

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯	1
(1) ミノキシジル及びリアップについて	2
(2) 開発の意図	4
(3) 開発の概略	8
(4) 開発の経緯	10
1) 規格及び試験方法並びに製剤設計	10
2) 安定性	11
3) 薬理	11
4) 薬物動態	11
5) 毒性	12
6) 臨床試験	12
7) 適正使用にかかる情報提供〔情報提供資料〕	14
(5) 本品とリアップとの比較（リスク及びベネフィット）	15
1) リアップとの比較におけるリスク（安全性）	16
2) リアップとの比較におけるベネフィット（有効性）	20
3) リスクとベネフィットのバランスについて	23
(6) 既承認1%製剤の副作用報告について	25
1) リアップの副作用	25
2) リアップレディの副作用	34
2. 外国における状況	37
(1) 承認・使用状況	37
(2) 臨床試験	39
1) 比較臨床試験	39
2) 長期安全性試験	41
(3) 海外の市販後自発報告有害事象	43
(4) 添付文書	52
3. 本邦における同種同効品の状況	55

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯

リアップ5（以下本品とする）は、表イー1に示す通り、有効成分ミノキシジルを5%配合したローション剤であり、用法及び用量がリアップと異なることから、一般用医薬品区分（3）の②として申請するものである。

本品は、平成11年2月26日に大正製薬株式会社が承認を受けたリアップ（承認番号：21100APZ00096000，参ー1：ミノキシジル及びリアップ製造承認申請書添付資料概要）について再審査期間6年が終了し、一般用医薬品としての安全性と有効性が確認されたこと（再審査結果通知：平成18年6月30日），並びにリアップとの二重盲検比較試験を実施した結果，リアップに比べ有意に優れた有効性が検証されたことから，有効成分であるミノキシジルの分量を5w/v%（以下w/v%を%と表記する）に増量し，効能又は効果をリアップと同一として承認申請する，一般用医薬品の成人男性用発毛剤である。

本品とリアップの成分及び分量，剤型，用法及び用量，効能又は効果に関する比較を表イー1に示した。

表イー1 本品と既承認品目との比較

名称	本品	リアップ
成分及び分量	ミノキシジル 5.0 g /100mL	ミノキシジル 1.0 g /100mL
剤型	ローション剤	
用法及び用量	成人男性（20歳以上）が，1日2回，1回1 mLを脱毛している頭皮に塗布する。	
効能又は効果	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。	
備考		平成11年2月26日承認 再審査期間：6年 平成17年5月25日再審査申請 平成18年6月30日再審査結果通知

(1) ミノキシジル及びリアップについて

リアップは有効成分であるミノキシジルを1%配合する外用発毛剤である。

壮年性脱毛症の発症原因は、まだ明らかにされていないが、遺伝的要因と男性ホルモンの関与が示唆されている¹⁾。脱毛は前頭部から頭頂部の毛包がミニチュア化し、太長い硬毛がだんだんと細短い毛(軟毛)に変化することで始まり、最終的には休止期から成長期に移行しない毛包も増え、目で見える軟毛の数も少なくなる²⁾。このように、壮年性脱毛症では毛包のミニチュア化と休止期毛包の増加が生じるが、ミノキシジルは脱毛部休止期毛包を成長期毛包へと移行させ、更に成長期を延長することにより成長期毛の割合を増やすこと、毛を太くし、伸長速度も速めることが確認されている〔参-1,ホ項〕。このような作用は、ミノキシジルの毛乳頭細胞への直接作用や毛包周囲の血流増大作用が関与しているものと考えられている〔参-1,ホ項〕。

ミノキシジルは、当初、米国アップジョン社(現Johnson & Johnson社)により経口の高血圧治療剤として開発されたが、多毛の副作用が多数認められたことから、改めて外用発毛剤として開発が進められた。

ミノキシジル外用剤の開発は、米国においてミノキシジル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(スイッチOTC)として承認された。現在、医療用及び一般用医薬品を併せて世界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、ミノキシジル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米国アップジョン社(現Johnson & Johnson社)と技術導入契約を締結し、 年以降、構造決定、物理的・化学的性質、規格及び試験方法に関する試験、安定性試験、安全性試験、薬理試験、体内動態試験を開始した。 年 月より第I相臨床試験を開始し、壮年性脱毛症の男性を対象とした3群間用量比較試験(0.1%、1%、A*)及び2群間用量比較試験(0.5%、1%)を行い、それらの結果からミノキシジルの至適濃度を1%と決定した。更に、ミノキシジル1%製剤とカロヤンS(主成分:塩化カルプロニウム)との比較試験を実施し、ミノキシジル1%製剤はカロヤンSに対し有意に優れた成績が得られた。

これらの結果をもとに、平成4年6月25日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26日にダイレクトOTCとして承認された。

その後、再審査期間6年間の市販後調査として、モニター店調査及び医療機関(皮膚科)による調査からなる特別調査、使用者からはがきアンケート調査による一般調査(使用実態調査)を実施し、平成17年5月25日に再審査申請を行い〔参-2〕、平成18年6月30日に再審査結果通知(厚生労働省発薬食第0630001号)を受けた〔参-3〕。

リアップの開発経緯を表イ-2に示す。

表イ-2 リアップの開発経緯

時期	内容
平成4年6月25日	販売名「リアップ」（他計6名称）で製造承認申請
平成11年2月26日	製造承認取得（承認番号：21100APZ00096000） 成分及び分量 100mL中 ミノキシジル 1.0g 効能又は効果 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. 用法及び用量 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.
平成17年2月25日	再審査期間終了（再審査期間：平成11年2月26日～平成17年2月25日）
平成17年5月25日	再審査申請
平成18年6月30日	再審査結果通知

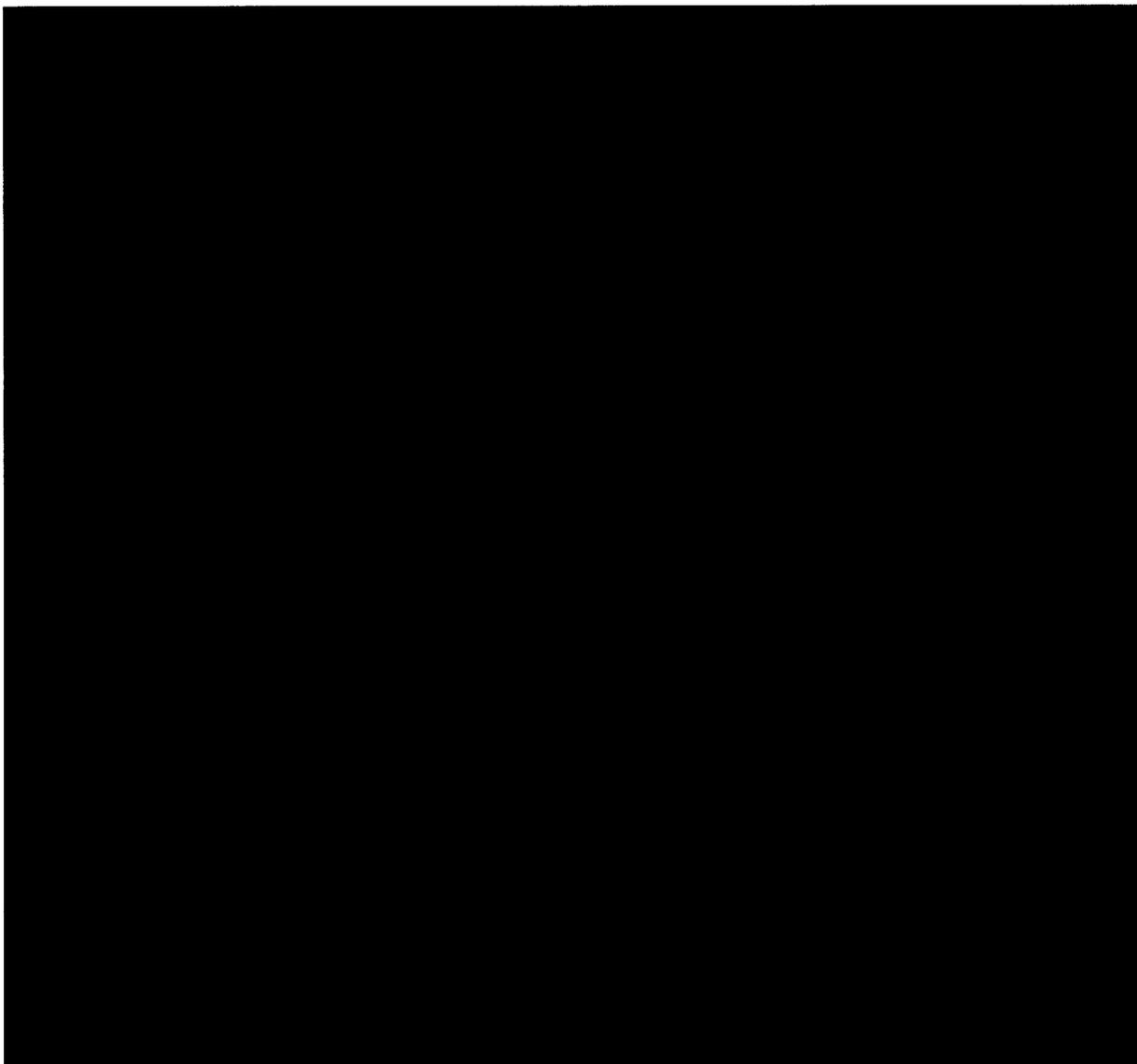
なお、リアップは成人男性用であることから、リアップと同じミノキシジル1%製剤について、女性の壮年性脱毛症に対する有効性を検証することを目的に臨床試験を実施した結果、その有効性及び安全性が確認されたことから、平成14年12月20日に成人女性用として「リアップレディ」の承認申請を行い、平成17年2月17日に承認を取得した（表イ-3）。

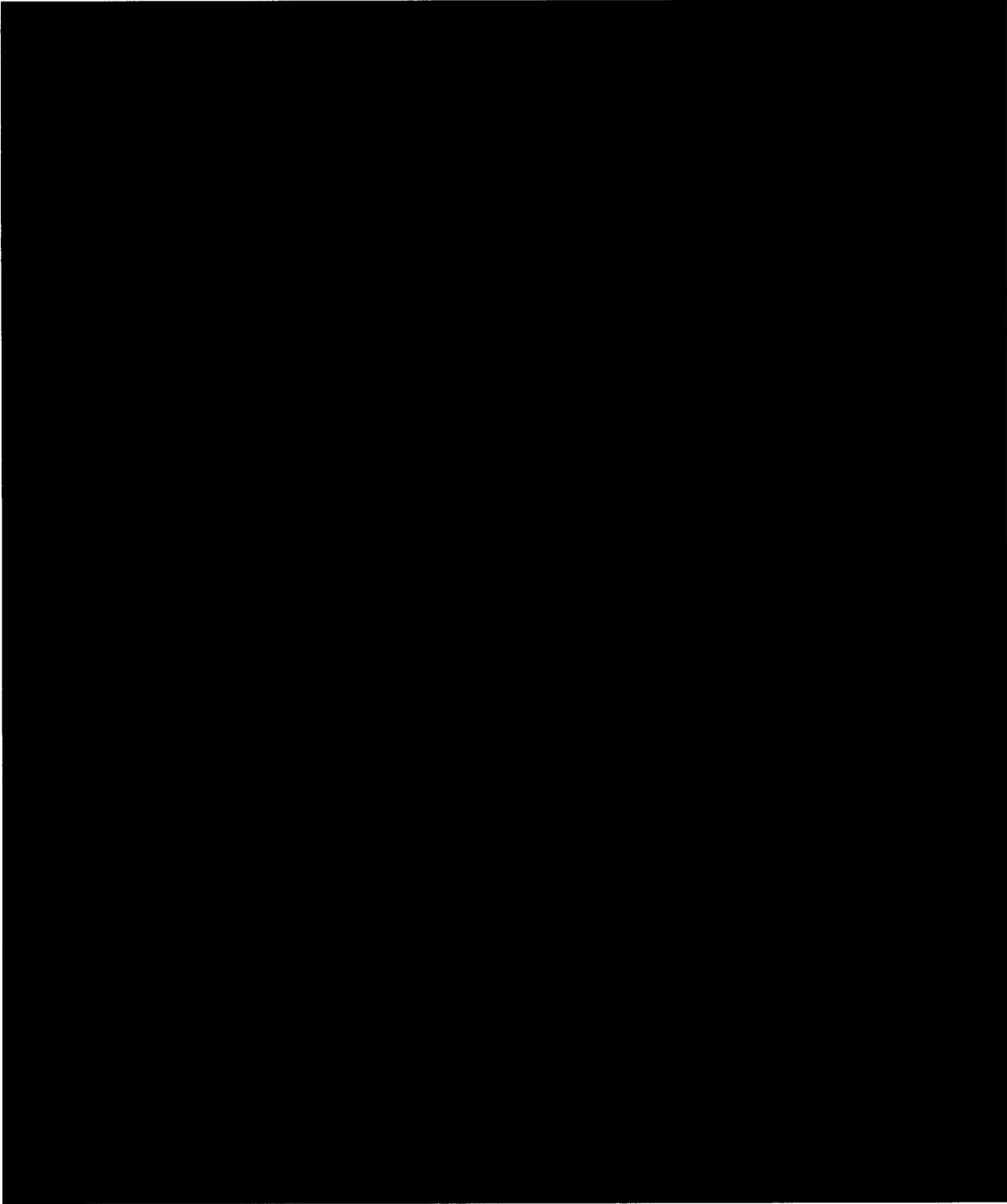
表イ-3 リアップレディの開発経緯

時期	内容
平成14年12月20日	販売名「リアップレディ」（他計4名称）で製造承認申請
平成17年2月17日	製造承認取得（承認番号：21700APZ00097000） 成分及び分量 100mL中 ミノキシジル 1.0g 効能又は効果 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. 用法及び用量 成人女性(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) 開発の意図

ミノキシジル製剤は、本邦では現在1%製剤のみが一般用医薬品の承認を取得している状況であるが、諸外国では2%あるいは5%製剤が世界47カ国で一般用医薬品として承認されている。そのうち本品と同じ5%製剤は、一般用医薬品として、米国、イギリスをはじめ世界22カ国で承認されている（表イ-18）。





また、ミノキシジル製剤のPSUR〔参-4~10〕において、本邦では承認されていないミノキシジル2%あるいは5%製剤を日本人が使用し、有害事象（ミノキシジルとの因果関係がないものも含む）を発現した例も報告されており（表イ-27, 28）、生活者が購入時に適正使用に関する適切な情報提供もないまま使用することで副作用が発生すること、また生じた副作用対策がなされていない等の社会的問題も生じていると考えられた。

このような現状は、本邦においても生活者が更に有効性の高いミノキシジル製剤の開発を切望しているものと受け止め、また生活者が本邦で認められていない海外の高濃度製剤を適正使用のための情報提供がなされないまま購入・使用することにより安全性上の問題が生じているという現状の是正につなげるためにも、ミノキシジルを5%配合した本品の開発を意図した。

(3) 開発の概略

本邦におけるミノキシジル高濃度製剤の開発においては、海外のミノキシジル製剤が2%及び5%ローションであるのに対し、本邦のミノキシジル製剤は1%ローションであることから、日本人における安全性を考慮し、海外で市販されている濃度と同じ5%製剤で臨床試験を実施するのではなく、ステップを踏んでB*%製剤から臨床試験を実施することとした。また、リアップでは基剤の一部に用いる多価アルコールとしてプロピレングリコール（以下PGとする）を用いたが、ミノキシジルB*%製剤では、皮膚への刺激性^{5~7)}を考慮して1, 3-ブチレングリコール（以下BGとする）を用いることとした。

ミノキシジルB*%製剤の臨床試験の実施に際し、治験相談（相談区分：初回治験相談）を実施した結果、『海外で販売されている本薬の高濃度PG製剤を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のために、本邦においても可及的速やかに5%製剤の承認申請を行うことが必要であることは理解できる。しかし、今回開発を予定しているBG製剤はB*%のみを臨床試験に移行するとのことであり、本邦における現状の是正には至らないのではないか』（医機治発第■■■号：平成■■■年■■■月■■■日）との助言を頂いたことから、B*%製剤の臨床試験結果を確認後、最終的な高濃度製剤の濃度を定めることとした。

ミノキシジルB*%製剤の臨床試験としては、ミノキシジル1%製剤「リアップ」との二重盲検比較試験（投与期間24週間）を実施した。その結果、軟毛から非軟毛への変化は両群間で有意差が認められなかったもののB*%製剤の方が高い値を示した。したがって、更にミノキシジル濃度を高くすることにより、より明確な効果が得られるものと推察された。一方、副作用については、B*%製剤の方が低い発現率を示し、高濃度化することで副作用発現率が上昇することはなく、副作用の種類についても問題となるものはなかった〔概ト, 2, (1)〕。

また、ミノキシジルB*%製剤の二重盲検比較試験と併行して実施したミノキシジル5%製剤の単回投与試験及び反復投与試験においても安全性に問題はなく、高濃度化による忍容性の低下は認められなかった〔概ト, 2, (2), 概ト, 2, (3)〕。

以上のように、ミノキシジル濃度を5%にすることで現在の1%よりも高い効果が得られると推察されたこと、5%でも安全性に問題はないと考えられたこと、並びに海外で5%製剤が市販されている状況下ではB*%製剤を開発しても個人輸入の問題解決にはならないと考えられたことから、本邦においてもミノキシジル高濃度製剤は5%製剤にすることが適切であると考えた。

ミノキシジル5%製剤の開発を開始するにあたり、前述した治験相談（相談区分：初回治験相談）において、『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、多価アルコールの皮膚刺激性の順位はPG>BG>■■■であり、本薬の高濃度製剤を開発するに当たって、皮膚刺激性を低減するという目的では■■■の方がメリットは高いのではないか』との助言を頂いたことから、ミノキシジル5%製剤は、多価アルコールとして■■■を用いることとした。

しかし、ミノキシジル5%製剤（ 製剤）について、長期投与試験を実施したところ、 製剤では高濃度製剤としての効果が不十分であることがわかり、その原因は基剤として用いた の影響であるものと考えられた〔概ト、2、(4)〕。

そこで、ミノキシジル5%製剤の基剤に用いる多価アルコールを からBGに変更した本品について、二重盲検比較試験及び長期投与試験を実施した。

二重盲検比較試験を実施した結果、客観的な評価指標である毛髪数の変化、並びに医師の評価及び被験者の印象（発毛に対する効果）において、本品はリアップと比較し有意に優れた有効性が確認され、また、安全性についても、特に問題となるような副作用は認められなかった〔概ト、1、(3)〕。更に、長期投与試験を実施した結果、男性の壮年性脱毛症に対して有効であり、長期投与における忍容性の低下は認められず、安全性に問題はないことが確認された〔概ト、1、(4)〕ことから、リアップと同様に適切な販売時説明資料を作成し、その適正使用を生活者に認知させることにより、一般用医薬品としての安全性を確保できるものと考えられた。

以上のことから、一般用医薬品の成人男性用発毛剤として本品を新たに申請するものである。

(4) 開発の経緯

本品について実施した試験とその期間を図イー3に示した。

1) 規格及び試験方法並びに製剤設計

① 規格及び試験方法〔資口ー1〕

本品3ロットにつき各3回ずつ試験を実施し、規格及び試験方法を設定した。

② 製剤設計及び容器〔資口ー2～4〕

本品の剤型は既承認品であるリアップと同様、多価アルコール、エタノール及び■を溶剤として配合したローション剤としたが、本品では皮膚への刺激性^{5~7)}を考慮して、多価アルコールとしてリアップで配合しているPGをBGに変更した。本品の処方は、ミノキシジルの■、■及び製剤の■試験の結果から決定した。

すなわち、ミノキシジルを確実に溶解するために、最も高い■を示す溶剤の組成を選択し、更に■としてリン酸を配合した。また、ミノキシジルの■から

B Gの配合量を設定し、更に、製剤の [] として [] のジブチルヒドロキシトルエンを配合した。

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を採用することとした。

本品とリアップの処方比較を表イー7に示す。

表イー7 本品とリアップの処方

配合目的	成分名	分量(100mL中)	
		本品	リアップ
有効成分	ミノキシジル	5.0g	1.0g
溶剤	1, 3-ブチレングリコール	[]	—
溶剤	プロピレングリコール	—	[]
溶剤	エタノール	[]	[]
[]	リン酸	[]	—
[]	ジブチルヒドロキシトルエン	[]	—
溶剤	[]	全100mL	全100mL

2) 安定性〔資ハー1〕

本品3ロットにつき、安定性試験実施方法のガイドラインに定める「加速試験」を実施したところ、通常の流通過程における長期保存において品質を保証し得る製剤であると判断できる結果を得た。

3) 薬理〔資ニー1〕

本品とリアップの発毛作用について、C3Hマウス発毛モデルを用いて検討した結果、本品、ミノキシジルB*%製剤及びリアップ群のいずれも、それぞれの基剤のみの製剤である対照群と比較して剃毛部の60%以上に毛の伸長が認められるまでに要した日数が有意に短縮し、発毛促進作用がみられた。更に、本品及びミノキシジルB*%製剤群は、リアップ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、本品はリアップと比較して発毛作用が早期に発現すると考えられた。

4) 薬物動態

① ラット体内動態〔資ホー1〕

本品の吸収を検討するため、本品の基剤であるB G及びリアップの基剤であるP Gに、それぞれ¹⁴C標識したミノキシジルを1, B*及び5%配合した製剤（以下、それぞれB G製剤, P G製剤とする）をラットに塗布した。その結果、ラットにおけるB G製剤の血液中放射能濃度は同用量のP G製剤に比べ、低い濃度で推移する傾向が認められた。また、

B G製剤の尿糞中放射能排泄率はP G製剤に対してやや低い値を示した。そのため、ラットにおける本品の皮膚からの吸収は同用量のP G製剤に比べ若干低いか同程度と推定された。

② ヒト体内動態〔資トー3〕

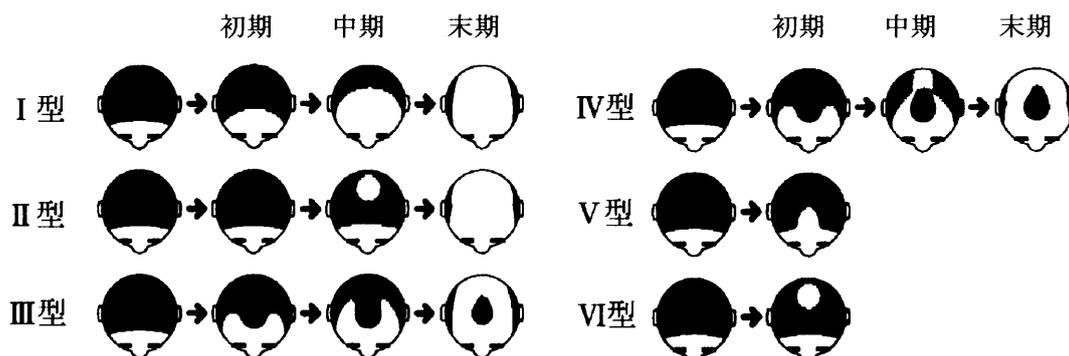
ヒトに本品を単回塗布した際のみノキシジル及びその代謝物であるミノキシジルグルクロナイド (M-1) の血清中濃度及び尿中排泄率を測定した。その結果、血清中ミノキシジル濃度は最高濃度到達時間4.1時間で最高濃度0.51 ng/mLに達し、濃度-時間曲線下面積は9.55 ng・hr/mLであった。また、M-1の血清中濃度推移はミノキシジルと同程度であった。塗布後120時間までのミノキシジル及びM-1の尿中排泄率は塗布用量のそれぞれ0.43及び0.48%であり、リアップにおいてもミノキシジルとM-1の尿中排泄率は同程度であったことから、ミノキシジル処方濃度の上昇による代謝の変動はないと考えられた。更に、ミノキシジル及びM-1の尿中排泄速度から求めた体内からの消失半減期は16~17時間であり、また尿中排泄率より推定した経皮吸収率は1.4%と算出され、いずれもリアップと同程度であった。

5) 毒性〔資へー1~5〕

本品のモルモットにおける皮膚感作性は陰性であった。ウサギを用いた皮膚一次刺激性は認められず、皮膚累積刺激性試験においては、軽度の皮膚刺激が観察されたが、連続投与に伴う刺激の亢進はなかった。ウサギを用いた眼刺激性試験では、本品は基剤と同程度の軽度から中等度の眼刺激性を示したが、回復した。

6) 臨床試験

リアップ申請時における男性の壮年性脱毛症に対する臨床試験では、壮年性脱毛症の分類として「緒方知三郎の分類」(図イー4)を用いていることから、本品においても同様に、緒方の分類で頭頂部の脱毛を有するII、IV型の初期・中期及びVI型の壮年性脱毛症男性患者を対象に臨床試験を実施した。



図イー4 男性の壮年性脱毛症分類と進行パターン (緒方知三郎の分類)

① 本品〔5%ローション（BG製剤）〕における二重盲検比較試験（リアップとの比較試験）〔資トー1〕

リアップに対する本品の臨床効果の優越性を検証するため、二重盲検比較試験を実施した。

その結果、有効性については、主要な解析であるFAS（有効性）において、主要変数である非軟毛数の変化が主評価時期である16週後で、本品群26.4本、リアップ群21.2本であり、両群間で有意差が認められた（ $P=0.020$ ）。また、他の評価時期においても、12週後以降の全ての評価時期において両群間に有意差が認められた。なお、副次的な解析であるPPS[16W]（有効性）、PPS[24W]（有効性）においても同様な結果であった。

一方、安全性については、副作用発現率が本品群8.7%、リアップ群5.3%であり、両群間に有意差は認められなかったが、頭部の皮膚症状の発現率が本品群で8.0%、リアップ群2.7%と本品群が高い傾向にあった。頭部の皮膚症状はリアップでも最も多く認められている副作用であるが、今回認められた皮膚症状はリアップで認められているものと種類、程度について違いはなかった。また、リアップの申請時に実施した第Ⅱ相臨床試験におけるA*%ローション（PG製剤）の副作用発現率9.1%〔参ー1, p. 334〕を超えることはなく、血圧を含め循環器系に対する影響は認められなかったことから、本品の安全性に問題はないと考えられた。

以上の結果より、本品はリアップに比べ、男性の壮年性脱毛症に対して優れた効果を示すことが検証された。

② 本品〔5%ローション（BG製剤）〕における長期投与試験〔資トー2〕

本品を長期投与した時の安全性を確認するとともに有効性に関する情報を収集するため、長期投与試験を実施した。

その結果、有効性については、主要な解析であるFAS（有効性）において、主要変数である医師の評価は、主評価時期である52週後の「軽度改善」以上率（主評価指標）は97.8%であり、「中等度改善」以上率（副評価指標）は77.8%であった。また、経時的な推移においても16週後で「軽度改善」以上率が81.3%、「中等度改善」以上率が10.4%、24週後で「軽度改善」以上率が91.7%、「中等度改善」以上率が50.0%と、本品における二重盲検比較試験の結果と同様な結果であった。

一方、安全性については、副作用が4例認められ、副作用発現率は8.0%であった。認められた副作用は皮膚症状が3例、臨床検査値の異常変動が1例であり、いずれも重篤なものではなかった。また、血圧を含め循環器系の副作用は認められず、発現時期についても特に傾向はなく、投与期間が長くなることにより副作用が増えることはなかったことから、本品を長期投与することによる忍容性の低下は認められないと考えられた。

以上のように、本品はリアップよりも壮年性脱毛症に対し優れた効果を示し、安全性についても問題ないと考えられた。

7) 適正使用にかかる情報提供〔情報提供資料〕

生活者に適正にかつ安全に使用してもらうため、別途、薬局薬店及び生活者向けの情報提供資料を作成し、本品の適正使用の推進を図る。

薬局薬店に対しては、ミノキシジルの作用や壮年性脱毛症の病理、想定Q&A等を掲載した「薬局薬店用解説書」を提供することにより、使用希望者からの相談に対応できるようにし、生活者への情報提供及び服薬指導を要請する。

また、生活者に対しても「セルフチェックシート」を提供することにより、使用希望者が購入前に本品を使用できるか否かをフロー形式で判断できるようにするとともに、使用希望者や購入者向けに、本品を適正に使用していただくための「お客様用解説書」を準備する。

(5) 本品とリアップとの比較（リスク及びベネフィット）

本品とリアップとの比較におけるリスクについては「安全性」の観点から、ミノキシジルの本質（血管拡張作用）と関連する「心血管系に対する影響」及び、本品及びリアップで認められている主な副作用である「皮膚症状」を重要な指標として考え、それらについて、臨床試験成績、ヒト血清中ミノキシジル濃度、基礎試験（一般薬理、毒性）の結果を基に、海外の2%、5%製剤の臨床試験成績も含め比較考察した。

まず「心血管系に対する影響」については、本品投与時の血清中ミノキシジル濃度はリアップ投与時に比べより高い値を示すものの、心血管系へ影響（5ビート/分以上の心拍数の増加）を及ぼす濃度 10ng/mL^8 ）と比べ低値を示したことから、その結果を反映して、国内における臨床試験の結果、本品、リアップいずれの製剤においても、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、心血管系の副作用が認められなかったことから（海外の2%製剤のみ1例発現）、本品はリアップと同様、循環器系の副作用が発生する懸念は非常に少なく、そのリスクは両剤で差がないものと考えた。

また、本品及びリアップの国内における臨床試験（二重盲検比較試験）において認められた主な副作用である皮膚症状については、その発現頻度がリアップと比べ増加したものの（本品：8.0%、リアップ：2.7%）、その種類、程度に違いは認められなかった。なお、基礎試験において、本品がリアップに比較し皮膚刺激性が高いことを示す結果は得られなかった。これらのことから、本品の使用による皮膚症状発現のリスクはその種類、程度に違いが認められないものの、その発現頻度の点で懸念があると考えた。

次に、リアップとの比較におけるベネフィットについては「有効性」の観点から、国内における臨床試験成績（二重盲検比較試験、長期投与試験）をもとに比較を行い、生活者調査結果に基づく「一般生活者の視点」も考慮して考察した。

臨床試験の結果、本品はリアップと比べ、客観的な評価指標である毛髪数の変化（非軟毛数、総毛髪数及び硬毛数の変化）、第三者による他覚的評価（医師の評価）、使用者自身による評価〔被験者の印象（発毛に対する効果）〕において有意に高い有効性を示した。

一方、リアップ発売後に実施した[REDACTED]において、更に高い効果を望む生活者が多いことが示唆され（[REDACTED]）、一部の生活者は海外のミノキシジル高濃度製剤（2%または5%製剤）を使用している実態も推察されている〔概イ、1、(2)〕。

従って、リアップに比べ有意に「高い有効性」を示す本品は、発毛剤に対し特に高い効果を求めている一般生活者のニーズを満足させ、「更なる生活の質の向上」が期待できるものであると考えられる。

更に、本品の上市は、治験相談にて助言を受けたように、国内で承認されていない海外の高濃度製剤（2%あるいは5%PG製剤）が、本来一般用医薬品として必要な安全管理がなされないまま個人輸入により使用されているという現状の是正にもつながるものと考えられた。

以上のことから、安全性と有効性のバランスを考慮した場合、そのリスク（安全性）が皮膚症状の発現頻度の点で懸念があることに比較し、本品が一般生活者のニーズと合致する「高い有効性」を有し、発毛剤に対し特に高い効果を求めている一般生活者のニーズを満足させ、「更なる生活の質の向上」が期待できるベネフィット及び、本品上市により国内において「OTC発毛剤の購入選択肢が広がる」ベネフィットの方が大きいものとする。

以下に、本品とリアップの比較におけるリスクとベネフィット並びにそのバランスについての詳細を示す。

1) リアップとの比較におけるリスク（安全性）

①心血管系に対する影響について

本品の有効成分ミノキシジルは、当初カリウムチャンネル開放作用に基づく降圧剤として開発された薬物であり、その本質（血管拡張作用）を反映して、ミノキシジルの一般薬理試験において特徴的に認められた所見は、血圧低下、心拍数上昇、血流減少、呼吸増大など心血管系に対する影響であり、中枢神経、体性神経、自律神経等への影響は認められなかった〔参-1, p. 240~247〕。

また、リアップ開発時に実施したミノキシジルの経皮反復投与毒性試験において、低い投与用量から認められた毒性変化は心臓重量の増加であり、この作用はミノキシジルによる血管拡張作用の過大発現に基づく血圧低下に伴う反射性頻脈による代償性肥大と考察している〔参-1, p. 138~140〕。

従って、ミノキシジル濃度を5%に増量した本品の開発にあたり、心血管系に対する作用が本品の安全性を考える上で最も重要な指標であると考えられた。

しかし、以下に示した通り、本品をヒトに投与した時の血清中ミノキシジル濃度はリアップと比べ増加したものの〔本品の単回投与試験、及びリアップの反復投与試験における初回投与後の最高血清中ミノキシジル濃度（Cmax）の平均値：本品：0.51ng/mL、リアップ：0.39ng/mL、1.3倍（本品/リアップ）〕、本品、リアップのいずれも心血管系に影響を及ぼす最小血清中濃度10ng/mL⁸⁾と乖離し低値を示したことから、その結果を反映して、国内における臨床試験（二重盲検比較試験、長期投与試験）の結果、本品、リアップいずれの製剤においても、自覚的随伴症状だけでなく、理学検査（血圧、脈拍、12誘導心電図含む）に関しても、心血管系の副作用が認められていないことから、本品のヒト心血管系へ影響を及ぼす可能性はリアップと同様、非常に低く、そのリスクは両剤で差がないものと考えられた。

なお、このことは、本品の血清中濃度が海外で市販されている5%PG製剤投与後の血清中濃度と比較して低いことから示唆された。

a) ヒト血清中ミノキシジル濃度

本品の申請の際に実施した、日本人の壮年性脱毛症を対象とした臨床試験と比較可能なリアップの試験結果を表イー 8 に示す。

本品の単回投与試験、及びリアップの反復投与試験における初回投与後の最高血清中ミノキシジル濃度 (C_{max}) の平均値は、本品：0.51ng/mL、リアップ：0.39ng/mLであり、本品はリアップと比べ1.3倍高い値を示した。

表イー 8 壮年性脱毛症患者に投与したときの血清中ミノキシジル濃度

製剤		本品	リアップ
単 回 投 与	臨床試験名	5%ローション (BG製剤) 薬物動態試験 [資ト-3]	男性型脱毛症患者における反復投与薬物動態試験 (初回投与後) [参-1, p. 277]
	C _{max} の平均値	0.51±0.48 ng/mL ^{a)} (1/20倍)	0.39±0.76 ng/mL ^{b)} (1/26倍)
	C _{max} の最高値	1.57 ng/mL (1/6倍)	2.65 ng/mL (1/4倍)
長 期 投 与	臨床試験名	5%ローション (BG製剤) 長期投与試験 ^{c)} (表ト-53)	B*%ローション (BG製剤) 臨床試験 (表ト-95) ^{d)}
	平均値	0.429~0.660ng/mL (1/15~1/23倍)	0.195~0.255ng/mL (1/39~1/51倍)
	最高値	3.30 ng/mL (1/3倍)	1.42 ng/mL (1/7倍)

※ () 内はヒト心血管系に影響及ぼす濃度10 ng/mLとの比を表す。

a) 平均±標準偏差 (例数=10)

b) 平均±標準偏差 (例数=12)

c) 52週間投与における4週間毎の評価時期の血清中濃度 (618検体)

d) B*%ローション (BG製剤) の対照製剤として使用, 24週間投与における4週間毎の評価時期の血清中濃度 (237検体)

ミノキシジルのヒト心血管系への影響として最も感受性の高い指標は心拍数であり、これはミノキシジルの用量に依存して増加することが報告されている⁸⁾。この報告において、ミノキシジルを12時間定速静注させた際に、ヒト心血管系に影響 (心拍数を5ビート/分増加させる) が認められたミノキシジル最小用量は6.86mgであり、その時の血清中ミノキシジル濃度は約10ng/mLであった。この値と本品及びリアップ単回投与時の平均C_{max}値を比較したところ、いずれも低値を示した (本品：1/20倍, リアップ：1/26倍)。更に、それぞれのC_{max}の最高値 (本品：1.57ng/mL, リアップ：2.65ng/mL) と比べても10ng/mLを上回ることはなかった (本品：1/6倍, リアップ：1/4倍)。

同様の結果は、長期投与時におけるモニタリング血中濃度 (52週間ならびに24週間にわたり4週毎に血清中濃度を測定) においても認められ、血清中ミノキシジル濃度は、本品：0.429~0.660ng/mL (52週間), リアップ：0.195~0.255ng/mL (24週間) であり、本品はリアップと比べ約2.5倍高い値を示した。しかし、これらの値と心血管系に影響を及ぼす最小血清中濃度10ng/mLを比較したところ、いずれも低値を示した (本品：1/23~1/15倍, リアップ：1/51~1/39倍)。また、52週間あるいは24週間における全データ

の最大値（本品：3.30ng/mL，リアップ：1.42ng/mL）と比べても10ng/mLを上回ることはなかった（本品：1/3倍，リアップ：1/7倍）。なお，この時を含み，高い血清中濃度を示す被験者が認められたが，いずれの症例についても血圧等の異常変動，並びに循環器系の副作用は認められなかった。

以上より，本品をヒトに投与した時の血清中ミノキシジル濃度はリアップと比べ増加したが，本品，リアップのいずれも心血管系に影響を及ぼす最小血清中濃度10ng/mLと比べ低値を示したことから，本品のヒト心血管系へ影響を及ぼす可能性はリアップと同様，非常に低いと考えられ，これは本品の臨床試験結果を支持するものと考えられた。

b) 国内における臨床試験成績（二重盲検比較試験，長期投与試験）

男性の壮年性脱毛症を対象とした本品とリアップとの二重盲検比較試験の結果，いずれの製剤においても，自覚的随伴症状及び理学検査（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（表ト-39）。また，本品の長期投与試験においても同じく，自覚的随伴症状及び理学検査（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（表ト-51）。

リアップ申請時にも各種臨床試験を実施しているが，長期投与を含む全ての臨床試験において，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〔参-1，p.371，表ト-110〕。

c) 海外5%製剤からの考察

米国アップジョン社（現Johnson & Johnson社）では，ミノキシジル5%製剤（海外における臨床試験は全てPG製剤）をFDAへ承認申請するにあたり，男性の壮年性脱毛症に対する臨床試験として，プラセボ（5%PG製剤の基剤），2%製剤及び5%製剤を用いた二重盲検試験を実施した。

1日2回，1回1mLを48週間投与した結果，循環器系の副作用は2%PG製剤で1例認められ，5%PG製剤で認められないことから，ミノキシジル濃度が増加することにより循環器系副作用が増えるものではないと考えられた（表イ-20）。

また，この二重盲検試験における5%製剤の血清中ミノキシジル濃度は1.7~2.2ng/mLであり〔参-1，p.379〕，本品の長期投与試験における血清中ミノキシジル濃度は0.429~0.660ng/mLであることから（表ト-53），本品の経皮吸収性は海外の5%PG製剤より低いものと推測された。

このことは，PGとBG製剤の経皮吸収性についてラットを用いて比較した結果からも示唆された。すなわち，¹⁴C-ミノキシジルを1，B*及び5%配合したBG製剤及びPG製剤を単回塗布した後の血液中放射能濃度推移において，本品（5%BG製剤）は，5%PG製剤に比べ低い濃度で推移した（図ホ-1）。

②皮膚症状について

リアップにおいて最も多く認められる副作用は皮膚症状であることから、皮膚症状は本品の安全性を考える上で重要な指標であると考えられた。

以下に示した通り、国内における臨床試験（二重盲検比較試験）の結果、本品の皮膚症状発現頻度はリアップと比べ増加する傾向が認められたが（本品：8.0%，リアップ：2.7%），その種類，程度に違いは認められなかった。また，基礎試験においても，リアップに比較し皮膚刺激性が高いことを示す結果は得られなかった。

以上のことから，本品の使用による皮膚症状発現のリスクはその種類，程度に違いは認められないものの，その発現頻度の点で懸念があるものと考えられた。

a) 国内における臨床試験成績（二重盲検比較試験，長期投与試験）

男性の壮年性脱毛症を対象とした本品とリアップとの二重盲検比較試験の結果，頭部の皮膚症状の副作用発現率は，本品：8.0%（12/150），リアップ：2.7%（4/150）と本品が高い傾向を示した。頭部の皮膚症状はリアップで最も多く認められている副作用であるが，今回認められた皮膚症状はリアップで認められているものと種類，程度について違いはなかった（表イ-9）。

表イ-9 二重盲検比較試験における有害事象の種類及び発現頻度（表ト-39，改変）

試験		5%ローション（BG製剤）二重盲検比較試験			
治験薬		本品（5%BG群）		リアップ（1%PG群）	
解析対象例数		150		150	
総計		13	8.7% (4.2~13.2%)	8	5.3% (1.7~8.9%)
自他覚的随伴症状 合計		12	8.0% (3.7~12.3%)	5	3.3% (0.5~6.2%)
皮膚症状	小計	12	8.0% (3.7~12.3%)	4	2.7% (0.1~5.2%)
	接触皮膚炎	5	3.3% (0.5~6.2%)	3	2.0% (0.0~4.2%)
	湿疹	5	3.3% (0.5~6.2%)	1	0.7% (0.0~2.0%)
	脂漏性皮膚炎	3	2.0% (0.0~4.2%)	0	
	毛のう炎	1	0.7% (0.0~2.0%)	0	
精神・神経症状	小計	0		1	0.7% (0.0~2.0%)
	メニエール病	0		1	0.7% (0.0~2.0%)
臨床検査値・理学検査・12誘導心電図の異常変動 合計		2	1.3% (0.0~3.2%)	3	2.0% (0.0~4.2%)
GPT上昇		0		1	0.7% (0.0~2.0%)
γ-GTP上昇		0		1	0.7% (0.0~2.0%)
好酸球増加		1	0.7% (0.0~2.0%)	1	0.7% (0.0~2.0%)
総ビリルビン上昇		1	0.7% (0.0~2.0%)	0	

本品の長期投与試験の結果，副作用は4例認められ，副作用発現率は8.0%（4/50）であった。認められた副作用は皮膚症状が3例；6.0%（6/50），臨床検査値の異常変動が1例；2.0%（1/50）であり，いずれも重篤なものではなく，リアップで認められているものと種類，程度について違いはなかった〔概ト，1，(4)，6〕。

また、発現時期についても、リアップと同様、特に傾向はなく、投与期間が長くなることにより副作用が増えることはなかったことから、本品を長期投与することによる忍容性の低下は認められないと考えられた（表ト-62）。

なお、本品では皮膚への刺激性を考慮して、基剤の一部に用いる多価アルコールをPGからBGに変更した。リアップ申請時に実施した第Ⅱ相臨床試験において、ミノキシジルA*%製剤の副作用発現率は9.1%であり〔参-1, p.317, 表ト-31〕、本品の皮膚症状発現率がこの値を超えることはなかった。

b) 基礎試験

本品の皮膚累積刺激性評価において、同一試験内で本品とリアップを比較したウサギ累積皮膚刺激試験（非GLP）が処方検討段階において実施された。この試験では、皮膚反応（Draize法）の最高平均評点は本品：0.8、リアップ：1.3であり、本品はリアップよりもわずかに低い値を示した⁹⁾。皮膚反応の平均評点の違いは、紅斑及び浮腫発現の質的な差異に基づいたものではなく、発現頻度の違いによるものであった。

したがって、本品の皮膚刺激性は軽度な変化であり、リアップに比較し皮膚反応の重症化は示しておらず、ウサギにおいて皮膚刺激性が高いことを示す結果は得られなかった。

2) リアップとの比較におけるベネフィット（有効性）

リアップとの比較におけるベネフィットについては「有効性」の観点から、国内における臨床試験成績（二重盲検比較試験、長期投与試験）をもとに比較を行い、生活者調査結果に基づく「一般生活者の視点」も考慮して考察した。

以下に示した通り、臨床試験の結果、本品はリアップと比べ、客観的な評価指標である毛髪数の変化（非軟毛数、総毛髪数及び硬毛数の変化）、第三者による他覚的評価（医師の評価）、使用者自身による評価〔被験者の印象（発毛に対する効果）〕のいずれの項目においても、有意に高い有効性を示した。このことから、本品はリアップと比べ、優れた効果を示すものと考えられた。

一方、リアップの発売後、XXXXXXXXXXを実施したところ、更に高い効果を期待する生活者が多いことが示唆され、高い効果を望む一部の生活者は、海外のミノキシジル高濃度製剤（2%あるいは5%PG製剤）を使用している実態も推察されている〔概イ, 1, (2)〕。

このように一般生活者は、発毛・育毛剤に対し特に「高い効果」を求めていることから、リアップと比べ有意に高い効果を示す本品は生活者のニーズに合致するものであり、更なる生活の質の向上が期待できるとともに、国内では承認されていない海外の高濃度製品を個人輸入し使用されるという、安全管理上の問題も回避できることから、そのベネフィットは大きいものと考えた。

①二重盲検比較試験

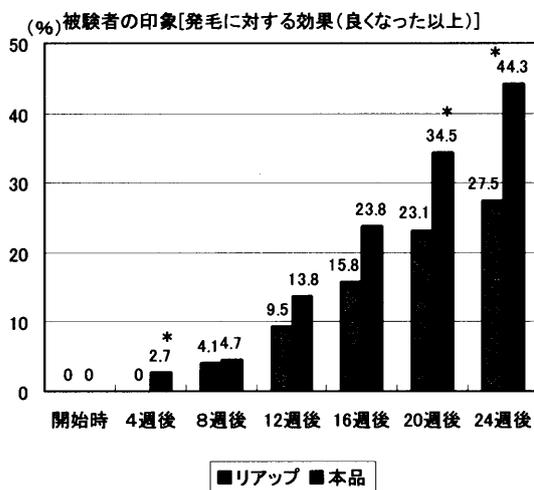
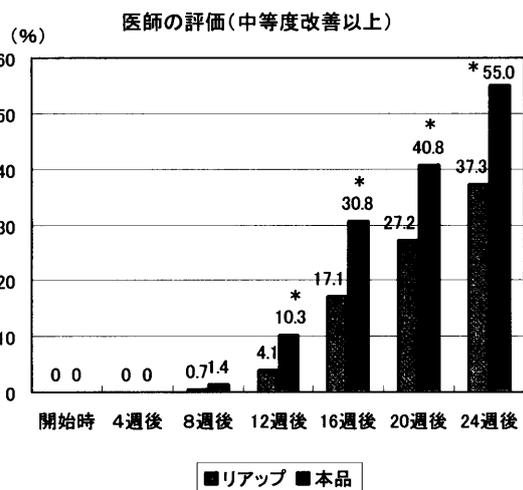
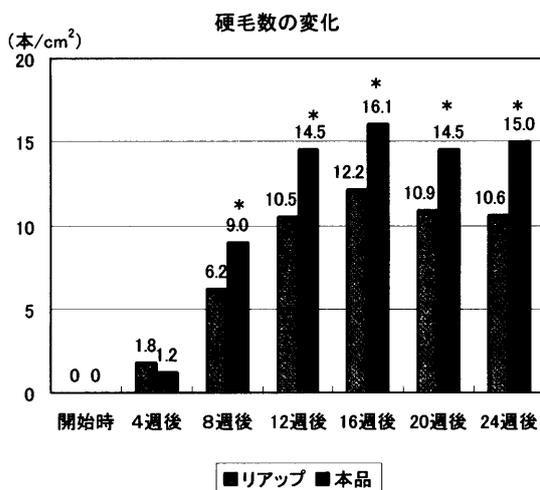
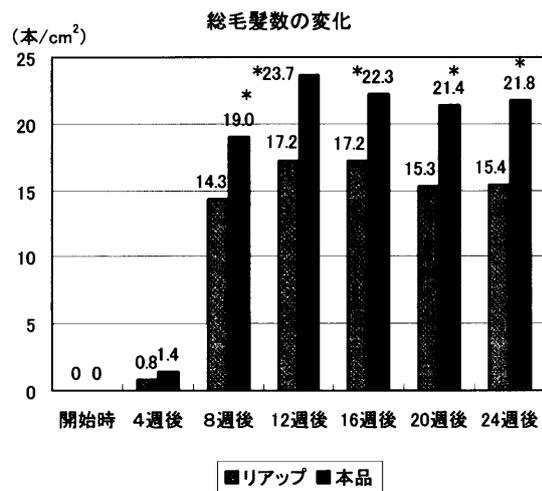
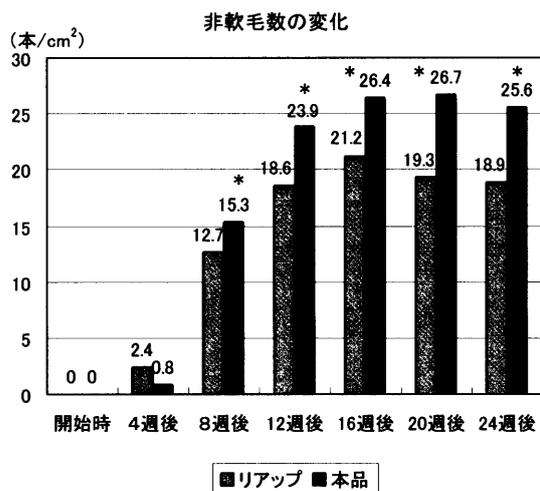
男性の壮年性脱毛症を対象とした本品とリアップとの二重盲検比較試験において、主評価時期である16週後の結果をまとめたものを表イー10に示す。

表イー10 主評価時期（16週）における各種評価項目の比較（表トー14～35より抜粋）

	本品	リアップ	本品とリアップの差
毛髪数の変化（1 cm ² あたり）			
非軟毛数の変化	26.4本	21.2本	5.2本（p=0.020）
軟毛数の変化	-4.7本	-4.0本	-0.7本（p=0.712）
総毛髪数の変化	22.3本	17.2本	5.1本（p=0.009）
硬毛数の変化	16.1本	12.2本	3.9本（p=0.026）
非硬毛数の変化	4.9本	3.0本	1.9本（p=0.384）
医師の評価			
「軽度改善」以上	81.1%	77.4%	3.7%（p=0.435）
「中等度改善」以上	30.8%	17.1%	13.6%（p=0.007）
被験者の印象（発毛）			
「少し良くなった」以上	67.1%	61.6%	5.5%（p=0.330）
「良くなった」以上	23.8%	15.8%	8.0%（p=0.087）
被験者の印象（抜け毛）			
「少し良くなった」以上	72.9%	71.6%	1.3%（p=0.805）
「良くなった」以上	16.7%	14.9%	1.8%（p=0.673）

客観的な評価指標である1 cm²あたりの毛髪数の変化のうち、主要変数である非軟毛数の変化は、本品:26.4本、リアップ:21.2本であり、両群間で有意差が認められた（p=0.020）。また、他の評価時期においても、12週後以降の全ての評価時期において両群間に有意差が認められた（表トー14）。非軟毛数と軟毛数を合計した総毛髪数についても、8週後以降の全ての評価時期で両群間に有意差が認められており、本品はリアップと比べ高い発毛効果を示していると考えられた（表トー20）。同様の結果は、非軟毛よりも更に太い毛髪である硬毛数の変化においても、8週後以降の全ての評価時期で両群間に有意差が認められ、リアップと比べ有意に優れた有効性が検証された（表トー23）（図イー5）。

この本品の優れた有効性は、第三者である医師が脱毛部位の状態を外観で判断する「医師の評価」において「軽度改善」よりも更なる効果を示す「中等度改善」以上率で、本品:30.8%、リアップ:17.1%、ならびに使用者自身が判断する「被験者の印象（発毛に対する効果）」において「少し良くなった」よりも更なる効果を示す「良くなった」以上率で、本品:23.8%、リアップ:15.8%の差に大きく反映したものと考えられた（表イー10）。



図イー5 二重盲検比較試験における各種評価項目の比較 * : p < 0.05

②長期投与試験

本品の長期投与試験において、主要変数である医師の評価は主評価時期である52週後の「軽度改善」以上率（主評価指標）で97.8%、「中等度改善」以上率（副評価指標）で77.8%であることから、本品は高い有効性を示していると考えられた（表イ-11）。

同様の結果は、被験者の印象（発毛に対する効果）においても認められ、主評価時期である52週後の「少し良くなった」以上率（主評価指標）で91.1%、「良くなった」以上率（副評価指標）で60.0%であることから、本品は高い有効性を示していると考えられた（表イ-12）。

表イ-11 医師の評価における比較（表ト-29，表ト-43より抜粋）

試験名	二重盲検比較試験				長期投与試験	
	1%（リアップ）		5%（本品）		5%（本品）	
濃度	中等度改善以上	軽度改善以上	中等度改善以上	軽度改善以上	中等度改善以上	軽度改善以上
16週後	17.1%	77.4%	30.8%	81.1%	10.4%	81.3%
24週後	37.3%	90.8%	55.0%	93.6%	50.0%	91.7%
52週後	—	—	—	—	77.8%	97.8%

表イ-12 被験者の印象（発毛に対する効果）における比較（表ト-32，表ト-45より抜粋）

試験名	二重盲検比較試験				長期投与試験	
	1%（リアップ）		5%（本品）		5%（本品）	
濃度	「良くなった」以上	「少し良くなった」以上	「良くなった」以上	「少し良くなった」以上	「良くなった」以上	「少し良くなった」以上
16週後	15.8%	61.6%	23.8%	67.1%	10.4%	70.8%
24週後	27.5%	73.2%	44.3%	87.9%	29.2%	79.2%
52週後	—	—	—	—	60.0%	91.1%

3) リスクとベネフィットのバランスについて

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乖離し低値を示したこと、その結果を反映して、国内における臨床試験の結果、本品、リアップいずれの製剤においても、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ていないことから、本品はリアップと同様、循環器系の副作用が発生する懸念は非常に少なく、リアップと比較した本品のリスクは皮膚症状の発現頻度の点で懸念があることに集約されると考えられる。

一方、本品はリアップと比べ、客観的な評価指標である毛髪数の変化（非軟毛数、総毛

髪数及び硬毛数の変化)、第三者による他覚的評価(医師の評価)、使用者自身による評価[被験者の印象(発毛に対する効果)]において有意に高い有効性を示し、発毛剤に対し特に高い効果を求めている一般生活者のニーズを満足させ、更なる生活の質の向上が期待できること、リアップ以外のOTC発毛剤を一般生活者の提供することにより、薬剤選択の幅を広げることができることから、そのベネフィットは大きいと考えられる。

更に、本品の上市は、治験相談にて助言を受けたように、国内で承認されていない海外の高濃度製剤(2%あるいは5%PG製剤)が、本来一般用医薬品として必要な安全管理がなされないまま個人輸入により使用されているという現状の是正にもつながるものと考えられる。

以上のことから、リスクとベネフィットのバランスを考慮した場合、そのリスクが皮膚症状の発現頻度の点で懸念があることに比較し、本品が一般生活者のニーズと合致する「高い有効性」を有し、発毛剤に対し特に高い効果を求めている一般生活者のニーズを満足させ、「更なる生活の質の向上」が期待できるベネフィット及び本品上市により国内において「OTC発毛剤の購入選択肢が広がる」ベネフィットの方が大きいものと判断した。

(6) 既承認1%製剤の副作用報告について

1) リアップの副作用

リアップの承認申請時の臨床試験及び再審査期間中(1999.2.26~2005.2.25)に収集した主な副作用報告症例数を表イ-13に示した。以下に調査別に概略を示す。

表イ-13 リアップ副作用報告(種類別発現状況)

	承認申請時の臨床試験	再審査期間中(1999.2.26~2005.2.25)の調査			
		モニター店による調査	医療機関による調査	はがきアンケート	自発報告
調査症例数	343	10,139	330	359,318	—
副作用発現症例数(例)	8	244	36	18,298	3126
副作用発現件数(件)	9	293	56	22,598	4857
副作用発現症例率(%)	2.3	2.4	10.9		
副作用の種類(件)	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)				
局所症状	7例(2.0%)				
そう痒感(搔痒)	2				
接触皮膚炎	2				
落屑	1				
かぶれ	1				
脂漏性湿疹	1				
局所熱感	1				
全身症状	1例(0.3%)				
ねむけ	1				
心臓障害		15例(0.1%)	1例(0.3%)	873例	369例
不整脈		2		149	35
動悸		11		667	225
第一度房室ブロック			1		
眼障害		2例(0.0%)	1例(0.3%)	245例	48例
結膜炎			1	11	1
眼刺激		1		60	
胃腸障害			1例(0.3%)	173例	89例
上腹部痛			1	4	6
悪心				70	41
全身障害および投与局所様態		163例(1.6%)	5例(1.5%)	12,812例	1584例
投与部位皮膚炎		59		1,637	429
投与部位落屑		1		233	8
投与部位紅斑		15		479	187
投与部位刺激感		17	2	234	65
投与部位疼痛		1		152	15
投与部位そう痒感		75		3,190	556
投与部位熱感		1		108	28
胸痛		8	1	662	309
薬効欠如				6,656	141
異常感		1	2	67	19
倦怠感				113	30
感染症および寄生虫症		2例(0.0%)	1例(0.3%)	377例	13例
毛包炎			1		
投与部位膿瘍		2		296	3
臨床検査		8例(0.1%)	2例(0.6%)	990例	227例
血中コレステロール増加			1	5	1
血圧低下				158	45
血圧上昇		5	1	526	106
血中トリグリセリド増加			1	1	
体重増加		1	1	197	29

表のまとめ方：承認申請時の臨床試験，医療機関による調査については，報告された副作用を全て記載した。

モニター店による調査においては，大項目で10例を超えたものを記載した。

はがきアンケート，自発報告については，大項目で200例を超えたもの，有害事象においても100件を超えたものを(100件を超えない場合は上位1つ目のみ)記載した。

但し，他調査において挙がった有害事象については件数に限らず記載した。

表イ-13 リアップ副作用報告（種類別発現状況）（つづき）

	承認申請時の臨床試験	再審査期間中（1999. 2. 26～2005. 2. 25）の調査			
		モニター店による調査	医療機関による調査	はがきアンケート	自発報告
調査症例数	343	10, 139	330	359, 318	—
副作用発現症例数（例）	8	244	36	18, 298	3126
副作用発現件数（件）	9	293	56	22, 598	4857
副作用発現症例率（％）	2. 3	2. 4	10. 9		
副作用の種類（件）	副作用の種類別発現症例（件数）率（％）				
筋骨格系および結合組織障害		1例（0. 0％）		180例	55例
筋骨格硬直		1		110	5
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例（0. 3％）	80例	5例
皮膚乳頭腫			1	68	1
神経系障害		17例（0. 2％）	3例（0. 9％）	1, 376例	465例
浮動性めまい		2		338	171
頭痛		14	4	833	256
緊張性頭痛			1		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1例（0. 0％）		210例	70例
呼吸窮迫				63	20
皮膚および皮下組織障害		53例（0. 5％）	26例（7. 9％）	3, 024例	1, 088例
ざ瘡		2		401	8
頭部批糠疹		13		1, 064	367
接触性皮膚炎		23	9	493	516
皮膚乾燥		7	1	252	23
湿疹			5		1
紅斑			4	20	27
毛質異常		1		150	7
多毛症		2		219	7
そう痒症		1	7	129	46
発疹		1	1	110	112
丘疹			2		
そう痒性皮疹			3		1
脂漏性皮膚炎		1	5	11	7

表のまとめ方：承認申請時の臨床試験，医療機関による調査については，報告された副作用を全て記載した。

モニター店による調査においては，大項目で10例を超えたものを記載した。

はがきアンケート，自発報告については，大項目で200例を超えたもの，有害事象においても100件を超えたものを（100件を超えない場合は上位1つ目のみ）記載した。

但し，他調査において挙げられた有害事象については件数に限らず記載した

①承認申請時までの調査

リアップの承認申請時の臨床試験（円形脱毛症に対する試験も含む）として，至適濃度検討のための第Ⅱ相試験（1）・（2），第Ⅲ相比較試験及び長期投与試験を実施した。ミノキシジル0. 1％，0. 5％，1％及びA*％製剤について実施した臨床試験の安全性評価対象例数788症例のうち，1％製剤343症例の副作用発現例数は8例（2. 3％）であった。

「局所症状」が8件（内訳：「そう痒感」，「接触皮膚炎」各2件等），「全身症状」1件（内訳：「ねむけ」1件）で，重篤な副作用はみられなかった。

②再審査期間中の調査

リアップの再審査期間6年間（1999. 2. 26～2005. 2. 25）の市販後調査として，特別調査（モニター店による調査及び医療機関による調査）と使用実態調査（はがきアンケート）を実施した。また，使用者，医療機関から寄せられた自発的な報告を収集しており（一般調査），市販後調査及び一般調査の報告・症例について，薬事法第77条の4の2及び薬事

*：承認情報提供時に置き換えた

法施行規則第64条の5の2の規定（当時）に従い、厚生労働省に市販後の副作用・感染症例報告を行うとともに（表イ-14），9回にわたり安全性定期報告を行ってきた。

市販後調査及び一般調査の概略を以下に示す。また、厚生労働省に報告した症例のラインリストを概要別冊に示す。

表イ-14 市販後調査概要

調 査 名		
市 販 後 調 査	モニター店による調査	薬局・薬店において、使用実態下における安全性及び有効性を検討すべく、使用者登録方式により、6ヵ月以上の投与例を3,000例以上、うち1年以上の投与例を1,000例以上、65歳以上を10%収集することを目標に、平成11年6月から調査を開始し、平成16年9月に終了した。2,549の薬局・薬店において10,139例の調査を実施した。
	医療機関による調査 （市販後臨床試験）	平成11年12月から平成16年2月まで、全国53施設の医療機関（皮膚科）において、壮年性脱毛症の患者を対象に、長期投与時の安全性及び有効性を検討した。332例が登録され、そのうち330例を有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とし、有効性、安全性について解析した。
	使用実態調査（はがきアンケート）	製品に添付したはがきに使用者がアンケート内容を記入し、返信する方法で実施した。発売から平成17年2月25日までに359,318名（例）の使用者から、はがきアンケート1,420,461枚を回収した。これまでに出荷された数量は60mLが22,325,114本、120mLが4,056,334本であった。
一般調査（自発報告）		使用者、医療機関から寄せられた自発的な報告を収集した。
副作用報告		モニター店による調査、医療機関による調査、使用実態調査及び自発報告を基に厚生労働省に報告した副作用は403例であった。なお、このうち医師による医学的な裏付けのあるもの（医療機関調査のあるもの）は179例（44.4%）であった。

a) モニター店による調査

モニター店による調査において報告された累計の副作用発現症例は10,139例中244例（2.4%），293件であった。

「全身障害および投与局所様態」が163例（1.6%）で最も多く、内訳は「投与部位そう痒感」75件、「投与部位皮膚炎」59件、「投与部位刺激感」17件、「投与部位紅斑」15件等であった。次いで「皮膚および皮下組織障害」53例（0.5%、内訳：「接触性皮膚炎」23件、「頭部秕糠疹」13件等）、「神経系障害」17例（0.2%、内訳：「頭痛」14件等）、「心臓障害」15例（0.2%、内訳：「動悸」11件等）であった。

重篤な有害事象は、4例（0.04%），4件報告されたが、リアップとの因果関係についてはすべて薬剤師より関連なしと判定されたものであった。

b) 医療機関による調査

安全性解析対象例330例のうち、有害事象は176例（53.3%）600件、副作用（市販後臨床試験薬との因果関係が否定できない）は、36例（10.9%）56件認められたが、重篤な副作用は認められなかった。

副作用の多くは接触皮膚炎，そう痒症などの「皮膚および皮下組織障害」であった。また，市販後臨床試験薬との因果関係が否定できない「血圧」の異常変動は1例（上昇）のみであり，浮腫等の副作用も認められていないため，本剤は循環器系に対しても問題ないと考えられた。

更に，副作用の多くは比較的早い時期に発現しており，1年以上長期間投与しても副作用の発現率に影響はなかった。

c) 使用実態調査（はがきアンケート）

報告された好ましくない症状（有害事象）として記載のあった使用者は359,318例中，18,298例，22,598件であった。

「全身障害および投与局所様態」が12,812例で一番多く，内訳は「薬効欠如」6,656件，「投与部位そう痒感」3,190件，「投与部位皮膚炎」1,637件，「胸痛」662件，「投与部位紅斑」479件等であった。次いで「皮膚および皮下組織障害」3,024例（内訳：「頭部粗糠疹」1,064件，「接触性皮膚炎」493件，「ざ瘡」401件，「皮膚乾燥」252件，「多毛症」219件等），「神経系障害」1,376例（内訳：「頭痛」833件，「浮動性めまい」338件等），「臨床検査」990例（内訳：「血圧上昇」526件，「体重増加」197件，「血圧低下」158件等），「心臓障害」873例（内訳：「動悸」667件，「不整脈」149件等）であった。

d) 一般調査（自発報告）

報告された有害事象（副作用）は3,126例，4,857件であった。

「全身障害および投与局所様態」が1,584例で最も多く，内訳は「投与部位そう痒感」556件，「投与部位皮膚炎」429件，「胸痛」309件，「投与部位紅斑」187件，「薬効欠如」141件等であった。次いで「皮膚および皮下組織障害」1,088例（内訳：「接触性皮膚炎」516件，「頭部粗糠疹」367件，「発疹」112件等），「神経系障害」465例（内訳：「頭痛」256件，「浮動性めまい」171件等），「心臓障害」369例（内訳：「動悸」225件，「不整脈」35件等），臨床検査227例（内訳：「血圧上昇」106件，「血圧低下」45件等）であった。

e) 死亡例について（副作用報告より）

リアップにおいて，因果関係が否定できない有害事象として報告〔概要別冊：リアップ ミノキシジル副作用の発現症例ラインリスト（平成11年6月3日～平成17年2月25日）〕された死亡例10例（表イ-15）は，年齢35歳～62歳（1例は年齢不明）であったが，いずれも因果関係が明確には否定できないものの，明らかにリアップによると判断された症例はなかった。また，このうち医学専門家による確認のなされた症例5例（表イ-16）について，専門医による精査・評価を得た結果では，35歳の1例（番号2*■）は病理解剖において見られた房室結節付近の心筋炎による不整脈が死因であると考えられ，リアップとの因果関係はないと判定されており，46歳の1例（番号10*■）は死亡時の血液検体における本剤の血中濃度から見て因果関係は「たぶん関連なし」，また，53歳の1例（番号9*■）は弁膜症にて人工弁置換術を施行され通院中の例であり因果関係

は「たぶん関連なし」とそれぞれ判定されている。なお、他の2例（43歳：番号3*¹⁾、56歳：番号1*²⁾）については十分な情報がなく評価不能とされている。

表イ-15 副作用の発現症例（死亡例）

連番	番号	副作用の種類		性別	年齢	発現日	転帰 1)	区分	調査名 2)	症例票 3)
		器別大分類	基本語又は 慣用語							
1	1* ■	心臓障害	急性心筋梗塞	男性	56歳	99/10/13	4	副作用	自発	*
		<p>[使用者の家族からの報告] リアップはH11.7.22～H11.10.12まで使用。 H11.9.- 胸がひりひりし始めていた。 H11.10.10昼頃より頭痛を訴える。 H11.10.11近医受診。内服薬を処方。 [医療機関からの報告] H11.10.13 AM3:00 浴室で（入浴時）意識障害にて倒れたとのこと。 AM3:04 119番通報。 AM3:10 救急隊到着。救急隊により心肺機能停止を確認され、直ちに、心肺蘇生（心臓マッサージ、コンピチューブ挿入による人工換気）がなされた。 AM3:32 当院着。続けて心肺蘇生を施行したが、心拍の再開得られず。 AM4:12 死亡確認（死因：急性心筋梗塞疑い）。</p>								
2	2* ■	心臓障害	不整脈	男性	35歳	99/08/08	4	副作用	自発	*
		<p>[使用者の家族からの報告] H11.6.5リアップ使用開始。使用中に問題となる様な症状は訴えていなかった。 H11.8.7盆踊りのため、早めに帰宅。テレビの前でうたた寝していたので、声をかける PM11:00 寝室に移り、就寝。 H11.8.8 AM1:05 時々息が止まる様な大きないきに気付き、体を揺り動かすが、反応が無いため、救急車を呼ぶ。 AM1:35～40 救急車到着。気道確保、心臓マッサージ施行。 AM2:00 病院到着。 AM2:40 永眠。死亡診断名：急性心不全。剖検：肺のうっ血、右心室肥大、脳、肝、脾の腫れ [医療機関からの報告] H11.8.7ビール1本飲酒後に就寝した。 H11.8.8 AM1:00頃 患者の異常呼吸に家人が気づく。 AM2:00 当院救命センターへ入室。入室時には心肺停止しており、瞳孔も散大していた。蘇生術を施行するも心拍の再開なし。 AM2:40 死亡確認。○剖検結果（死後約6時間で剖検施行）外表には著変なく、外傷もみられなかった。体腔液の貯留は見られなかった。また、各臓器の外表にも著変を認めなかった。心臓：335g 右心室の拡張を認めたが、断面で肉眼的に確認できる病変はなかった。弁に異常はなかった。冠状動脈の狭窄もなかった。組織学的には房室結節付近の心室中隔上部に小範囲の心筋炎の像が見られた。冠状動脈の硬化はみられなかった。他の臓器：肺、脾、腎、膵にうっ血がみられ、肺では浮腫もみられた。中枢神経系を含め、その他の臓器には死因につながる所見はみられなかった。</p>								

- 1) 1：回復又は軽快，2：回復したが後遺症あり，3：未回復，4：死亡（副作用によると疑われる），8：不明
 2) 自発：自発報告
 3) 医師より症例票を入手しているもの（すなわち，“医学的な裏付け”があるもの）については，症例票欄に*を付した。

表イ-15 副作用の発現症例（死亡例）（つづき）

連番	番号	副作用の種類		性別	年齢	発現日	転帰 1)	区分	調査名 2)	症例票 3)
		器別区分	基本語又は 慣用語							
3	3*	心臓障害	心停止	男性	43歳	99/07/21	4	副作用	自発	*
		H11.6. 上旬リアップ使用開始。 H11.7.21 出社後、AM9時すぎより胸痛出現。その後、AM9時20分に倒れ込み、心肺停止に至り、心臓マッサージのもと救急来院。来院時、意識なし、心拍なし、呼吸なし。心肺蘇生のもとPCCPS挿入の上、心臓カテーテル検査施行。冠動脈造影の結果完全閉塞病変は認めなかったが、左室壁運動はほとんどなし。人工呼吸管理、昇圧剤、強心剤投与するも徐々に血圧、脈拍低下した。 H11.7.22 AM1時25分、心肺停止に至り死亡（死因：急性心筋梗塞の疑い）。								
4	4*	心臓障害	急性心不全	男性	44歳	99/11/20	4	副作用	自発	
		[使用者の家族からの報告] H11.6. - リアップ使用開始。 H11.11.20 運転中の車内で心臓マヒを起こし、救急車で運ばれる。 H11.11.21 AM10:20 死亡。死因は急性心不全。								
5	5*	心臓障害	心筋梗塞	男性	61歳	99/10/-	4	副作用	自発	
		[使用者の家族及び知人からの情報] 先天的な心臓弁膜症の持病があったが、最近の検査では特に狭心症や心筋梗塞を疑うべき結果はなかった。 H11.6. 下旬リアップ使用開始。 H11.10.- 「最近リアップを使い始めてから、やたらに胸が苦しいことがよくある」などと呟いていた。 H11.10.27 ゴルフに行くが、途中で具合が悪くなり、仲間のプレー終了を待ち、食事を済ませた後、仲間を車で送る。車内で「また来た」と呟き車の後部座席に行ったり、前の席に行ったりした。PM7:10 頃、心臓発作を突然起こし、救急車を呼ぶ。救急車到着時は呼吸はしていなかった。 [運ばれた医療機関の医師からの情報] PM7:32、病院到着。心肺は停止、心電図は平坦、瞳孔径 65mm と大きく開いた状態であり救急蘇生術を行った。気管内挿管し人工呼吸、中心静脈ラインからアドレナリンを投与し心臓マッサージを実施した。 PM7:40、EMD 電動収縮乖離、心室細動、電氣的除細動を6~7回繰り返す。 PM8:24、死亡を確認。								
6	6*	心臓障害	心筋梗塞	男性	49歳	99/11/09	4	副作用	自発	
		[使用者の家族からの報告] H11.7.- リアップ使用開始。 H11.11.8 いつものようにPM10:30 頃入浴を済ませリアップを使用。 H11.11.9 AM1:30 頃、げっぷが出、胃が痛いと言いつつ。食あたりかもしれないと、トイレに3~4回行った。 AM5:00 頃倒れる。救急車で病院に入院。心臓マッサージを施行。 AM5:51 死亡（医師の診断：心筋梗塞、死因：急性心不全）								

1) 1：回復又は軽快，2：回復したが後遺症あり，3：未回復，4：死亡（副作用によると疑われる），8：不明

2) 自発：自発報告

3) 医師より症例票を入手しているもの(すなわち，“医学的な裏付け”があるもの)については，症例票欄に*を付した。

表イ-15 副作用の発現症例（死亡例）（つづき）

連番	番号	副作用の種類		性別	年齢	発現日	転帰 1)	区分	調査名 2)	症例票 3)
		器官別大分類	基本語又は 慣用語							
7	7* ■	心臓障害	心停止	男性	不明	99/11/01	4	副作用	自発	
		<p>[薬局からの報告]</p> <p>H11.6.ーリアップ使用開始。数ヶ月後、胸苦しさが出るようになった。</p> <p>H11.11.1 通勤電車内で倒れ、救急車でA院入院。B院に転院。</p> <p>H12.4.ー死亡（使用者の奥さんからの報告）</p> <p>使用者は、入院中もリアップを使用しており、元来、狭心症的なものを持っていたのではないかとのこと。（薬局からの報告）</p>								
8	8* ■	心臓障害	急性心不全	男性	62歳	99/10/18	4	副作用	自発	
		<p>[使用者のご家族から消費者センターを通じて得られた報告]</p> <p>H11.6. 初リアップ使用開始。今まで、病気の気はなく、特に医師にもかかっていた。H11.10.18 朝もたぶんリアップを使用。8時前にゴルフ打ちっ放しに行き、10時頃帰宅した。そのままいつも通り自分の部屋へ行き、ベッドに横になった様だ。</p> <p>10時30分頃、母（奥様）がご飯の準備ができたので呼びに行ったところ、ベッドの上でぐったりしていた。すぐに救急車を呼んで心臓マッサージ等行ったが、病院に着いた時には死亡していた（11時頃）。医師に、死因については解剖しなければわからないと言われたが、解剖は断った。死因は「急性心不全」である。</p>								
9	9* ■	心臓障害	心筋梗塞	男性	53歳	99/08/ー	4	副作用	自発	*
		<p>[使用者の奥様からの報告]</p> <p>H11.6.3 リアップ使用開始。</p> <p>H11.8.26 調子が悪くなり心筋梗塞を起こしなくなった。</p> <p>[医療機関からの報告（弁膜症術後で通院していたA院）]</p> <p>H1.1.13 紹介受診。弁膜症術後として FOLLOW UP。</p> <p>H6.7.16 症状進行（大動脈弁狭窄兼閉鎖不全）のため、カテーテル検査目的にて、他院入院。精査、手術適応と判断される。</p> <p>H6.10.6 大動脈弁人工弁置換術施行。</p> <p>H6.11.2 他院軽快退院。再度当院にて人工弁後の抗凝固療法のため外来通院加療。</p> <p>H11.5.14 検査（採血、心電図等）。皮膚に発疹（右腋窩、右）あり。皮膚科受診勧める。</p> <p>H11.6.10 薬処方依頼で来院。かぜではない。PL顆粒処方。</p> <p>H11.7.2 特に処置なし。</p> <p>H11.7.30 著変ないが、仕事で疲れると発疹がでると話す。心臓、血圧等問題なし。以降8月27日にB院より連絡があるまで、外来受診なし。</p> <p>[医療機関からの報告（心筋梗塞の処置を行ったB院）]</p> <p>H11.8.26 23:10 自宅にて気分不快を訴えた後、突然嘔吐し、意識レベル低下したため家人が救急車を要請。到着時、心肺停止状態であったため、直ちにCPR（心肺蘇生）開始</p> <p>23:35 当院着。心肺停止（no vital sign）。気管内挿管、心臓マッサージ、強心薬、昇圧薬の静注を行った。</p> <p>H11.8.27 0:25 CPR（心肺蘇生）を続行し、自発呼吸、自己心拍再開、血圧80mmHgへ上昇。再開後の心電図は、心室内伝導障害(wideQRS、脚ブロック)であった。</p> <p>2:30 集中治療室入室。人工呼吸器の管理、強心薬、昇圧薬の持続静注投与続行。入室時の心電図V3-6：ST-T上昇、I、aVL：Q波、ST上昇、心房細動。心エコーにて前壁中隔、心尖部の収縮低下を認めた。以上の所見より急性心筋梗塞を発症したと推測した。</p> <p>H11.8.28 肺水腫、心不全、腎不全進行。徐々に血圧低下。</p> <p>13:06 死亡確認。</p>								

1) 1：回復又は軽快，2：回復したが後遺症あり，3：未回復，4：死亡（副作用によると疑われる），8：不明

2) 自発：自発報告

3) 医師より症例票を入手しているもの（すなわち，“医学的な裏付け”があるもの）については，症例票欄に*を付した。

表イ-15 副作用の発現症例（死亡例）（つづき）

連番	番号	副作用の種類		性別	年齢	発現日	転帰 1)	区分	調査名 2)	症例票 3)
		器別分類	基本語又は 慣用語							
10	10* ■	心臓障害	心室細動	男性	46歳	99/12/01	4	副作用	自発	*
		<p>H11.11.30 AM7:30 胸痛を出勤途中に感じ、出社後胸痛及び頭痛を作業長に連絡し受診。 AM9:00 ECG、採血、血圧等の検査を受けるも異常なし。帰宅する（ホルター ECG 装着）。 PM5:00 娘帰宅。通常に生活。 PM9:00 嫁帰宅。飲酒、食事。TVをみていた。 H11.12.1 AM0:55 胸痛。背中をさすって5分程度で軽快。 AM1:05 胸痛。ニトペン1 tab 舌下。一応症状軽快。 AM6:00 起床していた。「こんな気分が続くのは胃が悪いのかもしれない」 AM6:30 犬の散歩に行くという「心配ない」との返事。 AM7:00 すやすやと眠っていた。 AM7:30 突然のうなり声がして呼吸停止。人工呼吸開始。 AM7:35 救急車到着。心マッサージ開始。病院HCU搬送。心肺蘇生術に一切反応せず。 AM8:44 死亡確認。死因：突然死（心室細動による） AM10:30 剖検開始。 [剖検所見] 1. 急性心筋梗塞 左冠動脈主幹部完全閉塞、右冠動脈90%閉塞、左室は全周性に収縮帯壊死の像を呈しており、散在性に線維化病変が形成されている。 2. 諸臓器のうっ血 肺、腎、脾、肝 3. 大動脈粥状硬化症（軽度） 4. 結腸管状腺腫 5. 求心性心肥大 6. 肝脂肪変性 死因 1による。 総括 全体として動脈の粥状硬化は軽度であるが冠動脈の一部に高度な硬化病変が存在し、今回の心筋梗塞を引き起こしている。脳には著変を認めない。</p>								

1) 1：回復又は軽快，2：回復したが後遺症あり，3：未回復，4：死亡（副作用によると疑われる），8：不明
 2) 自発：自発報告
 3) 医師より症例票を入手しているもの（すなわち，“医学的な裏付け”があるもの）については，症例票欄に*を付した。

表イ-16 死亡例 専門医評価

番号	年齢	器管別大分類	副作用名	発現日	転帰	担当医コメント	専門医コメント	専門医評価
1* ■	56歳	心臓障害	急性心筋梗塞	99/10/13	死亡	来院時心肺機能停止状態で搬入され、心肺蘇生医療がなされたが心拍再開が得られず、来院約40分後に死亡を確認した。よって十分な検査がなされていないが、検査できた範囲内で急性心筋梗塞が一番疑われた。リアップとの因果関係も、リアップが投与されていたと判明したのは(家族から報告を受けたのは)約1ヶ月後(死亡後)であったので、十分に調べられなかった(していない)。	医療機関に到着したときは心肺停止状態であり、十分な検査が行われず、また検死結果等がないことから評価不能。	評価不能
2* ■	35歳	心臓障害	不整脈	99/08/08	死亡	病理解剖を行った医師のコメント:本症例では、心臓に見られた組織所見や諸臓器に見られたうっ血や浮腫から心原性の急性循環不全が死因と考えられる。心筋炎は極めて小範囲であるが刺激伝導系に比較的近い部位にあることから、致死的な不整脈を引き起こした可能性がある。また、冠状動脈には狭窄がみられないものの、右心室に見られた変化は冠状動脈のspasmによる虚血の所見とも考えられ、こちらが死因となった可能性も否定できない。心筋炎の原因は特定できないが、ウイルス性の可能性が考えられる。右心室では前壁を主体として心内膜下に収縮帯壊死の像がみられ、超急性期の心筋梗塞が考えられる。	本症例の死因として、房室結節付近にできたウイルス性の心筋炎による不整脈が考えられ、リアップとの関連はない。	関連なし
3* ■	43歳	心臓障害	心停止	99/07/21	死亡	詳細不明なため断定できないが、関連性を完全に否定することはできない。	急性心停止に至る経過が不明であるため評価不能。	評価不能
9* ■	53歳	心臓障害	心筋梗塞	99/08/-	死亡	A院医師:1999年8月26日自宅にて胸部不快を訴え、その後意識消失、救急車にてB院に運ばれる。心肺蘇生にて一応血圧60台までもどる。対光反射(+)だが、意識ない状態と連絡あり。重篤な不整脈が出現したと思われるが、詳細は不明。 B院医師:48歳時、弁膜症にて人工弁置換術を施行され、A院外来通院中であつた。1999年8月26日自宅にて突然の胸部不快、意識障害出現し、直後に心肺停止した。CPRにて心拍再開後の心電図及び心エコー所見より急性心筋梗塞を発症したと推測した。しかし、病理解剖の了解は得られず、確定診断ではない。又、今回のエピソードと医薬品(リアップ)との関連性は不明である。	弁膜症にて人工弁置換術、僧坊弁狭窄の手術も行っている患者であり、リアップとの関連はない。	たぶん関連なし
10* ■	46歳	心臓障害	心室細動	99/12/01	死亡	剖検時所見及び生化学等のデータより器質的疾患が否定されるため、被疑薬との関連が否定できない。 臨床検査値に対するコメント:高脂血症は認められるが、CPK、GOT、LDH、WBCなど心筋梗塞を疑わせる所見はみとめられない。肝、腎機能とも正常範囲内である。 追加情報:死亡時の血液検体から、ミノキシジルの血中濃度に問題なく(0.02ng/ml以下)、本剤と急性冠動脈症候群、致死性の不整脈の直接的な関係は希薄と考えられる。	心室細動は心筋梗塞の合併症としての症状である。心筋梗塞に関しては、リアップ使用開始後に症状が発現しており、関連性は否定できない。(判定:関連ないともいえない。)	たぶん関連なし

*:承認情報提供時に置き換えた

2) リアップレディの副作用

リアップレディについて、承認申請時の臨床試験及び市販後調査における副作用報告症例数を表イ-17に示す。各調査の概略を以下に示す。

表イ-17 リアップレディ副作用報告（種類別発現状況）

	承認申請時の 臨床試験	再審査期間中の調査（2005.2.17～2007.2.16）		
		モニター店による調 査	使用実態調査	一般調査
調査症例数（例）	140	1,145	6,942	
副作用発現症例数（例）	19	51	360	368
副作用発現件数（件）	19	66	444	501
副作用発現症例率（%）	13.6	4.5	—	—
皮膚症状	11例(7.9%)			
刺激感	3			
接触性皮膚炎	2			
発赤	1			
皮疹	1			
そう痒感	1			
日光皮膚炎	1			
頭髮乾燥感	1			
ふけ	1			
精神・神経症状	3例(2.1%)			
頭痛	2			
左頬部の違和感	1			
その他の自他覚症状	1例(0.7%)			
目の刺激感	1			
臨床検査値異常変動	4例(2.8%)			
A S T上昇	1			
尿酸上昇	1			
リンパ球減少	1			
A L P上昇	1			
心臓障害		1例(0.1%)	10例	26例
動悸		1	10	24
全身障害および投与局所様態		42例(3.7%)	265例	248例
適用部位紅斑		7	19	27
適用部位刺激感		3	18	27
適用部位そう痒感		25	88	78
適用部位発疹		11	28	23
薬効欠如			79	82
神経系障害		6例(0.5%)	41例	64例
浮動性めまい		3	13	24
頭痛		1	27	37
皮膚および皮下組織障害		3例(0.3%)	46例	58例
頭部秕糠疹		1	15	20
接触性皮膚炎		2	5	22

表のまとめ方：承認申請時の臨床試験については、報告された有害事象を全て記載した。
 モニター店による調査においては、大項目で10例を超えたものを記載した。
 はがきアンケート、自発報告については、大項目で25例を超えたもの、有害事象においても20例を超えたものを記載した。
 但し、他調査において挙げられた有害事象については件数に限らず記載した

①承認申請時までの調査

リアップレディの承認申請時の臨床試験として、女性における壮年性脱毛症に対する二重盲検比較試験を実施した。

副作用は皮膚症状が11例と最も多く、いずれも程度は軽度又は中等度であった。

皮膚症状以外の副作用としては、精神・神経症状が3例、その他の自覚症状（目の刺激感）が1例、臨床検査値異常変動が4例であり、認められた副作用の程度は、いずれも軽度又は中等度で全て回復が確認された。なお、ミノキシジルは、血管拡張作用を有するが、リアップレディにおいて血圧及び循環器系の副作用は認められなかった。

重篤な有害事象が1例（中等度の「胆石」）は、治療のための入院により「重篤である」と判断された症例であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定され、回復が確認された。

②再審査期間中の調査

リアップレディは平成17年2月17日に承認を取得し、承認条件として4年間の再審査が課せられ、市販後調査として、モニター店による調査及び使用実態調査（はがきアンケート）を実施している。また、使用者、医療機関から寄せられた自発的な報告を収集しており（一般調査）、市販後調査及び一般調査の報告・症例について、これまで2回にわたり新一般用医薬品の製造販売後調査報告書を提出した。

各調査の概略を以下に示す。

a) モニター店による調査

モニター店による調査において報告された副作用発現症例は1,145例中51例（4.5%）であった。

主なものは、「全身障害および投与局所様態」が42例（3.7%）で一番多く、内訳は「適用部位そう痒感」25件、「適用部位発疹」11件、「適用部位紅斑」7件、「適用部位刺激感」3件等であった。次いで「神経系障害」6例（0.5%、内訳：「浮動性めまい」3件、「頭痛」1件等）であった。

重篤な有害事象は報告されなかった。

b) 使用実態調査（はがきアンケート調査）

リアップレディ使用後に発現した好ましくない症状（有害事象）として記載のあった使用者は360例、発現件数は444件であった。

主なものは、「全身障害および投与局所様態」が265例で一番多く、内訳は「適用部位そう痒感」88件、「薬効欠如」79件、「適用部位発疹」28件、「適用部位紅斑」19件、「適用部位刺激感」18件等であった。次いで「皮膚および皮下組織障害」46例（内訳：「頭部秕糠疹」15件等）、「神経系障害」41例（内訳：「頭痛」27件、「浮動性めまい」13件等）等であった。

c) 一般調査

リアップレディ使用実態下における有害事象の報告を薬局・薬店からの報告により収集し、また、使用者、医療機関等からの自発報告をあわせて集計した。

リアップレディ使用後に発現した好ましくない症状（有害事象）として報告のあった使用者は368例、発現件数は501件であった。

主なものは、「全身障害および投与局所様態」が248例で一番多く、内訳は「薬効欠如」82件、「適用部位そう痒感」78件、「適用部位紅斑」27件、「適用部位刺激感」27件、

「適用部位発疹」23件等であった。次いで「皮膚および皮下組織障害」58例（内訳：「接触性皮膚炎」22件，「頭部秕糠疹」20件等，「神経系障害」64例（内訳：「頭痛」37件，「浮動性めまい」24件等），「心臓障害」26例（内訳：「動悸」24件）等であった。重篤な有害事象は報告されなかった。

2. 外国における状況

(1) 承認・使用状況

ミノキシジル外用剤は、米国アップジョン社（現Johnson & Johnson 社）により開発された発毛剤で、米国、カナダ、フランスをはじめとする世界94カ国（日本を除く）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。そのうち、ミノキシジル5%製剤は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（表イ-18）。

表イ-18 外国における承認状況（平成18年12月現在）

上段2%製剤，下段5%製剤，M：男性，F：女性，U：男女共用
a：GSL薬（一般店販売），b：semi-ethical薬

国名	医療用 医薬品	一般用 医薬品	性別	国名	医療用 医薬品	一般用 医薬品	性別
アイスランド	88.07	96.10	U	カタール	87.02		U
アイルランド	87.01 95.02	95.03 99.09	U U	カナダ	86.08	00.02	M
アメリカ合衆国	88.08	96.02 ^a 97.11 ^a	M, F M	ガボン	89.09		U
アラブ首長国連邦	92.03 97.04		U U	カメルーン	88.03		U
アルゼンチン		91.01	U	韓国	87.05	02.02 02.02	F M
イギリス	88.03 95.11	97.08 02.12 ^a 98.06	M, F M	キプロス	87.03 95.12		U U
イスラエル	88.04	96.12 98.12	M, F M	ギリシャ	87.08 95.07		U U
イタリア	88.06 94.11	00.01 ^b	U U	キルギス	93.04		U
インドネシア	89.10		U	グアテマラ	86.04	89.11	U
ウクライナ	90.03	95.5	U	クウェート	88.10		U
ウズベキスタン	93.02		U	クラカオーアルバ	87.04		U
エクアドル	87.02		U	クロアチア		94.07	M
エストニア		99.08 99.08	U U	ケニア	96.02		U
エジプト	89.12		U	コートジボアール	88.01		U
エルサルバドル	86.12		U	コスタリカ	86.12		U
オーストラリア	92.06 97.08	98.12 00.03	M, F M, F	コロンビア	87.01	96.12 99.03	M M
オーストリア	93.06 98.04	96.07	U U	コンゴ	88.11		U
オマーン	96.02 99.11		M U	ザイール	87.12		U
オランダ		87.05	M	サウジアラビア	89.12		U
ガーナ	88.04		U	C. I. S.	90.03		U
カザフスタン	93.10		U	ジャマイカ	88.01		U

表イ-18 外国における承認状況(つづき)

上段2%製剤, 下段5%製剤, M:男性, F:女性, U:男女共用
a:GSL薬(一般店販売)

国名	医療用 医薬品	一般用 医薬品	性別	国名	医療用 医薬品	一般用 医薬品	性別
シンガポール	90.05 96.06	97.09 02.09	M, F M, F	プエルトリコ	88.08		U
スイス	87.12 96.04	98.07	U U	ブラジル	87.08 99.05	99.03	U M
スウェーデン	89.06 00.06	97.07 00.10	M, F M	フランス	86.12 95.12	99.11	U M
スペイン	87.07	96.03	U	ブルガリア		94.02 ^a	U
スリランカ	88.11		U	ベトナム	97.07 97.07		U U
スロバキア	98.03 98.03	98.09 98.09	U U	ベネズエラ	87.04 94.04		U U
スロベニア	97.05	99	U	ベラルーシ	93.03	02.05	U
セルビア-モンテネグロ	87.03		U	ペルー	87.07		M
タイ	89.01 01.08		U M	ベルギー	86.11 94.06	99.07	U U
台湾	88.06 96.06	96.10	U U	ポーランド	91.04 98.06	96.06	U U
チェコ	87.07 96.10	99.03 99.03	U U	ポルトガル	87.11 93.12	05.02	U U
チュニジア	90.07		U	香港	87.05 95.03	00.06 00.06	U U
チリ	88.07		U	ホンジュラス	86.09		U
デンマーク	87.07	93.08 01.09 ^a 94.01 01.09 ^a	U U	マレーシア	88.05 97.11		U U
				南アフリカ	89.06	94.06	U
ドイツ	03.07 00.03	05.07 05.07	F M	ミャンマー	98.03 98.03		U U
ドミニカ	87.09		U	マルタ	95 95		U U
トリニダード・トバゴ	87.07	97.09	U	メキシコ	87.11 93.09	96.06 98.12	M, F M
ナイジェリア	87.11		U	モロッコ	92.07		U
ニカラグア	91.10		U	ヨルダン	01.05		U
ニュージーランド	87.04	91.10 93.08	M, F U	ラトビア		00.05 00.05	U U
ノルウェー	89.08 01.04	03.10 03.10	U U	リトアニア		96.02 96.02	U U
バーレーン	89.10 96.06		U U	ルクセンブルグ	87.01 94.09	01.09	U U
パナマ	87.04		U	ルーマニア		00.01	U
ハンガリー	93.01	03.01	U	レバノン	87.12		U
フィリピン	88.01		U	ロシア	90.03 96.06	97.12 01.12	U U
フィンランド	88.11 94.04	02.05 02.05	U U				

(2) 臨床試験

1) 比較臨床試験 [参-1, p. 378~379]

米国アップジョン社（現Johnson & Johnson社）では、ミノキシジル5%製剤（海外における臨床試験は全てPG製剤）をFDAへ承認申請するにあたり、男性の壮年性脱毛症に対する臨床試験として、プラセボ、2%及び5%製剤を用いた二重盲検試験を実施した。

1日2回、1回1mLを48週間投与した結果、非軟毛数の増加、医師の評価及び患者の評価において、ミノキシジル5%製剤はプラセボ及び2%製剤に対して有意な有効性が認められた（表イー-19）。

表イー-19 米国における2%と5%製剤の比較臨床試験 [参-1, p. 378]

評価項目	薬剤（PG製剤）		
	プラセボ	2%	5%
症例数	71	142	139
非軟毛数の増加の平均 ¹⁾ （本）	3.9	12.7 ⁴⁾	18.6 ^{5), 6)}
患者による評価（被覆度） ²⁾	51.0	56.9 ⁵⁾	62.0 ^{5), 7)}
患者による評価（恩恵度） ³⁾	26.1	41.2 ⁵⁾	50.5 ^{5), 7)}

1) 1cm²あたり

2) 毛髪の被覆度：開始時及び終了時に撮影した頭部の写真を比較して、終了時点の脱毛部における毛髪の被覆度合いをVisual Analogue Scale (100mm) で被験者が自己評価。0地点を「被覆度が非常に小さくなった」、100mm地点を「被覆度が非常に多くなった」とし、中間の50mm地点を「変化なし」とした。

3) 得られた恩恵度（0が恩恵無し）：終了時時点で、この薬剤を使ったことにより脱毛状態に対し恩恵を受けたかどうかをVisual Analogue Scale (100mm) により被験者が自己評価。0地点を「恩恵なし」、100mm地点を「非常に恩恵があった」、中間の50mm地点を「中程度の恩恵があった」とした。

4) プラセボ群との有意差：p<0.05, 5) プラセボ群との有意差：p<0.01

6) 2%群との有意差：p<0.05, 7) 2%群との有意差：p<0.01

また、ミノキシジルとの因果関係のないものも含めた medical event (有害事象) 以外に、薬剤との関連性を考慮した副作用が調査された結果、癢痒症等の皮膚症状及び頭痛等の神経性の副作用が多く見られ、5%製剤の発現率はプラセボに比べて高いと考えられたが、循環器系の副作用については認められなかった (表イ-20)。

表イ-20 2%と5%製剤の比較臨床試験における副作用 [参-1, p. 379] (): %

項目		薬剤 (PG製剤)		
		プラセボ	2%	5%
症例数		78	158	157
Medical eventを報告した症例数		51 (65.4%)	115 (72.8%)	124 (79.0%)
副作用を報告した症例数		3 (3.8%)	7 (4.4%)	15 (9.6%)
副作用の種類	皮膚系	2 (2.6)	3 (1.9)	9 (5.7)
	1) 癢痒症	0 (0.0)	2 (1.3)	6 (3.8)
	接触皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	局所皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	皮疹 NOS ²⁾	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	人為的皮膚障害 (頭皮擦過傷)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	落屑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	皮膚炎症 (局所薬剤)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
	神経系	1 (1.3)	2 (1.3)	7 (4.5)
	頭痛	1 (1.3)	1 (0.6)	5 (3.2)
	錯感覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	失神	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
	精神系	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
	循環器系	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
	心電図異常 NOS ²⁾ /NEC ³⁾	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	
疼痛 NOS ²⁾	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	

1) : ゴシック体は1回以上同じ身体部位の副作用を報告した患者を1人として集計した患者数 (%) を示した。

明朝体は1回以上同じ副作用を報告した患者を1人として集計した患者数 (%) を示した。

2) : NOS : 他に原因が見あたらない。

3) : NEC : 他に分類されない。

2) 長期安全性試験〔参一 1, p. 395~398〕

米国, ドイツ, イギリス, フランス, カナダ, スペイン他, 計24カ国で長期安全性試験が実施された. これらの試験においては, 副作用ではなくミノキシジル外用剤との因果関係のないものを含めた medical event (有害事象) で評価した (表イ-21).

表イ-21 長期安全性試験の概略〔参一 1, p. 395〕

治験の目的	長期塗布における安全性を調査する								
試験の方法	プラセボ対照の二重盲検試験に引き続きオープン試験に切り替え, 継続塗布する								
対 象	男性型脱毛症								
症 例 数	薬 剤	症例数		(* : P G 製剤)					
	0.01%溶液*	101							
	0.1%溶液*	99							
	1%溶液*	103							
	2%溶液*	4,820							
	2%ゲル	714							
	3%溶液*	2,118							
	5%溶液*	228							
	プラセボ溶液又はゲル	2,961							
	計	11,144							
用法・用量	1日2回, 1回1mL								
調査項目	投与期間中のmedical events 投与中止理由								
試験実施国	米国, ドイツ, イギリス, フランス, カナダ, スペイン他, 計24カ国								
調査期間	19 年 月 ~ 19 年 月								
調査期間別・ 薬剤別症例数	調査期間	薬 剤							
		0.01% TMS	0.1% TMS	1% TMS	2% TMS	2% TMG	3% TMS	5% TMS	PBO
	1年目	101	99	103	4,820	714	2,118	228	2,961
	2年目	0	0	0	2,357	202	1,514	15	0
	3年目	0	0	0	638	67	1,051	7	0
	4年目	0	0	0	263	0	818	0	0
	5年目	0	0	0	49	0	612	0	0
	6年目	0	0	0	0	0	323	0	0
TMS : ミノキシジル溶液 TMG : ミノキシジル外用剤ゲル PBO : プラセボ溶液/ゲル									
調査成績	medical eventの発生率は経時的に低下しており, また, 長期投与による危険性の増加は認められなかった.								

① 皮膚系

皮膚系のmedical eventの発生率（投与期間別）を抜粋して示した。痒痒，鱗屑，皮膚炎などが認められた（表イ-22）。

表イ-22 投与期間別の皮膚系eventの発生率

(medical eventを示した患者数/投与患者数) [参-1, p. 396]

薬 剤	投 与 期 間					
	1年目	2年目	3年目	4年目	5年目	6年目
PBO	0.047					
< 2%TMS	0.046					
2%TMS	0.100	0.033	0.036	0.023	0.020	
2%TMG	0.083	0.010	0.015			
> 2%TMS	0.096	0.047	0.041	0.029	0.012	0.009

② 心血管系

投与期間別の心血管系eventの発生率を表イ-23に示す。胸痛，低血圧などがみられている。

表イ-23 投与期間別の心血管系eventの発生率

(medical eventを示した患者数/投与患者数) [参-1, p. 396]

薬 剤	投 与 期 間					
	1年目	2年目	3年目	4年目	5年目	6年目
PBO	0.012					
< 2%TMS	0.003					
2%TMS	0.019	0.007	0.013	0.008	0.020	
2%TMG	0.010	0.000	0.015			
> 2%TMS	0.017	0.009	0.012	0.015	0.011	0.003

③ 癌

ミノキシジル外用剤の臨床試験において24名の癌患者が報告された。いずれもミノキシジル外用剤との明らかな因果関係があるものは認められなかった。

④ 先天性異常

ミノキシジル投与患者（男性）の子供における先天性異常の報告が1件あったが，ミノキシジル外用剤との関連性はないと考えられた。

⑤ 死亡

ミノキシジル外用剤の臨床試験において9名の死亡が報告された。いずれもミノキシジル外用剤との因果関係は認められなかった。

(3) 海外の市販後自発報告有害事象〔参-4~10〕

ミノキシジル製剤の市販後の安全性については、1991年4月1日から2006年8月23日までの世界各国における安全性情報が収集され、定期的安全性最新報告（PSUR：Periodic Safety Update Report）としてまとめられている〔参-4~10〕。調査期間別の市販後自発報告の構成を表イ-24に示す。調査期間別の自発報告有害事象の詳細を概要別冊に示した。

表イ-24 調査期間別の市販後自発報告の構成

報告企業	調査期間	報告症例数, 有害事象数等 (医療関係者により内容が確認された症例)	定期報告書の 期間	資料 番号
Pharmacia &Upjohn	1991. 4. 1 ～ 1996. 4. 1	報告症例数 1612症例 <剤型別内訳> 2%外用液 : 1577症例 5%外用液 : 21症例 2%外用ゲル : 3症例 処方箋用調剤 11症例	1991. 4. 1～ 1996. 4. 1	参-4
Pharmacia	1996. 4. 1 ～ 2001. 3. 31 *	報告症例数 685症例, 1214件 重篤症例数 : 149症例, 285件 (重篤事象 : 242件) 非重篤症例数 : 536症例, 929件 <剤型別内訳> (括弧内は重篤なもの) 1%外用液 : 97症例(85症例, 138件) 2%外用液・ゲル : 401症例(47症例, 96件) 5%外用液 : 188症例(17症例, 51件)	1996. 4. 1～ 2001. 3. 31	参-5
Pfizer	1999. 9. 20 ～ 2006. 8. 23 *	報告症例数 : 1368症例 (重篤 : 168症例, 非重篤 : 1200症例)	Bridging Report	参-6
		報告症例数 789症例 (重篤 : 120症例, 非重篤 : 669症例)	1999. 9. 20～ 2004. 6. 30	参-7
		報告症例数 : 218症例 (重篤 : 14症例, 非重篤 : 204症例) 有害事象数 : 442件	2004. 7. 1～ 2005. 5. 31	参-8
		報告症例数 : 168症例 (重篤 : 19症例, 非重篤 : 149症例) 有害事象数 : 307件 (重篤 : 40件, 非重篤 : 267件)	2005. 6. 1～ 2005. 12. 31	参-9
		報告症例数 : 193症例 (重篤 : 15症例, 非重篤 : 178症例) 有害事象数 : 380件 (重篤 : 31件, 非重篤 : 349件)	2006. 1. 1～ 2006. 8. 23	参-10

* Pharmaciaと PfizerのPSURでは1999. 9. 20～2001. 3. 31の症例が重複して報告されている。

そのうち、5%外用液における自発報告の概略を以下に記す。

1) 1991.4.1~1996.4.1

最も頻繁に報告されたのは皮膚系事象であり、次いで神経系、循環器系であった。皮膚系事象では、皮膚刺激と発疹が多く、神経系事象では、めまいが多く認められた(表イ-25)。

表イ-25 5%外用液で報告された症例(1991.4.1~1996.4.1)

番号	報告受領年月	発現国情報源	年齢性別	1日の使用量	薬剤開始から有害事象発現迄の期間	適応疾患	有害事象名	転帰
神経系								
1* ■	93/10	ニュージーランド 薬剤師	55 不明	不明	不明	脱毛症	浮動性めまい 頭部ふらふら感 耳鳴 先在足損傷の痛みの憎悪	回復
2* ■	94/05	ニュージーランド 薬剤師	31 男	不明	不明	不明	重度頭痛	回復
3* ■	94/10	ニュージーランド 薬剤師	28 男	不明	不明	脱毛症	浮動性めまい 悪心	回復
4* ■	95/12	ニュージーランド 薬剤師	不明 男	不明	8週間	脱毛症	浮動性めまい 頭痛 悪心	回復
循環器系								
5* ■	94/01	ニュージーランド 薬剤師	53 女	不明	不明	不明	上部胸痛 浮動性めまい	不明
6* ■	94/02	ニュージーランド 薬剤師	33 女	不明	不明	脱毛症	動悸 頭皮搔痒 浮動性めまい 腹部膨満(腹部、手、足) 毛髪脱落の増加	回復
皮膚系								
7* ■	93/11	ニュージーランド 薬剤師	不明 不明	不明	不明	脱毛症	毛髪脱落 頭皮の灼熱感	不明
8* ■	93/12	ニュージーランド 薬剤師	44 男	不明	不明	不明	頭皮の痂皮・発疹 薬効欠如	不明
9* ■	94/01	ニュージーランド 薬剤師	31 男	不明	不明	不明	頭皮発赤 頭皮搔痒 頭皮の落屑	回復
10* ■	94/06	ニュージーランド 薬剤師	60 女	不明	不明	脱毛症	頭皮の刺激感と灼熱感	回復
11* ■	94/06	ニュージーランド 薬剤師	60 男	不明	不明	男性型脱毛	頭皮の発赤と灼熱感	回復
12* ■	94/07	ニュージーランド 薬剤師	不明 不明	不明	不明	脱毛症	皮膚病変、でこぼこした頭皮	不明
13* ■	94/08	ニュージーランド 薬剤師	48 男	不明	不明	脱毛症	頭皮搔痒 痂皮状の病変	軽快
14* ■	94/08	ニュージーランド 薬剤師	70 男	不明	不明	はげ	頭皮の皮膚刺激 頭皮の痛み	不明
15* ■	94/11	ニュージーランド 薬剤師	不明 不明	不明	不明	脱毛症	頭皮の反応	不明
16* ■	95/03	デンマーク 当局	69 男	不明	不明	脱毛症	アレルギー性接触性湿疹	回復
17* ■	95/09	イタリア 医師	不明 不明	不明	不明	不明	男性型多毛症	不明
18* ■	95/09	イタリア 医師	不明 不明	不明	不明	不明	男性型多毛症	不明
19* ■	95/09	イタリア 医師	不明 不明	不明	不明	不明	男性型多毛症	不明
20* ■	95/12	ニュージーランド 薬剤師	不明 不明	不明	4カ月	脱毛症	頭皮の搔痒 頭皮の薄片剥離 頭皮の灼熱感	不明
21* ■	95/12	ニュージーランド 薬剤師	不明 不明	不明	不明	不明	発疹	回復

* : 承認情報提供時に置き換えた

2) 1996. 4. 1～2001. 3. 31

当期間に報告された自発報告685例（1214事象）のうち、重篤症例は149例（285事象：重篤事象242件，非重篤事象：43件）であった。5%外用液については、188症例の報告があり、このうち重篤症例は17例（51事象）で、循環器系，神経系の症例が多かった（表イー26, 27）。

表イー26 5%外用液の重篤な自発報告症例（1996. 4. 1～1999. 9. 20）

番号	報告受領年月	発現国情報源	年齢性別	1日の使用量	薬剤開始から有害事象発現迄の期間	反応の記述	転帰
神経系							
1* ■	98/06	USA 医師	43 男	1mL	1日	気絶 2日間嘔吐 コットンマウス 血圧に影響 腎機能抑制/2日間排尿不能 めまい 耳鳴り 失神寸前 浮動性めまい 発汗 錯乱	軽快
2* ■	98/11	USA 医師	41 男	不明	約1箇月	意識喪失/失神	回復
3* ■	99/05	フランス 医師	50 男	2 dose	不明	動眼運動麻痺（第6神経） 複視	不明
循環器系							
4* ■	99/05	USA 看護師	57 男	2mL	約1週間	頻脈	軽快
筋骨格系							
5* ■	99/07	USA 医療従事者の患者	67 男	2mL	不明	人工股関節の感染	回復
その他							
6* ■	98/04	USA 医師	不明 不明	6～10 mL	不明	過量投与 視神経炎	不明

表イー27 5%外用液の重篤な自発報告症例（1999. 9. 20～2001. 3. 31）

番号	発現国情報源	年齢性別	1日の使用量	製品名	使用期間	発現日	有害事象名注)	重篤性	転帰
心臓障害									
1* ■	日本 自発	65 男	不明	ROGAINE 5%		1999/12/4 1999/12/4 1999/12/4 1999/12/4	心弁膜疾患 不整脈 狭心症 心房細動	重篤	回復
2* ■	USA 自発	47 男	2ml	ROGAINE Extra Strength for Men	1999/7～ 1999/10/14 2000/2再開	1999/10/14	心筋梗塞 性機能不全 浮動性めまい	重篤	回復
3* ■	日本 自発	48 男	不明	ROGAINE	2000/5～ 2000/6/2	2000/5	心筋梗塞 胸部絞扼感	重篤	不明
4* ■	フランス 自発	51 男	不明	ALOSTIL 5%	不明～ 2000/10/10	2000/10/10 2000/10/10	動悸 胸痛	重篤	回復
5* ■	USA 自発	73 男	1ml, 1日1回	Minoxidil 5%	不明～2000/5 2000/6～継続 中	2000/5 2000/5	心房粗動 心拍数増加 動悸	重篤	回復
眼障害									
6* ■	USA 自発	29 男	2ml (1ml を1日2 回)	ROGAINE Extra Strength	2000/9/30～ 2000/10/17	2000/10/17 2000/10/17	視力低下 多発性硬化症	重篤	未回復

注) MedDRA/J

表イ-27 5%外用液の重篤な自発報告症例（1999.9.20～2001.3.31）（つづき）

番号	発現国 情報源	年齢 性別	1日の 使用量	製品名	使用期間	発現日	有害事象名注)	重篤性	転帰
全身障害および投与局所様態									
7* ■	USA 自発	46 男	2ml(1ml を1日2 回)	ROGAINE Extra Strength for Men	1999/4～ 1999/12/15	1999/11 1999/11 1999/11	胸痛 浮動性めまい 心拍数増加 疲労 呼吸困難	重篤	回復
8* ■	USA 自発	16 男	2ml(1ml を1日2 回)	ROGAINE Extra Strength for Men	2000/1～ 02000/5/5	2000/5/2 2000/5/2 2000/5/2	胸痛 霧視 動悸 錯感覚	重篤	回復
傷害、中毒および処置合併症									
9* ■	USA 自発 文献	26 女	60ml 単回	ROGAINE Extra Strength for Men			企図的過量投与 低血圧 頻脈	重篤	回復
10* ■	アイラン ド* 自発	28 男	不明	REGAINE 5%		2000/6/27 2000/6/27 2000/6/27 2000/6/27	過量投与 循環虚脱 頻脈 肝機能検査異常	重篤	回復
神経系障害									
11* ■	USA 自発	83 男	1ml	ROGAINE Extra Strength for Men	1999～ 継続中	1999/9	顔面神経麻痺	重篤	不明

注) MedDRA/J

3) 1999.9.20～2006.8.23

1999年9月20日から2006年8月23日までの間にPfizer Consumer Healthcareによって1368症例（重篤：168症例，非重篤：1200症例）の安全性情報が収集された。当期間において，ミノキシジルの安全性プロファイルに変更を加えるような新たな情報はなかった。

なおPfizerが実施した当調査期間については，剤型（濃度）別に集計されていないため，表イ-24には，全体の報告数のみを記載したが，重篤症例及び重要な症例についての考察の項及びラインリストより5%外用液であると考えられた61症例を抽出した。

① 1999.9.20～2004.6.30

39例の重篤症例の報告があり，心臓障害系（12例），神経系障害（7例）が多かった（表イ-28）。

表イ-28 5%外用液の重篤な自発報告症例（1999.9.20～2004.6.30）

番号	発現国 情報源	年齢 性別	1日の 使用量	製品名 (剤型)	使用期間	発症日	有害事象名注)	重篤性	転帰
心臓障害系									
1* ■ ※	日本 自発	65 男	不明	ROGAINE 5% (Solution)		1999/12/4 1999/12/4 1999/12/4 1999/12/4	心弁膜疾患 不整脈 狭心症 心房細動	重篤	回復
2* ■ ※	USA 自発	47 男	2ml(1ml を1日2 回)	ROGAINE Extra Strength for Men	1999/7～ 1999/10/14 2000/2～継続 中	1999/10/14	心筋梗塞 性機能不全 浮動性めまい	重篤	回復

※：表イ-27 に重複して報告されている症例

注) MedDRA/J

表イ-28 5%外用液の重篤な自発報告症例 (1999. 9. 20~2004. 6. 30) (つづき)

番号	発現国 情報源	年齢 性別	1日の 使用量	製品名 (剤型)	使用期間	発症日	有害事象名注)	重篤性	転帰
心臓障害系									
3* [] ※	日本 自発	48 男	不明	ROGAINE	2000/5~ 2000/6/2	2000/5	心筋梗塞 胸部不快感	重篤	不明
4* [] ※	フランス 自発	51 男	不明	ALOSTIL	不明~ 2000/10/10	2000/10/10 2000/10/10	動悸 胸痛	重篤	回復
12* []	日本 自発 文献	58 男		ROGAINE Solution 2%と5%		1996	狭心症	重篤	不明
5* [] ※	USA 自発	73 男	1ml, 1日1回	ROGAINE Extra Strength for Men	不明~2000/5 2000/6~継続 中	2000/5 2000/5	心房粗動 心拍数増加 心拍数不整	重篤	回復
13* []	USA 自発	45 男	1ml, 1日2回	Minoxidil 5%	2000/11~ 2002/12	2002/12/19 2001/2	心房細動 多毛症	重篤	不明
14* []	USA 自発	46 男	1ml, 1日1回	Rogaine	1997/11~ 2001/4/17	2001/4/17	心筋梗塞	重篤	回復
15* []	USA 自発	54 女	1ml, 1日2回	Rogaine 5%	2001/9~ 2001/11/22	2001/9 2001/11/14	心筋梗塞 心拍数不整 状態悪化 関節腫脹 胸痛	重篤	未回復
16* []	オーストラ リア 自発	不明 男	不明 1日2回	Regaine 5%			動悸 顔面腫脹	重篤	不明
17* []	USA 自発	49 男	不明	Rogaine 5%	2001/6/3~ 2001/7/24	2001/6/21 2001/6/7 2001/7/1	心筋梗塞 心拍数不整 心筋梗塞	重篤	不明
18* []	USA 自発	不明 男	不明	Minoxidil 5%	2003/~ 不明	2003/3/10	心不全	重篤	回復
眼障害									
6* [] ※	USA 自発	29 男	2ml (1ml を1日2 回)	ROGAINE	2000/9/30~ 2000/10/17	2000/10/17 2000/10/17	視力低下 多発性硬化症	重篤	未回復
19* []	フランス 自発	不明 女		Alostil 5%			眼の障害 眼痛 網膜静脈血栓 症	重篤	不明
全身障害および投与局所様態									
7* [] ※	USA 自発	46 男	2ml (1ml を1日2 回)	ROGAINE Extra Strength	1999/4~ 1999/12/15	1999/11 1999/11 1999/11	胸痛 浮動性めまい 心拍数増加 疲労 呼吸困難	重篤	回復
8* [] ※	USA 自発	16 男	1ml, 1日2回	ROGAINE Extra Strength For Men	2000/1~ 2000/5/5	2000/5/2 2000/5/2 2000/5/2	胸痛 霧視 動悸 錯感覚	重篤	回復
肝胆道系障害									
20* []	フランス 自発	34 不明		Alostil 5%	2001/9/14~ 2001/9/17	2001/10/2	肝炎	重篤	不明
免疫系障害									
21* []	ドイツ 自発	40 女	不明	Regaine 5%	2003/1/10~ 2003/1/13	2003/1/10	過敏症	重篤	回復

※ [] : 表イ-27 に重複して報告されている症例

注) MedDRA/J

表イ-28 5%外用液の重篤な自発報告症例 (1999.9.20~2004.6.30) (つづき)

番号	発現国 情報源	年齢 性別	1日の 使用量	製品名 (剤型)	使用期間	発症日	有害事象名 注)	重篤性	転帰
傷害、中毒および処置合併症									
9* ※	USA 自発 文献	26 女	60ml 単回	ROGAINE Extra Strength For Men			企図的過量投与 低血圧 頻脈	重篤	回復
10* ※	アイル ランド 自発	28 男	不明	Regaine2% → Regaine5%		2000/6/27 2000/6/27 2000/6/27 2000/6/27	過量投与 循環虚脱 頻脈 肝機能検査異常	重篤	回復
22* ※	USA 自発 当局	25 男	不明	Rogaine5%			企図的過量投与 血圧低下 傾眠 嘔吐 心電図変化	重篤	不明
臨床検査									
23* ※	USA 自発	56 男	1ml, 1日2回	Rogaine5%	1994~ 2003/3/17	2002/12	心拍数増加 高血圧 浮動性めまい	重篤	回復
代謝および栄養障害									
24* ※	ブエノ スアイ レス 自発	55 男	2ml (1ml を1日2 回)	Rogaine5%	2003/4~ 2003/4/19	2003/4	体液貯留	重篤	回復
良性、悪性および詳細不明の新生物									
25* ※	USA 自発	61 男	0.67ml, 1日2回	Rogaine ES	2002/2~ 継続中	2001/4/10 2001/3/14	膀胱癌第2期 尿中血陽性 尿閉	重篤	回復
26* ※	USA 自発	34 男	1ml, 1日2回	Rogaine5%	1999/6~ 2004/4	2000/6 2006/6	化膿性肉芽腫 鼻出血	重篤	回復
神経系障害									
11* ※	USA 自発	83 男	1ml, 1日1回	ROGAINE Extra Strength For Men	1999~ 継続中	1999/9	顔面神経麻痺	重篤	不明
27* ※	USA 自発 文献	45 不明	不明 1日3~4 回	5% solution			浮動性めまい 倦怠感	重篤	回復
28* ※	フランス 自発	30 女	不明	Alostil (ミ ノキシ) 15%)			痙攣	重篤	未回復
29* ※	USA 自発	49 男	1ml, 1日2回	Rogaine5%	2002/4/29~ 2002/5/23	2002/5/23	痙攣	重篤	不明
30* ※	ドイツ 自発	38 女	不明	Rogaine5%	2002/11/21 ~ 2002/12/1	2002/11/22 2002/11/22	頭痛 循環虚脱	重篤	回復
31* ※	フランス 自発	42 男	不明	Alostil15%	2003/9/5~ 不明	2003/9/9 2003/9/8 2003/9/8	痙攣 頭痛 不眠症	重篤	回復
32* ※	オースト リア 自発	28 男	60ml 2本	Rogaine5%	2003/11/2	2003/11/2 2003/11/2 2003/11/2 2003/11/2	傾眠 代謝性アシドー シス 低血圧 頻脈	重篤	不明
生殖系および乳房障害									
33* ※	USA 自発	47 女	1ml 1日1回 2ml 1日1回	Rogaine 5%	2002/3/16~ 2002/4/24 2002/3/2~ 2002/3/15	2002/4/24 2002/3/14 2002/4/7	卵巣嚢胞 悪心 月経障害	重篤	回復

※ : 表イ-27 に重複して報告されている症例

注) MedDRA/J

表イ-28 5%外用液の重篤な自発報告症例 (1999. 9. 20~2004. 6. 30) (つづき)

番号	発現国 情報源	年齢 性別	総服用量	被疑薬	治療期間	発現日	有害事象名 注)	重篤性	転帰
胃腸障害									
34*	ドイツ 医療 従事者	45 女	総使用量 不特定, 1日2回	REGAINE 5%	24日	不明 23日目	腹痛 呼吸困難 筋攣縮 無力症 パニック反応循 環虚脱 過換気 振戦 感覚障害	重篤	回復
35*	USA 臨床 試験	43 男	1g, FOAM 1日2回	ROGAINE5%	109日 2003/12/12~ 2004/3/27	108日目	膝炎	重篤	回復
感染症および寄生虫症									
36*	USA 臨床試 験	45 男	2G, FOAM 1日2回	ROGAINE5%	不明	不明	肺炎	重篤	回復
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
37*	日本 医療 従事者	51 男	総量は 不特定	ROGAINE5%	不明	不明	アレルギー性肉 芽腫性血管炎	重篤	回復
皮膚および皮下組織障害									
38*	ドイツ 医療 関係者	64 女	総量は 不特定	REGAINE 5%	6日 2004/1/12 ~2004/1/17	2004/1/19 2004/1/19 2004/1/19	血管神経性浮腫 湿疹 そう痒症 投薬過誤	重篤	回復
39*	フランス 文献	36 男	不特定	ALOSTIL5%	不明	不明	壊疽性膿皮症 性器潰瘍形成 性器分泌物	重篤	不明

注) MedDRA/J

② 2004. 7. 1~2005. 5. 31

7例の重篤症例の報告があり、血管障害2例と心臓障害系、内分泌障害、臨床検査、神経系障害、皮膚及び皮下組織障害が各1例であった(表イ-29)。

表イ-29 5%製剤で報告された重篤な有害事象症例(2004. 7. 1~2005. 5. 31)

番号	発現国 情報源	年齢 性別	総使用 量	製品名 (剤型)	使用期間	発症日	有害事象名 注)	重篤性	転帰
心臓障害系									
1*	USA 医療従事者	37 男	不明, 1日1回	ROGAINE for Men Extra Strength	4ヵ月	不明 不明 不明	心嚢液貯留 肺炎 状態悪化	重篤 重篤 重篤	回復 回復 回復
内分泌障害									
2*	UK 医療従事者	41 女	不明	Minoxidil 5%	6年	不明 不明 不明 不明 不明 不明 不明	尿崩症 浮腫 頭痛 嘔吐 尋常性白斑 筋攣縮 悪心 投薬過誤	重篤 重篤 重篤 重篤 重篤 非重篤 非重篤 非重篤	未回復 未回復 未回復 未回復 不明 不明 不明
臨床検査									
3*	USA 医療従事者	20M 男	不明 1回	ROGAINE Extra Strength for Men	1日	2005/02/04 2005/02/04 2005/02/04 2005/02/04	拡張期血圧低下 洞性頻脈 偶発的暴露 投薬過誤	重篤 重篤 重篤 重篤	回復 回復

注) MedDRA/J

表イ-29 5%外用液で報告された重篤な有害事象症例(2004.7.1~2005.5.31)(つづき)

番号	発現国 情報源	年齢 性別	総使用 量	製品名 (剤型)	使用期間	発症日	有害事象名注)	重篤性	転帰
神経系障害									
4*	ドイツ 医療従事者	66 女	不明 1日2回	Regaine Maenner 5%	14カ月	不明 不明 不明	脳血管発作 ラクナ梗塞 投薬過誤	重篤 重篤 非重篤	不明
皮膚および皮下組織障害									
5*	ドイツ 医療従事者	33 男	不明	Regaine 5%	2003/12/18 ~2004/06/29	2004/6/29	接触性皮膚炎	重篤	回復
血管障害									
6*	オーストリア 医療従事者	30代 男	不明	Rogaine 5%	不明	不明	大動脈瘤	重篤	不明
7*	ドイツ 医療従事者	52 女	不明	Regaine 5%	1週間	不明	低血圧 心粗動 浮動性めまい 投薬過誤	重篤 重篤 重篤 非重篤	未回復 未回復 未回復

注) MedDRA/J

③ 2005.6.1~2005.12.31

5例の重篤症例の報告があり、皮膚及び皮下組織障害が2例、血液及びリンパ系障害、眼障害、神経系障害がそれぞれ1例であった(表イ-30)。

表イ-30 5%外用液で報告された重篤な有害事象症例(2005.6.1~2005.12.31)

番号	発現国 情報源	年齢 性別	総使用 量	製品名 (剤型)	使用期間	発症日	有害事象名注)	重篤性	転帰
血液およびリンパ系障害									
1*	USA 医療従事者	25 男	1ml 1日2回	ROGAINE 5%	4カ月	不明 不明	赤血球増加症 高血圧	重篤 重篤	未回復 未回復
眼障害									
2*	フランス 医療従事者	不明 女	不明	ALOSTIL 5%	不明	不明 不明 不明	散瞳 視覚障害 投薬過誤	重篤 重篤 重篤	未回復 回復
神経系障害									
3*	スウェーデン 医療従事者	23 男	50mg/ml	Rogaine 5%	3年	不明 不明	てんかん 毛髪成長異常	重篤 非重篤	未回復 未回復
皮膚および皮下組織障害									
4*	UK 医療従事者	35 男	不明	Regaine 5%	不明	不明	光線過敏性反 応	重篤	未回復
5*	ドイツ 医療従事者、 文献	72 女	総量、使 用頻度 不特定	Rogaine 5%	10日間	不明	接触性皮膚炎 投薬過誤	重篤	回復

注) MedDRA/J

④ 2006. 1. 1～2006. 8. 23

10例の重篤症例の報告があり、血液及びリンパ系障害、免疫系障害、傷害、中毒および処置合併症が2例、心臓障害系、肝胆道系障害、臨床検査、腎及び尿路障害がそれぞれ1例であった（表イ-31）。

本邦で実施した本品の臨床試験中に発現した症例が4例含まれるが（そのうち心筋梗塞、骨折の2例はともに本品投与によるものではなく、リアップ投与によるもの）、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」であった〔概ト, 1, (3), 6), 概ト, 1, (4), 6)〕。

表イ-31 5%外用液で報告された重篤な有害事象症例(2006. 1. 1～2006. 8. 23)

番号	発現国 情報源	年齢 性別	総使用量	製品名	使用期間	発現日	有害事象名 注)	重篤性	転帰
心臓障害系									
1*	日本 医療従事者	43 男	1mlを 1日2回	Minoxidil 5%*)	141日	140日	心筋梗塞	重篤	回復
血液およびリンパ系障害									
2*	USA 医療従事者	16 女	用法通り	ROGAINE 5%	不明	不明	血小板減少症 投薬過誤	重篤 重篤	回復
3*	ドイツ 医療従事者	67 女	不明 1日1回	Regaine Maenner 5%	不明	不明	自己免疫性溶血性貧 血 投薬過誤	重篤 重篤	不明
肝胆道系障害									
4*	スイス 医療従事者	45 女	不明	REGAINE 5%	不明	不明	肝障害 誤薬投与	重篤 非重篤	未回復 不明
免疫系障害									
5*	日本 医療従事者 二重盲検試験	39 男	1mlを 1日2回	二重盲検 試験	169日	153日	アナフィラキシー ショック 上腹部痛	重篤 非重篤	回復 回復
6*	ドイツ 医療従事者	30 男	1ml, 1日1回	Regaine Maenner 5%	不明	不明 不明 不明	薬物過敏症 接触性皮膚炎 重複感染	重篤 非重篤 非重篤	回復 回復 回復
傷害、中毒および処置合併症									
7*	日本 医療従事者 二重盲検試験	48 男	1mlを 1日2回	Minoxidil 5% 他の被疑 薬: Riup	154日	153日	骨折	重篤	回復
8*	日本 医療従事者 治験	35 男	1mlを 1日2回	Minoxidil 5%	283日	283日 283日	脳挫傷 頭蓋底骨折	重篤 重篤	未回復 未回復
臨床検査									
9*	ギリシャ 医療従事者	19 男	50mg/ml 1日2回 その後 1日1回	Rogaine 5%	不明	不明 不明	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加 アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	重篤 重篤	回復 回復
腎および尿路障害									
10*	フランス 医療従事者	成人 男	不特定	ALOSTIL 5%	不明	不明	腎仙痛 状態悪化	重篤 重篤	不明 不明

注) MedDRA/J

*) プラセボ (リアップ) であることを、2006年11月にPfizer社に報告したが、当期間のPSURには、5%製剤として扱われた。

これらの5%外用液使用による重篤な有害事象発現症例には、日本人の男性の症例も含まれており、65歳男性（有害事象：心弁膜疾患，不整脈，狭心症及び心房細動），48歳男性（有害事象：心筋梗塞及び胸部絞扼感），58歳男性（有害事象：狭心症）及び51歳男性（有害事象：アレルギー性肉芽腫性血管炎）についての報告があった（表イ-27, 28）。

(4) 添付文書〔参-11〕

米国においてはミノキシジルを5%配合したローション剤（無香料／香料入り）及びフォーム剤がファイザー社（現Johnson & Johnson 社）から市販されている。それらの添付文書を示した（表イ-32, 33）。

表イ-32 男性用ロゲイン エキストラストレンクス（無香料/香料）

販売名	MEN'S Rogaine EXTRA STRENGTH (UNSCENTED/OCEAN RUSH™ COOL FRESH SCENT)
会社名	ファイザー
区分	一般用医薬品
剤型・含量	ローション剤 有効成分：ミノキシジル 5% 添加物：アルコール，プロピレングリコール，精製水 (UNSCENTED) アルコール，香料，プロピレングリコール，精製水 (COOL FRESH SCENT)
効能・効果	男性における毛髪の再成長（頭頂部のみ，箱の側面の写真をご覧ください）
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・付属のスプイトにより1mlを1日2回，頭皮の脱毛部位に直接適用してください。 ・これより多量に使用しても，あるいは頻度多く使用しても効果は上がりません。 ・毛髪が再成長を増やし維持するためには継続的な使用が必要です。使用を中止すると，再び脱毛が始まります。
使用上の注意	<p>外用にのみ使用すること。 男性のみ使用すること。 火気厳禁： 火，炎に近づけないこと</p> <p>次の場合，使用しないこと</p> <ul style="list-style-type: none"> ・女性 ・毛髪が薄くなった部位が図に示された部位と異なる場合。本品は前頭部から毛髪が薄くなる場合や毛髪の生え際の後退を意図したものではありません。 ・脱毛の家族歴がない場合。 ・脱毛が急激であったり，斑状である場合。 ・脱毛の理由がわからない場合。 ・18歳以下の場合。乳幼児又は子供用ではありません。 ・頭皮に発赤，炎症，感染又は痛みを伴う場合。 ・頭皮に他の薬剤を使用している場合。 <p>心臓病を患っている場合，使用前に医師に相談すること。</p> <p>使用にあたって：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・身体他の部分に使用しないでください。 ・目に入らないようにしてください。万一，目に入った場合には多量の冷たい流水で洗ってください。 ・毛髪の色や感触が変化する場合があります。 ・毛髪が再成長するには時間がかかります。効果がわかるようになるまで，1日2回2ヶ月間毎日ご使用ください。効果がわかるようになるまで，少なくとも4ヵ月間の使用が必要な男性もおります。 ・毛髪が再成長する程度には個人差があります。本品は誰にでも効果があるわけではありません。 <p>次の場合，使用を中止し，医師に相談すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・胸の痛み，心拍数の増加，失神，めまいが起きた場合。 ・急激な原因不明の体重の増加が起きた場合 ・手足がむくんだ場合。 ・頭皮の刺激，発赤が起きた場合。 ・顔に余計な毛が生えてきた場合。 ・4ヵ月使用しても毛髪の再成長が全く見られない場合。 <p>妊娠又は授乳時に使用した場合，有害な作用を引き起こすおそれがあります。 子供の手の届かないところに保管ください。 万一，飲み込んだ場合には直ちに医師に助けを求めらるか，毒物コントロールセンターに連絡してください。</p> <p>その他の情報</p> <ul style="list-style-type: none"> ・この箱の側面に示された脱毛の写真をご覧ください。 ・ご使用前に，この箱並びに内封された小冊子に記載されている全ての情報をお読みください。 ・この箱を保管してください。重要な情報が記載されています。 ・男性用5%ミノキシジル外用液の臨床試験において，12ヵ月よりも長く継続した場合の効果については示されていません。 ・大部分が白人で，中等度の脱毛のある18～49歳の男性での臨床試験において，男性用5%ミノキシジル外用液は2%ミノキシジル外用液よりも高い効果が得られることが明らかとなりました。 ・20-25℃の室温で保管してください。 <p>ご質問は？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1-800-ROGAINE (1-800-764-2463) にお電話ください ・ rogaïne.com (インターネットサイト) にアクセスください。

表イ-33 男性用ロゲイン フォーム剤

販売名	MEN'S Rogaine FOAM
会社名	ファイザー
区分	一般用医薬品
剤型・含量	フォーム剤 有効成分：ミノキシジル 5%（噴射剤を除く） 添加物：ブタンガス、ジブチルトリオキシシロキサン、セタノール、クエン酸、香料、グリセリン、イソブタンガス、乳酸、ポリソルベート60、プロパンガス、精製水、SDアルコール40-B、ステアリアルアルコール
効能・効果	男性における毛髪の再成長（頭頂部のみ、ラベル内側の写真をご覧ください）
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・キャップ大きさの半分を1日2回、頭皮の脱毛部位に適用してください。 ・手指で頭皮をマッサージし、その後、手を良く洗ってください。 ・使用方法の全てが記載されている、内封された小冊子を読んでください。 ・これより多量に使用しても、あるいは頻度多く使用しても効果は上がりません。 ・毛髪が再成長を増やし維持するためには継続的な使用が必要です。使用を中止すると、再び脱毛が始まります。
使用上の注意	<p>外用にのみ使用すること。 男性のみ使用すること。 火気厳禁： 火、炎、使用時の喫煙を避けること。</p> <p>次の場合、使用しないこと</p> <ul style="list-style-type: none"> ・女性 ・毛髪が薄くなった部位が図に示された部位と異なる場合。本品は前頭部から毛髪が薄くなる場合や毛髪の生え際の後退を意図したものではありません。 ・脱毛の家族歴がない場合。 ・脱毛が急激であったり、斑状である場合。 ・脱毛の理由がわからない場合。 ・18歳以下の場合。乳幼児又は子供用ではありません。 ・頭皮に発赤、炎症、感染又は痛みを伴う場合。 ・頭皮に他の薬剤を使用している場合。 <p>心臓病を患っている場合、使用前に医師に相談すること。</p> <p>使用にあたって：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・身体他の部分に使用しないでください。 ・目に入らないようにしてください。万一、目に入った場合には多量の冷たい流水で洗ってください。 ・毛髪の色や感触が変化する場合があります。 ・毛髪が再成長するには時間がかかります。効果がわかるようになるまで、1日2回2ヶ月間毎日ご使用ください。効果がわかるようになるまで、少なくとも4ヶ月間の使用が必要な男性もおります。 ・毛髪が再成長する程度には個人差があります。本品は誰にでも効果があるわけではありません。 <p>次の場合、使用を中止し、医師に相談すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・胸の痛み、心拍数の増加、失神、めまいが起きた場合。 ・急激な原因不明の体重の増加が起きた場合 ・手足がむくんだ場合。 ・頭皮の刺激、発赤が起きた場合。 ・顔に余計な毛が生えてきた場合。 ・4ヶ月使用しても毛髪の再成長が全く見られない場合。 <p>妊娠もしくは授乳時に使用した場合、有害な作用を引き起こすおそれがあります。 子供の手の届かないところに保管ください。 万一、飲み込んだ場合には直ちに医師に助けを求めらるか、毒物コントロールセンターに連絡してください。</p> <p>その他の情報</p> <ul style="list-style-type: none"> ・18～49歳の男性（大部分が白人）における臨床試験において、本品を4ヶ月使用した時、毛髪の再成長があることが明らかとなりました。 ・右に示された脱毛の写真をご覧ください。 ・ご使用前に、このパッケージ並びに内封された小冊子に記載されている全ての情報をお読みください。 ・このパッケージを保管してください。重要な情報が記載されています。 ・20-25℃の室温で保管してください。 ・内容液は加圧されています。容器に穴を開けたり焼却したりしないで下さい。熱を加えたり、49℃以上に保管しないでください。 <p>ご質問は？</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1-800-ROGAINE (1-800-764-2463) にお電話ください。 ・rogaîne.com (インターネットサイト) にアクセスください。

3. 本邦における同種同効品の状況

本品を表イ-34に、「リアップ」を表イ-35に示した。

また、一般用医薬品毛髪用剤として発売されている「NFカロヤンアポジカΣ」を表イ-36に、「NFカロヤンガッシュ」を表イ-37に示した。

表イ-34 同種同効品一覧〔本品〕

販 売 名	本品
会 社 名	大正製薬株式会社
区 分	一般用医薬品
剤型・含量	ローション剤 100 mL中 有効成分：ミノキシジル・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5.0 g 添加物：1,3-ブチレングリコール, エタノール, リン酸, ジブチルヒドロキシトルエン
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. * 1回1mLのご使用は, 脱毛範囲の大小に関係なくお守りください. 1mLは塗り広げれば, 頭皮全体に十分に行きわたる量として設計してあります. なお, 容器は1mLを計量できるタイプです.
使用上の注意	<p>してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり, 副作用が起こる可能性があります)</p> <ol style="list-style-type: none"> 次の人は使用しないでください <ol style="list-style-type: none"> 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人. 女性. (本剤は日本人女性における安全性が確認されていないため, 女性の方はミノキシジルを1%配合した「リアップレディ」をご使用ください.) 未成年者(20歳未満). (国内での使用経験がありません.) 壮年性脱毛症以外の脱毛症(例えば, 円形脱毛症, 甲状腺疾患による脱毛等)の人, あるいは原因のわからない脱毛症の人. (本剤は壮年性脱毛症でのみ有効です.) 脱毛が急激であったり, 髪が斑状に抜けている人. (壮年性脱毛症以外の脱毛症である可能性が高い.) 次の部位には使用しないでください <ol style="list-style-type: none"> 本剤は頭皮にのみ使用し, 内服しないでください. (血圧が下がる等のおそれがあります.) きず, 湿疹あるいは炎症(発赤)等がある頭皮. (きず等を悪化させることがあります.) 本剤を使用する場合は, 他の育毛剤及び外用剤(軟膏, 液剤等)の頭皮への使用は, さけてください. また, これらを使用する場合は本剤の使用を中止してください. (これらの薬剤は本剤の吸収に影響を及ぼす可能性があります) <p>相談すること</p> <ol style="list-style-type: none"> 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください <ol style="list-style-type: none"> 今までに薬や化粧品によるアレルギー症状(例えば, 発疹・発赤, かゆみ, かぶれ等)を起こしたことがある人. 高血圧の人, 低血圧の人. (本剤は血圧に影響を及ぼす可能性が考えられます.) 心臓又は腎臓に障害のある人. (本剤は心臓や腎臓に影響を及ぼす可能性が考えられます.) むくみのある人. (むくみを増強させる可能性が考えられます.) 家族, 兄弟姉妹に壮年性脱毛症の人がいない人. (壮年性脱毛症の発症には遺伝的要因が大きいと考えられます.) 高齢者(65歳以上). (一般に高齢者では好ましくない症状が発現しやすくなります.) 次の診断を受けている人. 甲状腺機能障害(甲状腺機能低下症, 甲状腺機能亢進症). (甲状腺疾患による脱毛の可能性ががあります.)

表イ-34 同種同効品一覧〔本品〕（つづき）

	<p>2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談してください</p> <p>使用後、次の症状があらわれた場合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>関係部位</th> <th>症 状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>頭皮の発疹・発赤、かゆみ、かぶれ、ふけ、使用部位の熱感等</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>頭痛、気が遠くなる、めまい</td> </tr> <tr> <td>循環器系</td> <td>胸の痛み、心拍が速くなる</td> </tr> <tr> <td>代謝系</td> <td>原因のわからない急激な体重増加、手足のむくみ</td> </tr> </tbody> </table>	関係部位	症 状	皮膚	頭皮の発疹・発赤、かゆみ、かぶれ、ふけ、使用部位の熱感等	神経系	頭痛、気が遠くなる、めまい	循環器系	胸の痛み、心拍が速くなる	代謝系	原因のわからない急激な体重増加、手足のむくみ
	関係部位	症 状									
皮膚	頭皮の発疹・発赤、かゆみ、かぶれ、ふけ、使用部位の熱感等										
神経系	頭痛、気が遠くなる、めまい										
循環器系	胸の痛み、心拍が速くなる										
代謝系	原因のわからない急激な体重増加、手足のむくみ										
<p>3. 6ヵ月使用して、次のいずれにおいても改善が認められない場合には、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。</p> <p>脱毛状態の程度、生毛・軟毛の発生、硬毛の発生、抜け毛の程度。（太い毛だけでなく細く短い抜け毛の減少も改善の目安となります。）</p> <p>（壮年性脱毛症以外の脱毛症であったり、脱毛が他の原因によるものである可能性があります。）</p> <p>4. 使用開始後6ヵ月以内であっても、脱毛状態の悪化や、次のような脱毛が見られた場合は、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。</p> <p>頭髪以外の脱毛、斑状の脱毛、急激な脱毛など。</p> <p>（壮年性脱毛症以外の脱毛症であったり、脱毛が他の原因によるものである可能性があります。）</p> <p><u>その他の注意</u></p> <p>(1) 毛髪が成長するには時間がかかります。効果がわかるようになるまで少なくとも4ヵ月間、毎日使用してください。（本剤の有効性は4ヵ月間使用後から認められています。）</p> <p>(2) 毛髪が成長する程度には個人差があり、本剤は誰にでも効果があるわけではありません。</p> <p>(3) 効果を維持するには継続して使用することが必要で、使用を中止すると徐々に元に戻ります。（本剤は壮年性脱毛症の原因を取り除くものではありません。）</p> <p><注意></p> <p>(1) 用法・用量の範囲より多量に使用しても、あるいは頻繁に使用しても効果はあがりません。定められた用法・用量を厳守してください。（決められた以上に多く使用しても、効果の増加はほとんどなく、副作用の発現する可能性が高くなります。）</p> <p>(2) 目に入らないように注意してください。万一、目に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗ってください。なお、症状が重い場合には眼科医の診察を受けてください。</p> <p>(3) 薬液のついた手で、目などの粘膜にふれると刺激があるので、手についた薬液はよく洗い落としてください。</p> <p>(4) 頭皮にのみ使用し、内服しないでください。</p> <p>(5) アルコールなどに溶ける恐れのあるもの（メガネわく、化学繊維等）にはつかないようにしてください。</p> <p>(6) 整髪料及びヘアセットスプレーは、本剤を使用した後に使用してください。</p> <p>(7) 染毛剤（ヘアカラー、毛染め、白髪染め等）を使用する場合には、完全に染毛を終えた後に本剤を使用してください。</p> <p><u>保管及び取扱い上の注意</u></p> <p>(1) 使用後、キャップをして、直射日光や高温、寒冷の場所をさけ、涼しい所に保管してください。</p> <p>(2) 小児の手のとどかない所に保管してください。</p> <p>(3) 誤用をさけ、品質を保持するため、他の容器に入れかえないでください。</p> <p>(4) 火気に近づけないでください。</p> <p>(5) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。</p>											
使用上の注意											
添付文書作成											

表イ-35 同種同効品一覧〔リアップ〕

販 売 名	リアップ
会 社 名	大正製薬株式会社
区 分	一般用医薬品
剤型・含量	ローション剤 100 mL中 ミノキシジル・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1.0 g 添加物：プロピレングリコール、エタノール
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1 mLを脱毛している頭皮に塗布する。 * 1回1 mLのご使用は，脱毛範囲の大小に関係なくお守りください。 1 mLは塗り広げれば，頭皮全体に十分に行きわたる量として設計してあります。 なお，容器は1 mLを計量できるタイプです。
使用上の注意	<p>してはいけないこと（守らないと現在の症状が悪化したり，副作用が起こる可能性があります）</p> <ol style="list-style-type: none"> 次の人は使用しないでください <ol style="list-style-type: none"> 未成年者(20歳未満)。（国内での使用経験がありません。） 壮年性脱毛症以外の脱毛症(例えば，円形脱毛症，甲状腺疾患による脱毛等)の人，あるいは原因のわからない脱毛症の人。（本剤は壮年性脱毛症でのみ有効です。） 脱毛が急激であったり，髪が斑状に抜けている人。（壮年性脱毛症以外の脱毛症である可能性が高い。） 女性。（女性の方は「リアップレディ」をご使用ください。） 次の部位には使用しないでください <ol style="list-style-type: none"> 本剤は頭皮にのみ使用し，内服しないでください。（血圧が下がる等のおそれがあります。） きず，湿疹あるいは炎症(発赤)等がある頭皮。（きず等を悪化させることがあります。） 本剤を使用する場合は，他の育毛剤及び外用剤(軟膏，液剤等)の頭皮への使用は，さけてください。また，これらを使用する場合は本剤の使用を中止してください。（これらの薬剤は本剤の吸収に影響を及ぼす可能性があります） <p>相談すること</p> <ol style="list-style-type: none"> 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください <ol style="list-style-type: none"> 家族，兄弟姉妹に壮年性脱毛症の人がいない人。（壮年性脱毛症の発症には遺伝的要因が大きいと考えられます。） 今までに薬や化粧品によるアレルギー症状(例えば，発疹・発赤，かゆみ，かぶれ等)を起こしたことがある人。 高齢者(65歳以上)。（一般に高齢者では好ましくない症状が発現しやすくなります。） 高血圧の人，低血圧の人。（本剤は血圧に影響を及ぼす可能性が考えられます。） 心臓又は腎臓に障害のある人。（本剤は心臓や腎臓に影響を及ぼす可能性が考えられます。） 次の診断を受けている人。 甲状腺機能障害(甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症)。 (甲状腺疾患による脱毛の可能性ががあります。) むくみのある人。 (むくみを増強させる可能性が考えられます。)

表イ-35 同種同効品一覧〔リアップ〕（つづき）

使用上の注意	<p>2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談してください 使用後、次の症状があらわれた場合</p> <table border="1" data-bbox="497 369 1289 555"> <thead> <tr> <th>関係部位</th> <th>症 状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>頭皮の発疹・発赤、かゆみ、かぶれ、ふけ、局所熱感等</td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td>頭痛、気が遠くなる、めまい</td> </tr> <tr> <td>循環器系</td> <td>胸の痛み、心拍が速くなる</td> </tr> <tr> <td>代謝系</td> <td>原因のわからない急激な体重増加、手足のむくみ</td> </tr> </tbody> </table> <p>3. 1年使用して、次のいずれにおいても改善が認められない場合には、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。 脱毛状態の程度、生毛・軟毛の発生、硬毛の発生、抜け毛の程度。（太い毛だけでなく細く短い抜け毛の減少も改善の目安となります。） （壮年性脱毛症以外の脱毛症であったり、脱毛が他の原因によるものである可能性があります。）</p> <p>4. 使用開始後1年以内であっても、脱毛状態の悪化や、次のような脱毛が見られた場合は、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。 頭髪以外の脱毛、斑状の脱毛、急激な脱毛など。 （壮年性脱毛症以外の脱毛症であったり、脱毛が他の原因によるものである可能性があります。）</p> <p><u>その他の注意</u></p> <p>(1) 毛髪が成長するには時間がかかります。効果がわかるようになるまで少なくとも6ヵ月間、毎日使用してください。（本剤の有効性は6ヵ月間使用した場合に認められています。）</p> <p>(2) 毛髪が成長する程度には個人差があり、本剤は誰にでも効果があるわけではありません。</p> <p>(3) 効果を維持するには継続して使用することが必要で、使用を中止すると徐々に元に戻ります。（本剤は壮年性脱毛症の原因を取り除くものではありません。）</p> <p><注意></p> <p>(1) 用法・用量の範囲より多量に使用しても、あるいは頻繁に使用しても効果はあがりません。定められた用法・用量を厳守してください。（決められた以上に多く使用しても、効果の増加はほとんどなく、副作用の発現する可能性が高くなります。）</p> <p>(2) 目に入らないように注意してください。万一、目に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗ってください。なお、症状が重い場合には眼科医の診察を受けてください。</p> <p>(3) 薬液のついた手で、目などの粘膜にふれると刺激があるので、手についた薬液はよく洗い落としてください。</p> <p>(4) 頭皮にのみ使用し、内服しないでください。</p> <p>(5) アルコールなどに溶ける恐れのあるもの（メガネわく、化学繊維等）にはつかないようにしてください。</p> <p>(6) 整髪料及びヘアセットスプレーは、本剤を使用した後に使用してください。</p> <p>(7) 染毛剤（ヘアカラー、毛染め、白髪染め等）を使用する場合には、完全に染毛を終えた後に本剤を使用してください。</p> <p><u>保管及び取扱い上の注意</u></p> <p>(1) 使用後、キャップをして、直射日光や高温、寒冷の場所を避け、涼しい所に保管してください。</p> <p>(2) 小児の手のとどかない所に保管してください。</p> <p>(3) 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れかえないでください。</p> <p>(4) 火気に近づけないでください。</p> <p>(5) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。</p>	関係部位	症 状	皮膚	頭皮の発疹・発赤、かゆみ、かぶれ、ふけ、局所熱感等	神経系	頭痛、気が遠くなる、めまい	循環器系	胸の痛み、心拍が速くなる	代謝系	原因のわからない急激な体重増加、手足のむくみ
	関係部位	症 状									
皮膚	頭皮の発疹・発赤、かゆみ、かぶれ、ふけ、局所熱感等										
神経系	頭痛、気が遠くなる、めまい										
循環器系	胸の痛み、心拍が速くなる										
代謝系	原因のわからない急激な体重増加、手足のむくみ										
添付文書作成	平成18年9月										

表イ-36 一般用医薬品毛髪用剤一覧【NFカロヤンアポジカΣ】

販 売 名	NFカロヤンアポジカΣ										
会 社 名	第一三共ヘルスケア株式会社										
区 分	一般用医薬品										
剤型・含量	ローション剤 100 mL中 塩化カルプロニウム水和物 …………… 1.09 g (塩化カルプロニウムとして) (1g相当) カシュウチンキ …………… 3 mL (カシュウとして) (1g相当) チクセツニンジンチンキ …………… 3 mL (チクセツニンジンとして) (1g相当) パントテニールエチルエーテル …………… 1 g l-メントール …………… 0.3 g ヒノキチオール …………… 0.05 g 添加物としてd1-ピロリドンカルボン酸ナトリウム液, グリセリン, ヒドロキシプロピルキトサン液, エデト酸ナトリウム, pH調節剤, 黄色5号, エタノールを含有する.										
効能・効果	・若はげ(壮年性脱毛症), 円形脱毛症, びまん性脱毛症, 粧糠性脱毛症 ・発毛促進, 育毛, 脱毛(抜毛)の予防, 薄毛 ・病後・産後の脱毛 ・ふけ, かゆみ										
用法・用量	1日2~3回, 適量を頭髪地肌にすりこみ, 軽くマッサージする. <用法・用量に関連する注意> (1)用法・用量を厳守すること. (2)小児に使用させる場合には, 保護者の指導監督のもとに使用させること. (3)目に入らないように注意すること. 万一目に入った場合には, すぐに水またはぬるま湯で洗うこと. なお, 症状が重い場合には, 眼科医の診療を受けること. (4)液のついた手で, 目など粘膜にふれると刺激があるので手についた液は, よく洗い落とすこと. (5)頭皮にのみ使用すること.										
使用上の注意	してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり, 副作用が起こりやすくなる) 次の部位には使用しないこと (1)きず, 湿疹あるいは炎症(発赤)等のある頭皮. (2)頭皮以外. 相談すること 1. 次の人は使用前に医師または薬剤師に相談すること (1)本人または家族がアレルギー体質の人. (2)薬や化粧品等によりアレルギー症状を起こしたことがある人. 2. 次の場合は, 直ちに使用を中止し, この説明文書を持って医師または薬剤師に相談すること 使用後, 次の症状があらわれた場合(使用を中止し, 水またはぬるま湯で洗い流すこと) <table border="1" data-bbox="464 1462 1166 1619"> <thead> <tr> <th>関係部位</th> <th>症 状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭皮</td> <td>発疹・発赤, かゆみ, はれ</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>全身性の発汗, それに伴う寒気, ふるえ, 吐き気</td> </tr> </tbody> </table> 3. 次の症状があらわれることがあるので, このような症状の継続または増強が見られた場合には, 使用を中止し, 水またはぬるま湯で洗い流して, 医師または薬剤師に相談すること <table border="1" data-bbox="464 1727 1166 1827"> <thead> <tr> <th>関係部位</th> <th>症 状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭皮</td> <td>刺激痛, 局所発汗, 熱感</td> </tr> </tbody> </table>	関係部位	症 状	頭皮	発疹・発赤, かゆみ, はれ	その他	全身性の発汗, それに伴う寒気, ふるえ, 吐き気	関係部位	症 状	頭皮	刺激痛, 局所発汗, 熱感
関係部位	症 状										
頭皮	発疹・発赤, かゆみ, はれ										
その他	全身性の発汗, それに伴う寒気, ふるえ, 吐き気										
関係部位	症 状										
頭皮	刺激痛, 局所発汗, 熱感										

表イ-36 一般用医薬品毛髪用剤一覧〔NFカロヤンアポジカΣ〕（つづき）

<p>使用上の注意</p>	<p><u>保管及び取扱い上の注意</u> (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に密栓して保管すること。 (2) 小児の手の届かない所に保管すること。 (3) 他の容器に入れ替えないこと。（誤用の原因になったり品質が変わる。） (4) 火気に近づけないこと。 (5) アルコール等に溶けるおそれのあるもの（メガネわく、化学繊維等）には、付着しないようにすること。 (6) 染毛料をご使用の方は完全に染毛を終え、十分に水で洗ったのち本剤を使用すること。（すすぎが不完全な場合、まれに衣服を汚すことがある。） (7) 本剤の使用期限は容器および外装に記載してあるので、使用期限内に使用すること。</p>
<p>添付文書作成</p>	<p>平成18年4月</p>

表イ-37 一般用医薬品毛髪用剤一覧【NFカロヤンガッシュ】

販売名	NFカロヤンガッシュ										
会社名	第一三共ヘルスケア株式会社										
区分	一般用医薬品										
剤型・含量	ローション剤 100 mL中 塩化カルプロニウム水和物 …………… 2.18 g (塩化カルプロニウムとして) (2g相当) カシュウチンキ …………… 3 mL (カシュウとして) (1g相当) チクセツニンジンチンキ …………… 3 mL (チクセツニンジンとして) (1g相当) パントテニールエチルエーテル …………… 1 g l-メントール …………… 0.3 g ヒノキチオール …………… 0.05 g 添加物：d1-ピロリドンカルボン酸Na, グリセリン, エデト酸Na, エタノール, pH調節剤, 黄色5号										
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ 壮年性脱毛症, 円形脱毛症, びまん性脱毛症, 秕糠性脱毛症 ・ 発毛促進, 育毛, 脱毛(抜毛)の予防, 薄毛 ・ ふけ, かゆみ ・ 病後・産後の脱毛 										
用法・用量	次の量を頭髪地肌にすりこみ, 軽くマッサージする. <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>1回量</th> <th>1日使用回数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成人 (15才以上)</td> <td>2mL なお, 患部の状態に応じて2mLで 多い場合は, 適宜減量して下さい.</td> <td>2回(朝夕)</td> </tr> <tr> <td>15才未満</td> <td colspan="2">使用しないで下さい</td> </tr> </tbody> </table> <p><用法・用量に関連する注意> (1)用法・用量を厳守し, 過量に使用しないで下さい。(定められた用法・用量の範囲より多量に使用したり, あるいは頻繁に使用した場合には, 副作用を発現する可能性が高まるので注意して下さい) (2)洗髪直後や湯上がり直後に使用する場合は, 発汗等の副作用があらわれる傾向があるのでほてりをさましてから使用して下さい. (3)一般に高齢者では生理機能が低下していることがあるので減量する等注意して使用して下さい. (4)目に入らないように注意して下さい. 万一, 目に入った場合には, すぐに水又はぬるま湯で洗って下さい. なお, 症状が重い場合には, 眼科医の診療を受けて下さい. (4)薬液のついた手で目等粘膜にふれると刺激があるので, 手についた薬液はよく洗い落として下さい. (5)頭皮にのみ使用して下さい.</p>		年齢	1回量	1日使用回数	成人 (15才以上)	2mL なお, 患部の状態に応じて2mLで 多い場合は, 適宜減量して下さい.	2回(朝夕)	15才未満	使用しないで下さい	
年齢	1回量	1日使用回数									
成人 (15才以上)	2mL なお, 患部の状態に応じて2mLで 多い場合は, 適宜減量して下さい.	2回(朝夕)									
15才未満	使用しないで下さい										

表イ-37 一般用医薬品毛髪用剤一覧〔NFカロヤンガッシュ〕（つづき）

<p>使用上の注意</p>	<p>してはいけないこと （守らないと現在の症状が悪化したり，副作用が起こりやすくなります） 次の部位には使用しないで下さい (1) きず，湿疹あるいは炎症（発赤）等のある頭皮。 (2) 頭皮以外。</p> <p>相談すること</p> <p>1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談して下さい (1) 本人または家族がアレルギー体質の人。 (2) 薬や化粧品等によりアレルギー症状を起こしたことがある人。 (3) 高齢者。（「用法・用量に関連する注意」の項参照） 2. 次の場合は，直ちに使用を中止し，この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談して下さい 使用後，次の症状があらわれた場合（使用を中止し，水又はぬるま湯で洗い流して下さい）</p> <table border="1" data-bbox="459 667 1273 819"> <thead> <tr> <th>関係部位</th> <th>症 状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭皮</td> <td>発疹・発赤，かゆみ，はれ</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>全身性の発汗，それに伴う寒気，顔のほてり，ふるえ，吐き気</td> </tr> </tbody> </table> <p>3. 次の症状があらわれることがあるので，このような症状の継続又は増強が見られた場合には，使用を中止し，水またはぬるま湯で洗い流して，医師又は薬剤師に相談して下さい</p> <table border="1" data-bbox="469 976 1171 1077"> <thead> <tr> <th>関係部位</th> <th>症 状</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>頭皮</td> <td>刺激痛，局所発汗，熱感</td> </tr> </tbody> </table> <p>保管及び取扱い上の注意 (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に密栓して保管して下さい。 (2) 小児の手の届かない所に保管して下さい。 (3) 他の容器に入れ替えないで下さい。（誤用の原因になったり品質が変わります） (4) 火気に近づけないこと。 (5) アルコール等に溶けるおそれのあるもの（メガネわく，化学繊維，家具等）には，付着しないようにして下さい。 (6) 染毛料等を使用している場合は，本剤の使用により，衣類や枕カバー等への色移りが起こりやすくなるがあるので注意して下さい。 (7) 使用期限を過ぎた製品は使用しないで下さい。</p>	関係部位	症 状	頭皮	発疹・発赤，かゆみ，はれ	その他	全身性の発汗，それに伴う寒気，顔のほてり，ふるえ，吐き気	関係部位	症 状	頭皮	刺激痛，局所発汗，熱感
	関係部位	症 状									
頭皮	発疹・発赤，かゆみ，はれ										
その他	全身性の発汗，それに伴う寒気，顔のほてり，ふるえ，吐き気										
関係部位	症 状										
頭皮	刺激痛，局所発汗，熱感										
<p>添付文書作成</p>	<p>平成18年4月</p>										

参考文献

- 1) 小友進, 日薬理誌, 119, 167-174 (2002).
- 2) 荒瀬誠治, “皮膚科診療プラクティス”, 文光堂, 東京, 1999, 61-69.
- 3) 大正製薬社内資料
- 4) 大正製薬社内資料
- 5) Friedman, E. S. et al, J. Am. Acad. Dermatol., 46, 309-312 (2002).
- 6) Motoyoshi, K. et al, Cosmet. Toiletries, 99, 83-91 (1984).
- 7) 早川律子, 皮膚, 26, 1119-1127 (1984).
- 8) アップジョン社 技術報告書, TR No. 7215-92-022.
- 9) 大正製薬試験報告書 : No. 17152