目次

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価） ---- 3
2.5.1 製品開発の根拠 ---- 4
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 ---- 12
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 ---- 12
2.5.3.1 評価に用いた試験 ---- 12
2.5.3.2 薬物動態 ---- 12
2.5.3.3 小児での薬物動態 ---- 13
2.5.3.4 薬物相互作用 ---- 13
2.5.3.5 QT 間隔への影響 ---- 14
2.5.4 有効性の概括評価 ---- 14
2.5.4.1 有効性を評価した臨床試験 ---- 14
2.5.4.2 治験デザイン ---- 14
2.5.4.3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 ---- 16
2.5.4.4 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差 ---- 16
2.5.4.5 有効性の結果 ---- 17
2.5.4.6 部分集団における結果の比較 ---- 18
2.5.4.7 効果の大きさの臨床的意義 ---- 20
2.5.4.8 海外臨床試験データを評価資料として利用することの妥当性 ---- 20
2.5.4.9 有効性と用法・用量の関係 ---- 20
2.5.4.10 有効性の長期維持 ---- 21
2.5.5 安全性の概括評価 ---- 22
2.5.5.1 安全性を評価した臨床試験 ---- 22
2.5.5.2 安全性の評価方法 ---- 22
2.5.5.3 曝露状況及び人口統計学的又は他の基準値の特性 ---- 23
2.5.5.4 有害事象の評価 ---- 23
2.5.5.5 臨床検査の評価 ---- 26
2.5.5.6 バイタルサインの評価 ---- 26
2.5.5.7 局所忍容性の評価 ---- 26
2.5.5.8 心電図の評価 ---- 26
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性 ---- 27
2.5.5.10 市販後データ ---- 27
2.5.5.11 動物における毒性学的情報 ---- 27
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 ---- 29
2.5.6.1 治療の背景 ---- 29
2.5.6.2 ベネフィット ---- 29
2.5.6.3 リスク ---- 30
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 ---- 31
2.5.6.5 補遺 ---- 31
2.5.7 参考文献 ---- 31

図表リスト

表 2.5-1　略号一覧---------- 3
表 2.5-2　用語の定義---------- 4
表 2.5-3　Hyperhidrosis disease severity scale（HDSS）による自覚症状分類 ---------- 5
表 2.5-4　原発性腋窩多汗症に対する既存治療と問題点 ---------- 7
表 2.5-5　臨床データパッケージ---------- 8
表 2.5-6　臨床薬理試験の一覧----------12
表 2.5-7　有効性を評価した臨床試験の一覧 ----------14
表 2.5-8　安全性を評価した臨床試験の一覧 ----------22

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

本項で使用した略号を表 2.5-1 に、用語の定義を表 2.5-2 に示す。なお、臨床検査項目名は、本文中では略号を、表中では ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J, Medical Dictionary for Regulatory Activities / J）基本語（PT, Preferred Term）を用いた。

表 2.5-1　略号一覧

略号	省略していない表現
AUC	Area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度−時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}24}$	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DB20	[redacted]（[redacted]）
DLQI	Dermatology life quality index（皮膚の状態に関するアンケート）
ETS	Endoscopic thoracic sympathectomy（胸腔鏡下胸部交感神経遮断術）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
HDSM-Ax	Hyperhidrosis disease severity measure-axillary（多汗症重症度尺度-腋窩）
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale（多汗症疾患重症度評価尺度）
HR	Heart rate（心拍数）
IC_{50}	50% Inhibitory concentration（50%阻害濃度）
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use（医薬品規制調和国際会議）
IPM	Isopropyl myristate（ミリスチン酸イソプロピル）
JAN	Japanese accepted name（医薬品名称調査会承認名）
k_{off}	解離速度定数
k_{on}	結合速度定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities（ICH 国際医薬用語集）
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）
OCT	Organic cation transporter（有機カチオン輸送トランスポーター）
PT	Preferred term（MedDRA/J 基本語）
QOL	Quality of life（生活の質）
QTc	Corrected QT（補正 QT）
QTcF	QT corrected by Fridericia's formulas（Fridericia 補正式による補正 QT）

表 2.5-2　用語の定義

用語	定義
カットオフ C_{max}	臨床薬物相互作用試験が必要になると判断される臨床血漿中濃度
基本統計量	被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値
代謝物 BBI-4010	BBI-4000 の代謝物の種類の 1 つ
投与開始日	治験薬の投与を開始する日
●日目	投与開始日を 1 日目とした日数
BBI-4000	開発記号及び有効成分（ソフピロニウム臭化物）を示す
BBI-4000 ゲル剤　BBI-4000 gel	BBI-4000 のゲル製剤、申請製剤の総称
DB20 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ。[redacted]添加物 DB20 を含む処方
DLQI（腋窩多汗症用）	腋窩の発汗による QOL への影響を評価するため、DLQI©の文言を一部改変したもの
DLQI（腋窩多汗症用）スコア	DLQI（腋窩多汗症用）の 10 項目の質問に対する回答を得点化し合計したもの
HDSM-Ax スコア	HDSM-Ax の 14 項目の質問のうち、No.1～No.3 の 11 項目の質問に対する回答の平均値
IPM1 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ。[redacted]を IPM に置き換えた処方
IPM2 製剤	BBI-4000 ゲル剤の 1 つ。IPM1 製剤から[redacted]をした製剤（[redacted]）。申請製剤の処方

2.5.1 製品開発の根拠

1.　目標適応症の臨床的/病態生理学的側面

原発性局所多汗症診療ガイドライン [1)]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 [2)]。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 [3)]。

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 [4)]（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 4.7%、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。原発性腋窩多汗症に限定した有病率を調査したデータは存在しないが、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。

アメリカの原発性腋窩多汗症の有病率は 1.4%と報告されており [5)]、日本より低い。原発性局所多汗症診療ガイドライン [1)]では、何らかの人種間や遺伝様式の差異が各国での

有病率の差異の一因となった可能性があると考察しているが、遺伝的背景と原発性局所多汗症の病態生理との関係は明らかとなっていない。

原発性局所多汗症の診断及び重症度判定には以下の方法が用いられ、原発性腋窩多汗症に対してもこれに準ずる。本邦での標準的な診断方法はHornbergerらの方法[6]である。本法では、明らかな原因がないまま局所に過剰な発汗が6カ月以上認められ、以下の6症状のうち2項目以上あてはまる場合を多汗症と診断する。

・最初に症状がでるのが25歳以下であること
・対称性に発汗がみられること
・睡眠中は発汗が止まっていること
・1週間に1回以上多汗のエピソードがあること
・家族歴がみられること
・それらによって日常生活に支障をきたすこと

更に、発汗量を測定して診断を確定する。定量的な発汗量の測定法には、重量計測法と換気カプセル法がある[1]。重量計測法は、患部にろ紙を5分間接触させ、増加した重量を計測する方法であり、換気カプセル法は、患部を密閉したカプセル内に一定流量で乾燥ガスを流して汗を蒸発させ、流出するガスの湿度を発汗量として換算する方法である。重症度の判定には、発汗量の測定及びHyperhidrosis disease severity scale（HDSS）による自覚症状の分類が用いられる（表 2.5-3）[1]。発汗量の定量的測定では換気カプセル法による発汗量が2 mg/ cm^2/min以上であること、HDSSでは3又は4が重症の基準である[1]。

BBI-4000 gelの臨床試験ではHornbergerらの診断基準、発汗の重量計測法、HDSSによる自覚症状の分類を被験者の選択及び評価項目に用いた。

表 2.5-3　Hyperhidrosis disease severity scale（HDSS）による自覚症状分類

重症度	自覚症状
1	発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない。
2	発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある。
3	発汗はほとんど我慢できず、日常生活に頻繁に支障がある。
4	発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある。

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[7]。Hamm Hら[8]は、原発性腋窩多汗症は、湿疹、乾癬、そう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[9]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[8]。

2.　目標適応症に対して試験を実施したことを支持する科学的背景

原発性局所多汗症診療ガイドライン[1]によると、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。しかし、ランダム化比較試験に基づく高いエビデンスは得られておらず、ガイドラインでの推奨度はB（行うよう勧められる）に

留まる。また、塩化アルミニウムを含有し多汗症の適応を有する医薬品は存在せず、治療に用いる塩化アルミニウム溶液は適応外使用として院内製剤処方される。「院内製剤の調製及び使用に関する指針」[10]では、医薬品医療機器等法で承認されていない成分を治療目的で使用する場合には、倫理性を審査する委員会の承認、医師による使用成績報告書の作成を必要としている。また、製剤調製のための設備が十分でない医療機関では処方することができず、患者がどの医療機関を受診しても手軽に塩化アルミニウムによる治療ができる環境にはなく利便性が低い。

塩化アルミニウムの外用療法で効果がない場合、第 2 選択として A 型ボツリヌス毒素（ボトックス®注用 50 単位）の皮内投与が推奨されている（推奨度 B）[1]。ボトックス®は重度の原発性腋窩多汗症に対する適応を有する医療用医薬品である。ただし、この治療では、ボトックス®を腋窩の複数ヵ所（10～15 ヵ所）に 1～2 cm 間隔で皮内投与する必要があるため、侵襲性があり、疼痛を伴う。また、ボトックス®の有効成分は A 型ボツリヌス毒素であり、毒性が強く[11]、使用は実技講習を受けた医師に限定される[12]。

その他の治療の選択肢には、胸腔鏡下胸部交感神経遮断術（Endoscopic thoracic sympathectomy, ETS）に代表される手術療法、抗コリン剤の内服療法、レーザー療法、神経ブロック、精神（心理）療法がある[1]。手術療法は有効であるとされているものの、不可逆的な治療であり、他の部位から異常発汗が起こる代償性発汗の副作用が問題点である[1]。抗コリン剤の内服療法に用いられるプロパンテリン臭化物錠（プロ・バンサイン®錠 15 mg）は、多汗症に適応を有する医療用医薬品である。ただし、抗コリン作用に起因する副作用の発現割合は、口渇（約 30%）、便秘（約 12%）、排尿障害（約 9%）、眼の調節障害（約 9%）であり[13]、発現割合が高いことが問題点である。レーザー療法、神経ブロック、精神（心理）療法の治療効果には十分なエビデンスが存在しない[1]。原発性局所多汗症診療ガイドライン[1]に記載された治療以外では、miraDry®システム（一般名：マイクロ波メス）が医療機器として重度の原発性腋窩多汗症の適応を有する[14]。ただし、すべての医療機関で治療できるわけではなく、安全性上のリスクとして、誤使用によって施行部位の熱傷や神経損傷を引き起こす恐れがある。

以上のように、原発性腋窩多汗症に対する既存治療にはいくつかの問題点がある（表 2.5-4）。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、医療現場からは原発性局所多汗症に対する新しい外用薬が望まれている[1]。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。

表 2.5-4　原発性腋窩多汗症に対する既存治療と問題点

治療	臨床上の位置づけ	推奨度 1)	問題点
塩化アルミニウムの外用療法	第 1 選択	B	・ランダム化比較試験に基づくエビデンスがない ・適応外使用の院内製剤であり、利便性が低い
A 型ボツリヌス毒素の皮内投与	第 2 選択	B	・侵襲性があり、疼痛を伴う ・使用は実技講習を受けた医師に限定される
ETS 等の手術療法	その他の選択肢	C1	不可逆的な治療であり、代償性発汗のリスクがある
抗コリン剤の内服療法	その他の選択肢	C1	全身性の副作用の発現割合が高い
レーザー療法、神経ブロック、精神（心理）療法	その他の選択肢	C1	治療効果に十分なエビデンスがない
マイクロ波メス	-	-	誤使用によって熱傷や神経損傷のリスクがある

1) 原発性局所多汗症診療ガイドライン 1)での推奨度。A 行うよう強く勧められる、B 行うよう勧められる、C1 行うことを考慮してもよいが，十分な根拠（臨床試験や疫学研究による知見）がない、C2 根拠（臨床試験や疫学研究による知見）がないので勧められない、D 行わないよう勧められる。マイクロ波メスはガイドラインに記載がない。

3.　申請医薬品の薬理学的分類

本剤の原薬の開発記号は BBI-4000 であり、一般名はソフピロニウム臭化物（JAN 日本名）である。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。グリコピロニウム臭化物は、慢性閉塞性肺疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解に適応を有するシーブリ®吸入用カプセル 50 μg という商品名で販売されている。本剤の製剤の名称は BBI-4000 gel である。BBI-4000 gel は原薬に無水エタノール及びミリスチン酸イソプロピルを溶剤とし、湿潤剤及び粘稠化剤等を添加したゲル剤である。

BBI-4000 のムスカリン受容体に対する結合親和性を検討した結果、M1 から M5 いずれの受容体に対しても強い結合親和性を有し、M3 受容体に対して最も強い結合親和性を示した。M3 受容体に対する結合親和性の速度論的解析を実施した結果、BBI-4000 の k_{on} はグリコピロニウム臭化物と同程度であった。k_{off} はグリコピロニウム臭化物に比して約 10 倍高値を示し、解離半減期は 10 分の 1 程度であった。また、BBI-4000 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が誘発するモルモット摘出回腸標本の収縮反応を濃度依存的に阻害した。BBI-4000 20%溶液をラットの足蹠に投与することにより、ムスカリン受容体アゴニストであるピロカルピンで誘発された発汗に対して抑制作用を示した（2.6.2 項）。以上の結果より、局所投与した BBI-4000 は、汗腺に発現する M3 受容体を介したコリン作動性反応を阻害することにより、発汗抑制作用を発揮すると考えられる。また、BBI-4000 gel は局所で作用する外用剤であることから、抗コリン薬の内服療法の問題点である全身性の副作用を軽減できると考えられる。

4.　開発計画の要約、外国臨床データの利用計画

表 2.5-5 に臨床データパッケージを示す。

表 2.5-5　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 評価/参考
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	5.3.3.1-1 評価
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	5.3.3.2-1 評価
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	5.3.5.1-1 評価
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	5.3.3.2-2 評価
検証的試験 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	5.3.5.1-2 評価
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	5.3.5.2-2 評価
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	5.3.3.2-3 評価
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	5.3.3.2-4 評価
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	5.3.3.4-1 評価
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	5.3.4.1-1 評価
POC 試験 BBI-4000 -CL-202	有効性	無作為化 二重盲検	患者 [1)]	DB20 製剤 0%、15%	28 日間 50 名	5.3.5.4-1 参考

1) 原発性手掌多汗症患者

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）を計画した。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）を計画し、この試験で BBI-4000 の薬物動態を明らかにし、本剤の安全性及び有効性のプロファイルについて知見を得ることとした。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）を計画した。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[redacted]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）を計画した。この試験では、製剤特性の違いが血漿中薬物濃度及び安全性に及ぼす影響を検討することとした。

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することを主な目的として計画した。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）を計画した。また、本試験の完了前に 52 週間投与時の安全性及び有効性を推定するために 24 週間投与時のデータで中間解析を計画した。

臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）は機構の助言を踏まえて計画した。[redacted]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）を計画した。

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）を利用する計画とした。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 [15]、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 [16]、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、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が、医薬品医療機器等法施行規則第 40 条第 4 項に基づいて参考資料とした。

以上のように計画した臨床試験により原発性腋窩多汗症に対する BBI-4000 gel の有効性が検証され、承認申請時までに BBI-4000 gel 5%を 100 名以上の患者に 24 週間投与したときの安全性データが得られたため、ICH-E1 ガイドラインに従い承認申請し、承認申請後に BBI-4000 gel 5%を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討した。

なお、以上の臨床試験の実施に際しては、Guideline for Good Clinical Practice E6（ICH E6）を遵守し、更に日本国内で実施した臨床試験については、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）を遵守した。

5. 治験デザイン、実施方法、解析方法の妥当性

国内試験では治験責任（分担）医師が Hornberger ら [6]の方法によって原発性腋窩多汗症と診断した患者を対象とした。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、原発性腋窩多汗症患者を特定し、来院日に関わらず一定の発汗重量を示す被験者を組み入れるため、組入れ基準に「ベースライン 3 時点の各時点の HDSS が 3 又は 4 の患者」、「ベースライン 3 時点のうちいずれかの 2 時点で各腋窩の発汗重量がともに 50 mg 以上の患者」を設定した（2.7.3.1_4 項）。

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）の主要評価項目は、被験薬の薬理作用である発汗抑制を客観的かつ定量的に評価するために「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」とした。なお、A 型ボツリヌス毒素（ボトックス®注用 50 単位）の皮内投与の国内試験（第 III 相試験）でも同項目を主要評価項目に設定している [12]。検証的試験（BBI-4000-06 試験）の主要評価項目を設定するにあたり、カナダの多汗症専門医で構成する Hyperhidrosis Advisory Committee が作成したガイドライン [17]では、HDSS が 1 又は 2 に推移することが治療の成功であると記載されていることから、同項目で臨床的意義のある自覚症状の改善を評価可能と考えた。[redacted] 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」が主要評価項目として適切と考え、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で同項目を盲検解除後に新たに解析したところ BBI-4000 gel の有効性が示唆されことから、同項目を主要評価項目に設定した。主要評価に用いた両腋窩合計発汗重量は重量計測法によって測定した。HDSS 及び重量計測法は、重症度の診断基準として原発性局所多汗症診療ガイドライン [1]に記載され、過去に原発性腋窩多汗症患者に対する A 型ボツリヌス毒素（ボトックス®注用 50 単位）の治験で使用実績のある指標である。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）ではバイアスを最小にするため無作為化及び二重盲検の治験デザインを採用した。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、有効性の主たる解析対象集団は FAS を採用し、主要評価項目の解析にはカイ 2 乗検定を採用した。カイ 2 乗検定は治療の成否等の 2 値変数を評価項目とする場合に用いられる統計手法である。

6. 規制当局によるガイダンスや助言

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に機構との医薬品[redacted]相談を行った（1.13.2.3 項）。本相談では、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）の計画、予定する臨床データパッケージ等について助言を求めた。

機構からの助言の主な内容は以下のとおりであった。

(1) 検証的試験（BBI-4000-06 試験）の計画

1) 用法、用量

プラセボ群（基剤）及び本剤 5%群の 2 群を設定し、用法（塗布タイミング）を 1 日 1 回（就寝前）と設定することについて、「特に異論はない。」との助言を得た。

2) 有効性の主要評価項目

[redacted]について、「[redacted]。」との助言を得た。助言を受けて盲検解除後に新たに計画した用量設定試験（BBI-[redacted]とするよう計画を変更した。

(2) 長期投与試験（BBI-4000-07 試験）の計画

1) 用法

[redacted]について[redacted]との助言を得た。助言を踏まえて相談者は、[redacted]とするよう計画を変更した。

(3) 臨床データパッケージ

[redacted]本邦の臨床データパッケージを構築することについて[redacted]との助言を得た。助言を踏まえて、[redacted]を計画した。

(4) その他

[redacted]、現時点においてヒトにおける本剤の蓄積性の検討（定常状態の確認も含む）が十分ではないと考える。」との助言を受けた。助言を踏まえて、新たに臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）を計画し、この試験でヒトにおける BBI-4000 gel 5%の定常状態を確認し、本剤の蓄積性を検討することとした。また、臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）の計画について、医薬品第Ⅱ相試験終了後相談後から 2018 年

10 月 5 日までに医薬品対面助言事後相談を行った。事後相談（1.13.2.4 項）では、BBI-4000-08 試験の「評価項目」、「目標被験者数」、「主な中止の基準」、「治験スケジュール」、「具体的なスケジュール（目安）」について機構に助言を求め、機構から「特に異論はない。」との助言を得た。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

主要な有効性評価は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）で行い、主要な安全性評価は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で行った。これらの試験では市販予定製剤（IPM2 製剤）を使用した。日本で実施した臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）、アメリカで実施した、薬物相互作用試験（BBI-4000-CL-104 試験）、小児薬物動態試験（BBI-4000-CL-105 試験）及び心臓安全性試験（BBI-4000-CL-106 試験）では IPM1 製剤を使用した。IPM2 製剤と IPM1 製剤とは、同一成分で[redacted]が異なる。臨床薬理試験（BBI-4000-05 試験）では、原発性腋窩多汗症患者を対象として両製剤を腋窩に投与したときの BBI-4000 の血中動態、局所忍容性及び安全性を比較検討した。その結果、IPM2 製剤は IPM1 製剤より経皮吸収しやすい可能性が示唆された。有害事象の発現割合は、IPM1 製剤群に比べて IPM2 製剤群で高かった。ただし、いずれの有害事象も軽度であり、製剤の[redacted]が安全性に大きな影響を及ぼさないと考えた（2.7.1 項）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 評価に用いた試験

臨床薬理試験は表 2.5-6 のとおりで、各試験の概要を表 2.7.2-5 及び表 2.7.2-6 に示す。国内試験では薬物動態を評価し、海外試験では小児薬物動態、薬物相互作用、QT/QTc 間隔への影響を評価した。なお、薬物動態の検討に先立ち、臨床薬理試験（BBI-4000-01 試験）で BBI-4000 gel（DB20 製剤）の単回貼付パッチテストにより皮膚刺激性及び安全性を検討した（2.7.6.1 項）。また、BBI-4000 の血漿タンパク結合、血球への移行、代謝及び代謝に係わる CYP 分子種、臨床での薬物相互作用の可能性を *in vitro* 試験で評価した（2.7.2.1_1 項）。

表 2.5-6　臨床薬理試験の一覧

国内試験	海外試験
臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）	小児薬物動態試験（BBI-4000-CL-105 試験）
臨床薬理試験（BBI-4000-05 試験）	薬物相互作用試験（BBI-4000-CL-104 試験）
臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）	心臓安全性試験（BBI-4000-CL-106 試験）

2.5.3.2 薬物動態

1. 吸収

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）では、BBI-4000 gel 5%、10%及び 15%（IPM1 製剤）を 1 日 1 回 28 日間投与した。なお、1 回あたりの BBI-4000 の投与量は、ポンプ 1 押し分の吐出量及び密度から、それぞれ 45.92 mg、94.00 mg 及び 144.09 mg（フリー体換算値）と算出した［5.3.3.2-1 付録 16.2.5 最終報告書「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）」における尿中 BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 濃度測定 5.2 項］。投与 29 日目の BBI-4000 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値 ± 標準偏差は、5%群で 0.451 ± 0.407 ng/mL 及び 5.58 ± 6.43

ng· h/mL、10%群で 3.52 ± 7.60 ng/mL 及び 20.9 ± 43.3 ng· h/mL、15%群で 11.0 ± 10.3 ng/mL 及び 61.0 ± 60.7 ng· h/mL であり、用量が多い群ほど C_{max} は高く AUC_{0-24} は大きい傾向がみられた（2.7.2.2_2_(1)項）。

臨床薬理試験（BBI-4000-05 試験）では、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）及び BBI-4000 gel 15%（IPM2 製剤）を 1 日 1 回 14 日間投与した。投与 14 日目の BBI-4000 の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値 ± 標準偏差は、IPM1 製剤群で 0.123 ± 0.235 ng/mL 及び 1.28 ± 2.50 ng· h/mL、IPM2 製剤群で 1.35 ± 1.97 ng/mL 及び 17.3 ± 27.5 ng· h/mL であり、IPM2 製剤は IPM1 製剤より BBI-4000 が経皮吸収されやすい可能性が示唆された。ただし、血漿中濃度は被験者間の変動が大きいため、明確な結果は得られなかった（2.7.2.2_2_(2)項）。

臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）では、BBI-4000 gel 5%（IPM2 製剤）を 1 日 1 回を最短 6 週間、最長 12 週間投与する計画とし、8～10 週間投与した時点で治験の目的達成による早期中止を決定した。BBI-4000 の AUC_{0-24} の平均値 ± 標準偏差は、ベースラインで 0.254 ± 0.488 ng· h/mL、投与 2 週目で 2.21 ± 3.74 ng· h/mL、投与 4 週目で 1.59 ± 3.95 ng· h/mL、投与 6 週目で 0.867 ± 1.83 ng· h/mL であり、投与 2 週目には定常状態に達し、蓄積性はないと判断した。なお、血漿中 BBI-4000 の C_{max} の平均値±標準偏差は、ベースラインで 0.0542 ± 0.104 ng/mL、投与 2 週目で 0.173 ± 0.269 ng/mL、投与 4 週目で 0.140 ± 0.297 ng/mL、投与 6 週目で 0.0978 ± 0.166 ng/mL であった（2.7.2.2_2_(3)項）。

以上より、試験間や被験者間の変動が大きいものの、国内の臨床推奨用量と考えている BBI-4000 gel 5%（IPM2 製剤）を腋窩に投与したときの全身曝露はわずかで、投与 2 週目には定常状態に達し、蓄積性はないと考えられた。

2. 分布、代謝、排泄

^{14}C-BBI-4000 のヒトの血漿タンパク結合率は 34.8%～37.8%であった。BBI-4000 の皮膚中の代謝は非酵素的に進行し、肝臓での代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与する。臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）での BBI-4000 の尿中排泄率は 0.5%以下であった（BBI-4000 がすべて体内に吸収されたと仮定したときの排泄率）（2.7.2.3_1 項）。

2.5.3.3 小児での薬物動態

小児薬物動態試験（BBI-4000-CL-105 試験）では、9 歳以上 17 歳未満の腋窩多汗症患者を対象として、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）を 1 日 1 回朝に 7 日間、両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ投与したときの薬物動態を評価した。初回投与時の BBI-4000 及び BBI-4010 の C_{max} 及び AUC は、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）の 15%群と同程度であった。小児薬物動態試験（BBI-4000-CL-105 試験）では、血漿中濃度の被験者間の変動が大きく、治験薬の使用量及び被験者背景のばらつきも大きかった。そのため、試験結果の比較には限界があるものの、小児の全身曝露は成人と同程度であると推測された（2.7.2.3_2 項）。

2.5.3.4 薬物相互作用

in vitro 試験で、BBI-4000 は CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害作用を認めた。そこで、「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」[18)]で、臨床薬物相互作用試験が必要とされる BBI-4000 のカットオフ C_{max} 値をそれぞれ算出し、臨床試験データと比較した。国内臨床試験で BBI-4000 gel 5%を投与した群の C_{max} の最大値は、カ

ットオフ C_{max} 値より小さかった。また、*in vitro* 試験で、BBI-4000 は OCT1、OCT2 及び MATE1 に対する阻害作用を認めた。これらの IC_{50} 値のうち「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」[18]で、臨床薬物相互作用試験を検討する対象となっていない OCT1 を除いて、最も低値を示した IC_{50} 値は、国内臨床試験の BBI-4000 gel 5%（IPM1 製剤）での C_{max} の最大値に非結合型分率を乗じ、モル換算した値の約 350 倍であった。以上より、ヒトに BBI-4000 gel 5%を投与したときに、CYP2D6 及び CYP3A4 による代謝、OCT1、OCT2 及び MATE1 による排泄が阻害される可能性は低いと考えた（2.7.2.3_3 項）。

in vitro 試験で、BBI-4000 の代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与し、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質となることが分かった。そこで、臨床薬物相互作用試験（BBI-4000-CL-104 試験）でパロキセチン塩酸塩（CYP2D6 阻害薬）、イトラコナゾール（CYP3A4 阻害薬）又はシメチジン（OCT2/MATE1/MATE2-K 阻害薬）を併用したときの BBI-4000 の薬物動態を検討した。いずれの検討でも BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）の単独投与に対する併用時の BBI-4000 の AUC 及び C_{max} の幾何平均比の 90%信頼区間が大きく、「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」[18]の相互作用はないと判断する基準には該当しなかった。ただし、いずれの検討でも血漿中 BBI-4000 濃度の被験者間の変動が大きく、多くの検体の測定値が定量下限未満であった（2.7.2.3_3 項）。

2.5.3.5 QT 間隔への影響

心臓安全性試験（BBI-4000-CL-106 試験）で実施した QT/QTc 評価の結果、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）は、HR 及び QTcF 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。基剤で補正したベースラインからの QTcF の平均変化量（ΔΔQTcF）は、90%信頼区間の上限がすべての時点で 10 msec 未満であった。血漿中 BBI-4000 濃度と ΔΔQTcF に正の相関はみられなかった。PR 間隔及び QRS 間隔に対しても BBI-4000 による臨床的に意義のある影響はみられなかった（2.7.2.3_4 項）。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を評価した臨床試験

原発性腋窩多汗症に対する有効性を評価した臨床試験の一覧は表 2.5-7 のとおりで、各試験の概要を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.5-7　有効性を評価した臨床試験の一覧

	国内試験	海外試験
主要な試験	用量設定試験（BBI-4000-04 試験） 検証的試験（BBI-4000-06 試験）	-
その他の試験	臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験） 長期投与試験（BBI-4000-07 試験） 臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）	-

2.5.4.2 治験デザイン

BBI-4000 gel の主要な有効性評価を行った用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）、その他の試験のうち長期投与試験（BBI-4000-07 試験）の治験デ

ザインを以下に示す。

1. 用量設定試験（BBI-4000-04 試験）

日本人の原発性腋窩多汗症患者を対象とした無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較の多施設共同試験により、BBI-4000 gel 0%、BBI-4000 gel 5%、BBI-4000 gel 10%又は BBI-4000 gel 15%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に投与したときの有効性、安全性及び用量反応関係を検討した。

対象は、原発性局所多汗症診療ガイドライン [1)]に記載のある Hornberger らの診断基準に準じて原発性腋窩多汗症の患者とした。また、ベースラインで治験薬投与開始以前の 9 日間で異なる 3 日（3 時点）の観察日（ベースライン 1～3）を設け、3 時点のすべての時点で HDSS が 3 又は 4 であり、3 時点のうちいずれかの 2 時点で各腋窩の発汗重量がともに 50 mg 以上の患者を組み入れた。

有効性の主要評価項目は、「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」とし、盲検解除後に「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」を新たに解析した。ベースラインの値はベースライン 1～3 の 3 時点の中央値とし、治療終了時の値は投与 6 週目の異なる 3 日（3 時点）の観察日（投与 6 週目 1～3）の中央値とした。主な解析対象集団は FAS とした。

無作為化は、「ベースラインの両腋窩の合計発汗重量」及び「ベースラインの HDSS」を要因とした最小化法による動的割付けとした。治療群の割付け構成は各群均等とした。

2. 検証的試験（BBI-4000-06 試験）

日本人の原発性腋窩多汗症患者を対象とした無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較の多施設共同試験により、BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に投与したときの有効性について、BBI-4000 gel 0%に対する優越性を検証し、安全性を検討した。

対象は、原発性局所多汗症診療ガイドライン [1)]に記載のある Hornberger らの診断基準に準じて原発性腋窩多汗症の患者とした。また、ベースラインで治験薬投与開始以前の 9 日間で異なる 3 日（3 時点）の観察日（ベースライン 1～3）を設け、3 時点のすべての時点で HDSS が 3 又は 4 であり、3 時点のうちいずれかの 2 時点で各腋窩の発汗重量がともに 50 mg 以上の患者を組み入れた。

有効性の主要評価項目は、「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」とした。ベースラインの値はベースライン 1～3 の 3 時点の中央値とし、治療終了時の値は投与 6 週目 1～3 の 3 時点の中央値とした。主な解析対象集団は FAS とした。

無作為化は、「性別」、「ベースラインの両腋窩の合計発汗重量」及び「ベースラインの HDSS」を要因とした最小化法による動的割付けとした。治療群の割付け構成は各群均等とした。

3. 長期投与試験（BBI-4000-07 試験）

日本人の原発性腋窩多汗症患者を対象とした非盲検、非対照の多施設共同試験により、BBI-4000 gel 5%を 1 日 1 回就寝前に 52 週間、腋窩に投与したときの安全性及び有効性を

検討した。

対象は、先行する検証的試験（BBI-4000-06 試験）から移行する患者（コホート 1）及び BBI-4000-07 試験のみに参加する患者（コホート 2）を設定した。ただし、組み入れた患者はすべてコホート 1 であった。

有効性は検証的試験（BBI-4000-06 試験）と同様の評価項目で評価し、主要評価項目は設定しなかった。主な解析対象集団は FAS とした。52 週間投与時の安全性及び有効性を推定するために 24 週間投与時のデータで中間解析を行った。

2.5.4.3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を以下に示す。両試験の人口統計学的及び他の基準値の特性は類似していた。

1. 性別

女性の割合は用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で 59.9%（124/207 名）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 70.1%（197/281 名）であり、両試験ともに女性の割合が高かった。

2. 年齢

年齢の中央値（範囲）は用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で 38.0 歳（18～64 歳）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 35.0 歳（13～72 歳）であった。

3. ベースラインの HDSS

ベースラインの HDSS は用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）ともにスコア 3 の被験者が約 67%、スコア 4 の被験者が約 33%であった。

4. ベースラインの両腋窩合計発汗重量

ベースラインの両腋窩合計発汗重量の平均値 ± 標準偏差は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で 221.8 ± 134.31 mg、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 227.1 ± 149.02 mg であった。

2.5.4.4 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

市販後に BBI-4000 gel の使用が予想される患者は、原発性腋窩多汗症と診断され、治療を要する患者全般である。治験では、原発性局所多汗症診療ガイドライン [1)]に記載のある診断基準に基づいて原発性腋窩多汗症と診断された患者を対象とし、治療を要する患者を組み入れるため、HDSS が 3 以上を組入れ基準に設定した。また、診断の確定及び有効性評価のため、原発性局所多汗症診療ガイドライン [1)]に記載のある重量計測法にて、5 分間の各腋窩の発汗重量がともに 50 mg 以上の患者を組み入れた。したがって、治験の対象患者集団と市販後に使用が予想される患者集団はおおむね同じであると考えた。

本邦での疫学調査によると 15 歳～54 歳で原発性腋窩多汗症の有病率が高い [4)]。試験対象集団の年齢の中央値は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で 38.0 歳、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 35.0 歳であり、試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団とで年齢は大きく異ならないと考えた。また、本邦での原発性腋窩多汗症患者の有病率は男性

が 6.60 %、女性が 4.72 %と男性が女性より高い[4]。一方で、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）で組み入れた被験者の男女比は、約 4 : 6 及び 3 : 7 で男性より女性が多かった。ただし、検証的試験（BBI-4000-06 試験）の部分集団を比較した結果、性別による有効性及び安全性の違いはみられなかった（2.7.3 項及び 2.7.4 項）。したがって、試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との男女比の違いは、BBI-4000 gel の有効性及び安全性の結果の解釈に影響を与えないと考えた。

2.5.4.5 有効性の結果

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）及び検証的試験（BBI-4000-06 試験）の有効性の結果を以下に要約する。検証的試験（BBI-4000-06 試験）での主要評価項目及び主な副次的評価項目を記載した。

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では 0%群 52 名、5%群 52 名、10%群 51 名、15%群 52 名、検証的試験（BBI-4000-06 試験）では 0%群 140 名、5%群 141 名を FAS とした。

1. 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（主要評価項目）

   用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では盲検解除後にこの解析を新たに計画した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、0%群 42.3%、5%群 63.5%、10%群 60.8%及び 15%群 65.4%であり、5%以上の群でおおむね同様であった。0%群より、5%群は 21.2%（95%信頼区間 : 2.00～38.26）、10%群は 18.5%（95%信頼区間 : -0.76～35.89）、15%群は 23.1%（95%信頼区間 : 3.93～39.99）高く、5%群及び 15%群では 0%群との間に統計学的な有意差がみられた（カイ 2 乗検定、5%群 : p = 0.030、15%群 : p = 0.018。ただし、多重性考慮せず）。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、0%群 36.4%及び 5%群 53.9%であり、0%群より 5%群が 17.5%（95%信頼区間 : 6.02～28.93）高く、投与群間に統計学的な有意差がみられた（カイ 2 乗検定 : p = 0.003）。

2. 治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合（副次的評価項目）

   用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、0%群 59.6%、5%群 82.7%、10%群 72.5%及び 15%群 84.6%であった。0%群に比べて 5%以上の群で同割合が高く、5%群及び 15%群では 0%群との間に統計学的な有意差がみられた（カイ 2 乗検定、5%群 : p = 0.009、15%群 : p = 0.004。ただし、多重性考慮せず）。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、0%群 47.9%及び 5%群 60.3%であり、投与群間に統計学的な有意差がみられた（カイ 2 乗検定 : p = 0.036）。

3. 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（副次的評価項目）

   用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では主要評価項目に設定した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、0%群 61.5%、5%群 76.9%、10%群 76.5%及び 15%群 73.1%であり、0%群に比べて 5%以上の群で同割合が高かったが、0%群と 15%群に統計学的な有意差はみられなかった。また、閉検定手順を採用したため、0%群と 5%群及び 10%群の検定は実施しなかった。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、0%群 66.4%及び 5%群 77.3%であり、投与群間に統計学的な有意差がみられた（カイ 2 乗検定 : p = 0.042）。

4. 両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量（副次的評価項目）

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、同変化量の平均値 ± 標準偏差は、0%群-118.5 ± 118.45 mg、5%群-141.6 ± 105.36 mg、10%群-129.6 ± 95.45 mg、15%群-146.8 ± 88.70 mg であり、0%群より 5%以上の群で小さかったが、統計学的な有意差はみられなかった。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、同変化量の平均値 ± 標準偏差は、0%群-127.6 ± 121.05 mg、5%群-157.6 ± 149.32 mg であり、投与群間に統計学的な有意差がみられた（ベースライン値を共変量とした共分散分析：p = 0.015）。

5. DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量（副次的評価項目）

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、同変化量の平均値 ± 標準偏差は、0%群-6.8 ± 5.15、5%群-8.5 ± 5.47、10%群-6.9 ± 5.94、15%群-8.0 ± 4.95 であり、0%群より 5%以上の群で小さかったが、統計学的な有意差はみられなかった。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、同変化量の平均値 ± 標準偏差は、0%群-4.5 ± 4.54、5%群-6.8 ± 4.94 であり、投与群間に統計学的な有意差がみられた（Student の t 検定：p <0.001）。

6. HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量（副次的評価項目）

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、同変化量の平均値 ± 標準偏差は、0%群-1.15 ± 0.991、5%群-1.51 ± 0.855、10%群-1.47 ± 0.913、15%群-1.68 ± 0.957 であり、0%群より 5%以上の群で小さく、0%群と 15%群とに統計学的な有意差がみられた（Student の t 検定：p = 0.006）。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、同変化量の平均値 ± 標準偏差は、0%群-0.93 ± 0.902、5%群-1.41 ± 1.008 であり、投与群間に統計学的な有意差がみられた（Student の t 検定：p <0.001）。

2.5.4.6 部分集団における結果の比較

検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、有効性評価に影響すると考えた「年齢」、「性別」、「ベースラインの両腋窩合計発汗重量」及び「ベースラインの HDSS」を因子とした部分集団解析を実施した。主要評価項目である「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」について、以下に結果を示す。

1. 年齢

小児及び高齢者での有効性を検討するため年齢を四分位点で分けた 4 集団で解析した。小児又は高齢者が少数であったため、カテゴリーは 25 歳未満（0%群 31 名、5%群 38 名）、25 歳以上 35 歳未満（0%群 31 名、5%群 32 名）、35 歳以上 45 歳未満（0%群 40 名、5%群 34 名）、45 歳以上（0%群 38 名、5%群 37 名）となり、年齢層が近い集団となった。主要評価項目を達成した被験者の割合は、25 歳未満で 0%群 41.9%、5%群 47.4%、25 歳以上 35 歳未満で 0%群 32.3%、5%群 43.8%、35 歳以上 45 歳未満で 0%群 27.5%、5%群 55.9%、45 歳以上で 0%群 44.7%、5%群 67.6%であり、いずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高かった。投与群間の差は 25 歳未満で 5.4%、25 歳以上 35 歳未満で 11.5%、35 歳以上 45 歳未満で 28.4%、45 歳以上で 22.8%であり、35 歳未満より 35 歳以上で割合が高かった。

35 歳未満で同割合の投与群間の差が比較的小さかったため、小児で有効性が減弱する

可能性を考慮して、16 歳未満の被験者の有効性を検討した。16 歳未満の被験者を小児と定義し、16 歳未満の被験者の発汗重量及び HDSS の結果を分析した。16 歳未満の被験者は 0%群で 3 名、5%群で 4 名、合計 7 名であり、主要評価項目を達成した被験者の割合は 0%群で 0/3 名、5%群で 2/4 名であった（2.7.3.3.3_7 項）。なお、副次評価項目である「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の割合」では、年齢を四分位点で分けた 4 集団で反応性の違いはみられなかった（2.7.3.3.3_1 項 表 2.7.3-23）。以上より、16 歳未満の被験者数が少ないため明確な結論は得られなかったが、16 歳未満で有効性が減弱しないと推察された。

2. 性別

男性（0%群 41 名、5%群 43 名）、女性（0%群 99 名、5%群 98 名）であった。主要評価項目を達成した被験者の割合は、男性で 0%群 39.0%、5%群 55.8%、女性で 0%群 35.4%、5%群 53.1%であり、男女ともに 0%群より 5%群で高かった。また、投与群間の差は男性で 16.8%、女性で 17.7%であり、男女で同程度であった。

3. ベースラインの両腋窩合計発汗重量

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）の結果からベースラインの両腋窩合計発汗重量が 400 mg 以上を重度と定義し、発汗の程度が重度の患者での有効性を分析した。カテゴリーは 100 mg 以上 400 mg 未満（0%群 130 名、5%群 128 名）、400 mg 以上（0%群 10 名、5%群 13 名）とした。主要評価項目を達成した被験者の割合は、100 mg 以上 400 mg 未満の集団で 0%群 39.2%、5%群 54.7%、400 mg 以上の集団で 0%群 0.0%、5%群 46.2%であり、いずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高かった。投与群間の差は 100 mg 以上 400 mg 未満の集団で 15.5%、400 mg 以上の集団で 46.2%であり、400 mg 以上の集団で大きかった。以上より、400 mg 以上の集団の割合は少ないものの、この集団での治療反応性は良好であると推察された。

4. ベースラインの HDSS

ベースラインの HDSS が 3 の集団（0%群 94 名、5%群 95 名）及び 4 の集団（0%群 46 名、5%群 46 名）で検討した。主要評価項目を達成した被験者の割合は、ベースラインの HDSS が 3 の集団で 0%群 40.4%、5%群 60.0%、ベースラインの HDSS が 4 の集団で 0%群 28.3%、5%群 41.3%であり、いずれのカテゴリーでも 0%群より 5%群で高かった。投与群間の差はベースラインの HDSS が 3 の集団で 19.6%、4 の集団で 13.0%であり、ベースラインの HDSS が 3 の集団で大きかった。しかし、副次評価項目である「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合」の投与群間の差は 3 の集団で 11.0%、4 の集団で 15.2%であり、ベースラインが 4 の集団で若干大きく、反応性の違いは評価項目によって一貫性がなかった。したがって、ベースラインの HDSS による反応性の違いに一定の傾向はなく、いずれの集団でも有効性がみられていることから、有効性データの解釈に与える影響は小さいと考えた。

以上より、主要評価項目を達成した被験者の割合は、各部分集団で一貫して 0%群より 5%群で高かった。また、一部でみられたカテゴリー間の反応性の違いが有効性データの解釈に与える影響は小さいと考えた。

2.5.4.7 効果の大きさの臨床的意義

検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、「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」を主要評価項目に設定した。HDSS は多汗症による患者の日常生活への影響に基づいて自覚症状を評価する指標であり、カナダの多汗症専門医で構成する Hyperhidrosis Advisory Committee が作成したガイドライン [17]で、HDSS が 1 又は 2 に推移することが治療の成功であると記載されている。また、発汗重量による評価は、BBI-4000 gel の薬理作用である発汗抑制を客観的かつ定量的に評価することが可能である。発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下での被験者の割合は、A 型ボツリヌス毒素（ボトックス®注用 50 単位）の皮内投与の国内試験（第 III 相試験）でも主要評価項目として採用されている。このことから、「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」によって BBI-4000 gel による臨床的意義のある自覚症状の改善及び発汗抑制を評価することが可能と考えた。検証的試験（BBI-4000-06 試験）での同割合は、0%群 36.4%及び 5%群 53.9%であり、0%群より 5%群が 17.5%（95%信頼区間：6.02～28.93）高く、投与群間に統計学的な有意差がみられ（カイ 2 乗検定：p = 0.003）、原発性腋窩多汗症患者に対する BBI-4000 gel 5%の有効性を検証した。また、副次的評価項目でも一貫して有効性がみられた。臨床的意義を評価可能な主要評価項目を用いて有効性を検証したことから、BBI-4000 gel 5%の有効性は臨床的意義を有すると考えた。

2.5.4.8 海外臨床試験データを評価資料として利用することの妥当性

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、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）、小児を対象とした薬物動態試験（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 [15]、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 [16]、薬物相互作用試験（BBI-4000-CL-104 試験）では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、海外臨床試験データより日本人での検討が可能と判断した。

2.5.4.9 有効性と用法・用量の関係

1. 用法・用量

BBI-4000 gel 中の BBI-4000 の濃度は 5%が臨床用量として適切と判断した。添付文書（案）の「用法・用量」は、「1 日 1 回、適量を腋窩に塗布する。」とした。

2. 用法・用量の設定根拠

1 日 1 回の投与が患者の利便性の観点から適当であると考えた。

臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）では、原発性腋窩多汗症患者に BBI-4000 gel 0%、5%、10%又は 15%を 1 日 1 回就寝前に 28 日間、腋窩に投与した。このとき、用量が高い群ほど血漿中 BBI-4000 の C_{max} 及び AUC_{0-24} が高く（2.7.6.2 項）、全身の副作用の懸念が大きいと考えた。

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、原発性腋窩多汗症患者に BBI-4000 gel 0%、

5%、10%又は 15%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に投与した。このとき、主要評価項目では有効性を確認することはできなかったが、盲検解除後に新たに計画した「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」の解析結果では、0%群に比べて 5%群及び 15%群で統計学的な有意差がみられ、同割合は 5%以上の群でおおむね同様であった。同試験で安全性に特筆すべき懸念事項はなかったが、抗コリン作用による有害事象の発現割合は 5%群と比較して、10%群及び 15%群で高かった。これより、原発性腋窩多汗症に対する有効性が期待され、安全性の懸念が最も小さいと考えられる BBI-4000 gel 5%が臨床用量として適切と考え（2.7.6.8 項）、推奨用量の適切性を検証的試験（BBI-4000-06 試験）で検証した。

検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、原発性腋窩多汗症患者に BBI-4000 gel 0%又は 5%を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に適量を投与した。このとき、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」を達成した被験者の割合は、0%群より 5%群で統計学的に有意に高く、BBI-4000 gel 5%の有効性が検証された。また、すべての副次的評価項目で、一貫して BBI-4000 gel 5%の有効性がみられた。安全性上のリスクは許容可能と考えられた（2.7.6.9 項）。

非対照試験である長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、いずれの有効性評価項目も投与期間を通じて介入前にあたる検証的試験（BBI-4000-06 試験）のベースライン 3 より改善した。検証的試験（BBI-4000-06 試験）で有効性を検証した投与 6 週目に相当する移行後 6 週目から移行後 52 週まで、HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合はおおむね同様の割合で推移し、BBI-4000 gel 5%の長期投与時の有効性の持続が示唆された。また、部分集団解析では、治験薬を投与した時間帯が有効性に与える影響は認められなかった。安全性上のリスクは許容可能と考えられた（2.7.6.10 項）。

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た（2.7.6.4 項）。

1 回あたりの投与量は、患者の腋窩に十分な量を塗布するため、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で有効性が検証された適量とすることが妥当と考えた。なお、投与時期を就寝前と規定した検証的試験（BBI-4000-06 試験）の結果と就寝前以外の投与を可能とした長期投与試験（BBI-4000-07 試験）及び午前中に投与した臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）の結果を考慮すると、投与時期を就寝前に限定する必要はないと考えた。

以上より、添付文書（案）の「用法・用量」は、「1 日 1 回、適量を腋窩に塗布する」と設定した。

2.5.4.10 有効性の長期維持

原発性腋窩多汗症患者を対象とした非対照非盲検の 52 週間の長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、BBI-4000 gel 5%の長期投与時の安全性の検討を主目的とし、併せて有効性も検討した。先行する検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 0%群であった被験者 94 名（0%/5%群）、5%群であった被験者 91 名（5%/5%群）を組み入れた。検証的試験（BBI-4000-06 試験）で主要評価項目に設定した「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 5%群で 53.9%（76/141 名）であった。長期投与試験は同様の評価項目を移行後 52 週目に評価し、「移行

後 52 週目の HDSS が 1 又は 2 であり、両腋窩合計発汗重量の BBI-4000-06 試験のベースライン 3 との比が 0.5 以下の被験者の割合」は、0%/5%群 57.4%（54/94 名）、5%/5%群 58.2%（53/91 名）であり、検証的試験（BBI-4000-06 試験）の治療終了時の 5%群と同程度であった。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での HDSS が 1 又は 2 の被験者の割合は、移行後 2 週目で 0%/5%群 67.0%（63/94 名）、5%/5%群 71.4%（65/91 名）、移行後 6 週目で 0%/5%群 83.0%（78/94 名）、5%/5%群 85.7%（78/91 名）、移行後 24 週目で 0%/5%群 87.2%（82/94 名）、5%/5%群 83.5%（76/91 名）、移行後 52 週目で 0%/5%群 76.6%（72/94 名）、5%/5%群 71.4%（65/91 名）であり、BBI-4000-06 試験で有効性を検証した投与 6 週目に相当する移行後 6 週目以降おおむね同様の割合で推移した。以上より、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）は、非盲検非対照試験であるため結果の解釈には限界があるものの、BBI-4000 gel 5%を 52 週間投与したときの有効性が示唆され、有効性は長期に維持されると考えた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性を評価した臨床試験

安全性を評価した臨床試験の一覧は表 2.5-8 のとおりで、各試験の概要を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.5-8　安全性を評価した臨床試験の一覧

	国内試験	海外試験
主要な試験	用量設定試験（BBI-4000-04 試験） 検証的試験（BBI-4000-06 試験） 長期投与試験（BBI-4000-07 試験）	-
その他の試験	臨床薬理試験（BBI-4000-01 試験） 臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験） 臨床薬理試験（BBI-4000-05 試験） 臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）	小児薬物動態試験（BBI-4000-CL-105 試験） 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） 原発性手掌多汗症 POC 試験（BBI-4000-CL-202 試験）

2.5.5.2 安全性の評価方法

主要な臨床試験では、有害事象、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査及び尿検査）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）及び局所忍容性（乾燥、紅斑、鱗屑、灼熱感、かゆみ）を評価した。

有害事象は「治験薬投与後に被験者に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病気のことで、治験薬との関連性は問わない」と定義した。有害事象と治験薬との関連性を治験責任（分担）医師が「関連なし」又は「関連あり」で判定し、「関連あり」のものを「副作用」とした。

安全性評価期間は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では治験薬投与後から事後検査日までとした。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）へ移行する被験者は治験薬投与後から投与 6 週目 3 まで、移行しない被験者は治験薬投与後から事後検査日までとした。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、移行日から事後検査日までとし、24 週間投与時のデータで中間解析を行った。

治験薬を少なくとも 1 回投与した被験者を安全性解析対象集団とした。有害事象の集計には MedDRA を使用し、日本語の翻訳には MedDRA/J を使用した。有害事象及び副作用の発現時期の検討では、検証的試験（BBI-4000-06 試験）の 5%群と長期投与試験（BBI-4000-07 試験）の安全性データを併合し解析した。

2.5.5.3 曝露状況及び人口統計学的又は他の基準値の特性

主要な臨床試験について示す。

治験薬が投与された被験者数は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で 1 群 51 名～52 名、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 0%群 140 名、5%群 141 名、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で 0%/5%群 94 名、5%/5%群 91 名であった（2.7.4.1.2 項 表 2.7.4-13）。性別は、女性の割合が用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で 59.9%（124/207 名）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 70.1%（197/281 名）、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で 73.0%（135/185 名）であり、女性の割合が高かった。年齢の中央値（範囲）は用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で 38.0 歳（18～64 歳）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 35.0 歳（13～72 歳）、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で 38.0 歳（13～72 歳）であった（2.7.4.1.3 項 表 2.7.4-16）。

投与期間の平均値 ± 標準偏差は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で 43.9 ± 1.89 日～44.4 ± 1.68 日、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 0%群 43.8 ± 1.78 日、5%群 43.6 ± 3.00 日、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で 0%/5%群 349.4 ± 49.57 日、5%/5%群 333.3 ± 78.03 日であった（2.7.4.1.2 項 表 2.7.4-14）。

投与は 1 日 1 回とし、1 回あたりの投与量は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では両腋窩に十分に行きわたるような適量とした。検証的試験（BBI-4000-06 試験）での治験薬使用量の平均値 ± 標準偏差は、0%群 38.44 ± 10.392 g、5%群 42.10 ± 10.109 g であった（2.7.4.1.2 項 表 2.7.4-15）。

2.5.5.4 有害事象の評価

1. 有害事象の発現割合

主要な臨床試験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 28.8%、5%群 36.5%、10%群 43.1%及び 15%群 38.5%、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 0%群 30.7%及び 5%群 44.0%であり、両試験とも 0%群に比べて BBI-4000 を投与した群で高かった。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%、10%群 27.5%及び 15%群 19.2%、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 0%群 5.0%及び 5%群 21.3%であり、5%以上の群では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。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での有害事象の発現割合は、0%/5%群 80.9%、5%/5%群 83.5%であった。塗布部位の有害事象の発現割合は、0%/5%群 38.3%、5%/5%群 50.5%であり、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。いずれの試験も重症度はおおむね軽度であり、BBI-4000 を投与した群では重度の事象はなかった（2.7.4.2.1.1_1 項）。

2. 比較的よくみられる有害事象

本項では、検証的試験（BBI-4000-06 試験）及び長期投与試験（BBI-4000-07 試験）でいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用を「比較的よくみられる有害事象・副作用」と定義した。

検証的試験（BBI-4000-06 試験）で比較的よくみられる有害事象（5%群及び 0%群の発現割合）は、5%群の発現割合が高い順に、上咽頭炎（14.2%及び 5.7%）、適用部位皮膚炎（8.5%及び 2.1%）、適用部位紅斑（5.7%及び 0.7%）、湿疹（4.3%及び 3.6%）、汗疹（3.5%

及び 0.7%)、足部白癬（2.1%及び 0.0%)、適用部位そう痒感（2.1%及び 0.0%)、適用部位湿疹（2.1%及び 0.7%）及びざ瘡（1.4%及び 2.9%)、であった。ざ瘡を除き、0%群に比べて 5%群での発現割合が高かった（2.7.4.2.1.1_2 項 表 2.7.4-18)。これらのうち、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑及び適用部位そう痒感は、比較的よくみられる副作用であり、0%群に比べて 5%群で副作用の発現割合が高かった（2.7.4.2.1.1_2 項 表 2.7.4-19)。

長期投与試験(BBI-4000-07 試験)で比較的よくみられる有害事象(5%/5%群及び 0%/5%群の発現割合)は、5%/5%群の発現割合が高い順に、適用部位皮膚炎(33.0%及び 25.5%)、上咽頭炎（23.1%及び 31.9%)、適用部位湿疹（9.9%及び 6.4%)、ざ瘡（8.8%及び 9.6%)、適用部位紅斑（6.6%及び 6.4%)、接触皮膚炎（6.6%及び 3.2%)、湿疹（5.5%及び 8.5%)、インフルエンザ（5.5%及び 4.3%)、皮脂欠乏性湿疹（4.4%及び 3.2%)、適用部位そう痒感（4.4%及び 3.2%)、皮膚乳頭腫（4.4%及び 1.1%)、蕁麻疹（3.3%及び 5.3%)、齲歯（3.3%及び 3.2%)、発熱（3.3%及び 1.1%)、単純ヘルペス（3.3%及び 0.0%)、上気道感染（3.3%及び 0.0%)、適用部位毛包炎（3.3%及び 0.0%)、皮脂欠乏症（3.3%及び 0.0%)、汗疹（2.2%及び 6.4%)、アレルギー性鼻炎（2.2%及び 3.2%)、慢性蕁麻疹（2.2%及び 2.1%)、膀胱炎（2.2%及び 1.1%)、散瞳（2.2%及び 1.1%)、皮膚嚢腫（2.2%及び 1.1%)、月経困難症（2.2%及び 1.1%)、節足動物刺傷（2.2%及び 1.1%)、アレルギー性結膜炎（2.2%及び 0.0%)、血中クレアチニン増加（2.2%及び 0.0%)、靭帯捻挫（2.2%及び 0.0%)、胃腸炎（1.1%及び 4.3%)、頭痛(1.1%及び 4.3%)、そう痒症(1.1%及び 3.2%)、脂漏性皮膚炎(1.1%及び 3.2%)、膿疱性ざ瘡（1.1%及び 2.1%)、毛包炎（1.1%及び 2.1%)、季節性アレルギー（1.1%及び 2.1%)、過角化（1.1%及び 2.1%)、椎間板突出（1.1%及び 2.1%)、適用部位乾燥（1.1%及び 2.1%)、下痢（0.0%及び 4.3%)、高血圧（0.0%及び 2.1%)、上腹部痛（0.0%及び 2.1%）及び適用部位刺激感（0.0%及び 2.1%）であった（2.7.4.2.1.1_2 項 表 2.7.4-18)。検証的試験（BBI-4000-06 試験）と同様に適用部位皮膚炎及び上咽頭炎の発現割合が高かった。比較的よくみられる副作用は、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、散瞳、適用部位乾燥、適用部位刺激感であった（2.7.4.2.1.1_2 項 表 2.7.4-19)。

3. 有害事象の発現時期

検証的試験（BBI-4000-06 試験）の 5%群と長期投与試験（BBI-4000-07 試験）の被験者の安全性データを併合し、91 日（13 週）ごとに分割して集計した結果、BBI-4000 gel 5%の投与開始から 91 日目までの期間で最も有害事象及び副作用の発現割合が高く、長期投与に伴い単位期間当たりの発現割合が増加する傾向を示す事象はなかった（2.7.4.2.1.1_3 項)。

4. 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡した被験者はいなかった。その他の重篤な有害事象は 6 名に発現した。その内訳は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）での急性肝炎（0%群 1 名)、検証的試験（BBI-4000-06 試験）での憩室炎、IgA 腎症（0%群各 1 名)、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での前立腺嚢胞、憩室炎（0%/5%群各 1 名)、斜視（5%/5%群 1 名）であった。治験責任（分担）医師はいずれも治験薬との関連性はないと判断した（2.7.4.2.1.3 項)。

5. その他の重要な有害事象

中止理由となった有害事象、抗コリン作用による有害事象（治験依頼者が治験責任医

師の見解も参考にして判断し、医学専門家と合意した事象）及び治験責任（分担）医師によって治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象をその他の重要な有害事象と定義した。

中止理由となった有害事象は 8 名に発現した。その内訳は、検証的試験（BBI-4000-06 試験）での適用部位紅斑（5%群 1 名）、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で適用部位湿疹（5%/5%群 2 名）、散瞳（0%/5%群 1 名、5%/5%群 1 名）、適用部位皮膚炎（0%/5%群 1 名）、霧視、緑内障及び湿疹（5%/5%群各 1 名）であった。重症度はおおむね軽度であり、重度の事象はなかった。（2.7.4.2.1.4_1 項）。

抗コリン作用による有害事象が発現した被験者は 30 名であった。その内訳は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で 0%群 1 名、5%群 1 名、10%群 4 名及び 15%群 4 名、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 0%群 2 名及び 5%群 3 名、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で 0%/5%群 8 名及び 5%/5%群 7 名であった。これらの有害事象はおおむね軽度であり、治験の中止又は治験薬使用の中断若しくは中止を必要とした被験者は 5 名で、ほとんどの被験者が継続して治験薬を使用することが可能であった。BBI-4000 gel 5%を投与した群の内訳は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で口渇（1 名）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で口渇（2 名）、便秘及び散瞳（各 1 名）、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、0%/5%群で頭痛（4 名）、排尿困難、散瞳、便秘及び不眠症（各 1 名）、5%/5%群で散瞳（2 名）、排尿困難、悪心、口内乾燥、霧視、頭痛及び口渇（各 1 名）であった（2.7.4.2.1.4_2 項）。

治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象が発現した被験者は 57 名であった。その内訳は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で 0%群 1 名、5%群 3 名、10%群 5 名及び 15%群 1 名、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 5%群 4 名、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で 0%/5%群 22 名及び 5%/5%群 21 名であった。重症度は、おおむね軽度であり、重度の事象はなかった。BBI-4000 gel 5%を投与した群の内訳は、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で適用部位紅斑（2 名）、適用部位刺激感及び適用部位皮膚炎（各 1 名）、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で適用部位紅斑（3 名）、適用部位皮膚炎（1 名）、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、0%/5%群で適用部位皮膚炎（17 名）、適用部位紅斑（6 名）、適用部位刺激感及び適用部位湿疹（各 1 名）、5%/5%群で適用部位皮膚炎（9 名）、適用部位湿疹（6 名）、適用部位そう痒感（2 名）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、口内乾燥、散瞳、排尿困難、慢性蕁麻疹、霧視、緑内障（各 1 名）であった（2.7.4.2.1.4_3 項）。

その他の重要な事象は、長期投与試験（BBI-4000-07 試験）で追跡調査不能となった緑内障を除き、治験期間中又は追跡調査で回復又は軽快した。

6. 塗布部位の有害事象

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%、10%群 27.5%及び 15%群 19.2%、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 0%群 5.0%及び 5%群 21.3%であり、両試験とも 0%群に比べて BBI-4000 を投与した群で高かった。いずれの試験でも、特に適用部位皮膚炎の発現割合が BBI-4000 を投与した群で高く、用量設定試験（BBI-4000-04 試験）で 0%群 0.0%、5%群 5.8%、10%群 17.6%及び 15%群 3.8%、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 0%群 2.1%及び 5%群 8.5%であった。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）の塗布部位の有害事象の発現割合は 0%/5%群 38.3%、5%/5%群

50.5%であった。そのうち、適用部位皮膚炎の発現割合が 0%/5%群 25.5%及び 5%/5%群 33.0%、適用部位湿疹の発現割合が 0%/5%群 6.4%及び 5%/5%群 9.9%であり、他の試験に比べて高かった。これは、投与期間が長いことによる影響と考えられた（2.7.4.2.1.5_1 項）。

7. 有害事象の評価のまとめ

有害事象はおおむね軽度であった。死亡はなく、BBI-4000 gel 5%以上を投与した群での重篤な有害事象は長期投与試験（BBI-4000-07 試験）での前立腺嚢胞、憩室炎（0%/5%群各 1 名）、斜視（5%/5%群 1 名）であり、治験責任（分担）医師は BBI-4000 との関連はないと判断した。有害事象が原因で中止となる被験者は少なかった。検証的試験（BBI-4000-06 試験）の 5%群と長期投与試験（BBI-4000-07 試験）の被験者の安全性データを併合し、有害事象の発現時期を検討した結果、投与期間の延長によって発現割合が増加する傾向はなかった。

比較的よくみられる有害事象には、塗布部位の事象が多く、0%群に対して BBI-4000 を投与した群で高いことから、BBI-4000 によって塗布部位に皮膚炎及び刺激性の反応がみられるリスクがあると考えた。ただし、外用剤の使用で想定されるリスクであり、可逆的かつ継続使用に大きな影響を与えないことから、コントロール可能であると考えた。

抗コリン作用による有害事象の発現割合は低く、おおむね軽度の事象であり、BBI-4000 の抗コリン作用によるリスクは小さいと考えた。

2.5.5.5 臨床検査の評価

治験期間を通しての臨床検査値及び個々の患者の変化について、特記すべき変化はなかった（2.7.4.3 項）。

2.5.5.6 バイタルサインの評価

バイタルサインの基本統計量に特記すべき変化はなかった（2.7.4.4 項）。

2.5.5.7 局所忍容性の評価

腋窩の乾燥、紅斑、鱗屑、灼熱感、かゆみを 0（なし）～4（重度）の 5 段階のスコアで評価した。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）では、紅斑、灼熱感及びかゆみで、治験薬投与後にスコアが上昇した被験者が多かったが、治験薬投与後のスコアはほとんどが 2（軽度）以下であり、局所忍容性はおおむね良好であった（2.7.6.8 項）。検証的試験（BBI-4000-06 試験）では、各項目の基本統計量を算出した。投与 6 週目の平均値はいずれの項目も 0%群に比べて 5%群で高かったが、中央値は両群ともに 0 であり、局所忍容性はおおむね良好であった（2.7.6.9 項）。長期投与試験（BBI-4000-07 試験）では、各項目の基本統計量に特記すべき変化はなかった（2.7.6.10 項）。

2.5.5.8 心電図の評価

心臓安全性試験（BBI-4000-CL-106 試験）で BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）は、QT 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（2.7.2.3_4 項）。心電図の有害事象として、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）で頻脈が 10%群の 1 名 1 件でみられた。軽度であり、処置をせずに発現日の翌日には回復した（2.7.6.2 項）。

2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

1. 内因性要因

性別及び年齢について、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で評価した。性別で有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いはなかった。20 歳未満の被験者の有害事象の発現割合は、0%群 40.0%（4/10 名）及び 5%群 46.7%（7/15 名）であり、FAS での発現割合と同程度であった。なお、16 歳未満の被験者は 0%群 3 名及び 5%群 4 名であり、本集団で検討するには被験者数が少なかった。年齢の四分位点で分けた 4 集団（< 25.0 歳、25.0 歳 ≤, < 35.0 歳、35.0 歳 ≤, < 45.0 歳、45.0 歳 ≤）で有害事象及び副作用の発現割合を検討した結果、年齢区分による特徴的な傾向はみられなかった（2.7.4.5.1 項）。

2. 薬物相互作用

BBI-4000 の代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与し、BBI-4000 は OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質である。薬物相互作用試験（BBI-4000-CL-104 試験）で、BBI-4000 gel 15%（IPM1 製剤）をパロキセチン塩酸塩（20 mg）、シメチジン（800 mg）又はイトラコナゾール（200 mg）と併用投与した（2.7.6.6 項）。いずれの検討でも血漿中 BBI-4000 濃度の被験者間の変動が大きく、多くの検体の測定値が定量下限未満であり、薬物相互作用が臨床上の安全性に与える影響を「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」[18)]の基準より判断することは困難であると考えた。ただし、本試験の安全性の評価では臨床的に重要な異常はみられず、多くの検体の測定値が定量下限未満であることから、薬物相互作用による特段の懸念はないと考えた（2.7.2.3 項）。

3. その他

健康成人を対象とした心臓安全性試験（BBI-4000-CL-106 試験）で、BBI-4000 gel 15%を腋窩及び腋窩以外の部位に単回投与した。死亡、重篤な有害事象はなく、1 名が BBI-4000 gel 0%投与期（投与 6 日後）で発現した軽度の有害事象（心電図 QT 延長）により治験を中止した。重度の有害事象は、市販後の想定使用量の 6 倍量を投与した群で適用部位疼痛が 2/60 名に、1 倍量を投与した群で適用部位皮膚剥脱が 1/59 名にみられた（2.7.6.7 項）。

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は検討していないが、本剤は抗コリン作用を有することから眼の調節障害、眠気を起こすことが考えられる。なお、BBI-4000-08 試験で眠気、めまい、眼の調節障害の有無を調査した（2.7.6.4 項）。有害事象として報告された傾眠（1 名）を除き、治験薬投与後にこれらの症状を発現した被験者はいなかった。また、傾眠の重症度は軽度であった。これらの結果から、自動車運転等に対する影響は軽微と考えられた（2.7.4.5 項）。

妊娠及び授乳時の使用、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象は検討していない。

2.5.5.10 市販後データ

製造販売後データは得られていない。

2.5.5.11 動物における毒性学的情報

マウス 104 週間反復経皮投与がん原性試験（IPM1 製剤）では、精製水を投与する陰性対照群、BBI-4000 gel 0%、5%、10%及び 20%投与群を設け、背部皮膚に 1 日 1 回 104 週間反

復経皮投与した（63 例/性別/群）。104 週目の生存率（20%群の雄については 90 週目の生存率）は、陰性対照群（雄 70%、雌 41%）、0%群（雄 62%、雌 49%）、5%群（雄 33%、雌 41%）、10%群（雄 27%、雌 51%）及び 20%群（雄 24%、雌 25%）であり、雄の 5%以上の投与群及び雌の 20%群で対照群より低かった（2.6.6.5.2 項）。雄では主に BBI-4000 の薬理作用により長期的に腸管運動が抑制された結果、全身状態が悪化して宿便や腸管拡張を伴う死亡に至ったと推察された。雌では腸管拡張の発生頻度は低く、死亡との関連は不明である（2.6.6.9.4 項）。BBI-4000 の薬理作用による腸管輸送能の変化に起因する死亡は、ラット 26 週間反復皮下投与毒性試験及びミニブタ 39 週間反復経皮投与毒性試験（DB20 製剤）では認められず、マウスに特有の所見と推察されたが（2.6.6.9.4 項）、臨床と同じ投与経路でみられた毒性所見であるため、ヒトにおける安全性の影響を考察した。

マウスを用いた反復経皮投与がん原性試験で定常状態到達時（投与 26 週目）の 5%投与群の BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}23}$ の平均値は雄 45.7 ng·h/mL、雌 158 ng·h/mL であった（2.6.7.10.2 項）。ヒトに BBI-4000 gel 5%を投与したときの定常状態到達時（投与 2 週目）の BBI-4000 の $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値 ± 標準偏差は IPM1 製剤を用いた臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）で 19.7 ± 32.3 ng·h/mL[a)]、IPM2 製剤を用いた臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）で 2.21 ± 3.74 ng·h/mL[b)]であり、マウス経皮がん原性試験では臨床薬理試験より血漿中 BBI-4000 の曝露量が大きい。また、臨床試験での抗コリン作用による有害事象（口渇、便秘、散瞳、頭痛、排尿困難、口内乾燥及び霧視）の発現割合は低く、おおむね軽度であり、ほとんどの被験者が継続して治験薬を使用することが可能であったことから、BBI-4000 gel の抗コリン作用による全身性のリスクは既存の抗コリン剤の内服療法より低いと考えた。以上より、マウス 104 週間経皮がん原性試験（IPM1 製剤）では抗コリン作用に起因して死亡に至った動物が多かったが、ヒトにおいて抗コリン作用に起因した重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えた。

Source:
a) 5.3.3.2-1 付録 16.2.5 最終報告書「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）」における血漿中 BBI-4000 及び代謝物 BBI-4010 濃度測定 Table 11］
b) 5.3.3.2-3 Table 14.4-3PK

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

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[1)]。原因となる発汗は、アセチルコリンがエクリン汗腺の M3 型ムスカリン受容体を刺激することにより誘発すると考えられている[3)]。原発性腋窩多汗症の有病率は 5.75%であり、15 歳～54 歳で有病率が高い[4)]。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[7)]、QOL を大きく低下させる[8)]。また、精神的な苦痛を受ける患者も多い[9)]。更に、患者の日常的な活動や労働生産性を低下させ得る疾患である[8)]。

2.5.6.1.2 現行の治療

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[1)]。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く、適応外使用の院内製剤であり[1)]、処方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[1)]が、侵襲性があり、毒性が強いため、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、医療現場からは原発性局所多汗症に対する新しい外用薬が望まれている[1)]。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。

2.5.6.2 ベネフィット

1. 臨床試験で有効性が検証された本邦で初めての外用剤である。

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、6 週間の治療による BBI-4000 gel の有効性及び安全性を評価した。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。検証的試験（BBI-4000-06 試験）で同項目の割合は、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）。また、すべての副次的評価項目で 0%群より 5%群で改善がみられ、投与群間に統計学的な有意差がみられた。これより、BBI-4000 gel 5%は原発性腋窩多汗症に対して効果を有することが検証された。用量設定試験（BBI-4000-04 試験）

では、「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」を盲検解除後に新たに解析し、5%群で 63.5%、0%群で 42.3%であり、検証的試験（BBI-4000-06 試験）と同様に 5%群の割合が 0%群より高く（カイ 2 乗検定：p = 0.030）、試験結果の一貫性が確認された。また、治験の対象患者集団と市販後に使用が予想される患者集団はおおむね同じであり、治験で検証された BBI-4000 gel 5%の有効性は日常診療に一般化可能と考えた。

2. 抗コリン作用による全身性の副作用を軽減できる外用剤である。

BBI-4000 gel は局所で作用する外用剤であり、内服療法で使用されるプロパンテリン臭化物錠の問題点である抗コリン作用による全身性の副作用を軽減することが臨床試験で示された。臨床試験では、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。

BBI-4000 gel は、未承認の院内製剤ではなく医療用医薬品であり利便性が高い。また、外用剤であるため投与時の侵襲性がなく患者自身が投与可能であり、医師の実技講習等の投与に際する特別な措置を必要としないことから、既存治療に適応できない患者にも使用可能である。

2.5.6.3 リスク

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。塩化アルミニウムの外用療法での塗布部位の皮膚炎の発現割合は 17%、塗布部位のそう痒感の発現割合は 52%と報告されており [19]、BBI-4000 gel による塗布部位の皮膚炎及び刺激性の反応は発現割合又は重症度が外用剤として特段高いものではなく、適切な処置によって安全に継続して使用することが可能であると考えた。また、長期投与に伴い塗布部位の有害事象の発現割合が増加する傾向はなかった（2.7.4.2.1.1_3 項）。

BBI-4000 の有する抗コリン作用により特定の疾患を悪化させる可能性を考慮し、主要な臨床試験では「緑内障、前立腺肥大又はその他抗コリン薬の使用により悪化する可能性がある合併症を有すると治験責任（分担）医師が判断した患者」を除外基準に設定した。添付文書では「閉塞隅角緑内障の患者」及び「前立腺肥大による排尿障害がある患者」を「禁忌」に設定し、「前立腺肥大症（排尿障害がある場合を除く）の患者」を「特定の背景を有する患者に関する注意」に記載した。また、市販後には通常の医薬品安全性監視活動に加

えて市販直後調査及び使用成績調査を計画している。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

BBI-4000 gel は、原発性腋窩多汗症に対する有効性がランダム化比較試験にて検証された本邦で初めての外用薬である。また、BBI-4000 gel は未承認の院内製剤ではなく利便性の高い医療用医薬品であることから、既存治療の第 1 選択である塩化アルミニウムの外用療法の問題点を解決する薬剤となり得る。また、第 2 選択である A 型ボツリヌス毒素の皮内投与の問題点である侵襲性はなく、誤投与等を予防するための医師に対する実技講習等を必要としない。更に、抗コリン剤であることで懸念される全身性の副作用の発現割合は、プロパンテリン臭化物錠より低いと考えられ[13]、抗コリン剤の内服療法での問題点も軽減できると考える。臨床試験で特定されたリスクとして、塗布部位に皮膚炎及び刺激性の反応があるものの、多くは軽度であり外用剤として発現割合は高いものでなく、適切な処置によって継続使用が可能であることから、得られるベネフィットを考慮するとリスクは許容可能と考えた。

以上より、BBI-4000 gel は、既存治療の問題点を解決した原発性腋窩多汗症に対する本邦初の外用の医療用医薬品であり、リスクは許容可能であることから医療に貢献する新たな薬剤であると考えた。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1) 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
2) 中村元信. 汗腺の発生と構造. MB Derma. 2014; 220: 9-12.
3) Schlereth T, Dieterich M, Birklein F. Hyperhidrosis - Causes and treatment of enhanced sweating. Dtsch Arztebl Int. 2009; 106: 32-7.
4) 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.
5) Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on Individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. J Am Acad Dermatol. 2004; 51: 241-8.
6) Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, et al. Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. J Am Acad Dermatol. 2004; 51: 274-86.
7) Hamm H. Impact of hyperhidrosis on quality of life and its assessment. Dermatol Clin. 2014; 32: 467-76.
8) 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.
9) 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.

10) 一般社団法人日本病院薬剤師会 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
11) Thanongsaksrikul J, Chaicumpa W. Botulinum neurotoxins and botulism: a novel therapeutic approach. Toxins (Basel). 2011; 3:469-88.
12) ボトックス®注用 50 単位、ボトックス®注用 100 単位添付文書. 2018 年 5 月改訂（第 21 版）.
13) プロ・バンサイン®錠 15 mg 医薬品インタビューフォーム. 2018 年 1 月改訂（第 5 版）.
14) miraDry®システム 医療機器製造販売承認申請書 添付資料
15) Machado M, Salgado TM, Hadgraft J, Lane ME. The relationship between transepidermal water loss and skin permeability. Int J Pharm. 2010; 384: 73-7.
16) Fryer AD, Christopoulos A, Nathanson NM, editors. Muscarinic Receptors. Handbook of Experimental Pharmacology. 2012; 208.
17) 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.
18) 「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、厚生労働省医薬生活衛生局医薬品審査管理課長通知、薬生薬審発 0723 第 4 号、平成 30 年 7 月 23 日
19) Hölzle E, Curr Probl Dermatol. Topical pharmacological treatment. 2002; 30: 30-43.