	0	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
筋断裂 Muscle rupture	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0
靱帯捻挫 Ligament sprain	0	0	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
軟骨損傷 Cartilage injury	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
損傷 Injury	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
肉離れ Muscle strain	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat

表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
創傷 Wound	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
四肢損傷 Limb injury	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
下肢骨折 Lower limb fracture	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
第1度熱傷 Burns first degree	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
上顎炎 Epicondylitis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
眼内異物 Foreign body in eye	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
仙骨骨折 Fractured sacrum	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
顔面損傷 Face injury	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
創合併症 Wound complication	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷 Joint injury	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (3%)	7 (4%)	4 (2%)	9 (5%)	13 (7%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
アレルギー性鼻炎 Rhinitis allergic	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	4 (2%)	6 (3%)	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

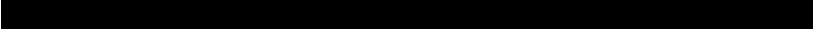
	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
咳嗽 Cough	0	3 (2%)	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
喘息 Asthma	3 (2%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻閉 Nasal congestion	0	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
気管支痙攣 Bronchospasm	0	0	0	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	0	0	0
呼吸困難 Dyspnoea	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
鼻出血 Epistaxis	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
季節性鼻炎 Rhinitis seasonal	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
鼻漏 Rhinorrhoea	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査 Investigations	5 (3%)	3 (2%)	8 (4%)	6 (3%)	8 (4%)	5 (3%)	2 (1%)	6 (3%)	5 (3%)	4 (2%)
精液量減少 Semen volume decreased	0	2 (1%)	3 (2%)	2 (1%)	0	0	2 (1%)	3 (2%)	2 (1%)	0
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	1 (<1%)	0	2 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (1%)	2 (1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat

表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
血圧上昇 Blood pressure increased	0	0	1 (<1%)	0	2 (1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
体重増加 Weight increased	0	0	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
肝酵素上昇 Hepatic enzyme increased	1 (<1%)	0	0	0	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
アスパラギン酸アミノトラ ンスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナ ーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
C型肝炎抗体陽性 Hepatitis C antibody positive	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害 Renal and urinary disorders	4 (2%)	3 (2%)	6 (3%)	2 (1%)	3 (2%)	0	2 (1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)
排尿困難 Dysuria	2 (1%)	0	0	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	0	0	1 (<1%)

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
頻尿 Pollakiuria	0	1 (<1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
尿意切迫 Micturition urgency	0	3 (2%)	0	0	0	0	2 (1%)	0	0	0
血尿 Haematuria	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
腎仙痛 Renal colic	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
尿管結石 Calculus ureteric	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
着色尿 Chromaturia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0
腎結石症 Nephrolithiasis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞 Renal cyst	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
尿路障害 Urinary tract disorder	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部 位の状態 General disorders and administration site conditions	1 (<1%)	2 (1%)	4 (2%)	5 (3%)	5 (3%)	0	0	0	0	1 (<1%)
発熱 Pyrexia	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (2%)	2 (1%)	0	0	0	0	0	0
疲労 Fatigue	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0

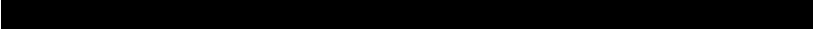
事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
倦怠感 Malaise	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
無力症 Asthenia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
不快感 Discomfort	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)
治癒不良 Impaired healing	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛 Pain	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
口渇 Thirst	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
埋込み部位分泌物 Implant site discharge	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	2 (1%)	1 (<1%)	4 (2%)	4 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
食欲亢進 Increased appetite	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	0	0	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	0	0	0	0
糖尿病 Diabetes mellitus	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
痛風 Gout	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
多飲症 Polydipsia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害 Vascular disorders	2 (1%)	0	5 (3%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	2 (1%)	0	0
高血圧 Hypertension	1 (<1%)	0	5 (3%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	2 (1%)	0	0
ほてり Hot flush	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	2 (1%)	3 (2%)	1 (<1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
貧血 Anaemia	2 (1%)	2 (1%)	0	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0
鉄欠乏性貧血 Iron deficiency anaemia	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症 Lymphadenopathy	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	1 (<1%)	2 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
肝機能異常 Hepatic function abnormal	1 (<1%)	2 (1%)	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0
脂肪肝 Hepatic steatosis	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
心臓障害 Cardiac disorders	2 (1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0
動悸 Palpitations	2 (1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈 Sinus bradycardia	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈 Tachycardia	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	1 (<1%)	0
免疫系障害 Immune system disorders	0	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
過敏症 Hypersensitivity	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
季節性アレルギー Seasonal allergy	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープ を含む） Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
直腸癌 Rectal cancer	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫 Skin papilloma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
転移性肝癌 Hepatic cancer metastatic	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat



表ARI114263-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象					因果関係がある有害事象				
System Organ Class Preferred Term	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)	プラセボ群 (N=181)	デュタステリ ド0.02 mg群 (N=185)	デュタステリ ド0.1 mg群 (N=188)	デュタステリ ド0.5 mg群 (N=184)	フィナステリ ド1 mg群 (N=179)
肛門性器疣贅 Anogenital warts	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
耳鳴 Tinnitus	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい Vertigo	0	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0
聴力低下 Hypoacusis	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害 Eye disorders	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0
眼乾燥 Dry eye	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
黄斑変性 Macular degeneration	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0	0	0

事象名: MedDRA/J Ver.14.1
評価期間 : Post-Randomization
Data Source: ARI114263 CSR Table 8.2, Table 8.10
Population: Intent-to-Treat

ARI114264試験

ARI114264 試験

1. 試験の標題

Study ARI114264: A Long-Term Study of the Safety and Efficacy of Dutasteride in the Treatment of Male Subjects with Androgenetic Alopecia

2. 報告書番号

2014N223111_00

3. 試験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

計 5 医療機関（日本）

5. 公表文献

本報告書の作成時点においてなし

6. 試験期間

試験開始日：2013 年 4 月 14 日（最初の被験者の最初の規定来院日）

試験終了日：2014 年 7 月 31 日〔最終被験者の最終の規定来院日（52 週時）〕

なお、試験中止時又は試験終了時に未回復であった性機能関連の有害事象の追跡調査は 2014 年 11 月 12 日に全て終了しており、本報告書には追跡調査の結果も含まれる。

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

主要目的

男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回、52 週間投与した際の安全性及び忍容性の検討

副次的目的

男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回、52 週間投与した際の有効性の検討

9. 治験方法

本試験は、多施設共同、非盲検試験であった。本試験の目的は男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の III_v、IV、V のいずれかの男性型脱毛症である男性患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回、52 週間投与した際の安全性、忍容性及び有効性を検討することであった。

外来患者を対象とした試験で、スクリーニング期（ベースライン前 3 週間）及び治験薬投与期（52 週間）の 2 期から成った（図 1）。計 7 回の来院と 3 回の電話連絡が予定された。安全性評価は全来院時に実施し、有効性については 26 週時及び 52 週時に評価した。患者は選択・除外基準によってスクリーニングされ、適格となった被験者は非盲検下でデュタステリド 0.5 mg を 52 週間服用した。

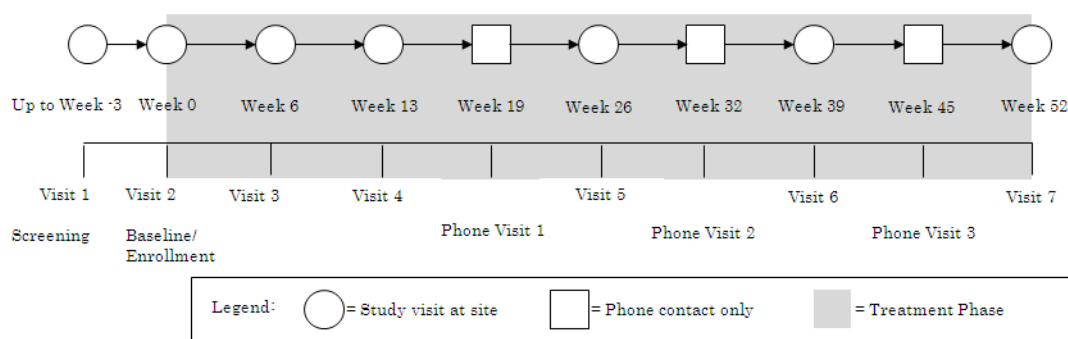


図 1 治験デザイン

10. 診断及び主要な組入れ基準

10.1. 選択基準

以下の条件をすべて満たす場合のみ、本試験の組入れ対象とした。

1. 20～50 歳の男性外来患者（同意取得時）
2. Norwood-Hamilton 分類の III_v、IV 又は V（IV_a 及び V_a を除く）のいずれかの男性型脱毛症
3. 日本語の会話・読み書き能力があり、性機能に関する簡易調査（Problem Assessment Scale of the Sexual Function Inventory : PAS SFI）及び皮膚疾患の QOL（Quality of Life）評価（Dermatology Life Quality Index : DLQI）の質問票を読んで理解し、記録できる患者
4. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常範囲上限値の 2 倍未満、アルカリホスファターゼ及びビリルビンが正常範囲上限値の 1.5 倍以下である患者（遊離型ビリルビンが正常範囲上限値の 1.5 倍超であっても、ビリルビン分画を行っていて直接ビリルビンが 35%未満であれば組入れ可能）
5. 試験期間中は毛髪の色や髪形を変えない等、試験の要件を遵守する意思がある患者

- 毛髪着色剤／染料を使用している場合は使用し続けて構わないが、試験の来院時に頭皮に着色剤／染料が付いていないようにすること
 - 本試験来院時に頭頂部周囲の脱毛していない部分の毛髪の長さが 2 cm (0.75 inch) 以上あること
6. 経口薬を飲み込むことができ、保管できる患者

10.2. 除外基準

以下のいずれかの条件に該当する場合は、本試験の組入れ対象としなかった。

医学的除外基準

1. スクリーニング時に血清中テストステロン 250 ng/dL 未満で規定される性腺機能低下が確認される患者
2. 不安定な肝疾患の患者（安定した慢性 B 型又は C 型肝炎の場合、他の基準に抵触していなければ組入れ可能）
3. 腎不全の既往又はスクリーニング時に血清クレアチニンが正常範囲上限値の 1.5 倍超である患者
4. 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌を除く）がある患者
5. 第一度親族（親、兄弟又は子）に 50 歳以前の前立腺癌歴がある患者
6. スクリーニング時の血清前立腺特異抗原（PSA）値が 2.0 ng/mL 超である患者
7. 乳癌の既往又は乳房診察で悪性腫瘍の疑いがある患者
8. 活動状態の不安定な甲状腺疾患の患者。甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症で治療を受けている場合も除外するが、既に 3 ヶ月間にわたり甲状腺治療薬の用量に変更がない場合は組入れ可能
9. 以下のような不安定で重篤な合併症（これらに限定はしない）がある患者：スクリーニング前 6 ヶ月以内の心筋梗塞、冠動脈バイパス術、不安定狭心症、不整脈、臨床的に明らかなくっ血性心不全又は脳血管発作。内科療法でコントロールできていない糖尿病又は消化性潰瘍。後天性免疫不全症候群患者（ヒト免疫不全ウイルス陽性者を含む）。
10. 被験者の安全性、同意取得、試験手順遵守の妨げになりうると治験責任医師又は GlaxoSmithKline（GSK）メディカルモニターが判断する重篤及び／又は不安定な既存の内科疾患、精神疾患、その他の病態の既往歴又は現病歴がある患者。注：被験者の安全性を損ないうる状態がある場合、治験責任医師は GSK メディカルモニターに相談できる。
11. スクリーニング時の心電図において臨床的に意義のある異常所見がみられる患者

頭髪及び頭皮に関する除外基準

12. 後頭部を含め頭髪が全体的に薄い患者
13. 頭皮の瘢痕（毛髪移植歴、頭皮縫縮術歴を含む）、あるいは毛幹の疾患を含む頭皮又は頭髪の疾患等（白癬、男性型脱毛以外の脱毛、乾癬、コントロールできていない脂漏性皮膚炎等）がある患者

14. 男性型脱毛症治療のための毛髪移植歴（時期を問わない）がある、又はスクリーニング前 6 ヶ月以内に髪を編んでいる患者
15. 男性型脱毛症以外の脱毛の既往歴又は徴候（自己免疫性、内分泌性、物理的又は感染症による脱毛、あるいは頭皮の皮膚疾患による 2 次性脱毛等）がある患者
16. スクリーニング前 2 週間以内に脱毛徴候の改善又は是正目的で化粧品（発毛促進をうたった頭皮用製剤等）を使用した患者
17. スクリーニング前 3 ヶ月以内に発光ダイオード（LED）ランプ等の頭皮に対する光治療又はレーザー治療を受けた患者

薬剤に関する除外基準

18. 5AR 阻害薬又は治験薬と化学的に関連する薬剤に対する過敏症がある患者
19. スクリーニング前 18 ヶ月以内にデュタステリドを使用又はスクリーニング前 12 ヶ月以内にフィナステリドを使用した患者
20. 全身性の細胞毒性薬の使用歴がある患者
21. スクリーニング前 3 ヶ月以内にグルココルチコイドを使用した患者（吸入グルココルチコイドは可。副腎皮質ステロイド外用薬は頭皮以外への使用であれば許容される）
22. スクリーニング前 6 ヶ月間に以下のいずれかを使用した患者
 - ミノキシジル（経口又は外用）
 - カルプロニウム塩化物
 - 抗アンドロゲン作用を有する全身薬。試験期間中は頭皮へのケトコナゾールシャンプーの使用を禁止するが、スクリーニング前の使用は除外事由とはならない。試験期間中はシメチジンの使用を禁止するが、スクリーニング前の使用は除外事由とはならない。
 - 外用エストロゲン、プロゲステロン
 - 頭皮への外用プロスタグランジン類似体
 - タモキシフェン
 - 多毛症をきたす可能性がある薬剤
 - 貧毛症又は休止期脱毛をきたす可能性がある薬剤
 - 蛋白同化ステロイド
 - リチウム又はフェノチアジン
23. 本試験のスクリーニング前 1 ヶ月以内に治験薬、市販薬、治験医療機器又は市販医療機器の試験に参加した患者。本試験期間中は他の薬剤又は医療機器の試験に参加してはならない。

11. 治療及び投与

デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回 1 カプセルで 52 週間（12 ヶ月）経口投与した。

表 1 治験薬（用量、剤形、Lot 番号）

治験薬	剤形	Lot 番号
デュタステリド 0.5 mg	デュタステリド 0.5 mg を含有する ソフトゼラチンカプセル	122367608
		132375228

12. 評価基準

12.1. 安全性

12.1.1. 安全性の評価項目（主要評価項目）

- 有害事象及び自殺に関連した有害事象（PSRAEs）の評価
- 治験薬と関連のある有害事象の発現頻度
- 中止例の発現頻度
- 重篤な有害事象の発現頻度
- 臨床検査異常の発現頻度
- バイタルサイン及び臨床検査値のベースラインからの変化
- 乳房検査所見のベースラインからの変化
- コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）を用いた自殺に関する評価

12.1.2. 安全性の評価

- 有害事象
 - 乳房検査（スクリーニング時、26 週時、52 週時）でベースラインからの臨床的に意味のある変化（女性化乳房、腫瘍、悪性腫瘍）を示唆する徴候
 - C-SSRS を用いて自殺に関する評価（ベースライン時、26 週時、52 週時）
- 対象事象の追跡調査表（TFUQ）
 - 性機能関連の事象が、中止時又は試験終了時に未回復の場合は、TFUQ を用いて、解消又は治験薬の最終服薬日から最長 6 ヶ月まで状態を確認
- 臨床検査
 - 血液学的検査（スクリーニング時、26 週時、52 週時）
 - 血液生化学的検査（スクリーニング時、26 週時、52 週時）
 - PSA（スクリーニング時、26 週時、52 週時）
- バイタルサイン
 - 心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧（スクリーニング時、ベースライン時、13 週時、26 週時、39 週時、52 週時）

12.1.3. 自殺に関する評価

2012 年に、GSK は利用可能な情報源を基に 5AR 阻害薬と自殺傾向について検討した。その結果、デュタステリドは中枢神経系に作用する化合物である、中枢神経系作用（直接的又は間接的に）を介して気分あるいは行動に影響する可能性が示唆され、デュタステリドの臨床試験では自殺傾向のモニタリングを行うことが推奨された。従って、ベースライン、26 週時及び 52 週時に C-SSRS を用いて自殺に関して評価することとした。

自殺に関連した有害事象は、自殺念慮、自殺実行の準備行動、自殺企図及び自殺既遂と定義したが、他の自殺に関連すると考えられる事象も含めることとした。

12.1.4. 国内未承認機器

本試験で提供された国内未承認の医療機器（色素注入器）による事故又は不具合の定義に合致した事象は、治験責任医師により記録報告された。更に、有害事象又は重篤な有害事象の定義に該当する場合は、適切にデータを収集し報告した。

医療機器の事故の収集期間は、スクリーニング時から 52 週時までとした。

12.2. 有効性

12.2.1. 有効性の評価項目（副次的評価項目）

発毛

- 26 週時及び 52 週時にマクロ撮影法で評価した頭頂部の直径 2.54 cm（1 inch）の円中における毛髪数のベースラインからの変化量

育毛

- 26 週時及び 52 週時にマクロ撮影法で評価した頭頂部の直径 2.54 cm（1 inch）の円中における毛髪の太さ（hair width）のベースラインからの変化量
- 26 週時及び 52 週時にマクロ撮影法で評価した頭頂部の直径 2.54 cm（1 inch）の円中における硬毛数のベースラインからの変化量

専門家委員会による写真評価

- 頭頂部及び前頭部のそれぞれについて、26 週時及び 52 週時のベースラインからの改善の写真評価

治験責任医師による評価

- 26 週時及び 52 週時の男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の変化

12.2.2. 発毛及び育毛の評価

発毛及び育毛については、マクロ撮影法によりベースライン、26 週時及び 52 週時に頭頂部の毛髪数及び毛髪の太さを測定して中央評価した。

頭頂脱毛部の前縁部を一部刈り上げた直径 2.54 cm（1 inch）の各同心円中にある毛髪数を測定した。同部のマクロ撮影時には、事前にプラスチックの透明テンプレートを利用し直径

3.43 cm (1.35 inch) の円形内の毛髪を刈り上げた。ベースライン時に、今後の評価時に毛髪数測定部がわかるようにするマーカーとして、円中心の頭皮に化粧用インクで「・」を消えないように印し（前回来院時以降にインクが薄くなっていたら印を付けなおす）、以下のとおり評価した。

- 各評価時に非軟毛（直径 30 μm 以上の毛髪）のみを測定対象とし、毛髪数を測定評価した。
- 各評価時に非軟毛（直径 30 μm 以上の毛髪）測定し、毛髪の太さを合計し評価した。
- 各評価時の硬毛数（直径 60 μm 以上の毛髪数）を測定評価した。

12.2.3. 専門家委員会による写真評価

皮膚科専門医 3 名で構成する中央委員会が、26 週時及び 52 週時におけるベースラインからの発毛の変化について以下の 7 段階で独立して評価した。

- 著明減少（スコア：-3）
- 中等度減少（スコア：-2）
- 軽度減少（スコア：-1）
- 不変（スコア：0）
- 軽度増加（スコア：+1）
- 中等度増加（スコア：+2）
- 著明増加（スコア：+3）

スクリーニング時に撮影した全体写真を 26 週時及び 52 週時に撮影したものと比較して評価した。頭頂部及び前頭部のそれぞれの全体写真について別々に評価した。

写真は該当する来院時に実施医療機関で撮影した。この評価での「ベースライン」には、スクリーニング時に撮影した写真も含まれた。

12.2.4. 治験責任医師による評価

治験責任医師が、スクリーニング時、26 週時及び 52 週時に被験者を直接目視検査して Norwood-Hamilton 分類を判定した。

12.3. ヘルスアウトカム

ヘルスアウトカムの評価項目：

- 13 週時、26 週時、39 週時及び 52 週時に PAS SFI で評価した性機能の問題のベースラインからの変化
- 13 週時、26 週時、39 週時及び 52 週時に DLQI で評価した QOL のベースラインからの変化

12.4. 薬力学的評価項目

- スクリーニング時、治験薬投与開始 26 週時及び 52 週時における血清中ジヒドロテストステロン (DHT) 濃度

13. 統計手法

中止にならなかったすべての被験者の 26 週時の投与が完了した時点で、26 週までの症例報告書のデータを固定し、中間解析を実施した。

13.1. 被験者数の設定根拠

発現率が約 3%の有害事象を少なくとも 1 例以上認める場合の症例数は、検出力 95%で 100 例となる。また、症例数が 100 例の試験で発現率 3%の有害事象を認めた場合の有害事象発現率の 95%信頼区間は 0~6.3%となる (2 項分布の正規近似による)。登録後の脱落率を約 15%と想定すると 120 例を登録する必要があった。更に、スクリーニング時の脱落率を 14%と仮定すると 100 例の完了例を達成するためには 140 例をスクリーニングする必要があるとした。

13.2. 解析対象集団

- Safety Population (SP)**
割付番号を取得し、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者。本集団は安全性と忍容性解析の主要解析対象集団とした。
- Intent-to-Treat (ITT) Population**
治験薬の投与の有無にかかわらず、割付番号を取得した被験者。本集団は有効性解析の主要解析対象集団とした。
- Per Protocol (PP) Population**
ITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書を遵守した被験者。PP 解析対象集団からの除外理由となる主要な治験実施計画書違反を定義し、解析計画書に記載した。

13.2.1. 解析データセット

LOCF 解析を主要解析とみなし、統計解析結果及び結論が LOCF 解析と At Visit 解析で異なった場合、更にデータ解析を実施した。

13.3. 安全性と忍容性の解析

SP 解析対象集団は、安全性及び忍容性のデータの解析における主要な解析対象集団であるが、本試験では SP 解析対象集団が ITT 解析対象集団と同一であるため、安全性と忍容性の解析は ITT 解析対象集団を対象として実施した。

13.3.1. 有害事象

すべての有害事象は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) (Version 17.0) を用いてコード化し集計した。本申請資料では、各有害事象名を MedDRA 日本語版 (MedDRA/J) 第 17.0 版を用いて翻訳した。

有害事象、治験薬の投与と因果関係がある有害事象、重症度別の有害事象、重篤な有害事象、死に至った有害事象、治験薬の投与中止又は試験の中止に至った有害事象について集計した。個別有害事象の発現件数、発現例数、発現率（発現例の割合）を、器官別大分類及び基本語ごとに集計した。

他の注目すべき有害事象

- 性機能関連有害事象：リビドー減退、勃起不全、射精障害及び乳房障害（乳房腫大及び乳房圧痛の 2 サブグループを設定）
- 心血管系有害事象：急性冠動脈症候群、虚血性冠動脈疾患／アテローム性動脈硬化症、虚血性脳血管イベント、心不全、心不整脈及び末梢血管疾患
- TFUQ：性機能関連の有害事象が、試験中止後又は試験終了後も継続している場合は、TFUQ を用いて対象事象の回復、あるいは治験薬の最終投与後 6 ヶ月まで追跡確認
- 自殺に関連した有害事象：自殺に関連すると考えられる有害事象は、PSRAE のフォームに記載

有害事象の集計期間を、以下に示す。

- 有害事象及び重篤な有害事象：初回投与時（ベースライン）～最終来院時
- 試験参加、治験薬投与又は GSK の併用薬剤投与によると判断された重篤な有害事象：同意取得時（スクリーニング）～追跡調査時

13.3.2. 臨床検査値の評価

26 週時、52 週時の臨床検査値の点推定値とベースラインからの変化量について要約した。

13.3.3. バイタルサイン

13 週時、26 週時、39 週時、52 週時のバイタルサインの点推定値とベースラインからの変化量について要約した。

13.3.4. 乳房検査

26 週時及び 52 週時の乳房検査で臨床的に意味のある変化の発現率とそのベースラインからの変化が認められた被験者の割合を要約した。

13.4. 有効性の解析

主たる有効性の解析対象集団を ITT 解析対象集団とした。PP 解析対象集団は、ITT 解析対象集団の 80%未満である場合に限り、有効性の解析の対象集団とした。重大な治験実施計

画書違反が ITT 解析対象集団の 1%未満であった場合は、PP 解析対象集団での解析は実施しなかった。

13.4.1. 発毛

26 週時及び 52 週時における頭頂部直径 2.54 cm (1 inch) の円中の毛髪数とそのベースラインからの変化量を要約した。点推定値とベースラインからの変化量に対する 95%信頼区間も算出した。

13.4.2. 育毛

- 毛髪の太さ

26 週時及び 52 週時における頭頂部直径 2.54 cm (1 inch) の円中の毛髪の太さとそのベースラインからの変化量を要約した。点推定値とベースラインからの変化量に対する 95%信頼区間も算出した。

- 硬毛数

26 週時及び 52 週時における頭頂部直径 2.54 cm (1 inch) の円中の硬毛数とそのベースラインからの変化量を要約した。点推定値とベースラインからの変化量に対する 95%信頼区間も算出した。

13.4.3. 専門家委員会による写真評価

皮膚科専門医 3 名で構成する中央委員会が、写真を用いて 26 週時及び 52 週時における頭頂部及び前頭部のベースラインからの発毛の変化について 7 段階で評価した。頭頂部と前頭部は別々に評価し、頭頂部を主要な評価とした。頭頂部及び前頭部のそれぞれについて、ベースラインからの改善を、3 名の皮膚科専門医の評価結果の中央値（スコア）に対し要約統計量及び分布を算出した。

表 2 専門家委員会による改善スコア

回答	スコア
著明減少	-3
中等度減少	-2
軽度減少	-1
不変	0
軽度増加	+1
中等度増加	+2
著明増加	+3

13.4.4. 治験責任医師による評価

スクリーニング時、26 週時、52 週時に治験責任医師が男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類を判定した。分類ごとの被験者数及び割合を、評価時点ごとに集計した。ベースラインから分類が変化した被験者の例数及び割合も集計した。

13.5. ヘルスアウトカム解析

PAS SFI

PAS SFI では 3 つの質問それぞれに 0～4 のいずれかで回答してもらい、合計して総スコアを出した。13 週時、26 週時、39 週時、52 週時の総スコア、総スコアのベースラインからの変化量を集計した。

表 3 PAS SFI スコア

回答	スコア
大きな問題	0
中ぐらいの問題	1
小さな問題	2
非常に小さな問題	3
問題ない	4

DLQI

DLQI は 10 項目の質問それぞれを 0～3 で評価し合計して総スコア（最高点 30、最低点 0）を出した。13 週時、26 週時、39 週時、52 週時の総スコア、6 つの領域のスコア、総スコア及び 6 つ領域のスコアのベースラインからの変化量を集計した。

13.6. 薬力学的解析

26 週時及び 52 週時における血清中 DHT 濃度とそのベースラインからの変化率を要約した。点推定値とベースラインからの変化量に対する 95%信頼区間も算出した。

14. 治験対象集団の結果

14.1. 被験者の内訳

本試験に組み入れられた被験者は 120 例で、そのうち 10 例は同意の撤回により試験を中止した。従って、52 週の投与を完了した被験者は、110 例であった（表 4）。

表 4 被験者の内訳

Number of subjects	Dutasteride 0.5 mg N=120
Planned	120
Enrolled, N	120
Completed 52 Weeks of Treatment, n (%)	110 (92)
Prematurely Withdrawn, n (%)	10 (8)
Subject Withdrew Consent	10

Data source: ARII 14264 CSR Table 6.032

14.2. 解析対象集団

各解析対象集団の内訳を表 5 に示す。

本試験期間中、禁止併用薬を服用した 1 例は PP 解析対象集団から除外した。

表 5 解析対象集団

Number of subjects	Dutasteride 0.5 mg N=120
ITT Population, N	120
Safety Population, n (%)	120 (100)
Per-Protocol Population, n (%)	119 (>99)

Data source: ARII 14264 CSR Table 6.012

14.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 6 に示す。

被験者の平均年齢は 42.2 歳であり、59%以上が 42 歳以上であった。喫煙歴のカテゴリー（喫煙歴有り／無し及び喫煙者）では、いずれも約 30%であった。また、飲酒の習慣がある被験者は 70%であった。最初に脱毛に気づいた年齢は平均して 30 代初めで、その年齢幅は最年少の 14 歳から 40 歳後半であり、現在も脱毛しているとした被験者は 81%であった。

表 6 人口統計学的及び他の基準値の特性 (ITT)

	Dutasteride 0.5 mg N=120
Age, years	
Mean (SD)	42.2 (5.66)
Min-Max	26 - 50
Age Category, n (%)	
≤ 41 years	49 (41)
>41 years	71 (59)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic/Latino	120 (100)
Race Category, n (%)	
Asian- Japanese Heritage	120 (100)
Body Mass Index, kg/m ²	
Mean (SD)	23.64 (3.070)
Min-Max	18.0 - 33.8
Tobacco Use, n (%)	
Never	42 (35)
Former	38 (32)
Current	40 (33)
Alcohol Use, n (%)	
Yes	84 (70)
No	36 (30)
Age at Which Subject Noticed Hair Loss, years	
Mean (SD)	33.1 (7.14)
Min-Max	14 - 48
Currently Experiencing Hair Loss, n (%)	
Yes	97 (81)
No	23 (19)

SD=Standard Deviation

Data source: ARI114264 CSR Table 6.092, Table 6.112

スクリーニング時に多くみられた疾患は、高脂血症（13 例）であった（表 7）。

表 7 スクリーニング時の疾患特性 (ITT)

	Dutasteride 0.5 mg N=120
Number of subjects, n (%)	
Hyperlipidemia	13 (11)
Hypertension	2 (2)
Family History of Coronary Artery Disease*	2 (2)

*: Family History of Coronary Artery Disease in Women <65 years or Men <55 Years (First-Degree Relatives)

Data source: ARI114264 CSR Table 6.122, Table 6.132

14.4. 治療の遵守状況

平均服薬遵守率は 97.9%で、すべての被験者が遵守率 75～125%に該当した（表 8）。

表 8 服薬遵守状況（ITT）

	Dutasteride 0.5 mg N=120
Overall Compliance (%)	
N	119
Mean (SD)	97.9 (2.92)
Median	99.2
Min ; Max	81.9 ; 100.8
Compliance Category, n (%)	
75 - 125%	119 (100)

SD=Standard Deviation
Data source: ARI114264 CSR Table 6.172

15. 安全性の結果

15.1. 治験薬の曝露

治験薬の投与期間の全体の平均値は 350.9 日で、被験者の 41%が治験薬を 364 日超投与し、53%が 274～364 日間投与した（表 9）。

表 9 治験薬曝露状況（ITT）

	Dutasteride 0.5 mg N=120
Exposure (Days)	
N	119
Mean (SD)	350.9 (52.90)
Median	364.0
Min-Max	44 - 378
Duration of Exposure (Days), n (%)	
1-91	2 (2)
92-182	3 (3)
183-273	2 (2)
274-364	63 (53)
> 364	49 (41)

SD=Standard Deviation

Data source: ARI114264 CSR Table 6.162

15.2. 有害事象

15.2.1. 全般的な有害事象発現状況

有害事象、治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は、それぞれ 53%及び 17%であった。重篤な有害事象は 2 例で報告され、試験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象は報告されなかった（表 10）。

表 10 有害事象発現状況の概要（ITT、52 週間）

Number of Subjects, n (%)	Dutasteride 0.5 mg N=120
With any adverse event	64 (53)
With any drug-related adverse event	20 (17)
With any serious adverse event	2 (2)
With any adverse event leading to study drug discontinuation	0
With any adverse event leading to withdrawal from the study	0

Data source: ARI114264 CSR Table 8.012

15.2.2. 比較的良好にみられる有害事象

すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象を、表 ARI114264-1 に示す。

有害事象の発現率は 53%で、最も高頻度でみられた有害事象は鼻咽頭炎で、次いで勃起不全、リビドー減退、インフルエンザ及び射精障害であった（表 11）。

表 11 比較的良好にみられる有害事象（3%以上）（ITT、52 週間）

基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	Dutasteride 0.5 mg N=120 n (%)
有害事象発現例数	64 (53)
鼻咽頭炎	18 (15)
勃起不全	14 (12)
リビドー減退	10 (8)
インフルエンザ	5 (4)
射精障害	5 (4)
性機能不全	4 (3)
歯肉炎	3 (3)
上気道感染	3 (3)
頭痛	3 (3)
前立腺特異性抗原増加	3 (3)

Data source: ARI114264 CSR Table 8.022

15.2.3. 治験薬との因果関係がある有害事象

治験薬との因果関係がある有害事象の発現率は 17%であった（表 12）。最も高頻度であった事象は、勃起不全及びリビドー減退であった。

表 12 治験薬との因果関係がある有害事象（ITT、52 週間）

基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	Dutasteride 0.5 mg N=120 n (%)
治験薬との因果関係がある有害事象発現例数	20 (17)
勃起不全	13 (11)
リビドー減退	10 (8)
射精障害	5 (4)
性機能不全	4 (3)
逆行性射精症	1 (<1)
抑うつ気分	1 (<1)
自殺念慮	1 (<1)
頭痛	1 (<1)
感覚障害	1 (<1)
疲労	1 (<1)
発疹	1 (<1)
高血圧	1 (<1)

Data source: ARI114264 CSR Table 8.072

15.2.4. 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は大部分が軽度で、重度と報告された有害事象はなかった。中等度の有害事象は、網膜剥離、潰瘍性角膜炎、疲労、肺炎、橈骨骨折、ストレス骨折、関節炎、背部痛、腰部脊柱管狭窄症、頭痛及び自殺念慮が各 1 例報告された。

15.3. 死亡

本試験では、死亡の報告はなかった。

15.4. 重篤な有害事象

ストレス骨折 1 例及び外傷後頸部症候群 1 例の 2 例が重篤な有害事象として報告され、治験薬との因果関係はないと判断された。

15.5. その他の重要な有害事象

前立腺癌又は乳癌は報告されなかった。

15.5.1. 試験中止に至った有害事象

試験中止に至った有害事象はなかった。

15.5.2. 注目すべき有害事象

性機能に関連する有害事象

注目すべき有害事象で、性機能に関連する有害事象の発現率は 15.8%であった（表 13）。

乳房障害に該当する有害事象は報告されなかった。

勃起不全の 1 例を除き、性機能に関連する有害事象は、治験薬との因果関係があると判断されたが、試験中止に至った有害事象及び重度の有害事象はなかった。

表 13 注目すべき有害事象（ITT、52 週間）

Special Interest Adverse Events Term ¹ 基本語 MedDRA 17.0/J 17.0	Dutasteride 0.5 mg N=120 n (%)
注目すべき性機能関連及び乳房障害の有害事象発現例数	19 (15.8)
勃起不全	14 (11.7)
勃起不全	14 (11.7)
リビドー減退	14 (11.7)
リビドー減退	10 (8.3)
性機能不全	4 (3.3)
射精障害	6 (5.0)
射精障害	5 (4.2)
逆行性射精症	1 (0.8)

1. Special Interest Adverse Events Term：注目すべき有害事象として定義した分類

Data source: ARI114264 CSR Table 8.192

心血管系有害事象

心血管系有害事象は報告されなかった。

自殺に関連した有害事象（PSRAEs）

自殺傾向は C-SSRS を用いて評価され、最終評価で 3 例（自殺念慮 1 例及び抑うつ気分 2 例）が PSRAEs とされた。

女性化乳房

乳房検査所見において、臨床的に重要であると判断された「乳頭圧痛」が 1 件報告されたが、有害事象としては感覚障害と報告され、乳房障害に分類される性機能に関連する有害事象としては報告されなかった。

TFUQ

性機能に関連する有害事象で、試験中止時又は試験終了時まで継続し、TFUQ を用いた追跡調査の対象とされた有害事象は 13 例であった。全例が治験薬の最終服薬時より最長 6 ヶ月までの追跡調査期間中に回復が確認された。

15.6. 臨床検査値の評価

臨床的に重要な異常を示す臨床検査値はなかった。

15.7. バイタルサイン

臨床的に重要な異常はみられなかった。

15.8. 妊娠

本試験開始から終了時までに、被験者の女性パートナーから妊娠の報告はなかった。本試験への組入れ時に、被験者 3 例の女性パートナーが妊娠していたが、健常児を出産した。

16. 有効性の結果

発毛及び育毛の評価に使用するベースライン時のマクロ撮影法による写真が、評価に適さない画質であった場合、再評価のため可能な限り迅速に再撮影を実施した。そのうち、既に治験薬の投与を開始していた被験者もいたが、その数は少数（2例）であった。

16.1. 毛髪数

本試験の副次評価項目である、頭頂部直径 2.54 cm 円内における非軟毛（直径 30 μ m 以上）の毛髪数は、26 週時ではベースラインから平均 87.3（95% CI：72.0, 102.6）本増加し、52 週時でも平均 68.1（95% CI：52.5, 83.6）本の増加がみられた（表 14）。

表 14 毛髪数のベースラインからの変化量（頭頂部直径 2.54 cm 円内）（ITT、LOCF）

		Dutasteride 0.5 mg N= 120
Baseline *	N	115
	Mean (SD)	819.1 (180.35)
	Median	824.0
	Min.; Max.	385 ; 1285
Change from Baseline to: Week 26	N	110
	Mean (SD)	87.3 (81.14)
	Median	79.5
	Min. ; Max.	-237 ; 298
	95% CI	72.0,102.6
Change from Baseline to: Week 52	N	110
	Mean (SD)	68.1 (82.14)
	Median	61.0
	Min. ; Max.	-165 ; 299
	95% CI	52.5, 83.6

SD=Standard Deviation

*: includes some baseline values measured after treatment start date

Data source: ARI114264 CSR Table 7.012, Table 7.032

16.2. 毛髪の太さ

頭頂部直径 2.54 cm 円内における、非軟毛（直径 30 μm 以上の毛髪）の太さの合計は、26 週時ではベースラインから平均 6.7 (95% CI : 5.8, 7.6) $\times 10^3 \mu\text{m}$ 増大し、52 週時では平均 6.5 (95% CI : 5.5, 7.5) $\times 10^3 \mu\text{m}$ 増大した（表 15）。

**表 15 毛髪の太さのベースラインからの変化量（頭頂部直径 2.54 cm 円内）
(ITT、LOCF)**

		Dutasteride 0.5 mg N=120
Baseline *	N	115
	Mean (SD)	41.7 (11.21)
	Median	41.1
	Min. ; Max.	16.9 ; 79.4
Change from Baseline to: Week 26	N	110
	Mean (SD)	6.7 (4.80)
	Median	6.6
	Min. ; Max.	-12.5 ; 21.1
	95% CI	5.8, 7.6
Change from Baseline to: Week 52	N	110
	Mean (SD)	6.5 (5.29)
	Median	6.3
	Min. ; Max.	-8.7 ; 22.3
	95% CI	5.5, 7.5

Unit= $\times 10^3 \mu\text{m}$, SD=Standard Deviation

*: includes some baseline values measured after treatment start date

Data source: ARII 14264 CSR Table 7.052, Table 7.072

16.3. 硬毛数

頭頂部直径 2.54 cm 円内の硬毛数（直径 60 μm 以上の毛髪数）は、26 週時ではベースラインから平均 60.8 (95% CI : 47.5, 74.1) 本増加し、52 週時では平均 76.9 (95% CI : 60.7, 93.2) 本の増加がみられた（表 16）。

表 16 硬毛数のベースラインからの変化量（頭頂部直径 2.54 cm 円内） (ITT、LOCF)

		Dutasteride 0.5 mg N=120
Baseline *	N	115
	Mean (SD)	185.4 (143.22)
	Median	153.0
	Min. ; Max.	5 ; 678
Change from Baseline to: Week 26	N	110
	Mean (SD)	60.8 (70.22)
	Median	43.0
	Min. ; Max.	-67 ; 343
	95% CI	47.5, 74.1
Change from Baseline to: Week 52	N	110
	Mean (SD)	76.9 (86.19)
	Median	49.0
	Min. ; Max.	-66 ; 348
	95% CI	60.7, 93.2

SD=Standard Deviation

*: includes some baseline values measured after treatment start date

Data source: ARII 14264 CSR Table 7.092, Table 7.112

16.4. 専門家委員会による写真評価

専門家委員会が写真評価した頭頂部及び前頭部のベースラインからの改善度（スコア）の平均値（LOCF）は、頭頂部では 26 週時 1.34（標準偏差：0.921）、52 週時 1.50（標準偏差 0.897）であり、前頭部では 26 週時 1.21（標準偏差：0.963）、52 週時 1.40（標準偏差 0.974）であり、頭頂部及び前頭部共に 26 週時及び 52 週時で改善を示した（表 17）。

表 17 専門家委員会による写真評価（ITT、LOCF）

		Dutasteride 0.5 mg N=120
Vertex		
Week 26	N	117
	Mean (SD)	1.34 (0.921)
	Median	1.00
	Min. ; Max.	-1 ; 3
Week 52	N	117
	Mean (SD)	1.50 (0.897)
	Median	2.00
	Min. ; Max.	0 ; 3
Frontal		
Week 26	N	117
	Mean (SD)	1.21 (0.963)
	Median	1.00
	Min.; Max.	-2 ; 3
Week 52	N	117
	Mean (SD)	1.40 (0.974)
	Median	1.00
	Min. ; Max.	0 ; 3

SD=Standard Deviation

Note: Panel-member global assessments of improvement are scored from -3 (Greatly Decreased) to 3 (Greatly Increased). The median score, across the 3 panel members, is summarized

Data source: ARI114264 CSR Table 7.132

投与後に何らかの改善（軽度増加、中等度増加又は著明増加）が認められた被験者の割合は、頭頂部では26週時81%（95/117例）、52週時85%（100/117例）であり、前頭部では26週時76%（89/117例）、52週時79%（92/117例）であり、頭頂部及び前頭部ともに26週時に比べ52週時で更に増加した（表18）。

表 18 専門家委員会による写真評価—スコアの分布（ITT、LOCF）

		Dutasteride 0.5 mg N=120 n (%)
Vertex		
Week 26	n	117
	Greatly Decreased	0
	Moderately Decreased	0
	Slightly Decreased	1 (<1)
	No Change	21 (18)
	Slightly Increased	44 (38)
	Moderately Increased	39 (33)
	Greatly Increased	12 (10)
Week 52	n	117
	Greatly Decreased	0
	Moderately Decreased	0
	Slightly Decreased	0
	No Change	17 (15)
	Slightly Increased	39 (33)
	Moderately Increased	46 (39)
	Greatly Increased	15 (13)
Frontal		
Week 26	n	117
	Greatly Decreased	0
	Moderately Decreased	1 (<1)
	Slightly Decreased	1 (<1)
	No Change	26 (22)
	Slightly Increased	42 (36)
	Moderately Increased	38 (32)
	Greatly Increased	9 (8)
Week 52	n	117
	Greatly Decreased	0
	Moderately Decreased	0
	Slightly Decreased	0
	No Change	25 (21)
	Slightly Increased	36 (31)
	Moderately Increased	40 (34)
	Greatly Increased	16 (14)

Note: Panel-member global assessments of improvement are scored from -3 (Greatly Decreased) to 3 (Greatly Increased). The median score, across the 3 panel members, is summarized.

Data source: ARI114264 CSR Table 7.142

16.5. 治験責任医師による評価

ベースライン時の男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類型が IIIv 型及び IV 型であった被験者集団では、デュタステリド 0.5 mg 投与後の分類型に変化がみられなかった被験者の割合が最も多かったが、改善した被験者の割合は 26 週時に比べ 52 週時では増加した。ベースライン時の分類型が V 型であった被験者集団では IIIv 型及び IV 型であった被験者集団に比べ投与後に改善した被験者の割合が多く、26 週時に比べ 52 週時で更に増加した。なお、分類型が進行（悪化）した被験者の割合は、いずれの分類型でも低かった（表 19）。

表 19 男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化（ITT、LOCF）

		Dutasteride 0.5 mg (N=120) n (%)		
Subjects With Baseline Stage		IIIv	IV	V
Week 26		n=53	n=46	n=19
	Stage I	0	0	0
	Stage II	0	0	0
	Stage IIa	2 (4)	0	0
	Stage III	4 (8)	1 (2)	1 (5)
	Stage IIIa	0	0	0
	Stage IIIv	45 (85)	15 (33)	3 (16)
	Stage IV	2 (4)	29 (63)	10 (53)
	Stage IVa	0	0	0
	Stage V	0	0	5 (26)
	Stage Va	0	0	0
	Stage VI	0	1 (2)	0
Week 52		n=53	n=46	n=19
	Stage I	1 (2)	0	0
	Stage II	2 (4)	1 (2)	0
	Stage IIa	4 (8)	0	0
	Stage III	14 (26)	0	2 (11)
	Stage IIIa	0	0	0
	Stage IIIv	28 (53)	19 (41)	4 (21)
	Stage IV	4 (8)	26 (57)	10 (53)
	Stage IVa	0	0	0
	Stage V	0	0	3 (16)
	Stage Va	0	0	0
	Stage VI	0	0	0

Data source: ARII14264 CSR Table 7.192

17. ヘルスアウトカム

17.1. 性機能に関する簡易調査（PAS SFI）

PAS SFI では、合計スコアの減少は性機能に関する問題の増加を表した。PAS SFI スコアのベースラインからの平均変化量（LOCF）は、26 週時で-0.7、52 週時で-0.3 であった（表 20）。

表 20 PAS SFI スコアのベースラインからの変化（ITT、LOCF）

	Dutasteride 0.5 mg N=120
Baseline	
n	120
Mean (SD)	11.6 (1.37)
Change from Baseline	
Week 26	
n	120
Mean (SD)	-0.7 (2.36)
Week 52	
n	120
Mean (SD)	-0.3 (1.90)

SD=Standard Deviation

Data source: ARII14264 CSR Table 9.022, Table 9.032

17.2. 皮膚疾患の QOL（Quality of Life）評価（DLQI）

DLQI では、合計スコアが高い場合は QOL の低下を示した。DLQI 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、26 週時では-0.25（標準偏差：1.367）、52 週時では-0.23（標準偏差：1.393）であった（LOCF）。

18. 薬力学的評価

ベースライン時の平均血清中 DHT レベルは 1.55（標準偏差：0.714） nmol/L で、治験薬の投与により低下し、ベースラインからの平均変化率は 26 週時で-84.9%（標準偏差：33.26）、52 週時で-85.4%（標準偏差：31.57）であった（LOCF）。

19. 結論

- 男性の男性型脱毛症である被験者を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回 52 週間投与した際、最もよくみられた有害事象は、鼻咽頭炎で、次いで勃起不全、リビドー減退、インフルエンザ、射精障害であった。安全性のプロファイルは、過去のデュタステリドの臨床試験で示されたものと同様であった。安全性の問題となる新たな徴候はみられず、デュタステリドの忍容性が確認された。
- 有効性では、発毛（毛髪数）、育毛（毛髪の太さ及び硬毛数）、発毛の改善を評価する専門家委員会及び男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類の変化等、改善を評価するためのすべての基準で改善を示し、血清中 DHT 濃度は治験薬の投与に伴い減少した。

20. 報告書の日付

■■■月

21. 症例の叙述

臨床の叙述に記載されている重篤な有害事象の詳細は、安全性一覧と比較して軽微な差異がある場合がある。これはデータが2つの異なるデータベース（すなわち、固定した治験データベース及び重篤な有害事象の動的データベース）に由来し、異なる時期に収集されているためである。しかしながら、すべての重要なデータポイントについては調整済みである。これらの軽微な差異は、全般的な臨床的意義や重篤な有害事象の判断を変更することはないと考えられる。

21.1. 重篤な有害事象

治験実施計画書番号：ARI114264

施設番号：089585

被験者番号：000126

症例番号：B0951248A

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：ストレス骨折

38 歳の日本人男性被験者は、男性型脱毛症の治療のためオープンラベル試験に登録され、2013 年 6 月 21 日からデュタステリド 1 日 0.5mg を経口投与された。

2013 年 11 月 28 日（治験薬投与開始 160 日後）、被験者は左下肢に中程度のストレス骨折を発症した。被験者は入院し、治験薬の投与は中断した。事象は報告時点では未回復であった。被験者は、本事象により治験から脱落することはなかった。

治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連ないと判断した。

治験責任医師のコメント：

報告時点では、本重篤な有害事象についての詳細な情報は、被験者から入手していない。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、ストレス骨折と本剤との関連性は否定できると考える。

治験実施計画書番号：ARI114264

施設番号：089588

被験者番号：000412

症例番号：-

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：外傷後頸部症候群

35歳の日本人男性被験者で、男性型脱毛症の治療のためオープンラベル試験に登録され、2013年6月3日からデュタステリド1日 0.5 mg を経口投与された。

2014年5月26日（治験薬投与開始357日後）、被験者は交通事故に遭い、病院に救急搬送された。被験者は、神経学的検査及び頭部/頸椎/脊椎のCT スキャンを受けたが、頸部痛以外の異常所見は認められず、「外傷後頸部症候群」と診断された。被験者は念のため入院し、頸椎カラー固定の処置を受けた。

2014年5月27日（治験薬投与開始358日後）、一晚観察後に被験者は頸椎カラーを外され、退院した。被験者の頸部痛は次第に軽減された。

2014年6月9日（治験薬投与開始371日後）、被験者の頸部痛は消失した。

治験責任医師のコメント：

本事象は不慮の交通事故によるものであり、本事象と治験薬と関連はないと判断した。

治験依頼者の見解：

得られた情報から、本剤との関連性を積極的に疑う要因はなく、報告医の意見同様、外傷後頸部症候群と本剤との関連性は否定できると考える。

21.2. 妊娠

治験実施計画書番号：ARI114264

施設番号：089588

被験者番号：000423

症例番号：-

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：-

36歳の日本人女性は、男性型脱毛症の治療のためオープンラベル試験に登録された男性被験者のパートナーである。被験者は、2013年6月12日からデュタステリド1日0.5mgを経口投与され、報告時点では治験を継続していた。

本症例は、女性パートナーが妊娠中に、男性被験者に治験薬が投与されたと報告されている。

パートナーの産科歴には、正常な満期産1回があった。女性パートナーは、避妊をしていなかった。治験中の被験者のアルコール摂取は1日あたり2ユニットであった。

パートナーは、被験者が治験に登録した時点で妊娠しており、最終月経日は2013年3月17日であった。2013年4月22日、女性は妊娠検査キットにより妊娠していることが判明した。4月末の経膈超音波検査により、妊娠を確認した。本妊娠は、正常妊娠であり、出産予定日は2013年12月22日であった。

パートナーは2013年12月19日に入院し、2013年12月20日（妊娠39週）、経膈自然分娩により男児を出産した。新生児の体重は2954gで身長は48.0cmであった。パートナーと男児は2013年12月24日に退院した。

治験実施計画書番号：ARI114264

施設番号：089588

被験者番号：000431

症例番号：-

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：-

40歳の日本人女性は、男性型脱毛症の治療のためオープンラベル試験に登録された男性被験者のパートナーである。被験者は、2013年7月3日からデュタステリド1日0.5mgを経口投与され、報告時点では治験を継続していた。

本妊娠症例では、被験者が男性型脱毛症のために治験薬を投与された際にパートナーが精液を介して治験薬に曝露したと報告されている。

パートナーに既往歴はなく、パートナーは、避妊をしていなかった。治験中の被験者のアルコール摂取は1日あたり3ユニットであった。

本妊娠は、正常妊娠であった。パートナーの最終月経日は2012年11月26日であり、出産予定日は2013年8月20日であった。2012年12月末、女性は妊娠検査キットにより妊娠していることが判明し、2013年1月初めに経膈超音波検査を行い妊娠を確認した。

パートナーは2013年8月19日に入院し、2013年8月20日（妊娠38週）、女性は予定されていた帝王切開により正常な男児を出産した。新生児の体重は2982gで身長は47.0cmであった。アプガースコアは9点及び9点であった。パートナーと男児は、2013年8月29日に退院した。

治験実施計画書番号：ARI114264

施設番号：089585

被験者番号：000135

症例番号：-

投与群：デュタステリド

重篤な有害事象：-

36歳の日本人女性は、男性型脱毛症の治療のためオープンラベル試験に参加した男性被験者のパートナーである。被験者は、2013年7月5日からデュタステリド1日 0.5 mgを経口投与され、報告時点では治験を継続していた。

本症例は、女性パートナーが妊娠中に、男性被験者に治験薬が投与されたと報告されている。

パートナーの産科歴は正常な満期産1回であった。パートナーは避妊手段を講じていなかった。

治験中の被験者のアルコール摂取は1日あたり20ユニットであった。

パートナーは、被験者が治験に登録した時点で妊娠しており、最終月経日は2013年4月1日であった。2013年5月、尿検査及び超音波検査で妊娠が認められた。本妊娠は正常妊娠であり、出産予定日は2014年1月6日であった。

パートナーは2013年12月14日に入院し、36週間の妊娠期間を経て、正常な自然分娩により女兒を出産した。女兒は体重3640 g、身長51.3 cmであった。2013年12月18日、パートナー及び女兒は退院した。

表ARI114264-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象	因果関係がある有害事象
System Organ Class Preferred Term	デュタステリド0.5 mg (N=120)	デュタステリド0.5 mg (N=120)
有害事象発現例数	64 (53%)	20 (17%)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	35 (29%)	0
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	18 (15%)	0
インフルエンザ Influenza	5 (4%)	0
歯肉炎 Gingivitis	3 (3%)	0
上気道感染 Upper respiratory tract infection	3 (3%)	0
結膜炎 Conjunctivitis	2 (2%)	0
胃腸炎 Gastroenteritis	2 (2%)	0
毛包炎 Folliculitis	1 (<1%)	0
麦粒腫 Hordeolum	1 (<1%)	0
歯周炎 Periodontitis	1 (<1%)	0
肺炎 Pneumonia	1 (<1%)	0
白癬感染 Tinea infection	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA/J Ver.17.0
評価期間 : On-Treatment 52週間
Data Source: ARI114264 CSR Table 8.022, Table 8.072
Population: Intent-to-Treat



表ARI114264-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象	因果関係がある有害事象
System Organ Class Preferred Term	デュタステリド0.5 mg (N=120)	デュタステリド0.5 mg (N=120)
口腔ヘルペス Oral herpes	1 (<1%)	0
生殖系および乳房障害 Reproductive system and breast disorders	19 (16%)	17 (14%)
勃起不全 Erectile dysfunction	14 (12%)	13 (11%)
射精障害 Ejaculation disorder	5 (4%)	5 (4%)
性機能不全 Sexual dysfunction	4 (3%)	4 (3%)
前立腺炎 Prostatitis	2 (2%)	0
逆行性射精症 Retrograde ejaculation	1 (<1%)	1 (<1%)
精神障害 Psychiatric disorders	12 (10%)	11 (9%)
リビドー減退 Libido decreased	10 (8%)	10 (8%)
抑うつ気分 Depressed mood	2 (2%)	1 (<1%)
睡眠障害 Sleep disorder	1 (<1%)	0
自殺念慮 Suicidal ideation	1 (<1%)	1 (<1%)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	7 (6%)	0

事象名: MedDRA/J Ver.17.0
評価期間 : On-Treatment 52週間
Data Source: ARI114264 CSR Table 8.022, Table 8.072
Population: Intent-to-Treat
[REDACTED]

表ARI114264-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象	因果関係がある有害事象
System Organ Class Preferred Term	デュタステリド0.5 mg (N=120)	デュタステリド0.5 mg (N=120)
裂傷 Laceration	1 (<1%)	0
橈骨骨折 Radius fracture	1 (<1%)	0
肋骨骨折 Rib fracture	1 (<1%)	0
ストレス骨折 Stress fracture	1 (<1%)	0
肉離れ Muscle strain	1 (<1%)	0
挫傷 Contusion	1 (<1%)	0
外傷後頸部症候群 Post-traumatic neck syndrome	1 (<1%)	0
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (4%)	0
背部痛 Back pain	2 (2%)	0
関節痛 Arthralgia	1 (<1%)	0
関節炎 Arthritis	1 (<1%)	0
腰部脊柱管狭窄症 Lumbar spinal stenosis	1 (<1%)	0
筋肉痛 Myalgia	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA/J Ver.17.0

評価期間 : On-Treatment 52週間

Data Source: ARI114264 CSR Table 8.022, Table 8.072

Population: Intent-to-Treat

表ARI114264-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象	因果関係がある有害事象
System Organ Class Preferred Term	デュタステリド0.5 mg (N=120)	デュタステリド0.5 mg (N=120)
神経系障害 Nervous system disorders	5 (4%)	2 (2%)
頭痛 Headache	3 (3%)	1 (<1%)
感覚障害 Sensory disturbance	1 (<1%)	1 (<1%)
傾眠 Somnolence	1 (<1%)	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (4%)	1 (<1%)
発疹 Rash	2 (2%)	1 (<1%)
湿疹 Eczema	1 (<1%)	0
汗疹 Miliaria	1 (<1%)	0
そう痒症 Pruritus	1 (<1%)	0
眼障害 Eye disorders	4 (3%)	0
網膜剥離 Retinal detachment	1 (<1%)	0
眼そう痒症 Eye pruritus	1 (<1%)	0
角膜障害 Corneal disorder	1 (<1%)	0

事象名: MedDRA/J Ver.17.0
評価期間 : On-Treatment 52週間
Data Source: ARI114264 CSR Table 8.022, Table 8.072
Population: Intent-to-Treat



表ARI114264-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象	因果関係がある有害事象
System Organ Class Preferred Term	デュタステリド0.5 mg (N=120)	デュタステリド0.5 mg (N=120)
潰瘍性角膜炎 Ulcerative keratitis	1 (<1%)	0
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	4 (3%)	0
大腸炎 Colitis	2 (2%)	0
下腹部痛 Abdominal pain lower	1 (<1%)	0
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (<1%)	0
臨床検査 Investigations	4 (3%)	0
前立腺特異性抗原増加 Prostatic specific antigen increased	3 (3%)	0
白血球数増加 White blood cell count increased	1 (<1%)	0
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	2 (2%)	0
耳不快感 Ear discomfort	1 (<1%)	0
突発難聴 Sudden hearing loss	1 (<1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	2 (2%)	1 (<1%)
疲労 Fatigue	2 (2%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA/J Ver.17.0
評価期間 : On-Treatment 52週間
Data Source: ARI114264 CSR Table 8.022, Table 8.072
Population: Intent-to-Treat



表ARI114264-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

	すべての有害事象	因果関係がある有害事象
System Organ Class Preferred Term	デュタステリド0.5 mg (N=120)	デュタステリド0.5 mg (N=120)
倦怠感 Malaise	1 (<1%)	0
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	1 (<1%)	0
肝機能異常 Hepatic function abnormal	1 (<1%)	0
免疫系障害 Immune system disorders	1 (<1%)	0
食物アレルギー Food allergy	1 (<1%)	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	1 (<1%)	0
糖尿病 Diabetes mellitus	1 (<1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (<1%)	0
上気道の炎症 Upper respiratory tract inflammation	1 (<1%)	0
血管障害 Vascular disorders	1 (<1%)	1 (<1%)
高血圧 Hypertension	1 (<1%)	1 (<1%)

事象名: MedDRA/J Ver.17.0
評価期間 : On-Treatment 52週間
Data Source: ARI114264 CSR Table 8.022, Table 8.072
Population: Intent-to-Treat



AL0106377試験

ALO106377 試験

1. 試験の標題

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of dutasteride 0.5 mg once daily for 6 months in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia (Norwood-Hamilton Classification Type IIIv, IV, and V)

2. 報告書番号

2010N105509_00

3. 試験責任医師

多施設共同試験

4. 実施医療機関

計 4 医療機関（韓国）

5. 公表文献

Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, Shin HS, Kim BY, Ro BI, 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 Aug;63(2):252-8

6. 試験期間

2006 年 12 月 15 日～2008 年 1 月 21 日

7. 開発のフェーズ

第 III 相

8. 目的

主要目的

男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 ヶ月投与した際の有効性の評価及び比較

副次目的

- 男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 ヶ月投与した際の安全性及び忍容性の評価及び比較
- 男性の男性型脱毛症患者を対象に、デュタステリド 0.5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 3 ヶ月投与した際の有効性の評価及び比較

9. 治験方法

本試験は、男性の男性型脱毛症患者を対象にデュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回 6 ヶ月投与した際の有効性、安全性及び忍容性を評価するランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV、V のいずれかの男性型脱毛症である 18～49 歳の男性を対象とした。

本試験は、スクリーニング期（ランダム化前 14 日間）、投与期（6 ヶ月）及び追跡期（4 ヶ月間）で構成された（図 1）。スクリーニング（Day -14）、ベースライン（Day 1）、3 ヶ月、6 ヶ月及び 10 ヶ月の計 5 回の来院を実施した。有効性の評価は投与期に、安全性の評価はスクリーニング時、投与期及び追跡期に実施した。

本試験の組入れ基準を満たしたすべての被験者を、1:1 の比でランダムにデュタステリド 0.5 mg 又はプラセボに割り付け（Day 1）、治験薬を 1 日 1 回 1 カプセル 6 ヶ月間経口投与した。

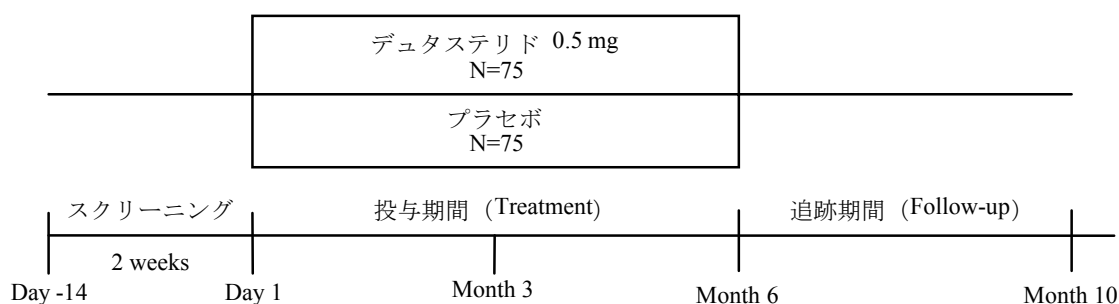


図 1 試験デザイン

10. 診断及び主要な組入れ基準

<選択基準>

1. 18～49 歳の男性外来患者
2. Norwood-Hamilton 分類の IIIv、IV 又は V（IVa 及び Va を除く）のいずれかの男性型脱毛症の患者
3. 服薬の指示を理解し、必要な情報を記録できる患者
4. 本試験への参加に対し、文書による同意を取得できる患者

<除外基準>

1. 血清中テストステロンが 250 ng/dL 未満及び／又は黄体形成ホルモン（LH）が 20 mIU/mL 超であると定義された性腺機能低下症を有する患者
注：当初の血清中テストステロン値が 250 ng/dL 未満で LH 値が正常であった場合、再検査を可能とした。可能であれば、午前中に検体を採取することとした。再検査の血清中テストステロン値が 250 ng/dL 未満であった場合は、組入れから除外した。

2. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常範囲上限値の2倍超である場合、またビリルビンが2.0 mg/dLより高値である場合（但し、ジルベール症候群の被験者は組入れ可能）
3. 血清クレアチニンが1.8 mg/dL超である患者
4. 後頭部を含め頭髮が全体的に薄い患者
5. 頭皮の癬痕、頭皮又は毛管を含む毛髪の病気・疾患等（コントロールできていない脂漏性皮膚炎、白癬感染症、他の原因の脱毛、毛髪移植又は頭皮縫縮術前、乾癬等）、また付け毛（脱毛を隠すためのヘアピース等）の使用中止不可能な患者
6. 毛髪着色剤／染料を使用、又は毛髪に着色剤が残っている患者（試験期間中、自然な毛髪色を維持する）
7. 頭頂部領域の脱毛箇所以外の髪の長さが2 cm以下である患者
8. 過去5年以内に悪性腫瘍の既往（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌を除く）がある患者
9. スクリーニング時の血清前立腺特異抗原（PSA）値が2.0 ng/mL超である患者
10. 第一度親族（父又は兄弟）に前立腺癌歴がある患者
11. 活動状態の不安定な甲状腺疾患の患者。甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症で治療を受けている場合も除外するが、既に3ヵ月間にわたり甲状腺治療薬の用量に変更がない場合及び血清甲状腺刺激ホルモン（TSH）が正常範囲内である場合は組入れ可能
12. 5AR阻害薬又は治験薬と化学的に関連する薬剤に対する過敏症がある患者
13. スクリーニング前12ヵ月以内にフィナステリド又は5AR阻害薬を使用した患者
14. デュタステリドの使用歴がある患者
15. スクリーニング前8週間以内にフィトセラピーを使用した患者
16. 細胞毒性薬の使用歴がある患者
17. スクリーニング前3ヵ月以内にグルココルチコイドを使用した患者（吸入グルココルチコイドは可。副腎皮質ステロイド外用薬は頭皮以外への使用であれば許容される）
18. スクリーニング前6ヵ月間に以下のいずれかを使用した患者
 - ミノキシジル（経口又は外用）
 - 抗アンドロゲン作用を有する全身薬。本試験期間中のシメチジンの使用は禁止するが、スクリーニング前6ヵ月間の使用は除外事由とはならない。
 - 外用エストロゲン、プロゲステロン
 - タモキシフェン
 - 多毛症をきたす可能性がある薬剤
 - 蛋白同化ステロイド
 - リチウム又はフェノチアジン
19. スクリーニング前4週間以内に併用又は常用で頭皮に局所薬（抗炎症薬等）を使用した患者
20. 本試験のスクリーニング前30日以内に治験薬又は市販薬の臨床試験に参加した患者。なお、追跡期間を含んだ本試験期間中、他の薬剤の治験に参加してはならない。
21. スクリーニング前12ヵ月以内に薬物乱用又はアルコール中毒の既往のある患者
22. 同意の取得、又は本試験での要求に従うことが不可能な病歴を有する患者

- 23. 治験責任医師の判断により、本試験の結果に影響を与える、又は患者を危険にさらす可能性のある不安定な病歴あるいは病状を有する患者
- 24. ヒト免疫不全ウイルス陽性者（後天性免疫不全症候群患者を含む）
- 25. 治験薬の最終投与後 6 ヶ月以内に献血をする予定がある患者

11. 治療及び投与

組入れ基準を満たした被験者を、以下の 2 つの群に 1:1 の比でランダム化した。

- デュタステリド 0.5 mg 群：デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回 6 ヶ月間投与
- プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回 6 ヶ月間投与

デュタステリドはソフトゼラチンカプセル（長楕円）で不透明な淡黄色、プラセボはデュタステリドの外観と同様のカプセルであった。二重盲検試験であることから、被験者及び治験責任医師ともに盲検下で治験薬を投与した。被験者は 6 ヶ月間、朝食約 30 分後に 1 日 1 回 1 カプセルを経口で服薬するとした。

12. 評価基準

12.1. 有効性

主要評価項目

6 ヶ月時にマクロ撮影法で評価した頭頂部の発毛（毛髪数）のベースラインからの変化量

副次評価項目

- 3 ヶ月時にマクロ撮影法で評価した頭頂部の発毛（毛髪数）のベースラインからの変化量
- 3 ヶ月時及び 6 ヶ月時の被験者による頭頂部の発毛の変化に対する自己評価
[GlaxoSmithKline 社の Hair Growth Index (HGI) 使用]
- 3 ヶ月時及び 6 ヶ月時の被験者による脱毛及び全体的外観の変化に対する自己評価
(HGI 使用)
- 3 ヶ月時及び 6 ヶ月時の Investigator Photographic Assessment Questionnaire (IPAQ) を用いた治験責任医師による頭頂部の発毛の変化に対する評価
- 3 ヶ月時及び 6 ヶ月時の専門家委員会による頭頂部の発毛の変化に対する写真評価

12.1.1. 有効性の評価方法

有効性の評価方法を表 1 に示す。

表 1 有効性の評価方法

評価の種類	評価方法
評価時点：ベースライン、3 ヶ月時、6 ヶ月時	
マクロ撮影法による頭頂部の発毛（毛髪数）の評価	事前にプラスチックの透明テンプレートを利用し、頭頂部脱毛部の前縁部の直径 1.9 cm 円内の毛髪を長さ 1 mm に刈り上げた後、ベースラインとして 1 cm ² 円内の毛髪数を測定した。以降の評価時に測定部がわかるよう、測定部中心の頭皮に化粧用インクを用いて「・」を記した。
評価時点：3 ヶ月時、6 ヶ月時	
被験者による自己評価（HGI）	Part A：写真を用いずに質問票に記入した。 Part B：スクリーニング時に撮影した写真と、3 ヶ月時及び 6 ヶ月時の写真を比較し質問票に記入した。
専門家委員会（皮膚科専門医 3 名）による写真評価	写真を用いて改善の評価を、以下の 7 段階で評価した。 -3：著明減少 -2：中等度減少 -1：軽度減少 0：不変 1：軽度増加 2：中等度増加 3：著明増加
IPAQ を用いた治験責任医師による評価	

12.2. 安全性

- 有害事象
- 併用薬
- 臨床検査値
 - 血液学的検査
 - 血液生化学検査：グルコース、電解質、腎機能（クレアチニン）及び肝機能（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、ALT、AST）
 - 内分泌学検査：LH（スクリーニング時のみ）、血清中 DHT、血清中テストステロン、TSH、サイロキシン及び PSA
- バイタルサイン及び身体検査（女性化乳房検査を含む）
- 性機能検査：Problem Assessment Scale of the Sexual Function Inventory（PAS SFI）
各 Visit で、性機能に関する簡易調査 PAS SFI に記入し、性機能の変化を以下のグレードに分類した。

Grade 0	大きな問題
Grade 1	中ぐらいの問題
Grade 2	小さな問題
Grade 3	非常に小さな問題
Grade 4	問題ない

13. 統計手法

13.1. 被験者数の設定根拠

先に実施した試験（ARIA2004 試験）での結果に基づき、デュタステリド 0.5 mg 群とプラセボ群間の毛髪数のベースラインからの変化量の差を 125.1、共通の標準偏差を 210.4 と仮定し、有意水準 5%、割付け比率を 1:1 とし、検出力 90%で各群で 60 例以上が必要と算出された。これに、脱落率 20%を考慮し、1 群 75 例、計 150 例が必要であるとした。

13.2. 解析対象集団

- Intention-to-Treat (ITT) 解析対象集団
ランダム化後に 1 回以上治験薬を投与し、1 回以上の評価を受けた被験者。
すべての安全性及び有効性データの解析では、ITT 解析対象集団を主たる解析対象集団とし、人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性も ITT 解析対象集団で解析された。
- Per Protocol (PP) 解析対象集団
ITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書を遵守し、治験薬を 6 ヶ月投与した被験者。
PP 解析対象集団では、有効性の主要及び副次評価項目に対する参考解析を行った。

13.3. 有効性の解析方法

13.3.1. 主要な解析

主要評価項目

- 6 ヶ月時の発毛（毛髪数）のベースラインからの平均変化量
デュタステリド 0.5 mg 又はプラセボの投与 6 ヶ月時、毛髪数の群間差を対応のない t 検定及びベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。

13.3.2. 副次的な解析

副次評価項目

- 3 ヶ月時の毛髪数のベースラインからの平均変化量
治験薬の投与 3 ヶ月時の毛髪数のベースラインからの変化量の群間差を、対応のない t 検定で解析した。また、ベースライン値を共変量として ANCOVA を用いて解析した。
- 3 ヶ月時及び 6 ヶ月時の被験者による自己評価
治験薬の投与 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後の HGI に対する被験者の回答を、 χ^2 検定（又は Fisher の直接確率検定）を用いて解析した。
- 3 ヶ月時及び 6 ヶ月時の治験責任医師及び専門家委員会による発毛の変化に対する写真評価
治験薬の投与 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後に、治験責任医師及び専門家委員会での評価の群間差を χ^2 検定（又は Fisher の直接確率検定）を用いて解析した。治験責任医師及び専門家委員会での評価は、-3（著明減少）から 3（著明増加）のスコア化され、対応のない t 検定（又は Wilcoxon 順位和検定）を用いて解析した。

13.4. 安全性の解析方法

有害事象

有害事象の発現率及び発現者数は、Fisher の直接確率検定又は χ^2 検定を用い、群間差の有無を解析した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) (Version 10.0) を用いてコード化し集計した。本申請資料では、各有害事象名を MedDRA 日本語版 (MedDRA/J) 第 10.0 版を用いて翻訳した。

有害事象の収集期間は、6 ヶ月の投与期及び 4 ヶ月の追跡期とした。

治験薬の曝露、バイタルサイン、臨床検査値、身体検査、性機能検査 (PAS SFI)

下記のとおり群間及び群内での検査結果の解析を行った。

- 群内比較：連続変数是对応のある t 検定又は Wilcoxon 符号付き検定を用いて解析し、カテゴリー変数は McNemar 検定を用いて解析した。
- 群間比較：連続変数是对応のない t 検定又は Wilcoxon 順位和検定を用いて解析し、カテゴリー変数は χ^2 検定又は Fisher の直接確率検定を用いて解析した。

血清中 DHT 及び血清中テストステロン

血清中 DHT 及び血清中テストステロンに対しては、3 ヶ月時、6 ヶ月時及び 10 ヶ月時の変化率の群間差を、対応のない t 検定及び下記に示す一般線型モデルに従い ANCOVA を用いて解析した。

$$: \log (\text{Post-Screening/Screening}) = \log (\text{Screening}) + \text{Group}$$

14. 治験対象集団の結果

14.1. 有効性の治験対象集団

14.1.1. 被験者の内訳

ランダム化された 153 例のうち、治験薬を投与した被験者は 148 例、試験を完了した被験者は 143 例であった (表 2)。

表 2 被験者の内訳

Study Conclusion Reason	Dutasteride 0.5 mg	Placebo	Total	p-value
Randomized, n	76	77	153	-
Received Study Medication (ITT), n	73	75	148	-
Completed Study, n (%)	70 (92.11)	73 (94.81)	143 (93.46)	0.5335 ¹
Primary reason for discontinuation, n (%)				
Adverse event	1 (1.32)	1 (1.30)	2 (1.31)	-
Consent withdrawn	1 (1.32)	1 (1.30)	2 (1.31)	-
Did not meet eligible criteria	1 (1.32)	1 (1.30)	2 (1.31)	-
Lost to follow up	3 (3.95)	1 (1.30)	4 (2.61)	-

1. Fisher's exact test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 5, In-text Table 7

14.1.2. 解析対象集団

各解析対象集団の内訳を表 3 に示す。

本試験に組み入れられた 153 例のうち、ベースライン後の有効性の評価前に試験を中止した 5 例を除く 148 例を ITT 解析対象集団とした。また、6 カ月の投与期間中に試験を中止した 5 例及び治験実施計画書から重大な逸脱をした 12 例を除いた 131 例を PP 解析対象集団とした。

表 3 解析対象集団

Population, n	Dutasteride 0.5 mg	Placebo	Total
All randomized	76	77	153
ITT population	73	75	148
PP population	64	67	131

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 7

14.1.3. 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT での人口統計学的な特性は両群で類似していた（表 4）。本試験に組み入れられた被験者は、全例が韓国人の男性であった。

表 4 人口統計学的特性 (ITT)

Characteristics	Dutasteride 0.5 mg (N=73)	Placebo (N=75)	p-value
Age (years)			
Mean	37.78	38.41	0.5842 ¹
SD	7.07	6.61	
Median	38.00	39.00	
Range (Min, Max)	23.00, 49.00	22.00, 49.00	
Weight (kg)			
Mean	73.69	73.12	0.2738 ¹
SD	8.23	11.80	
Median	73.00	70.00	
Range (Min, Max)	54.00, 100.00	54.00, 115.00	
Height (cm)			
Mean	172.48	172.07	0.6371 ²
SD	5.19	5.42	
Median	172.00	171.00	
Range (Min, Max)	161.00, 187.00	162.00, 187.00	

SD: Standard Deviation

1. Wilcoxon's rank sum test

2. Unpaired t-test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 8

14.1.4. ベースラインの疾患特性

Norwood-Hamilton 分類によるベースライン時の投与群ごとの被験者数を表 5 に示す。最も多くみられたタイプは IIIv で、デュタステリド 0.5 mg 群及びプラセボ群で各 38 例であった。Norwood-Hamilton 分類での被験者数に、両群で重要な相違はみられなかった (p=0.9848)。

表 5 男性型脱毛症／男性型脱毛症の Norwood-Hamilton 分類 (ITT)

Male Pattern Hair Loss stage, n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73)	Placebo (N=75)	p-value
IIIv	38 (52.05)	38 (50.67)	0.9848 ¹
IV	14 (19.18)	15 (20.00)	
V	21 (28.77)	22 (29.33)	

1. Chi-square test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 9

組入れ前の男性型脱毛症による男性型脱毛症歴を表 6 に示す。

平均の男性型脱毛症歴は、デュタステリド 0.5 群で 2.70 年、プラセボ群で 1.68 年と、統計学的に有意な群間差はみられなかった (p=0.3231)。また、中央値は両群ともに 1 年未満であった。

表 6 男性型脱毛症／男性型脱毛症歴（ITT）

Time since diagnosis of Androgenetic alopecia, years	Dutasteride 0.5 mg (N=73)	Placebo (N=75)	p-value
Mean	2.70	1.68	0.3231 ¹
SD	5.33	3.34	
Median ²	0.00	0.00	
Range (Min, Max)	0.00, 27.00	0.00, 20.00	

1. Wilcoxon's rank sum test

2. Time was recorded as 0.00 for subjects diagnosed with Androgenetic alopecia less than 1 year before enrolling in the study.

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 10

ベースライン時にマクロ撮影法で評価された頭頂部 1 cm² 円内の毛髪数は、デュタステリド 0.5 mg 群で 148.14 本、プラセボ群で 144.27 本であり、統計学的に有意な群間差はみられなかった（p=0.5039）（表 7）。

表 7 ベースライン時の毛髪数（1 平方 cm）

Hair count, n	Dutasteride 0.5 mg (N=68)	Placebo (N=73)	p-value
Mean	148.14	144.27	0.5039 ¹
SD	36.27	32.33	
Median	140.25	143.50	
Range (Min, Max)	39.50, 246.00	91.00, 212.50	

1. Unpaired t-test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 11

14.2. 前治療及び併用療法

本試験の組入れ前に、男性型脱毛症の治療を受けた被験者は、デュタステリド 0.5 mg 群で 22 例（30.14%）、プラセボ群で 25 例（33.33%）で、統計学的に有意な群間差はみられなかった（p=0.6762）。前治療で投与された男性型脱毛症の治療薬を表 8 に示す。

表 8 前治療で投与された男性型脱毛症の治療薬（ITT）

Generic name ¹ , n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73)	Placebo (N=75)	p-value
Use of Previous Therapeutic agent	22 (30.14)	25 (33.33)	0.6762 ²
Finasteride	14 (19.18)	10 (13.70)	
Minoxidil	11 (15.07)	13 (17.81)	

1. Overlapping count

2. Chi-square test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 14, In-text Table 15

本試験期間中に併用薬を投与した被験者は、デュタステリド 0.5 mg 群で 42 例（57.53%）、プラセボ群で 30 例（40.00%）で、統計学的に有意な群間差が認められた（p=0.0329）。

デュタステリド 0.5 mg 群で最も多く投与された併用薬は、10 例（13.70%）が胃腸及び肝胆道系の「制酸剤及び抗潰瘍薬」、9 例（12.33%）が筋神経系の「抗リウマチ薬、抗炎症剤」及び 7 例（9.59%）が「解熱鎮痛薬」であった。

14.3. 服薬遵守状況

本試験期間中の服薬遵守率を表 9 に示す。

各評価時点間及びベースラインから 6 ヶ月までのいずれにおいても、平均服薬遵守率に統計学的に有意な群間差はなかった。

表 9 服薬遵守率 (ITT)

Compliance (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73)	Placebo (N=75)	p-value ¹
Baseline - Month 3			
Mean (SD)	88.18 (10.46)	90.51 (10.47)	0.1083
Median	91.21	92.78	
Range (Min, Max)	43.96, 105.56	51.65, 109.89	
Month 3 - Month 6			
Mean (SD)	95.72 (11.31)	95.05 (12.65)	0.8289
Median	97.49	97.40	
Range (Min, Max)	65.48, 120.78	48.24, 123.38	
Baseline - Month 6			
Mean (SD)	91.80 (8.63)	92.59 (9.23)	0.6365
Median	93.77	93.71	
Range (Min, Max)	63.43, 105.59	57.38, 114.29	

1. Wilcoxon's rank sum test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 19

15. 有効性の結果

15.1. 主要評価項目

6 ヶ月時の毛髪数のベースラインからの平均変化量を図 2 に、その解析結果を表 10 に示す。

頭頂部 1 cm² 円内の毛髪数は、デュタステリド 0.5 mg 群で平均 12.21 本の増加、プラセボ群で平均 4.67 本の増加で、デュタステリド 0.5 mg 群の毛髪数の増加はプラセボ群より 7.54 本 (95%信頼区間 : 0.75, 14.33) 多く、群間で統計学的な有意差が認められた (p=0.0319 : 対応のない t 検定)。

ベースラインの毛髪数を共変量とした ANCOVA 解析では、6 ヶ月時のベースラインからの調整済み平均変化量は、デュタステリド 0.5 mg 群で 12.45 本、プラセボ群で 4.45 本であった。群間差は 8.00 本で、統計学的に有意であった (p=0.0193 : ANCOVA)。

また、PP 解析対象集団での解析結果は、ITT 解析対象集団と同様であったが、群間差はわずかに小さかった。

表 10 6 カ月時の毛髪数 (1 平方 cm) のベースラインからの変化量 (ITT)

Hair count	Dutasteride 0.5 mg Mean±SD (N)	Placebo Mean±SD (N)	p-value
Baseline	148.14±36.27 (68)	144.27±32.33 (73)	
Month 6	162.27±38.52 (73)	149.57±34.44 (75)	
Month 6 - Baseline (Adjusted)	12.45	4.45	0.0193 ¹
Month 6 - Baseline	12.21±23.60 (68)	4.67±16.81 (73)	0.0319 ²
Dutasteride - Placebo (95% CI)	7.54±20.37 (0.75, 14.33)		
Within-group p-value	<0.0001 ³	0.0203 ³	

1. ANCOVA

2. Unpaired t-test

3. Paired t-test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 20

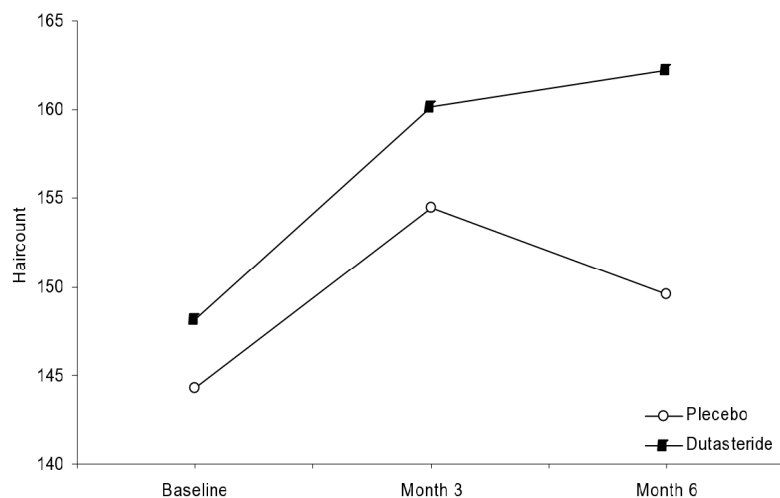


図 2 毛髪数 (1 平方 cm) のベースラインからの変化量 (ITT)

Data source: ALO106377 CSR Figure 3

15.2. 副次評価項目

15.2.1. 3 カ月時のマクロ撮影法による発毛 (毛髪数) の評価

3 カ月時の毛髪数のベースラインから平均変化量を表 11 に示す。

頭頂部 1 cm² 円内の毛髪数は、デュタステリド 0.5 mg 群で平均 7.58 本増加、プラセボ群では平均 10.24 本増加で、群間差は-2.66 (95%信頼区間: -9.83, 4.51) であったが、統計学的に有意ではなかった (p=0.4647: 対応のない t 検定)。

ベースラインの毛髪数を共変量とした ANCOVA 解析では、3 カ月時のベースラインからの調整済み平均変化量は、デュタステリド 0.5 mg 群で 7.89 本、プラセボ群で 9.93 本であった。群間差は-2.04 本で、統計学的に有意な増加は示されなかった (p=0.5710: ANCOVA)。

また、PP 解析対象集団での解析結果は、ITT 解析対象集団と同様であった。

表 11 3 ヶ月時の毛髪数 (1 平方 cm) のベースラインからの変化量 (ITT)

Hair count	Dutasteride 0.5 mg Mean±SD (N)	Placebo Mean±SD (N)	p-value
Baseline	148.14±36.27 (68)	144.27±32.33 (73)	
Month 3	160.19±36.73 (70)	154.50±36.87 (70)	
Month 3-Baseline (Adjusted)	7.89	9.93	0.5710 ¹
Month 3-Baseline	7.58±22.70 (65)	10.24±19.02 (68)	0.4647 ²
Dutasteride-Placebo (95% CI)	-2.66±20.90 (-9.83, 4.51)		
Within-group p-value	0.0091 ³	<0.0001 ³	

1. ANCOVA

2. Unpaired t-test

3. Paired t-test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 22

15.2.2. 被験者による HGI を用いた自己評価

発毛の変化に対する被験者による自己評価は、HGI を用いて行った。Part A では写真を用いずに評価し、Part B ではスクリーニング時の写真と 3 ヶ月時及び 6 ヶ月時の写真を比較して評価した。

被験者による自己評価 : HGI-Part A

被験者が写真を用いずに評価した HGI の Part A での結果を表 12 に示す。

全般的な外観（濃さ、毛質及び毛量）については、3 ヶ月時では群間に統計学的な有意差はなかったが（ $p=0.0507$: Fisher の直接確率検定）、6 ヶ月時には統計学的に有意な群間差がみられた（ $p=0.0083$: Fisher の直接確率検定）。また、治験薬投与開始以降の頭髪の状態維持についても、6 ヶ月時に群間で統計学的な有意差が示された（ $p=0.0041$: Fisher の直接確率検定）。

表 12 被験者による自己評価（写真を用いない）：HGI-Part A (ITT)

n (%)	Month 3		Month 6	
	Dutasteride 0.5 mg	Placebo	Dutasteride 0.5 mg	Placebo
1. Since the start of treatment, I have				
Lost much less hair	5 (6.85)	4 (5.33)	9 (12.33)	7 (9.33)
Lost moderately less hair	8 (10.96)	7 (9.33)	13 (17.81)	8 (10.67)
Lost slightly less hair	26 (35.62)	26 (34.67)	24 (32.88)	22 (29.33)
Lost the same amount of hair	32 (43.84)	36 (48.00)	25 (34.25)	35 (46.67)
Lost slightly more hair	1 (1.37)	2 (2.67)	2 (2.74)	3 (4.00)
Lost moderately more hair	1 (1.37)	0	0	0
Lost much more hair	0	0	0	0
p-value	0.9572 ¹		0.4983 ²	
2. Since the start of treatment, my usual hair loss was reduced.				
I strongly disagree	0	1 (1.33)	0	0
I disagree	18 (24.66)	30 (40.00)	18 (24.66)	27 (36.00)
Neither is applicable	20 (27.40)	13 (17.33)	12 (16.44)	17 (22.67)
I agree	34 (46.58)	30 (40.00)	40 (54.79)	29 (38.67)
I strongly agree	1 (1.37)	1 (1.33)	3 (4.11)	2 (2.67)
p-value	0.1466 ¹		0.2052 ¹	
3. Since the start of treatment, my overall appearance of hair on my head (thickness, hair quality, and amount) has become...				
Much worse	0	0	0	0
Moderately worse	0	1 (1.33)	1 (1.37)	0
Slightly worse	1 (1.37)	4 (5.33)	2 (2.74)	10 (13.33)
Not changed	36 (49.32)	47 (62.67)	23 (31.51)	33 (44.00)
Slightly better	25 (34.25)	20 (26.67)	26 (35.62)	29 (38.67)
Moderately better	7 (9.59)	3 (4.00)	11 (15.07)	3 (4.00)
Much better	4 (5.48)	0	10 (13.70)	0
p-value	0.0507 ¹		0.0083 ¹	
4. Since the start of treatment, the condition of my hair has been maintained.				
I strongly disagree	0	0	0	0
I disagree	4 (5.18)	8 (10.67)	3 (4.11)	8 (10.67)
Neither is applicable	5 (6.85)	11 (14.67)	3 (4.11)	9 (12.00)
I agree	62 (84.93)	56 (74.67)	60 (82.19)	58 (77.33)
I strongly agree	2 (2.74)	0	7 (9.59)	0
p-value	0.1076 ¹		0.0041 ¹	

1. Fisher's exact test

2. Chi-square test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 24

被験者による自己評価：HGI-Part B

被験者がスクリーニング時の写真と、3 ヶ月時及び 6 ヶ月時に撮影した写真を比較し、HGI Part B に回答した結果を表 13 に示す。

被験者による Part B での評価では、3 ヶ月時及び 6 ヶ月時の頭皮上の毛髪密度（ $p=0.0007$ 、 $p<0.0001$ ：Fisher の直接確率検定）、頭皮の被膜量（ $p=0.0363$ 、 $p<0.0001$ ：Fisher の直接確率検定）及び脱毛部分の外観（濃さ、毛質及び毛量）（ $p=0.0264$ ： χ^2 検定、 $p<0.0001$ ：Fisher の直接確率検定）で統計学的に有意な群間差が示され、また、6 ヶ月時の脱毛部の毛髪量に関する回答においても統計学的な有意差がみられた（ $p<0.0001$ ：Fisher の直接確率検定）。

表 13 被験者による自己評価（写真を用いる）：HGI-Part B（ITT）

n (%)	Month 3		Month 6	
	Dutasteride 0.5 mg	Placebo	Dutasteride 0.5 mg	Placebo
1. Since the start of treatment, when I look at my thinning area, I see...				
Much less scalp	10 (13.70)	3 (4.00)	9 (12.33)	2 (2.67)
Moderately less scalp	17 (23.29)	11 (14.67)	16 (21.92)	5 (6.67)
Slightly less scalp	25 (34.25)	17 (22.67)	26 (35.62)	15 (20.00)
The same amount of scalp	14 (19.18)	26 (34.67)	20 (27.40)	26 (34.67)
Slightly more scalp	3 (4.11)	14 (18.67)	1 (1.37)	22 (29.33)
Moderately more scalp	1 (1.37)	4 (5.33)	1 (1.37)	4 (5.33)
Much more scalp	3 (4.11)	0	0	1 (1.33)
p-value	0.0007 ¹		<0.0001 ¹	
2. Since the start of treatment, my hair now covers...				
Much less scalp	1 (1.37)	1 (1.33)	0	2 (2.67)
Moderately less scalp	2 (2.74)	3 (4.00)	0	5 (6.67)
Slightly less scalp	3 (4.11)	14 (18.67)	2 (2.74)	21 (28.00)
The same amount of scalp	20 (27.40)	24 (32.00)	22 (30.14)	28 (37.33)
Slightly more scalp	25 (34.25)	23 (30.67)	17 (23.29)	17 (22.67)
Moderately more scalp	15 (20.55)	7 (9.33)	28 (38.36)	1 (1.33)
Much more scalp	7 (9.59)	3 (4.00)	4 (5.48)	1 (1.33)
p-value	0.0363 ¹		<0.0001 ¹	
3. Since the start of treatment, the amount of hair on my thinning area has been...				
Much reduced	0	0	0	2 (2.67)
Moderately reduced	2 (2.74)	1 (1.33)	0	4 (5.33)
Slightly reduced	7 (9.59)	19 (25.33)	0	22 (29.33)
The same amount	17 (23.29)	21 (28.00)	22 (30.14)	26 (34.67)
Slightly increased	26 (35.62)	21 (28.00)	22 (30.14)	18 (24.00)
Moderately increased	15 (20.55)	10 (13.33)	23 (31.51)	2 (2.67)
Much increased	6 (8.22)	3 (4.00)	6 (8.22)	1 (1.33)
p-value	0.1019 ¹		<0.0001 ¹	
4. Since the start of treatment, the appearance (thickness, hair quality, and amount) of the thinning area on my head is...				
Much worse	0	0	0	1 (1.33)
Moderately worse	2 (2.74)	1 (1.33)	0	2 (2.67)
Slightly worse	2 (2.74)	9 (12.00)	0	20 (26.67)
Not changed	16 (21.92)	28 (37.33)	21 (28.77)	25 (33.33)
Slightly better	28 (38.36)	24 (32.00)	24 (32.88)	23 (30.67)
Moderately better	14 (19.18)	9 (12.00)	19 (26.03)	2 (2.67)
Much better	11 (15.07)	4 (5.33)	9 (12.33)	2 (2.67)
p-value	0.0264 ²		<0.0001 ¹	

1. Fisher's exact test

2. Chi-square test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 26

15.2.3. 治験責任医師による評価

3 カ月時及び 6 カ月時の IPAQ を用いた治験責任医師による頭頂部の発毛の変化に対する写真評価を表 14 に示す。

3 カ月時及び 6 カ月時に、デュタステリド 0.5 mg 群でプラセボ群に比べ大きな改善がみられ、群間で統計学的な有意差が示された（ $p=0.0001$, $p<0.0001$: Fisher の直接確率検定）。

表 14 治験責任医師による写真評価 (ITT)

Investigator's assessment, n (%)	Month 3		Month 6	
	Dutasteride 0.5 mg	Placebo	Dutasteride 0.5 mg	Placebo
Greatly decreased	0	0	0	0
Moderately decreased	1 (1.37)	1 (1.33)	0	8 (10.67)
Slightly decreased	0	13 (17.33)	4 (5.48)	16 (21.33)
No change	28 (38.36)	30 (40.00)	24 (32.88)	36 (48.00)
Slightly increased	35 (47.95)	30 (40.00)	31 (42.47)	14 (18.67)
Moderately increased	8 (10.96)	1 (1.33)	12 (16.44)	1 (1.33)
Greatly increased	1 (1.37)	0	2 (2.74)	0
p-value	0.0001 ¹		<0.0001 ¹	

1. Fisher's exact test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 28

上記評価を、-3（著明減少）から 3（著明増加）までのスコア化した場合、3 ヶ月時及び 6 ヶ月時の平均スコアで、統計学的に有意な群間差が示された（ $p=0.0008$ 、 $p<0.0001$: Wilcoxon 順位和検定）（表 15）。

表 15 治験責任医師による写真評価—スコア (ITT)

Investigator's assessment (score)	Dutasteride 0.5 mg	Placebo	p-value
Month 3			0.0008 ¹
Mean	0.71	0.23	
SD	0.77	0.80	
Median	1.00	0.00	
Range (Min, Max)	-2, 3	-2, 2	
Month 6			<0.0001 ¹
Mean	0.78	-0.21	
SD	0.89	0.92	
Median	1.00	0.00	
Range (Min, Max)	-1, 3	-2, 2	

1. Wilcoxon's rank sum test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 29

15.2.4. 専門家委員会による写真評価

3 ヶ月時及び 6 ヶ月時の専門家委員会による頭頂部の発毛の変化に対する写真評価を表 16 に示す。

専門家委員会の評価では、3 ヶ月時及び 6 ヶ月時とともに、デュタステリド 0.5 mg 群でプラセボ群に比べ大きな改善がみられ、統計学的に有意な群間差が示された。（ $p=0.0430$: χ^2 検定、 $p<0.0001$: Fisher の直接確率検定）。

表 16 専門家委員会による写真評価 (ITT)

Panel assessment, n (%)	Month 3		Month 6	
	Dutasteride 0.5 mg	Placebo	Dutasteride 0.5 mg	Placebo
Greatly decreased	0	0	0	1 (1.33)
Moderately decreased	1 (1.37)	0	0	4 (5.33)
Slightly decreased	3 (4.11)	14 (18.67)	6 (8.22)	29 (38.67)
No change	28 (38.36)	29 (38.67)	40 (54.79)	32 (42.67)
Slightly increased	33 (45.21)	28 (37.33)	20 (27.40)	8 (10.67)
Moderately increased	8 (10.96)	4 (5.33)	5 (6.85)	1 (1.33)
Greatly increased	0	0	2 (2.74)	0
p-value	0.0430 ¹		<0.0001 ²	

1. Chi-square test

2. Fisher's exact test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 32

上記評価を、-3（著明減少）から 3（著明増加）までスコア化して解析した場合、3 ヶ月時及び 6 ヶ月時で、ともに統計学的に有意な群間差が示された（ $p=0.0061$ 、 $p<0.0001$ ：Wilcoxon 順位和検定）（表 17）。

表 17 専門家委員会による写真評価—スコア (ITT)

Panel assessment (score)	Dutasteride 0.5 mg	Placebo	p-value
Month 3			0.0061 ¹
Mean	0.63	0.29	
SD	0.78	0.82	
Median	1.00	0.00	
Range (Min, Max)	-2.33, 2.33	-1.33, 2.00	
Month 6			<0.0001 ¹
Mean	0.45	-0.41	
SD	0.84	0.81	
Median	0.00	-0.33	
Range (Min, Max)	-1.33, 3.00	-3.00, 1.67	

1. Wilcoxon's rank sum test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 33

16. 安全性の結果

16.1. 治験薬の曝露

治験薬の初回投与日から最終投与日までの治験薬の曝露状況を表 18 に示す。

投与期間の平均値は、デュタステリド 0.5 mg 群で 173.40 日、プラセボ群で 173.85 日で、両群に統計学的な有意差はなかった ($p=0.4660$)。

表 18 治験薬曝露状況 (ITT)

Extent of exposure (days)	Dutasteride 0.5 mg (N=73)	Placebo (N=75)	p-value ²
n	72 ¹	75	0.4660
Mean	173.40	173.85	
SD	19.84	16.29	
Median	175.00	175.00	
Range (Min, Max)	38.00, 217.00	71.00, 190.00	

1. Extent of study drug exposure was unknown for 1 subject.

2. Wilcoxon's rank sum test

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 36

16.2. 有害事象

16.2.1. 全般的な有害事象発現状況

すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象の発現頻度は、いずれもデュタステリド群 0.5 mg とプラセボ群で群間差はみられなかった (表 19)。重症度は、軽度又は中等度のみで重度の有害事象はなかった。重篤な有害事象はプラセボ群の 1 例のみで報告された。治験薬の投与中止に至った有害事象は両群で各 1 例報告された。

表 19 有害事象発現状況の概要 (ITT)

	Dutasteride 0.5 mg (N=73)	Placebo (N=75)	p-value ¹
Treatment-emergent Adverse Event, n (%), [case]	36 (49.32), [75]	32 (42.67), [60]	0.4171
Serious Adverse Event, n (%), [case]	0, [0]	1 (1.33), [1]	
Treatment-related Adverse Event, n (%), [case]	5 (6.85), [8]	7 (9.33), [11]	
Adverse Event Severity, n (%)			0.5799
Mild	66 (88.00)	57 (95.00)	
Moderate	9 (12.00)	3 (5.00)	
Severe	0	0	
Discontinued because of Adverse Event, n (%)	1 (1.37)	1 (1.33)	

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 37

1. Chi-square test

16.2.2. 比較的良好にみられる有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象

すべての有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象を、表 ALO106377-1 に示す。

有害事象 (いずれかの群で 2%以上) 及び治験薬との因果関係がある有害事象を表 20 に示す。最も高頻度でみられた有害事象は鼻咽頭炎で、デュタステリド 0.5 mg 群で 12 例、プラセボ群で 7 例みられたが、治験薬との因果関係はないと判断された。

治験薬との因果関係がある有害事象で 2 例以上にみられた事象は性機能不全で、デュタステリド 0.5 mg 群で 3 例、プラセボ群で 2 例であった。

表 20 有害事象（いずれかの群で 2%以上）及び治験薬との因果関係がある有害事象（ITT）

器官別大分類 基本語 MedDRA 10.0/J 10.0	有害事象		因果関係がある有害事象	
	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)	Placebo (N=75) n (%)	Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%)	Placebo (N=75) n (%)
有害事象発現例数	36 (49.32)	32 (42.67)	5 (6.85)	7 (9.33)
感染症および寄生虫症	18 (24.66)	10 (13.33)	0	0
鼻咽頭炎	12 (16.44)	7 (9.33)	0	0
胃腸障害	12 (16.44)	9 (12.00)	2 (2.74)	3 (4.00)
消化不良	2 (2.74)	1 (1.33)	1 (1.37)	0
上腹部痛	1 (1.37)	2 (2.67)	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.74)	1 (1.33)	0	0
胃炎	2 (2.74)	0	0	0
腹部不快感	0	2 (2.67)	0	1 (1.33)
筋骨格系および結合組織障害	6 (8.22)	6 (8.00)	0	0
関節痛	2 (2.74)	0	0	0
筋骨格痛	2 (2.74)	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (5.48)	6 (8.00)	3 (4.11)	3 (4.00)
性機能不全	3 (4.11)	3 (4.00)	3 (4.11)	2 (2.67)
全身障害および投与局所様態	6 (8.22)	4 (5.33)	1 (1.37)	2 (2.67)
疲労	1 (1.37)	2 (2.67)	1 (1.37)	1 (1.33)
無力症	2 (2.74)	0	0	0
精神障害	1 (1.37)	2 (2.67)	0	0
不眠症	1 (1.37)	2 (2.67)	0	0
神経系障害	1 (1.37)	2 (2.67)	0	0
頭痛	1 (1.37)	2 (2.67)	0	0

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 37, In-text Table 38

16.3. 死亡

本試験期間中に死亡は報告されなかった。

16.4. 重篤な有害事象

プラセボ群の 1 例で甲状腺癌が報告された。

被験者は 47 歳の男性で、2007 年 2 月 15 日に本試験に組み入れられ、同年 3 月 3 日にプラセボの投与を開始した。同年 4 月 20 日の定期健診で、甲状腺癌と診断された。外科手術により腫瘍は除去され、生検で乳頭様甲状腺癌と確認された。被験者の TSH レベルは、手術前 0.3 μ IU/mL（2007 年 4 月 20 日）で、手術後には 0.01 μ IU/mL（2007 年 8 月 16 日）まで低下した。甲状腺の除去によりレボチロキシナトリウムが処方された。治験責任医師は、治験薬との因果関係なしと判断した。

16.5. 治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、デュタステリド 0.5 mg 群及びプラセボ群で各 1 例報告された。

デュタステリド 0.5 mg 群の 1 例では、体重減少 (-3 kg)、疲労及び目の灼熱感がみられ、治験を中止した。重症度はいずれの事象も軽度又は中等度で、治験責任医師は治験薬と因果関係ありと判断した。

プラセボ群の 1 例では、急性肝炎が報告され、試験を中止した。治験責任医師は、治験薬と因果関係ありと判断した。

16.6. 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学検査において、臨床的に重要なベースラインからの変化はなかった。

3 カ月時、6 カ月時及び 10 カ月時の血清中 DHT 及び血清中テストステロンのスクリーニング時から変化率を表 21 に示す。

3 カ月時、6 カ月時及び 10 カ月時の血清中 DHT は、デュタステリド 0.5 mg 群では各評価時点で減少し、プラセボ群では増加した。血清中 DHT のスクリーニング時からの変化率は、6 カ月時は統計学的に有意な群間差がみられたが ($p=0.0002$: 対応のない t 検定)、3 カ月時及び 10 カ月時ではみられなかった。ANCOVA 解析では、3 カ月時、6 カ月時及び 10 カ月時で、統計学的に有意な群間差が認められた ($p=0.0005$ 、 $p<0.0001$ 、 $p=0.0182$)。

デュタステリド 0.5 mg 群での血清中テストステロンは、3 カ月時、6 カ月時及び 10 カ月時それぞれで 15.52%、4.30%及び 9.73%と増加したが、プラセボ群では 3 カ月時及び 6 カ月時で -2.05%及び -2.90%とスクリーニング時より減少し、10 カ月時には 3.35%と増加した。血清中テストステロンのスクリーニング時からの変化率は、すべての評価時点で統計学的に有意な群間差が認められた ($p<0.0001$ 、 $p=0.0052$ 、 $p=0.0125$: 対応のない t 検定)。ANCOVA 解析では、3 カ月時に統計学的に有意な群間差が認められたが ($p<0.0001$)、6 カ月時及び 10 カ月時ではみられなかった ($p=0.1190$ 、 $p=0.1327$)。

表 21 血清中 DHT 及び血清中テストステロンのスクリーニング時からの変化率 (ITT)

		Dutasteride 0.5 mg (N=73)	Placebo (N=75)	p-value
DHT	Month 3			
	Mean±SD	-16.92±54.14	-1.90±47.58	0.0779 ¹
	Adjusted Mean	-21.27	2.39	0.0005 ²
	Month 6			
	Mean ±SD	-4.30±38.73	22.83±45.30	0.0002 ¹
	Adjusted Mean	-8.69	27.04	<0.0001 ²
Month 10	Mean ±SD	3.85±44.34	7.58±50.28	0.6347 ¹
	Adjusted Mean	-0.79	12.04	0.0182 ²
Testosterone	Month 3			
	Mean ±SD	18.78±28.69	-5.27±28.90	<0.0001 ¹
	Adjusted Mean	15.52	-2.05	<0.0001 ²
	Month 6			
	Mean ±SD	8.15±30.18	-6.59±31.86	0.0052 ¹
	Adjusted Mean	4.30	-2.90	0.1190 ²
Month 10	Mean±SD	12.18±26.17	0.99±27.42	0.0125 ¹
	Adjusted Mean	9.73	3.35	0.1327 ²

1. Unpaired t-test

2. ANCOVA

Data source: ALO106377 CSR In-text Table 46

16.7. その他の安全性評価

バイタルサイン及び身体検査において、臨床的に重要なベースラインからの変化及び統計学的に有意な群間差はみられなかった。

女性化乳房は、報告されなかった。

16.8. 妊娠

デュタステリド 0.5 mg 群の 1 例の配偶者で、転帰が人工妊娠中絶となった妊娠が報告された。本試験期間中、この被験者への治験薬の割付けは開鍵されなかった。

16.9. 性機能検査

スクリーニング時から投与 10 ヶ月までの各来院時での PAS SFI では、投与群間に統計学的な有意差はみられなかった。また、両群における結果の推移は同様であり、臨床的に重要な所見はなかった。

17. 結論

軽度から中等度の男性型脱毛症（Norwood-Hamilton 分類で IIIv、IV 及び V）を有する 18～49 歳の男性を対象に、デュタステリド 0.5 mg を 1 日 1 回 6 ヶ月間投与した際、有意な発毛（毛髪数）の増加がみられ、プラセボ群に比べ統計学的な優越性が示された。デュタステリドの忍容性は高く、安全性のプロファイルはプラセボ群と同様であった。有害事象の発現頻度に群間差はみられず、性機能検査においても有意差はみられなかった。したがって、デュタステリド 0.5 mg の 1 日 1 回投与は、男性型脱毛症を有する男性に対し、安全かつ有効な治療法の一つであると考えられる。

18. 報告書の日付

■年 ■月

表 ALO106377-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象 (ITT)
(Post-randomization)

器官別大分類 基本語 MedDRA 10.0 / J 10.0	すべての有害事象				因果関係がある有害事象			
	Placebo (N=75) n (%) [E]		Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%) [E]		Placebo (N=75) n (%) [E]		Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%) [E]	
有害事象発現例数	32 (42.67)	[60]	36 (49.32)	[75]	7 (9.33)	[11]	5 (6.85)	[8]
感染症および寄生虫症	10 (13.33)	[12]	18 (24.66)	[22]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
鼻咽頭炎	7 (9.33)	[8]	12 (16.44)	[15]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
带状疱疹	1 (1.33)	[1]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
股部白癬	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
上気道感染	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
副鼻腔炎	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
鼻炎	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
唾液腺炎	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
急性扁桃炎	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
歯髄炎	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
足部白癬	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
アデノウイルス結膜炎	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
胃腸障害	9 (12.00)	[13]	12 (16.44)	[16]	3 (4.00)	[3]	2 (2.74)	[2]
消化不良	1 (1.33)	[1]	2 (2.74)	[2]	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]
上腹部痛	2 (2.67)	[2]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
胃食道逆流性疾患	1 (1.33)	[1]	2 (2.74)	[2]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
胃炎	0 (0.00)	[0]	2 (2.74)	[2]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
下痢	1 (1.33)	[2]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
悪心	1 (1.33)	[1]	1 (1.37)	[1]	1 (1.33)	[1]	1 (1.37)	[1]
心窩部不快感	1 (1.33)	[1]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
腹部不快感	2 (2.67)	[2]	0 (0.00)	[0]	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]
口唇炎	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
結腸ポリープ	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
歯痛	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
便秘	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
口内乾燥	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]
歯肉炎	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
十二指腸潰瘍	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
歯周炎	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
歯の知覚過敏	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
筋骨格系および結合組織障害	6 (8.00)	[6]	6 (8.22)	[6]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
関節痛	0 (0.00)	[0]	2 (2.74)	[2]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
筋骨格痛	0 (0.00)	[0]	2 (2.74)	[2]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
筋骨格硬直	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
筋痛	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
脊椎分離	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
背部痛	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
頸部痛	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
四肢痛	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
腱炎	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
狭窄性腱鞘炎	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]

表 ALO106377-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象 (ITT)
(Post-randomization)

器官別大分類 基本語 MedDRA 10.0 / J 10.0	すべての有害事象				因果関係がある有害事象			
	Placebo (N=75) n (%) [E]		Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%) [E]		Placebo (N=75) n (%) [E]		Dutasteride 0.5 mg (N=73) n (%) [E]	
生殖系および乳房障害	6 (8.00)	[7]	4 (5.48)	[4]	3 (4.00)	[4]	3 (4.11)	[3]
性機能不全	3 (4.00)	[3]	3 (4.11)	[3]	2 (2.67)	[2]	3 (4.11)	[3]
勃起不全	1 (1.33)	[1]	1 (1.37)	[1]	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]
陰囊痛	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
射精障害	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]
良性前立腺肥大症	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
全身障害および投与局所様態	4 (5.33)	[6]	6 (8.22)	[6]	2 (2.67)	[3]	1 (1.37)	[1]
疲労	2 (2.67)	[2]	1 (1.37)	[1]	1 (1.33)	[1]	1 (1.37)	[1]
胸部不快感	1 (1.33)	[2]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
無力症	0 (0.00)	[0]	2 (2.74)	[2]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
倦怠感	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]
発熱	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]
局所腫脹	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
末梢性浮腫	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
皮膚および皮下組織障害	4 (5.33)	[4]	3 (4.11)	[3]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
蕁麻疹	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
過角化	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
皮膚囊腫	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
発疹	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
脱毛症	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
血管浮腫	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
湿疹	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.00)	[0]	6 (8.22)	[6]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
損傷	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
頭部損傷	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
皮膚裂傷	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
節足動物咬傷	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
関節捻挫	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
挫傷	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.67)	[2]	4 (5.48)	[4]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
呼吸困難	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
喘息	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
湿性咳嗽	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
アレルギー性鼻炎	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
鼻漏	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
咽喉頭疼痛	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
眼障害	1 (1.33)	[1]	2 (2.74)	[2]	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]
眼刺激	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]
眼乾燥	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
眼痛	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
精神障害	2 (2.67)	[2]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
不眠症	2 (2.67)	[2]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
神経系障害	2 (2.67)	[2]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
頭痛	2 (2.67)	[2]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]

表 ALO106377-1 すべての有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象 (ITT)
(Post-randomization)

器官別大分類 基本語	すべての有害事象				因果関係がある有害事象			
	Placebo (N=75)		Dutasteride 0.5 mg (N=73)		Placebo (N=75)		Dutasteride 0.5 mg (N=73)	
MedDRA 10.0 / J 10.0	n (%)	[E]	n (%)	[E]	n (%)	[E]	n (%)	[E]
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.33)	[1]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
胃腸管腺腫	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
甲状腺癌	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
血管障害	1 (1.33)	[1]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
高血圧	1 (1.33)	[1]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
臨床検査	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]
体重減少	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]
肝胆道系障害	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]
肝炎	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]
代謝および栄養障害	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
高コレステロール血症	0 (0.00)	[0]	1 (1.37)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
腎および尿路障害	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
排尿困難	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
耳および迷路障害	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]
耳不快感	1 (1.33)	[1]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]	0 (0.00)	[0]

Data Source: ALO106377 CSR In-text Table 37, In-text Table 38

n (%): 発現例数 (例数%)、E: 発現件数