

エクロックゲル 5%  
(ソフピロニウム臭化物)  
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、科研製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

科研製薬株式会社

## 目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1	起原又は発見の経緯	3
1.5.1.1	目標適応症の臨床的/病態生理学的側面及び疫学	3
1.5.1.2	原発性腋窩多汗症の現行の治療法と問題点	4
1.5.2	開発の経緯	4
1.5.2.1	品質に関する試験	4
1.5.2.2	非臨床試験の概要	5
1.5.2.3	臨床開発の経緯	6
1.5.3	本剤の特徴	10
1.5.4	まとめ	11
1.5.5	参考文献	11

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

本項で使用した略号及び用語の定義を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 略号及び用語の定義一覧

略号又は用語	省略していない表現または用語の定義
BBI-4000	開発記号、有効成分（ソフピロニウム臭化物）の別名
BBI-4000 gel	BBI-4000 のゲル製剤
BBI-4010	BBI-4000 の代謝物、BBI-4000 及び BBI-4000 gel の分解生成物
Brickell 社	Brickell Biotech, Inc.
$C_{max}$	Maximum concentration（最高濃度）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DB20	（ ）
DB20 製剤	BBI-4000 gel の 1 製剤。 添加物（DB20）を含む処方
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale（多汗症疾患重症度評価尺度）
hERG	Human ether-a-go-go related gene（ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子）
$I_{Kr}$	遅延整流 $K^+$ チャネルの速い成分
$IC_{50}$	50% Inhibitory concentration（50%阻害濃度）
IPM	Isopropyl myristate（ミリスチン酸イソプロピル）
IPM1 製剤	BBI-4000 gel の 1 つ。 を IPM に置き換えた処方
IPM2 製剤	BBI-4000 gel の 1 製剤。 IPM1 製剤から をした処方（ ）。
M1 ~ M5	ムスカリン受容体サブタイプ 1~5
MATE	Multidrug and toxin extrusion
OCT	Organic cation transporter（有機カチオン輸送トランスポーター）
POC	Proof of concept
QOL	Quality of life（生活の質）
QTc	Corrected QT（補正 QT）

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

ソフピロニウム臭化物 (BBI-4000) は、抗コリン作用を有するグリコピロニウム臭化物のアナログとして Bodor Laboratories 社が創製した新規化合物である。ソフピロニウム臭化物はエチルエステル構造を有し、局所投与によって、局所で抗コリン作用を示した後、血中到達後にはエチルエステル部位の加水分解を受けることで全身性の副作用を低減できるよう設計されている<sup>1),2),3)</sup>。

Brickell 社は、2012 年 12 月に Bodor Laboratories 社とライセンス契約を締結し、多汗症を適応としたソフピロニウム臭化物の開発を米国で開始した。その後、科研製薬株式会社は 2015 年 3 月に Brickell 社とアジア主要国における独占的ライセンス実施許諾及び共同開発に関する契約を締結し、本剤の開発に着手した。

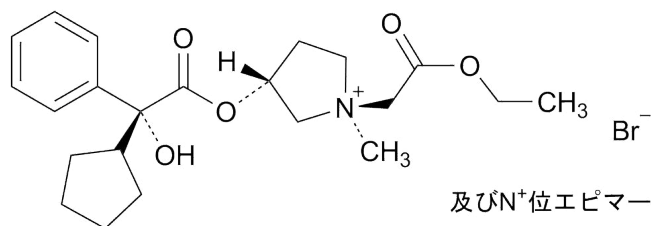


図 1.5-1 ソフピロニウム臭化物の化学構造式

#### 1.5.1.1 目標適応症の臨床的/病態生理学的側面及び疫学

原発性局所多汗症診療ガイドライン<sup>4)</sup>によると、原発性局所多汗症は「頭部・顔面、手掌、足底、腋窩に、温熱や精神的負荷の有無いかんに関わらず、日常生活に支障をきたす程の大量の発汗を生じる状態」であり、腋窩に生じる原発性局所多汗症を原発性腋窩多汗症という。ヒトの汗腺にはエクリン汗腺、アポクリン汗腺が存在し、多汗症の原因となる汗はこのうちエクリン汗腺から分泌される<sup>5)</sup>。エクリン汗腺はコリン作動性神経により調節されており、アセチルコリンがエクリン汗腺のシナプス後膜に位置する M3 型のムスカリン受容体を刺激することにより発汗を誘発すると考えられている<sup>6)</sup>。

平成 21 年度厚生労働省難治性疾患克服研究の特発性局所多汗症研究班が実施した疫学調査<sup>7)</sup> (回答数：5,807) によると日本の原発性局所多汗症の有病率は 12.76%である。罹患部位別では原発性腋窩多汗症の有病率が最も高く 5.75%であり、平均発症年齢は 19.5 歳である。性別ごとの有病率は男性が 6.60%、女性が 4.72%と男性が女性より高い。腋窩以外の部位の有病率は、手掌が 5.33%、頭部が 4.70%、足底が 2.79%である。年齢別の有病率は、5 歳～9 歳及び 10 歳～14 歳では 4.27%及び 6.20%、15 歳～54 歳ではすべての年齢層で 10%以上、55 歳～59 歳及び 60 歳～64 歳では 6.94%及び 10.20%であった。本調査では 65 歳以降のデータは得られていないが、15 歳～54 歳と比較すると 55 歳～64 歳の有病率は低下傾向にあることから、65 歳以降では更に有病率が低いと考えられる。このように、原発性局所多汗症は幅広い年代が罹患する疾患であり、特に社会的な活動範囲が広く、生産年齢人口の多数を構成する年代で有病率が高い。原発性腋窩多汗症の年齢分布に関する公表データはないが、原発性腋窩多汗症は原発性局所多汗症の中で最も有病率が高いため、原発性局所多汗症と同様の年齢分布と推察される。

原発性腋窩多汗症は、衣服の選択が制限される、衣服の交換やシャワーを頻繁にしなければならない等、患者の日常生活に支障を与える疾患である<sup>8)</sup>。Hamm H ら<sup>9)</sup>は、原発性腋窩多汗症は、湿疹、乾癬、掻痒症といった皮膚科疾患よりも大きく QOL を低下させるこ

とを示している。また、多汗を恥ずかしいと感じ、精神的な苦痛を受ける患者も多い。Bahar R ら<sup>10)</sup>は、2017 名に対する調査で、原発性腋窩多汗症患者は多汗症ではない者に比べて不安障害やうつ症状を有する割合が高いことを明らかにしている。更に、原発性腋窩多汗症によって対人関係に支障を来すこと、労働生産性が低下することが示唆されている<sup>9)</sup>。

#### 1.5.1.2 原発性腋窩多汗症の現行の治療法と問題点

原発性腋窩多汗症に対する治療の第 1 選択は塩化アルミニウムの外用療法である<sup>4)</sup>。ただし、塩化アルミニウムの外用療法の効果にはランダム化比較試験に基づくエビデンスがない。また、院内製剤であることから<sup>4)</sup>、処方には製剤調製の設備がある医療機関に限られるため利便性が低い。

第 2 選択は A 型ボツリヌス毒素（ボトックス®注用 50 単位）の皮内投与である<sup>4)</sup>が、毒薬で侵襲性があり、使用は実技講習を受けた医師に限定される。

その他、多汗症に対する適応を有する治療には、抗コリン剤であるプロパンテリン臭化物錠の内服療法、医療機器である miraDry®システムがある。プロパンテリン臭化物錠には全身性の副作用の発現割合が高いという問題点があり、miraDry®システムはすべての医療機関で治療できるわけではなく、誤使用によって熱傷や神経損傷のリスクがあることの問題点がある。

このように、現状では、患者に対して十分な医療が提供できているとは言い難く、医療現場からは全身性副作用の懸念が小さい原発性腋窩多汗症に対する新しい外用薬が望まれている。そのため、有効性が確認され、安全性及び利便性の高い新規外用剤を開発する必要があると考えた。

#### 1.5.2 開発の経緯

科研製薬株式会社は、2015 年 3 月に Brickell 社とアジア主要国における独占的ライセンス実施許諾及び共同開発に関する契約を締結した。Brickell 社が米国での開発において原発性腋窩多汗症の患者に対する本剤の有効性を示唆する結果を取得していたことから、原発性腋窩多汗症を適応とした本剤の開発に着手した。なお、他の適応として原発性手掌多汗症の POC 試験を Brickell 社が米国で実施した（2.7.6.11 項）が、本試験においては有効性を示唆する結果は得られていない。2019 年 11 月時点では本剤を用いた原発性腋窩多汗症以外の開発を実施していない。

##### 1.5.2.1 品質に関する試験

###### (1) 構造決定、物性並びに規格及び試験方法

本剤は、1 g 中にソフピロニウム臭化物として 50 mg を含有するゲル剤である。初期の製剤化検討は Brickell 社が検討を行い、DB20 製剤を開発したが、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXから IPM へ変更し、物理的安定性を向上させた IPM1 製剤を開発した。さらに IPM1 製剤からのXXXXXXXXXX向上を目的にXXXXXXXXXX IPM2 製剤を開発した。

原薬については、化学構造の確認及び物理化学的性質の解明を行い、製造方法、規格及び試験方法の検討を行った。

###### (2) 安定性試験

原薬の安定性は、苛酷試験（熱、湿度、光）、加速試験及び 25°C±2°C/60%RH±5%RH

における長期保存試験の結果から、温度、湿度、及び光による影響を受けないことが確認された。長期保存試験 24 箇月（安定性試験継続中）、加速試験の結果から、リテスト期間は 36 箇月とした。

本剤の高密度ポリエチレン製容器（気密容器）に充てんした状態での安定性は、25°C ± 2°C/60%RH ± 5%RH における長期保存試験 24 箇月（安定性試験継続中）及び加速試験の結果に基づき、「安定性データの評価に関するガイドライン（平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603004 号）」に従い有効期間を評価した。評価の結果、36 箇月間は安定であると推定し、有効期間は 3 年とした。なお、長期保存試験は 36 箇月まで継続する。

### 1.5.2.2 非臨床試験の概要

#### (1) 薬理試験

BBI-4000 は *in vitro* において、ムスカリン受容体のサブタイプ M1 から M5 のいずれの受容体に対しても結合親和性を有し、M3 に対して最も強い結合親和性を示した。また、BBI-4000 及び主代謝物である BBI-4010 のモルモット摘出回腸の収縮抑制作用を評価した結果、BBI-4000 は濃度依存的に回腸収縮反応を阻害し、BBI-4010 の IC<sub>50</sub> は BBI-4000 の 1000 倍以上高値であり、主代謝物の抗コリン作用は著しく減弱することが示された。

*In vivo* において、BBI-4000 をウサギに点眼することにより、用量に応じた散瞳作用が示されるとともに、ラットの足蹠に塗布により、ピロカルピンで誘発した発汗への抑制作用が確認された。

#### (2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験では、ラット中枢神経系並びにイヌ及びミニブタの呼吸器系に対して BBI-4000 の特記すべき作用は認められなかった。

心血管系については、イヌに BBI-4000 を単回静脈内投与し、抗コリン作用によると考えられる心拍数増加とそれに伴う血圧及び心電図項目の変動が認められた。一方、ミニブタに BBI-4000 gel を 28 日間反復経皮投与し、心拍数及び心電図への影響はなかった。更に *in vitro* において hERG I<sub>Kr</sub> 電流を阻害しなかった濃度（10 µmol/L）は非臨床毒性試験及び国内臨床試験での血漿中 BBI-4000 濃度と開きがあることから、外用塗布された BBI-4000 が hERG I<sub>Kr</sub> 電流を阻害する可能性は低いことが示唆された。

#### (3) 薬物動態試験

ラットに単回経皮投与したとき、薬効標的的部位である皮膚中に主に未変化体として存在し、皮膚から循環血液中に吸収された BBI-4000 は、代謝及び排泄に関わる臓器及び組織に分布した。ラットに反復皮下投与したときの結果からほとんどの組織において蓄積性は認められなかった。

妊娠ラットに <sup>14</sup>C-BBI-4000 を単回皮下投与したとき、BBI-4000 は胎盤を通過するが、胎児への移行性は低いことが考えられた。また、哺育中のラットに単回皮下投与したとき、<sup>14</sup>C-BBI-4000 由来の放射能は乳汁中に移行することが確認されたが、母動物の血漿とほぼ同様に消失した。

ヒトの *in vitro* 代謝反応では、BBI-4000 は CYP2D6 及び CYP3A4 による代謝及び非酵素的に加水分解を受けた。また、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）の結果、主代謝物はエチルエステル部位の加水分解により生成する BBI-4010 であった。また、ヒト特異的な

代謝物は認められなかった。

ラット及びミニブタにおいて、BBI-4000 及び代謝物は、尿及び糞の両経路から同程度排泄された。

BBI-4000 は CYP2D6、CYP3A、ヒトトランスポーターの OCT1、OCT2 及び MATE1 に対して阻害作用を示したが、その阻害濃度と BBI-4000 gel 5%をヒトに外用塗布したときの BBI-4000 の  $C_{max}$  の最大値との乖離が大きいため、併用薬に対して薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えた。

#### (4) 毒性試験

ラットを用いた反復皮下投与毒性試験では、抗コリン作用である唾液分泌抑制作用に起因すると考えられる死亡例が認められた。本事象は他の抗コリン薬（アクリジニウム臭化物）でも認められており<sup>11)</sup>、本剤の臨床試験で認められた口渇はいずれも軽度であったことから、非臨床試験でのこの問題は臨床上の安全性に関連しないと考えられた。また、ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験では、BBI-4000 の局所刺激性に起因すると考えられる変化（一過性の紅斑及び浮腫）が認められたものの、その変化は用量にも依存せず回復性も確認されたため、BBI-4000 の局所刺激性が臨床使用において問題となる可能性は低いと考えた。

BBI-4000 の遺伝毒性及びがん原性は認められなかった。しかしながら、マウスがん原性試験では、BBI-4000 の抗コリン作用（腸管運動抑制作用）に起因すると考えられる死亡例が認められた。ラット及びミニブタを用いた反復投与毒性試験では同様の死亡は認められなかったことから、マウスに特有の所見と推察された。更に、国内臨床試験で認められた抗コリン作用によると考えられる有害事象のほとんどが軽度でいずれも回復していることから、ヒトにおいて重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えた。

生殖発生毒性試験では、初期胚発生、胚・胎児発生及び出生児に対して BBI-4000 投与の影響は認められなかった。また、ラット及びウサギでは親動物の死亡が認められたものの反復投与毒性試験で認められた所見と同質であり、生殖発生に関して臨床使用における懸念はないと考えられた。

幼若ラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験では、BBI-4000 投与に関連した変化として投与部位皮膚で主に皮筋に単核細胞性の炎症及び変性／壊死が認められたが、回復期間後に消失した。その他全身症状及び生体機能への影響は認められなかった。

ウシ摘出角膜を用いた眼刺激性試験では、BBI-4000 gel (IPM1 製剤) 20%は眼に対する不可逆的な影響を有すると考えられた。したがって、本剤の臨床使用においては眼への混入を避ける等の注意が必要であると考えられた。

モルモットを用いた皮膚感作性試験及びマウスを用いた局所リンパ節試験では、BBI-4000 gel に皮膚感作性は認められなかった。

#### 1.5.2.3 臨床開発の経緯

国内開発を開始した時点で、海外では BBI-4000 gel の臨床試験を実施していたが、日本人に対する使用実績はなかった。そこで、日本人に対する BBI-4000 gel の皮膚刺激性を主に検討する目的で健康成人男性に対するパッチテスト (BBI-4000-01 試験) を実施した。その後、BBI-4000 gel の製剤を DB20 製剤から IPM1 製剤に変更したことを受けて、日本人の原発性腋窩多汗症患者に BBI-4000 gel (IPM1 製剤) を投与する臨床薬理試験 (BBI-4000-03

試験)を実施し、BBI-4000の薬物動態、安全性及び有効性のプロファイルについて知見を得た。その後、臨床薬理試験(BBI-4000-03試験)の結果を踏まえて、同じ用量で用量設定試験(BBI-4000-04試験)を実施した。この試験の有効性の主要評価項目は「治療終了時の両腋窩の合計発汗重量のベースラインとの比が0.5以下の被験者の割合」とし、有効性と安全性のバランスを考慮して臨床推奨用量を決定することとした。

用量設定試験(BBI-4000-04試験)に用いた製剤は、IPM1製剤から[ ]を施したIPM2製剤であったため、IPM2製剤の血中薬物動態及び安全性に対する影響をIPM1製剤と比較検討する臨床薬理試験(BBI-4000-05試験)を実施した。この試験において、被験者ごとのばらつきが大きいものの、局所投与したIPM2製剤はIPM1製剤より経皮吸収しやすい可能性を示唆する結果が得られた。また、[ ]によって忍容性に大きな影響はなかった。

検証的試験(BBI-4000-06試験)では用量設定試験(BBI-4000-04試験)と異なり「治療終了時のHDSSが1又は2の被験者の割合」を主要評価項目とすることを計画した。しかし、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)との相談を踏まえて、BBI-4000 gelの有効性を客観的かつ明確に示すためには、発汗重量の評価も重要と考えた。そこで、用量設定試験(BBI-4000-04試験)の盲検解除後の新たな解析結果を踏まえて、「治療終了時のHDSSが1又は2であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が0.5以下の被験者の割合」を主要評価項目とし、BBI-4000 gel 5%の0%(基剤)に対する優越性を検証した。更に、ICH-E1ガイドラインを参考に100名以上の患者を対象とした1年間の継続投与の安全性評価を行うためにBBI-4000 gel 5%を52週間投与する長期投与試験(BBI-4000-07試験)を実施した。

臨床薬理試験(BBI-4000-08試験)は機構の助言を踏まえて実施した。臨床薬理試験(BBI-4000-03試験)のデータを再検討したところ、BBI-4000の体内への蓄積によって投与日数の経過とともに血漿中のBBI-4000濃度が継続的に増加し続ける可能性を否定できないと考えた。そこで、血漿中BBI-4000濃度の定常状態を確認し、本剤の蓄積性を検討するために臨床薬理試験(BBI-4000-08試験)を実施した。

機構の助言を踏まえて、国内試験で得られていない本剤に関する情報を補完するために海外臨床試験データを利用することとした。具体的には、薬物相互作用試験(BBI-4000-CL-104試験)、心臓安全性試験(BBI-4000-CL-106試験)、小児薬物動態試験(BBI-4000-CL-105試験)を利用した。薬剤の経皮吸収性を反映する経皮水分蒸散量は人種間で差がないと報告されていること<sup>12)</sup>、民族的要因はQT/QTc評価試験の成績に影響することはないと考えられていること(ICH-E14)、BBI-4000の標的分子であるムスカリン受容体の遺伝子多型によって受容体機能の変化をもたらすという報告はないこと<sup>13)</sup>、薬物相互作用試験(BBI-4000-CL-104試験)ではBBI-4000の代謝に関与するCYP2D6の阻害薬との併用の検討で日本人より白人で多いとされるCYP2D6の低代謝型の被験者を除外する計画としたことから外国臨床データから日本人での検討が可能と判断した。また、DB20製剤を用いて実施した原発性手掌多汗症に対するPOC試験(BBI-4000-CL-202試験)では有効性を示唆する結果が得られなかった。

以上のような経緯で実施した臨床試験により原発性腋窩多汗症に対するBBI-4000 gelの有効性及び安全性が確認されたため承認申請を行う。

表 1.5-2 臨床データパッケージ

試験区分 試験番号	目的	主なデザイン	対象	治験薬の製剤 治験薬の用量	投与期間 被験者数	資料番号
国内試験						
臨床薬理試験 BBI-4000-01	皮膚刺激性	パッチテスト	健康成人	DB20 製剤 0%、5%、10%、15%	単回 48 時間 28 名	2.7.6.1
臨床薬理試験 BBI-4000-03	薬物動態	無作為化 二重盲検	患者	IPM1 製剤 0%、5%、10%、15%	28 日間 24 名	2.7.6.2
用量設定試験 BBI-4000-04	有効性・安全性	無作為化 二重盲検	患者	IPM2 製剤 0%、5%、10%、15%	6 週間 207 名	2.7.6.8
臨床薬理試験 BBI-4000-05	薬物動態	無作為化 二重盲検	患者	IPM1 又は IPM2 製剤 15%	14 日間 24 名	2.7.6.3
検証の試験 BBI-4000-06	有効性・安全性	無作為化 二重盲検	患者	IPM2 製剤 0%、5%	6 週間 281 名	2.7.6.9
長期投与試験 BBI-4000-07	有効性・安全性	非盲検	患者	IPM2 製剤 5%	52 週間 185 名	2.7.6.10
臨床薬理試験 BBI-4000-08	薬物動態	非盲検	患者	IPM2 製剤 5%	8～10 週間 25 名	2.7.6.4
海外試験						
臨床薬理試験 BBI-4000 -CL-105	小児薬物動態	非盲検	小児患者	IPM1 製剤 15%	7 日間 25 名	2.7.6.5
臨床薬理試験 BBI-4000 -CL-104	薬物相互作用	非盲検 2パート 5期	健康成人	IPM1 製剤 15%	パート1 (24名) A期: 被験薬 1日間 B期: パロキシセチン 12 日間うち被験薬/パロキ セチン併用 1日間  パート2 (24名) C期: 被験薬 1日間 D期: シメチジン 5日間 うち被験薬併用 1日間 E期: イトラコナゾール 7日間うち被験薬併用 1 日間	2.7.6.6
臨床薬理試験 BBI-4000 -CL-106	心臓安全性	無作為化 二重盲検 クロスオーバ ー	健康成人	IPM1 製剤 0%、15%、 15% (6 倍量)、 モキシフロキサシン (陽性対照)	1 日間 60 名	2.7.6.7
POC 試験 BBI-4000 -CL-202	有効性	無作為化 二重盲検	患者 <sup>1)</sup>	DB20 製剤 0%、15%	28 日間 50 名	2.7.6.11

1) 原発性手掌多汗症患者

図 1.5-2 開発の経緯図

試験項目			担当会社	実施期間
品質	構造及びその他の特性		科研製薬	[Redacted]
	規格及び試験方法	原薬	科研製薬	
		製剤	科研製薬	
	安定性試験	原薬	科研製薬	
		製剤	科研製薬	
薬理	効力を裏付ける試験		科研製薬	
	安全性薬理試験		Brickell社	
動態	薬物動態試験		科研製薬	
毒性	単回投与毒性試験		Brickell社	
	反復投与毒性試験		科研製薬/Brickell社	
	遺伝毒性試験		Brickell社	
	がん原性試験		科研製薬	
	生殖発生毒性試験		科研製薬/Brickell社	
	局所刺激性試験		科研製薬	
	その他の毒性試験		科研製薬/Brickell社	
臨床	皮膚刺激性試験	BBI-4000-01	科研製薬	
	薬物動態試験	BBI-4000-03	科研製薬	
	薬物動態試験	BBI-4000-05	科研製薬	
	薬物動態試験	BBI-4000-08	科研製薬	
	薬物相互作用試験	BBI-4000-CL-104	Brickell社	
	小児薬物動態試験	BBI-4000-CL-105	Brickell社	
	心臓安全性試験	BBI-4000-CL-106	Brickell社	
	用量設定試験	BBI-4000-04	科研製薬	
	POC試験	BBI-4000-CL-202	Brickell社	
	検証的試験	BBI-4000-06	科研製薬	
	長期投与試験	BBI-4000-07	科研製薬	

継続中  
継続中

### 1.5.3 本剤の特徴

本邦には原発性腋窩多汗症の治療法として承認された、ボトックス®注用 50 単位、プロ・バンサイン®錠 15 mg 及び miraDry®システムが存在するが、1.5.1.2 に詳述したとおり、様々な問題点が存在するため、医療現場からは原発性腋窩多汗症に対して有効性が確認され、安全性及び利便性の高い外用薬が望まれている。これまでに得られた臨床試験成績を踏まえ、本剤の特徴を以下に示す。

#### (1) 臨床試験で有効性が検証された原発性腋窩多汗症の外用剤である

検証的試験 (BBI-4000-06 試験) は、無作為化二重盲検のデザインを採用し、原発性腋窩多汗症患者のうち、ベースラインの HDSS が 3 又は 4 であり、腋窩からの発汗重量が一定の基準を超える患者を組み入れた。多汗症の自覚症状を評価する指標として標準的に用いられる HDSS、発汗を客観的かつ定量的に評価可能な重量計測法による発汗重量を有効性の評価指標に採用し、主要評価項目には「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」を設定した。1 日 1 回就寝前 6 週間、腋窩に適量を投与した結果、同項目の割合は、5% 群で 53.9%、0% 群で 36.4% であり、0% 群より 5% 群で統計学的に有意に高かった (投与群間差: 17.5%、95% 信頼区間: 6.02~28.93、カイ 2 乗検定:  $p=0.003$ ) (2.7.6.9 項)。また、被験者数が少ない非対照試験である臨床薬理試験 (BBI-4000-08 試験) では、有効性の推定には限界があるものの、BBI-4000 gel 5% を 1 日 1 回午前中に腋窩に 6 週間投与したときの有効性が示唆されている (2.7.6.4 項)。これより、BBI-4000 gel 5% は原発性腋窩多汗症に対して 1 日 1 回、適量を投与することで効果を示すと考えられる。

#### (2) 安全に継続使用可能な外用剤である

有害事象のうち塗布部位の有害事象が占める割合が高かった。塗布部位の有害事象の発現割合は、用量設定試験 (BBI-4000-04 試験) で 0% 群 1.9%、5% 群 15.4%、検証的試験 (BBI-4000-06 試験) で 0% 群 5.0%、5% 群 21.3% であり、いずれの試験でも 0% 群より 5% 群で高かった。これらの多くは軽度であり重度の事象はなく、治験薬塗布部位に発現したすべての有害事象は無処置又は治験薬の休薬や薬剤による処置によって回復又は軽快したため、適切な処置によって継続使用が可能である。

また、BBI-4000 gel 5% を投与した群で抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象は、用量設定試験 (BBI-4000-04 試験) で 52 名中 1 名 (軽度の口渇)、検証的試験 (BBI-4000-06 試験) で 141 名中 3 名 (軽度の便秘 1 名、軽度の口渇 1 名、軽度の口渇及び散瞳 1 名)、長期投与試験 (BBI-4000-07 試験) で 185 名中 15 名 (軽度の頭痛 5 名、軽度の散瞳 2 名、中等度の散瞳 1 名、軽度の排尿困難 1 名、中等度の排尿困難 1 名、中等度の口内乾燥及び霧視 1 名、軽度の口渇 1 名、軽度の便秘 1 名、軽度の不眠症 1 名、軽度の悪心 1 名) にみられたのみであり、抗コリン剤の内服療法での問題点である全身性の副作用の懸念は低かった。

#### (3) 利便性が高く、侵襲性がない治療である

塩化アルミニウム及び miraDry®システムと異なり、処方または治療の際に特別な調製設備や機器は必要ない。また、外用剤であることから、ボトックス®注用 50 単位にみられる侵襲性はなく、処方に際して医師の実技講習等の措置を必要とせず、患者自身が塗

布できる。以上のことから、患者及び医療機関への利便性に優れている。

#### 1.5.4 まとめ

以上の通り、BBI-4000 gel 5% (IPM2 製剤) は、その有効性が検証され、既存治療の問題点を解決している。塗布部位の有害事象が確認されているが、可逆的かつ継続使用に影響を及ぼさないことから、本剤は原発性腋窩多汗症患者へ新たな治療選択肢を提供し得るものと考え、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のとおり承認申請する。

効能・効果：原発性腋窩多汗症  
用法・用量：1日1回、適量を腋窩に塗布する。

#### 1.5.5 参考文献

- 1) Wu W-M, Buchwald P, Mori N, Ji F, Wu J, Bodor N. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluations of the Zwitterionic Metabolite of a New Series of N-Substituted Soft Anticholinergics. *Pharm Res.* 2005; 22: 2035-2044.
- 2) Mori N, Buchwald P, Wu W-M, Ji F, Hochhaus G, Bodor N (2006) Pharmacological effects of some newly developed soft anticholinergics and a receptor-binding QSAR study. *Pharmazie.* 2006; 61: 148-153.
- 3) Wu W-M, Wu J, Mori N, Buchwald P, Bodor N (2008) Stereoisomers of N-substituted soft anticholinergics and their zwitterionic metabolite based on glycopyrrolate – syntheses and pharmacological evaluations. *Pharmazie.* 2008; 63: 200-209.
- 4) 藤本智子, 横関博雄, 片山一朗, 金田眞理, 室田浩之, 田村直俊ら. 原発性局所多汗症診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌.* 2015; 125: 1379-1400
- 5) 中村元信. 汗腺の発生と構造. *MB Derma.* 2014; 220: 9-12.
- 6) Schlereth T, Dieterich M, Birklein F. Hyperhidrosis - Causes and treatment of enhanced sweating. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106: 32-7.
- 7) Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: from questionnaire analysis. *J Dermatol.* 2013; 40: 886-90.
- 8) Hamm H. Impact of hyperhidrosis on quality of life and its assessment. *Dermatol Clin.* 2014; 32: 467-76.
- 9) Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kütt S, Kozma C, Teale C. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. *Dermatology.* 2006; 212: 343-53.
- 10) Bahar R, Zhou P, Liu Y, Huang Y, Phillips A, Lee TK, et al. The prevalence of anxiety and depression in patients with or without hyperhidrosis (HH). *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75: 1126-33.
- 11) U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. TUDORZA® PRESSAIR® (Aclidinium Bromide Inhalation Powder). NDA No.: 202-450. Pharmacology/Toxicology NDA Review and Evaluation. p.71-101. 2011
- 12) Machado M, Salgado TM, Hadgraft J, Lane ME. The relationship between transepidermal water loss and skin permeability. *Int J Pharm.* 2010; 384: 73-7.

- 13) Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC, Lynde C, Lupin M, et al. A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis Advisory Committee. *Dermatol Surg.* 2007; 33: 908-23.

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

2020年6月現在、本剤は海外では承認されていない。

なお、本剤は米国（Brickell社）で第III相検証的試験準備中である。

## 1.7 同種同効品一覧表

2020年6月現在、国内で原発性腋窩多汗症を適応症とした外用剤は発売されていない。国内で腋窩多汗症を適応症とした医療用医薬品は、A型ボツリヌス毒素を有効成分とする注射剤及びプロパンテリン臭化物を有効成分とする経口製剤のみであることから、ボトックス注用及びプロ・バンサイン錠15mgを同種同効薬として表1.7-1 同種同効品一覧表に記載する。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	エクロックゲル 5%	ボトックス注用	プロ・バンサイン錠 15mg
一般的名称	ソフピロニウム臭化物	A型ボツリヌス毒素	プロパンテリン臭化物
会社名	科研製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	ファイザー株式会社
効能・効果	原発性腋窩多汗症	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁	下記疾患における分泌・運動亢進並びに疼痛 胃・十二指腸潰瘍、胃酸過多症、幽門痙攣、胃炎、腸炎、過敏大腸症（イリタブルコロ）、膵炎、胆道ジスキネジー 夜尿症または遺尿症 多汗症
添付文書 改訂年月 備考	—	2019年12月（第22版）	2019年6月改訂（第3版）

規制区分:

生物由来製品、  
 毒薬、  
 処方箋医薬品  
 (注意 医師等の処方箋  
 により使用すること)

# ボトックス注用50単位 ボトックス注用100単位

BOTOX for injection



貯法: 5℃以下の冷所に保存  
 保存剤を含んでいないので、  
 調製後は速やかに使用する。  
 なお、調製後は冷凍しないこと。  
 使用期限: 包装に表示

	50単位	100単位
承認番号	22100AMX00488	22100AMX00489
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年2月	1997年4月
再審査結果	2016年6月	
効能追加	2019年12月	
国際誕生	1989年12月	

## ※※【警告】

- 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱以外には使用しないこと。[ミオクローヌス性ジストニーの患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。]「重要な基本的注意(1)」の項参照
- 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣及び重度の原発性腋窩多汗症に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
- 痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、斜視及び痙攣性発声障害に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。[本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。また、痙攣性斜頸、上肢痙攣及び痙攣性発声障害患者では、特に呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。]
- 過活動膀胱及び神経因性膀胱に対する投与は、講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、膀胱鏡を用いた本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が行うこと。
- 頸部関連筋への投与により、呼吸困難があらわれることがある。[嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部位近位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。]「[重大な副作用]」の項参照
- 眼瞼痙攣患者に、1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[「過量投与」]の項参照
- 自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者には、緊急時に十分対応できる医療施設において、全身麻酔や血圧モニタリングを実施できる環境の下、本剤を投与すること。

## ※※【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者(重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等)[本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]
- 痙攣性斜頸においては、高度の呼吸機能障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- 過活動膀胱及び神経因性膀胱においては、尿路感染症を有する患者及び導尿を日常的に実施していない尿閉を有する患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦[妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。](「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 【組成・性状】

	成分名	含有量(1バイアル中)		備考
		50単位	100単位	
有効成分	A型ボツリヌス毒素	50単位*	100単位*	A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程でウシ(心臓、血液、乳、骨格筋、膵臓)、ヒツジ(血液)及びブタ(血液、膵臓、胃、皮膚)由来成分を使用している。
添加物	塩化ナトリウム 人血清アルブミン	0.45mg 0.25mg	0.9mg 0.5mg	
性状・剤形	白色の乾燥製剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液となる・注射剤			
pH	本剤を生理食塩液1.4mL(50単位)、2.8mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液のpH±0.5以内			
浸透圧比	本剤を生理食塩液2.0mL(50単位)、4.0mL(100単位)で溶解した場合 生理食塩液との浸透圧比0.95~1.10			

\*: 1単位はマウス腹腔内投与LD<sub>50</sub>値

## ※※【効能・効果】

眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁

## ※※【効能・効果に関連する使用上の注意】

- 本剤を上肢痙攣、下肢痙攣及び2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
  - 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。
  - 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。
  - 上肢痙攣、下肢痙攣については、痙攣の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。
- 原発性腋窩多汗症及び痙攣性発声障害の診断並びに本剤による治療は、国内外のガイドライン<sup>1)</sup> 2)等の情報を参考にして慎重に行うこと。
- 本剤を斜視に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
  - 陈旧性の麻痺性斜視の改善に対しては効果を有しない(外科的手術の施行時に拮抗筋の拘縮を緩和する場合を除く)。
  - 50プリズムジオプトリーを超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱体化に伴うデュアン症候群、過去の後転術による過矯正から生じた二次性斜視に対する安全性及び有効性は確立されていないことから、これらの患者に本剤を使用する場合には、その必要性を慎重に検討すること。
- 本剤を過活動膀胱に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
  - 以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。
    - 抗コリン薬又はβ<sub>3</sub>アドレナリン受容体作動薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者
    - 抗コリン薬又はβ<sub>3</sub>アドレナリン受容体作動薬の投与が副作用の発現により困難な患者
    - 抗コリン薬又はβ<sub>3</sub>アドレナリン受容体作動薬の投与が禁忌とされる患者

**上肢痙縮**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋\*に合計400単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は400単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

\*緊張筋：上腕二頭筋、上腕筋、腕橈骨筋、橈側手根屈筋、尺側手根屈筋、深指屈筋、浅指屈筋、長母指屈筋、母指内転筋等

**下肢痙縮**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として複数の緊張筋\*に合計300単位を分割して筋肉内注射する。1回あたりの最大投与量は300単位であるが、対象となる緊張筋の種類や数により、投与量は必要最小限となるよう適宜減量する。また、再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

\*緊張筋：腓腹筋(内側頭、外側頭)、ヒラメ筋、後脛骨筋等

**2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足**：通常、2歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として4単位/kgを、罹患している腓腹筋の内側頭・外側頭の各々2ヵ所に筋肉内注射する。両下肢に投与する場合は、4単位/kgを両肢に分割して投与する。初回投与以後、効果不十分な場合にはヒラメ筋、後脛骨筋等へ投与することができる。なお、症状に応じて適宜増減することができる。ただし、1回の総投与量は200単位を超えないこととし、再投与は前回の効果が消失した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

**重度の原発性腋窩多汗症**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として片腋窩あたり50単位を、複数の部位(10~15ヵ所)に1~2cm間隔で皮内投与する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は16週以上とすること。

**斜視**：通常、成人及び12歳以上の小児にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を外眼筋に筋肉内注射する。

・初回投与

- (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25~2.5単位
- (2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25~2.5単位
- (3) 20~50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5~5.0単位
- (4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25~2.5単位

・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。

・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。

・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

**痙攣性発声障害**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を内喉頭筋に筋肉内注射する。

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側又は両側の甲状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、片側あたり2.5単位を超えないこと。

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。

再投与：前回の効果が減弱した場合には、片側の後輪状披裂筋に再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。なお、症状に応じて投与量を適宜増減することができるが、5.0単位を超えないこと。

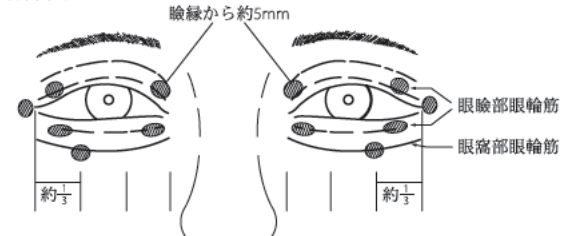
**既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として100単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

**既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として200単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

- 2) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、下部尿路閉塞(前立腺の肥大等)の消失等、改善が十分に得られていることが確認されてもなお、過活動膀胱の症状が改善しない場合に、本剤の投与を考慮すること。
- (5) 本剤を神経因性膀胱に対して投与する場合は、以下の点に注意すること。
- 1) 以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。
    - ・抗コリン薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者
    - ・抗コリン薬の投与が副作用の発現により困難な患者
    - ・抗コリン薬の投与が禁忌とされる患者
  - 2) 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者では、下部尿路閉塞疾患に対する治療を優先すること。また、投与前の残尿量にも注意し、本剤投与の可否を慎重に判断すること。

※※【用法・用量】

**眼瞼痙攣**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として初回1.25~2.5単位/部位を、1眼当たり眼輪筋6部位の筋肉内に注射する。また、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。効果は通常3~4ヵ月間持続するが、症状再発の場合には再投与する。ただし、投与間隔は8週以上とすること。また、再投与は初回投与量の2倍までの用量を用いることができるが、本剤の薬理作用である筋麻痺作用が予想以上に強く発現した結果と見られる閉瞼不全、眼瞼下垂等の副作用が現れた場合には、再投与時の用量を適宜減量すること。また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。(注射部位)



**片側顔面痙攣**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を痙攣筋\*に筋肉内注射する。痙攣筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
- ・症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は8週以上とすること。

\*痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

**痙攣性斜頸**：通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として以下の用量を緊張筋\*に筋肉内注射する。緊張筋が複数ある場合は、分割して投与する。

- ・初回投与の場合には合計で30~60単位を投与する。
  - ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計180単位を上限として投与することができる。
  - ・症状再発の場合には、合計で240単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は8週以上とすること。
- \*緊張筋：胸鎖乳突筋、僧帽筋、板状筋、斜角筋、僧帽筋前縁、肩甲挙筋、傍脊柱筋、広頸筋等

※※用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 複数の適応に本剤を同時投与した場合の安全性は確立されていないため、複数の適応に本剤を同時に投与しないことが望ましい。やむを得ず同時に投与する場合には、それぞれの効能・効果で規定されている投与量の上限及び投与間隔を厳守するとともに、12週間のA型ボツリヌス毒素の累積投与量として400単位を上限とすること。[海外臨床試験において、成人を対象に上肢痙縮及び下肢痙縮に合計400単位を同時に投与した経験はあるが、国内臨床試験では、複数の適応に本剤を同時投与した経験はない。]

- (2) 本剤の力価(単位)は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。
- (3) 本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。[本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、安全性及び有効性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。] (「相互作用」の項参照)
- (4) 他のボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の用法・用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合のみ投与すること。[他のボツリヌス毒素製剤の投与後に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。] (「相互作用」の項参照)

**眼瞼痙攣：**

眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼挙筋周囲への投与を避けること。

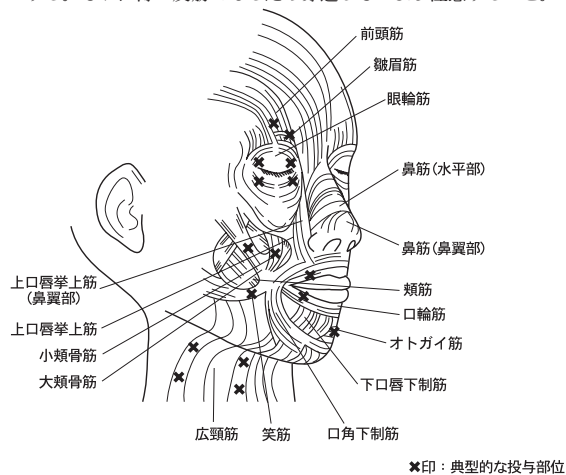
**片側顔面痙攣：**

- (1) 片側顔面痙攣で痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 片側顔面痙攣の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、痙攣している筋肉内に注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

	投与筋	1部位当たりの投与量 (単位/部位)	投与部位数 (部位)
初回投与	眼輪筋	1.25	4
	その他の筋	痙攣筋に眼輪筋とあわせて合計10単位を分割投与	
初回投与後の追加投与及び再投与	眼輪筋	2.5 <sup>注1)</sup>	4
	皺眉筋	2.5	1
	前頭筋	2.5	1
	口輪筋	2.5	2
	大頬骨筋	5.0	1
	小頬骨筋	5.0	1
	笑筋	5.0	1
	オトガイ筋	5.0	1
広頸筋 <sup>注2)</sup>	2.5	上限4	

注1：臨床試験では、追加投与及び再投与時には眼輪筋に対して1部位当たり5単位まで投与された症例がある。なお、眼輪筋に対して2.5単位を超えて投与する場合には、特に副作用の発現に留意しながら慎重に投与すること。

注2：広頸筋に対しては筋緊張によりスジ状として隆起している部位に投与する。なお、薄い皮筋であるため穿通しないよう注意すること。



※印：典型的な投与部位

**痙性斜頸：**

- (1) 痙性斜頸で緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 投与による効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で追加投与を行うこと。
- (3) 痙性斜頸では、本剤注射により投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるため、初回投与以降では緊張が亢進している筋を注意深く同定し、投与すること。

- (4) 痙性斜頸では、初回及び初回後の追加投与を含む240単位までの投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。
- (5) 痙性斜頸の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。[臨床成績等から、以下のような投与部位及び投与量が推奨されている。]

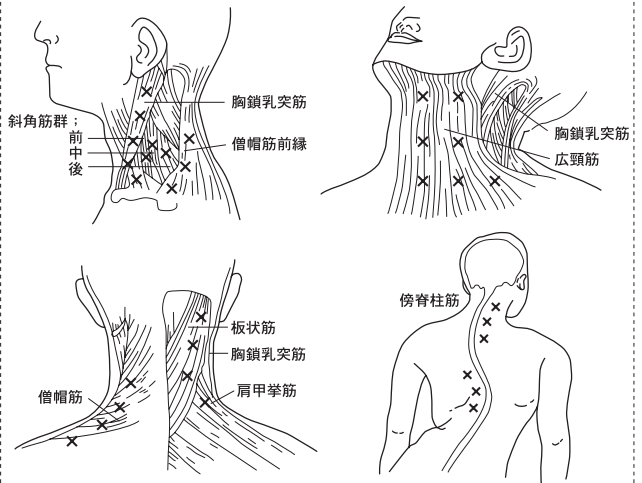
投与筋	初回投与量 <sup>注3)</sup> 、投与部位数	最高投与量 <sup>注4)</sup>
胸鎖乳突筋 <sup>注1)</sup>	15-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2ヵ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋 <sup>注2)</sup>	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20-30単位	80単位

注1：胸鎖乳突筋に投与する場合は、嚥下障害発現のリスクを軽減するため、両側への投与を避けること。

注2：肩甲挙筋へ投与する場合は、嚥下障害及び呼吸器感染のリスクが増大する可能性があるため注意すること。

注3：各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注4：各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。

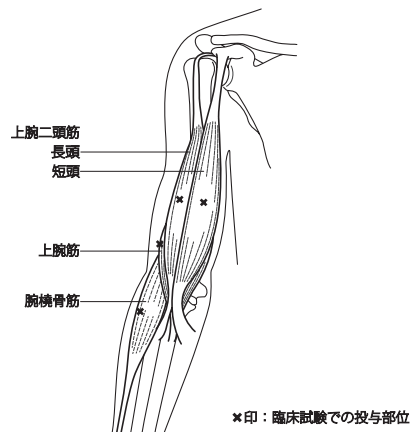


※印：典型的な投与部位

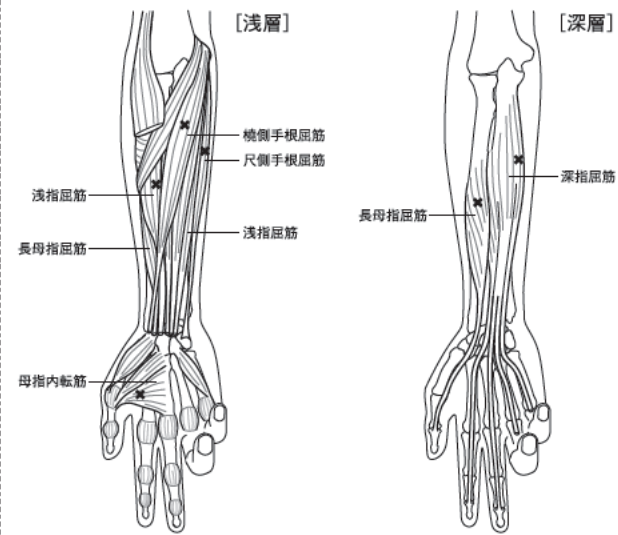
**上肢痙縮：**

- (1) 上肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステミューター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 上肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
上腕二頭筋	70	2
上腕筋	45	1
腕橈骨筋	45	1
橈側手根屈筋	50	1
尺側手根屈筋	50	1
深指屈筋	50	1
浅指屈筋	50	1
長母指屈筋	20	1
母指内転筋	20	1



※印：臨床試験での投与部位

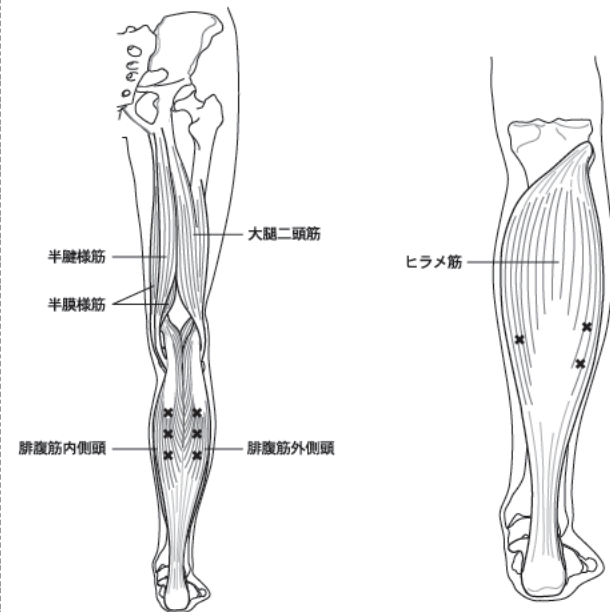


※印：臨床試験での投与部位

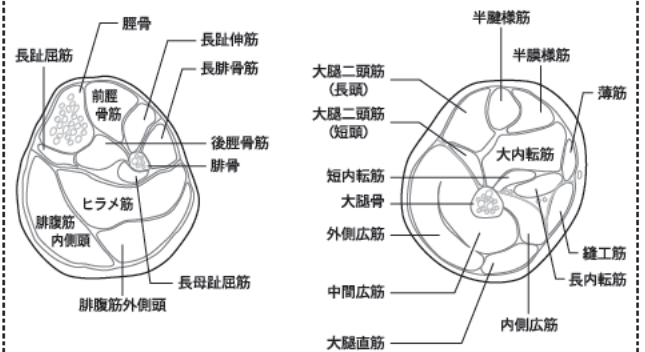
**下肢痙縮：**

- (1) 下肢痙縮で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステイミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 下肢痙縮患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

投与筋	投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
腓腹筋(内側頭)	75	3
腓腹筋(外側頭)	75	3
ヒラメ筋	75	3
後脛骨筋	75	3

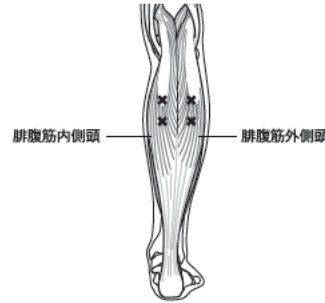


※印：臨床試験での投与部位



**2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足：**

- (1) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステイミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足の患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。

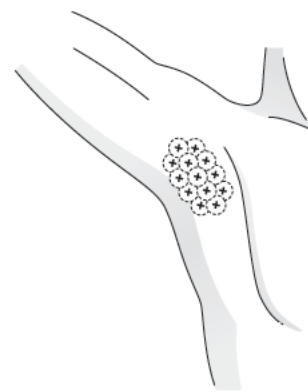


※印：典型的な投与部位

(他の筋肉図については、下肢痙縮を参照)

**重度の原発性腋窩多汗症：**

- (1) 投与前にMinor'sヨウ素デンプン反応等の染色法を使用して目標とする発汗部位を同定すること。
- (2) 原発性腋窩多汗症の患者には、注射針は針先端の斜め部分を上にして、皮膚表面に対し45°の角度で約2mmの深さへの皮内注射が推奨されている。また、効果のない部分を最小限にとどめるため、注射位置を下図のように等間隔でジグザグ状に配置することが推奨されている。



**斜視：**

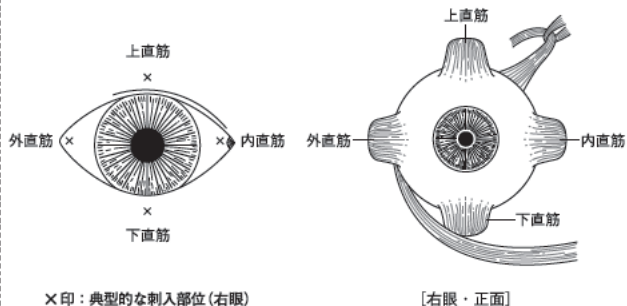
- (1) 斜視で外眼筋に投与する際には、筋電計等の使用や外眼筋の外科的露出により、注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 本剤投与前に点眼麻酔薬の投与が推奨されている。
- (3) 斜視で投与する際の薬液量は1つの筋あたり0.05~0.15mLが推奨されている。
- (4) 斜視患者には、筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。[臨床成績等から、初回投与では以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。]

投与筋	初回投与量(単位/筋)	投与部位数(部位/筋)
内直筋	1.25~2.5 <sup>注1</sup> 又は2.5~5.0 <sup>注2</sup>	1
外直筋	1.25~2.5 <sup>注1</sup> 又は2.5~5.0 <sup>注2</sup>	1
上直筋	1.25~2.5 <sup>注3</sup>	1
下直筋	1.25~2.5 <sup>注3</sup>	1

注1：20プリズムジオプトリー未満の水平斜視

注2：20~50プリズムジオプトリーの水平斜視

注3：上下斜視

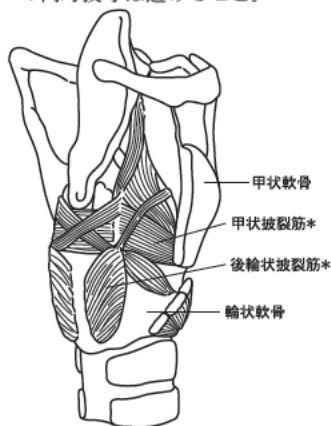


×印：典型的な刺入部位(右眼)

[右眼・正面]

**痙攣性発声障害：**

- (1) 痙攣性発声障害で内喉頭筋に投与する際には、筋電計を用いて注意深く目標とする筋を同定すること。
- (2) 痙攣性発声障害で投与する際の薬液量は片側あたり0.1mLが推奨されている。
- (3) 内転型痙攣性発声障害の治療では、患者を背臥位とし、輪状軟骨上縁の正中より約5mm外側(投与側)に注射針を経皮的に刺入した後、輪状甲状間膜を貫通させて甲状披裂筋へと到達させる。両側投与を行った場合には嚥下障害等の有害事象がより長期間持続することがあるので、再投与時の両側投与の要否は、片側投与による治療効果と有害事象の発現状況を確認した後に慎重に検討すること。
- (4) 外転型痙攣性発声障害では、投与前の内視鏡検査により、左右の声帯の可動性及び声門間隙の大きさを確認し、通常、病的運動が強い側の後輪状披裂筋に投与する。注射の際には患者を背臥位とし、投与側の反対側へ頭部を回旋させた上で、輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に注射針を刺入する。投与側の声帯が動かなくなった場合に声門の閉鎖又は狭窄による呼吸困難等が生じないよう、反対側の声帯が十分動く場合のみ投与することとし、両側への投与は行わないこと。
- (5) 混合型痙攣性発声障害における有効性及び安全性は確立していない。甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与後に重篤な呼吸困難が報告されていることから、甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与は避けること。

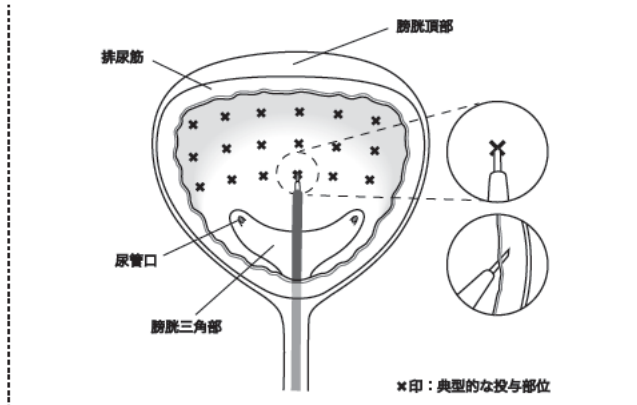


[喉頭・右後方より]

\*：投与筋

**過活動膀胱/神経因性膀胱：**

- (1) 過活動膀胱及び神経因性膀胱で排尿筋に投与する際には、硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- (2) 本剤投与前には、必要に応じて局所麻酔薬の注入による膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行うこと。局所麻酔薬を注入した場合は投与前に除去し、膀胱内を生理食塩液で洗浄すること。自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者では、全身麻酔等の適切な麻酔を行うこと。
- (3) 膀胱壁における注射部位を十分に確認するため、本剤の投与直前に膀胱内に生理食塩液を注入し、膀胱を適度に拡張する。その際、膀胱を拡張しすぎると、投与時に薄くなった膀胱壁を注射針で穿通するおそれがあるため、生理食塩液の過量注入に注意すること。投与終了後、自排尿不能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去し、自排尿可能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を自ら排出できることを確認すること。
- (4) 本剤100単位を投与する際は薬液10mLを20ヵ所に、本剤200単位を投与する際は薬液30mLを30ヵ所に分割して注射することが推奨されている。各注射部位の間隔は約1cm、注射針の刺入深度は約2mmとし、膀胱三角部への注射は避けること。〔適用上の注意(3)〕の項参照)



×印：典型的な投与部位

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - (1) 筋弛緩剤及び筋弛緩作用を有する薬剤を投与中の患者[筋弛緩作用が増強されることが、また、嚥下障害の発現が高まるおそれがある。]〔相互作用〕の項参照)
  - (2) 慢性の呼吸器障害のある患者[本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]
  - (3) 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者[本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。]
  - (4) 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因(狭隅角等)のある患者[本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。]
  - (5) 高齢者[高齢者への投与]の項参照)
- ※※※ 2. 重要な基本的注意
  - (1) 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱の適応のみに使用する製剤のため、眉間又は目尻の表情皺に対しては、ボトックスビスタ用50単位を用い添付文書を熟読して使用すること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。
  - (2) 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。
    - 1) 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素である。
    - 2) 本剤の投与は対症療法であり、その効果は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視及び痙攣性発声障害では通常3～4ヵ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常4～9ヵ月、過活動膀胱では通常4～8ヵ月、神経因性膀胱では通常8～11ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。
    - 3) 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。
    - 4) 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮に伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。
    - 5) 痙攣性斜頸及び痙攣性発声障害に対する本剤の、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。
    - 6) 痙攣性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。
    - 7) 本剤投与後、3～4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
    - 8) 妊娠する可能性のある婦人は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
    - 9) 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。〔精子形成期間に投与されることを避けるため。〕
    - 10) 上肢痙縮及び下肢痙縮患者においては、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。
  - (3) 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。
  - (4) 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、本剤投与により、残尿量が増加し導尿が必要になる場合がある。また、本剤投与により尿閉及び尿路感染が発現することがある。本剤投与後に排尿困難、混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。
  - (5) 脊髄損傷等を有する神経因性膀胱患者においては、本剤投与により筋力低下等が発現した場合、日常生活動作の制限が増大する可能性がある。

- (3) 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。
- (4) 本剤を眼輪筋又は外眼筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。
- 1) 投与時ごとに視力検査を実施することが望ましい。[[その他の注意(2)]の項参照]
  - 2) 眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷めないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分に行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。
  - 3) 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。
  - 4) 本剤による斜視治療中に外眼筋への投与により、眼窩に針を刺入することによって球後出血が生じ、網膜循環に障害を来すおそれがあるので、適切な検査や眼窩減圧の処置を行うことが望ましい。また、眼球を針で穿通した場合には、検眼鏡による診断を行うこと。
  - 5) 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。
  - 6) ボツリヌス毒素の投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。神経学的障害のある患者(嚥下困難等を有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙縮患者等)では、この副作用のリスクが増加するため特に注意すること。[[副作用]及び「小児等への投与」の項参照]
  - 7) 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[[副作用]の項参照]
  - 8) 本剤はできるだけ少量(「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照)から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。
  - 9) 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の痙攣性発声障害患者においては、喉頭への注射によって出血や血腫が生じ、誤嚥や呼吸困難につながるおそれがあることから、本剤投与前に抗血小板薬及び抗凝固薬の休薬等を行うこと。
  - 10) 本剤を過活動膀胱及び神経因性膀胱患者に投与する場合は、尿路感染の発現に注意し、適切な感染対策を講じること。[[重大な副作用]の項参照]
  - 11) 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、排尿筋への注射による出血のリスクが増大することから、本剤投与前に抗血小板薬及び抗凝固薬の休薬等を行うこと。
  - 12) 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、本剤の投与手技により血尿、排尿困難、膀胱痛等が発現するおそれがある。本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、症状があらわれた場合には適切に処置すること。
  - 13) 自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者においては、本剤の投与手技に起因する自律神経異常反射を来すおそれがあることから、直ちに適切な処置を行えるようにしておくこと。
  - 14) 導尿を実施していない過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、投与後2週間以内に残尿量を測定し、その後は必要に応じて投与後12週までを目安に残尿量測定を定期的に行うこと。[[重大な副作用]の項参照]

### 3. 相互作用

#### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 ダントロレンナトリウム水和物等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が発現するため、嚥下障害が増強されることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩作用を有する薬剤 スバクチノマイシン塩酸塩水和物 アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン硫酸塩、フラジオマイシン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物質 ポリミキシンB硫酸塩等 テトラサイクリン系抗生物質 リンコマイシン系抗生物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン臭化物、トリヘキシルフェニジル硫酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド硫酸塩、スルピリド等	閉瞼不全、頸部筋脱力等の過剰な筋弛緩があらわれるおそれがある。嚥下障害の発現が高まるおそれがある。	筋弛緩作用が増強されることがある。併用薬の抗コリン作用による口渇、嚥下困難等が発現するため、嚥下障害が増強されることがある。
他のボツリヌス毒素製剤	過剰な筋弛緩があらわれることがあり、呼吸困難、嚥下障害等を発現するリスクが高まるおそれがあるため、本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。	本剤及びこれらの薬剤は、ともに筋弛緩作用を有するため作用が増強されるおそれがある。

### ※※※ 4. 副作用

眼瞼痙攣を対象とした使用成績調査6445症例中、652例(10.12%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、眼瞼下垂141例(2.19%)、兎眼138例(2.14%)、流涙67例(1.04%)であった(再審査終了時)。

片側顔面痙攣を対象とした使用成績調査10288症例中、725例(7.05%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、兎眼195例(1.90%)、顔面麻痺158例(1.54%)、流涙80例(0.78%)であった(再審査終了時)。

痙攣性斜頸を対象とした使用成績調査10645症例中、508例(4.77%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嚥下障害208例(1.95%)、局所性筋力低下89例(0.84%)、脱力(感)31例(0.29%)であった(再審査終了時)。なお、痙攣性斜頸の国内臨床試験において本剤との因果関係が完全には否定しきれない突然死が1例報告されている。

脳卒中後の上肢痙縮患者を対象とした主な国内臨床試験において、総症例106例中17例(16.04%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、脱力(感)3例(2.83%)、CK(CPK)上昇3例(2.83%)であった(承認時)。

脳卒中後の上肢痙縮患者に本剤400単位を投与した国内臨床試験において、総症例124例中2例(2%)に副作用が報告された。その内訳は筋力低下1例(<1%)、注射部位腫脹1例(<1%)であった(承認時)。

脳卒中後の下肢痙縮患者を対象とした主な国内臨床試験において、総症例115例中18例(15.65%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、注射部位疼痛5例(4.35%)、筋痛3例(2.61%)、発疹2例(1.74%)であった(承認時)。

上肢痙縮及び下肢痙縮を対象とした特定使用成績調査995症例中、18例(1.81%)に副作用が報告された。その主なものは、筋力低下3例(0.30%)、複視、注射部位疼痛各2例(0.20%)であった(再審査終了時)。

2歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙縮を対象とした海外臨床試験215例中、副作用発現率は67例(31%)であった。その主なものは転倒20例(9%)、下肢の疼痛5例(2%)、下肢の脱力5例(2%)、全身の脱力4例(2%)であった(承認時)。

原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内臨床試験において、総症例144例中3例(2.08%)に副作用が報告された。その内訳は発汗3例(2.08%)、四肢痛1例(0.69%)であった(承認時)。

水平斜視患者を対象とした国内臨床試験において、総症例41例中11例(26.83%)に副作用が報告された。その主なものは眼瞼下垂7例(17.07%)、複視、斜視各2例(4.88%)であった(承認時)。

痙攣性発声障害患者を対象とした国内臨床試験において、内転型痙攣性発声障害患者では総症例22例中18例(81.8%)に副作用が報告され、その主なものは、発声障害17例(77.3%)、嚥下障害9例(40.9%)であった。外転型痙攣性発声障害患者では総症例2例中1例(50.0%)に発声障害が報告された(承認時)。  
 過活動膀胱患者を対象とした国内臨床試験において、総症例232例中59例(25%)に副作用が報告された。その主なものは、尿路感染17例(7%)、排尿困難14例(6%)、残尿量増加14例(6%)、尿閉12例(5%)であった(承認時)。  
 神経因性膀胱患者を対象とした国内臨床試験において、総症例21例中1例(5%)に尿閉の副作用が報告された(承認時)。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー、血清病**(0.01%)：ショック、アナフィラキシー、血清病を起こす可能性があるため、本剤の投与に際しては、これらの症状の発現に備えること。また、本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2) **眼障害**(0.33%)：**重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔**の報告があるので、兎眼、閉瞼不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **嚥下障害**(0.72%)、**呼吸障害**(0.03%)：嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、本剤の投与により呼吸機能低下があらわれることがある。初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意するとともに、嚥下障害や呼吸障害の発現が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔警告(5)〕の項参照]
- 4) **痙攣発作**(0.01%)：痙攣発作あるいはその再発が報告されているので、これらの症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。なお、小児では大部分が脳性麻痺患者からの報告であった。
- 5) **尿閉**(0.05%)：尿閉があらわれることがあるので、排尿困難等の症状があらわれた場合には、必要に応じて導尿を実施すること。〔重要な基本的注意(16)〕の項参照]
- 6) **尿路感染**(0.06%)：尿路感染があらわれることがあるので、混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意(12)〕の項参照]

(2) その他の副作用

このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉瞼不全、局所性筋力低下(頸部筋脱力、口角下垂等)、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反、筋力低下	眼瞼外反
眼	流涙	眼の乾燥感、複視、角膜糜爛、霧視(感)、角膜炎、結膜炎、眼痛、視力低下、眼脂、羞明、斜視、眼運動障害、眼の刺激	眼球後出血、眼の貫通性外傷、ホームズ・アディー瞳孔、硝子体出血
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛(睫毛眉毛脱落を含む)、皮膚炎、多形紅斑	乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節
注射部位		注射部出血斑 <sup>※1</sup> 、注射部腫脹、注射部疼痛、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部ひきつき感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染、注射部位過敏反応	気胸 <sup>※2</sup>
血液		白血球減少、血小板減少	
呼吸器		肺炎、感冒様症状、呼吸不全、発声障害、咳嗽、誤嚥	上気道性喘鳴
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢、便秘、腹痛	レッチング
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻、めまい、失神、感覚異常、傾眠、神経根障害、不眠症	不器用、運動低下
筋骨格		筋緊張亢進、筋痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛	弾発指、滑液包炎

	0.5～2%未満	0.5%未満	頻度不明
泌尿器		排尿困難、残尿量増加、頻尿	細菌尿、膀胱憩室、尿失禁
その他		肝機能検査値異常、倦怠(感)、脱力(感)、CK(CPK)上昇、発熱、発汗 <sup>※3</sup> 、耳鳴、構語障害、ほてり、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染、疼痛、関節脱臼	聴力低下、耳感染、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮、疲労

注1：眼瞼痙攣患者において、眼瞼の軟部組織に斑状出血が起こる可能性があるため、注射直後に注射部位を軽く押さえることで斑状出血を軽減できる。

注2：投与手技に関連した気胸が報告されているので、肺(特に肺尖部)に近い部位に投与する場合には注意すること。

注3：原発性腋窩多汗症患者において、腋窩部以外からの発汗が増加することがある。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、少量(「用法・用量」の初回投与量又は承認用量の下限を参照)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には投与しないこと。〔外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、本剤は動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。〕

7. 小児等への投与

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足及び12歳以上の斜視患者以外の適応では小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

小児において本剤による治療中に死亡例が報告されており、その中には重度の神経筋疾患、嚥下困難、嚥下性肺炎、痙攣発作、心臓疾患等の危険因子を有する症例も認められた。四肢麻痺の患者、経管栄養補給を受けている患者又は嚥下性肺炎や肺炎患者の既往を有する患者等、重度の障害を有する小児患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。

8. 過量投与

- (1) 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。また、外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。このような症状があらわれた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて入院を考慮し適切な処置を行うこと。また、呼吸器症状においては、人工呼吸等の支持療法も考慮すること。〔その他の注意(5)〕の項参照]
- (2) 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状(全身性の脱力及び筋肉麻痺など)が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

※※※ 9. 適用上の注意

- (1) 投与部位  
 用法及び用量に示すとおり、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱及び神経因性膀胱の適応で投与する場合は、適用部位の筋肉内のみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を同定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。また、重度の原発性腋窩多汗症の適応で投与する場合は、皮内のみ注射すること。

(2) 投与時期

全身麻酔の必要な手術を予定している痙攣性発声障害患者においては、本剤の作用による声帯の弛緩が周術期の誤嚥等のリスクを増加させる可能性があるため、手術が終了してから本剤を投与することが望ましい。

(3) 調製方法

1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

	溶解液の量(日局生理食塩液)	溶解後のボツリヌス毒素濃度
50単位	1.0mL	5.0単位/0.1mL
	2.0mL	2.5単位/0.1mL
	4.0mL	1.25単位/0.1mL
	5.0mL	1.0単位/0.1mL
100単位	1.0mL	10.0単位/0.1mL
	2.0mL	5.0単位/0.1mL
	4.0mL	2.5単位/0.1mL
	8.0mL	1.25単位/0.1mL
	10.0mL	1.0単位/0.1mL

神経因性膀胱への投与に際し、本剤200単位を30mLの薬液として調製する場合は、①100単位バイアル2本をそれぞれ6mLの日局生理食塩液で溶解し、②合計12mLの薬液を3本の10mLシリンジに4mLずつ吸引した後、③各シリンジに追加で6mLの日局生理食塩液を吸引する。3本のシリンジはそれぞれ薬液10mL(約67単位)を含有する。

2) バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。

3) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。  
4) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

(4) 廃棄時

処置後、残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。また、薬液の触れた器具等は同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄する。

(5) 汚染時

- 1) 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。  
・溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。  
・溶解後の場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。
- 2) 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。
- 3) 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

※※10. その他の注意

- (1) 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。
- (2) 外国において、因果関係が明らかでないものの、本剤による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。
- (3) 外国において、妊娠初期に本剤500単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。
- (4) ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的な影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。
- (5) 動物実験(ラット及びサル)により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。また、膀胱周囲臓器への誤投与による影響を検討したサルの毒性試験において、本剤を前立腺部尿道及び直腸並びに前立腺内\*に投与した際に膀胱結石が用量依存的に認められた<sup>3)</sup>。  
\*：過活動膀胱及び神経因性膀胱に対して承認されている本剤の用法は「排尿筋に注射」である。

【薬物動態】<sup>9)</sup>

(参考)

ラットに<sup>125</sup>I A型ボツリヌス毒素を筋肉内単回投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値として、投与量の3%が認められた。24時間後には1%であった。筋肉内には、投与直後に84%を認めたが、24時間後には5%に減少し、消失半減期は約10時間と推定された。また、投与後24時間以内に60%が尿中排泄された。

※※【臨床成績】

1. 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣斜頸における臨床試験成績<sup>5)~9)</sup>

眼瞼痙攣：国内延べ6施設で総計88例について実施された臨床試験において、評価可能な79例の改善率は下記のとおりである。片側顔面痙攣：国内延べ13施設で総計97例について実施された臨床試験において、評価可能な94例の改善率は下記のとおりである。痙攣斜頸：国内延べ15施設で総計174例について実施された臨床試験において、評価可能な166例の改善率は下記のとおりである。(参考：承認外の用量を含む)

改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の5段階で行った。

疾患名	改善率(改善以上)
眼瞼痙攣	89.9%(71/79)
片側顔面痙攣	74.5%(70/94)
痙攣斜頸	41.6%(69/166)

なお、片側顔面痙攣における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

眼輪筋94/94例、皺眉筋11/94例、前頭筋6/94例、口輪筋25/94例、大頬骨筋67/94例、小頬骨筋13/94例、笑筋15/94例、オトガイ筋7/94例、広頸筋1/94例

また、痙攣斜頸における初回投与時の投与部位は下記のとおりである。胸鎖乳突筋120/166例、僧帽筋90/166例、板状筋118/166例、斜角筋9/166例、僧帽筋前縁16/166例、肩甲挙筋8/166例、傍脊柱筋3/166例、広頸筋5/166例

2. 上肢痙攣における臨床試験成績<sup>10)</sup>

(1) 国内19施設で脳卒中後の成人上肢痙攣患者109例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人上肢痙攣患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤\*又はプラセボ(それぞれの用量に対応)を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である手関節のModified Ashworth Scale(MAS：筋痙攣の度合いを6段階で評価)の変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、下表のとおりであり、本剤240単位群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p<0.001、t検定)。

\*本剤は240単位群と150単位群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。

本剤240単位群：手関節、手指関節及び母指関節屈筋群に240単位を投与(母指関節に痙攣がない場合は手関節及び手指関節屈筋群に200単位を投与)

本剤150単位群：手関節、手指関節及び母指関節屈筋群に150単位を投与(母指関節に痙攣がない場合は手関節及び手指関節屈筋群に120単位を投与)

	本剤240単位群 (51例)	プラセボ群 (26例)	本剤150単位群 (21例)	プラセボ群 (11例)
MASの変化量に基づく時間曲線下面積	-10.397±8.9313	-3.567±4.7189	-10.036±7.7743	-6.227±8.6584
プラセボとの差 [95%信頼区間]	-6.830 [-10.567, -3.093]		-3.808 [-9.950, 2.333]	
p値	p<0.001			

なお、各評価時期における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤240単位群	プラセボ群	本剤240単位群	プラセボ群	
投与前	3.31±0.469(51)	3.27±0.452(26)			
投与1週後	2.66±0.822(51)	3.04±0.599(26)	-0.66±0.745(51)	-0.23±0.430(26)	-0.43 [-0.74, -0.11]
投与4週後	2.26±0.885(51)	2.79±0.724(26)	-1.05±0.912(51)	-0.48±0.671(26)	-0.57 [-0.97, -0.17]
投与6週後	2.17±0.869(49)	2.98±0.728(26)	-1.15±0.931(49)	-0.29±0.569(26)	-0.86 [-1.26, -0.47]
投与8週後	2.32±0.914(48)	2.94±0.838(24)	-1.01±0.970(48)	-0.35±0.599(24)	-0.66 [-1.09, -0.22]
投与12週後	2.51±0.894(47)	3.08±0.640(25)	-0.83±0.842(47)	-0.20±0.408(25)	-0.63 [-0.99, -0.27]
	本剤150単位群	プラセボ群	本剤150単位群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間]
投与前	3.33±0.483(21)	3.18±0.405(11)			
投与1週後	2.48±0.915(21)	2.68±0.845(11)	-0.86±0.777(21)	-0.50±0.742(11)	-0.36 [-0.94, 0.22]
投与4週後	2.45±0.893(21)	2.45±1.214(11)	-0.88±0.740(21)	-0.73±1.009(11)	-0.15 [-0.79, 0.48]
投与6週後	2.38±0.907(21)	2.50±1.162(11)	-0.95±0.789(21)	-0.68±0.956(11)	-0.27 [-0.92, 0.37]
投与8週後	2.40±1.032(21)	2.68±0.956(11)	-0.93±0.884(21)	-0.50±0.742(11)	-0.43 [-1.07, 0.21]
投与12週後	2.62±1.071(21)	2.91±0.831(11)	-0.71±0.845(21)	-0.27±0.647(11)	-0.44 [-1.04, 0.15]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤\*を反復投与したときの各投与回における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

\*手関節、手指関節及び母指関節屈筋群に240単位を投与(母指関節に痙攣がない場合は手関節及び手指関節屈筋群に200単位を投与)

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.89±0.720(97)	2.57±0.696(77)	2.50±0.652(48)
投与4週後	1.85±0.843(96)	1.69±0.835(77)	1.86±0.608(48)
投与8週後	1.93±0.940(95)	1.88±0.825(75)	1.89±0.714(47)
投与12週後	2.22±0.903(92)	2.20±0.780(74)	2.06±0.784(47)

平均値±標準偏差(例数)

(2) 国内40施設で脳卒中後の成人上肢痙縮患者124例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人上肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤400単位、又は、240単位及びプラセボ\*を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である投与後6週時における肘関節のMASに基づくレスポンド率(MASスコアがベースラインから少なくとも1減少した被験者の割合)は、下表のとおりであり、本剤240単位群(肘関節屈筋群にプラセボ)に比べ本剤400単位群(肘関節屈筋群に160単位)で高かった。

\*本剤は400単位群と240単位群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。

本剤400単位群：肘関節屈筋群に160単位、手関節及び(母指を含む)手指関節屈筋群に240単位を投与(総投与量400単位)  
本剤240単位群：肘関節屈筋群にプラセボ、手関節及び(母指を含む)手指関節屈筋群に240単位を投与(総投与量240単位)

	本剤400単位群 (61例)	本剤240単位群 (63例)
MASに基づくレスポンド率 (レスポンド率例数)*	68.9% (42)	50.8% (32)
群間差 [95%信頼区間]	18.1% [1.1, 35.0]	

\*：二重盲検期の投与6週後

なお、各評価時期における肘関節のMAS変化量の推移は下表のとおりであった。

	本剤400単位群	本剤240単位群	群間差 [95%信頼区間] <sup>b)</sup>
MAS[平均値(例数)] <sup>a)</sup>			
投与前	4.1(61)	4.1(63)	—
MAS変化量[調整済平均値±標準誤差(例数)] <sup>b)</sup>			
投与2週後	-1.07±0.102(60)	-0.59±0.089(63)	-0.48 [-0.75, -0.22]
投与4週後	-1.12±0.110(59)	-0.70±0.097(63)	-0.42 [-0.71, -0.13]
投与6週後	-1.09±0.128(59)	-0.71±0.107(63)	-0.37 [-0.71, -0.04]
投与12週後	-0.61±0.101(57)	-0.35±0.072(60)	-0.27 [-0.51, -0.02]

a) MASスコアの0, 1, 1+, 2, 3, 4はそれぞれ0, 1, 2, 3, 4, 5として集計

b) 調整済平均値及び95%信頼区間は、投与群、評価時点、投与前と評価時点の交互作用、肘関節のMASスコアのベースライン値、及び、肘関節のMASスコアのベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果としたmixed model for repeated measuresを用いて算出

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤\*を反復投与したときの各投与回における肘関節のMAS変化量の推移は下表のとおりであった。

\*肘関節、手関節及び(母指を含む)手指関節屈筋群、前腕の回内筋、肩関節の内転・内旋筋に合計400単位を分割投与

	1回目	2回目	3回目
MAS変化量[平均値±標準誤差(例数)] <sup>a)</sup>			
投与前	-0.4±0.55(116)	-0.5±0.54(109)	-0.6±0.56(81)
投与2週後	-1.4±0.88(115)	-1.4±1.08(109)	-1.3±0.97(80)
投与4週後	-1.5±0.95(113)	-1.4±1.16(108)	-1.4±0.98(81)
投与6週後	-1.3±0.99(115)	-1.3±1.12(108)	-1.4±1.06(81)
投与12週後	-0.8±0.92(113)	-0.9±0.89(108)	-1.1±0.94(81)

a) ベースラインからの変化量(MASスコアの0, 1, 1+, 2, 3, 4はそれぞれ0, 1, 2, 3, 4, 5として集計)

### 3. 下肢痙縮における臨床試験成績<sup>1)</sup>

国内19施設で脳卒中後の成人下肢痙縮患者120例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

脳卒中後の成人下肢痙縮患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位又はプラセボを複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である足関節のMASの変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、本剤群 8.513±6.6904、プラセボ群 5.085±6.6496、本剤群とプラセボ群の平均値の差とその95%信頼区間は 3.428 [ 5.841, 1.016 ] であり、本剤群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p=0.006, t検定)。

なお、各評価時期における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	MAS		MAS変化量		群間差 [95%信頼区間]
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	
投与前	3.28±0.451(58)	3.24±0.432(62)			
投与1週後	2.67±0.787(57)	2.72±0.838(62)	-0.61±0.675(57)	-0.52±0.765(62)	-0.09 [-0.35, 0.17]
投与4週後	2.40±0.828(56)	2.81±0.785(62)	-0.88±0.687(56)	-0.43±0.718(62)	-0.46 [-0.71, -0.20]
投与6週後	2.35±0.829(57)	2.78±0.804(61)	-0.91±0.733(57)	-0.47±0.712(61)	-0.45 [-0.71, -0.18]
投与8週後	2.45±0.735(54)	2.82±0.758(61)	-0.82±0.660(54)	-0.43±0.676(61)	-0.40 [-0.65, -0.15]
投与12週後	2.70±0.866(54)	2.84±0.750(61)	-0.56±0.685(54)	-0.40±0.583(61)	-0.15 [-0.39, 0.08]

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤300単位を反復投与したときの各投与回における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

	1回目	2回目	3回目
投与前	2.91±0.694(107)	2.45±0.618(92)	2.41±0.593(58)
投与4週後	1.95±0.699(105)	1.76±0.643(91)	1.85±0.635(58)
投与8週後	1.95±0.636(103)	1.88±0.631(89)	1.87±0.502(55)
投与12週後	2.23±0.730(104)	2.09±0.712(88)	1.90±0.556(55)

平均値±標準偏差(例数)

### 4. 小児脳性麻痺患者における臨床試験成績

2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足に対する臨床試験は国内において実施されていない。

### 5. 原発性腋窩多汗症における臨床試験成績

国内14施設で成人原発性腋窩多汗症患者152例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

成人原発性腋窩多汗症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、片腋窩あたり本剤50単位又はプラセボを複数の部位(10~15カ所)に皮内投与したとき、主要評価項目である投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンド率\*は、下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高かった(p<0.001, Fisherの直接確率検定)。

\*レスポンド率：ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少している被験者の割合

	レスポンド率		群間差 [95%信頼区間]	p値
	本剤50単位群	プラセボ群		
投与4週後	96.2(75/78)	45.9(34/74)	50.2 [38.1, 62.3]	<0.001

レスポンド率(%) (レスポンド率例数/評価例数)

p値：Fisherの直接確率検定

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で片腋窩あたり本剤50単位を投与したとき、投与4週後の重量測定法による発汗重量のレスポンド率は、93.9%(93/99例)であった。

### 6. 斜視における臨床試験成績

国内13施設で12歳以上の水平斜視患者41例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

12歳以上の小児及び成人水平斜視患者41例を対象とした、無治療対照評価者遮蔽比較試験において、初回投与量として1外眼筋あたり本剤1.25~5.0単位を投与した(無治療群は治療薬を投与せず経過観察)。主要評価項目である投与4週後の正面眼位における斜視角[遠見斜視角と近見斜視角の平均値(プリズムジオプトリー、以下PD)]のベースラインからの変化量は、下表のとおりであり、投与前の斜視角が20PD以上50PD未満の被験者層では無治療群と比べ本剤各群で統計学的に有意に減少した。投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層では、本剤各群においてベースラインからの斜視角の減少がみられた。

投与前の斜視角	投与群	投与前	投与4週後*	無治療群との群間差 [95%信頼区間]	p値
10PD以上 20PD未満	無治療群	16.17±2.754(3)	2.33±6.602(3)	-9.83 [-21.81, 2.14]	0.091
	2.5単位群	15.00±1.414(4)	-7.50±7.141(4)	-6.08 [-20.39, 8.23]	0.338
20PD以上 50PD未満	無治療群	33.75±8.760(10)	-0.55±2.291(10)	-12.85 [-24.46, -1.24]	0.031
	5.0単位群	35.27±9.152(11)	-17.27±15.476(11)	-16.72 [-28.06, -5.38]	0.005

\*：ベースラインからの変化量

斜視角(PD)：平均値±標準偏差(例数)

95%信頼区間及びp値は分散分析の併合分散を使用して算出(FisherのLSD法)

また、続けて1外眼筋あたり本剤1.25~5.0単位を投与したとき、非遮蔽下にて評価した投与4週後の正面眼位における斜視角のベースラインからの変化量は、投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層で 5.40±4.814(5例)、20PD以上50PD未満の被験者層で 10.95±6.950(10例)であった。

### 7. 痙攣性発声障害における臨床試験成績

国内8施設で内転型及び外転型痙攣性発声障害患者について実施された第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

内転型痙攣性発声障害患者22例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤2.5単位又はプラセボを片側の甲状披裂筋に投与したとき、主要評価項目である投与4週後の異常モーラ数のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意な差が認められた(p=0.0148, 共分散分析)。また、副次評価項目であるVoice Handicap Index(VHI)合計スコアの投与4週後のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で改善傾向が認められた。

		本剤群(11例)		プラセボ群(11例)		変化量の群間差 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]
		投与前	投与4週後 <sup>a)</sup>	投与前	投与4週後 <sup>a)</sup>	
異常モ ーラ 数	評価者1	11.1±6.25	-3.6±7.97	11.6±6.34	-0.5±3.91	-3.3[-8.4, 1.7]
	評価者2	20.5±4.27	-7.0±8.04	21.5±5.91	0.2±1.66	-7.2[-12.5, -1.8]
	評価者3	19.7±5.57	-7.3±7.64	22.1±6.49	-0.1±1.87	-6.9[-12.0, -1.7]
	3人の中央値 <sup>c)</sup>	19.2±4.51	-7.0±7.63	21.3±6.18	-0.2±1.54	-6.5[-11.6, -1.4]
	VH <sup>d)</sup> 合計スコア	78.5±18.86	-24.0±31.94	72.5±16.63	-5.3±11.37	-15.7[-36.4, 5.0]

平均値±標準偏差

a) ベースラインからの変化量

b) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

c) 規定の日本語を朗読中に異常が認められた拍数を3人の評価者が評価し、その中央値を代表値として主要評価項目の値として用いた

d) 音声障害の度合いに関する30の質問を被験者自身が5段階で評価した

また、二重盲検期に引き続いて片側又は両側の甲状披裂筋に1つの筋あたり本剤1.25~2.5単位を非盲検下で投与したとき、投与4週後の異常モラ数及びVH合計スコアの変化量(平均値±標準偏差)は、二重盲検期に本剤を投与された被験者において再投与1回時 6.4±8.13及び 25.4±32.91(9例)、再投与2回時 6.4±8.52及び 16.0±22.99(7例)であった。

外転型痙攣性発声障害患者2例を対象とした非盲検試験において、本剤5.0単位を片側の後輪状披裂筋に投与したとき、それぞれの被験者におけるベースライン時の異常モラ数は15及び7であり、投与4週後の変化量は2及び1であった。

## 8. 過活動膀胱における臨床試験成績

国内53施設で過活動膀胱患者248例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤100単位又はプラセボを排尿筋の20カ所に分割して投与した。治験薬投与1~3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後1~3日間継続した。主要評価項目である1日あたりの尿失禁回数の投与12週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計的に有意に改善した。副次評価項目である1日あたりの尿意切迫回数、排尿回数及び切迫性尿失禁回数は下表のとおりであった。

	本剤群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p値 <sup>a)</sup>
	投与前	投与12週後	投与前	投与12週後	
1日あたりの尿失禁回数	7.01±4.782(124)	3.60±4.217(122)	6.12±3.866(124)	5.23±4.255(122)	-2.16 [-3.14, -1.18] p<0.001
1日あたりの尿意切迫回数	9.18±4.780(124)	5.77±4.713(122)	9.54±4.175(124)	8.47±5.060(122)	-2.23 [-3.31, -1.16]
1日あたりの排尿回数	12.20±3.712(124)	10.23±3.644(122)	12.72±3.333(124)	12.34±3.981(122)	-1.45 [-2.24, -0.66]
1日あたりの切迫性尿失禁回数	6.56±4.722(124)	3.43±4.217(122)	5.71±3.535(124)	5.05±4.131(122)	-2.12 [-3.07, -1.17]

平均値±標準偏差(例数)

a) 群間差、95%信頼区間及びp値は投与群、評価時点、ベースライン値、施設、投与群と評価時点の交互作用、及びベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果としたmixed model for repeated measuresを用いて算出。1日あたりの尿意切迫回数及び1日あたりの排尿回数はベースラインの切迫性尿失禁回数(10回以上又は9回以下)も固定効果に含めたmixed model for repeated measuresを用いて算出

二重盲検期の本剤群における尿閉の発現割合は6%(7/124例)、尿閉又は残尿量増加のために導尿<sup>注1)</sup>を開始した症例の割合は6%(7/124例)であった。

注1) 残尿量が350mL以上の場合、又は残尿量200mL以上350mL未満で自覚症状があり、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした。

## 9. 神経因性膀胱における臨床試験成績

(1) 国内12施設で神経因性膀胱患者21例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤200単位又はプラセボを排尿筋の30カ所に分割して投与した。治験薬投与1~3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後1~3日間継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1日あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で改善が認められた。

	本剤群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>
	投与前	投与6週後	投与前	投与6週後	
1日あたりの尿失禁回数	3.91±2.034(11)	0.79±1.098(11)	5.17±2.626(10)	4.90±4.987(10)	-3.02 [-5.85, -0.19]

平均値±標準偏差(例数)

a) 群間差及び95%信頼区間は投与群、評価時点、ベースライン値、投与群と評価時点の交互作用、及びベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果としたmixed model for repeated measuresを用いて算出

本剤群における尿閉の発現割合は9%(1/11例)であった。また、治験開始時に自排尿のみで管理されていた1例は投与後に尿閉のために導尿<sup>注1)</sup>を開始した。

(2) 海外100施設で神経因性膀胱患者416例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位<sup>注2)</sup>、200単位又はプラセボを排尿筋の30カ所に分割して投与した。治験薬投与3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1週間あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計的に有意に改善した。

	本剤200単位群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p値 <sup>a)</sup>
	投与前	投与6週後	投与前	投与6週後	
1週間あたりの尿失禁回数	32.3±22.76(135)	11.2±19.79(135)	28.3±15.82(149)	19.4±17.35(149)	-9.29 [-13.16, -5.42] p<0.001

平均値±標準偏差(例数)

a) 群間差、95%信頼区間及びp値はベースライン値を共変量、投与群、組入れ時の原因疾患(脊髄損傷又は多発性硬化症)、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無及び治験責任医師を因子とした共分散分析モデルを用いて算出

二重盲検期の本剤200単位群における尿閉の発現割合は20.0%(27/135例)であった。また、治験開始時に導尿を使用していなかった被験者のうち、尿閉のために導尿<sup>注1)</sup>を開始した被験者の割合は、本剤200単位群で35.0%(21/60例)であった。

(3) 海外81施設で神経因性膀胱患者275例について実施された第Ⅲ相臨床試験の結果は下記のとおりである。

既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位<sup>注2)</sup>、200単位又はプラセボを排尿筋の30カ所に分割して投与した。治験薬投与3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1週間あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計的に有意に改善した。

	本剤200単位群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p値 <sup>a)</sup>
	投与前	投与6週後	投与前	投与6週後	
1週間あたりの尿失禁回数	32.5±18.44(92)	10.8±19.48(92)	36.7±30.67(92)	23.5±23.47(92)	-9.04 [-14.77, -3.32] p=0.002

平均値±標準偏差(例数)

a) 群間差、95%信頼区間及びp値はベースライン値を共変量、投与群、組入れ時の原因疾患(脊髄損傷又は多発性硬化症)、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無及び治験責任医師を因子とした共分散分析モデルを用いて算出

二重盲検期の本剤200単位群における尿閉の発現割合は19.8%(18/91例)であった。また、治験開始時に導尿を使用していなかった被験者のうち、尿閉のために導尿<sup>注1)</sup>を開始した被験者の割合は本剤200単位群で25.0%(11/44例)であった。

注1) 残尿量が350mL以上の場合、又は残尿量200mL以上350mL未満で自覚症状があり、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした(膀胱の知覚麻痺により症状を自覚できない被験者では、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした)。

注2) 承認外の用量。

注3) 導尿の開始基準は設定されていなかった。

## 【薬効薬理】

- 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用<sup>注1)</sup>  
ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める。
- 筋弛緩作用<sup>注2)</sup>  
マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める。
- α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経作用<sup>注3)</sup>  
ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める。
- 神経再生による機能的除神経からの回復<sup>注4)</sup>  
ラット大腿二頭筋に投与した試験において、α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)ともに終極の拡大を認める。
- 作用機序  
末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヵ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。

また、エクリン汗腺は主にコリン作動性神経により調節されていることから、本薬はコリン作動性神経及び汗腺の接合部において、神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経伝達を阻害し、発汗を抑制すると考えられる<sup>19)</sup>。

## ・ボトックス注用50単位/100単位の廃棄の方法

### 【有効成分に関する理化学的知見】

般名：A型ボツリヌス毒素 (Botulinum Toxin Type A)

性状：振り混ぜるとき、白濁する。

### ※【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。
3. 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。
4. 斜視について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
5. 痙攣性発声障害について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

### 【包装】

ボトックス注用 50単位：50単位×1バイアル

ボトックス注用100単位：100単位×1バイアル

### ※※【主要文献】

- 1) 藤本智子ほか：日皮会誌, 125(7), 1379-1400(2015)
- 2) 「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班：痙攣性発声障害 診断基準および重症度分類(<http://www.jslp.org/index.htm>)
- 3) 社内資料：毒性試験
- 4) 社内資料：分布に関する試験
- 5) 岩重博康ほか：日本眼科学会雑誌, 99(6), 663-668(1995)
- 6) 丸尾敏夫ほか：眼科臨床医報, 89(3), 340-344(1995)
- 7) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(8), 749-754(1995)
- 8) 目崎高広ほか：脳と神経, 51(5), 427-432(1999)
- 9) 目崎高広ほか：脳と神経, 47(9), 857-862(1995)
- 10) Kaji R, et al. : Curr Med Res Opin, 26, 1983-1992(2010)
- 11) Kaji R, et al. : J Neurol, 257, 1330-1337(2010)
- 12) 社内資料：薬効薬理試験
- 13) Aoki R, et al. : Eur J Neurol, 2, 3-9(1995)
- 14) 社内資料：薬効薬理試験
- 15) Campanati A, et al. : Clin Ther, 25(1), 298-308(2003)

### 【資料請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

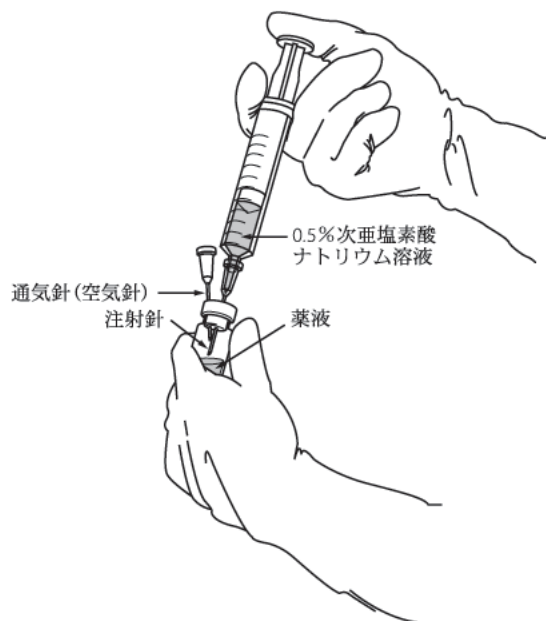
グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120 561 007(9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120 561 047(24時間受付)



残った薬液は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。薬液の触れた器具等も同様に0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

製造販売元(輸入)

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>

抗コリン性鎮痙剤  
**プロ・バンサイン®錠15mg**  
Pro-Banthine® Tablets 15mg  
プロバンテリン臭化物錠

承認番号	22000AMX02056
薬価収載	2008年12月
販売開始	2009年1月
国際誕生	1953年1月

※貯法：2～8℃保存  
※※使用期限：3年(最終年月をラベル・外箱等に記載)

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- ※※
1. 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕
  2. 前立腺肥大による排尿障害のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
  3. 重篤な心疾患のある患者〔心悸亢進を起こすおそれがある。〕
  4. 麻痺性イレウスのある患者〔閉塞状態を悪化させるおそれがある。〕



**【組成・性状】**

1. 組成

1錠中：

成分	販売名	プロ・バンサイン錠15mg
有効成分		日局 プロバンテリン臭化物 15mg
添加物		アラビアゴム末、カルナウバロウ、軽質流動パラフィン、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、タルク、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、白糖、パラフィン、ヒマシ油、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート

2. 性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
			-	黄味のある淡赤色の糖衣錠
直径 6.3 mm	厚さ 3.2 mm	重量 92 mg		

**【効能・効果】**

下記疾患における分泌・運動亢進並びに疼痛

- 胃・十二指腸潰瘍、胃酸過多症、幽門痙攣、胃炎、腸炎、過敏大腸症(イリタブルコロム)、膵炎、胆道ジスキネジー  
夜尿症または遺尿症  
多汗症

**【用法・用量】**

通常、成人には1回1錠(プロバンテリン臭化物として15mg)を1日3～4回経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)前立腺肥大の患者〔排尿障害を起こすおそれがある。〕

- (2)甲状腺機能亢進症、うっ血性心不全、不整脈のある患者〔心悸亢進を起こすおそれがある。〕  
(3)潰瘍性大腸炎のある患者〔中毒性巨大結腸を起こすおそれがある。〕  
※※(4)開放隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕  
(5)高温環境にある患者〔発汗抑制が起こり、体温上昇のおそれがある。〕  
(6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

眼の調節障害、眠気を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
三環系抗うつ剤 イミプラミン アミトリプチリン フェノチアジン系薬剤 プロクロルペラジン クロルプロマジン ジエチルペラジン等	本剤の作用が増強されること があるので、用量を調節する など注意する。	抗コリン作用が相加的に増強 されるおそれがある。
モノアミン酸化酵素阻害剤		モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤は、MAO以外の薬物代謝酵素も非特異的に抑制すること があるため、同時に投与された抗コリン剤の作用を増強 するおそれがある。
ジゴキシン メチルジゴキシン	ジゴキシン、メチルジゴキシンの作用を増強するおそれがあるので、併用する場合は、血中濃度の推移、自覚症状、心電図等に注意し、慎重に投与する。	本剤の抗コリン作用に基づく消化管運動の抑制により、ジゴキシン、メチルジゴキシンの消化管内の滞留時間を延長し、吸収を高めるおそれがある。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度について文献、自発報告等を参考に集計した。

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
眼	眼の調節障害等			
精神神経系		頭痛・頭重、眩暈、眠気、不眠等		
消化器	口渇、便秘	腹部膨満・不快感、胸やけ等		
呼吸器・循環器		胸内苦悶等		心悸亢進
過敏症 <sup>(注)</sup>			発疹等	
泌尿器	排尿障害			
その他		倦怠感、顔面潮紅、ほてり、嘔声		

注：投与を中止すること。

## 5. 高齢者への投与

高齢者では、抗コリン作用による眼の調節障害、口渇、便秘、排尿障害等があらわれやすいので、慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

## 【薬効薬理】

### 1. 抗コリン作用<sup>1)</sup>

プロバンテリン臭化物はモルモット摘出回腸のアセチルコリンによる収縮運動を抑制し、その強さはアトロピンの1.95～2倍である。

### 2. 自律神経節遮断作用<sup>1)</sup>

プロバンテリン臭化物は上頸交感神経節の節前線維電気刺激によるネコ瞬膜の収縮運動を抑制し、その強さはヘキサメトニウムの0.63倍である。

### 3. 消化管運動抑制作用<sup>3)</sup>

健康人（性別不明）において、プロバンテリン臭化物の経口投与により、造影剤の胃排出時間及び小腸内通過時間の延長が認められている。

### 4. 胃液分泌抑制作用<sup>4)</sup>

十二指腸潰瘍患者（男子）において、プロバンテリン臭化物の経口投与により、胃液分泌量の減少が認められている。

### 5. ペプシン分泌抑制作用<sup>5)</sup>

消化性潰瘍患者（性別不明）において、プロバンテリン臭化物の経口投与により、ペプシンの濃度低下及び分泌量減少が、基礎分泌時及びインスリン刺激時のいずれの場合にも認められている。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

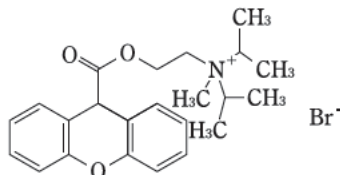
一般名：プロバンテリン臭化物（Propantheline Bromide）

化学名：*N*-Methyl-*N,N*-bis(1-methylethyl)-2-[(9*H*-xanthen-9-ylcarbonyl)oxy]ethyl-aminium bromide

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>3</sub>

分子量：448.39

構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は極めて苦い。水、エタノール（95）、酢酸（100）又はクロロホルムに極めて溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

1.0 gを水50 mLに溶かした液のpHは5.0～6.0である。

融点：約161℃（分解、ただし乾燥後）。

## 【包装】

プロ・バンサイン錠15mg：100錠（SP）

## 【主要文献】

- 1) Johnson, E. A. et al. : Br J Pharmacol 9 : 218, 1954 [L20030529142]
- 2) Beiler, J. M. et al. : Arch Int Pharmacodyn Ther 153(1-2) : 139, 1965 [L20030530001]
- 3) Texter, E. C. Jr. et al. : Gastroenterology 30(5) : 772, 1956 [L20030530004]
- 4) Alea, J. A. et al. : Am J Dig Dis 12(11) : 1122, 1967 [L20030530007]
- 5) 山口 吉康ほか：新薬と臨床 3(8) : 463, 1954 [L20030530009]

## 【文献請求先】

ファイザー株式会社 製品情報センター  
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7  
学術情報ダイヤル 0120-664-467  
FAX 03-3379-3053



【製造販売】  
ファイザー株式会社  
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標  
007

## 1.8 添付文書（案）

\* 添付文書(案)は審査段階のものであり最新の添付文書を参照すること。

## 1.8.1 添付文書（案）

2020年 月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87129

貯法：室温保存  
有効期間：●年

原発性腋窩多汗症治療剤  
ソフピロニウム臭化物ゲル

## エクロック®ゲル5%

ECCLOCK® gel

処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋により使用すること)

承認番号

販売開始

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
- 2.2 前立腺肥大による排尿障害がある患者[抗コリン作用により、尿閉を誘発することがある。][9.1.1 参照]
- 2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

らわれやすくなることがある。

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。動物実験（ラット：皮下投与）で胎盤通過性が報告されている<sup>1)</sup>。

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット：皮下投与）において、乳汁中に移行することが報告されている<sup>1)</sup>。

## 9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

有効成分	1g中ソフピロニウム臭化物 50mg
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、ヘキシレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、無水クエン酸、無水エタノール

## 3.2 製剤の性状

性状	無色～微黄色の澄明なゲル又は半透明なゲルである
----	-------------------------

## 4. 効能又は効果

原発性腋窩多汗症

## 6. 用法及び用量

1日1回、適量を腋窩に塗布する。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 前立腺肥大症（排尿障害がある場合を除く）の患者

抗コリン作用により排尿障害が発現する可能性がある。当該患者は臨床試験では除外されている。[2.2 参照]

## 9.1.2 塗布部位に創傷や湿疹・皮膚炎等がみられる患者

使用しないことが望ましい。体内移行量が増加し、抗コリン作用に基づく副作用（散瞳、口渇等）があ

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
適用部位	皮膚炎 (6.4%)、紅斑 (5.7%)、そう痒感、湿疹	汗疹
眼		散瞳、霧視 <sup>2)</sup>
消化器	口渇	
その他		ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加、好酸球百分率増加

注) 長期投与試験で認められた副作用

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤が眼に入った場合、抗コリン作用による散瞳等が発現することがある。また、刺激を感じることもあるので、万一、眼に入った場合は、直ちに

水で洗い流すこと。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

**14.2.1** ボトルに充填された本剤を、ポンプで塗布具（アブリケーター）に吐出させ、塗布具を使用して腋窩に塗布すること。手に直接吐出させて塗布しないこと。手に付着した場合は直ちに手を洗うこと。

**14.2.2** 各腋窩あたりポンプ1押し分とすること。

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 反復投与

原発性腋窩多汗症患者（20歳以上）に本剤を左右の腋窩にポンプ1押し分（ソフピロニウム臭化物として約27mg）ずつ1日1回、6週間塗布した臨床試験における薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>2)</sup>。

	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・h/mL)
投与 2週目	0.17±0.27 (n=25)	3.6±2.2 (n=12)	2.2±3.7 (n=25)
投与 4週目	0.14±0.30 (n=25)	2.7±1.8 (n=11)	1.6±4.0 (n=25)
投与 6週目	0.098±0.17 (n=25)	2.6±2.0 (n=11)	0.87±1.8 (n=25)

Mean±SD

#### 16.3 分布

*In vitro* 試験において、ソフピロニウム臭化物のヒト血漿タンパク結合率は20~2000ng/mL（フリー体換算）の濃度範囲で34.8~37.8%であった<sup>1)</sup>。

#### 16.4 代謝

*In vitro* 代謝試験より、ソフピロニウム臭化物の主な代謝経路は非酵素的加水分解反応による脱エチル化であり、CYP2D6及びCYP3A4による酸化代謝も関与することが示されている。

原発性腋窩多汗症患者を対象とする28日間反復投与試験にて検出された代謝物は、加水分解による脱エチル体及びシクロペンチルマンデル酸の生成、CYPによる水酸化、水酸化体の脱水による不飽和化及びグリシン抱合の5種類の反応の組み合わせで生成すると推定された。また、本試験における未変化体、脱エチル体及びその他の代謝物の割合を検討した結果、血漿及び尿中の主代謝物は脱エチル体であると推定された<sup>1)</sup>。

#### 16.5 排泄

<sup>14</sup>C 標識体をラットに単回皮下投与したとき、標識体由来の放射能の大部分は投与後48時間までに尿及び糞の両経路から排泄された（投与後168時間の排泄率 尿中:約54%、糞中:約45%）<sup>1)</sup>。

原発性腋窩多汗症患者を対象として28日間腋窩に反復塗布したときの未変化体尿中排泄率は、0.5%未満

であった<sup>3)</sup>。

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 17.1.1 第Ⅲ相比較試験

HDSS<sup>注)</sup>が3以上かつ各腋窩の発汗重量がともに50mg以上の原発性腋窩多汗症患者（13歳~72歳）を対象に、本剤又は基剤を1日1回左右の腋窩にポンプ1押し分ずつ6週間塗布した。

主要評価項目（治療終了時のHDSSが1又は2であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が0.5以下の被験者の割合）は本剤群で53.9%（76/141例）、基剤群で36.4%（51/140例）であり、本剤で有意（p=0.003）に高値であった。

副作用発現頻度は本剤群で16.3%（23/141例）であった。主な副作用は、適用部位皮膚炎6.4%（9/141例）、適用部位紅斑5.7%（8/141例）及び適用部位そう痒感2.1%（3/141例）であった<sup>4)</sup>。

注) HDSS:Hyperhidrosis disease severity scale（多汗症疾患重症度評価尺度）

##### 17.1.2 第Ⅲ相長期投与試験

第Ⅲ相比較試験を完了した原発性腋窩多汗症患者（13歳~72歳）を対象に、本剤を1日1回、左右の腋窩にポンプ1押し分ずつ52週間塗布した。治療終了時のHDSSが1又は2であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が0.5以下の被験者の割合は本剤群で57.8%（107/185例）であった。副作用発現頻度は42.2%（78/185例）であった。主な副作用は、適用部位皮膚炎27.6%（51/185例）、適用部位湿疹7.0%（13/185例）、適用部位紅斑5.9%（11/185例）、適用部位そう痒感3.2%（6/185例）、散瞳1.6%（3/185例）及び霧視0.5%（1/185例）であった<sup>5)</sup>。

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

エクリン汗腺に発現するムスカリン受容体サブタイプのM3を介したコリン作動性反応を阻害し、発汗を抑制する<sup>5)</sup>。

#### 18.2 ムスカリン受容体拮抗作用

**18.2.1** M1からM5のいずれのムスカリン受容体サブタイプに対しても高い結合親和性を示し、M3に対する結合親和性が最も強かった<sup>6)</sup> (*in vitro*)。

**18.2.2** ムスカリン受容体アゴニストであるカルバミルコリンにより誘発されるモルモット摘出回腸標本の収縮反応に対して、濃度依存的な阻害作用を示した<sup>6)</sup> (*in vitro*)。

#### 18.3 ラット発汗抑制作用

ラット足蹠に塗布することで、ピロカルピン（ムスカリン受容体アゴニスト）投与により誘発されるラット足蹠の発汗に対し抑制作用を示した<sup>6)</sup> (*in vivo*)。

**19. 有効成分に関する理化学的知見**

一般的名称: ソフピロニウム臭化物 (Sofpironium Bromide)

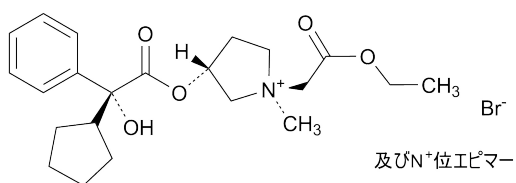
化学名: 1-*ambo*-(3*R*)-3-[[*(R)*-(cyclopentyl)hydroxy(phenyl)acetyl]oxy]-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-methylpyrrolidinium bromide

分子式:  $C_{22}H_{32}BrNO_5$

分子量: 470.40

性状: 白色～帯黄白色の粉末又は塊である。クロロホルムに極めて溶けやすく、水、アセトニトリル、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けやすい。

化学構造式:

**20. 取扱い上の注意**

本剤は可燃性であるため、保存及び使用の際には火気を避けること。

(第一石油類 危険等級II 水溶性 火気厳禁)

**22. 包装**

20g 入りボトル × 1 本

**23. 主要文献**

- 1) 薬物動態試験 (CTD2.6.4)
- 2) BBI-4000-08 試験 (CTD2.7.6.4)
- 3) BBI-4000-03 試験 (CTD2.7.6.2)
- 4) BBI-4000-06 試験 (CTD2.7.6.9)
- 5) BBI-4000-07 試験 (CTD2.7.6.10)
- 6) 薬理試験 (CTD2.6.2)

**24. 文献請求先及び問い合わせ先**

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室  
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8  
フリーダイヤル 0120-519-874

**26. 製造販売業者等****26.1 製造販売元**

科研製薬株式会社  
東京都文京区本駒込2丁目28-8

## 1.8.2 効能・効果（案）、用法・用量（案）、使用上の注意（案）及びその設定根拠

### 1.8.2.1 効能・効果の設定根拠

#### 1. 効能・効果

原発性腋窩多汗症
----------

#### 2. 設定の根拠

##### (1) 非臨床試験

###### 1) ムスカリン受容体結合親和性 (*in vitro*)

ヒト組換えムスカリン受容体サブタイプ (M1、M2、M3、M4、M5) のそれぞれを発現する CHO-K1 細胞を用いた<sup>3</sup>H]-N-メチルスコポラミンによる放射性リガンド結合試験を実施し、ソフピロニウム臭化物のムスカリン受容体に対する結合親和性を検討した。その結果、ソフピロニウム臭化物は M1 から M5 のいずれのムスカリン受容体サブタイプに対しても強い結合親和性を示し [阻害定数 ( $K_i$ ): 4.13~12.8 nmol/L]、M3 に対する結合親和性が最も強かった ( $K_i$ : 4.13 nmol/L)。

###### 2) モルモット摘出回腸標本収縮反応に対する作用 (*in vitro*)

モルモット (Hartley 系雄性) 摘出回腸収縮反応に対するソフピロニウム臭化物の抗コリン作用を検討した。その結果、ソフピロニウム臭化物は、ムスカリン受容体アゴニストであるカルバミルコリンにより誘発されるモルモット摘出回腸標本の収縮反応に対して、競合的阻害型の抗コリン剤であるグリコピロニウム臭化物と同様に濃度依存的な阻害作用を示した ( $pA_2$ : 8.53)。

###### 3) ラット発汗抑制作用 (*in vivo*)

ソフピロニウム臭化物溶液 (媒体: エタノール) を SD 系雄性ラットの足蹠に塗布 (単回) し、抗コリン作用を介した発汗抑制作用を検討した。その結果、ソフピロニウム臭化物の 20% 溶液をラットの足蹠に塗布することにより、ムスカリン受容体アゴニストであるピロカルピン投与で誘発された発汗に対する抑制作用が示された。

##### (2) 臨床試験

検証的試験として、ベースラインの HDSS (Hyperhidrosis disease severity scale (多汗症疾患重症度評価尺度)) が 3 又は 4 であり、腋窩からの発汗重量が一定の基準を超える原発性腋窩多汗症患者を対象に、ソフピロニウム臭化物ゲル 5% を 1 日 1 回各腋窩に 6 週間就寝前に塗布した際の安全性及び有効性を検討した多施設共同、無作為化、二重盲検、基剤対象、並行群間比較試験 (BBI-4000-06 試験) を実施した。

多汗症の自覚症状を評価する指標として標準的に用いられる HDSS、発汗を客観的かつ定量的に評価可能な重量計測法による発汗重量を有効性の評価指標に採用し、主要評価項目には「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の被験者の割合」を設定した。本試験における同項目の割合は、ソフピロニウム臭化物ゲル 5% 群 (141 例) で 53.9%、基剤群 (140 例) で 36.4% であり、ソフピロニウム臭化物ゲル 5% 群で基剤群に対して統計学的に有意な優越性を示した ( $P=0.003$ 、カイ 2 乗検定)。これより、ソフピロニウム臭化物ゲル 5% は原発性腋窩多汗症に対して効果を有することが確認された。

検証的試験における副作用の発現割合は基剤群 5.0%、ソフピロニウム臭化物ゲル 5% 群

16.3%であった。また、治験薬塗布部位に発現した副作用の発現割合は、基剤群 3.6%、ソフピロニウム臭化物ゲル 5%群 15.6%であった。本試験にて治験薬塗布部位に発現した副作用のうち、ソフピロニウム臭化物ゲル 5%群での発現割合が 2%以上であった副作用は、適用部位皮膚炎（6.4%）、適用部位紅斑（5.7%）、適用部位そう痒感（2.1%）であった。これらの多くは軽度であり重度のものはなく、治験薬塗布部位に発現したすべての副作用は無処置又は治験薬の休薬や薬剤の併用の処置によって回復又は軽快した。本試験のソフピロニウム臭化物ゲル 5%群で、治験薬塗布部位に発現した有害事象が原因で治験を中止した被験者は 0.7%（1 名/141 名）で、本事象（適用部位紅斑）は副作用と判断された。なお、長期投与試験（試験終了時）での同被験者の割合は 40.0%（74 名/185 名）であり、検証的試験に比べ発現頻度は大きいものの投与期間が延長されたことに起因するものと考えられた。治験薬塗布部位に発現した副作用はいずれも軽度であり、継続使用に大きな影響を与えないことからコントロール可能と考えられた。

以上より、原発性腋窩多汗症に対するソフピロニウム臭化物の有効性及び安全性が確認されたことから、前記の通りに効能・効果を設定した。

### 1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

#### 1. 用法・用量

1 日 1 回、適量を腋窩に塗布する。

#### 2. 設定の根拠

1.8.2.1 に記載の通り、検証的試験（BBI-4000-06 試験）にて、主要評価項目でソフピロニウム臭化物ゲル 5%群のプラセボ群に対する優越性が検証されていることから、本剤の 1 日 1 回投与は原発性腋窩多汗症に対し有効であることが示された。

また、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）の結果より、1 日 1 回 52 週間投与においても安定した効果を発揮し、かつ特筆すべきリスクも認められていない。

血中薬物動態検討試験（BBI-4000-08 試験）では、1 日 1 回午前中に両腋窩に本剤を塗布し血中薬物動態、安全性及び有効性を検討した。本試験において、薬剤を午前中に投与したことに起因すると考えられる安全性上の懸念は特に認められず、有効性を示唆する結果が得られていることから、本剤の発汗抑制効果は日内投与時期によらず期待できると考えた。

以上より、本剤の推奨用法・用量は、「1 日 1 回、適量を腋窩に塗布する」と設定した。

## 1.8.2.3 使用上の注意の設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕</p> <p>2.2 前立腺肥大による排尿障害がある患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発することがある。〕〔9.1.1 参照〕</p> <p>2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 他の抗コリン剤の使用上の注意を参考に設定した。</li> <li>・ 他の抗コリン剤の使用上の注意を参考に設定した。</li> <li>・ 薬物治療の一般原則として設定した。</li> </ul>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 前立腺肥大症（排尿障害がある場合を除く）の患者 抗コリン作用により排尿障害が発現する可能性がある。当該患者は臨床試験では除外されている。〔2.2 参照〕</p> <p>9.1.2 塗布部位に創傷や湿疹・皮膚炎等がみられる患者 使用しないことが望ましい。体内移行量が増加し、抗コリン作用に基づく副作用（散瞳、口渇等）があらわれやすくなる可能性がある。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本剤の抗コリン作用により、前立腺肥大症による排尿障害が発現する可能性があることから設定した。</li> <li>・ 塗布部位に創傷や湿疹・皮膚炎等が存在した場合、ソフピロニウム臭化物の体内への移行量が増加し、抗コリン作用に基づく全身的な副作用（散瞳、口渇等）があらわれやすくなるおそれがあることから設定した。</li> </ul>
<p>9.5 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット：皮下投与）で胎盤通過性が報告されている。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床投与経路（腋窩塗布）で問題となるような事象が発現する可能性は低いと考えられるものの、本剤の動物実験（ラット：皮下投与）にて胎盤通過性を示唆する結果が報告されているため設定した。</li> </ul>
<p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット：皮下投与）において、乳汁中に移行することが報告されている。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床投与経路（腋窩塗布）で問題となるような事象が発現する可能性は低いと考えられるものの、動物実験（ラット：皮下投与）にて未変化体及び代謝物の乳汁移行を示唆する報告があり、また授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず安全性は確立されていないため設定した。</li> </ul>

使用上の注意（案）	設定の根拠															
<p>9.7 小児等</p> <p>12歳未満の小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12歳未満の小児等を対象とした国内臨床試験を実施していないことから設定した。</li> </ul>															
<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="204 698 799 1025"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>適用部位</td> <td>皮膚炎（6.4%）、紅斑（5.7%）、そう痒感、湿疹</td> <td>汗疹</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>散瞳、霧視<sup>注)</sup></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>ALT増加、AST増加、<math>\gamma</math>-GTP増加、好酸球百分率増加</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 長期投与試験で認められた副作用</p>		1%以上	1%未満	適用部位	皮膚炎（6.4%）、紅斑（5.7%）、そう痒感、湿疹	汗疹	眼		散瞳、霧視 <sup>注)</sup>	消化器	口渇		その他		ALT増加、AST増加、 $\gamma$ -GTP増加、好酸球百分率増加	<ul style="list-style-type: none"> <li>第 III 相比較試験で認められた副作用について、その概要を 1%以上及び 1%未満で区分けしてまとめた。なお、「霧視」は第 III 相長期投与試験で認められた副作用であるが、重要なリスクであり注意喚起が必要と判断したため本表に追記し、表外脚注に由来を示した。</li> </ul>
	1%以上	1%未満														
適用部位	皮膚炎（6.4%）、紅斑（5.7%）、そう痒感、湿疹	汗疹														
眼		散瞳、霧視 <sup>注)</sup>														
消化器	口渇															
その他		ALT増加、AST増加、 $\gamma$ -GTP増加、好酸球百分率増加														
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p>14.1.1 本剤が眼に入った場合、抗コリン作用による散瞳等が発現することがある。また、刺激を感じることもあるので、万一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 ボトルに充填された本剤を、ポンプで塗布具（アプリケーター）に吐出させ、塗布具を使用して腋窩に塗布すること。手に直接吐出させて塗布しないこと。手に付着した場合は直ちに手を洗うこと。</p> <p>14.2.2 各腋窩あたりポンプ 1 押し分とすること。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を適切に使用するために、患者に対し指導すべきと考えられる事項を設定した。</li> </ul>															

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

一般的名称（JAN）は、平成 29 年 12 月 26 日付薬生薬審発第 1226 第 1 号にて以下のとおり通知された。

JAN : [英 名] Sofpironium Bromide

: [日本名] ソフピロニウム臭化物

化学名 : [英 名]

1-*ambo*-(3*R*)-3-{{(*R*)-(Cyclopentyl)hydroxy(phenyl)acetyl}oxy}-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-methylpyrrolidinium bromide

: [日本名]

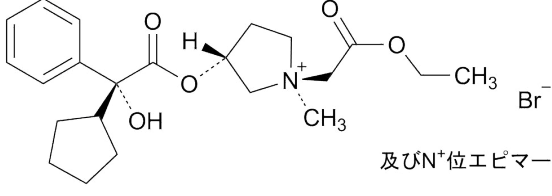
臭化 1-*ambo*-(3*R*)-3-{{(*R*)-(シクロペンチル)ヒドロキシ(フェニル)アセチル}オキシ}-1-(2-エトキシ-2-オキソエチル)-1-メチルピロリジニウム

### 1.9.2 INN

国際一般名（r-INN）は、WHO Drug information, Vol. 31, No. 1, 2017, Recommended INN List 77 に以下のとおり収録された。

r-INN : sofpironium bromide

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	1-ambo-(3R)-3-[[ <i>(R)</i> -(Cyclopentyl)hydroxy(phenyl)acetyl]oxy]-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-methylpyrrolidinium bromide (ソフピロニウム臭化物; Sofpironium Bromide) 及びその製剤				
構造式	 <p>分子式：C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>BrNO<sub>5</sub> 分子量：470.40 及びN<sup>+</sup>位エピマー</p>				
効能・効果	原発性腋窩多汗症				
用法・用量	1日1回、適量を腋窩に塗布する				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体：ソフピロニウム臭化物 製剤：エクロックゲル5% (1g中ソフピロニウム臭化物50mg含有)				
毒性	単回投与毒性試験				
		概略の致死量(mg/kg)			
	動物種	静脈内	皮下		
	ラット雄	25	>50		
	反復投与毒性試験				
	動物種	投与期間 投与経路	投与量(mg/kg/日) (使用製剤)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	マウス 雌雄	15日間 (回復14日間) 経皮	84, 171, 354 (IPM1製剤)	354	BBI-4000 gelによる影響は認められなかった。
	ラット 雌雄	7日間 皮下	10, 20	20(最大耐量)	一般状態：抗コリン作用による散瞳。 投与部位：痲皮及び変色等。
	ラット 雌雄	28日間 (回復14日間) 皮下	1, 5, 10	5	死亡：なし。 一般状態：抗コリン作用による散瞳。 投与部位：痲皮及び変色。 体重測定：体重増加抑制。 血液学的検査：白血球数、フィブリノーゲンの高値。 血液生化学検査：投与部位の筋変性/再生と相関するALT及びASTの高値。 病理組織学的検査：筋変性/再生。
	ラット 雌雄	26週間 皮下	0.5, 1.5, 5	0.5	死亡：1.5 mg/kg/日群3例、5 mg/kg/日群1例。 一般状態：吐くような動作、立毛等。抗コリン作用による散瞳。 投与部位：軽度の紅斑。痲皮。 体重測定：雄で有意な体重増加抑制。 摂餌量測定：摂餌量の低下傾向。 血液学的検査：投与部位での炎症性細胞浸潤に起因すると考えられる白血球数、リンパ球数の高値。 血液生化学検査：クレアチニンの低値。 尿検査：pH上昇。
ミニブタ 雌雄	14日間 経皮	17.90, 36.05	17.90	臓器重量：肝臓、脾臓及び精巣重量の減少(因果関係不明)。その他、BBI-4000 gelによる影響は認められなかった。	
ミニブタ 雌雄	28日間 (回復14日間)	32, 66 (DB20製剤)	66	死亡：なし。 投与部位：軽微な紅斑。	

	経皮			
	ミニブタ 雌雄	39 週間 経皮	16, 32, 67 (DB20 製剤)	67
				死亡: 1 例(因果関係無と考えられる直腸脱に伴い安楽死)。 投与部位: 一過性で軽微から中等度の紅斑及び浮腫。 病理組織学的検査: 投与部位の上皮の肥厚及び潰瘍、腋窩リンパ節の赤血球貪食。
副 作 用	<p>副作用（臨床検査異常含む）発現率：23 例/141 例（16.3%） （国内検証的試験（BBI-4000-06 試験））</p> <p>適用部位皮膚炎 9 例 適用部位紅斑 8 例 適用部位そう痒感 3 例 適用部位湿疹 2 例 口渇 2 例 等</p> <p>臨床検査異常発現率：2 例/141 例（1.4%） （国内検証的試験（BBI-4000-06 試験））</p> <p>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例（同一被験者に発現） 好酸球百分率増加 1 例</p>			
会 社	科研製薬株式会社 原体：製造 製剤：製造			

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
<b>3.2.S</b>	<b>原薬</b>					
<b>3.2.S.1</b>	<b>一般情報</b>					
3.2.S.1.1	名称	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.1.2	構造	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.1.3	一般特性	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
<b>3.2.S.2</b>	<b>製造</b>					
3.2.S.2.1	製造業者	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
<b>3.2.S.3</b>	<b>特性</b>					
3.2.S.3.1	構造及びその他の特性の解明	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.3.2	不純物	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内 国内 海外 海外	評価

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
3.2.S.4	原薬の管理					
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.2	試験方法 (分析方法)	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.2-1	BBI-4000原薬の製造販売承認申請規格及び試験方法の設定	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社 ██████████	国内 国内	評価
3.2.S.4.3-1	BBI-4000原薬の確認試験 (赤外吸収スペクトル) における溶液法の設定に関する検討	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-2	医薬品原薬 (BBI-4000 (Sofpironium bromide)) の純度試験 (██████████) の分析法バリデーション	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	██████████	国内	評価
3.2.S.4.3-3	BBI-4000原薬の改良純度試験 (類縁物質) の精密化に関する検討	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-4	BBI-4000原薬の純度試験法 (類縁物質) における室内再現精度の評価	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-5	BBI-4000原薬のガスクロマトグラフィー (██████████法) による純度試験法 (残留溶媒) (██████████) の設定に関する検討	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-6	BBI-4000原薬のガスクロマトグラフィー (██████████法) による純度試験 (残留溶媒) における██████████の設定に関する検討 (その2)	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-7	BBI-4000の純度試験 (██████████) の設定に関する検討 (その2)	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-8	BBI-4000原薬の純度試験 (██████████) における室内再現精度の評価	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-9	BBI-4000原薬の純度試験法 (██████████) の設定に関する検討	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-10	BBI-4000原薬の純度試験法 (██████████) の設定に関する検討 (その2)	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-11	BBI-4000原薬の乾燥減量試験法の設定	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
3.2.S.4.3-12	BBI-4000原薬の定量法の設定に関する検討	████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-13	BBI-4000原薬の定量法の試験法改訂に関する検討(室内再現精度の評価)	████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-14	BBI-4000原薬の定量法における試料溶液の安定性に関する検討	████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.3-15	BBI-4000原薬及びBBI-4000標準物質の定量法(電位差滴定法)設定に関する検討	████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社 ████████ ████████ ████████ ████████ ████████	国内 国内 国内 国内 海外 海外 国内	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社 ████████ ████████	国内 国内 国内	評価
3.2.S.4.5-1	BBI-4000原薬の実測値測定	████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	████████	国内	評価
3.2.S.4.5-2	BBI-4000原薬の純度試験(████████)の実測値測定	████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	████████	国内	評価
3.2.S.4.5-3	BBI-4000 ██████ 及び ██████ の純度試験(████████)の実測	████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.5	標準品又は標準物質					
3.2.S.5	標準品又は標準物質	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
3.2.S.6	容器及び施栓系					
3.2.S.6	容器及び施栓系	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.7	安定性					
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内 国内	評価
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内 国内	評価
3.2.S.7.3	安定性データ	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内 国内	評価
3.2.S.7.3-1	製BBI-4000原薬(ロット番号 )の長期保存試験(25℃±2℃/60%RH±5%RH、暗所、60ヵ月間)－24ヵ月中間報告書－		20 年 月 日 ～20 年 月 日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.7.3-2	BBI-4000原薬の長期保存試験 中間報告書(18ヵ月)		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	評価
3.2.S.7.3-3	製BBI-4000原薬(ロット番号 )の加速試験(40℃±2℃/75%RH±5%RH、暗所、6ヵ月間)		20 年 月 日 ～20 年 月 日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.7.3-4	BBI-4000原薬の加速試験		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	評価
3.2.S.7.3-5	製BBI-4000原薬(ロット番号 )及び )の相対比較試験(60℃±2℃、暗所、4週間)		20 年 月 日 ～20 年 月 日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.7.3-6	BBI-4000原薬の苛酷試験(固体状態)(その2)		20 年 月 日 ～20 年 月 日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.7.3-7	製BBI-4000原薬(ロット番号 )の長期保存試験(25℃±2℃/60%RH±5%RH、暗所、60ヵ月間)－36ヵ月中間報告書－		20 年 月 日 ～20 年 月 日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.S.7.3-8	BBI-4000原薬の長期保存試験 中間報告書(24ヵ月)		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	評価

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
<b>3.2.P</b>	<b>製剤</b>					
<b>3.2.P.1</b>	<b>製剤及び処方</b>					
3.2.P.1	製剤及び処方	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
<b>3.2.P.2</b>	<b>製剤開発の経緯</b>					
3.2.P.2	製剤開発の経緯	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社 ██████████	国内 国内 海外	評価
<b>3.2.P.3</b>	<b>製造</b>					
3.2.P.3.1	製造者	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.3.2	製造処方	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
<b>3.2.P.4</b>	<b>添加剤の管理</b>					
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	科研製薬株式会社		科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.4.4-1	BBI-4000ゲル5%の添加剤であるヘキシレングリコールの品質評価	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.4.4-2	BBI-4000ゲル5%の添加剤であるヘキシレングリコールの品質評価（その2）	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
<b>3.2.P.5</b>	<b>製剤の管理</b>					
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.2	試験方法 (分析方法)	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.2-1	BBI-4000製剤の製造販売承認申請規格及び試験方法の設定	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社 ██████████	国内 国内	評価
3.2.P.5.3-1	BBI-4000製剤 (IPM2処方) の確認試験 (紫外可視吸収スペクトル) の設定に関する検討	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-2	BBI-4000製剤 (ゲル剤) 5% の純度試験 (██████████) の分析法バリデーション	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	██████████	国内	評価
3.2.P.5.3-3	BBI-4000製剤の純度試験 (類縁物質) の設定に関する検討	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-4	BBI-4000製剤の処方変更に伴う試験法設定に関する検討	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-5	BBI-4000製剤の純度試験 (類縁物質) の設定に関する検討 (直線性、範囲、真度、精度 (併行精度) 及び定量限界の検証)	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-6	BBI-4000製剤 (ゲル剤) の純度試験 (類縁物質) の設定に関する検討 (室内再現精度の評価)	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-7	BBI-4000製剤の██████████法 (██████████法) の設定に関する検討 (その2)	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-8	BBI-4000製剤 (IPM2製剤) の██████████試験法の設定に関する検討	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-9	BBI-4000製剤の定量法の設定に関する検討	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-10	BBI-4000製剤 (ゲル剤) の定量法改訂に関する検討 (室内再現精度の評価)	██████████	20██年██月██日 ～2018年4月26日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.3-11	BBI-4000ゲル5%の██████████試験に用いる██████████法の設定に関する検討	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社 ██████████	国内 国内	評価

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
3.2.P.5.5	不純物の特性	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内 国内	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内 国内 国内	評価
3.2.P.5.6-1	BBI-4000ゲル5%(大容量)の実測値測定	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	██████████	国内	評価
3.2.P.5.6-2	BBI-4000ゲル5%(小容量)の実測値測定	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	██████████	国内	評価
3.2.P.5.6-3	BBI-4000ゲル5%の純度試験(██████████)の実測値測定	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	██████████	国内	評価
3.2.P.6	<b>標準品又は標準物質</b>					
3.2.P.6	標準品又は標準物質	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.7	<b>容器及び施栓系</b>					
3.2.P.7	容器及び施栓系	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8	<b>安定性</b>					
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内 国内	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内 国内	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	科研製薬株式会社	—	科研製薬株式会社	国内 国内	評価
3.2.P.8.3-1	BBI-4000ゲル5%(大容量)の長期保存試験—12箇月中間報告書—	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	██████████	国内	評価
3.2.P.8.3-2	BBI-4000ゲル5%(小容量)の長期保存試験—12箇月中間報告書—	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	██████████	国内	評価
3.2.P.8.3-3	BBI-4000ゲル5%(大容量)の加速試験	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	██████████	国内	評価
3.2.P.8.3-4	BBI-4000ゲル5%(小容量)の加速試験	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	██████████	国内	評価
3.2.P.8.3-5	BBI-4000ゲル5%(大容量)の中間的試験	██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
3.2.P.8.3-6	BBI-4000ゲル5%(小容量)の中間的試験	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-7	BBI-4000ゲル5%(大容量)の苛酷試験(50℃±2℃、暗所、3ヵ月)	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-8	BBI-4000ゲル5%(小容量)の苛酷試験(50℃±2℃、暗所、3ヵ月)	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-9	BBI-4000ゲル5%の光安定性試験(D65蛍光ランプ、25℃±2℃/60%RH±5%RH、120万lux・hr)	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-10	BBI-4000ゲル5%(大容量)直接包装品の光安定性試験(D65蛍光ランプ、25℃±2℃/60%RH±5%RH、120万lux・hr)	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-11	BBI-4000ゲル5%(小容量)直接包装品の光安定性試験(D65蛍光ランプ、25℃±2℃/60%RH±5%RH、120万lux・hr)	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-12	BBI-4000ゲル5%(大容量)の苛酷試験(-20℃、2日間及び40℃/75%RH、2日間:3サイクル)	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-13	BBI-4000ゲル5%(小容量)の苛酷試験(-20℃、2日間及び40℃/75%RH、2日間:3サイクル)	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-14	BBI-4000ゲル5%の苛酷試験(-20℃、2日間及び40℃/75%RH、2日間:3サイクル)(外観観察)	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-15	BBI-4000ゲル5%(大容量)の低湿度安定性試験(40℃±2℃/20%RH±5%RH、暗所、3ヵ月)	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-16	BBI-4000ゲル5%(小容量)の低湿度安定性試験(40℃±2℃/20%RH±5%RH、暗所、3ヵ月)	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-17	BBI-4000ゲル5%(大容量)の開封後の安定性試験	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-18	BBI-4000ゲル5%(小容量)の開封後の安定性試験	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-19	BBI-4000ゲル5%の連続吐出による開封後の安定性試験	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-20	BBI-4000ゲル5%の有効期間推定(その1)	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-21	BBI-4000ゲル5%(大容量)の長期保存試験-24箇月中間報告書-	■■■■	20■■年■■月■■日 ~20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	評価

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
3.2.P.8.3-22	BBI-4000ゲル5%（小容量）の長期保存試験－24箇月中間報告書－	■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	■■■■■■■■■■	国内	評価
3.2.P.8.3-23	BBI-4000ゲル（大容量、小容量）の中間的試験の継続実施	■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	科研製薬株式会社	国内	評価
3.2.P.8.3-24	BBI-4000ゲル5%の有効期間推定（その2）	■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	科研製薬株式会社	国内	評価

### 3.2.A その他

3.2.A.1	製造施設及び設備（該当なし）	—	—	—	—	—
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価（該当なし）	—	—	—	—	—
3.2.A.3	添加剤	科研製薬株式会社	—	—	国内	評価

### 3.2.R 各極の要求資料（該当なし）

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
<b>4.2.1 薬理試験</b>						
<b>4.2.1.1 効力を裏付ける試験</b>						
4.2.1.1-1	Investigation of Pharmacological Activity of BBI-4000, (2R,3'R,1'R)-BBI-4000, (2R,3'R,1'S)-BBI-4000 and Glycopyrrolate		20 年 月 日 ～20 年 月 日		海外	評価
4.2.1.1-2	Kon Koff Determination for BBI-4000 and Glycopyrrolate in vitro on human recombinant muscarinic M3 receptor binding assay (non -GLP)		20 年 月 日 ～20 年 月 日		海外	評価
4.2.1.1-3	BBI-4000のモルモット摘出回腸の塩化カルバミルコリン収縮に及ぼす影響の検討		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	評価
4.2.1.1-4	BBI-4000の点眼によるウサギ瞳孔に対する散瞳作用の評価		20 年 月 日 ～20 年 月 日	(現: )	国内	評価
4.2.1.1-5	BBI-4000経皮投与によるピロカルピン誘発ラット発汗に対する抑制作用の評価		20 年 月 日 ～20 年 月 日	科研製薬株式会社	国内	評価
<b>4.2.1.2 副次的薬理試験</b>						
4.2.1.2-1	Investigation of Pharmacological Screen of BBI-4000		20 年 月 日 ～20 年 月 日		海外	評価
4.2.1.2-2	BBI-4010の塩化カルバミルコリンによるモルモット摘出回腸の収縮に及ぼす影響		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	評価
<b>4.2.1.3 安全性薬理試験</b>						
4.2.1.3-1	BBI-4000: 28 Day Subcutaneous Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with a 14 Day Dose-Free Recovery Period		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.1.3-2	BBI-4000: Single Intravenous Bolus Dose Cardiovascular and Respiratory Safety Pharmacology Study in Beagle Dogs		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.1.3-3	A 28-Day Dermal Toxicity and TK in Sinclair Miniature Swine with a 14-Day Dose-Free Recovery		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.1.3-4	Effect of BBI-4000 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
<b>4.2.1.4 薬力的薬物相互作用試験</b>						
該当なし						

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
<b>4.2.2</b>	<b>薬物動態試験</b>					
<b>4.2.2.1</b>	<b>分析法及びバリデーション報告書</b>					
4.2.2.1-1	BBI-4000及びBBI-4010のLC/MS/MS法を用いたラット血漿中濃度分析法バリデーション	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	評価
4.2.2.1-2	Validation of Assay Method for Determination of BBI-4000 and BBI-4010 in Minipig Plasma by LC-MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	評価
4.2.2.1-3	BBI-4000 and BBI-4010: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of BBI-4000 and its Metabolite (BBI-4010) in Acidified Rabbit Plasma (K3EDTA) using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	海外	評価
4.2.2.1-4	BBI-4000 and BBI-4010: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of BBI-4000 and its Metabolite (BBI-4010) in Acidified Minipig Plasma (K3EDTA) using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	海外	評価
4.2.2.1-5	BBI-4000 and BBI-4010: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of BBI-4000 and its Metabolite (BBI-4010) in Acidified Mouse Plasma (K3EDTA) using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	海外	評価
4.2.2.1-6	BBI-4000 and BBI-4010: Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of BBI-4000 and its Metabolite (BBI-4010) in Acidified Rat Plasma (K3EDTA) using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS)	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	海外	評価

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
4.2.2.2	吸収					
4.2.2.2-1	BBI-4000をラットに投与後の血漿中BBI-4000及びBBI-4010濃度測定		20██年██月██日 ～20██年██月██日		国内	評価
4.2.2.2-2	Determination of the Plasma Concentrations of BBI-4000 and BBI-4010 after a Single Percutaneous Administration of BBI-4000 Gel 5% (IPM2) to Rats		20██年██月██日 ～20██年██月██日		国内	評価
4.2.2.2-3	<sup>14</sup> C-BBI-4000をラットに単回投与後の吸収・分布・排泄試験		20██年██月██日 ～20██年██月██日		国内	評価
4.2.2.2-4	Determination of the Plasma Concentrations of BBI-4000 and BBI-4010 after Administration of BBI-4000 to Minipigs by Multiple Routes		20██年██月██日 ～20██年██月██日		国内	評価
4.2.2.2-5	<sup>14</sup> C-BBI-4000をミニブタに単回皮下投与後の血漿中及び全血中放射能濃度測定並びに尿糞中排泄試験		20██年██月██日 ～20██年██月██日		国内	評価
4.2.2.3	分布					
4.2.2.3-1	Tissue distribution of <sup>14</sup> C-BBI-4000 in Repeated Subcutaneous Administration to Rats		20██年██月██日 ～20██年██月██日		国内	評価
4.2.2.3-2	<sup>14</sup> C-BBI-4000及び代謝物BBI-4010のマウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びヒトにおける <i>in vitro</i> 血漿タンパク結合試験		20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
4.2.2.3-3	<sup>14</sup> C-BBI-4000の <i>in vitro</i> 血球移行試験		20██年██月██日 ～20██年██月██日		国内	評価
4.2.2.3-4	<sup>14</sup> C-BBI-4000を雌性ラットに単回皮下投与後の胎盤・胎児移行及び乳汁排泄試験		20██年██月██日 ～20██年██月██日		国内	評価
4.2.2.4	代謝					
4.2.2.4-1	<sup>14</sup> C-BBI-4000 IPM2製剤をラットに単回経皮投与後の投与部位皮膚中放射能測定及び代謝物検索		20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
4.2.2.4-2	<sup>14</sup> C-BBI-4000のラット及びミニブタにおける <i>in vivo</i> 代謝物検索		20██年██月██日 ～20██年██月██日		国内	評価
4.2.2.4-3	原発性腋窩多汗症患者を対象としたBBI-4000の反復塗布による臨床薬理試験(第I相)(治験実施計画書番号:BBI-4000-03)における血漿及び尿中代謝物検索		20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価
4.2.2.4-4	BBI-4000をラットに26週間反復皮下投与及びヒトに4週間反復塗布後の血漿中代謝物の曝露量評価		20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
4.2.2.4-5	BBI-4000を雄性ラットに単回皮下投与後のBBI-4000のラット生体内におけるキラル反転に関する検討	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
4.2.2.4-6	<sup>14</sup> C-BBI-4000の凍結肝細胞、肝ミクロソーム、肝S9及び皮膚S9における <i>in vitro</i> 代謝試験	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
4.2.2.4-7	<sup>14</sup> C-BBI-4000の加水分解反応に関する検討	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	評価
4.2.2.4-8	<sup>14</sup> C-BBI-4000の代謝に関わるヒトシトクロムP450分子種の同定試験	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	評価
4.2.2.5	<b>排泄</b>					
該当なし						
4.2.2.6	<b>薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)</b>					
4.2.2.6-1	ヒト肝ミクロソームを用いたBBI-4000及びBBI-4010のCYP阻害試験	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	評価
4.2.2.6-2	BBI-4000のヒトにおける <i>in vitro</i> CYP阻害に基づく <i>in vivo</i> 代謝酵素阻害の推定	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
4.2.2.6-3	BBI-4000及びBBI-4010のヒト肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 薬物代謝酵素誘導試験	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	評価
4.2.2.6-4	各種トランスポーターにおけるBBI-4000の輸送、BBI-4000及びBBI-4010の阻害作用の評価	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	評価
4.2.2.6-5	BBI-4000のヒトにおける消失クリアランスの推定	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	科研製薬株式会社	国内	評価
4.2.2.7	<b>その他の薬物動態試験</b>					
該当なし						

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
<b>4.2.3</b>	<b>毒性試験</b>					
4.2.3.1	単回投与毒性試験					
4.2.3.1-1	BBI-4000: Single Subcutaneous or Intravenous Dose Study in Rats		20██年██月 ～20██年██月		海外	参考
4.2.3.2	反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	BBI-4000 (IPM): 2-Week Dose-Ranging Toxicity and Toxicokinetic (TK) Bridging Study by Dermal Administration to CD-1 Mice with a 2-Week Recovery Period		20██年██月 ～20██年██月		海外	参考
4.2.3.2-2	BBI-4000: 7-Day Subcutaneous Dose Study in Rats		20██年██月 ～20██年██月		海外	参考
4.2.3.2-3	BBI-4000: 28 Day Subcutaneous Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with a 14 Day Dose-Free Recovery Period		20██年██月 ～20██年██月		海外	評価
4.2.3.2-4	BBI-4000: Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Sprague-Dawley Rats for 26 Weeks		20██年██月 ～20██年██月		海外	評価
4.2.3.2-5	BBI-4000: 14-Day Dermal Toxicity and Toxicokinetic Study in Göttingen Minipigs <sup>®</sup>		20██年██月 ～20██年██月		海外	参考
4.2.3.2-6	A 28-Day Dermal Toxicity and TK in Sinclair Miniature Swine with a 14-Day Dose-Free Recovery (GLP)		20██年██月 ～20██年██月		海外	評価
4.2.3.2-7	BBI-4000: A 28-Day Comparative Bridging Dermal Toxicity Study of Two Formulations in Gottingen Minipigs with a 14-Day Recovery Period (GLP)		20██年██月 ～20██年██月		海外	評価
4.2.3.2-8	BBI-4000 IPM Topical Gels: A 28-day Comparative Bridging Toxicity Study of Two Formulations by Dermal (Non-Occluded) Administration to Göttingen Minipigs Followed by a 21 Day Recovery Period		20██年██月 ～20██年██月		海外	評価
4.2.3.2-9	BBI-4000: Toxicity Study by Dermal Administration to Minipigs for 39 Weeks		20██年██月 ～20██年██月		海外	評価

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
4.2.3.3	遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1	<i>In Vitro</i> 試験					
4.2.3.3.1-1	Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.3.1-2	<i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Assay in Human Peripheral Blood Lymphocytes (HPBL)		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.3.2	<i>In Vivo</i> 試験					
4.2.3.3.2-1	<i>In Vivo</i> Micronucleus Assay in Rats		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.4	がん原性試験					
4.2.3.4.1	長期がん原性試験					
4.2.3.4.1-1	BBI-4000: Toxicity Study by Dermal Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.4.1-2	BBI-4000 Topical Gel IPM: Carcinogenicity Study by Dermal Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.4.1-3	BBI-4000: Toxicity Study by Subcutaneous Administration to Sprague-Dawley Rats for 13 Weeks		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.4.1-4	BBI-4000: Carcinogenicity Study by Subcutaneous Administration to Sprague-Dawley Rats for 104 Weeks		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験					
該当なし						
4.2.3.4.3	その他の試験					
該当なし						
4.2.3.5	生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験					
4.2.3.5.1-1	BBI-4000: Study for Effects on Fertility and Early Embryonic Development in the Sprague Dawley Rat by Subcutaneous Injection Administration		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
4.2.3.5.2	<b>胚・胎児発生に関する試験</b>					
4.2.3.5.2-1	BBI-4000: Definitive Preliminary Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Sprague Dawley Rat by Subcutaneous Injection Administration		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.5.2-2	BBI-4000: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Sprague Dawley Rat by Subcutaneous Injection Administration		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.5.2-3	BBI-4000: Definitive Preliminary Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the New Zealand White Rabbit by Subcutaneous Injection Administration		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.5.2-4	BBI-4000: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the New Zealand White Rabbit by Subcutaneous Injection Administration		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.5.3	<b>出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験</b>					
4.2.3.5.3-1	BBI-4000: Preliminary Study for Effects on Pre- and Postnatal Development in the Sprague Dawley Rat by Subcutaneous Injection Administration		20 年 月 ～20 年 月		海外	参考
4.2.3.5.3-2	BBI-4000: Study for Effects on Pre- and Postnatal Development in the Sprague Dawley Rat by Subcutaneous Injection Administration		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.5.4	<b>新生児を用いた試験</b>					
4.2.3.5.4-1	BBI-4000: A 13-Week Repeat Dose Subcutaneous Injection Toxicity Study in Juvenile Rats with a 4-week Recovery Period		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.6	<b>局所刺激性試験</b>					
4.2.3.6-1	BBI-4000 Topical Gel IPM: The Bovine Corneal Opacity and Permeability Assay (BCOP)		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.6-2	BBI-4000改良IPM製剤のウサギを用いる皮膚累積刺激性試験		20 年 月 ～20 年 月	科研製薬株式会社	国内	参考

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別
4.2.3.7	その他の毒性試験					
4.2.3.7.1	抗原性試験					
4.2.3.7.1-1	Buehler Sensitization Test in Guinea Pigs		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.7.1-2	BBI-4000 Topical Gel (IPM2): Local Lymph Node Assay in the Mouse – Pooled Method		20 年 月 ～20 年 月		海外	評価
4.2.3.7.2	免疫毒性試験					
該当なし						
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験					
該当なし						
4.2.3.7.4	依存性試験					
該当なし						
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験					
該当なし						
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験					
4.2.3.7.6-1	BBI-4000及びBBI-4000 不純物 ( ) のラットにおける4週間反復皮下投与毒性試験		20 年 月 ～20 年 月		国内	評価
4.2.3.7.6-2	BBI-4000 不純物 ( ) の細菌を用いる復帰突然変異試験		20 年 月 ～20 年 月		国内	評価
4.2.3.7.6-3	BBI-4000 不純物 ( ) の細菌を用いる復帰突然変異試験		20 年 月 ～20 年 月		国内	評価
4.2.3.7.6-4	BBI-4000 不純物 ( ) のヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験		20 年 月 ～20 年 月		国内	評価
4.2.3.7.6-5	BBI-4000 不純物 ( ) のヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験		20 年 月 ～20 年 月		国内	評価
4.2.3.7.7	その他の試験					
4.2.3.7.7-1	BBI-4000製剤 (IPM2処方) の紫外可視吸光スペクトル測定		20 年 月 ～20 年 月	科研製薬株式会社	国内	参考

添付資料番号	資料名（文書ごとのタイトル）	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別	申請電子 データの 提出
5.3	臨床試験報告書						
5.3.1	生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
該当なし					—	—	—
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						
該当なし					—	—	—
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書						
該当なし					—	—	—
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	BBI-4000及びBBI-4010のLC/MS/MS法を用いたヒト血漿中濃度分析法バリデーション(パーシャルバリデーション)	██████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	██████	国内	評価	—
5.3.1.4-2	BBI-4000及び代謝物BBI-4010のLC-MS/MSを用いたヒト尿中濃度分析法バリデーション	██████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	科研製薬株式会社	国内	評価	—
5.3.1.4-3	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of BBI-4000 and BBI-4010 from Acidified Human Plasma	██████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	██████	海外	評価	—
5.3.1.4-4	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of BBI-4000 and BBI-4010 from Acidified Human Urine	██████	20██年██月██日 ～20██年██月██日	██████	海外	評価	—
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書						
該当なし					—	—	—
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
該当なし					—	—	—
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
該当なし					—	—	—
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	健康成人男性を対象としたBBI-4000の皮膚刺激性検討試験(第I相)	科研製薬株式会社	2016年1月██日(最初の志願者の同意取得日)～ 2016年2月██日(最終被験者の最終観察日)	██████	国内	評価	—

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別	申請電子 データの 提出
<b>5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書</b>							
5.3.3.2-1	原発性腋窩多汗症患者を対象としたBBI-4000の反復塗布による臨床薬理試験(第1相)	科研製薬株式会社	20██年██月██日(最初の被験者の登録日)~20██年██月██日(最終被験者の最終観察日)	██████████	国内	評価	—
5.3.3.2-2	原発性腋窩多汗症患者を対象としたBBI-4000の14日間反復投与試験	科研製薬株式会社	20██年██月██日(最初の被験者の組入れ日)~20██年██月██日(最終被験者の最終観察日)	██████████	国内	評価	—
5.3.3.2-3	原発性腋窩多汗症患者を対象としたBBI-4000の血中薬物動態検討試験	科研製薬株式会社	2019年1月██日(最初の被験者の組入れ日)~2019年4月██日(最終被験者の最終観察日)	██████████	国内	評価	—
5.3.3.2-4	A Multi-Center, Open-Label Study to Assess Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Sofpironium Bromide Gel, 15% Applied Topically to Children and Adolescents, ≥9 to <17 Years of Age, with Axillary Hyperhidrosis	Brickell Biotech, Inc.	20██年██月██日(最初の被験者の同意取得日)~20██年██月██日(最終被験者の終了日)	██████████他計7施設	海外	評価	—
<b>5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書</b>							
該当なし					—	—	—
<b>5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書</b>							
5.3.3.4-1	An Open-Label, Parallel Group Study to Determine the Effect of Oral Doses of Paroxetine, Cimetidine, and Itraconazole on Sofpironium Bromide (BBI-4000) Pharmacokinetics After a Single Topical Application in Healthy Adult Subjects	Brickell Biotech, Inc.	初回被験者登録日 パート1:20██年██月██日、 パート2:20██年██月██日 最終被験者完了日 パート1及びパート2:20██年██月██日	██████████	海外	評価	—
<b>5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書</b>							
該当なし					—	—	—

添付資料番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	評価/ 参考の別	申請電子 データの 提出
5.3.4	<b>臨床薬力学 (PD) 試験報告書</b>						
5.3.4.1	<b>健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書</b>						
5.3.4.1-1	A Four-Way, Cross-Over Design, Randomized, Double-Blinded, Placebo- and Active-Controlled Study for the Evaluation of the Effect of a Supratherapeutic Dose of Sotfipronium Bromide Gel, 15% Applied Topically on the OT/OTc Intervals in Adult Healthy Volunteers	Brickell Biotech, Inc.	初回被験者登録日 20██年██月██日 最終被験者完了日 20██年██月██日	██████████	海外	評価	—
5.3.4.2	<b>患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書</b>						
該当なし					—	—	—
5.3.5	<b>有効性及び安全性試験報告書</b>						
5.3.5.1	<b>申請する適応症に関する比較対照試験報告書</b>						
5.3.5.1-1	原発性腋窩多汗症患者を対象としたBBI-4000の用量設定試験 (第II相)	科研製薬株式会社	20██年██月██日 (最初の被験者の組入れ日) ~ 20██年██月██日 (最終被験者の最終観察日)	██████████ 他 計13医療機関13診療科	国内	評価	○
5.3.5.1-2	原発性腋窩多汗症患者を対象としたBBI-4000の検証的試験 (第III相)	科研製薬株式会社	2018年5月██日 (最初の被験者の登録日) ~ 2019年1月██日 (最終被験者の最終観察日)	██████████ 他 計22医療機関22診療科	国内	評価	○
5.3.5.2	<b>非対照試験報告書</b>						
5.3.5.2-1	原発性腋窩多汗症患者を対象としたBBI-4000の長期投与試験 (第III相) 中間解析時報告	科研製薬株式会社	2018年6月██日 (最初の被験者の移行日) ~ 20██年██月██日 (最終被験者の移行後24週目の観察終了日)	██████████ 他 計22医療機関22診療科	国内	評価	—
5.3.5.2-2	原発性腋窩多汗症患者を対象としたBBI-4000の長期投与試験 (第III相)	科研製薬株式会社	2018年6月██日 (最初の被験者の移行日) ~ 2019年11月██日 (最終被験者の最終観察日)	██████████ 他 計22医療機関22診療科	国内	評価	—
5.3.5.3	<b>複数の試験成績を併せて解析した報告書</b>						
5.3.5.3	安全性統合解析 BBI-4000-06試験及びBBI-4000-07試験 (24週時観察結果) の統合	科研製薬株式会社	—	—	国内	評価	—



添付資料 番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	掲載誌
------------	-----------------	----	-----

### 3.3 参考文献

3.3-1	On Enantiomorph-Polarity Estimation	Flack, H.D.	Acta Cryst.1983; A39.876-881.
3.3-2	Least-squares absolute-structure refinement. Practical experience and ancillary calculations	Bernardinelli, G. & Flack, H.D.	Acta Cryst.1985;A41.500-511.
3.3-3	ORTEP-II, A FORTRAN Thermal-Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations	Johnson, C.K.	Report ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee.1976.

### 4.3 参考文献

4.3-1	原発性局所多汗症診療ガイドライン2015年改訂版	藤本智子, 横関博雄, 片山一朗, 金田眞理, 室田浩之, 田村直俊ら	日本皮膚科学会雑誌. 2015; 125: 1379-1400
4.3-2	汗腺の発生と構造	中村元信	MB Derma. 2014; 220: 9-12.
4.3-3	Hyperhidrosis - Causes and treatment of enhanced sweating.	Schlereth T, Dieterich M, Birklein F.	Dtsch Arztebl Int. 2009; 106: 32-7.
4.3-4	Synthesis and pharmacological effects of new, N-substituted soft anticholinergics based on glycopyrrolate.	Ji F, Wu W, Dai X, Mori N, Wu J, Buchwald P, Bodor N.	J Pharm Pharmacol. 2005; 57: 1427-1435.
4.3-5	The Influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium.	Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, Kent TC, Fawcett L, Renard E, Trifilieff A, Charlton SJ.	J Pharmacol Exp Ther. 2012; 343: 520-8.
4.3-6	Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of the zwitterionic metabolite of a new series of N-substituted soft anticholinergics.	Wu WM, Buchwald P, Mori N, Ji F, Wu J, Bodor N.	Pharm Res. 2005; 22: 2035-44.
4.3-7	The kinetics of competitive radioligand binding predicted by the law of mass action.	Motulsky HJ, Mahan LC.	Mol Pharmacol. 1984; 25: 1-9.
4.3-8	Quantifying the association and dissociation rates of unlabelled antagonists at the muscarinic M3 receptor.	Dowling MR, Charlton SJ.	Br J Pharmacol. 2006; 148: 927-37.
4.3-9	Development, structure, and keratin expression in C57BL/6J mouse eccrine glands.	Taylor DK, Bubier JA, Silva KA, Sundberg JP.	Vet Pathol. 2012; 49: 146-54.
4.3-10	The role of acetylcholine in regulating secretory responsiveness in rat sweat glands.	Grant MP, Francis NJ, Landis SC.	Mol Cell Neurosci. 1995; 6: 32-42.

添付資料 番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	掲載誌
4.3-11	Dynamic analysis of histamine-mediated attenuation of acetylcholine-induced sweating via GSK3 $\beta$ activation.	Matsui S, Murota H, Takahashi A, Yang L, Lee JB, Omiya K, Ohmi M, Kikuta J, Ishii M, Katayama I.	J Invest Dermatol. 2014; 134: 326-334.
4.3-12	新医薬品等の製造（輸入）承認申請に必要な薬物動態試験のガイドラインについて	厚生省	薬新薬第6号. 平成3年1月29日.
4.3-13	非臨床薬物動態試験ガイドラインについて	厚生省	医薬審第496号. 平成10年6月26日
4.3-14	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について	厚生労働省	薬生薬審発0723 第4号. 平成30年7月23日
4.3-15	The Utility of in Vitro Cytochrome P450 Inhibition Data in the Prediction of Drug-Drug Interactions.	Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Gaman EA, Houston JB, Tremaine LM.	J Pharmacol Exp Ther. 2006 Jan;316 (1):336-48.
4.3-16	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, Morris T.	Pharm Res. 1993 Jul;10 (7):1093-5.
4.3-17	Prediction of in vivo drug metabolism in the human liver from in vitro metabolism data.	Iwatsubo T, Hirota N, Ooie T, Suzuki H, Shimada N, Chiba K, Ishizaki T, Green CE, Tyson CA, Sugiyama Y.	Pharmacol Ther. 1997;73 (2):147-71.
4.3-18	Expressing glomerular filtration rate in terms of extracellular fluid volume.	Peters AM.	Nephrol Dial Transplant. 1992;7 (3):205-10.
4.3-19	A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.	Du Bois D, Du Bois EF.	Arch Intern Med (Chic). 1916;XVII (6_2):863-71.
4.3-20	An Overview of the Pathogenesis of Immune-mediated Skin Injury.	Danilenko DM.	Toxicologic Pathology. 2016; 44: 536-544.
4.3-21	TUDORZA® PRESSAIR® (Aclidinium Bromide Inhalation Powder). NDA No.: 202-450.	U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.	Pharmacology/Toxicology NDA Review and Evaluation. p.71-101. 2011
4.3-22	Swine as Models in Biomedical Research and Toxicology Testing.	Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ Jr, Frazier KS.	Vet Pathol. 2012; 49: 344-56.
4.3-23	Toviaz® (Fesoterodine fumarate). NDA No.: 22-030.	U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.	Pharmacology/Toxicology Review and Evaluation. p.115-129. 2006
4.3-24	Spiriva® HandiHaler® DPI (Tiotropium bromide). NDA No.: 21-395.	U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.	Pharmacology/Toxicology Review. P.26-67. 2002

添付資料 番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	掲載誌
4.3-25	Detrusitol® (Tolterodine). NDA No.: 20-771.	U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.	Review and Evaluation of Pharmacology/Toxicology Data. P.25-27. 1997
4.3-26			科研製薬株式会社社内資料、試験番号 : A-052、20 年
4.3-27	BBI-4000 gel IND申請資料	Brickell Biotech社	IND、 、 、20 年

## 5.4 参考文献

5.4-1	Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: from questionnaire analysis	Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H	J Dermatol. 2013; 40: 886-90.
5.4-2	US prevalence of hyperhidrosis and impact on Individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey	Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE	J Am Acad Dermatol. 2004; 51: 241-8.
5.4-3	Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis	Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, et al	J Am Acad Dermatol. 2004; 51: 274-86.
5.4-4	Impact of hyperhidrosis on quality of life and its assessment	Hamm H	Dermatol Clin. 2014; 32: 467-76.
5.4-5	Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment	Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kutt S, Kozma C, Teale C	Dermatology. 2006; 212: 343-53.
5.4-6	The prevalence of anxiety and depression in patients with or without hyperhidrosis (HH)	Bahar R, Zhou P, Liu Y, Huang Y, Phillips A, Lee TK, et al	J Am Acad Dermatol. 2016; 75: 1126-33.
5.4-7	院内製剤の調製及び使用に関する指針 (Version1.0) 平成24年7月31日	一般社団法人日本病院薬剤師会	(一社)日本病院薬剤師会HP : <a href="http://www.jsph.or.jp/cont/12/0731-1.html">http://www.jsph.or.jp/cont/12/0731-1.html</a>
5.4-8	Botulinum neurotoxins and botulism: a novel therapeutic approach	Thanongsaksrikul J, Chaicumpa W	Toxins (Basel). 2011; 3:469-88.
5.4-9	ボトックス注用50単位、ボトックス注用100単位添付文書	グラクソ・スミスクライン株式会社	2018年5月改訂 (第21版) .
5.4-10	プロ・バンサイン錠15 mg 医薬品インタビューフォーム	ファイザー株式会社	2018年1月改訂 (第5版) .
5.4-11	miraDryRシステム 医療機器製造販売承認申請書 添付資料	株式会社ジェイメック	2018年

添付資料 番号	資料名 (文書ごとのタイトル)	著者	掲載誌
5.4-12	The relationship between transepidermal water loss and skin permeability	Machado M, Salgado TM, Hadgraft J, Lane ME	Int J Pharm. 2010; 384: 73-7.
5.4-13	Muscarinic Receptors	Fryer AD, Christopoulos A, Nathanson NM, editors	Handbook of Experimental Pharmacology. 2012; 208.
5.4-14	A comprehensive approach to the recognition, diagnosis, and severity-based treatment of focal hyperhidrosis: recommendations of the Canadian Hyperhidrosis	Solish N, Bertucci V, Dansereau A, Hong HC, Lynde C, Lupin M, et al	Dermatol Surg. 2007; 33: 908-23.
5.4-15	Topical pharmacological treatment	Holzle E	Curr Probl Dermatol. 2002; 30: 30-43.
5.4-16	「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン」について	厚生労働省	薬食審査発0711第1号. 平成25年7月11日
5.4-17	Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM).	2001年5月
5.4-18	The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results.	Batra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY.	Br J Dermatol. 2008;159: 997-1035.
5.4-19	Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.	U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health	2009年12月