

再審査報告書

平成 18 年 6 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	①リアップ ②ミノキシド ③タイショウ MX-1 ④ミノキシジル
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 11 年 2 月 26 日
再審査期間	6 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. 市販後調査全般について

特別調査は、モニター店による調査及び医療機関による市販後臨床試験が実施された。モニター店による調査は、使用実態下における安全性及び有効性の検討及び高齢者（65 歳以上）における安全性及び有効性の検討を目的に、あらかじめ選定した薬局での使用者登録方式により実施され、平成 11 年 6 月から平成 16 年 10 月までの期間に全国 ■■■ 店から安全性解析対象症例として 10,139 例、有効性解析対象症例として 8,401 例が収集された。また、市販後臨床試験は長期投与時の安全性の評価と有効性に関する情報収集を目的に実施され、平成 11 年 12 月 27 日から平成 16 年 2 月 28 日までの期間に全国 ■■■ 施設から安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として各 330 症例が収集された。

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て実施された。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 11 年 6 月から平成 17 年 2 月までの期間に 1,420,461 枚（359,318 例）が収集された。

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. 特別調査について

2-1 モニター店による調査

安全性解析対象例 10,139 例（65 歳以上 398 例、1 年以上経過例 4,837 例）における副作用発現症例率は 2.4%（244/10,139 例）であり、承認時までの調査の発現症例率 2.3%（8/343 例）とほぼ同様であった。発現した主な副作用は、投与部位そう痒感、投与部位皮膚炎等の「全身障害及び投与局所様態」（163 例、1.6%）、次いで接触性皮膚炎、頭部粗癬疹等の「皮膚及び皮下組織障害」（53 例、0.5%）であった。背景別要因については、年齢、リアップ使用歴、脱毛パターン、罹病期間、家族歴、既往症・合併症の有無、説明書等の理解度、用法・用量、使用期間について解析が行われた。その結果、年齢（45 歳以上、65 歳以上）、既往症・合併症の有無（あり）、説明書等の理解度（理解できない部分があった）で発現率が高かった。その他、リアップ使用歴、脱毛パターン、罹病期間、用法・用量の各背景因子で有意差が見られたが、発現率の高かった群においても、見られた副作用の種類としては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、その他の群と比べて特段の問題となるものはなかった。また、副作用の程度についても受診を要したものはなく、これらに基づいた新たな注意喚起等は特段必要ないと考えられている。また、家族歴、使用期間では有意差は見られなかった。

有効性については、登録症例のうち、調査期間内にリアップの使用が確認されなかった症例を除く

8,401 例が解析対象とされ、評価項目（被験者の印象）は「よく効く、効く、少し効く、効かない、判定不能」の4段階5区分で評価された。使用期間18ヵ月を超える使用者3,319例における終了時の評価（解析に際しては判定不能例11例を除外）は、「よく効く」が8.9%（294/3,308例）、「効く」は25.5%（842/3,308例）、「少し効く」は60.3%（1,995/3,308例）であり、「効く」以上の有効率は34.3%（1,136/3,308例）であった。背景別要因については、年齢、脱毛パターン、罹病期間について解析が行われているが、「効く」以上の有効率では、罹病期間、年齢、脱毛パターン別での差異は認められなかった。また、使用期間別の有効性の推移が調査された結果、使用6ヵ月ごろまでは比較的速やかな有効率の増加が見られ、その後やや緩やかな増加を経て12ヵ月後にはほぼプラトーに達した。1年までの有効性データが揃っている434例においてもほぼ同様の結果が見られている。

特別な背景を有する患者として、高齢者（65歳以上）について、本調査で収集された症例より抽出され、安全性について検討が行われた。高齢者については、安全性解析対象症例として398例が収集された。高齢者の副作用発現症例率は4.0%（16/398例）であり、非高齢者の発現症例率2.3%（227/9,731例）に比べやや高かったが、発現した内容に特段問題となるものは見られなかった。また、調査対象症例のうち、6ヵ月以上の使用者は6,599例、1年以上の長期使用者が4,837例であったが、使用期間を1ヵ月単位で層別して解析した結果では、長期使用例で副作用発現率が高い傾向は認められなかった。

2-2 市販後臨床試験

安全性については330例が解析対象とされた。副作用発現症例率は10.9%（36/330例）であり、承認時までの試験の発現症例率2.3%（8/343例）と比較して高い傾向が認められた。この要因については、投与期間、被験者背景、治験環境の違いなどの面から考察が行われている。

投与期間は、承認時臨床試験では24週までであるのに対し、市販後臨床試験では長期投与が目的とされていたため、1年以上の投与例が93.3%、3年を超える投与例が65.5%であり、市販後臨床試験において、発現時期別に累積副作用発現率を見たところ、承認時までの試験とほぼ同様の投与期間（～26週）までに発現した副作用で見た副作用発現率は6.7%であった。被験者背景については、市販後臨床試験では皮膚症状の合併症を有する被験者が9.4%と、承認時の臨床試験における3.5%より高かったが、皮膚症状の合併症を有する被験者で副作用発現率が高いため、副作用発現率を上げる要因の一つとなっていることが推察されている。また、年齢については、承認時臨床試験における年齢上限が45歳であったのに対し、市販後臨床試験では年齢制限を設けずに実施しており、45歳未満での副作用発現率が8.9%であるのに対し、45歳以上では13.6%と高めている。なお、45歳以上で見られた副作用の内容は、皮膚症状の頻度が高くなるものの、種類や程度については45歳未満と特に違いは見られていない。また治験環境については、市販後臨床試験が平成9年4月1日から施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準（いわゆる「新GCP」）」に準拠して行われているのに対し、承認時臨床試験のほとんど（1%ローション剤を投与した6試験のうち5試験）が旧基準（旧GCP）にも準拠していないものである点が異なっている。すなわち、新GCP下では、同意取得のための説明文書に臨床試験で得られた副作用情報が盛り込まれるとともに、その文書が被験者に手渡され、治験薬投与中及び投与後観察期間中に起こった有害な事象は明確に因果関係が否定し得るものを除いてすべて副作用として取り扱われ、他覚的に認知され得ない自覚症状も医師の問診によって積極的に収集されるなどの点で非GCP試験や旧GCP下の試験とは異なるため、副作用頻度が非GCP試験や旧GCPに準拠した臨床試験よりも高く出易い傾向があると考えられている。また、見られた副作用の種類としては使用上の注意に記載済みの既知の副作用が主であり、モニター店調査において副作用の発現頻度の増加傾向は認められないことなどからも、市販後臨床試験における副作用発現症例率に関連して特段の対応を要するものとは考えられていない。

以上のような考察の結果、承認時までの副作用発現症例率と比較して高い傾向が認められた要因については、単独の要因では説明し難く、複数の要因が関与しているものと推察されている。

主な副作用は、「皮膚及び皮下組織障害」（26例、7.9%）、「全身障害及び投与局所様態」（5例、1.5%）であった。また、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例のみであり、浮腫等の副作用も認められていない。背景別要因については、年齢、脱毛症の病型、病型・ステージ、治療歴、合併症の有無、頭皮にきず等の有無、既往歴の有無、薬剤過敏症（化粧品を含む）の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、投与期間について解析を行った。その結果、併用薬剤の有無（あり）で発現率が有意に高かった。また、投与期間で有意差が見られ、26週までの発現率が高かったが、1年以上の長期投与例での検討を目的とした調査であるため、投与期間が26週までの症例は16例（全症例の4.8%）と少数であり、この群には副作用などを理由に1年未満にもかかわらず投与を中止し

ている例が多く含まれているためと考えられている。その他の項目では有意差は見られなかった。

有効性については、登録症例のうち、330例が解析対象とされ、(評価項目：医師又は被験者の印象)を「良くなった、少し良くなった、変わらなかった、悪くなった、判定不能」の4段階5区分でそれぞれ評価された。なお、解析に際しては判定不能例(1例)が除外されている。その結果、最終時における有効率は、「医師の印象」では「良くなった」が17.9%(59/329)、「少し良くなった」が51.4%(169/329例)、「被験者の印象」では「良くなった」が17.3%(57/329)、「少し良くなった」が52.6%(173/329例)であった。背景別要因については、最終時における「医師の印象」を年齢、罹病期間、脱毛症の病型、病型・ステージ、家族歴、治療歴、育毛剤の有無、増毛・植毛の有無、カツラの有無、専門的なヘアケアの有無、合併症の有無、既往歴の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、投与期間について解析が行われた。その結果、年齢(45歳未満 vs 45歳以上)、脱毛症の病型・ステージ、併用療法の有無、投与期間の項目で有意差が見られた。また、使用期間別の有効性の推移が調査された結果、26週時までは速やかな増加を示し、以後52週時までは緩やかな増加であった。それ以降はほぼプラトーであった。

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患者について、本調査で収集された症例より抽出し、安全性について検討が行われた。

高齢者(65歳以上)については、安全性解析対象症例として6例が収集された。高齢者の副作用発現症例率は33.3%(2/6例)であり、非高齢者の発現症例率10.5%(34/324例)に比べ高かった。対象症例数が少ないため発現率について十分な検討をすることは困難であるが、認められた副作用は2例とも「皮膚及び皮下組織障害」で、程度も軽度であり、高齢者で特に問題となる事象は認められなかった。

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」の項に記載し、「国内での使用経験がない」旨が記載され注意喚起されているが、「2-1 モニター店による調査」で先述のように高齢者での副作用発現症例率が高かったこと、市販後臨床試験でも同様の傾向が見られたことなどを踏まえ、「相談すること」の項に高齢者(65歳以上)につき「一般に高齢者では好ましくない症状が発現しやすくなるため」と記載するとしている。

長期使用患者については、調査期間中に発現した副作用36例を発現時期別に分類することで検討された。その結果、6ヵ月以内に約6割に当たる22例、2年以内に約9割に当たる33例、3年以内にすべての副作用が発現しており、3年以降には新たな副作用の発現はなかった。また、副作用の種類についても、1年以上投与することにより発現率が極端に高くなるものはなかった。

3. 使用実態調査(はがきアンケート)について

リアップの使用実態下における安全性及び有効性を検討するため、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1,420,461枚、回収例数は359,318例、回収率は■%であった。

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(5.1%)、22,598件であった。有害事象の大半は、薬効欠如、投与部位そう痒感等の「全身障害及び投与局所様態」3.6%(12,812例)であり、次いで頭部粧糠疹、接触性皮膚炎等の「皮膚及び皮下組織障害」0.84%(3,024例)、頭痛等の「神経系障害」0.38%(1,376例)が多かった。その他多種多様の有害事象が多く記載されていたが、これらも含め有害事象についてはすべてリアップの使用期間、発現日、処置、受診の有無、転帰等の確認のため詳細調査票が送付されている。詳細調査票の回収率は約40%であり、詳細調査票の返送がないものは、情報不足のため、評価不能とされている。使用上の注意に記載のない未知の有害事象については、リアップ使用中に軽快する、リアップ使用中後にも再発するなど関連がないと思われるもの、正常範囲の症状と考えられるものなどを除いてリアップとの関連が否定できない有害事象が選別され、評価が行われた。

有効性については、はがきアンケート回収総数及び回収例数が対象とされ、評価項目は「よく効く、効く、少し効く、効かない、未記載」の4段階5区分でそれぞれ評価された。なお、解析に際しては未記載例(回収総数中155,128枚、回収例数中61,468例)が除外されている。その結果、本調査における「効く」以上の有効率は回収総数で17.8%(225,414/1,265,333枚)、回収例数で17.4%(51,747/297,850例)であった。

4. 有害事象について

再審査期間中に報告された重篤な有害事象は、モニター店による調査で4例4件(浮動性めまい1件、肝出血1件、肺の悪性新生物2件)、医療機関による調査で12例14件(右アキレス腱断裂1件、

頰椎骨折 1 件、慢性膀胱炎急性増悪 1 件、糖尿病 2 件、大腸腫瘍（ガン）1 件、A 型肝炎 1 件、鎖骨関節炎 1 件、食中毒（腹痛、嘔吐、下痢、発熱）1 件、緑内障 1 件、大腸ポリープ（上行結腸部）1 件、直腸ガン 1 件、胆石 1 件、右上腕骨折 1 件）の計 16 例 18 件であったが、すべて薬剤師又は医師により関連なしと判定されたものであった。また、自発報告及び使用実態調査（はがきアンケート）で得られた重篤な副作用は合わせて 123 例（うち、医師より症例票が入手し得たものは 74 例）であり、うち心臓障害は心筋梗塞（急性心筋梗塞を含む）37 件、狭心症（不安定狭心症、プリンツメタル狭心症を含む）21 件、心不全（急性心不全、うっ血性心不全を含む）5 件、不整脈 4 件、心房細動 4 件、心停止 2 件、動悸 2 件、洞不全症候群 1 件、心室細動 1 件、心弁膜疾患 1 件の 78 件（死亡例 10 例を含む）であった。なお、循環器系の副作用に関しては、次項「5. 再審査期間中の安全性に関する重大な措置」に示すような対策が行われており、その後報告例数は減少している。

因果関係が否定できない有害事象として報告された死亡例 10 例は、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、明らかに本剤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 例について申請者が専門医による精査・評価を得た結果では、35 歳の 1 例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本剤との因果関係はないと判定されており、46 歳の 1 例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、56 歳）については十分な情報がなく評価不能とされている。

また、神経系障害が 21 件（脳梗塞 9 件、脳出血 4 件、浮動性めまい 3 件、小脳出血 1 件、第 3 脳神経麻痺 1 件、失神 1 件、脳血栓 1 件、椎骨脳底動脈不全 1 件）報告されたが、米国で行われたミノキシジル 2% 外用剤使用者と非使用者での有害事象発現率に関する比較調査（約 20,000 例における調査）において、ミノキシジルの薬理作用である血管拡張作用から懸念される循環器系及び神経系の重篤な有害事象の発現率は使用者群と非使用群との間に差異は見られず、循環器系のリスクを有する使用者に対して有害事象の発現リスクを増加させることもないとの結果が得られており、上記神経系障害についても本剤により誘発された可能性は低いと考えられている。

以上から死亡例を含む循環器系の重篤な副作用及び神経系の障害が本剤に起因する可能性は低いものと判断されている。

その他臨床検査値異常 8 件（血圧上昇 6 件、心電図異常 1 件、心拍数増加 1 件）、呼吸困難等の「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」6 件、投与部位皮膚炎、胸部不快感等の「全身障害及び投与局所様態」5 件、耳及び迷路障害 3 件、眼障害 2 件、良性、悪性及び詳細不明の新生物 2 件、血小板減少症 1 件、肝機能異常 1 件、糖尿病 1 件、痛風 1 件、多発性筋炎 1 件、横紋筋融解 1 件、間質性腎炎 1 件、アレルギー性皮膚炎 1 件、接触性皮膚炎 1 件が報告されているが、発現症例数が少なく、また因果関係が不明なものが多い等の理由から今後も注意して観察することとし、現段階で新たな対応は要しないと考えられている。

本剤との因果関係が否定できない未知の有害事象としては、モニター店による調査で 38 件（皮膚乾燥 7 件、血圧上昇 5 件、不整脈 2 件、心電図異常 1 件等）、医療機関による調査で 7 件（異常感 2 件、第一度房室ブロック 1 件、上腹部痛 1 件、血中コレステロール増加 1 件、血圧上昇 1 件、血中トリグリセリド 1 件）が認められたが、モニター店における症例は医療機関への受診が不要な程度のものであり、医療機関における症例は医師の判定からいずれも重篤でないと判断されている。また、使用実態調査においては 3,000 件を超える未知の有害事象が見られたが、「3. 使用実態調査（はがきアンケート）について」で記載したように詳細調査票が返送されたものうちリアップとの関連が否定できない有害事象を選別した結果では、「多毛症」38 件、「毛質異常」21 件、「毛髪変色」17 件、「筋骨格硬直（肩こり）」4 件、「不眠症」2 件、「呼吸窮迫（息苦しい）」2 件、「発疹（ぶつぶつが出る）」2 件等であった。「多毛症（体毛の変化）」については、本剤によるものか生理的な変化か判断し難いが、市販後臨床試験では報告がないこと、モニター店による調査では 2 件と少ないことなどから使用上の注意の変更の必要はないと判断されている。「毛質異常」の内容は、「縮れる、癖毛になる」12 件、「切れ毛」8 件、「乾燥毛」1 件、「毛髪変色」の内容は、「白髪」9 件、「髪が赤くなった、茶色くなった」5 件、「髪が黄色くなった」3 件であったが、いずれも本剤によるものか加齢などの生理的な変化や毛染め、ヘアトニック、シャンプー、日光暴露などの他の要因によるものか判断し難い事象であり、市販後臨床試験では報告がないこと、モニター店による調査では関連する事象の報告は各 1 件と少ないことなどから使用上の注意の変更は必要ないと判断されている。その他の事象については、件数が少なく、現時点での使用上の注意の変更は必要ないと判断されている。

5. 再審査期間中の安全性に関する重大な措置

平成 11 年 11 月 9 日、厚生省（現厚生労働省）から「ミノキシジルと動悸・胸痛等」に関する「医薬品等安全性情報（No.157）」が公表され、使用中あるいは使用後に好ましくない症状があらわれた場合には直ちに使用を中止し、医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起がなされた。以後、数週間内に医療機関より 13 例、使用者の家族等から約 30 例の循環器系の副作用が報告された。本剤との因果関係については既述のとおりであるが、報告された症例は狭心症、高血圧等循環器系の既往のある者が多かったことから、「高血圧、低血圧で現在治療を受けている人」及び「狭心症等、心臓に障害のある人」に対する安全使用の徹底を図るため、平成 11 年 12 月 3 日に厚生省医薬安全局安全対策課（現厚生労働省医薬食品局安全対策課）より以下の対応策が示された。

- ① （社）日本薬剤師会及び各都道府県を通じ、薬局等において購入者に対し既往歴等の確認を行い販売するよう指導を徹底する。
- ② 製造業者に対し、外箱の表示等を改善し、狭心症、高血圧等の既往のある者は、購入前に医師、薬剤師に相談するよう注意喚起を徹底する。

これを受け、申請者は「高血圧、低血圧で現在治療を受けている人」及び「狭心症等、心臓に障害のある人」に対する注意喚起として下記の 4 点について対応を行った。

- (1) 上記に該当する使用者は購入前に医師又は薬剤師に相談する旨を製品外箱に表示、店頭の商品には同様のシールを貼付することで製品表示の改善を行った。
- (2) 薬局・薬店向け販売用資料（「セルフチェックシート」「お客様用リアップ解説書」）にも同様の記載を追加した。
- (3) 薬局・薬店に対し、販売時の説明及び使用上の注意の徹底を依頼し、販売店を対象としたセミナーを全国 82 カ所で開催した（参加者：約 5,200 名）。
- (4) リアップの適正使用を訴える新聞広告を掲載した（平成 11 年 12 月 7 日、10 日）。

これらの措置後、循環器系副作用に関する報告が減少していることなどから、循環器系副作用については現時点において適切な対応がなされているものと判断されている。

6. 研究報告

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. 海外からの情報

ミノキシジルを有効成分として含有する外用剤は平成 17 年 2 月時点で一般用医薬品として米国他 46 カ国で承認、販売されている。また、本剤の再審査期間中にコアデータシート（CDS）が改訂されており、その変更点は(1)「妊娠・授乳」の項から、「ロゲイン/リゲイン（注：米国等におけるミノキシジル外用剤の販売名）は妊娠の可能性のある人、授乳婦の人は使用しないこと。」の文章が削除されたこと、(2)「副作用」の項から、「2%製剤と 5%製剤の皮膚系事象は、同様の種類と重篤性であった。」の文章から、「しかし、発現率は 5%製剤において高かった。」という文章が削除されたこと、(3)「副作用」の項に「皮膚刺激、発疹、皮膚炎」の症状名が追記されたこと、の 3 点であった。これらの項目については、現行のリアップの使用上の注意には(1)及び(2)は直接関係しない項目、(3)は既に盛り込み済みの項目であった。

総合評価

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）における評価の結果、循環器系副作用については、現時点で適切な対応がなされていると判断したが、「4. 有害事象について」及び「5. 再審査期間中の安全性に関する重大な措置」にあるとおり、本剤の使用によっ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であると考えられる。

以上の評価より、総合機構は安全性評価については現時点で適切な判断がなされ、対応が取られていると考えられることからカテゴリ 1 と判定した。また、有効性評価については特段の問題点は抽出されていないことからカテゴリ 1 と判定し、総合評価はカテゴリ 1 と判断した。