

再審査報告書

平成 22 年 2 月 9 日
医薬品医療機器総合機構

| | |
|----------|---|
| 販売名 | リアップレディ |
| 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。 |
| 承認年月日 | 平成 17 年 2 月 17 日 |
| 再審査期間 | 4 年 |

調査の概要

1. 製造販売後調査全般について

特別調査は、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としてモニター店による調査が実施された。平成 17 年 4 月から平成 21 年 2 月までの期間に全国 2,056 店で 1,284 例が登録され、安全性解析対象症例として 1,070 例、有効性解析対象症例として 1,018 例が収集された。

モニター店による調査は、あらかじめ選定した薬局での使用者登録方式により 〇〇例（うち 6 カ月以上の使用例を 〇〇例、1 年以上の使用例を 〇〇例、65 歳以上の使用例を 〇〇例）を収集することを目標に実施されたが、総症例数（登録症例 1,284 例、評価対象症例 1,070 例）及び 6 カ月以上の使用例（716 例）については目標症例数に及ばなかった。その原因として、本剤の市場規模が既に販売されていた男性用製剤（有効成分、効能・効果、性別を除く用法・用量は同一。以下、リアップ又は男性用リアップ）に比べて予想以上に小さく、4 年間の出荷量はリアップの約 〇〇であったこと、本剤の効能である薄毛が女性にとってセンシティブな問題で、家族にさえ本剤の使用を知られたくないという使用者も少なからず存在し、調査への協力を得ることが困難であったこと等が考えられた。

使用実態調査は、使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的としたはがきアンケート調査が実施された。製品に添付されたはがきアンケート票に使用者が任意に記入し回答する方式により、平成 17 年 4 月から平成 21 年 2 月までの期間に 22,538 枚（9,742 例）が収集された。

製造販売後臨床試験は実施されていない。

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、これらの調査結果に対し、特別調査の症例数は目標に達しなかったものの、前述の理由も考慮し、使用実態調査（はがきアンケート調査）において約 10,000 例が収集されていること等から、最低限の評価は可能と判断した。

なお、安全性の検討に際し、調査に応じて用語が有害事象（当該医薬品との因果関係の有無を問わない、好ましくない症状等）あるいは副作用（有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないもの）に使い分けられている。すなわち、特別調査では副作用、使用実態調査

では有害事象とされている。

2. 特別調査（モニター店による調査）について

2-1 安全性

登録された 1,284 例のうち、本剤の使用が確認できなかった症例、薬剤師による確認が行われなかった症例を除く 1,070 例（65 歳以上 211 例、1 年以上使用例 566 例）が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、副作用発現率）は 6.1%（65/1,070 例）であり、承認時までの調査における副作用発現率 13.6%（19/140 例）と比較して低かった。

発現した主な副作用は、適用部位そう痒感、適用部位発疹などの「全身障害および投与局所様態」（50 例、4.7%）、次いで浮動性めまい、頭痛などの「神経系障害」（7 例、0.7%）であったが、重篤なものはなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、脱毛症の程度、罹病期間、家族歴の有無、既往歴・合併症の有無、説明書等の理解度、用法・用量、使用期間が検討された。その結果、既往歴・合併症の有無（あり）で副作用発現率が有意に高かったが、既往歴・合併症に関連する事象を訴えている可能性が考えられるケースが含まれており、適用部位以外の症状の発現にそれらが影響している可能性が考えられた。その他、年齢（10 歳毎）、罹病期間、用法・用量、使用期間の各背景因子で有意差が見られたが、一定の傾向は認められなかった。また、発現率の高かった群で見られた副作用の種類についても使用上の注意に記載済みの既知のものがほとんどであり、すべて非重篤であることから、これらに基づいた新たな注意喚起等は必要ないと考えられている。なお、年齢（65 歳以上・未満）、脱毛症の程度、家族歴の有無、説明書の理解度では副作用発現率に有意差は見られなかった。

また、男性用リアップでは同様のモニター店調査で再審査期間中に安全性解析対象症例 10,139 例が収集されたが、参考として副作用の発現率及び種類を比較したところ、いずれも「全身及び投与局所部位の症状」（適用部位の症状）が主であり、性別による特定の傾向は見られなかった。有効成分ミノキシジルは毛包及びその周囲細胞の増殖を活性化作用を有するが、壮年性脱毛症への関与が深いとされるアンドロジェンへの影響を及ぼさないことが報告されており、作用機序からも副作用の発現に男女間で大きな差はないものと考えられている。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 1,070 例のうち、有効性に関する情報が得られなかった症例、除外基準に抵触した症例、対象疾患以外の症例を除く 1,018 例が有効性解析対象症例とされた。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、抜け毛の程度は「減った、少し減った、変わらなかった、増えた、複数回答、未記載、不明、未回収」、発毛の程度は「増えた、少し増えた、変わらなかった、減った、複数回答、未記載、不明、未回収」のそれぞれ 4 段階 8 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 カ月後に約 80%に達し、その後は 18 カ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」以上の有効率も経時的に上昇し、18 カ月後には約 75%に達した。

また、有効性に影響を及ぼす背景別要因として、6 カ月目までの有効性データが全て揃っている 512 例における年齢、脱毛症の程度、罹病期間、用法・用量別の 6 カ月目までの有効性の

推移が検討された結果、極端に症例数の少ない群を除き、特徴的な差異は認められなかった。また、6カ月経過症例 698 例について、同様の背景別に 6カ月ごとの有効性が検討されたが、特徴的な差異は認められなかった。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、65 歳以上の高齢者及び長期使用症例が本調査で収集された症例より抽出され、安全性に関する検討が行われた。

高齢者（65 歳以上）：

安全性解析対象症例として 211 例が収集された。65 歳以上の副作用発現率は 7.6%（16/211 例）であり、65 歳未満 5.7%（49/853 例）と比較してやや高かったが有意差は認められなかった。発現した症状についても 65 歳未満と同様の傾向を示したが、65 歳以上では発現件数に占める神経系障害の割合が 20.0%（4 件/20 件）であり、65 歳未満の 5.8%（3 件/52 件）と比較して高かった。発現した症状の種類及び程度は 65 歳未満と同様であり、すべて非重篤で転帰は不明（「最初ほどではない」との薬剤師コメントあり）の 1 例を除きいずれも回復であった。また、後述のはがきアンケート調査では 65 歳以上 8.1%（14 件/172 件）、65 歳未満 9.7%（40 件/413 件）と差がないことから、特段問題とはなるものではないと考えられている。

なお、高齢者への投与に関しては、既に使用上の注意の「相談すること」の項にて注意喚起が行われているが、高齢者の副作用発現率がやや高かったことを踏まえ、現行の「国内での使用経験がない」との記載を変更し、より安全性を考慮した「一般的に高齢者では好ましくない症状が発現しやすくなる」旨を記載するとしている。なお、リアップにおいても再審査の際に同様の変更が行われている。

長期使用症例：

6カ月以上経過症例は 716 例、1年以上経過症例は 566 例が収集された。使用期間を 1カ月単位で層別解析した結果、長期使用症例で副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。副作用発現までの日数別にみると、6カ月以内に 37 例（52.9%）が発現しており、1年を超えて発現したのは 5 例（7.1%）であった。

3. 使用実態調査（はがきアンケート調査）について

使用実態調査として、全製品に添付（同梱）されたはがきによるアンケートが実施された。アンケートの回収総数は 22,538 枚、回収例数は 9,742 例、回収率は %であった。

3-1 安全性

はがきアンケート回収例 9,742 例が安全性評価対象症例とされ、好ましくない症状（有害事象）の発現症例率は 4.1%（402 例）であった。発現した有害事象の大半は、適用部位そう痒感、適用部位発疹等の「全身障害および投与局所様態」2.8%（275 例）であり、次いで頭部靴擦れ等の「皮膚および皮下組織障害」0.8%（80 例）であった。その他多種多様の有害事象が記載されていたが、これらも含め好ましくない症状の記載がある場合には、より詳細な情報（本剤の使用年月日、有害事象の発現日、受診の有無、処置、転帰等）を確認するための調査票（以下、詳細調査票）の送付により追加情報が収集された。詳細調査票の回収率は 48.2%（313 枚/650 枚）であり、回収できなかった症例については情報不足のため評価不能とされた。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、脱毛症の程度、罹病期間、説明書等の理解度、用法・用量、使用期間別に好ましくない症状の発現率の解析が行われた。その結果、脱毛症の程度（Type II）、罹病期間、説明書等の理解度（理解できない部分があった）で有意差が認められたが、脱毛の程度は有害事象と関連するものではないと考えられ、罹病期間については一定の傾向を示すものではなかった。説明書等の理解度について、該当症例 35 例における「理解できなかった部分」の内容を確認したところ、有害事象の発現との関連が示唆された症例はなかった。以上より、これらに基づいた新たな注意喚起等は必要ないと考えられている。なお、年齢、用法・用量では発現率に有意差は見られなかった。使用期間別の結果は「3-3 特別な背景を有する患者」の項において後述する。

3-2 有効性

はがきアンケート回収例 9,742 例が有効性評価対象症例とされ、特別調査と同様に抜け毛の程度及び発毛の程度に対する使用者の印象について、抜け毛の程度は「減った、少し減った、変わらなかった、増えた、未記載」、発毛の程度は「増えた、少し増えた、変わらなかった、減った、未記載」のそれぞれ 4 段階 5 区分で評価された。その結果、抜け毛に対する「少し減った」以上の有効率は 6 カ月後までに約 75%に達し、その後は 24 カ月後までほぼ一定であった。発毛についても「少し増えた」以上の有効率は 6 カ月後までに約 60%に達し、その後は 24 カ月後までほぼ一定であった。

また、有効性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、脱毛症の程度、罹病期間が検討された結果、抜け毛及び発毛の程度において、脱毛症の程度別、罹病期間別の効果に特徴的な差異は認められなかった。年齢別については、抜け毛及び発毛の程度ともに年齢の増加に伴い有効率が上昇する傾向が見られた。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、65 歳以上の高齢者及び長期使用症例が本調査で収集された症例より抽出され、安全性に関する検討が行われた。

高齢者（65 歳以上）：

2,912 例が抽出され、安全性に関する検討が行われた。高齢者における好ましくない症状の発現率は 4.3%（124/2,912 例）であり、非高齢者 4.1%（266/6,551 例）と比較して有意差は認められず、発現した症状についても非高齢者と同様の傾向を示し、特段問題となるものは認められなかった。

長期使用症例：

6 カ月以上経過症例は 3,102 例（31.8%）、1 年以上経過症例は 1,795 例（18.4%）が収集された。使用期間別の好ましくない症状の発現率は、累積で使用期間 3 カ月までが 53.5%、6 カ月までが 67.9%であり、約 7 割が 6 カ月以内の症例であった。また、発現時期別の好ましくない症状の発現率は、累積で発現時期 3 カ月までが 63.2%、6 カ月までが 70.5%と、7 割が 6 カ月以内に発現しており、長期使用症例で副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に報告された重篤な有害事象は、使用実態調査（はがきアンケート調査）で 3 例 3 件（「糸球体腎炎」「血小板数減少」「膀胱ポリープ」が各 1 例 1 件）が認められた。本剤との因果関係について、「糸球体腎炎」の 1 件は医師より「関連なし」と判定されており、他の 2 件についても合併症などの患者背景から本剤との関連はないと判断されている。なお、特別調査（モニター店による調査）及び一般調査（自発報告）において重篤な有害事象は報告されていない。

未知の有害事象として、特別調査（モニター店による調査）において 13 件（「血圧上昇」が 2 件、「眼乾燥」「悪心」「倦怠感」「浮腫」「食欲減退」「四肢痛」「感覚鈍麻」「嗅覚減退」「呼吸困難」「乏汗症」「潮紅」が各 1 件）が認められたが、発現症例数が少なかったことから、使用上の注意の変更を要しないと判断された。使用実態調査（はがきアンケート調査）においては 121 件が報告され、「裂毛」10 件、「血圧上昇」9 件、「浮腫」8 件、「毛髪変色」「毛質異常」「多毛症」「ほてり」が各 5 件のほか、様々な症状が見られた。「裂毛」「毛髪変色」「毛質異常」の毛髪に関する訴えについては、染毛やパーマ液、シャンプー等の影響も考えられることから、使用上の注意の変更は今後の症例の集積に応じて検討することとされた。「血圧上昇」については、使用継続中に回復又は軽快した例があり、使用者の合併症の影響も考えられることから、現時点では使用上の注意の変更は必要ないと判断された。「浮腫」「ほてり」については、女性が日常訴えやすく更年期障害の症状としても見られること、その他の有害事象については集積件数が十分でないこと等から、現時点では使用上の注意の変更は必要ないと判断された。

男性用リアップでは、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 12 月に厚生省（現、厚生労働省）より、薬局等に対して購入者の既往症を確認することの徹底、製造業者に対して外箱表示の改善による注意喚起の徹底等の措置が示され、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、リアップと同様に狭心症、高血圧等の既往のある者への注意喚起等の対策を講じているところであるが、再審査期間中に報告された心臓障害はモニター店調査で動悸 3 例、はがきアンケート調査で動悸 15 例、不整脈 2 例、自発報告で動悸 33 例、不整脈 2 例であり、すべて非重篤であった。発現率及び副作用の種類についてもリアップと差異はなかったことから、機構は、循環器系副作用に対する追加の措置は必要ないと判断した。

なお、再審査期間中に報告された感染症症例はなかった。

5. 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。

6. 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。

7. 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 21 年 5 月時点で一般用医薬品として米国他 47 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

以上の検討の結果、モニター店調査で目標症例数を確保できなかったものの、安全性、有効性のいずれもはがきアンケート調査と同様の傾向を示したこと、リアップと比較して副作用の発現傾向に特段の性差は見られなかったことを勘案し、機構は現時点で適切な対応がなされていると判断した。しかしながら、リアップの再審査報告において「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する。

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。