

再審査報告書

平成 27 年 7 月 14 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① プロペシア錠 0.2mg ② プロペシア錠 1mg
有 効 成 分 名	フィナステリド
申 請 者 名	MSD 株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	男性における男性型脱毛症の進行遅延
承 認 の 用 法 ・ 用 量	男性成人には、通常、フィナステリドとして 0.2mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、必要に応じて適宜増量できるが、1 日 1mg を上限とする。
承 認 年 月 日	①② 平成 17 年 10 月 11 日
再 審 査 期 間	①② 8 年**
備 考	* プロペシア錠 0.2mg 及びプロペシア錠 1mg は、会社合併により平成 22 年 10 月 1 日に萬有製薬株式会社から MSD 株式会社に承継された。 ** 「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、プロペシア錠 0.2mg、同錠 1mg（以下「本剤」という。）について、日常の診療下において本剤の安全性に関する情報の検出又は確認を行うことを目的に、目標症例数を 1,000 例とし、平成 18 年 11 月から平成 21 年 7 月までに中央登録方式にて実施され、国内 238 施設から 1,073 例の症例が収集された。

製造販売後臨床試験は、治験として実施された長期投与試験の継続試験として、長期投与試験 374 例のうち継続試験に移行した 251 例を対象に、本剤承認日の翌日（平成 17 年 10 月 12 日）から本剤が市販されるまで（平成 18 年 1 月 20 日）の期間に実施された。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 1,073 例から、130 例（初診以降来院なし 123 例、契約前投与 4 例、登録違反 5 例、重複あり）を除外した 943 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 0.5%（5/943 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 3.8%（15/398 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別及び副作用発現率は、「精神障害」及び「肝胆道系障害」各 0.2%（各 2 例）並びに「生殖系及び乳房障害」0.1%（1 例）で、発現した副作用は、リビドー減退 0.2%（2 例）並びに肝機能異常、肝障害及び勃起不全各 0.1%（各 1 例）であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢別、入院・外来別、罹病期間別、アレルギー歴有無別、投与期間別、総投与量別、1 日投与量別、併用薬剤有無別、併用療法有無別、合併症有無別（全体、肝機能障害）及び既往歴有無別について検討されたが、全体の副作用発現症例が 5 例と少なく、申請者は特に臨床的に問題となる結果は得られなかったと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

本調査において有効性の評価項目は設定していない。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者又は肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性について検討が行われた。なお、本調査において腎機能障害を有する患者は収集されていない。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例 943 例中 11 例が収集されたが、全症例において副作用は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例 943 例中 3 例が収集されたが、全症例において副作用は認められなかった。

使用成績調査では、特に注意が必要な副作用は認められず、安全性に関する新たな問題点はないと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者又は肝機能障害を有する患者）について、安全性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

本剤開発時に実施された長期投与試験について、本剤承認日の翌日から本剤が市販されるまでの期間は製造販売後臨床試験として継続された。製造販売後臨床試験に登録された 251 例において、重篤な有害事象を発現した症例は自殺既遂 1 例 1 件であり、転帰死亡であったが、治験薬との因果関係は否定された。以上より、本剤を長期投与した場合の安全性に問題はなく、投与期間延長による有害事象及び副作用発現例数の増加傾向は認められなかったと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、使用成績調査で 1 例 1 件、自発報告で 184 例 241 件の計 185 例 242 件であった。このうち、使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 58 例 67 件であり、主な副作用は、肝機能異常 19 件、肝障害 7 件及び勃起不全 6 件であった。これらの副作用については現行の使用上の注意における注意喚起で必要な対応が行われていることから、新たな対応は必要ないと考えると申請者は説明した。

使用上の注意から予測できない未知の重篤な副作用は 138 例 175 件であり、主な副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加 6 件並びに心筋梗塞及び横紋筋融解症各 5 件であった。他の要因が考えられること、詳細情報が不明であること等から、これらの副作用については現時点では対応をとらず、今後も類似症状の情報収集及び評価に努めると申請者は説明した。なお、肝機能障害については、因果関係の否定できない重篤な副作用症例の集積が認められたことから、使用上の注意の「重大な副作用」に「肝機能障害」を追記した（平成 19 年 9 月）。

使用上の注意から予測できない未知の重篤な副作用のうち、転帰死亡の副作用は4例6件であり、内訳は急性白血病、乳癌、心室細動・心肺停止及び死亡・事故の各1例であった。これらの症例について申請者は以下のように説明した。

乳癌（30歳代男性）の症例は、本剤投与開始の約半年後に自覚症状が現れ、胸水、多発性リンパ節転移、骨転移が発見され死亡に至った。本剤の投与期間と乳癌発現時期から、本剤投与開始以前から乳癌が発生していた可能性も考えられる。当該症例を含め、いずれの症例についても、副作用と本剤との因果関係を評価する上で、情報が不足していることから、現時点では特に対応はとらず、今後も類似症状の情報収集及び評価に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に収集した本剤との相互作用に係る報告は6例6件（全て非重篤）であり、併用薬と報告事象の内訳は、ミノマイシンとの併用による「口内炎」、食物繊維との併用による「脱毛症」、アロプリノールとの併用による「血中アルカリホスファターゼ増加」、トリアゾラム及びニトラゼパムとの併用による「回転性めまい」、胎盤絨毛分解物との併用による「ざ瘡」並びにワルファリンカリウムとの併用による「相互作用（詳細不明）」であった。申請者はこれらの相互作用に関する副作用情報を総合的に検討した結果、現状では相互作用による特有の副作用ではないと判断し、現時点では特に対応はとらず、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めると説明した。

以上より、機構は、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成27年4月時点において、本邦と同じ適応については、本邦を含む63ヶ国で承認され、53ヶ国で販売されている。

本邦において、本剤は、男子胎児の生殖器官等の正常発育に影響を及ぼすことから、承認時より使用上の注意の「重要な基本的注意」において、「本剤を分割・粉砕しないこと。本剤が粉砕・破損した場合、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人は取り扱わないこと。」を注意喚起している。しかしながら、承認時から再審査期間終了時まで分割・粉砕して服用している自発報告による事例が88件集積し、うち妊娠している方を含む女性が分割・粉砕した本剤に接触した事例や接触する可能性が高かった事例9件が認められた。申請者は分割・粉砕に関する安全対策として、平成23年8月に「適正使用のお願い」を機構ホームページに掲載、平成23年10～11月に使用実態確認を実施するとともに、これら施設に対して「適正使用のお願い」及び患者指導箋を配布する等を実施しており、今後も引き続き、分割・粉砕に関する注意喚起を継続すると説明した。

再審査期間中に機構に海外措置報告 6 報が報告された。内訳は、男性乳癌に対する欧州医薬品庁 EMEA（現 EMA）及びドイツ規制当局からの注意喚起に関する報告 2 報、悪性度の高い前立腺癌が発現する可能性に対する米国添付文書の改訂に関する報告 1 報、前立腺特異抗原（PSA）濃度及び前立腺癌検査に与える影響に係る米国添付文書の注意喚起の追記に関する報告 1 報、本剤での治療終了後も持続する勃起障害及び男性乳癌に対するフランス規制当局からの注意喚起に関する報告 1 報並びに分割・粉碎された本剤に妊婦が曝露した際の胎児に与える影響に対するデンマーク規制当局からの注意喚起に関する報告 1 報である。

申請者は、男性乳癌については「その他の注意」の項に「市販後において、本剤を投与された患者で男性乳癌が報告されている」旨、勃起障害については「その他の副作用」の項に「勃起機能不全」として、本剤の分割・粉碎に関する注意喚起については「重要な基本的注意」の項に、それぞれ承認時より注意喚起している。また前立腺癌に関しては平成 24 年 11 月に使用上の注意の「その他の注意」に海外で実施されたプラセボ対照の臨床試験において、本剤投与群がプラセボ投与群と比較して高悪性度前立腺癌の発現率が高かった旨の注意喚起を追記している。したがって、必要な注意喚起は既に行われていることから、現時点で更なる対応は不要と判断し、今後同様の情報の収集に努めると説明した。

また、再審査期間終了から現在までに前立腺肥大症を適応症とする製剤（フィナステリド 5mg 製剤）の措置報告が 1 報報告されたが、コロンビアの添付文書について、禁忌の項に女性の使用に関する情報が追記され、警告欄に、前立腺癌に関する情報、他の泌尿器系疾患の除外に関する情報及び高悪性度の前立腺癌の発生リスクに関する情報が追記されたという報告であり、本剤においても、必要な注意喚起は既に行われている。

以上より、機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に機構に安全性に関する報告 3 報が報告された。内訳は、1 報目はフィンランドの地域集団ベースの症例対照研究において、フィナステリドの短期間かつ不定期の使用は限局性前立腺癌のリスク増大と相関するが、進行前立腺癌のリスク増大との相関が認められなかったとの報告、2 報目は北欧 4 カ国（フィンランド、デンマーク、ノルウェー及びスウェーデン）の登録データベース研究において、フィナステリド使用と男性乳癌の間に有意な相関が示されたとの報告、3 報目はフィナステリドによる前立腺癌予防試験の長期追跡調査を実施したところ、高悪性度の前立腺癌がプラセボ群に比べフィナステリド群で多く見られたが、2 群間における生存率には有意な差が見られなかったとの報告であった。

申請者は、前立腺癌に対する注意喚起は、前述のとおり、平成 24 年 11 月に使用上の注意の「その他の注意」に追記しており、現時点において更なる対応は不要と判断すると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（医薬品、医療機器等の品質、

有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。)と判断した。

以上