

再審査報告書

令和2年11月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ザガーロカプセル 0.1 mg ② ザガーロカプセル 0.5 mg
有 効 成 分 名	デュタステリド
申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	男性における男性型脱毛症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	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、必要に応じて 0.5 mg を 1 日 1 回経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 27 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	4 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ザガーロカプセル 0.1 mg 及び同カプセル 0.5 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中、重要な特定されたリスクに肝機能障害、黄疸が追加 (平成 27 年 11 月) された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 男性における男性型脱毛症を対象とした使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 男性における男性型脱毛症を対象とした患者向け資材の作成と提供

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	男性における男性型脱毛症を対象とした本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> 性機能不全の持続を含む性機能不全 (リビドー変化、インポテンス、射精障害) 乳房の圧痛及び腫大 抑うつ気分 肝機能障害、黄疸
有効性に関する検討事項	男性型脱毛症に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	男性型脱毛症と診断され、本剤が初めて投与された男性患者
実施期間	平成 28 年 6 月～平成 31 年 1 月
目標症例数	4,000 例 (安全性解析対象症例として 3,000 例)
観察期間	本剤投与開始日から 1 年間
実施施設数	434 施設
収集症例数	4,756 例
安全性解析対象症例数	4,320 例
有効性解析対象症例数	3,887 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 リスク最小化活動の概要

男性における男性型脱毛症を対象とした患者向け資材の作成と提供	
目的	本剤のベネフィットリスクについて適切な情報を提供し、患者が確実に理解した上で本剤を使用する。
安全性検討事項	性機能不全の持続を含む性機能不全（リビドー変化、インポテンス、射精障害）、乳房の圧痛及び腫大、精子／精液特性への影響による男性生殖能低下、男性乳癌、前立腺癌、催奇形性（男子胎児の外性器発達障害）、肝機能障害、黄疸
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・納入時に医薬情報担当者が医療機関に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 29 年 1 月～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用等について、使用成績調査における発現状況は表 5 のとおりであった。承認時の国内長期投与試験における副作用発現状況（勃起不全 10.8%（13/120 例）、リビドー減退 8.3%（10/120 例）、射精障害 4.2%（5/120 例）、性機能不全 3.3%（4/120 例）、逆行性射精症、抑うつ気分、自殺念慮、頭痛、感覚障害、疲労、発疹及び高血圧 各 0.8%（1/120 例））と比較して、今回の調査結果に安全性上の懸念事項はないと考えた。以上より、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな対応は不要と判断した。なお、重要な不足情報は設定されていない。

表 5 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	4,320	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク	—	—
性機能不全の持続を含む性機能不全（リビドー変化、インポテンス、射精障害） ^{※1}	0	27 (0.6%)
乳房の圧痛及び腫大 ^{※2}	0	7 (0.2%)
肝機能障害・黄疸 ^{※3}	0	5 (0.1%)
重要な潜在的リスク	—	—
抑うつ気分 ^{※4}	0	1 (0.02%)

MedDRA/J version 22.0

下記各リスクの定義において、標準検索式を SMQ、基本語を PT とし、MedDRA は省略する。

※1：PT リビドー減退、性欲障害、リビドー消失、性機能不全、男性性機能不全、勃起不全、性的興奮障害、心因性勃起機能不全、器質性勃起機能不全、無オルガズム症、逆行性射精症、精液量減少、男性オルガズム障害、オルガズム感減少、オルガズム異常、射精遅延、射精障害、射精不能、早漏のいずれかに該当する副作用

※2：PT 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、乳房不快感のいずれかに該当する副作用

※3：SMQ 「薬剤に関連する肝障害」（狭域）に含まれる PT

※4：SMQ 「うつ病および自殺／自傷」（広域）に含まれる PT

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用 584 例 848 件のうち、添付文書の「使用上の注意」から予測できない（以下、「未知」）重篤な副作用は 27 例 35 件、予測できる重篤な副作用は 1 例 1 件、未知・非重篤な副作用は 234 例 315 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上の副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。いずれも情報不足により評価が困難な症例あるいは本剤以外の要因が考えられる事象等で、本剤との関連性を強く示唆する症例の集積が認められていないことから、現時点においては「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	249	350	27	35	234	315
一般・全身障害および投与部位の状態	39	41	2	2	37	39
歩行障害	6	6	0	0	6	6
異常感	5	5	0	0	5	5
心臓障害	6	6	0	0	6	6
動悸	5	5	0	0	5	5
皮膚および皮下組織障害	36	42	1	1	36	41
湿疹	6	6	0	0	6	6
皮膚乾燥	5	5	0	0	5	5
神経系障害	20	22	3	5	17	17
傾眠	6	6	0	0	6	6
精神障害	20	26	1	1	20	25
リビドー障害	5	5	0	0	5	5
無為	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	26	33	1	4	26	30
悪心	12	12	0	0	12	12
臨床検査	41	45	0	0	41	45
体重増加	7	7	0	0	7	7
精液量減少	9	9	0	0	9	9

MedDRA/J version 22.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例 3,887 例における有効率¹⁾は表 7 のとおりであった。患者背景等が異なるため、直接比較は出来ないものの、承認時までの国内長期投与試験の有効率（52 週時、頭頂部 85.5%（100/117 例）、前頭部 78.6%（92/117 例））に比べ若干低かった。この要因として、本調査における総投与日数が 28 日未満、28 日以上 84 日未満及び 84 日以上 168 日未満の症例の有効率は、それぞれ 4.6%（1/22 例）、17.4%（35/201 例）及び 33.0%（89/270 例）であり、総投与日数が短く、十分に治療効果が得られなかった症例が全体の有効率に影響したためと考えた。なお、本調査に

¹⁾ 本剤投与開始日から観察期間終了時までの毛髪¹⁾の量及び太さの変化、抜け毛の量の変化、Norwood-Hamilton 分類の変化等により、担当医師が、有効性を著明増加、中等度増加、軽度増加、不変、軽度減少、中等度減少、著明減少及び判定不能の 8 区分で判定した。このうち、著明増加、中等度増加及び軽度増加と評価された症例を有効例とし、有効率（%）は有効例/全症例で算出した。

において総投与日数が 365 日以上 の症例における有効率は 78.2% (1,695/2,169 例) であり、承認時までの国内長期投与試験の有効率と同程度であった。

表 7 本剤投与による有効率

有効性判定	症例分布	分布割合%	有効率%
著明増加	263	6.8	67.5
中等度増加	914	23.5	
軽度増加	1,446	37.2	
不変	1,224	31.5	
軽度減少	37	1.0	
中等度減少	3	0.1	
著明減少	0	0	
総計	3,887	100	

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 2 件、研究報告は 3 件であった。その概要は表 8 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① フランスにおいて、委託先で製造された他社向けの別製品に他製剤のカプセル混入があり、予防措置として同委託先が製造したハードカプセル（デュタステリド、タムスロシン塩酸塩の配合剤）が回収された（平成 27 年 12 月）。 ② 米国において、デュタステリド、タムスロシンの配合カプセルの溶解に問題があり、製品が回収された（平成 29 年 11 月）。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 良性前立腺肥大症患者を対象として、本剤及び類薬の急性冠症候群発現のリスクと潜在的な因果関係を検討した報告（平成 27 年 7 月）。 ② 本剤の性機能障害リスクについて、FAERS データベース※を用いて、他の全ての薬剤と比較した報告（平成 30 年 9 月）。 ③ 良性前立腺肥大症の長期治療に本剤又は類薬を服用した男性における、2 型糖尿病の新規発症に関する報告（令和元年 6 月）。
備考	※ 米国食品医薬品局の安全性情報データベース

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上