

## 再審査報告書

平成 25 年 12 月 26 日  
医薬品医療機器総合機構

販売名	①リアップX5 ②リアップ5
有効成分名	ミノキシジル
申請者名	大正製薬株式会社
承認の効能・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。
承認の用法・用量	成人男性（20歳以上）が、1日2回、1回1mLを脱毛している頭皮に塗布する。
承認年月日	平成21年2月23日
再審査期間	4年間

### 調査の概要

本申請において、申請者が提出した資料の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 製造販売後調査全般について

ミノキシジル5%製剤であるリアップX5（以下、「本剤」）の使用実態下（高齢者及び長期使用例を含む）における安全性及び有効性の検討を目的に、昭和63年12月26日薬安第154号厚生省薬務局安全課長通知「新一般用医薬品の市販後調査の実施の自主基準について」に基づき、特別調査及び一般調査が行われた。特別調査は、目標例数を $\blacksquare$ 例（うち6ヵ月以上の使用例を $\blacksquare$ 例、1年以上の使用例を $\blacksquare$ 例、65歳以上の使用例を $\blacksquare$ 例）とし、平成21年2月から平成25年2月までの期間に、あらかじめ選定した販売店での使用者登録方式により、全国518店で3,072例（うち6ヵ月以上の使用例1,987例、1年以上の使用例1,527例、65歳以上の使用例148例）が収集された。一般調査（自発報告）として1,185例の有害事象又は副作用（以下、「有害事象（副作用）」が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

#### 2. 特別調査について

##### 2-1 安全性

安全性について、3,072例を解析対象とした副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は8.82%（271/3,072例）であり、承認時までの調査における副作用発現率8.57%（18/210例）との差異はなかった。発現した主な副作用は、適用部位そう痒感、適用部位発疹等の「一般・全身障害および投与部位の状態」6.25%（192例）、次いで頭部秕糠疹、接触性皮膚炎等の「皮膚および皮下組織障害」2.28%（70例）であった（表-1）。なお、重篤な副作用として心不全が1件報告された。申請者は、本剤と心不全の因果関係について、医療機関で追跡調査を行うことができず、本剤の使用状況及び症状発現の時間的経過等の情報が得られなかったため、評価困難であったと説明している。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、ミノキシジル製剤使用歴、脱毛分類、罹病期

間、家族歴の有無、既往歴・合併症・併用薬・アレルギー歴の有無、説明書の理解度、1日平均使用量、使用期間が検討された。その結果、20～70歳代の6群間の比較において有意差が認められ、年齢が上がるにつれ、副作用発現率は高くなった。また、64歳以下と65歳以上の比較においても有意差が認められた。既往歴・合併症・併用薬・アレルギー歴の有無については、各々有りの群で副作用発現率が高く、有意差が認められた。また、説明書の理解度において、理解できなかった群で有意に高かった。1日平均使用量については3群間、使用期間については7群間の比較において、有意差は認められているが、一定の傾向は認められなかった。申請者は、以上の結果について、高齢者及びアレルギー歴がある使用者に対しては既に使用上の注意で注意喚起していること、また、その他有意差が認められた背景因子については、ほとんどが適用部位の皮膚症状で程度は非重篤であったことや一定の傾向がなかったことから、新たな注意喚起等は特段必要ないと説明している。なお、ミノキシジル製剤使用歴、脱毛分類、罹病期間及び家族歴の有無で副作用発現率に有意差は認められなかった。

表-1 本剤の特別調査で発現した主な副作用（副作用発現率1%以上）

調査施設数	518
調査例数	3,072
副作用発現例数	271
副作用発現率 (%)	8.82
副作用発現件数	378
副作用の種類	副作用発現件数 (率)
一般・全身障害および投与部位の状態	192 (6.25%) *
適用部位そう痒感	123 (4.00%)
適用部位発疹	43 (1.40%)
適用部位紅斑	31 (1.01%)
皮膚および皮下組織障害	70 (2.28%) *
頭部粗糠疹	33 (1.07%)
接触性皮膚炎	32 (1.04%)

\*副作用発現例数 (率)

申請者は、更なる安全性の検討として、再審査期間中の特別調査で安全性解析対象例 10,139 例を収集しているミノキシジル1%製剤のリアップ（以下、「1%製剤」）と副作用の種類及び副作用発現率を比較した（表-2）。報告された副作用の種類は、いずれも「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「皮膚および皮下組織障害」が主であったが、副作用発現率は本剤が8.82%であったのに対して1%製剤は2.41%であり、本剤が高い傾向を示した。申請者は、これについて、ミノキシジル濃度が高いことによる刺激性の増加が関与している可能性も考えられるが、厳密にコントロールされた比較試験の結果ではないため、一概に濃度依存と結論づけることは困難と説明している。医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、濃度依存性の懸念は残るが、傾向が見られる副作用は適用部位の皮膚症状で程度は非重篤であること、また、情報提供資料で既に注意喚起していることから、特段の対応は不要と判断した。

表-2 本剤及び1%製剤の特別調査における副作用発現状況一覧

	本剤	1%製剤
調査施設数	518	2,549
調査例数	3,072	10,139
副作用発現例数	271	244
副作用発現率 (%)	8.82	2.41
副作用発現件数	378	293
副作用の種類	副作用の種類別発現例数 (率)	
感染症および寄生虫症	—	2 (0.02%)
精神障害	1 (0.03%)	—
神経系障害	17 (0.55%)	17 (0.17%)
眼障害	4 (0.13%)	2 (0.02%)
耳および迷路障害	2 (0.07%)	—
心臓障害	7 (0.23%)	15 (0.15%)
血管障害	1 (0.03%)	2 (0.02%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	1 (0.01%)
胃腸障害	2 (0.07%)	—
皮膚および皮下組織障害	70 (2.28%)	53 (0.52%)
筋骨格系および結合組織障害	—	1 (0.01%)
腎および尿路障害	1 (0.03%)	—
一般・全身障害および投与部位の状態	192 (6.25%)	163 (1.61%)
臨床検査	12 (0.39%)	8 (0.08%)

## 2-2 有効性

安全性解析対象例 3,072 例のうち、対象疾患以外の例 (2 例)、除外基準に抵触した例 (72 例) 及び有効性に関する情報が得られなかった例 (32 例) を除いた 2,966 例が有効性解析対象例とされた。有効性は、抜け毛の程度及び発毛の程度に対する被験者の印象について、それぞれ「減った、少し減った、変わらなかった、増えた、未記入、不明」及び「増えた、少し増えた、変わらなかった、減った、未記入、不明」の 4 段階 6 区分で評価された。使用期間別の有効率の推移を集計した結果、抜け毛に対する「少し減った」以上の有効率は 6 ヶ月後まで経時的に上昇して約 65% に達し、その後は 18 ヶ月後までほぼ一定であった。また、発毛に対する「少し増えた」以上の有効率についても同様に、6 ヶ月後まで経時的に上昇して約 50% に達し、その後は 18 ヶ月後までほぼ一定であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、ミノキシジル製剤使用歴、脱毛分類、罹病期間、家族歴の有無、既往歴・合併症・アレルギー歴の有無、抜け毛の程度、説明書の理解度、1 日平均使用量、使用期間について検討がなされ、年齢、ミノキシジル製剤使用歴、抜け毛の程度及び使用期間で有効率に有意差が認められた。年齢については、抜け毛及び発毛の程度ともに年代が上がるにつれ有効率が高くなる傾向が認められ、60 歳代及び 70 歳代の有効率が高かった。申請者は、この要因として、年代が上がるにつれ調査票の回収率が高くなる傾向があることを踏まえ、20 歳代及び 30 歳代は十分な有効性を得る前に使用を中止した早期脱落者が多かったことから有効率が低下し、有意差が認められたと考察している。ミノキシジル製剤使用歴については、1%製剤の使用歴がない群が発毛の有効率が高い傾向を示した。申請者は、この要因として、1%製剤から本剤に変更した使用者については、既に 1%製剤の有効性がある程度得られた状態から本剤に切り変えたため、使用者の印象として、期待したほどの有効性が実感できなかった可能性がある

と考察している。また、抜け毛の程度については、抜け毛がなかった使用者の有効率が高かった。申請者は、この要因について、脱毛の進行がより初期の使用者において発毛の効果を自覚しやすかった可能性があるが、各群の例数にばらつきがあることから、詳細は不明と考察している。なお、脱毛分類、罹病期間、家族歴の有無、既往歴・合併症・アレルギー歴の有無、説明書の理解度及び1日平均使用量で有効率の有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

### 2-3 特別な背景を有する使用者

特別な背景を有する使用者として、65歳以上の高齢者及び長期使用例について本調査で収集された例より抽出され、安全性に関する検討が行われた。

#### 高齢者（65歳以上）：

安全性解析対象例として148例が収集された。65歳以上の副作用発現率は14.86%（22/148例）であり、64歳以下8.52%（249/2,921例）と比較して高く、有意差が認められた。65歳以上で発現率が高かった副作用は、主に適用部位そう痒感8.78%（13/148例）、頭部粧糠疹2.70%（4/148例）、適用部位発疹2.03%（3/148例）で、これらの程度はいずれも非重篤であった。申請者は、64歳以下と比較して、65歳以上の使用者の副作用発現率が高くなる傾向は1%製剤でも見られるが、既に使用上の注意で注意喚起されていることから特段の対応は不要と考察している。

#### 長期使用例：

6ヵ月以上経過例は1,987例、1年以上経過例は1,527例が収集された。副作用が30日以内に発現した例が最も多く、長期使用により副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

### 3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、特別調査で3,072例中271例378件、一般調査で1,185例1,899件であった。このうち重篤な有害事象（副作用）は、特別調査で1例1件（「心不全」）、一般調査で3例3件（「アナフィラキシー反応」「突発難聴」「肝機能検査異常」）が各1例1件報告された。申請者は、これらはいずれも医療機関における追跡調査が行えず、転帰は不明で評価困難であったと考察している。

機構は、報告された「心不全」については、1例のみと報告が少なかったこと、使用者の背景情報等の詳細な内容が不明であり因果関係が判断できなかったことから、直ちに対応をとる必要はないと判断した。また、「アナフィラキシー反応」「突発難聴」及び「肝機能検査異常」についても、1例のみと報告が少なかったこと、症例票の経過から本剤との関連が強く疑われる事象ではないこと等から、直ちに対応をとる必要はないと判断した。今後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、適切な注意喚起や情報提供を行う必要があると考える。

未知の副作用として、特別調査において38件（「血圧上昇」が6件、「眼痛」「耳鳴」「発疹\*」「裂毛」「蕁麻疹」「適用部位発汗」が各2件、「不眠症」「感覚鈍麻」「睡眠の質低下」「眼瞼炎」「眼充血」「霧視」「心不全」「ほてり」「腹痛」「上腹部痛」「紅斑」「毛髪変色」「毛髪障害」「多毛症」「そう痒症」「夜間頻尿」「浮腫」「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」「眼圧上昇」「血中アルカリホスファターゼ増加」が各1件）が認められ、「心不全」以外はいず

\*適用部位（頭皮）以外に発現した発疹

れも非重篤であった（表-3）。一般調査においては、258 件が未知の有害事象（副作用）として認められ、そのうち種類別で 20 件以上あったのは、「発疹」32 件、「血圧上昇」25 件であった（表-4）。申請者は、このうち「発疹」について、一般に発疹の原因は体調や体質、食物等他の要因の可能性も考えられると考察している。「血圧上昇」については、特別調査で報告された 6 例中 4 例は本剤使用継続中に回復又は軽快しており、2 例は本剤使用中後も血圧が高い状態が続いていた例であった。また、一般調査の多くの例は情報不足で評価困難であったことから、因果関係が明確な例はなかったと考察している。

表-3 本剤の特別調査において発現した未知の副作用報告一覧（調査症例数：3,072 例）

副作用の種類	件数（率）	副作用の種類	件数（率）
精神障害		腎および尿路障害	
不眠症	1 (0.03%)	夜間頻尿	1 (0.03%)
神経系障害		皮膚および皮下組織障害	
感覚鈍麻	1 (0.03%)	そう痒症	1 (0.03%)
睡眠の質低下	1 (0.03%)	紅斑	1 (0.03%)
眼障害		多毛症	1 (0.03%)
眼充血	1 (0.03%)	発疹	2 (0.07%)
眼痛	2 (0.07%)	毛髪障害	1 (0.03%)
眼瞼炎	1 (0.03%)	毛髪変色	1 (0.03%)
霧視	1 (0.03%)	裂毛	2 (0.07%)
耳および迷路障害		蕁麻疹	2 (0.07%)
耳鳴	2 (0.07%)	一般・全身障害および投与部位の状態	
心臓障害		適用部位発汗	2 (0.07%)
心不全	1 (0.03%)	浮腫	1 (0.03%)
血管障害		臨床検査	
ほてり	1 (0.03%)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.03%)
胃腸障害		眼圧上昇	1 (0.03%)
上腹部痛	1 (0.03%)	血圧上昇	6 (0.20%)
腹痛	1 (0.03%)	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.03%)

機構は、因果関係を否定できない例が集積されている「発疹」について注意喚起を行う必要はないか検討するよう申請者に求めた。申請者は、「発疹」については本剤による副作用として、使用上の注意において既に記載している適用部位（頭皮）における発疹である「頭皮の発疹・発赤」に注釈を付し、「頭皮以外にあらわれることもあります。」と追記すると回答した。機構は、頭皮における発疹の副作用発現率が頭皮以外における発疹よりも顕著に高く（表-1, 3）、注意すべき副作用であることから、申請者の説明を了承した。また、本剤の安全性については、上述の注意喚起を行うことで、更なる対応が必要な特段の問題はないと判断した。

1%製剤では、発売後、狭心症、高血圧等の既往のある者において、動悸・胸痛等の循環器系副作用に関する報告が相次いだことから、平成 11 年 11 月に厚生省（現、厚生労働省）より、薬局等に対しては購入者の既往症の確認を徹底すること、また、製造業者に対しては外箱表示の改善による注意喚起を徹底すること等の措置が示され、その後報告件数は減少した。本剤についても販売開始時より、1%製剤と同様に狭心症、高血圧等の既往のある者への注意喚起等の対策が講じられた。なお、本剤の再審査期間中に報告された心臓障害は特別調査で「心不全」1 例、「動悸」6 例、一般調査で「動悸」53 例、「不整脈」4 例、「頻脈」4 例、「心室性期外収縮」2 例、「心房細動」1

例、「徐脈」1例であり、「心不全」1例以外は非重篤であった。機構は、「心不全」が1例報告されたこと、また、1%製剤の再審査の部会報告において「循環器系の副作用は最も注意すべき事項であり、引き続き、薬剤師による副作用情報の提供の徹底など現在の安全対策を継続実施することが適当」とされたことを踏まえ、本剤についても同様の対応を継続実施することが適当であると考えた。その上で、循環器系副作用に対する追加の措置は要しないと判断した。

なお、再審査期間中に報告された感染症例はなかった。

表-4 本剤の一般調査において発現した未知の有害事象（副作用）一覧

有害事象（副作用）の種類	件数	有害事象（副作用）の種類	件数	有害事象（副作用）の種類	件数
免疫系障害		呼吸器、胸郭および縦隔障害		皮膚および皮下組織障害	
アナフィラキシー反応	1	呼吸困難	6	円形脱毛症	2
内分泌障害		鼻出血	5	水疱	1
男性性腺機能低下	1	心臓障害		皮膚乾燥	1
精神障害		不整脈	4	紅斑	4
激越	1	心房細動	1	毛髪変色	6
不眠症	1	徐脈	1	毛質異常	2
リビドー減退	1	心室性期外収縮	2	多毛症	4
パニック反応	1	血管障害		白斑	2
抑うつ症状	2	高血圧	1	そう痒症	15
早朝覚醒型不眠症	1	起立性低血圧	1	発疹	32
神経系障害		ほてり	5	皮膚熱感	1
健忘	1	生殖系および乳房障害		裂毛	1
注意力障害	1	乳房腫瘍	1	蕁麻疹	6
味覚異常	3	女性化乳房	1	一般・全身障害および投与部位の状態	
感覚鈍麻	6	乳頭痛	1	疲労	1
傾眠	2	腎および尿路障害		異常感	9
振戦	1	血尿	1	倦怠感	6
眼障害		尿閉	2	浮腫	6
眼の異常感	1	胃腸障害		口渇	1
眼瞼痙攣	2	上腹部痛	1	適用部位発汗	1
眼出血	1	便秘	1	臨床検査	
眼刺激	1	下痢	1	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
眼痛	2	口唇腫脹	1	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
眼充血	2	悪心	16	血中クレアチニン増加	3
羞明	1	流涎過多	1	血圧上昇	25
霧視	2	嘔吐	1	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1
視力低下	2	口の感覚鈍麻	1	糸球体濾過率減少	1
眼そう痒症	1	口の錯感覚	1	眼圧上昇	1
眼の隈	1	筋骨格系および結合組織障害		肝機能検査異常	2
耳および迷路障害		関節痛	2		
耳鳴	5	背部痛	1		
回転性めまい	1	筋痙攣	1		
聴力低下	2	筋肉痛	1		
耳不快感	1	頸部痛	2		
突発難聴	2	四肢痛	3		
		筋骨格硬直	6		

#### 4. 相互作用について

本剤の再審査期間中に併用薬との相互作用に関する報告はなかった。

#### 5. 研究報告について

本剤の再審査期間中に研究報告に該当する報告はなかった。

#### 6. 重大な措置、海外からの情報について

ミノキシジルを有効成分として含有する外用剤は、平成 25 年 1 月時点で医療用及び一般用医薬品併せて米国他 64 カ国で承認、販売されており、ミノキシジル 5%製剤は、米国他 46 カ国で承認、販売されている。

本剤の再審査期間中に国内外で安全性に関する重大な措置に該当する報告はなかった。

#### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）と判断した。