

審議結果報告書

平成 20 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] リアアップ5、リアアップX5

[一 般 名] ミノキシジル

[申 請 者] 大正製薬株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 3 月 6 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 8 月 28 日に開催された一般用医薬品部会において、下記の承認条件を付した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は、新用量医薬品に該当することから再審査期間は4年とし、毒薬及び劇薬からは除外するとされた。

審査報告書

平成 20 年 8 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	リアップ5、リアップX5
[一般名]	ミノキシジル
[申請者]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 6 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (3) 新用量医薬品
[特記事項]	特になし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 20 年 8 月 7 日作成

[販売名] リアップ 5、リアップ X 5
[一般名] ミノキシジル
[申請者] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 3 月 6 日
[成分・分量] 100mL 中ミノキシジル 5.0g を含有する。

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが適当であると判断した。

なお、本申請は新用量医薬品に該当することから、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果] 壮年性脱毛症における発毛、育毛及び脱毛（抜け毛）の進行予防。

[用法・用量] 成人男性（20 歳以上）が、1 日 2 回、1 回 1mL を脱毛している頭皮に塗布する。

審査報告

平成 20 年 8 月 7 日

1. 品目の概要

〔販売名〕	リアップ 5、リアップ X 5
〔申請者〕	大正製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 3 月 6 日
〔成分・分量〕	100mL 中 ミノキシジル 5.0g
〔申請時の効能・効果〕	壮年性脱毛症における発毛、硬毛（太い毛）への成長、育毛及び脱毛（抜け毛）の進行予防。
〔申請時の用法・用量〕	成人男性（20 歳以上）が、1 日 2 回、1 回 1mL を脱毛している頭皮に塗布する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、一般用医薬品専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本品は、男性の壮年性脱毛症を対象とし平成 11 年に新有効成分含有一般用医薬品（以下、ダイレクト OTC）として承認された「リアップ」（ミノキシジル 1%）の有効成分を 5%に増量した製剤である。

ミノキシジル外用剤は、米国において 2%製剤が医療用医薬品として昭和 63 年 8 月に男性用で承認され、平成 3 年 8 月には女性用が承認された。更に、平成 8 年 2 月に男性用、女性用の一般用医薬品として承認された。現在、医療用及び一般用医薬品を合わせて世界 94 カ国で承認され、一般用医薬品としては、世界 47 カ国で承認されている。その後、5%製剤の開発が進められ、現在、医療用及び一般用医薬品を併せて世界 43 カ国で承認され、一般用医薬品としては、米国、イギリスをはじめ世界 22 カ国で承認されている。

本邦では、大正製薬株式会社がミノキシジル含有毛髪用薬の開発を行い、国内での臨床試験に基づきミノキシジルの至適濃度を 1%として、平成 4 年に男性用として販売名「リアップ」の承認申請を行い、平成 11 年 2 月にダイレクト OTC として承認された。

その後、6 年の再審査期間を経て、平成 18 年 6 月 30 日付で再審査結果が通知され、有効性及び安全性に問題はないと判定された（厚生労働省発薬食第 0630001 号）。また、平成 17 年には女性の壮年性脱毛症を対象とした「リアップレディ」が承認され、現在 4 年の再審査期間中である。

本邦におけるミノキシジル高濃度製剤の開発の経緯は以下のとおりである。

開発当初は安全性を考慮してミノキシジル濃度をA*%とし、また、リアップで使用されている基剤成分であるプロピレングリコール（以下、PG）を、より刺激性が弱いとされる1,3-ブチレングリコール（以下、BG）に変更した製剤（以下、A*%BG製剤）が検討された。A*%BG製剤の臨床試験に際し、機構の前身である医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構の治験相談を受けたところ、「今回開発予定の製剤はA*%であるが、5%製剤の開発を行わなければ本邦において個人が輸入代行業者より購入している現状の是正には至らないのではないか」との旨の助言があった。そこで申請者は、A*%BG製剤の臨床試験結果及び併行して実施した5%製剤の単回及び反復投与試験結果に基づき安全性を検討した結果、問題はないと判断し5%製剤を開発することに変更した。

また、前述の治験相談で「局所適用製剤に用いる基剤の皮膚刺激性を検討した文献において、PG、BGに比べて[]の刺激性が低いことから、[]の方がメリットは高いのではないか」との旨の助言を受けたことから、5%[]製剤による長期投与試験を実施したものの、十分な有効性が得られなかった。この原因として、[]による影響が示唆されたため、基剤をBGにした本品（5%BG製剤）の申請に至ったものである。

機構は、今回申請の本品（5%BG製剤）とリアップ（1%PG製剤）との比較におけるリスクとベネフィットのバランスについて十分に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。リスクについては、本品投与時のヒト血清中ミノキシジル濃度はリアップと比べ増加するものの、心血管系へ影響を及ぼす濃度と比較して低かったこと（詳細はへ項に記載）、また、国内における臨床試験の結果、どちらの製剤においても、自覚的随伴症状、理学検査（血圧、脈拍、12誘導心電図含む）に関し、心血管系の副作用は認められなかったことから、循環器系の副作用の発現リスクはリアップと差がないものとする。一方、皮膚症状発現のリスクについては、その種類、程度に違いは認められなかったものの、発現頻度（本品：8.0%、リアップ：2.7%）が増加している点が懸念される。ベネフィットについては、本品は国内臨床試験における毛髪数の変化、第三者による他覚的評価、使用者自身による評価においてリアップに比べ有意に高い有効性を示した点、それにより、OTC発毛剤に対し高い効果を求める一般生活者のニーズを満足させ、生活の質の向上が期待できる点、薬剤選択の幅が広がる点が挙げられる。更に、本品の上市は、国内で承認されていない海外の高濃度製剤（2%又は5%製剤）が、本来一般用医薬品として必要な情報提供や安全対策がなされないまま個人輸入等により使用されているという現状の是正にもつながると考えられる。以上のことから、前述のリスクを考慮してもベネフィットが上回るものと判断した。

機構は、リアップの再審査報告の総合評価に「循環器系の副作用は最も注意すべき事項であり、引き続き、薬剤師による副作用情報の提供の徹底など現在の安全対策を継続実施

することが適当」と記載があることから、本品の循環器系の副作用には更なる注意を払う必要があるが、海外での使用実績等も考慮し、リスクについて十分な情報提供を行うなど今以上の安全対策を講じ得れば、一般薬として問題なく使用することは可能と判断した。

機構は、本品が上市された場合、ミノキシジルが 5%と 1%の両方の製剤が併存することとなるが、その必要性和両者の使い分けについての説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。併存の必要性について、使用者アンケート結果から、リアップ（1%PG 製剤）を使用したものの満足できる結果が得られなかった使用者が本品（5%BG 製剤）に移行し、逆にリアップで十分な効果が得られた使用者はそのまま継続使用するものと推察されること、安全性の面においてリアップの方がよりリスクの低い製剤であることから、両者が併存する意義はあると考える。両者の使い分けについては、より多くの判断材料を販売店及び使用希望者に提供するため、添付文書とは別に作成する情報提供資料（販売店用解説書及びお客様用解説書）に、臨床試験結果に基づく安全性及び有効性に関する情報を記載し、薬剤師のアドバイスを参考に使用者自身が両製剤の特性を十分に理解した上で製品を使い分けられるようにする。更に、両製剤のリスクとベネフィットについても販売店用及びお客様用解説書の表紙に明記する。

機構は、この回答に対し、本品はリアップと比較して循環器系に対する安全域が狭くなる可能性があることから、販売にあたって、できる限り最初はリアップを使用し、安全性に問題がないことの確認後、必要に応じて本品を使用することを勧奨できないか検討を求めた。

申請者は、必要な情報提供を行った上で、製品の最終選択は使用者の判断に任せるべきと考えるが、安全性を最優先に確保するため、リアップの使用経験の有無及び使用時に安全性上の問題がなかったことを確認した上で本品の使用を勧奨する旨を販売店用解説書に記載すると回答した。

機構は、回答を了承した。

なお、販売名について既承認品目との有効成分量の相違が明確に判別できる名称にできないか照会したところ、申請者はミノキシジル 5%であることを容易に識別できる名称に変更すると回答し、機構は了承した。（XXXXXXXXXX→リアップ5）

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

①規格及び試験方法

本品 3 ロットにつき各 3 回の試験を実施し、規格及び試験方法が設定された。

②製剤設計及び容器

本申請にあたって、既承認のリアップから製剤設計が変更された。多価アルコール、エタノール及びXXXXXXXXXXを溶剤として配合したローション剤という点はリアップと同様であるが、多価アルコールとしてリアップで配合している PG を、皮膚刺激性が比較的低いとの報告がある BG に変更し、更にXXXXXXXXXX剤としてリン酸、製剤のXXXXXXXXXXを目的としてジブチル

ヒドロキシトルエン（**■**剤）が追加された。処方設計は、ミノキシジルの**■**試験、**■**を用いた**■**試験及び製剤の**■**試験に基づき決定された。

本品の容器は、適正使用を図る目的で、リアップと同様にロック機構及び計量機構付きの容器が採用され、計量性試験結果が提出されている。

機構は、規格及び試験方法に関して問題はないと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

本申請に際し、市販予定の包装形態（プラスチック瓶：60mL入り）3ロットを用いた加速試験が行われた。その結果、**■**について、保存**■**カ月時に規格の範囲内での**■**が認められた（**■**→**■**）が、その他の項目において特に変化は認められなかったことから、流通過程において品質を保証し得ると考察されている。

機構は、安定性に関し特段の問題はないと判断した。

ニ. 薬理作用に関する資料

効力を裏付ける試験として、本品（5%BG 製剤）とリアップ（1%PG 製剤）とのマウス発毛作用の比較試験が行われた。1%PG 製剤、A*%BG 製剤、5%BG 製剤及びそれぞれの基剤のみからなる対照製剤を、投与開始 3 日前に剃毛した C3H 系マウスの背部皮膚に 41 日間、1 日 1 回塗布し、その発毛作用を剃毛部の 60%以上に毛の伸長が認められる（スコア 5）までに要した日数を指標として検討した。その結果、1%PG 群、A*%BG 群、5%BG 群のいずれも対照群と比べて有意に日数が短縮し、A*%BG 群及び 5%BG 群は、1%PG 群と比較して有意な日数の短縮が認められた。以上のことから 5%BG 群は、1%PG 群と比較して発毛作用が早期に発現すると考察されている。

機構は、提出された結果に問題はないと判断した。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項については、ラット及びヒトによる体内動態試験が行われている。それぞれの試験の概要は以下のとおりである。

ラット体内動態試験は、本品の基剤である BG 及びリアップの基剤である PG に、それぞれ ¹⁴C 標識したミノキシジルを 1、A*及び 5%配合した製剤（以下、それぞれ BG 製剤、PG 製剤とする）をラットに単回塗布した後の血液中放射能濃度及び尿糞中放射能排泄率が測定された。その結果、BG 製剤の血液中放射能濃度は同用量の PG 製剤に比べ、低い濃度で推移した。また、BG 製剤の尿糞中放射能排泄率は PG 製剤に対してやや低い値を示した。以上より、ラットにおける本品の皮膚からの吸収は同用量の PG 製剤に比べ若干低いか同程度と推定された。

ヒト体内動態試験は、健康な壮年性脱毛症の成人男性 10 例の頭皮 200cm²に本品（5%BG 製剤）1mL を単回塗布した際のミノキシジル及びその代謝物であるミノキシジルグルコナ

イド（以下、M-1）の血清中濃度及び尿中排泄率が測定された。その結果、血清中ミノキシジルは t_{max} 4.1 時間で C_{max} 0.51ng/mL に達し、 AUC_{0-t} は 9.55ng·hr/mL であった。また M-1 の血清中濃度推移もミノキシジルと同程度であった。塗布後 120 時間までのミノキシジル及び M-1 の尿中排泄率は塗布用量の 0.43%、0.48%であり、この約 60%は塗布後 24 時間までに排泄された。また、尿中排泄速度から求めたミノキシジルと M-1 の体内からの $t_{1/2}$ はそれぞれ 16.48 時間、16.82 時間であった。

本試験から得られた C_{max} 値は、リアップ（1%PG 製剤）におけるミノキシジル及び M-1 の C_{max} （それぞれ 0.39、0.15ng/mL）の 1.3 倍及び 3.9 倍であった。一方、 $t_{1/2}$ はリアップにおける値（それぞれ 17.06、23.47 時間）と同程度であり、排泄量についても同様であったことから、ミノキシジル濃度の上昇による代謝の変動はないと考察している。また、尿中排泄率から推定した経皮吸収率は 1.4%（0.5～3.4%）と算出され、リアップの 0.82%（0.23～2.13%）や海外での 5%PG 製剤での結果 1.8%（0.9～3.1%）と同程度と推定された。

機構は、本品（5%BG 製剤）を反復塗布した場合の血中薬物濃度推移について説明を求めた。

申請者は、壮年性脱毛症患者 50 名による長期投与試験時の血清中濃度のモニタリングを行った結果、4 週から 52 週までの各評価時期の平均値は 0.429～0.660ng/mL と大きな変動は認められなかった。これらの平均値は単回投与試験の際の平均血清中濃度 0.249ng/mL の 1.7～2.7 倍であり、単回塗布後の $t_{1/2}$ 16.48 時間から算出した蓄積率 2.5 と同程度であったことから、反復塗布時の血清中濃度は単回塗布時の累積によって説明できるものと考えたと回答した。

機構は、回答を了承した。

へ、毒性に関する資料

本項については、モルモットを用いた皮膚感作性試験、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び累積刺激性試験、ウサギを用いた眼刺激性試験が実施されている。各試験の概要は以下のとおりである。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、本品（5%BG 製剤）は陰性であった。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験は、本品、A*%BG 製剤、それぞれのプラセボ製剤、対照薬剤として [REDACTED]（有効成分：カルプロニウム塩化物水和物 1%ほか生薬等緩和な成分の配合剤）及び別の対照として生理食塩液をウサギ（ニュージーランドホワイト種、雄、6 匹/群）背部の健常皮膚及び損傷皮膚に 24 時間閉塞塗布し、塗布 24,48,72 時間後に Draize の基準に従って皮膚反応を観察した結果、いずれの試験物質においても皮膚反応は認められなかった。

ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験は、本品、A*%BG 製剤、それぞれのプラセボ製剤、対照薬剤（カルプロニウム塩化物水和物 1%ほか生薬等緩和な成分の配合剤*）、及び生理食塩液をウサギ（ニュージーランドホワイト種、雄、6 匹/群）背部の健常皮膚及び損傷皮膚に 28 日間連続塗

*：承認情報提供時に置き換えた

布し、Draize の基準に従って毎日皮膚反応を観察した。その結果、健常及び損傷皮膚にて、本品では投与 14 日よりごく軽度から明らかな紅斑が、投与 28 日に 6 匹中 1 匹にごく軽度の浮腫が観察された。A*%BG 製剤では投与 24 日よりごく軽度の紅斑が、対照薬剤では健常皮膚でごく軽度から明らかな紅斑、損傷皮膚でごく軽度の紅斑が投与 2 日より最終観察日まで継続して観察され、病理組織学的には表皮の肥厚及び真皮への細胞浸潤が認められた。なお、プラセボ製剤の塗布による皮膚反応は観察されなかった。Draize の基準による平均評点の 28 日間合計は、本品の健常群で 11.4、損傷群で 11.9、A*%BG 製剤の健常群、損傷群ともに 3.0、対照薬剤の健常群で 22.2、損傷群で 22.0 であった。本品は軽度の皮膚刺激性を示したが、いずれも健常と損傷皮膚間に差はなく、連続投与に伴う明らかな刺激性の亢進も認められなかった。

ウサギを用いた眼刺激性試験は、本品、A*%BG 製剤及びそれぞれのプラセボ製剤の 0.1mL をウサギ（ニュージーランドホワイト種、雄、9 匹/群）に点眼し、Draize の基準に従って、投与 1、24、48、72、96 時間後、以後、投与 8 日後まで毎日観察した。その結果、全ての試験物質に結膜の発赤、浮腫又は眼脂分泌が、A*%BG のプラセボ製剤を除く全ての試験物質に角膜の混濁、虹彩の異常が観察され、いずれも軽度の刺激性ありと評価された。投与 30 秒後に行った洗眼では、いずれの試験物質においても、刺激の軽減は認められなかった。なお、全ての変化は投与 8 日後までに回復した。

この眼刺激性試験において投与 30 秒後に洗眼を行った結果、刺激の軽減が認められなかったことから、洗眼条件の検討のための眼刺激性試験が行われた。ウサギ（ニュージーランドホワイト種、雄、9 匹/群）に本品、A*%BG 製剤、それぞれのプラセボ製剤、及び 70%エタノール溶液の 0.1mL を点眼し、投与 10 秒後及び投与 30 秒後に洗眼し、洗眼による刺激の軽減効果を検討した。眼の観察は Draize の基準に従って、投与 1、24、48、72 時間後、以後、投与 9 日後まで毎日行った。その結果、全ての試験物質は結膜の発赤、浮腫又は眼脂分泌、角膜の混濁、虹彩の異常を示し、中等度の刺激性と判定された。本品、A*%BG 製剤、及びこれらの基剤には全てエタノールが含まれることから、刺激性の原因はエタノールによるものと考えられた。投与 10 秒後及び投与 30 秒後に洗眼を行った結果、いずれの条件でも中等度の刺激性と評価されたが、投与 10 秒後の洗眼では投与初期に平均評点の低下を示した。なお、全ての変化は投与 8 日後までに回復した。

更に、眼刺激性について追加試験が行われた。ウサギ（ニュージーランドホワイト種、雄、18 匹/群）に本品、A*%BG 製剤及びそれぞれのプラセボ製剤の 0.1mL を点眼し、Draize の基準に従って、投与 1、24、48、72 時間後、以後、投与 10 日後まで毎日観察した。本試験では投与 10 秒後及び 30 秒後に洗眼を行った。その結果、全ての試験物質は結膜の発赤、浮腫又は眼脂分泌、角膜の混濁、虹彩の異常を示し、中等度の刺激性と判定された。投与 10 秒後及び 30 秒後に洗眼を行った結果、いずれの条件でも中等度の刺激性と判定されたが、本品及び A*%BG 製剤では投与 10 秒後の洗眼において、投与初期に平均評点の低下を示した。なお、全ての変化は投与 9 日後までに回復した。

これらの眼刺激性試験から、本品が誤って目に入った場合にも速やかに洗眼することで刺激の軽減には有効であり、非洗眼の場合にも刺激症状は回復することから、誤って目に入っても重篤な事態は避けられる、と考察されている。

機構は、リアップ（1%PG 製剤）との比較における刺激性の差異の有無について説明を求めた。

申請者は皮膚刺激性について、処方検討段階における比較データでは皮膚反応の最高平均評点（Draize の評価による）は本品で 0.8、リアップで 1.3 であったが、その違いは発現頻度の差によるものであり、発現した皮膚反応はいずれも軽度な変化であった。また眼刺激性については、今回の試験結果は非洗眼、洗眼条件のいずれもリアップ申請時の最大平均刺激評点を上回らず、認められた所見にも違いはなく、消失時期も同様であったことから、本品の眼刺激性はリアップと同質同程度であり、かつ回復性を認める変化であるため安全性上の問題はないと考える、と回答した。

機構は、回答を了承した。

機構は、本品の血中薬物濃度と全身毒性の関係について動物試験データに基づき説明するよう求めた。

申請者は、過去に実施された毒性試験結果から心臓に対する作用が最も重要と考え、血清中ミノキシジル濃度との関係について以下のとおり説明した。ラット経皮反復投与毒性試験にて心臓重量の増加が認められた 1.5mg/kg 投与時の最小の平均 C_{max} 値は 9.70ng/mL、同様にサル経皮反復投与毒性試験では 100mg/kg 投与時で 7.8ng/mL であった。これら試験における血清中ミノキシジル濃度をヒト長期投与試験にて得られた最高平均血中濃度 0.660ng/mL と比較すると、ラットで約 14.7 倍、サルで約 11.8 倍の乖離があることが示された。また、イヌによる静脈内持続注入試験で心臓への病理組織変化が認められなかったとされる 0.14mg/kg 投与時の血清中ミノキシジル濃度は 7.3ng/mL と報告されており、約 11 倍の乖離が認められた。これら動物試験で得られた血清中ミノキシジル濃度とヒト長期投与試験における個別最大値 3.30ng/mL と比較した場合、ラットで約 2.9 倍、サルで約 2.4 倍、イヌで約 2.2 倍の乖離があった。更にラットに 1.5mg/kg を 3 カ月間経皮投与した際に得られた最小の AUC 値 41.41ng·hr/mL とヒト薬物動態試験での AUC 値 9.55ng·hr/mL を比較すると約 4.3 倍の乖離が見られた。なお、ヒトにおける個別最大値 3.30ng/mL を示した被験者において心臓に関わる各種検査で異常は認められなかった。以上より、本品は定められた用法・用量による使用下において安全性に問題はないと考察された。

機構は、回答を了承した。

ト．臨床試験に関する資料

今回の申請に際し、評価資料として本品（5%BK 製剤）を用いた二重盲検比較試験、長期投与試験、薬物動態試験の結果が提出されている。

また、開発段階において実施された A*%BK 製剤二重盲検比較試験、ミノキシジル 5%を

配合し、XXXXXXXXXXを基剤とした製剤による単回投与試験、反復投与試験、長期投与試験、及び海外における臨床試験の結果が参考資料として提出されている。

主な臨床試験の概要は次のとおりである。

1) 二重盲検比較試験

20歳以上の男性の壮年性脱毛症患者300例を対象に、リアップ(1%PG製剤)を対照製剤として実施された。脱毛の程度は、リアップ申請時と同様「緒方知三郎の分類」に基づき設定された。5%BG群と1%PG群は外観上識別不能とされ、用法・用量、投与期間は、リアップと同様に1回1mLを1日2回、脱毛している頭皮に24週間塗布とされた。

評価項目は、毛髪数計測(1.00cm²あたり)、医師の評価、被験者の印象(発毛に対する効果、抜け毛に対する効果)とされた。毛髪数計測は、症例毎にスクリーニング検査時に選定した毛髪数評価部位と一致する範囲の画像について、毛髪数(非軟毛(40µm以上)数、軟毛(40µm未満)数、非硬毛(60µm未満)数、硬毛(60µm以上)数)が計測された。総毛髪数は、計測した非軟毛数及び軟毛数の合計として算出された。なお、毛髪数計測の方法は、女性用「リアップレディ」申請時に実施された方法と同様である。

有効性及び安全性についての主な解析対象集団としてFAS(Full Analysis Set)が選択され、評価対象症例は、有効性及び安全性ともに登録された300例(5%BG群:150例、1%PG群:150例)の全例が採用された。有効性における評価項目毎の症例の内訳は、毛髪数295例(5%BG群:148例、1%PG群:147例)のほか、医師の評価、被験者の印象(発毛、抜け毛)はそれぞれ300例全例が採用された。

有効性の評価における主要変数は非軟毛数の変化(治験開始時と各評価時期及び評価終了時の差)とされ、主評価時期は16週後とされた。また、副次変数として毛髪数(軟毛数、硬毛数、非硬毛数、総毛髪数)の変化、医師の評価、被験者の印象(発毛に対する効果、抜け毛に対する効果)が評価された。更に、有害事象(自覚症状、臨床検査値の異常変動)について、程度、治験薬との因果関係等が評価された。

患者背景について、FASにおいて群間に偏りが認められた「ミノキシジル製剤の使用歴」について分散分析により調整した解析が行われたが、本背景項目の偏りによる影響は認められなかった。

有効性について、主要変数である非軟毛数の変化は、主評価時期である16週後において、5%BG群26.4本、1%PG群21.2本であった。群間の差は5.2本であり、両群間に有意差が認められた(P=0.020)。また、他の評価時期における群間比較では、12週後以降の各評価時期及び評価終了時において両群間に有意差が認められた。

副次変数について、軟毛数及び非硬毛数の変化は、16週後において両群間に有意差は認められなかった。

総毛髪数の変化は、16週後において5%BG群22.3本、1%PG群17.2本であり、両群間に有意差が認められた(P=0.009)。他の評価時期における群間比較は、8週後以降の各評

価時期及び評価終了時において有意差が認められた。

硬毛数の変化は、16 週後において 5%BG 群 16.1 本、1%PG 群 12.2 本であり、両群間に有意差が認められた ($P=0.026$)。他の評価時期における群間比較は、8 週後以降の各評価時期及び評価終了時において有意差が認められた。

医師の評価について、主評価指標である「軽度改善」以上の率は、16 週後において 5%BG 群 81.1%、1%PG 群 77.4%であり、両群間に有意差は認められず、他の評価時期においても同様であった。副評価指標である「中等度改善」以上の率は、16 週後において 5%BG 群 30.8%、1%PG 群 17.1%であり、両群間に有意差が認められた ($P=0.007$)。他の評価時期における群間比較では、12 週後以降の各評価時期及び評価終了時において有意差が認められた。

被験者の印象について、発毛に対する効果の主評価指標である「少し良くなった」以上の率は 16 週後において 5%BG 群 67.1%、1%PG 群 61.6%であり、両群間に有意差は認められなかったが、8 週後、20 週後及び評価終了時において有意差が認められた。副評価指標である「良くなった」以上の率は、16 週後において 5%BG 群 23.8%、1%PG 群 15.8%であり、両群間に有意差は認められなかったが、4 週後、20 週後及び評価終了時において有意差が認められた。抜け毛に対する効果については、主評価指標である「少し良くなった」以上の率は 16 週後において 5%BG 群 72.9%、1%PG 群 71.6%であり、両群間に有意差は認められず、他の評価時期についても同様であった。副評価指標である「良くなった」以上の率は、16 週後において 5%BG 群 16.7%、1%PG 群 14.9%であり、両群間に有意差は認められず、他の評価時期についても同様であった。

安全性について、副作用発現率は、5%BG 群 8.7% (13/150)、1%PG 群 5.3% (8/150)、有害事象発現率は 5%BG 群 44.0% (66/150)、1%PG 群 42.7% (64/150) であり、両発現率ともに両群間に有意差は認められなかった。

副作用のうち主な自他覚的随伴症状は頭部の皮膚症状であり、5%BG 群で 12 例 (8.0%)、1%PG 群で 4 例 (2.7%) に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、1%製剤における既知の皮膚症状と比べて種類、程度に違いはなかった。その他の副作用として、臨床検査値の異常変動が 5%BG 群 2 例 (1.3%)、1%PG 群 3 例 (2.0%) に認められたが、全て軽度であった。なお、理学検査及び 12 誘導心電図並びに循環器系の副作用は両群ともに認められなかった。

重篤な有害事象が 5%BG 群で 1 例 (薬剤性アナフィラキシー疑い)、1%PG 群で 2 例 (骨折、心筋梗塞) に認められた。これらは、全て治療のための入院により重篤と判断された症例であったが、薬剤性アナフィラキシー疑いの症例は、本事象発現当日に服用したオメプラゾールが原因であり、治験薬との因果関係はなしと判定されたものである。心筋梗塞の症例については、医師のコメントに「因果関係を否定する確実な根拠はないが、薬剤情報によるとミノキシジルには血液凝固作用がなく、本被験者が 1 日 1.5~2 箱の喫煙習慣があることから、広く報告されている喫煙と心筋梗塞との因果関係を考慮してもこれを上回

るリスクがミノキシジルに潜んでいる可能性が小さいことは明らかであるため、因果関係はなしと判断した。なお、2月23日より筋筋膜性腰痛症を発症され、2月24日より休職されたと同時に睡眠障害も発症という高ストレス状態下での心筋梗塞発症であることも付記しておく」と記載されたものである。

2) 長期投与試験

20歳以上の男性の壮年性脱毛症患者50例を対象に、長期投与時の安全性を確認することを主目的として、本品(5%BG製剤)につき1回1mLを1日2回、52週間投与により実施された。

安全性は50例全てについて評価された。有害事象発現率は70.0%(35/50)であり、治験薬との関連が否定できない副作用発現率は8.0%(4/50)であった。副作用のうち自他覚的随伴症状は全て皮膚症状であり3例(6.0%)に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。その他の副作用は臨床検査値の軽度な異常変動の1例(2.0%)であった。発現時期について特定の傾向はなく、投与期間が長くなることによる副作用の増加も認められなかった。また、理学検査及び12誘導心電図並びに循環器系の副作用は認められなかった。重篤な有害事象として、1例に交通事故による脳挫傷及び左側頭骨骨折が認められたが、いずれも治療のための入院により重篤と判断されたものであり、ともに因果関係は「関連なし」と判定された。

3) 薬物動態試験

20歳以上の男性の壮年性脱毛症患者10例の頭皮200cm²に本品(5%BG製剤)1mLを単回塗布した際の薬物動態の検討を目的として実施された。各種パラメータはホ項に記載したとおりである。有害事象は2例2件に認められ、うち1例1件(軽度の頭痛)が副作用と判定された。また、臨床検査値、血圧・脈拍及び12誘導心電図に異常変動は認められず、循環器系に対しての影響は認められなかった。

なお、参考資料として海外での比較臨床試験及び長期安全性試験結果が提出されている。

2%及び5%製剤の比較臨床試験において、副作用の発現率は2%製剤4.4%(7/158)、5%製剤9.6%(15/157)であり、5%製剤で皮膚症状及び頭痛等が多く見られた。循環器系の副作用は2%製剤で1例(心電図異常)認められたが、5%製剤では認められなかった。また、長期安全性試験(最大6年間、5%製剤は最大3年間)において、薬剤濃度によるmedical event(有害事象)の発生率に差は見られなかった。

機構は、申請時の効能・効果に「硬毛(太い毛)への成長」を新たに設定していたことに対し、提出された臨床試験成績では軟毛から硬毛への成長を直接的に示唆する結果が示されていないことから、「硬毛(太い毛)」が一般使用者に容易に判断可能な表現であるの

かも含めて当該効能・効果を標榜する妥当性について説明を求めた。

申請者は「硬毛（太い毛）への成長」を削除し、リアップと同一の効能・効果とすると回答した。

機構はこれを了承した。

機構は、基剤の PG 及び BG の差異が有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。過去の臨床試験データにおいて、ミノキシジル濃度が同濃度である PG 製剤及び BG 製剤のデータがないため、臨床試験結果から評価することは困難と考える。また非臨床試験では C3H 系マウスに対する発毛試験を実施しているが、ミノキシジル濃度が同濃度である PG 製剤及び BG 製剤のデータはない。ただし、プラセボとして 1%PG 製剤、5%BG 製剤からそれぞれミノキシジルのみを除いた製剤の試験結果に基づき検討すると、スコア 5 に達するまでに要した日数は無塗布：26.5±0.9 日、PG 基剤：27.7±1.4 日、BG 基剤：26.0±0.9 日であり、ほぼ同じ結果であったことから、PG 及び BG が基剤のみの違いで発毛（有効性）に影響を及ぼすことはないと考えた。また、安全性については、①文献にて PG と比較して BG の方が刺激性が小さいとされていること、②リアップ申請時に実施した B*%PG 群の副作用発現率 9.1%に対して、本試験における 5%BG 群が 8.0%であること、③ウサギにおける累積刺激性の検討において 5%BG 製剤と 1%PG 製剤を比較した結果、皮膚反応の最大平均評点は 1%PG 製剤で 1.3、5%BG 製剤で 0.8 であり、5%BG 製剤は 1%PG 製剤より低い値を示したことから、BG 製剤の方が皮膚症状の発現率が低くなるのが推定される、と考察した。

機構は、有効性の比較に客観的なデータは乏しいが推定は可能であると判断し、回答を了承した。

機構は、二重盲検比較試験における皮膚症状の副作用発現時期に関し、5%BG 群と 1%PG 群との群間差の有無について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。5%BG 群では 4 週後：4 例、8 週後：3 例、12 週後：1 例、16 週後：4 例、20 週後：1 例、24 週後：2 例であり、発現時期に特に傾向は認められなかった。一方、1%PG 群では 4 週後：2 例、8 週後：1 例、12 週後：1 例と全件が 12 週までに発現していたが、開発段階で実施された A*%ローション（BG 製剤）二重盲検比較臨床試験における 1%PG 群の副作用発現時期は、8 週後：1 例、20 週後：2 例であり、これらより 1%PG 群の発現時期に特に傾向はないと考えた。以上より 5%BG 群と 1%PG 群の副作用発現時期には特に傾向はなく、群間差もないと考える。

機構は、回答を了承した。

機構は、長期投与試験の投与期間である 52 週を超えて使用する場合の安全性についての説明を求めた。

申請者は、本申請での長期投与試験において副作用の発現時期に特定の傾向は認められなかったこと、投与期間が長くなることにより副作用の増加が見られなかったことのほか、

国内における1%及びB*%製剤の長期投与試験において190例中7例に副作用が認められたが、いずれも発現時期は48週以前であったこと、海外における長期安全性試験（最大6年間）においても、medical event（有害事象）は投与期間が長くなることにより増加することはなかったことから、本品の53週以上の長期使用についても安全性への問題はないと考察した。

機構は、回答を了承した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果について

既承認の用法・用量で、男性の壮年性脱毛症を対象にリアップとの二重盲検比較試験を実施した結果、リアップと同等以上の有効性を示すことが検証された。ト項で述べたとおり、申請当初の「硬毛（太い毛）への成長」が削除されたことから、リアップと同一の効能・効果が設定された。

用法・用量について

リアップと同様の投与方法（1日2回、1回1mL）で男性の壮年性脱毛症を対象に臨床試験を実施し、有効性及び安全性が確認されたとして、リアップと同じ用法・用量が設定された。機構は妥当と判断した。

使用上の注意（案）について

リアップの使用上の注意及び設定根拠を基に設定されたが、今回実施した長期投与試験において24週以降で一定の効果が認められていることから、リアップでは「1年」とされている使用中止の目安時期を「6カ月」と設定されている。また、二重盲検比較試験において、本品の有効性の主評価時期を16週時で確認したことから、「その他の注意」に、有効性発現の目安時期として「4カ月」と記載されている（リアップは「6カ月」）。

機構は、リアップによるアレルギー性接触皮膚炎の感作が報告されていることから、アレルギー性の副作用に対する情報提供のあり方や発現後の対応についての検討を求めた。

申請者は、副作用による使用中止があっても再開を希望する可能性が高いという製品上の特性を鑑み、「してはいけないこと」の項に「本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人」を記載し、再発の防止に向けた注意喚起を行うと回答した。

機構は、その他の照会事項も含めて改訂された使用上の注意案を了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが適当であると判断した。

*：承認情報提供時に置き換えた

なお、本申請は、新用量医薬品に該当することから、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断した。

〔効能・効果〕 壮年性脱毛症における発毛、育毛及び脱毛（抜け毛）の進行予防。

〔用法・用量〕 成人男性（20 歳以上）が、1 日 2 回、1 回 1mL を脱毛している頭皮に塗布する。