

リ. 効能・効果, 用法・用量, 使用上の注意(案)及びその設定根拠

1. 効能・効果及びその設定根拠.....	241
(1) 効能・効果.....	241
(2) 設定根拠.....	241
2. 用法・用量及びその設定根拠.....	253
(1) 用法・用量.....	253
(2) 設定根拠.....	253
3. 使用上の注意(案)及びその設定根拠.....	255

リ. 効能・効果, 用法・用量, 使用上の注意(案)及びその設定根拠

1. 効能・効果及びその設定根拠

(1) 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.

(2) 設定根拠

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.

リアップ申請時の男性の壮年性脱毛症に対する臨床試験では, 医師の評価で有用性を評価しており毛髪数計測は実施しなかったが, 本品の臨床試験では「リアップレディ」と同様に壮年性脱毛症に対する効果を確認する上で客観的な評価方法である毛髪数計測を実施した.

1) 発毛及び育毛に対する効果

FAS (有効性) を対象とした非軟毛数の変化を表リー 1 に示した.

主評価時期である 16 週後において, 非軟毛数の開始時からの差は, 本品群 26.4 本, リアップ群 21.2 本であり, 両群間に有意差が認められた ($P=0.020$).

また, 他の各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.

なお, この他, 毛髪数の副変数である総毛髪数, 硬毛数の変化においても両群間に有意差が認められた (表リー 2~7).

リアップ申請時の臨床試験では, 医師の評価で有用性を判断し, 毛髪数の測定は行っていなかったが, 本品の臨床試験では毛髪数の測定を実施したことにより, 毛髪数の増加について効果を捉えることが可能であった.

硬毛数の変化については, 主評価時期である 16 週後において, 硬毛数の開始時からの差は, 本品群 16.1 本, リアップ群 12.2 本であり, 両群間に有意差が認められた ($P=0.026$). また, 他の各評価時期における群間比較では, 8 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.

脱毛部位全体の他覚的な評価として設定した副変数である医師の評価では, 主評価時期である 16 週後の「軽度改善」以上率 (主評価指標) は, 本品群 81.1%, リアップ群 77.4% であり, 両群間に有意差は認められなかったが, より顕著な効果を示す「中等度改善」以上率 (副評価指標) においては, 本品群 30.8%, リアップ群 17.1% であり, 両群間に有意差が認められた ($P=0.007$). また, 他の評価時期においても, 「軽度改善」以上率は両群間に有意差は認められなかったが, 「中等度改善」以上率は, 12 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、非軟毛数等の毛髪数の結果と一致する結果であった。

更に副次変数である被験者の印象（発毛に対する効果）では、主評価指標「少し良くなった」以上率は、主評価時期である16週後において、本品群67.1%、リアップ群61.6%であり、両群間に有意差は認められなかったが（ $P=0.330$ ）、8週後、20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。

副評価指標である「良くなった」以上率についても、主評価時期である16週後において、本品群23.8%、リアップ群15.8%であり、両群間に有意差は認められなかったが（ $P=0.087$ ）、4週後、20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。

以上、毛髪数の変化（非軟毛数、軟毛数、総毛髪数、硬毛数及び非硬毛数）、医師の評価、被験者の印象（発毛に対する効果）の成績より、本品は男性の壮年性脱毛症に対し、リアップに比べても有意に有効であることが確認されたことから、本品の使用により、発毛及び育毛に対する効果が得られるものと推察できた。

表リ-1 非軟毛数の変化 [FAS(有効性)] [資ト-1, 改変]

群	治験開始時 評価時期 差	例数	平均値	標準 偏差	標準 誤差	中央値	最小値	最大値	群内の差の検定及び 推定(95%信頼区間) 検定: 1標本t検定	群間の差の検定及び 推定(95%信頼区間) 検定: 2標本t検定
本品群	治験開始時	146	129.8	40.4	3.3	129.0	37	214	T=0.771 P=0.442 0.8(-1.2~2.8)	T=-1.197 P=0.232 -1.7(-4.4~1.1)
	4週後	146	130.6	38.3	3.2	132.5	40	215		
	差	146	0.8	12.1	1.0	0.0	-29	39		
リアップ群	治験開始時	146	131.2	40.2	3.3	131.0	41	274	T=2.563 P=0.011 2.4(0.6~4.3)	
	4週後	146	133.6	39.9	3.3	134.0	38	274		
	差	146	2.4	11.4	0.9	3.0	-25	38		
本品群	治験開始時	145	129.8	40.7	3.4	129	37	214	T=11.352 P<0.001 15.3(12.6~18.0)	T=1.460 P=0.145 2.6(-0.9~6.2)
	8週後	145	145.1	42.5	3.5	148	43	238		
	差	145	15.3	16.2	1.3	13	-23	60		
リアップ群	治験開始時	145	131.5	40.1	3.3	132	41	274	T=10.632 P<0.001 12.7(10.3~15.0)	
	8週後	145	144.2	40.9	3.4	143	38	292		
	差	145	12.7	14.4	1.2	11	-19	55		
本品群	治験開始時	144	129.7	41.0	3.4	129.5	37	214	T=14.398 P<0.001 23.9(20.7~27.2)	T=2.567 P=0.011 5.3(1.2~9.4)
	12週後	144	153.7	43.2	3.6	154.0	41	247		
	差	144	23.9	20.0	1.7	21.0	-20	95		
リアップ群	治験開始時	145	131.3	40.2	3.3	130	41	274	T=15.097 P<0.001 18.6(16.2~21.1)	
	12週後	145	149.9	42.3	3.5	150	39	312		
	差	145	18.6	14.9	1.2	17	-19	60		
本品群	治験開始時	142	130.3	41.2	3.5	131.0	37	214	T=15.759 P<0.001 26.4(23.1~29.8)	T=2.335 P=0.020 5.2(0.8~9.6)
	16週後	142	156.7	41.7	3.5	157.5	44	237		
	差	142	26.4	20.0	1.7	24.5	-9	99		
リアップ群	治験開始時	144	131.6	40.1	3.3	131.0	41	274	T=14.278 P<0.001 21.2(18.3~24.1)	
	16週後	144	152.8	43.0	3.6	149.5	47	311		
	差	144	21.2	17.8	1.5	18.0	-30	74		
本品群	治験開始時	141	129.4	41.0	3.5	129	37	214	T=16.003 P<0.001 26.7(23.4~30.0)	T=3.432 P<0.001 7.4(3.2~11.7)
	20週後	141	156.1	40.8	3.4	157	54	243		
	差	141	26.7	19.8	1.7	25	-8	108		
リアップ群	治験開始時	144	131.3	40.3	3.4	131.0	41	274	T=13.907 P<0.001 19.3(16.5~22.0)	
	20週後	144	150.6	42.9	3.6	147.5	41	305		
	差	144	19.3	16.6	1.4	18.0	-30	67		
本品群	治験開始時	138	129.4	41.3	3.5	129.0	37	214	T=14.589 P<0.001 25.6(22.1~29.1)	T=2.926 P=0.004 6.7(2.2~11.3)
	24週後	138	155.0	41.8	3.6	157.0	46	243		
	差	138	25.6	20.6	1.8	21.0	-16	97		
リアップ群	治験開始時	141	130.8	40.3	3.4	130	41	274	T=12.634 P<0.001 18.9(15.9~21.8)	
	24週後	141	149.7	42.6	3.6	147	46	322		
	差	141	18.9	17.7	1.5	17	-31	71		
本品群	治験開始時	148	129.6	40.7	3.3	129.0	37	214	T=15.037 P<0.001 25.7(22.3~29.1)	T=2.981 P=0.003 6.7(2.3~11.2)
	評価終了時	148	155.3	42.1	3.5	157.0	46	243		
	差	148	25.7	20.8	1.7	21.0	-16	97		
リアップ群	治験開始時	147	131.0	40.1	3.3	130	41	274	T=12.893 P<0.001 19.0(16.1~21.9)	
	評価終了時	147	150.0	42.5	3.5	148	46	322		
	差	147	19.0	17.8	1.5	17	-31	71		

[単位: 本/cm²]

表リ-2 軟毛数の変化 [FAS(有効性)] [資ト-1, 改変]

群	治験開始時 評価時期 差	例数	平均値	標準 偏差	標準 誤差	中央値	最小値	最大値	群内の差の検定及び 推定(95%信頼区間) 検定: 1標本t検定	群間の差の検定及び 推定(95%信頼区間) 検定: 2標本t検定
本品群	治験開始時	146	97.3	39.4	3.3	88.0	38	239	T=0.941 P=0.348 1.0(-1.1~3.2)	T=1.311 P=0.191 2.0(-1.0~5.0)
	4週後	146	98.3	35.4	2.9	90.0	36	227		
	差	146	1.0	13.1	1.1	1.5	-39	29		
リアップ群	治験開始時	146	97.3	40.6	3.4	89.5	39	303	T=-0.913 P=0.363 -1.0(-3.1~1.1)	
	4週後	146	96.3	39.5	3.3	88.5	32	278		
	差	146	-1.0	12.8	1.1	-1.0	-42	31		
本品群	治験開始時	145	97.7	39.8	3.3	88	38	239	T=2.719 P=0.007 3.3(0.9~5.7)	T=0.573 P=0.567 1.0(-2.3~4.3)
	8週後	145	101.0	38.8	3.2	94	39	243		
	差	145	3.3	14.6	1.2	3	-37	36		
リアップ群	治験開始時	145	96.7	40.1	3.3	89	39	303	T=2.040 P=0.043 2.3(0.1~4.6)	
	8週後	145	99.1	39.7	3.3	93	46	293		
	差	145	2.3	13.8	1.1	2	-29	51		
本品群	治験開始時	144	97.5	39.7	3.3	88.0	38	239	T=-0.800 P=0.425 -1.1(-3.9~1.6)	T=0.339 P=0.735 0.6(-2.9~4.2)
	12週後	144	96.4	41.4	3.5	86.5	35	259		
	差	144	-1.1	16.8	1.4	0.0	-70	46		
リアップ群	治験開始時	145	96.8	40.1	3.3	89	39	303	T=-1.510 P=0.133 -1.7(-4.0~0.5)	
	12週後	145	95.0	39.5	3.3	87	41	320		
	差	145	-1.7	13.8	1.1	-1	-40	33		
本品群	治験開始時	142	97.6	39.9	3.4	88.0	38	239	T=-3.555 P<0.001 -4.7(-7.3~-2.1)	T=-0.370 P=0.712 -0.7(-4.2~2.9)
	16週後	142	93.0	38.4	3.2	85.5	30	241		
	差	142	-4.7	15.7	1.3	-4.0	-68	34		
リアップ群	治験開始時	144	96.6	40.2	3.4	89.0	39	303	T=-3.243 P=0.001 -4.0(-6.5~-1.6)	
	16週後	144	92.6	40.0	3.3	86.0	43	327		
	差	144	-4.0	14.9	1.2	-4.0	-59	34		
本品群	治験開始時	141	97.9	39.9	3.4	88	38	239	T=-4.154 P<0.001 -5.7(-8.5~-3.0)	T=-0.940 P=0.348 -1.7(-5.3~1.9)
	20週後	141	92.1	38.0	3.2	83	34	223		
	差	141	-5.7	16.4	1.4	-6	-79	27		
リアップ群	治験開始時	144	96.8	40.2	3.4	89.0	39	303	T=-3.308 P=0.001 -4.0(-6.4~-1.6)	
	20週後	144	92.8	41.7	3.5	86.0	34	319		
	差	144	-4.0	14.5	1.2	-4.0	-49	39		
本品群	治験開始時	138	97.8	40.4	3.4	85.5	38	239	T=-3.072 P=0.003 -4.2(-6.9~-1.5)	T=-0.533 P=0.594 -0.9(-4.4~2.5)
	24週後	138	93.6	38.2	3.3	84.5	34	247		
	差	138	-4.2	16.0	1.4	-3.5	-57	30		
リアップ群	治験開始時	141	97.3	40.2	3.4	90	39	303	T=-2.892 P=0.004 -3.2(-5.5~-1.0)	
	24週後	141	94.1	41.0	3.5	85	34	309		
	差	141	-3.2	13.3	1.1	-3	-46	29		
本品群	治験開始時	148	97.9	39.6	3.3	88.0	38	239	T=-3.449 P<0.001 -4.6(-7.3~-2.0)	T=-0.629 P=0.530 -1.1(-4.5~2.3)
	評価終了時	148	93.2	38.1	3.1	84.5	34	247		
	差	148	-4.6	16.3	1.3	-4.0	-57	30		
リアップ群	治験開始時	147	97.2	40.4	3.3	89	39	303	T=-3.219 P=0.002 -3.5(-5.7~-1.4)	
	評価終了時	147	93.7	41.4	3.4	85	34	309		
	差	147	-3.5	13.3	1.1	-3	-46	29		

[単位: 本/cm²]

表りー3 総毛髮数の変化 [FAS(有効性)] [資トー1, 改変]

群	治験開始時 評価時期 差	例数	平均値	標準 偏差	標準 誤差	中央値	最小値	最大値	群内の差の検定及び 推定(95%信頼区間) 検定: 1標本t検定	群間の差の検定及び 推定(95%信頼区間) 検定: 2標本t検定
本品群	治験開始時	146	226.7	39.6	3.3	224.0	123	341	T=1.283 P=0.202 1.4(-0.8~3.6)	T=0.392 P=0.695 0.6(-2.3~3.5)
	4週後	146	228.1	40.9	3.4	224.0	114	340		
	差	146	1.4	13.2	1.1	0.0	-31	44		
リアップ群	治験開始時	146	228.4	37.3	3.1	230.0	140	349	T=0.821 P=0.413 0.8(-1.2~2.8)	
	4週後	146	229.2	37.1	3.1	229.0	147	334		
	差	146	0.8	12.1	1.0	1.5	-39	34		
本品群	治験開始時	145	227.2	39.9	3.3	224	123	341	T=14.290 P<0.001 19.0(16.4~21.7)	T=2.721 P=0.007 4.7(1.3~8.2)
	8週後	145	246.2	43.1	3.6	246	143	372		
	差	145	19.0	16.1	1.3	17	-28	80		
リアップ群	治験開始時	145	228.2	37.3	3.1	230	140	349	T=12.721 P<0.001 14.3(12.1~16.5)	
	8週後	145	242.5	38.5	3.2	245	152	359		
	差	145	14.3	13.5	1.1	13	-21	66		
本品群	治験開始時	144	226.8	40.0	3.3	224.0	123	341	T=17.187 P<0.001 23.7(20.9~26.4)	T=3.543 P<0.001 6.5(2.9~10.1)
	12週後	144	250.5	42.5	3.5	248.5	146	383		
	差	144	23.7	16.5	1.4	23.0	-22	78		
リアップ群	治験開始時	145	227.9	37.5	3.1	230	140	349	T=14.252 P<0.001 17.2(14.8~19.6)	
	12週後	145	245.1	39.0	3.2	247	153	361		
	差	145	17.2	14.5	1.2	15	-16	69		
本品群	治験開始時	142	227.4	40.0	3.4	224.0	123	341	T=15.912 P<0.001 22.3(19.5~25.1)	T=2.641 P=0.009 5.1(1.3~8.8)
	16週後	142	249.7	41.6	3.5	248.0	149	383		
	差	142	22.3	16.7	1.4	20.0	-7	94		
リアップ群	治験開始時	144	228.1	37.5	3.1	230.0	140	349	T=13.164 P<0.001 17.2(14.6~19.8)	
	16週後	144	245.3	40.6	3.4	247.0	152	368		
	差	144	17.2	15.7	1.3	15.0	-27	68		
本品群	治験開始時	141	226.8	40.2	3.4	224	123	341	T=15.529 P<0.001 21.4(18.7~24.1)	T=3.079 P=0.002 6.1(2.2~10.0)
	20週後	141	248.2	42.1	3.5	248	135	380		
	差	141	21.4	16.4	1.4	20	-11	95		
リアップ群	治験開始時	144	228.0	37.6	3.1	230.0	140	349	T=10.779 P<0.001 15.3(12.5~18.1)	
	20週後	144	243.3	39.9	3.3	247.0	147	358		
	差	144	15.3	17.0	1.4	14.0	-25	79		
本品群	治験開始時	138	226.7	40.5	3.4	224.0	123	341	T=14.599 P<0.001 21.8(18.9~24.8)	T=3.070 P=0.002 6.4(2.3~10.5)
	24週後	138	248.5	42.5	3.6	245.5	142	376		
	差	138	21.8	17.6	1.5	20.0	-17	90		
リアップ群	治験開始時	141	228.0	38.0	3.2	230	140	349	T=10.630 P<0.001 15.4(12.6~18.3)	
	24週後	141	243.5	41.7	3.5	248	149	373		
	差	141	15.4	17.2	1.5	15	-31	75		
本品群	治験開始時	148	227.1	39.5	3.3	224.0	123	341	T=14.909 P<0.001 21.6(18.7~24.4)	T=3.067 P=0.002 6.2(2.2~10.2)
	評価終了時	148	248.7	42.0	3.5	245.5	142	376		
	差	148	21.6	17.6	1.4	20.0	-17	90		
リアップ群	治験開始時	147	228.1	37.4	3.1	230	140	349	T=10.932 P<0.001 15.4(12.6~18.2)	
	評価終了時	147	243.5	40.9	3.4	245	149	373		
	差	147	15.4	17.1	1.4	15	-31	75		

[単位: 本/cm²]

表リ-4 硬毛数の変化 [FAS(有効性)] [資ト-1, 改変]

群	治験開始時 評価時期 差	例数	平均値	標準 偏差	標準 誤差	中央値	最小値	最大値	群内の差の検定及び 推定(95%信頼区間) 検定: 1標本t検定	群間の差の検定及び 推定(95%信頼区間) 検定: 2標本t検定
本品群	治験開始時	146	55.5	31.8	2.6	53.5	5	152	T=1.911 P=0.058 1.2(0.0~2.5)	T=-0.578 P=0.564 -0.5(-2.4~1.3)
	4週後	146	56.8	30.5	2.5	54.0	7	154		
	差	146	1.2	7.8	0.6	1.0	-28	22		
リアップ群	治験開始時	146	55.0	30.4	2.5	54.0	2	150	T=2.669 P=0.008 1.8(0.5~3.1)	
	4週後	146	56.7	30.5	2.5	53.5	3	144		
	差	146	1.8	8.0	0.7	1.0	-19	28		
本品群	治験開始時	145	55.9	31.9	2.6	54	3	152	T=8.839 P<0.001 9.0(7.0~11.0)	T=2.077 P=0.039 2.7(0.1~5.3)
	8週後	145	64.8	34.7	2.9	58	4	162		
	差	145	9.0	12.2	1.0	5	-16	65		
リアップ群	治験開始時	145	54.9	30.5	2.5	53	2	150	T=7.418 P<0.001 6.2(4.6~7.9)	
	8週後	145	61.2	32.3	2.7	60	4	159		
	差	145	6.2	10.1	0.8	5	-17	45		
本品群	治験開始時	144	54.9	31.0	2.6	53.5	3	145	T=11.563 P<0.001 14.5(12.0~17.0)	T=2.521 P=0.012 4.1(0.9~7.2)
	12週後	144	69.4	35.2	2.9	67.0	3	174		
	差	144	14.5	15.1	1.3	11.0	-8	89		
リアップ群	治験開始時	145	54.8	30.4	2.5	53	2	150	T=10.394 P<0.001 10.5(8.5~12.5)	
	12週後	145	65.3	33.6	2.8	63	3	170		
	差	145	10.5	12.1	1.0	9	-21	50		
本品群	治験開始時	142	55.4	31.7	2.7	53.5	3	152	T=11.452 P<0.001 16.1(13.3~18.8)	T=2.240 P=0.026 3.9(0.5~7.3)
	16週後	142	71.5	36.7	3.1	65.5	7	165		
	差	142	16.1	16.7	1.4	13.5	-11	95		
リアップ群	治験開始時	144	55.0	30.4	2.5	54.0	2	150	T=12.112 P<0.001 12.2(10.2~14.2)	
	16週後	144	67.2	34.4	2.9	64.0	3	172		
	差	144	12.2	12.1	1.0	11.5	-13	71		
本品群	治験開始時	141	55.0	32.0	2.7	52	3	152	T=11.798 P<0.001 14.5(12.0~16.9)	T=2.187 P=0.030 3.5(0.4~6.7)
	20週後	141	69.5	36.0	3.0	66	5	173		
	差	141	14.5	14.6	1.2	11	-11	90		
リアップ群	治験開始時	144	54.8	30.5	2.5	53.0	2	150	T=10.398 P<0.001 10.9(8.9~13.0)	
	20週後	144	65.7	34.9	2.9	60.5	4	163		
	差	144	10.9	12.6	1.1	8.0	-19	61		
本品群	治験開始時	138	55.1	32.1	2.7	52.5	3	152	T=11.280 P<0.001 15.0(12.4~17.6)	T=2.702 P=0.007 4.4(1.2~7.6)
	24週後	138	70.1	37.2	3.2	65.0	4	182		
	差	138	15.0	15.6	1.3	11.5	-11	93		
リアップ群	治験開始時	141	54.8	29.8	2.5	53	2	150	T=11.095 P<0.001 10.6(8.7~12.5)	
	24週後	141	65.4	33.5	2.8	62	3	163		
	差	141	10.6	11.3	1.0	8	-17	51		
本品群	治験開始時	148	55.3	32.0	2.6	53.5	3	152	T=10.987 P<0.001 15.7(12.8~18.5)	T=2.980 P=0.003 5.1(1.7~8.4)
	評価終了時	148	71.0	37.8	3.1	66.0	4	182		
	差	148	15.7	17.3	1.4	11.0	-11	95		
リアップ群	治験開始時	147	54.8	30.3	2.5	53	2	150	T=11.459 P<0.001 10.6(8.8~12.4)	
	評価終了時	147	65.4	34.2	2.8	62	3	163		
	差	147	10.6	11.2	0.9	9	-17	51		

[単位: 本/cm²]

表リ-5 非硬毛数の変化 [FAS(有効性)] [資ト-1, 改変]

群	治験開始時 評価時期 差	例数	平均値	標準 偏差	標準 誤差	中央値	最小値	最大値	群内の差の検定及び 推定(95%信頼区間) 検定: 1標本t検定	群間の差の検定及び 推定(95%信頼区間) 検定: 2標本t検定
本品群	治験開始時	146	169.2	45.7	3.8	166.5	72	290	T=-0.257 P=0.798 -0.3(-2.6~2.0)	T=1.125 P=0.262 1.8(-1.3~4.9)
	4週後	146	168.9	46.0	3.8	165.0	60	316		
	差	146	-0.3	13.9	1.1	-1.0	-39	39		
リアップ群	治験開始時	146	172.0	45.8	3.8	167.5	77	336	T=-1.884 P=0.062 -2.1(-4.3~0.1)	
	4週後	146	169.9	45.5	3.8	167.5	64	305		
	差	146	-2.1	13.4	1.1	-0.5	-38	45		
本品群	治験開始時	145	169.3	46.0	3.8	166	72	290	T=6.404 P<0.001 9.1(6.3~11.8)	T=1.196 P=0.232 2.3(-1.5~6.0)
	8週後	145	178.3	48.7	4.0	173	75	349		
	差	145	9.1	17.0	1.4	9	-46	59		
リアップ群	治験開始時	145	171.8	45.4	3.8	167	77	336	T=5.456 P<0.001 6.8(4.3~9.3)	
	8週後	145	178.6	45.8	3.8	173	73	311		
	差	145	6.8	15.0	1.2	5	-27	48		
本品群	治験開始時	144	170.1	45.4	3.8	167.0	72	290	T=4.560 P<0.001 7.2(4.1~10.3)	T=0.976 P=0.330 2.0(-2.0~6.0)
	12週後	144	177.3	49.5	4.1	171.0	74	355		
	差	144	7.2	18.9	1.6	8.0	-55	65		
リアップ群	治験開始時	145	171.7	45.5	3.8	167	77	336	T=3.936 P<0.001 5.2(2.6~7.8)	
	12週後	145	176.9	46.4	3.9	173	74	343		
	差	145	5.2	15.8	1.3	5	-28	53		
本品群	治験開始時	142	170.2	45.7	3.8	167.0	72	290	T=2.910 P=0.004 4.9(1.6~8.2)	T=0.872 P=0.384 1.9(-2.4~6.1)
	16週後	142	175.1	50.0	4.2	168.0	84	355		
	差	142	4.9	20.1	1.7	6.0	-88	67		
リアップ群	治験開始時	144	171.8	45.7	3.8	167.5	77	336	T=2.260 P=0.025 3.0(0.4~5.7)	
	16週後	144	174.8	48.0	4.0	171.5	74	351		
	差	144	3.0	16.1	1.3	3.0	-43	40		
本品群	治験開始時	141	170.0	45.9	3.9	167	72	290	T=4.053 P<0.001 6.1(3.1~9.1)	T=1.777 P=0.077 3.7(-0.4~7.8)
	20週後	141	176.1	51.4	4.3	173	73	364		
	差	141	6.1	17.9	1.5	6	-50	74		
リアップ群	治験開始時	144	171.8	45.7	3.8	167.5	77	336	T=1.683 P=0.095 2.4(-0.4~5.2)	
	20週後	144	174.2	48.5	4.0	170.5	58	339		
	差	144	2.4	17.2	1.4	4.0	-39	46		
本品群	治験開始時	138	169.8	45.8	3.9	166.5	72	290	T=3.134 P=0.002 5.1(1.9~8.3)	T=0.683 P=0.495 1.5(-2.8~5.7)
	24週後	138	174.9	50.0	4.3	171.0	81	345		
	差	138	5.1	19.2	1.6	6.5	-79	55		
リアップ群	治験開始時	141	171.9	45.2	3.8	167	86	336	T=2.620 P=0.010 3.7(0.9~6.4)	
	24週後	141	175.6	48.9	4.1	169	70	337		
	差	141	3.7	16.6	1.4	2	-35	48		
本品群	治験開始時	148	169.7	45.6	3.8	167.0	72	290	T=2.495 P=0.014 4.3(0.9~7.7)	T=0.315 P=0.753 0.7(-3.6~5.0)
	評価終了時	148	174.0	50.7	4.2	171.0	74	345		
	差	148	4.3	20.9	1.7	6.5	-88	55		
リアップ群	治験開始時	147	172.0	45.6	3.8	167	77	336	T=2.647 P=0.009 3.6(0.9~6.3)	
	評価終了時	147	175.6	49.7	4.1	169	58	337		
	差	147	3.6	16.5	1.4	2	-35	48		

[単位: 本/cm²]

表リ-6 医師の評価 [FAS(有効性)] [資ト-1, 改変]

評価時期	群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	評価不能	合計	推定(95%信頼区間)	χ^2 検定 推定(95%信頼区間)
4週後	本品群	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (4.7)	141 (95.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	148	「軽度改善」以上 4.7(1.3~8.1)	「軽度改善」以上 P=0.548 1.4(-3.1~5.9)
		0 (0.0)			148(100.0)				「中等度改善」以上 0.0(0.0~0.0)	
	リアップ群	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.4)	144 (96.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	149	「軽度改善」以上 3.4(0.5~6.2)	「中等度改善」以上 P=- 0.0(0.0~0.0)
		0 (0.0)			149(100.0)				「中等度改善」以上 0.0(0.0~0.0)	
8週後	本品群	0 (0.0)	2 (1.4)	49 (33.1)	97 (65.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	148	「軽度改善」以上 34.5(26.8~42.1)	「軽度改善」以上 P=0.712 2.0(-8.7~12.8)
		2 (1.4)			146(98.6)				「中等度改善」以上 1.4(0.0~3.2)	
	リアップ群	0 (0.0)	1 (0.7)	47 (31.8)	100 (67.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	148	「軽度改善」以上 32.4(24.9~40.0)	「中等度改善」以上 P=0.562 0.7(-1.6~3.0)
		1 (0.7)			147(99.3)				「中等度改善」以上 0.7(0.0~2.0)	
12週後	本品群	0 (0.0)	15 (10.3)	78 (53.8)	52 (35.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	145	「軽度改善」以上 64.1(56.3~71.9)	「軽度改善」以上 P=0.726 2.0(-9.1~13.0)
		15 (10.3)			130(89.7)				「中等度改善」以上 10.3(5.4~15.3)	
	リアップ群	0 (0.0)	6 (4.1)	86 (58.1)	56 (37.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	148	「軽度改善」以上 62.2(54.3~70.0)	「中等度改善」以上 P=0.037 6.3(0.4~12.2)
		6 (4.1)			142(95.9)				「中等度改善」以上 4.1(0.9~7.2)	
16週後	本品群	2 (1.4)	42 (29.4)	72 (50.3)	27 (18.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	143	「軽度改善」以上 81.1(74.7~87.5)	「軽度改善」以上 P=0.435 3.7(-5.6~13.1)
		44 (30.8)			99(69.2)				「中等度改善」以上 30.8(23.2~38.3)	
	リアップ群	0 (0.0)	25 (17.1)	88 (60.3)	33 (22.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	146	「軽度改善」以上 77.4(70.6~84.2)	「中等度改善」以上 P=0.007 13.6(3.9~23.4)
		25 (17.1)			121(82.9)				「中等度改善」以上 17.1(11.0~23.2)	
20週後	本品群	3 (2.1)	55 (38.7)	69 (48.6)	15 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	142	「軽度改善」以上 89.4(84.4~94.5)	「軽度改善」以上 P=0.152 5.8(-2.1~13.6)
		58 (40.8)			84(59.2)				「中等度改善」以上 40.8(32.8~48.9)	
	リアップ群	2 (1.4)	38 (25.9)	83 (56.5)	24 (16.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	147	「軽度改善」以上 83.7(77.7~89.6)	「中等度改善」以上 P=0.014 13.6(2.8~24.5)
		40 (27.2)			107(72.8)				「中等度改善」以上 27.2(20.0~34.4)	
24週後	本品群	6 (4.3)	71 (50.7)	54 (38.6)	9 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	140	「軽度改善」以上 93.6(89.5~97.6)	「軽度改善」以上 P=0.393 2.7(-3.5~9.0)
		77 (55.0)			63(45.0)				「中等度改善」以上 55.0(46.8~63.2)	
	リアップ群	5 (3.5)	48 (33.8)	76 (53.5)	13 (9.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	142	「軽度改善」以上 90.8(86.1~95.6)	「中等度改善」以上 P=0.003 17.7(6.2~29.1)
		53 (37.3)			89(62.7)				「中等度改善」以上 37.3(29.4~45.3)	
評価終了時	本品群	6 (4.0)	74 (49.3)	56 (37.3)	14 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	150	「軽度改善」以上 90.7(86.0~95.3)	「軽度改善」以上 P=0.700 1.3(-5.5~8.1)
		80 (53.3)			70(46.7)				「中等度改善」以上 53.3(45.3~61.3)	
	リアップ群	5 (3.3)	49 (32.7)	80 (53.3)	16 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	150	「軽度改善」以上 89.3(84.4~94.3)	「中等度改善」以上 P=0.003 17.3(6.3~28.4)
		54 (36.0)			96(64.0)				「中等度改善」以上 36.0(28.3~43.7)	

(): %

表リー7 被験者の印象（発毛に対する効果）[FAS(有効性)] [資トー1, 改変]

評価時期	群	非常に 良くな った	良くな った	少し 良くな った	変わら なかつ た	悪くな った	評価 不能	合計	推定(95%信頼区間)	χ^2 検定 推定(95%信頼区間)
4週後	本品群	0 (0.0)	4 (2.7)	30 (20.3)	114 (77.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	148	「少し良くなった」以上 23.0(16.2~29.8) 「良くなった」以上 2.7(0.1~5.3)	「少し良くなった」以上 P=0.071 8.2(-0.6~17.1)
		4(2.7)		144(97.3)		114(77.0)				
	リアップ群	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (14.8)	126 (84.6)	1 (0.7)	0 (0.0)	149	「少し良くなった」以上 14.8(9.1~20.5) 「良くなった」以上 0.0(0.0~0.0)	「良くなった」以上 P=0.043 2.7(0.1~5.3)
		0(0.0)		149(100.0)		127(85.2)				
8週後	本品群	0 (0.0)	7 (4.7)	57 (38.5)	83 (56.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	148	「少し良くなった」以上 43.2(35.3~51.2) 「良くなった」以上 4.7(1.3~8.1)	「少し良くなった」以上 P=0.022 12.8(1.9~23.7)
		7(4.7)		141(95.3)		84(56.8)				
	リアップ群	1 (0.7)	5 (3.4)	39 (26.4)	103 (69.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	148	「少し良くなった」以上 30.4(23.0~37.8) 「良くなった」以上 4.1(0.9~7.2)	「良くなった」以上 P=0.777 0.7(-4.0~5.3)
		6(4.1)		142(95.9)		103(69.6)				
12週後	本品群	0 (0.0)	20 (13.8)	61 (42.1)	64 (44.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	145	「少し良くなった」以上 55.9(47.8~63.9) 「良くなった」以上 13.8(8.2~19.4)	「少し良くなった」以上 P=0.216 7.2(-4.2~18.6)
		20(13.8)		125(86.2)		64(44.1)				
	リアップ群	1 (0.7)	13 (8.8)	58 (39.2)	76 (51.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	148	「少し良くなった」以上 48.6(40.6~56.7) 「良くなった」以上 9.5(4.7~14.2)	「良くなった」以上 P=0.247 4.3(-3.0~11.7)
		14(9.5)		134(90.5)		76(51.4)				
16週後	本品群	0 (0.0)	34 (23.8)	62 (43.4)	47 (32.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	143	「少し良くなった」以上 67.1(59.4~74.8) 「良くなった」以上 23.8(16.8~30.8)	「少し良くなった」以上 P=0.330 5.5(-5.5~16.5)
		34(23.8)		109(76.2)		47(32.9)				
	リアップ群	4 (2.7)	19 (13.0)	67 (45.9)	56 (38.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	146	「少し良くなった」以上 61.6(53.8~69.5) 「良くなった」以上 15.8(9.8~21.7)	「良くなった」以上 P=0.087 8.0(-1.1~17.2)
		23(15.8)		123(84.2)		56(38.4)				
20週後	本品群	3 (2.1)	46 (32.4)	64 (45.1)	29 (20.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	142	「少し良くなった」以上 79.6(72.9~86.2) 「良くなった」以上 34.5(26.7~42.3)	「少し良くなった」以上 P=0.026 11.6(1.5~21.6)
		49(34.5)		93(65.5)		29(20.4)				
	リアップ群	7 (4.8)	27 (18.4)	66 (44.9)	47 (32.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	147	「少し良くなった」以上 68.0(60.5~75.6) 「良くなった」以上 23.1(16.3~29.9)	「良くなった」以上 P=0.033 11.4(1.0~21.8)
		34(23.1)		113(76.9)		47(32.0)				
24週後	本品群	7 (5.0)	55 (39.3)	61 (43.6)	17 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	140	「少し良くなった」以上 87.9(82.4~93.3) 「良くなった」以上 44.3(36.1~52.5)	「少し良くなった」以上 P=0.002 14.6(5.5~23.7)
		62(44.3)		78(55.7)		17(12.1)				
	リアップ群	10 (7.0)	29 (20.4)	65 (45.8)	38 (26.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	142	「少し良くなった」以上 73.2(66.0~80.5) 「良くなった」以上 27.5(20.1~34.8)	「良くなった」以上 P=0.003 16.8(5.8~27.8)
		39(27.5)		103(72.5)		38(26.8)				
評価終了時	本品群	7 (4.7)	57 (38.0)	66 (44.0)	20 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	150	「少し良くなった」以上 86.7(81.2~92.1) 「良くなった」以上 42.7(34.8~50.6)	「少し良くなった」以上 P=0.006 12.7(3.8~21.5)
		64(42.7)		86(57.3)		20(13.3)				
	リアップ群	10 (6.7)	31 (20.7)	70 (46.7)	39 (26.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	150	「少し良くなった」以上 74.0(67.0~81.0) 「良くなった」以上 27.3(20.2~34.5)	「良くなった」以上 P=0.005 15.3(4.7~26.0)
		41(27.3)		109(72.7)		39(26.0)				

() : %

2) 脱毛（抜け毛）の進行予防に対する効果

被験者の印象（抜け毛に対する効果）では、主評価指標である「少し良くなった」以上率は、主評価時期である16週後において、本品群72.9%、リアップ群71.6%であり、両群間に有意差は認められなかった（P=0.805）。また、他の各評価時期における群間比較でも、いずれの評価時期においても両群間に有意差は認められなかった。

副評価指標である「良くなった」以上率は、主評価時期である 16 週後において、本品群 16.7%、リアップ群 14.9%であり、両群間に有意差は認められなかった (P=0.673)。また、他の各評価時期における群間比較でも、いずれの評価時期においても両群間に有意な差は認められなかった (表リ-8)。

抜け毛に関しては、両群間に有意差を確認することは出来なかったが、申請時の男性の壮年性脱毛症に対する臨床試験において脱毛 (抜け毛) の進行予防に対する効果が確認されているリアップ群と同様に高い改善率を示していることから、本品の使用により、リアップと同等の脱毛 (抜け毛) の進行予防の効果が得られるものと推察できた。

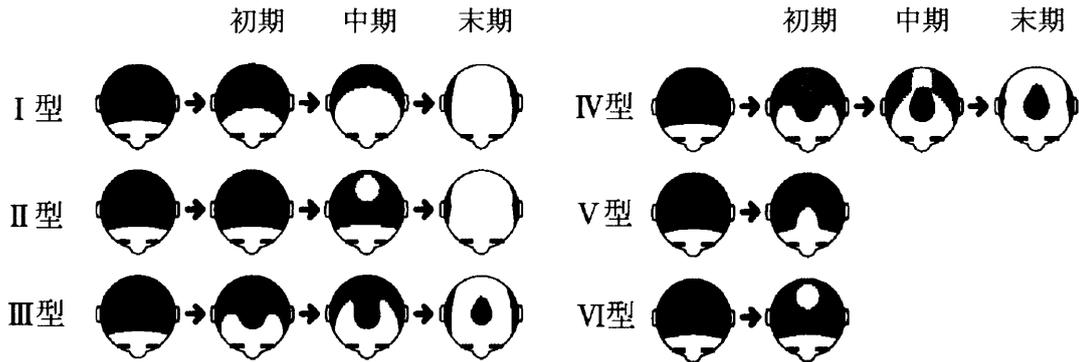
表リ-8 被験者の印象（抜け毛に対する効果）[FAS(有効性)] [資ト-1, 改変]

評価時期	群	良くなった	少し良くなった	変わらなかった	悪くなった	評価不能	合計	推定(95%信頼区間)	χ^2 検定推定(95%信頼区間)
4週後	本品群	1 (0.7)	50 (33.6)	96 (64.4)	2 (1.3)	0 (0.0)	149	「少し良くなった」以上 34.2(26.6~41.8)	「少し良くなった」以上 P=0.511 3.6(-7.0~14.2)
		1 (0.7)	148(99.3)						
	51(34.2)		98(65.8)				150	「少し良くなった」以上 30.7(23.3~38.0)	「良くなった」以上 P=0.317 -1.3(-3.9~1.3)
	3 (2.0)	43 (28.7)	104 (69.3)	0 (0.0)	0 (0.0)				
46(30.7)		104(69.3)				149	「少し良くなった」以上 51.0(43.0~59.0)	「少し良くなった」以上 P=0.354 5.4(-6.0~16.7)	
7 (4.7)	69 (46.3)	72 (48.3)	1 (0.7)	0 (0.0)					
76(51.0)		73(49.0)				149	「少し良くなった」以上 45.6(37.6~53.6)	「良くなった」以上 P=1.000 0.0(-4.8~4.8)	
7 (4.7)	61 (40.9)	80 (53.7)	1 (0.7)	0 (0.0)					
68(45.6)		81(54.4)				146	「少し良くなった」以上 60.3(52.3~68.2)	「少し良くなった」以上 P=0.887 0.8(-10.4~12.0)	
12 (8.2)	76 (52.1)	58 (39.7)	0 (0.0)	0 (0.0)					
88(60.3)		58(39.7)				148	「少し良くなった」以上 59.5(51.5~67.4)	「良くなった」以上 P=0.802 0.8(-5.4~6.9)	
11 (7.4)	77 (52.0)	60 (40.5)	0 (0.0)	0 (0.0)					
88(59.5)		60(40.5)				144	「少し良くなった」以上 72.9(65.7~80.2)	「少し良くなった」以上 P=0.805 1.3(-9.0~11.6)	
24 (16.7)	81 (56.3)	39 (27.1)	0 (0.0)	0 (0.0)					
105(72.9)		39(27.1)				148	「少し良くなった」以上 71.6(64.4~78.9)	「良くなった」以上 P=0.673 1.8(-6.6~10.2)	
22 (14.9)	84 (56.8)	42 (28.4)	0 (0.0)	0 (0.0)					
106(71.6)		42(28.4)				142	「少し良くなった」以上 79.6(72.9~86.2)	「少し良くなった」以上 P=0.426 3.9(-5.7~13.5)	
32 (22.5)	81 (57.0)	29 (20.4)	0 (0.0)	0 (0.0)					
113(79.6)		29(20.4)				148	「少し良くなった」以上 75.7(68.8~82.6)	「良くなった」以上 P=0.851 0.9(-8.6~10.5)	
32 (21.6)	80 (54.1)	36 (24.3)	0 (0.0)	0 (0.0)					
112(75.7)		36(24.3)				140	「少し良くなった」以上 81.4(75.0~87.9)	「少し良くなった」以上 P=0.190 6.4(-3.1~16.0)	
51 (36.4)	63 (45.0)	25 (17.9)	1 (0.7)	0 (0.0)					
114(81.4)		26(18.6)				144	「少し良くなった」以上 75.0(67.9~82.1)	「良くなった」以上 P=0.294 5.9(-5.1~16.8)	
44 (30.6)	64 (44.4)	36 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)					
108(75.0)		36(25.0)				150	「少し良くなった」以上 80.0(73.6~86.4)	「少し良くなった」以上 P=0.332 4.7(-4.7~14.1)	
55 (36.7)	65 (43.3)	29 (19.3)	1 (0.7)	0 (0.0)					
120(80.0)		30(20.0)				150	「少し良くなった」以上 75.3(68.4~82.2)	「良くなった」以上 P=0.272 6.0(-4.7~16.7)	
46 (30.7)	67 (44.7)	37 (24.7)	0 (0.0)	0 (0.0)					
113(75.3)		37(24.7)				150	「少し良くなった」以上 30.7(23.3~38.0)		
46 (30.7)	67 (44.7)	37 (24.7)	0 (0.0)	0 (0.0)					

() : %

3) 病型, ステージを限定した理由

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」(図リー-1) を用いているため, 本品の臨床試験においてもリアップ同様に「緒方知三郎の分類」のⅡ型・Ⅳ型の初期及びⅥ型で頭皮が透見できる患者を対象とした。



図リー-1 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)

このため, 添付文書のみならず, 生活者保護の観点から, パッケージ及び薬局薬店及び生活者向けの情報提供資料に本品の対象となる男性の壮年性脱毛症の例示として, 緒方知三郎の分類の脱毛の程度を表示した上で, 「脱毛の範囲がこれら以上の場合に効果が得られない可能性がある」旨等の記載を付記する (図リー-2)。

[パッケージの表示]

この医薬品の対象となる壮年性脱毛症
リアップ ■■■ は, 以下のようなパターンの脱毛あるいは薄毛に効果があります。

※脱毛の範囲がこれら以上の場合には効果が得られない可能性があります。

図リー-2 本品の対象となる男性の壮年性脱毛症

2. 用法・用量及びその設定根拠

(1) 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) 設定根拠

今回、リアップと同じ用法・用量(1日2回、1回1mL)で、男性の壮年性脱毛症を対象に、リアップを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、1. 効能・効果及びその設定根拠で記載したとおり、本品の有効性が検証できた。更に、本品の長期投与試験においても安全性が確認できたことから、リアップと同じ用法・用量とした。

1) 安全性について

リアップとの二重盲検比較試験における有害事象・副作用発現率を表りー9に示した。有害事象の発現率は、本品群44.0%、リアップ群42.7%であり、両群間に有意差は認められなかった(P=0.816)。また、副作用の発現率は、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(P=0.258)。

表りー9 有害事象・副作用発現率〔資トー1, 改変〕

群	明らかに 関連あり	多分 関連あり	関連無い とも	関連不明	関連なし	有害事象 なし	合計	推定(95%信頼区間)	χ^2 検定 推定(95%信頼区間)
	副作用あり(関連なし以外) 有害事象あり								
本品群	2 (1.3)	4 (2.7)	6 (4.0)	1 (0.7)	53 (35.3)	84 (56.0)	150	副作用発現率 8.7(4.2~13.2) 有害事象発現率 44.0(36.1~51.9)	副作用発現率 P=0.258 3.3(-2.4~9.1)
	13(8.7) 66(44.0)								
リアップ群	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	56 (37.3)	86 (57.3)	150	副作用発現率 5.3(1.7~8.9) 有害事象発現率 42.7(34.8~50.6)	有害事象発現率 P=0.816 1.3(-9.9~12.5)
	8(5.3) 64(42.7)								

() : %

長期投与試験における有害事象・副作用発現率を表りー10に、有害事象の種類及び発現頻度を表りー11に示した。

有害事象の発現率は70.0%であり、副作用の発現率は8.0%であった。副作用のうち自覚的随伴症状は、全て皮膚症状であり3例(6.0%)に認められたが、頭部の皮膚症状はこれまで行った臨床試験において最も多く認められた副作用である。その他の副作用は臨床検査値の異常変動の1例(2.0%)であった。なお、理学検査及び12誘導心電図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。また、発現時期についても傾向はなく、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。

表りー10 有害事象・副作用発現率〔資トー2〕

明らかに 関連あり	多分 関連あり	関連ないとも いえない	関連不明	関連なし	有害事象 なし	合計	推定(95%信頼区間)
副作用あり(関連なし以外) 有害事象あり							
1 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	31 (62.0)	15 (30.0)	50	副作用発現率 8.0(0.5~15.5) 有害事象発現率 70.0(57.3~82.7)
4(8.0) 35(70.0)							

() : %

表リ-11 有害事象の種類及び発現頻度〔資ト-2〕

発現症状	合計		明らかに関連あり		多分関連あり		関連ないとも いえない		関連不明		関連なし以外		関連なし	
	発現 件数	発現例数(%)	発現 件数	発現例数(%)	発現 件数	発現例数(%)	発現 件数	発現例数(%)	発現 件数	発現例数(%)	発現 件数	発現例数(%)	発現 件数	発現例数(%)
解析対象例数	50													
合計	78	35 (70.0)	1	1 (2.0)	1	1 (2.0)	2	2 (4.0)	0	0 (0.0)	4	4 (8.0)	74	34 (68.0)
皮膚症状	11	11 (22.0)	1	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	3	3 (6.0)	8	8 (16.0)
湿疹	4	4 (8.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)	3	3 (6.0)
毛のう炎	2	2 (4.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)	1	1 (2.0)
接触皮膚炎	1	1 (2.0)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
ジベルばら色靴擦疹	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
単純ヘルペス	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
薬疹	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
円形脱毛症	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
消化器症状	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
胃痛	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
精神・神経症状	2	2 (4.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (4.0)
頭痛	2	2 (4.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (4.0)
その他の自他覚症状	37	21 (42.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	37	21 (42.0)
感冒	18	12 (24.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	18	12 (24.0)
う歯	5	5 (10.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	5 (10.0)
麦粒腫	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
霰粒腫	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
アレルギー性鼻炎	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
鼻汁	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
扁桃炎	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
ウイルス感染症	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
脳挫傷	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
骨折	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
指節	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
捻挫	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
靭帯損傷	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
裂傷	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
筋肉の違和感	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
虫刺症	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
臨床検査値異常	27	15 (30.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)	26	15 (30.0)
GPT値上昇	6	6 (12.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	6	6 (12.0)
γ-GTP値上昇	4	4 (8.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (8.0)
リンパ球減少	3	3 (6.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (6.0)
総コレステロール値上昇	3	3 (6.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)	2	2 (4.0)
白血球数減少	2	2 (4.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (4.0)
GOT値上昇	2	2 (4.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (4.0)
好中球上昇	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
好酸球上昇	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
LDH値上昇	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
尿酸値上昇	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
尿糖値上昇	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
尿糖上昇	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)
CPK値上昇	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)

以上のとおり、男性の壮年性脱毛症を対象にしてリアップとの二重盲検比較試験と長期投与試験を実施した結果、本品の副作用発現率は8.5%であり、そのほとんどが接触皮膚炎、湿疹等の皮膚症状であった。リアップに比べ発現頻度が高いが、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く、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%〔参-1, p. 334〕を超えることはなく、血圧を含め循環器系に対しての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。

*：承認情報提供時に置き換えた

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本品の使用上の注意（案）は、リアップの使用上の注意に準拠して設定した。本品の使用上の注意（案）とリアップの使用上の注意の対比表を表リ-12に示した。

本邦において、ミノキシジル高濃度製剤は成人女性への使用実績がないことから、「してはいけないこと」の1項に、女性は国内での使用経験が無い旨を追加記載した。

本品で実施した長期投与試験の結果、医師の評価において、主評価指標である「軽度改善」以上率は、主評価時期である52週後において97.8%であったが、24週後で91.7%となり、24週後で高い効果が認められた（表リ-13）。また、抜け毛に対する効果についても、主評価指標である「少し良くなった」以上率は、主評価時期である52週後において89.1%であったが、24週後には85.4%となり、24週後で高い効果が認められた（表リ-14）。

以上の通り、本品の有効性は24週以降に大きな変化がないことから、「相談すること」の3項及び4項に、使用を中止する目安の時期として6カ月を記載した。

また、二重盲検比較試験において、本品の有効性を主評価時期である16週時で確認したことから、「その他の注意」に、有効性発現の目安の時期として4カ月を記載した。

表りー12 本品の使用上の注意（案）とリアップの使用上の注意との対比表

本品とリアップで異なる箇所： _____

製品名	本品	リアップ																				
会社名	大正製薬株式会社	大正製薬株式会社																				
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> <p>1. 次の人は使用しないでください</p> <p>(1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。</p> <p>(2) 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。）</p> <p>(3) 未成年者（20歳未満）。（国内での使用経験がありません。）</p> <p>(4) 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。）</p> <p>(5) 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。）</p> <p>2. 次の部位には使用しないでください</p> <p>(1) 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。）</p> <p>(2) 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。）</p> <p>3. 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> <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ください</p> <p>(1) 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。</p> <p>(2) 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。）</p> <p>(3) 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。）</p> <p>(4) 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。）</p> <p>(5) 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。）</p> <p>(6) 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。）</p> <p>(7) 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あります。）</p> <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 使用后、次の症状があらわれた場合</p> <table border="1" data-bbox="392 1045 952 1177"> <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> <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。 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。 頭髮以外の脱毛、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>	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>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> <p>1. 次の人は使用しないでください</p> <p>(1) 未成年者（20歳未満）。（国内での使用経験がありません。）</p> <p>(2) 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。）</p> <p>(3) 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。）</p> <p>(4) 女性。（女性の方は「リアップレディ」をご使用ください。）</p> <p>2. 次の部位には使用しないでください</p> <p>(1) 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。）</p> <p>(2) 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。）</p> <p>3. 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> <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ください</p> <p>(1) 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。）</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 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。）</p> <p>(4) 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。）</p> <p>(5) 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。）</p> <p>(6) 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あります。）</p> <p>(7) 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。）</p> <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 使用后、次の症状があらわれた場合</p> <table border="1" data-bbox="1254 1005 1814 1137"> <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。 頭髮以外の脱毛、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>	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、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、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																					

表リ-12 本品の使用上の注意（案）とリアップの使用上の注意との対比表（つづき）

本品とリアップで異なる箇所： _____

製品名	本品	リアップ
<p>使用上の注意 (つづき)</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) 使用后、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>	<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) 使用后、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>

表り-13 医師の評価 [FAS (有効性)] [資ト-2]

評価時期	良くなった	少し良くなった	変わらなかった	悪くなった	評価不能	合計	推定(95%信頼区間)
4週後	1 (2.0)	8 (16.0)	40 (80.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	50	「少し良くなった」以上 18.0(7.4~28.6) 「良くなった」以上 2.0(0.0~5.9)
	1(2.0)		49(98.0)				
8週後	1 (2.0)	17 (34.7)	31 (63.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	49	「少し良くなった」以上 36.7(23.2~50.2) 「良くなった」以上 2.0(0.0~6.0)
	1(2.0)		48(98.0)				
12週後	4 (8.2)	26 (53.1)	19 (38.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	49	「少し良くなった」以上 61.2(47.6~74.9) 「良くなった」以上 8.2(0.5~15.8)
	4(8.2)		45(91.8)				
16週後	4 (8.3)	29 (60.4)	15 (31.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	48	「少し良くなった」以上 68.8(55.6~81.9) 「良くなった」以上 8.3(0.5~16.2)
	4(8.3)		44(91.7)				
20週後	4 (8.3)	35 (72.9)	9 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	48	「少し良くなった」以上 81.3(70.2~92.3) 「良くなった」以上 8.3(0.5~16.2)
	4(8.3)		44(91.7)				
24週後	9 (18.8)	32 (66.7)	7 (14.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	48	「少し良くなった」以上 85.4(75.4~95.4) 「良くなった」以上 18.8(7.7~29.8)
	9(18.8)		39(81.3)				
28週後	9 (19.1)	31 (66.0)	7 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	47	「少し良くなった」以上 85.1(74.9~95.3) 「良くなった」以上 19.1(7.9~30.4)
	9(19.1)		38(80.9)				
32週後	9 (19.1)	33 (70.2)	5 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	47	「少し良くなった」以上 89.4(80.5~98.2) 「良くなった」以上 19.1(7.9~30.4)
	9(19.1)		38(80.9)				
36週後	10 (21.3)	33 (70.2)	4 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	47	「少し良くなった」以上 91.5(83.5~99.5) 「良くなった」以上 21.3(9.6~33.0)
	10(21.3)		37(78.7)				
40週後	13 (27.7)	31 (66.0)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	47	「少し良くなった」以上 93.6(86.6~100.0) 「良くなった」以上 27.7(14.9~40.4)
	13(27.7)		34(72.3)				
44週後	13 (27.7)	27 (57.4)	7 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	47	「少し良くなった」以上 85.1(74.9~95.3) 「良くなった」以上 27.7(14.9~40.4)
	13(27.7)		34(72.3)				
48週後	11 (23.9)	29 (63.0)	6 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	46	「少し良くなった」以上 87.0(77.2~96.7) 「良くなった」以上 23.9(11.6~36.2)
	11(23.9)		35(76.1)				
52週後	12 (26.1)	29 (63.0)	5 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	46	「少し良くなった」以上 89.1(80.1~98.1) 「良くなった」以上 26.1(13.4~38.8)
	12(26.1)		34(73.9)				
評価終了時	12 (24.0)	30 (60.0)	7 (14.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	50	「少し良くなった」以上 84.0(73.8~94.2) 「良くなった」以上 24.0(12.2~35.8)
	12(24.0)		38(76.0)				
	42(84.0)		8(16.0)				

() : %

表り-14 被験者の印象（抜け毛に対する効果）[FAS(有効性)]〔資ト-2〕

評価時期	良くなった	少し良くなった	変わらなかった	悪くなった	評価不能	合計	推定(95%信頼区間)
4週後	1 (2.0)	8 (16.0)	40 (80.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	50	「少し良くなった」以上 18.0(7.4~28.6)
	1(2.0)		49(98.0)				「良くなった」以上 2.0(0.0~5.9)
	9(18.0)		41(82.0)				
8週後	1 (2.0)	17 (34.7)	31 (63.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	49	「少し良くなった」以上 36.7(23.2~50.2)
	1(2.0)		48(98.0)				「良くなった」以上 2.0(0.0~6.0)
	18(36.7)		31(63.3)				
12週後	4 (8.2)	26 (53.1)	19 (38.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	49	「少し良くなった」以上 61.2(47.6~74.9)
	4(8.2)		45(91.8)				「良くなった」以上 8.2(0.5~15.8)
	30(61.2)		19(38.8)				
16週後	4 (8.3)	29 (60.4)	15 (31.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	48	「少し良くなった」以上 68.8(55.6~81.9)
	4(8.3)		44(91.7)				「良くなった」以上 8.3(0.5~16.2)
	33(68.8)		15(31.3)				
20週後	4 (8.3)	35 (72.9)	9 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	48	「少し良くなった」以上 81.3(70.2~92.3)
	4(8.3)		44(91.7)				「良くなった」以上 8.3(0.5~16.2)
	39(81.3)		9(18.8)				
24週後	9 (18.8)	32 (66.7)	7 (14.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	48	「少し良くなった」以上 85.4(75.4~95.4)
	9(18.8)		39(81.3)				「良くなった」以上 18.8(7.7~29.8)
	41(85.4)		7(14.6)				
28週後	9 (19.1)	31 (66.0)	7 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	47	「少し良くなった」以上 85.1(74.9~95.3)
	9(19.1)		38(80.9)				「良くなった」以上 19.1(7.9~30.4)
	40(85.1)		7(14.9)				
32週後	9 (19.1)	33 (70.2)	5 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	47	「少し良くなった」以上 89.4(80.5~98.2)
	9(19.1)		38(80.9)				「良くなった」以上 19.1(7.9~30.4)
	42(89.4)		5(10.6)				
36週後	10 (21.3)	33 (70.2)	4 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	47	「少し良くなった」以上 91.5(83.5~99.5)
	10(21.3)		37(78.7)				「良くなった」以上 21.3(9.6~33.0)
	43(91.5)		4(8.5)				
40週後	13 (27.7)	31 (66.0)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	47	「少し良くなった」以上 93.6(86.6~100.0)
	13(27.7)		34(72.3)				「良くなった」以上 27.7(14.9~40.4)
	44(93.6)		3(6.4)				
44週後	13 (27.7)	27 (57.4)	7 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	47	「少し良くなった」以上 85.1(74.9~95.3)
	13(27.7)		34(72.3)				「良くなった」以上 27.7(14.9~40.4)
	40(85.1)		7(14.9)				
48週後	11 (23.9)	29 (63.0)	6 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	46	「少し良くなった」以上 87.0(77.2~96.7)
	11(23.9)		35(76.1)				「良くなった」以上 23.9(11.6~36.2)
	40(87.0)		6(13.0)				
52週後	12 (26.1)	29 (63.0)	5 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	46	「少し良くなった」以上 89.1(80.1~98.1)
	12(26.1)		34(73.9)				「良くなった」以上 26.1(13.4~38.8)
	41(89.1)		5(10.9)				
評価終了時	12 (24.0)	30 (60.0)	7 (14.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	50	「少し良くなった」以上 84.0(73.8~94.2)
	12(24.0)		38(76.0)				「良くなった」以上 24.0(12.2~35.8)
	42(84.0)		8(16.0)				

(): %

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	2, 4-ジアミノ-6-ピペリジノピリミジン 3-オキシド (別名：ミノキシジル) 及びその製剤						
構造式							
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。						
劇薬等の指定	劇薬	原体・製剤：ただし，2,4-ジアミノ-6-ピペリジノピリミジン 3-オキシド 1%以下を含有するものを除く					
	指定	製剤：2,4-ジアミノ-6-ピペリジノピリミジン 3-オキシド 1%以下を含有するもの					
市販名及び有効成分・分量	原体：ミノキシジル 製剤：リアップ，ミノキシド，タイショウMX-1 (1mL中ミノキシジル10mg含有)						
毒性	急性			経口	皮下	腹腔内	経皮
	マウス	LD ₅₀ (mg/kg/日)	♂	1,240	2,700	800	>1,350
			♀	1,130	3,540	760	>1,350
		最小致死量(mg/kg)	♂♀	860	1,730	580	—
	ラット	LD ₅₀ (mg/kg/日)	♂	1,370	1,290	700	>900
			♀	860	1,670	460	>900
		最小致死量(mg/kg)	♂	1,010	1,200	610	—
			♀	700	1,440	460	—
	サル	最小致死量(mg/kg)	♂		<1,000		>150mg/匹
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	主な所見
	ラット	3箇月	経皮	0.3, 1.5, 7.5, 150	♂0.3 ♀1.5	心臓重量増加，腎尿管上皮の好塩基性変化，貧血	
	サル	3箇月	経皮	1, 10, 100	♂♀ 10	心臓重量増加，心音異常	
慢性	ラット	12箇月	経皮	0.3, 4.5, 67.5	♂♀ 0.3	心臓重量増加，自然発症病変(心筋線維化，慢性腎症)の悪化，貧血	
	サル	12箇月	経皮	1, 10, 100	♂♀ 10	心臓重量増加	
ラットでは本剤の経皮吸収がヒト及び他の動物種に比べて，高いことが知られている。							
副作用	副作用発現率	28/788=3.6%		臨床検査異常発現率*	24/645=3.7%		
	副作用の種類	件数		臨床検査異常の種類	件数		
	接触皮膚炎	11		CPK値の上昇	8		
	そう痒感	10		血糖値の上昇	4		
	落屑	5		尿蛋白の増加	3		
	白髪増加	2等		ヘマトクリット値の上昇	2		
				GOT値の上昇	2		
				GPT値の上昇	2		
			総ビリルビン値の上昇	2等			
会社	大正製薬株式会社		製剤：製造				

*：臨床検査異常発現率＝(臨床検査値異常発現例数)／(臨床検査値評価対象例数)

—：該当データなし

(現行)

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ミノキシジル 製剤：リアップレディ，リアップL，ミノキシドL，タイショウMX-1L (1mL中ミノキシジル10mg含有)
毒性	
副作用	自他覚的副作用発現率：15/140=10.7% 臨床検査異常発現率*：4/140=2.9% [副作用の種類] [件数] [臨床検査異常の種類] [件数] 刺激感(皮膚) 3 リンパ球の減少 1 頭痛 2 ASTの上昇 1 接触性皮膚炎 2 ALPの上昇 1 発赤 1 尿酸値の上昇 1 皮疹 1 そう痒感 1 皮膚炎 1 頭髪の乾燥感 1 ふけ 1 違和感 1 刺激感(目) 1
会社	大正製薬株式会社 製剤：製造

*：臨床検査異常発現率＝(臨床検査値異常発現例数)／(安全性評価対象例数)

(追加)

化学名・別名	
構造式	
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	
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ミノキシジル 製剤：リアップ5，リアップX5 (1 mL中ミノキシジル50mg含有)
毒性	
副作用	副作用発現率 17/200=8.5% 臨床検査異常発現率* 3/200=1.5% 副作用の種類 件数 臨床検査異常の種類 件数 接触皮膚炎 6 好酸球数上昇 1 湿疹 5 総ビリルビン値上昇 1 脂漏性皮膚炎 4 総コレステロール値上昇 1 毛のう炎 2 等
会社	大正製薬株式会社 製剤：製造

*：臨床検査異常発現率＝（臨床検査値異常発現例数）／（臨床検査値評価対象例数）

製剤の毒劇薬指定の見直し

ミノキシジルを含有している製剤は、現在、以下の通り劇薬に指定されております。

劇薬指定	二・四-ジアミノ-六-ペリジノピリミジン 三-オキシド (別名ミノキシジル) 及びその製剤。 ただし、二・四-ジアミノ-六-ペリジノピリミジン 三-オキシド 1%以下を含有するものを除く。
------	---

これに対して、本品のミノキシジル含有量は5%であり、現在の指定のままでは、劇薬に該当します。

しかしながら、本品並びにミノキシジル及びリアップ承認時の承認申請書に添付した毒性試験、内外におけるミノキシジル製剤の臨床試験資料などの成績を踏まえ、本品の劇薬指定に関し、製造販売指針第七部、第2章、10. 毒薬・劇薬等指定審査の〔毒薬劇薬指定基準〕に沿って見直しを行いました。その結果、以下の通り、本品が劇薬には該当しないと考えます。以下に基準を示し、その各項目に対し該当しないと思われる理由について述べます。

(1) 毒薬劇薬指定基準①

急性毒性(概略の致死量: mg/kg)が次のいずれかに該当するもの

- i) 経口投与の場合、毒薬が 30mg/kg 以下、劇薬が 300mg/kg 以下の値を示すもの
- ii) 皮下投与の場合、毒薬が 20mg/kg 以下、劇薬が 200mg/kg 以下の値を示すもの
- iii) 静脈(腹腔)投与の場合、毒薬が 10mg/kg 以下、劇薬が 100mg/kg 以下の値を示すもの

ミノキシジルを単回投与した時のLD₅₀値及び最小致死量は表1に示した通りです。

表1 ミノキシジルを単回投与した時のLD₅₀値及び最小致死量

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg) * (95%信頼限界)		最小致死量(mg/kg)	
		雄	雌	雄	雌
マウス	経口 ¹⁾	1240 (1130~1370)	1130 (1040~1220)	860	860
	皮下 ²⁾	2700 (2240~5670)	3540 (2650~579×10 ⁶)	1730	1730
	腹腔内 ³⁾	800 (730~870)	760 (690~850)	580	580
	経皮 ⁴⁾	>1350	>1350	—	—
ラット	経口 ⁵⁾	1370 (1240~1530)	860 (770~960)	1010	700
	皮下 ⁶⁾	1290 (1200~1390)	1670 (1530~1830)	1200	1440
	腹腔内 ⁷⁾	700 (660~740)	460 (430~480)	610	460
	経皮 ⁸⁾	>900	>900	—	—
サル	皮下 ⁹⁾	—	—	<1000 #	—
	経皮 ¹⁰⁾	—	—	>150mg/匹	—

— : 該当データなし

: 最低用量である 1000mg/kg にて、1/2 例の死亡がみられたため、最小致死量は 1000mg/kg 未満。

(*: 参一 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 表二-3~12)

ミノキシジルの急性毒性は、経口投与、皮下投与及び腹腔内投与のいずれにおいても、毒薬劇薬指定基準①に該当しません。

(2) 毒薬劇薬指定基準②

次のいずれかに該当するもの。なお、毒薬または劇薬のいずれかに指定するかは、その程度により判断する。

i) 原則として、動物に薬用量の 10 倍以下を長期連続投与で、機能又は組織に障害を認めるもの

ミノキシジルの薬用量は、1%ミノキシジル製剤であるリアップにおいて発毛作用が認められている 1 回 1 mL (ミノキシジル 10mg 含有)、1 日 2 回塗布の 20mg でありますが、本資料は 5%ミ

- 1) 阿部訓志ら, ミノキシジルのマウスにおける経口投与による急性毒性試験, (1987)
- 2) 阿部訓志ら, ミノキシジルのマウスにおける皮下投与による急性毒性試験, (1987)
- 3) 阿部訓志ら, ミノキシジルのマウスにおける腹腔内投与による急性毒性試験, (1987)
- 4) 阿部訓志ら, ミノキシジルのマウスにおける経皮投与による急性毒性試験, (1987)
- 5) 阿部訓志ら, ミノキシジルのラットにおける経口投与による急性毒性試験, (1987)
- 6) 阿部訓志ら, ミノキシジルのラットにおける皮下投与による急性毒性試験, (1987)
- 7) 阿部訓志ら, ミノキシジルのラットにおける腹腔内投与による急性毒性試験, (1987)
- 8) 阿部訓志ら, ミノキシジルのラットにおける経皮投与による急性毒性試験, (1987)
- 9) Spicer, E.J.F., Acute subcutaneous toxicity study in cynomolgus monkeys, (1989)
- 10) Spicer, E.J.F., Acute dermal toxicity study in cynomolgus monkeys, (1989)

ノキシジル製剤を劇薬から除外するものであることより、薬用量は本品の用法用量である1回1 mL (ミノキシジル 50mg 含有)、1日2回塗布の100mg となります。本品のヒトにおける体重あたりの1日薬用量は、ヒト体重を60kgと仮定すると、ミノキシジル量にして1.67mg/kg/日となります。

1) ラット

ラットにミノキシジルを1日1回3箇月間反復経皮投与したとき、1.5mg/kg/日の雄及び7.5mg/kg/日(ヒト1日薬用量の4.5倍)の雌雄に病理組織学的変化を伴わない心臓重量増加が認められました(表2; 参-1, p. 125)。また、ミノキシジルを1日1回12箇月間反復経皮投与したとき、0.3mg/kg/日にて毒性学変化はなく、4.5mg/kg/日(ヒト1日薬用量の2.7倍)にて心臓、肺、肝臓、脾臓重量の増加が認められましたが、ミノキシジル投与にもとづく病理組織学的変化は認められませんでした(表3; 参-1, p. 131)。なお、最高投与量である67.5mg/kg/日(ヒト1日薬用量の40倍)では、加齢性変化に由来する心筋線維化及び慢性腎症により雄の2例に死亡が認められましたが、雌には認められませんでした。このように、ラットでは病理組織学的変化を伴わない心重量増加が、ヒト薬用量に近い用量で認められました。ミノキシジル塗布後の経皮吸収率はラットで10~35%、サルで5%、ヒトで約1% [参-1, p. 253]であり、ラットの経皮吸収率はヒトに比べて高いことが明らかとなっています。この経皮吸収率を反映するように、ラット1.5mg/kg/日投与時の投与2時間後の血清中ミノキシジル濃度は6.02~10.99 ng/mL、7.5mg/kg/日では22.61~67.92ng/mL (表4; 参-1, p. 136)であるのに対し、本品1回薬用量(1 mL)をヒトに投与したときの最高血清中濃度(Cmax)は0.51 ng/mL [概ホ, 2]で、ラット1.5mg/kg/日投与時の血清中ミノキシジル濃度はヒトに対し11.8~21.5倍、7.5mg/kg/日では44.3~133倍の乖離がみられています。また、本品薬用量(1日2回投与)を52週にわたりヒトに長期投与したときの平均血清中ミノキシジル濃度0.4294~0.6601ng/mL [概ト, 1, (4), p. 170]と比較した場合、各14.0~16.6倍及び52.7~102.9倍の乖離が認められております。すなわち、投与量比較では、本品ヒト薬用量とラットにおいて心重量増加を示すミノキシジル投与量は近い値を示しますが、経皮吸収率の違いから、ラットで心重量増加を示す血清中ミノキシジル濃度は本品ヒト薬用量投与時の血清中ミノキシジル濃度に比べて10倍を超える濃度となっています。

2) サル

サルにミノキシジルを1日1回3箇月及び12箇月間反復経皮投与したとき、10mg/kg/日にて毒性学的変化は認められませんでした。また、100mg/kg/日では、雌雄にて心臓重量の増加または増加傾向(統計学的有意差なし)が認められましたが、心電図及び病理組織学的検査に変化は観察されませんでした(表5, 6; 参-1, p. 129, p. 134)。このように、ヒト1日薬用量である1.67mg/kg/日の約6倍量に相当する10mg/kg/日を長期投与しても機能又は組織に障害は認められず、約60倍量である100mg/kg/日投与で心重量増加または増加傾向を示しましたが、心電図及び病理組織学的な変化は認められませんでした。加えて、10及び100mg/kg/日の12箇月間反復経皮投与後4時間の血清中ミノキシジル濃度は6.57~9.24及び24.37~26.57ng/mLであり[参-1, p. 140]¹¹⁾、本品1回薬用量(1 mL)をヒトに投与したときのCmaxである0.51ng/mL [概ホ, 2]と比べて12.9~18.1倍及び47.8~52.1倍の乖離がみられ、本品薬用量(1日2回投与)を52週にわたりヒト

¹¹⁾ 江角凱夫ら、経皮投与後のラット及びサルにおける血清ミノキシジル濃度、(1990)

に長期投与したときの平均血清中ミノキシジル濃度である 0.4294~0.6601ng/mL [概ト. 1, (4), p. 170] とは 14.0~15.3 倍及び 40.3~56.8 倍の乖離が認められております。

以上より、ヒトでの 1 日薬用量を 1.67mg/kg/日とした場合、ラットでは薬用量に近い投与用量にて心重量の増加を示しましたが、この心重量増加発現量投与時とヒトに薬用量を投与した時の血清中ミノキシジル濃度の間には、10 倍を超える乖離がみられていること、サルにおいても、薬用量の 10 倍量を曝露しても機能又は組織に障害を認められないことから、本品は毒薬劇薬指定基準②, i) 原則として、動物に薬用量の 10 倍以下を長期連続投与で、機能又は組織に障害を認めるものには該当しないと考えます。

表 2 ラットを用いた 3 箇月間経皮投与試験成績

動物種, 系統 週齢, 性, 体重	ラット, Slc: Wistar 6 週齢, 雄 132.5~150.9g, 雌 105.8~125.2g											
投 与 方 法	毛刈りした背部皮膚の一定面積 (体表面積の約 10%) に, プロピレングリコール:エタノール:水の比率が 5:3:2(v/v)の溶媒にミノキシジルを溶解し, 体重 100g 当たり 0.3ml の投与容量で, 1 日 1 回 90 日間連日塗布した.											
投与量 (mg/kg/日)	無処置対照 雄 雌		溶媒対照 雄 雌		0.3 雄 雌		1.5 雄 雌		7.5 雄 雌		150 雄 雌	
動 物 数 ^{a)}	17	17	17	17	10	10	10	10	17	17	17	17
死 亡 数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一 般 状 態	—		—		—		—		投与部位皮膚湿疹様変化			
体 重	—		※		—		—		—		—	

—: 特記所見なし ※: 比較対照データとしての取扱い

a): 動物数が 17 匹の群は 7 匹を回復試験に用いた

表2 ラットを用いた3箇月間経皮投与試験成績（つづき）

投与量 (mg/kg/日)	無処置対照		溶媒対照		0.3		1.5		7.5		150	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物 ^{a)}	17	17	17	17	10	10	10	10	17	17	17	17
摂餌量 ^{b)}	▲9%	▲7%	※	—	—	—	—	—	—	—	—	—
摂水量	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
赤血球	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	▼13%	▼12%
血液学	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	▼11%	▼8%
学的	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	▼13%	▼10%
的	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	▲25%	—
検査	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	—	▲2%
MCH	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	—	△4%
膜抵抗 ^{d)}	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	—	▽5%
中性脂肪	—	—	※	—	—	▽30%	—	▼49%	—	▼52%	▼48%	—
血液学	▽5%	—	※	—	—	—	—	—	△7%	—	▲14%	—
化学	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	▼21%	—
的	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	▲65%	—
検査	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	△23%	—
A/G	▽8%	—	※	—	—	—	—	—	—	—	—	▲9%
尿素窒素	▼11%	—	※	—	—	—	—	—	—	—	—	▲21%
GOT	—	▲24%	※	—	—	—	—	—	—	—	—	—
GPT	—	△40%	※	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ALP	—	▽12%	※	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Na	—	▽1%	※	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ca	—	△3%	※	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	たん	白	—	—	—	—	—	—	—	—	▲	▲

—：特記所見なし ※：比較対照データとしての取扱い

△：増加(p<0.05), ▲：増加(p<0.01), ▽減少(p<0.05), ▼：減少(p<0.01) [Dunnett, Schffe 検定又は Mann-Whitney のU検定]

a)：動物数が17匹の群は7匹を回復試験に用いた

b)：雄；投与46日、雌；投与11日の溶媒対照群に対する変化率

c)：数値は溶媒対照群に対する変化率

d)：溶血終了点の変化を示す

表2 ラットを用いた3箇月間経皮投与試験成績（つづき）

投与量 (mg/kg/日)	無処置対照		溶媒対照		0.3		1.5		7.5		150	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数 ^{a)}	17	17	17	17	10	10	10	10	17	17	17	17
剖検	—		—		—		—		投与部位皮膚の痂皮形成			
b) 心臓	—	—	※	—	—	—	△ 7%	—	▲15%	▲14%	▲34%	▲23%
臓器重量	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	▲36%	▲21%
脾臓	—	—	※	—	—	—	—	—	—	—	▲31%	▲25%
腎臓	—	▼ 7%	※	—	—	—	—	—	—	—	—	—
胸腺	—	▽11%	※	—	—	—	—	—	—	—	—	—
甲状腺	—	▽13%	※	—	—	—	—	—	—	—	—	—
c) 腎臓	—	—	—	—	×	—	×	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	6/10	—	10/10	—
尿細管上皮の好塩基性変化	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿円柱	4/10	—	2/10	1/10	—	—	2/10	—	8/10	1/10	10/10	1/10
糸球体の変化	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
好酸性沈着物	—	—	—	—	—	—	—	—	2/10	—	10/10	—
分葉化/硬化	—	—	—	—	—	—	—	—	1/10	—	10/10	—
ホーマン囊と癒着	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10/10	—
皮膚	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
表皮の肥厚	—	—	9/10	4/10	9/10	4/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
角化亢進	—	—	—	—	—	—	—	1/10	—	4/10	9/10	9/10
痂皮形成	—	—	—	—	—	—	—	—	1/10	—	3/10	1/10
脾臓	—	—	—	—	×	—	×	—	—	—	—	—
うっ血	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8/10	8/10
赤芽球増生	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10/10	10/10
骨髓	—	—	—	—	×	—	×	—	—	—	—	—
増生	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4/10	6/9
肝臓	—	—	—	—	×	—	×	—	—	×	—	—
肝細胞腫大	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10/10	—
回復性試験（4週間）	7.5mg/kg 群では、心臓重量の増加を含む変化はいずれも消失した。150mg/kg 群では雌雄の心臓重量の増加及び雄の肝臓重量の増加は認められたが、雄の腎臓の組織変化は発現頻度及び重篤度とも減弱し、その他の変化はいずれも消失した。											
無毒性量	雄:0.3mg/kg, 雌:1.5mg/kg											

—：特記所見なし ※：比較対照データとしての取扱い ×：検査せず
 △：増加(p<0.05), ▲：増加(p<0.01), ▽：減少(p<0.05), ▼：減少(p<0.01) [Dunnett, Schffe 検定又は Mann-Whitney のU検定]

- a)：動物数が17匹の群は7匹を回復試験に用いた
- b)：実重量及び比重量の両者が一致して増加又は減少した臓器を選択、数値は溶媒対照群に対する比重量の変化率
- c)：出現数/動物数

表3 ラットを用いた12箇月間経皮投与試験成績

動物種, 系統 週齢, 性, 体重		ラット, Slc:Wistar 5週齢, 雄 124~146g, 雌 101~119g									
投与方 法		毛刈りした背部皮膚の一定面積(体表面積の約10%)に, プロピレングリコール:エタノール:水の比率が5:3:2(v/v)の溶媒にミキシルを溶解し, 体重100g当たり0.135mlの投与容量で, 1日1回12箇月間連日塗布した。									
投与量 (mg/kg/日)		無処置対照		溶媒対照		0.3		4.5		67.5	
動物数 ^{a)}		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
死亡数		0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
一般状態		—		—		—		—小痂皮形成		小痂皮形成	
体重 ^{b)}		—		※		—		—		—▽4%	
摂餌量 ^{b)}		—▲8%		※		—		▲11% —		▲6% △7%	
摂水量 ^{b)}		—		※		—		▲14% △14%		▲59% △35%	
眼科学的検査		—		—		—		—		—	
c)	血液学検査	—		※		—		▼4% —		▼11% ▼6%	
	赤血球	—		※		—		▼4% —		▼10% ▼6%	
	ヘモグロビン	—		※		—		▼3% —		▼10% ▼8%	
	ヘマトクリット	—		※		—		—		▲12% —	
	血小板	—		※		—		▲26% —		▲54% ▲33%	
	網赤血球	—		※		—		—▼2%		—▼2%	
c)	血液化学	—		※		—		—		▲51% —	
	総コレステロール	—		※		—		—		△35% ▼18%	
	リン脂質	—		※		—		—		△18% △8%	
	尿素窒素	—		※		—		—		▼10% —	
	血糖	—		※		—		—▼27%		—▼43%	
	中性脂肪	—		※		—		—		—△15%	
c)	尿検	—		※		—		—		▲116% —	
	比重	—		※		—		—		▼2% —	
c)	解剖検	— 1/20		— 2/20		—		— 5/20		— 6/20	
	投与部位	—		—		—		— 6/20		— 15/20	
	痂皮形成	—		—		—		—		3/19 —	
c)	臓器重量	—		※		—		▲18% ▲19%		▲44% ▲35%	
	心臓	—		※		—		▲6% ▲5%		▲17% ▲13%	
	肺	—		※		—		△4% —		▲30% ▲15%	
	肝臓	—		※		—		—		▲19% —	
	腎臓	—		※		—		—		▲15% ▲12%	
	副腎	—		※		—		▲11% —		▲56% ▲17%	
	脾臓	—		※		—		—		▲11% ▲17%	
	卵巣	／	—	／	※	／	—	／	△17%	／	▲33%

—: 特記所見なし / : 該当せず ※: 比較対照データとしての取扱い

△: 増加(p<0.05), ▲: 増加(p<0.01), ▽: 減少(p<0.05), ▼: 減少(p<0.01) [Studentのt検定又はAspin-Welchの検定]

a): 動物数が30匹の群は10匹を回復試験に用いた

b): 数値は溶媒対照群に対する最大変化率

c): 数値は溶媒対照群に対する変化率

d): 出現数/動物数

e): 実重量及び比重量の両者が一致して増加又は減少した臓器を選択, 数値は溶媒対照群に対する比重量の変化率

表3 ラットを用いた12箇月間経皮投与試験成績(つづき)

投与量 (mg/kg/日)	無処置対照		溶媒対照		0.3		4.5		67.5	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数 ^{a)}	30	30	30	30	20	20	20	20	30	30
b) 下垂体										
病理 嚢胞	—	5/19	—	1/20	—	6/20	—	12/20	—	12/20
組織 副腎										
紫斑症様変化	—	5/19	—	4/20	—	7/20	—	18/20	—	19/20
腎臓 程度 ^{c)}										
慢性腎症 1	11/20	—	12/19	—	16/20	—	14/20	—	5/19	—
2	9/20	—	7/19	—	3/20	—	6/20	—	10/19	—
3	0/20	—	0/19	—	1/20	—	0/20	—	4/19	—
心臓 程度 ^{d)}										
心筋線維化 1	14/20	—	16/19	—	18/20	—	16/20	—	12/19	—
2	0/20	—	0/19	—	0/20	—	1/20	—	6/19	—
肺										
出血	1/20	—	1/19	—	0/20	—	2/20	—	13/19	—
肝臓										
肉芽形成	—	14/19	—	11/20	—	9/20	—	13/20	—	20/20
肝巣状壊死	5/20	2/19	6/19	0/20	7/20	1/20	3/20	2/20	5/19	1/20
精巣										
間細胞増生	18/20	/	17/19	/	14/20	/	16/20	/	3/19	/
脳										
硝子体	—	7/19	—	8/20	—	12/20	—	9/20	—	15/20
投与部位皮膚										
表皮増生	0/20	0/19	4/19	2/20	2/20	1/20	7/20	6/20	7/19	16/20
真皮痂皮形成	0/20	0/19	0/19	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20	3/19	14/20
癬痕	—	0/19	—	1/20	—	0/20	—	3/20	—	10/20
回復性試験 (1 箇月間)	67.5mg/kg 群の雄では加齢性変化に由来する心筋線維化, 慢性腎症等の組織変化に回復は認められず, 心臓及び腎臓重量の増加, 貧血性変化, 血中脂質類の増加等も残存した. その他, 副腎, 肝臓, 脾臓の重量増加が見られた. 67.5mg/kg 群の雌では肝臓の肉芽形成及び投与部位皮膚真皮の癬痕化, ヘマトクリット及びMCVの減少が見られたが, その他の変化は消失もしくは軽減した.									
無毒性量	雌雄: 0.3mg/kg									

—: 特記所見なし /: 該当せず

a): 動物数が30匹の群は10匹を回復試験に用いた

b): 出現数/動物数

c): 程度 1; 軽度から中等度, 2; 顕著, 3; 重度

d): 程度 1; 軽度, 2; 中等度

表4 ラット3箇月間経皮反復投与時の血清中ミノキシジル濃度成績

血清ミノキシジル濃度 (ng/ml) ^{a)}							
投与量		1.5 (mg/kg/日)			7.5 (mg/kg/日)		
投与期間	投与後の時間 ^{b)}	ミノキシジル	ミノキシジル グルクロン*	総ミノキシジル	ミノキシジル	ミノキシジル グルクロン*	総ミノキシジル
1週	2	10.99±2.75	5.67±3.08	16.65±5.38	22.61±11.81	10.77±4.36	33.37±15.90
	4	4.62±3.23	1.18±0.75	5.79±3.08	13.06±3.12	5.42±2.91	18.48±2.05
	8	0.66±0.22	0.16±0.15	0.82±0.10	3.83±2.00	0.86±0.63	4.68±1.91
	24	0.21±0.10	0.11±0.05	0.32±0.13	1.89±0.83	0.89±0.51	2.77±1.24
2週	2	6.02±5.59	2.66±2.70	8.69±8.24	37.78±11.96	20.75±15.54	58.53±24.36
	4	9.70±4.95	1.19±1.32	10.89±4.77	10.00±4.89	3.37±1.72	13.37±6.02
	8	1.03±0.43	0.29±0.28	1.32±0.36	8.96±2.57	1.29±1.10	10.25±3.24
	24	0.23±0.03	0.24±0.07	0.47±0.08	4.21±1.73	1.35±0.31	5.56±1.67
4週	2	10.09±1.91	4.17±0.45	14.26±1.70	33.98±19.19	18.86±18.56	52.84±30.64
	4	4.25±2.00	1.52±0.80	5.77±1.55	17.09±5.80	7.12±4.27	24.21±7.75
	8	0.56±0.19	0.76±0.21	1.32±0.31	6.17±4.13	0.63±0.62	6.80±3.69
	24	0.36±0.11	0.53±0.23	0.89±0.32	2.33±0.86	0.78±0.30	3.11±0.83
13週	2	10.84±8.10	13.09±6.18	23.93±13.8	67.92±28.97	32.10±21.64	100.03±41.07
	4	2.99±1.03	2.18±1.25	5.17±2.17	23.65±9.52	10.79±4.09	34.44±13.54
	8	3.38±1.47	2.84±0.91	6.22±2.29	7.18±2.36	8.17±5.30	15.35±6.38
	24	1.55±0.44	1.12±0.21	2.66±0.58	6.52±1.19	7.12±2.66	13.64±3.78

a) : 平均値±S. D. (動物数: 5)

b) : 最終投与から採血までの時間

表5 サルを用いた3箇月間経皮投与試験成績

動物種, 系統 週齢, 性, 体重	サル, カニクイ, 年齢不明 (成熟), 雄 1.8~2.7kg, 雌 2.0~2.5kg					
投与方法 (投与経路)	除毛した背部皮膚の約 240cm ² (体表面積の約 10%) にプロピレングリコール:エタノール:水の比率が 5:3:2(v/v)の溶媒に溶解したミノキシジル溶液を 1ml/kg の容量で 1日2回, 3箇月間連日塗布 した。					
投与量 (mg/kg/日)	溶媒対照		1		10	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	5*	5*	4	4	4	4
死亡数	0	0	0	0	0	0
一般状態	—		塗布部皮膚乾燥		—	
体重	※		—		—	
心電図	—		—		—	
眼科的検査	—		—		—	
尿検査	※		—		—	
血液学的検査	※		—		—	
血液化学的検査	※		—		—	
剖検	—		—		—	
臓器重量 ^{a)} 心臓	※		—		—	
病理組織学的検査	—		—		—	
回復性試験 (5週間)	上記の変化はいずれも消失した。					
無毒性量	雌雄: 10mg/kg					

—: 特記所見なし ※: 比較対照データとしての取扱い

▲: 増加 (p<0.01: Steel and Torrie 又は Ostle の t-検定)

↑: 増加 (統計的に有意差なし)

a): 数値は溶媒対照群に対する変化率を示す。

*: 5匹中1匹は35日間休薬

表6 サルを用いた12箇月間経皮投与試験成績

動物種, 系統 週齢, 性, 体重	サル, カニクイ, 年齢不明 (成熟), 雄 1.7~2.9kg, 雌 2.0~2.9kg							
投与方法 (投与経路)	除毛した背部皮膚の約 240cm ² (体表面積の約 10%) にプロピレングリコール:エタノール:水の比率が 5:3:2(v/v)の溶媒に溶解したミノキシジル溶液を 1ml/kg の容量で 1日2回, 12箇月間連日塗布 した.							
投与量 (mg/kg/日)	溶媒対照		1		10		100	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	5*	5*	4	4	4	4	5*	5*
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	—		—		—		—	
体重	※		—		—		—	
心電図	—		—		—		—	
眼科的検査	—		—		—		—	
尿検査	※		—		—		—	
血液学的検査	※		—		—		—	
血液生化学的検査	※		—		—		—	
剖検	—		—		—		—	
臓器重量	心臓 ^{a)}	※	—		—		↑32%	↑24%
病理組織学的検査	—		—		—		—	
回復性試験 (5週間)	休薬により心重量の増加傾向は消失した							
無毒性量	雌雄: 10mg/kg							

—: 特記所見なし

↑: 増加傾向 (統計的には有意差なし)

※: 比較対照データとしての取扱い

*: 5匹中1匹は35日間休薬

a): 数値は溶媒対照群に対する変化率

(3) 毒薬劇薬指定基準②

ii) 通例、同一投与法による致死量と有効量の比又は毒性勾配から、安全域が狭いと認められるもの

前項(2)に記載したとおり、本品のヒトにおける1日薬用量は、ヒト体重を60kgと仮定すると、ミノキシジル量にして1.67mg/kg/日となります。

ミノキシジルを本品と同じく、マウス、ラット及びサルに経皮適用(単回投与)したとき、各1350, 900mg/kg及び44.1mg/kg(150mg/匹, 体重3.4kg)投与しても死亡は認められず、ヒトにおける1日薬用量と比較すると約808, 539及び26倍の安全域が確保されています。

以上より、薬劇薬指定基準②, ii) 通例、同一投与法による致死量と有効量の比又は毒性勾配から、安全域が狭いと認められるものには該当しないと考えます。

(4) 毒薬劇薬指定基準②

iii) 臨床上中毒量と薬用量が極めて接近しているもの

海外の市販後自発報告有害事象〔参-4~10〕より、5例が「傷害、中毒及び処置合併症」に分類され、うち2例が経口投与の過量投与(いずれも故意の過剰摂取)、1例が経皮投与の過量

投与の症例，2例は本邦で実施した本品の臨床試験中に発現した症例でした（表7）．以下に詳細をお示しします．

表7 5%外用液の重篤な自発報告症例（1999.9.20～2004.6.30）（表イ-28 抜粋）

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			企图的過量投与 低血圧 頻脈	重篤	回復
<p>自殺未遂でROGAINE Extra Strength For Men を過剰摂取した26歳女性患者に関する医師からの報告。彼女は60ml(minoxidil 3gに相当)を内服し，1時間後に救急処置室に運ばれた。心臓検査では雑音，摩擦音又は奔馬調のない頻脈を呈した。</p> <p>生理食塩水の投与にも関わらず，バイタルサインの改善は見られなかった。血清毒物学的スクリーニングはエタノールに陽性(26mg/dl)であった。冠(状)疾患集中治療室(CCU)に収容されフェニレフリン点滴が開始された。後心膜に軽度の浸出が報告された。頻脈は服用後120時間で消失した。</p>									
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
<p>2%Regaine を長年使用し，最近Regaine 5%に変更した男性患者。患者はRegaine を1日3～4回と過量で使用しており，倒れて入院。肝機能検査値異常が判明した。患者はアルコール乱用を否定した。転帰は不明。</p> <p>続報(2000/07/07)：有害事象名に過量投与と頻脈が追加された。以前アルコール乱用を否定していたが，患者は大酒飲みで，投与数日前に多量の酒を飲んでいただことが明らかになってきた。肝検査では脂肪変化が明らかで，医師は肝機能検査値異常を患者の飲酒に関連づけている。医師は虚脱と頻脈はRegaine によるものだろうと考えている。患者は入院後速やかに回復した。</p> <p>続報(2000/08/03)：2000/06/27に患者は重いものを持ち上げている間に倒れ，入院した。彼は最近Regaine の使用を再開し(5/27頃から)，5%液を過量(倒れる前の12時間に適量を4回と陳述)使用した。また彼は週末には多量のアルコールを摂取していた。肝の超音波では脂肪浸潤(退院時には改善)が見られた。AST, ALT, クレアチンキナーゼ及びアルカリホスファターゼは全て上昇した。心電図には洞性頻拍が見られた。肝機能は退院前にはほぼ正常に復した。</p> <p>続報：Regaine の過量投与であることが立証された。虚脱と頻脈はRegaine 投与による可能性が高いが，肝機能検査値異常はおそらく投与前からの患者の病態(アルコール中毒症)によるものである。</p>									
22*	USA 自発 当局	25 男	不明	Regaine5%			企图的過量投与 血圧低下 傾眠 嘔吐 心電図変化	重篤	不明
<p>中毒事故管理医師からの報告：25歳男性患者が故意にRegaine 5% 2オンスボトルを6本摂取した(日時不明)。彼は，血圧低下，傾眠，嘔吐及び心電図変動により入院した。彼は低血圧のため昇圧剤と静脈内輸液で治療を受けた。患者は2日後に退院。報告時点では転帰は不明。</p> <p>コメント：患者が非偶発的な過剰摂取の前にミノキシジルを使用していたか否かは不明。自殺行動はミノキシジルと関係があるとは考えられない。本報告症例において，傾眠，嘔吐はおそらく過剰摂取の兆候だろうと考えられる。</p>									

*：承認情報提供時に置き換えた

表7 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) (表イ-31 抜粋)

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
傷害、中毒および処置合併症									
7* [黒]	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* [黒]	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
本邦で実施した本品の臨床試験中に発現した症例である。 7* [黒] はリアップ投与症例で、重篤な有害事象として骨折(左鎖骨, 左恥骨, 左坐骨)が認められたが、治験薬との因果関係は「関連なし」であった〔概ト, 1, (3), 6〕。 8* [黒] は交通事故による脳挫傷及び左側頭蓋骨折が認められた症例であるが、治療のための入院により重篤と判断されたものであり、共に因果関係は「関連なし」と判定された〔概ト, 1, (4), 6〕。									

以上のとおり、経皮投与時の過量投与は1例のみであります。その1例も投与前よりアルコール中毒症であった症例であり、経皮投与での過量投与による中毒を考察するには不適切であったことから、表7中の2例(9* [黒] 及び22* [黒])と以下の文献報告を含めて、経口でのデータを基に考察を行いました。

McCormick ら¹²⁾の報告によると、ミノキシジル外用剤を、ミノキシジル量として1000mg 経口摂取(16.7mg/kg 相当: 体重60kgと仮定)した36歳の男性において、覚醒困難、収縮期血圧が90mmHgを示す頻脈、心拍出量の増加、血管抵抗の減少がみられ、その後回復し、9日後に退院したとされています。また、MacMillan ら¹³⁾によれば、52歳の男性が2%ミノキシジルローションを60mL(20mg/kg 相当: 体重60kgと仮定)経口摂取したとき、重度の低血圧と頻脈を起したと述べています。Farrell ら¹⁴⁾は、5%ミノキシジル外用剤であるロゲインをミノキシジルにして3g相当を経口摂取(50mg/kg: 体重60kgと仮定)したとき、著しい低血圧と頻脈を示したと報告しています。

また、9* [黒] 及び22* [黒] のミノキシジル経口摂取量は体重60kgと仮定するとそれぞれ、50mg/kg、300mg/kgとなることから、経口時の中毒量は16.7~300mg/kgと見積もられます。

(2)項に述べた様に、本品のヒトにおける1日薬用量は、ヒト体重を60kgと仮定すると、ミノキシジル量にして1.67mg/kgとなり、経口投与による中毒量との間には約10~180倍の乖離があります。さらに、経口投与時の吸収率は97%と推定されており〔参-1, p. 280〕、本品のヒトにおける経皮吸収率が約1.4%〔概ホ, 2〕であることから、この乖離はさらに広がるものと考えられます。

以上のことから、本品は、毒薬劇薬指定基準②, iii) 臨床上中毒量と薬用量が極めて接近しているものには該当しないと考えます。

¹²⁾ McCormick, MA. *et al.*, Severe toxicity from ingestion of a topical minoxidil preparation, *Am. J. Emerg. Med.*, 7: 419-421, (1989).

¹³⁾ McMillan, AR. *et al.*, Minoxidil overdose, *Chest*, 103: 1290-1291, (1993).

¹⁴⁾ Farrell, SE. *et al.*, Overdose of Rogaine Extra Strength for men topical minoxidil preparation, *Clin. Tox.*, 37: 781-783, (1999).

(5) 毒薬劇薬指定基準②

iv) 臨床上薬用量において副作用の発現率の高いもの又はその程度が重篤なもの

ミノキシジル1%含有製剤であるリアップを対照として実施した二重盲検比較試験(24週間投与)の結果、副作用の発現率は、本品:8.7%(13/150)、リアップ:5.3%(8/150)であり、両群間に有意差は認められませんでした(P=0.258)。

本品の主な副作用は頭部の皮膚症状であり、最も発現率の高い副作用である接触皮膚炎、湿疹についても3.3%(5/150)であり、発現率の高いものではありませんでした(表8)。いずれの副作用も軽度又は中等度であり、高度な副作用もなく重篤な副作用は認められませんでした。

また、長期投与試験(52週間投与)の結果、本品の副作用の発現率は8.0%(4/50)であり、二重盲検比較試験同様、主な副作用は頭部の皮膚症状でした。いずれの副作用も1例(2.0%)のみの発現であり、程度も軽度又は中等度であり、高度なものもなく重篤な副作用は認められませんでした(表9)。

以上のことから、本品は、毒薬劇薬指定基準②、iv) 臨床上薬用量において副作用の発現率の高いもの又はその程度が重篤なものには該当しないと考えます。

表8 二重盲検比較試験における副作用の種類及び発現頻度

発現症状	本品		リアップ	
	発現件数	発現例数(%)	発現件数	発現例数(%)
解析対象例数	150		150	
合計	17	13 (8.7)	8	8 (5.3)
皮膚症状	15	12 (8.0)	4	4 (2.7)
接触皮膚炎	5	5 (3.3)	3	3 (2.0)
湿疹	5	5 (3.3)	1	1 (0.7)
脂漏性皮膚炎	4	3 (2.0)	0	0 (0.0)
毛のう炎	1	1 (0.7)	0	0 (0.0)
精神・神経症状	0	0 (0.0)	1	1 (0.7)
メニエール病	0	0 (0.0)	1	1 (0.7)
眠気	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
臨床検査値異常	2	2 (1.3)	3	3 (2.0)
GPT値上昇	0	0 (0.0)	1	1 (0.7)
γ-GTP値上昇	0	0 (0.0)	1	1 (0.7)
好酸球上昇	1	1 (0.7)	1	1 (0.7)
総ビリルビン値上昇	1	1 (0.7)	0	0 (0.0)

表9 長期投与試験における副作用の種類及び発現頻度

発現症状	発現件数	発現例数(%)
解析対象例数	50	
合計	4	4 (8.0)
皮膚症状	3	3 (6.0)
湿疹	1	1 (2.0)
毛のう炎	1	1 (2.0)
接触皮膚炎	1	1 (2.0)
臨床検査値異常	1	1 (2.0)
総コレステロール値上昇	1	1 (2.0)

(6) 毒薬劇薬指定基準②

v) 临床上蓄積作用が強いもの

本品を反復塗布した際の血清中ミノキシジル濃度推移は、壮年性脱毛症患者 50 名による長期投与試験の際に血清中濃度のモニタリング試験より検討いたしました。血清中濃度のモニタリングは 4 週毎の安全性及び有効性評価と同時に検討することとし、採血の時刻は定めずに塗布後採血までの経過時間を記録しました。得られた血清中濃度の評価時点は 1～4 時間が多かったものの、ミノキシジル塗布後の血清中濃度推移は評価可能と考えられました (図 1)。長期投与試験の各評価時期の血清中濃度の平均値は 0.429～0.660ng/mL、試験期間中の最高値は 3.30ng/mL であり、4 週から 52 週までの平均値に大きな変動は認められませんでした (表 10)。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、単回塗布後の消失半減期 16.48 時間 (表 11) から算出した蓄積率 2.5 と同程度でありました。また、単回塗布後の消失半減期より 5 日後には定常状態になると算出され、長期投与試験における初回モニタリング時 (4 週後) には既に定常状態に到達していると推定されました。よって、上述のように反復塗布による蓄積は 2.5 倍程度であり、52 週の使用期間に変動は認められなかったことから、本品は、毒薬劇薬指定基準②、V) 临床上蓄積作用が強いものには該当しないと考えられました。

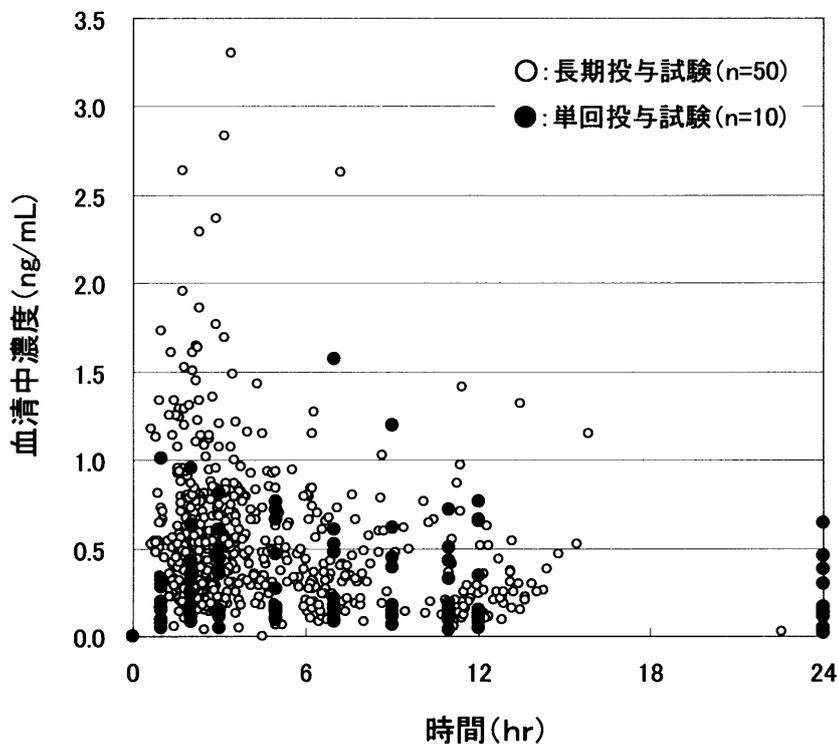


図 1 壮年性脱毛症患者に 5%ローション (BG 製剤) を長期投与及び単回投与した際の血清中ミノキシジル濃度

表 10 ミノキシジル及びミノキシジルグルクロナイドの血清中濃度の基本統計量
(5%ローション (BG製剤) 長期投与試験)

ミノキシジル [ng/mL]						ミノキシジルグルクロナイド [ng/mL]							
評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	最大値	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	最大値
4週後	50	0.6601	0.5317	0.0752	0.037	2.640	4週後	50	0.4800	0.5781	0.0818	0.010	2.880
8週後	49	0.5525	0.3784	0.0541	0.032	1.770	8週後	49	0.5698	0.7756	0.1108	0.045	5.150
12週後	49	0.5176	0.3024	0.0432	0.084	1.360	12週後	49	0.5764	0.4060	0.0580	0.120	2.180
16週後	48	0.4294	0.2626	0.0379	0.084	1.080	16週後	48	0.3725	0.3381	0.0488	0.039	1.730
20週後	47	0.4604	0.4896	0.0714	0.139	3.300	20週後	47	0.3866	0.6143	0.0896	0.065	4.340
24週後	48	0.4523	0.4275	0.0617	0.032	2.840	24週後	48	0.3426	0.4232	0.0611	0.000	2.900
28週後	47	0.4692	0.3321	0.0484	0.069	1.860	28週後	47	0.3182	0.3253	0.0474	0.066	2.220
32週後	47	0.4593	0.3186	0.0465	0.090	1.690	32週後	47	0.4632	0.5425	0.0791	0.063	3.030
36週後	47	0.5035	0.3949	0.0576	0.059	2.630	36週後	47	0.3703	0.2297	0.0335	0.030	1.010
40週後	47	0.5650	0.3144	0.0459	0.059	1.530	40週後	47	0.4940	0.3002	0.0438	0.100	1.320
44週後	47	0.5494	0.3186	0.0465	0.100	1.730	44週後	47	0.7340	0.8867	0.1293	0.074	4.140
48週後	46	0.5970	0.4106	0.0605	0.000	1.650	48週後	46	0.6827	0.7583	0.1118	0.000	3.450
52週後	46	0.6282	0.4809	0.0709	0.037	2.370	52週後	46	0.6682	0.7193	0.1061	0.000	3.360

表 11 健康な壮年性脱毛症の成人男性に5%BG製剤を単回塗布後の
薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ ^{a)} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)
ミノキシジル	0.51 ± 0.48	4.1 ± 2.4	16.48 ± 3.39	9.55 ± 8.71
M-1	0.59 ± 0.64	7.2 ± 2.4	16.82 ± 3.99	10.58 ± 9.32

平均 ± S.D., n=10

a) : 尿中排泄速度から求めた消失半減期

(7) 毒薬劇薬指定基準②

vi) 臨床上薬用量において薬理作用が激しいもの

リアップを対照として実施した二重盲検比較試験（24週間投与）並びに長期投与試験（52週間投与）の結果、本品で認められた副作用は、頭部の皮膚症状（接触皮膚炎、湿疹等）及び臨床検査値の異常変動（好酸球数上昇、総ビリルビン値上昇、総コレステロール値上昇）であり（表 12, 13）、臨床用量において薬理作用である血管拡張作用に基づく副作用はないと考えられます。

表 12 二重盲検比較試験における副作用の種類及び発現頻度

発現症状	本品		リアップ	
	発現件数	発現例数(%)	発現件数	発現例数(%)
解析対象例数	150		150	
合計	17	13 (8.7)	8	8 (5.3)
皮膚症状	15	12 (8.0)	4	4 (2.7)
接触皮膚炎	5	5 (3.3)	3	3 (2.0)
湿疹	5	5 (3.3)	1	1 (0.7)
脂漏性皮膚炎	4	3 (2.0)	0	0 (0.0)
毛のう炎	1	1 (0.7)	0	0 (0.0)
精神・神経症状	0	0 (0.0)	1	1 (0.7)
メニエール病	0	0 (0.0)	1	1 (0.7)
眠気	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
臨床検査値異常	2	2 (1.3)	3	3 (2.0)
GPT値上昇	0	0 (0.0)	1	1 (0.7)
γ-GTP値上昇	0	0 (0.0)	1	1 (0.7)
好酸球上昇	1	1 (0.7)	1	1 (0.7)
総ビリルビン値上昇	1	1 (0.7)	0	0 (0.0)

表 13 長期投与試験における副作用の種類及び発現頻度

発現症状	発現件数	発現例数(%)
解析対象例数	50	
合計	4	4 (8.0)
皮膚症状	3	3 (6.0)
湿疹	1	1 (2.0)
毛のう炎	1	1 (2.0)
接触皮膚炎	1	1 (2.0)
臨床検査値異常	1	1 (2.0)
総コレステロール値上昇	1	1 (2.0)

以上、本品は製造販売指針第Ⅶ部、第2章、10. 毒薬・劇薬等指定審査中の〔毒薬劇薬指定基準〕の毒薬及び劇薬には該当しないと考えます。

よって、本品のミノキシジル含有量が5%であるため、以下に、毒劇薬の現行の指定の見直しをお願いいたしたく、下記の改定案を提出させていただきます。

改定案

劇薬指定	二・四-ジアミノ-六-ピペリジノピリミジン 三-オキシド (別名ミノキシジル) 及びその製剤。 ただし、二・四-ジアミノ-六-ピペリジノピリミジン 三-オキシド 5%以下を含有するものを除く。
------	---