

審議結果報告書

令和 2 年 9 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 エクロックゲル5%
〔一 般 名〕 ソフピロニウム臭化物
〔申 請 者 名〕 科研製薬株式会社
〔申請年月日〕 令和元年 11 月 22 日

〔審 議 結 果〕

令和 2 年 8 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

〔承 認 条 件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

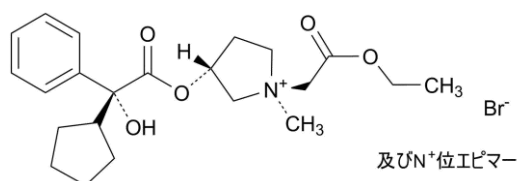
令和2年8月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] エクロックゲル 5%
[一 般 名] ソフピロニウム臭化物
[申 請 者] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年 11 月 22 日
[剤形・含量] 1 g 中にソフピロニウム臭化物 50 mg を含有するゲル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式: $C_{22}H_{32}BrNO_5$

分子量: 470.40

化学名:

(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-オキシエチル)-1-メチルピロリジニウム

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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の原発性腋窩多汗症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]
原発性腋窩多汗症

[用法及び用量]
1日1回、適量を腋窩に塗布する。

[承認条件]
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 2 年 7 月 3 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] エクロックゲル 5%
[一 般 名] ソフピロニウム臭化物
[申 請 者] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年 11 月 22 日
[剤形・含量] 1 g 中にソフピロニウム臭化物 50 mg を含有するゲル剤
[申請時の効能・効果] 原発性腋窩多汗症
[申請時の用法・用量] 1 日 1 回、適量を患部に塗布する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	18
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	26
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	40
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	41

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

原発性局所多汗症は、日常生活に支障を来す程の大量の発汗が生じる疾患であり、腋窩に生じる場合を原発性腋窩多汗症という（原発性局所多汗症診療ガイドライン、日皮会誌 2015; 125: 1379-1400）。ソフピロニウム臭化物（本薬）は、Bodor Laboratories 社が創製したグリコピロニウムアナログであり、ムスカリン性アセチルコリン受容体に親和性を示し、抗コリン作用を有する。コリン作動性神経により調節されているエクリン汗腺のシナプス後膜に分布するムスカリン性アセチルコリン受容体とアセチルコリンとの結合を本薬が競合阻害することで、多汗症による発汗を抑制することが期待され、本薬の開発に至った。

今般、申請者は、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、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本薬は 2020 年 6 月現在、海外において承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、分配係数、異性体及び結晶多形について検討されている。原薬には、5 種類の結晶形（Form I、II、III、IV 及び V）が認められているが、実生産の製造方法では [REDACTED] が生成されている。

原薬の化学構造は、元素分析、MS、UV/VIS、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR) 及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 2 つの不斉炭素及び 1 つの不斉窒素を有し、窒素を不斉中心とした 2 つのエピマーの混合物が製剤の製造に使用される。

2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED] を出発物質として合成される。

重要工程として [REDACTED] 工程、[REDACTED] 工程が設定され、いずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED] [REDACTED] が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、[REDACTED]、臭化物の定性反応）、純度試験（類縁物質〈[REDACTED]〉、残留溶媒〈GC〉）、乾燥減量、強熱残分、[REDACTED] 及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	■■■■ ポリエチレン袋 ／アルミラミネート袋	24 カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、■■■■ ポリエチレン袋とアルミラミネート袋で室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ■■ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 g 中に原薬 50 mg を含有するゲル剤である。製剤には、ヘキシレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、ヒドロキシプロピルセルロース、無水クエン酸及び無水エタノールが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、薬液調製、充てん、包装・表示及び試験・保管からなる工程により製造される。重要工程として■■■■工程が設定され、■■■■工程及び■■■■工程にはいずれも工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づく CPP 及び CMA の特定

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
粘度	規格及び試験方法
■■■■	製造方法
類縁物質	規格及び試験方法
■■■■	製造方法、規格及び試験方法
■■■■	製造方法
■■■■	製造方法
含量	規格及び試験方法
■■■■	製造方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、粘度、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、■■■■及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	ポンプセット ^{a)} / 半透明のボトル ^{b)}	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
中間的試験	パイロット 3 ロット	30℃	65%RH		24 カ月

a) ポンプセットは、ポンプ及びアプリケーションから構成され、ゲルと接するポンプの材質はポリエチレン、ポリプロピレン及びステンレスである。

b) ボトルは、バレル、移動弁及び底カバーから構成され、ゲルと接するバレル及び移動弁の材質はともにポリエチレンである。

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポンプセットと半透明のボトルに包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、外用剤として使用前例を超える濃度の無水エタノールが含有されているため、新添加剤とされた。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、無水エタノールは日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性は問題ないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

健康成人を対象とした本薬の皮膚安全性試験（BBI-4000-01 試験）において問題が認められなかったこと（6.2.1 参照）等から、機構は、製剤中の使用濃度で無水エタノールを皮膚に塗布した際に安全性上の問題が生じる懸念は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の抗コリン作用が *in vitro* 及び *in vivo* で検討された。副次的薬理試験として、ムスカリン性アセチルコリン受容体以外の分子に対する本薬の作用、代謝物 M1（脱エチル化体）の抗コリン作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 ムスカリン性アセチルコリン受容体に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト組換えムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプ 1（M₁ 受容体）、2（M₂ 受容体）、3（M₃ 受容体）、4（M₄ 受容体）又は 5（M₅ 受容体）を発現する CHO 細胞を用いて、本薬のムスカリン性アセチルコリン受容体結合親和性を検討した。本薬の M₁ 受容体、M₂ 受容体、M₃ 受容体、M₄ 受容体及び M₅

受容体に対する阻害定数 (K_i 値) はそれぞれ 6.76、12.8、4.13、6.08 及び 7.45 nmol/L であり、いずれのムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプに対しても結合親和性が認められた。

3.1.1.2 M_3 受容体に対する結合親和性 (CTD 4.2.1.1-2)

ヒト組換え M_3 受容体を発現する CHO 細胞を用いて、本薬及びグリコピロニウム臭化物の M_3 受容体に対する結合親和性を検討した。グリコピロニウム臭化物と比べると、本薬の結合速度定数は同程度、解離速度定数は大きく、解離半減期は短かった (表 4)。

以上の結果から、申請者は、本薬の抗コリン作用はグリコピロニウム臭化物と比べて速やかに消失すると考えられると説明している。

表 4 M_3 受容体に対する本薬及びグリコピロニウム臭化物の結合親和性

	本薬	グリコピロニウム臭化物
結合速度定数 [$\times 10^7$ (mol/L) $^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$]	4.61	2.88
解離速度定数 (min^{-1})	0.149	0.0143
解離半減期 (min)	4.66	48.9

3.1.1.3 モルモット摘出回腸標本収縮反応に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

モルモット摘出回腸標本を用いて、本薬の抗コリン作用を検討した。本薬 (10~300 nmol/L) は、ムスカリン性アセチルコ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たモルモット摘出回腸収縮反応を濃度依存的に阻害した。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ウサギ散瞳作用 (CTD 4.2.1.1-4)

雄性ウサギ (各群 4 例) の右眼に、本薬 0.1%又は 1%溶液 100 μL を単回点眼し、点眼 2 及び 24 時間後の瞳孔径を測定した。点眼 2 時間後には濃度に応じた散瞳作用が認められた。点眼 24 時間後には、本薬 0.1%群では散瞳は回復したが、1%群では散瞳が認められた。

3.1.2.2 ラット発汗抑制作用 (CTD 4.2.1.1-5)

雄性ラット (各群 7 又は 8 例) の右後肢足蹠に本薬 2%又は 20%溶液 $\blacksquare$ μL を単回塗布した $\blacksquare$ 後に、ムスカリン性アセチルコリン受容体アゴニストであるピロカルピン ($\blacksquare$ μg) を $\blacksquare$ し、発汗を誘発した。ピロカルピン投与後 $\blacksquare$ を $\blacksquare$ により測定したところ、本薬 20%群における $\blacksquare$ は溶媒 (エタノール) 群と比べて低値を示した (表 5)。

以上の結果から、申請者は、本薬を塗布することにより、ムスカリン性アセチルコリン受容体刺激を介する発汗に対する抑制作用が認められたと説明している。

表 5 ラット足蹠における $\blacksquare$ 量

投与群	ピロカルピン 未投与	ピロカルピン投与		
		溶媒 (エタノール)	本薬 2%	本薬 20%
例数	7	8	7	8
$\blacksquare$ (mg)	0.118 $\pm$ 0.184	1.080 $\pm$ 0.334	0.813 $\pm$ 0.360	0.400 $\pm$ 0.199

平均値 $\pm$ 標準偏差

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 酵素、受容体等に対する作用 (CTD 4.2.1.2-1)

種々の酵素、受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の作用を検討した。本薬は、ラット L 型 Ca^{2+} チャネルのジルチアゼム結合サイト及びベラパミル結合サイトに対してリガンドの結合

阻害を示したが (K_i 値はそれぞれ 7.83 及び 2.23 $\mu\text{mol/L}$)、 M_3 受容体に対する K_i 値 (4.13 nmol/L) と比較して 500 倍以上高かった。その他の分子に対して、本薬は 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度では明らかな作用を示さなかった。以上の結果から、臨床使用時に本薬がムスカリン性アセチルコリン受容体以外の分子に作用する可能性は低いと考えられた。

3.2.2 モルモット摘出回腸標本収縮反応に対する代謝物の作用 (CTD 4.2.1.2-2)

モルモット摘出回腸標本を用いて、本薬及び代謝物 M1 の抗コリン作用を検討した。本薬 (3～100 nmol/L) 及び M1 (3～100 $\mu\text{mol/L}$) はカルバミルコリンにより誘発された収縮反応を濃度依存的に阻害し、 IC_{50} 値は 27.7 nmol/L 及び 34.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。M1 の IC_{50} 値は本薬と比較して 1,000 倍以上高かったことから、本薬の抗コリン作用は代謝により著しく減弱することが示された。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 6 に示す。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	ラット (雌雄各群 5 例)	機能観察評価法 (FOB)	1、5、10 mg/kg/日	28 日間皮下	10 mg/kg/日まで、影響は認められなかった。	4.2.1.3-1
心血管系呼吸系	イヌ (雌各群 1 又は 4 例)	血圧、心拍数、心電図、体温、呼吸数、1 回換気量、毎分換気量	0.001、0.01、0.1、1 mg/kg	単回静脈内	0.01 mg/kg 以上の群で用量依存的な心拍数の増加及びその持続期間の延長、0.1 mg/kg 以上の群で血圧及び心電図の変動が認められた。呼吸系への影響は認められなかった。	4.2.1.3-2
心血管系	ミニプタ (雌雄各群 3 例)	心拍数、心電図	32、66 mg/kg/日	28 日間経皮	66 mg/kg/日まで、影響は認められなかった。	4.2.1.3-3
	HEK293 細胞 (各群 3～4 標本)	hERG 電流	10、100、300 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	100 及び 300 $\mu\text{mol/L}$ でそれぞれ 6.9%及び 22.6%抑制した。	4.2.1.3-4

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

多汗症の原因となる汗はエクリン汗腺から分泌される。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の M_3 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。効力を裏付ける試験の結果、本薬は M_3 受容体に対する結合親和性を示し、ムスカリン性アセチルコリン受容体アゴニストで誘発されたラットの発汗に対する抑制作用を示した。

以上より、本薬を患部に塗布することにより、エクリン汗腺の M_3 受容体を介したコリン作動性反応を阻害し、原発性腋窩多汗症患者の発汗を抑制することが期待される。

機構は、提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の考察から、本薬の抗コリン作用により発汗を抑制し、原発性腋窩多汗症に対する効果が期待できると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、本薬の安全性薬理試験について、以下のように説明している。

中枢神経系及び呼吸系について、問題となる所見は認められなかった。

心血管系について、イヌを用いた安全性薬理試験において、本薬 0.01 mg/kg 以上の投与により、抗コリン作用によると考えられる心拍数増加が認められ、0.1 mg/kg 以上の投与では心拍数増加に伴う血圧及び心電図パラメータの変動が認められた。また、hERG 試験において、本薬は 100 µmol/L 以上の濃度で hERG 電流を阻害した。イヌに本薬 0.01 mg/kg を投与したときの C_{max} (18.3 ng/mL) 及び hERG 電流の阻害が認められなかった濃度 (10 µmol/L) は、第 I 相試験 (BBI-4000-03 試験) において原発性腋窩多汗症患者に本薬 5% を投与したときの血漿中本薬濃度の最大値 (7.42 ng/mL、12.4 nmo/L 相当) と比べて 2.5 倍及び 806 倍高かった。原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内臨床試験で本薬 5% が投与された 409 例のうち、心血管系に関する有害事象として 1 例に慢性心不全が認められたが、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。また、第 I 相試験 (BBI-4000-03 試験) で本薬 10% が投与された原発性腋窩多汗症患者 6 例中 1 例に頻脈が、海外第 I 相試験 (BBI-4000-CL-106 試験) で本薬 15% が投与された健康成人 60 例中 1 例に QT 延長がそれぞれ認められた。これらの事象は治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも軽度かつ可逆的な事象であった。

以上より、臨床使用時に、本薬が中枢神経系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。心血管系への影響については、臨床試験において心血管系に関する有害事象を発現した症例は少なく、いずれの事象も重症度は軽度であったことから、臨床使用時に、本薬の抗コリン作用による心血管系への影響が問題となる可能性は低いと考える。なお、抗コリン作用に関連する症状・徴候の有無については、製造販売後調査等で引き続き情報収集する予定である (7.R.7 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びミニブタに本薬の非標識体又は [^{14}C] 標識体を投与したときの薬物動態を検討した。血漿中本薬濃度の測定には液体クロマトグラフィータンデム型質量分析 (LC/MS/MS) 法が用いられ、定量下限値は、ラット及びミニブタでいずれも 0.05 ng/mL であった。本薬の [^{14}C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法が用いられた。使用された経皮投与製剤の詳細については 6.1 参照。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2)

雄性ラットに本薬を単回経皮投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。また、雌雄ラットに本薬 0.5 mg/kg を単回静脈内投与したときの本薬の $AUC_{0-\infty}$ (3 例の平均値±標準偏差) は、雄で 112 ± 8 ng·h/mL (雄) 及び 113 ± 24 ng·h/mL (雌) であり、性差は認められなかった。

ラットの正常皮膚及び角質を除去した損傷皮膚に本薬 40 mg/kg を単回経皮投与したときの生物学的利用率は 1.6% 及び 43.2% であった。また、ラットの損傷皮膚に本薬 40 mg/kg を単回経皮投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は正常皮膚と比較して 72.8 倍及び 27.6 倍高かったことから、角質を欠損した場合に本薬の経皮吸収性が増加することが示唆された。

表7 本薬を雄性ラットに単回経皮投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

製剤	皮膚の状態	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{a)} (%)
b	正常皮膚	20	5.09±4.28	7.0±2.0	96.0±82.2	10.1±1.9	2.1±1.9
		40	6.70±4.08	15.0±10.5	140±86	7.3±1.4	1.6±1.0
		60	11.9±11.4	14.3±11.6	232±213	6.3±0.9	1.7±1.6
	損傷皮膚	40	488±236	0.3±0.0	3,869±1,832	9.5±2.9	43.2±20.5
c	正常皮膚	20	3.64±3.58	0.9±0.3	32.1±18.8	17.4±11.6	0.7±0.4

4 例、平均値±標準偏差

a) (経皮投与時の AUC_{0-∞}/経皮投与量) / (0.5 mg/kg 静脈内投与時の AUC_{0-∞}/静脈内投与量) × 100

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.2.2-1)

雄性ラットに本薬を経皮又は皮下に反復投与したときの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。経皮投与では、投与 14 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与 1 日目と比較して 7.0 倍及び 7.1 倍高く、単回経皮投与時と比較し t_{1/2} の延長が認められた。皮下投与では、投与 1 日目と投与 7 日目の AUC_{0-24h} は同程度であり、本薬の蓄積性は認められなかった。申請者は、経皮投与時の t_{1/2} の延長について、本薬が皮膚から持続的に吸収されたためと説明している。また、申請者は、第 I 相試験 (BBI-4000-08 試験) 成績を踏まえ、経皮投与における本薬の蓄積性はないものと判断している (6.2.3 参照)。

表8 本薬を雄性ラットに反復経皮又は皮下投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	投与量	評価時点	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
経皮投与	40 mg/kg	1 日目	10.8±20.1	9.3±10.2	160±304	—
		14 日目	75.1±43.6	7.0±2.0	1,132±697	46.7±54.6
皮下投与	0.5 mg/kg	1 日目	91.9±5.1	0.19±0.096	94.0±7.2	6.7±0.6
		7 日目	92.7±5.7	0.19±0.096	82.1±5.8	NC

4 例 (経皮投与)、3 例 (皮下投与)、平均値±標準偏差

経皮投与試験では製剤 b が使用された。

—: 該当せず、NC: 算出せず

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-3)

雄性アルビノラットの正常皮膚に本薬の [¹⁴C] 標識体 40 mg/kg を単回経皮投与¹⁾ し、投与 2、8、24、72 及び 168 時間後における各組織中²⁾ の放射能濃度を検討した。放射能濃度は投与 24 時間時点で最高値を示した大腸を除く全ての組織において投与 8 時間後に最高値を示し、約半数の組織で血漿より高い放射能濃度を示した。放射能濃度が高い組織は膀胱及び肝臓で、血漿の 18.3 倍及び 18.1 倍であった。組織中の放射能濃度は経時的に減少し、投与 168 時間後には全ての組織の放射能濃度は各組織における最高濃度の 2% 以下又は検出されなかった。投与 2、8、24、72 及び 168 時間後の本薬の投与放射能量に対する組織分布率は、投与部位の皮膚では 3.2%、6.3%、9.0%、7.2% 及び 4.5% であり、皮膚以外の組織ではいずれの時点においても 0.2% 以下であった。

雄性アルビノラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5 mg/kg を単回皮下投与し、投与 15 分、4、24、72 及び 168 時間後における各組織中³⁾ の放射能濃度を検討した。放射能濃度は大脳、下垂体、ハーダー腺、甲状腺

¹⁾ 本試験では製剤 b が使用された。

²⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、脊髄、脳下垂体、眼球、ハーダー腺、甲状腺、顎下腺、舌下腺、耳下腺、舌、歯、食道、気管、外涙腺、鼻粘膜、顎下リンパ節、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、腎皮質、腎髄質、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、褐色脂肪、骨格筋、腸間膜リンパ節、皮膚 (投与部位、表皮・真皮及び皮下組織)、骨髄、大腿骨、軟骨、大動脈、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、包皮腺、胃、小腸、盲腸、大腸、膀胱、陰茎

³⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、脊髄、脳下垂体、眼球、ハーダー腺、甲状腺、顎下腺、舌下腺、耳下腺、舌、歯、食道、気管、外涙腺、鼻粘膜、顎下リンパ節、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、腎皮質、腎髄質、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、褐色脂肪、骨格筋、腸間膜リンパ節、皮膚 (表皮・真皮及び皮下組織)、骨髄、大腿骨、軟骨、大動脈、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、包皮腺、胃、小腸、盲腸、大腸、膀胱、陰茎

腺、顎下腺、耳下腺、副腎、脾臓、褐色脂肪、骨格筋、腸間膜リンパ節、前立腺、精囊、包皮腺、胃、大腸及び膀胱では投与 4 時間後に、その他の組織では投与 15 分後に最高値を示した。投与 4 時間後において、約 8 割の組織で血漿中より高い放射能濃度を示し、放射能濃度が高い組織は膀胱及び肝臓で、血漿の 121 倍及び 50.2 倍であった。組織中の放射能濃度は経時的に減少し、投与 168 時間後には大多数の組織で放射能が検出されず、本薬の組織分布率は全ての組織で 0.2%以下であった

雄性有色ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.5 mg/kg を単回皮下投与し、投与 15 分、4、24、72、168 及び 336 時間後における各組織中⁴⁾ の放射能濃度を検討した。有色以外の皮膚及び有色皮膚における放射能濃度の $t_{1/2}$ は 19.2 時間及び 26.7 時間であった。また、眼球中の放射能濃度は投与 4 時間後に最高値を示し、血漿の 3.4 倍であった。投与放射能に対する眼球中の放射能分布率は全ての評価時点で 0.05%未満であった。アルビノラット及び有色ラットにおける眼球中の放射能濃度の $t_{1/2}$ は 26 時間及び 302 時間であった。

4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2)

マウス、ラット、ウサギ及びミニブタの血漿を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体 (20~2,000 ng/mL) のタンパク結合を検討した。タンパク結合率の平均値はそれぞれ 36.3~39.1%、30.3~34.2%、23.5~30.8%及び 28.5~31.5%であり、検討した濃度範囲でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-3)

マウス、ラット、ウサギ及びミニブタの血液を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体 (20~2,000 ng/mL) の血球移行性を検討した。血球移行率の平均値はそれぞれ 4.7~9.6%、4.5~11.6%、6.6~12.3%及び 0.0~5.6%であり、検討した濃度範囲で血球移行率に濃度依存性は認められなかった。

4.2.4 ラットにおける胎盤通過性・胎児移行性 (CTD 4.2.2.3-4)

妊娠ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.5 mg/kg を妊娠 12 日目及び 18 日目に単回皮下投与したときの、母動物及び胎児の組織中放射能濃度を測定した。胎児の全ての組織において投与 1 又は 6 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。妊娠 12 日目及び 18 日目の胎児の全身の放射能濃度は、48 時間後までの全ての測定時点で母動物の血漿中放射濃度より低く、投与放射能に対する胎児の放射能分布率について、全ての測定時点で 0.05%未満であった。また、妊娠 18 日目の胎児において投与 1 又は 6 時間後に測定した全ての胎児の組織⁵⁾ の放射能濃度は、母動物の血漿中放射能濃度よりも低値を示した。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-6)

ラット及びミニブタ凍結肝細胞並びにマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ肝ミクロソームを用いて、本薬の [^{14}C] 標識体の代謝について検討した。代謝物として M1 (脱エチル化体)、M2 (加水分解代謝物)、M3、M4、M5、M6 (いずれもシクロペンチル部位の 1 水酸化体)、M7 (脱エチル化かつシクロペンチル部位 1 水酸化体) 及び M8 (シクロペンチル部位酸化代謝物) が認められた。各代謝物の

⁴⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、脊髄、脳下垂体、眼球、ハーダー腺、甲状腺、顎下腺、舌下腺、耳下腺、舌、歯、食道、気管、外涙腺、鼻粘膜、顎下リンパ節、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、腎皮質、腎髄質、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、褐色脂肪、骨格筋、腸間膜リンパ節、有色以外の皮膚 (表皮・真皮及び皮下組織)、有色皮膚 (表皮・真皮及び皮下組織)、骨髄、大腿骨、軟骨、大動脈、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、包皮腺、胃、小腸、盲腸、大腸、膀胱、陰茎

⁵⁾ 血液、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、消化管

割合について、M1 はいずれの肝細胞及びミクロソームにおいても 10%を上回り、M3 はイヌ及びミニブタ肝ミクロソーム、M4 はマウス、ウサギ及びミニブタ肝ミクロソーム、M5 はマウス及びラット肝ミクロソームでそれぞれ 10%を上回った。2 時間反応後の試料中全放射能に対する未変化体の割合は各動物種の肝細胞（ラット及びミニブタ）及び肝ミクロソーム（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ）でそれぞれ 46.5%、54.3%、35.7%、46.2%、43.5%、46.6%及び 29.6%であった。

ラット肝 S9 及びラット皮膚 S9 を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝について検討した。ラット肝 S9 における代謝物は肝細胞及び肝ミクロソームにおける検討と同様の代謝物が認められたが、ラット皮膚 S9 においては本薬の加水分解代謝物（M1 及び M2）のみが認められた。M1 はラット肝 S9 及びラット皮膚 S9 のいずれにおいても代謝物割合は 10%を上回った。2 時間反応後の試料中全放射能に対する未変化体の割合はラット肝 S9 及びラット皮膚 S9 でそれぞれ 63.9%及び 79.4%であった。

4.3.2 皮膚中代謝物（CTD 4.2.2.4-1）

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体（本薬 5%）を単回経皮投与⁶⁾ したときの投与 168 時間後までの投与部位皮膚中における本薬の未変化体及び代謝物の割合を検討した。本薬の [¹⁴C] 標識体（本薬 5%）は、投与 2 又は 24 時間後に除去することとされた。投与 2、24、48、72 及び 168 時間後における本薬の総投与放射能に対する投与部位皮膚中分布率は 36.2%、24.9%、5.2%、3.1%及び 0.4%であった。投与 72 時間後において皮膚中には未変化体が最も多く（皮膚中総放射能の 90.2%）、代謝物として M1（皮膚中総放射能の 9.8%）が認められた。投与 168 時間後においては、皮膚中放射能濃度が低く、未変化体及び代謝物の割合はいずれも算出できなかった。

4.3.3 血漿及び尿中代謝物（CTD 4.2.2.4-2）

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 5 mg/kg を単回皮下投与したときの血漿中における未変化体及び代謝物の割合を検討した。血漿中総放射能濃度に対する本薬の未変化体の割合は、投与 15 分後で 71.7%、投与 2 時間後で 41.1%であった。血漿中で最も多く認められた代謝物は M1 であり、投与 15 分後で 9.1%、投与 2 時間後で 11.3%であった。

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.5 mg/kg を単回皮下投与したときの尿中、糞中及び胆汁中における未変化体及び代謝物の割合を検討した。投与 24 時間後までの尿中及び糞中にはそれぞれ総投与放射能の 51.0%及び 37.0%が検出された。胆管カニューレ処置を施した雄性ラットにおいて、投与 8 時間後までの胆汁中には総投与放射能の 32.0%が検出された。投与 24 時間後までの尿中には未変化体が最も多く（尿中総放射能の 23.2%）、代謝物として M1（尿中総放射能の 12.8%）が認められた。投与 24 時間後までの糞中には未変化体が最も多く（糞中総放射能の 11.7%）、代謝物として M1（糞中総放射能の 4.8%）が認められた。投与 8 時間後までの胆汁中には未変化体がわずかに認められた（胆汁中総放射能の 1.4%）。

雄性ミニブタに本薬の [¹⁴C] 標識体 0.25 mg/kg を単回皮下投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合を検討した。血漿中総放射能濃度に対する本薬の未変化体の割合は、投与 15 分後で 76.0%、投与 2 時間後で 10.4%であった。いずれの測定時点においても 10%を超える代謝物は検出されなかった。投与 48 時間後までの尿中及び投与 72 時間後までの糞中には、総投与放射能の 50.4%及び 42.0%が検出された。投与 48 時間後までの尿中に主に検出されたのは未変化体（尿中総放射能の 4.1%）及び M1（尿中総放射能の 10.6%）であった。投与 72 時間後までの糞中には M1 がわずかに

⁶⁾ 本試験では製剤 c が使用された。

検出され（糞中総放射能の 2.2%）、未変化体は検出されなかった。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿中、糞中、呼気中及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.2-3）

雄性ラットの正常皮膚に本薬の [^{14}C] 標識体（本薬 10%）を単回経皮投与⁷⁾したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄を検討した。本薬の [^{14}C] 標識体（本薬 10%）は投与 24 時間後に除去することとされた。投与 24 時間後に除去された残存製剤から投与放射能の 90.2%が検出され、投与 168 時間後までに、尿中及び糞中において、それぞれ投与放射能の 0.7%及び 0.6%が排泄された。投与 168 時間後に塗布部皮膚から投与放射能の 5.2%が検出された。

雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.5 mg/kg を単回皮下投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は 54.0%及び 45.0%であり、呼気中放射能排泄率は 0.1%であった。

胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.5 mg/kg を単回皮下投与したときの投与 48 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄率は 36.7%、47.9%及び 8.2%であった。また、投与 8 時間後までに得られた胆汁を別の胆管カニューレ処置を施した雄性ラットの十二指腸内に 1 mL 投与したときの投与 48 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄率は 3.8%、10.1%及び 82.7%であった。

4.4.2 ミニブタにおける尿中及び糞中排泄（CTD 4.2.2.2-5）

雄性ミニブタに本薬の [^{14}C] 標識体 0.25 mg/kg を単回皮下投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は 52.8%及び 43.3%であった。

4.4.3 ラットにおける乳汁中排泄（CTD 4.2.2.3-4）

分娩後 10 日目の雌性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.5 mg/kg を単回皮下投与したときの投与 0.5、1、8、24、48 及び 72 時間後の乳汁中放射能濃度を検討した。乳汁中放射能濃度は投与 8 時間後に最高値（35.6 ng eq/mL、血漿中放射能濃度の 3.63 倍）を示した後、経時的に減少した。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬のメラニン親和性について

申請者は、本薬のメラニン親和性について、以下のように説明した。

雄性有色ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を単回皮下投与したときの検討から、有色以外の皮膚と比較して有色皮膚への蓄積性が高い傾向はないと考える（4.2.1 参照）。

一方、雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに本薬の [^{14}C] 標識体を単回皮下投与したときの眼球中の放射能濃度の $t_{1/2}$ は 302 時間及び 26 時間であり、本薬はメラニン親和性を示し、眼球中に蓄積する可能性が示唆された。しかしながら、ミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験における眼科学的検査では、本薬投与による影響は認められていないこと（5.2 参照）、第 III 相試験において発現した眼障害（表 9）はいずれも軽度で治験中に軽快又は回復したこと、長期投与試験において発現した眼障害（表 10）は中等度又は軽度であり、副作用とされた事象については治験中に回復していることから、本薬の眼組織に対する安全性は許容可能と考える。

⁷⁾ 本試験では製剤 b が使用された。

表 9 第 III 相試験で発現した眼障害に係る有害事象

投与群	事象名
プラセボ群 (140 例)	霧視 1 例
本薬群 (141 例)	眼瞼炎、アレルギー性結膜炎、散瞳、眼瞼出血 各 1 例

MedDRA/J ver.21.1

表 10 長期投与試験で発現した眼障害に係る有害事象

投与群	事象名
プラセボ/本薬群 (94 例)	眼瞼湿疹、角膜炎、散瞳 各 1 例
本薬/本薬群 (91 例)	アレルギー性結膜炎、散瞳 各 2 例、眼瞼湿疹、緑内障、斜視、霧視 各 1 例

MedDRA/J ver.21.1

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.2 本薬の胎盤通過性・胎児移行性について

申請者は、本薬の胎盤通過性・胎児移行性について、以下のように説明した。

妊娠ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を単回皮下投与したときに、胎児への放射能の移行が認められた (4.2.4 参照)。しかしながら、経皮投与時の本薬の曝露量は皮下投与時の 0.01 倍程度であること、本薬を皮下投与したときの生殖発生毒性試験では初期胚発生、胚・胎児発生及び出生時に対して本薬の影響が認められなかったことから (5.5 参照)、本薬の臨床使用時において経皮投与により胎児に問題となる事象が発現する可能性は低いと考える。ただし、ヒトにおける本薬の胎盤通過性・胎児移行性は不明であるため、ラットにおいて胎盤通過したことを添付文書で情報提供するとともに、妊婦に対して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よう添付文書にて注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.3 本薬の乳汁移行性について

申請者は、本薬の乳汁移行性について、以下のように説明した。

授乳期ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を単回皮下投与したときに、乳汁中への放射能の移行が認められた (4.4.3 参照)。しかしながら、経皮投与時の本薬の曝露量は皮下投与時の 0.01 倍程度であること、本薬を皮下投与した生殖発生毒性試験では出生後の胎児に影響が認められなかったことから (5.5 参照)、本薬の経皮投与時に、乳汁移行により問題となる事象が発現する可能性は低いと考える。ただし、ヒトにおける本薬の乳汁移行性は不明であるため、ラットにおいて乳汁移行したことを添付文書で情報提供するとともに、授乳婦に対しては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よう添付文書にて注意喚起する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（幼若動物を用いた試験、皮膚感作性試験及び不純物の毒性試験）が実施された。なお、*in vivo* 試験において、特に記載がない限り、生理食塩液が溶媒として用いられた。使用された経皮投与製剤の詳細については 6.1 参照。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた皮下及び静脈内単回投与毒性試験が実施された（表 11）。

表 11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄 ラット (SD)	皮下	25、50	≧25：散腫、投与部位のびらん・腫脹・変色、皮下組織の肥厚・変色、筋組織の肥厚	>50	参考 4.2.3.1-1
	静脈内	1、25	死亡：25（1/1 例）	25	
			≧1：散腫		

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた最長 26 週間の反復皮下投与毒性試験及びミニブタを用いた最長 39 週間の反復経皮投与毒性試験が実施された（表 12）。主な毒性所見として、投与部位皮膚の紅斑及び痂皮並びに皮下の筋線維の変性・壊死（ラット）、投与部位皮膚の軽微から中等度の紅斑及び浮腫（ミニブタ）が認められた。なお、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での無毒性量（ラット：0.5 mg/kg/日、ミニブタ：67 mg/kg/日）における曝露量（AUC）は、臨床用量（製剤 c、5%）投与時の曝露量と比較して、ラットで 52 倍/36 倍（雄/雌）、ミニブタで 150 倍/73 倍（雄/雌）であった。

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	皮下	28 日 (1 回/日) + 休薬 14 日	0、1、5、10	≥1: 散腫^{a)} ≥5: 体重増加量の低値 (雄)、フィブリノーゲンの高値 (雄)、投与部位の筋変性/再生・炎症性細胞浸潤・扁平上皮過形成 (雌)^{b)} 10: 白血球・好中球・リンパ球・単球・好酸球数の高値 (雄)、フィブリノーゲン・コレステロールの高値 (雌)、ALT・AST の高値 (雄)、投与部位の痂皮・変色・扁平上皮過形成 (雄)・線維増殖・皮下神経線維変性・漿液細胞性痂皮・出血・皮脂腺萎縮・皮下浮腫・皮下血栓 (雄)・筋層・皮下の線維化 (雄)・潰瘍・びらん 回復性: あり (投与部位の痂皮 (雄)、筋萎縮・筋層/皮下の線維化・筋再生・炎症性細胞浸潤・皮下神経線維変性・漿液細胞性痂皮・潰瘍を除く)	5	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	皮下	26 週間 (1 回/日)	0、0.5、1.5、5	死亡又は切迫屠殺: 1.5 (雄 1/18 例、雌 2/18 例)、5 (雄 1/18 例) 喘ぎ呼吸、口腔及び咽頭内への血液及び床敷混入、ガス状胃内容物、口腔内の食餌残存 ≥0.5: 散腫^{a)}、クレアチニンの低値 (雄) ≥1.5: 悪心、立毛、体重増加量の低値 (雄)、白血球数・リンパ球数・好塩基球数・大型非染色球数の高値 (雌)、投与部位の紅斑 (雌) 5: 尿の pH の高値 (雄)、投与部位の紅斑 (雄)・痂皮・皮下の筋線維の変性/壊死	0.5	4.2.3.2-4
雌雄ミニプタ (Sinclair)	経皮	28 日 (1 回/日) + 休薬 14 日	0 ^{c)} 、32、66	≥0: 軽微な紅斑^{b)}	66	4.2.3.2-6
雌雄ミニプタ (Göttingen)	経皮	28 日 (1 回/日) + 休薬 14 日	0 ^{c)} 、0 ^{d)} 、76 ^{c)} 、76 ^{d)}	死亡又は切迫屠殺: 76^{d)} (雌 1/4 例) 投与部位の皮膚状態の悪化 (滲出液、亀裂及び痂皮を伴う潰瘍)^{e)} ≥0: 投与部位の軽微な紅斑 (雌)・錯角化の増加 76^{c)}^{d)}: 投与部位の軽微な紅斑 (雄) 76^{d)}: 軽微から軽度の表皮滲出 回復性: あり (錯角化を除く)	— ^{f)}	4.2.3.2-7
雌雄ミニプタ (Göttingen)	経皮	28 日 (1 回/日) + 休薬 21 日	0 ^{d)} 、0 ^{g)} 、76/77 ^{d)} 、75/76 ^{g)}	死亡又は切迫屠殺: 76^{d)} (雌 1/4 例) 投与部位の皮膚状態の悪化 (紅斑、亀裂、痂皮及び浮腫)^{h)} 76/77^{d)}: 投与部位の中等度から重度の紅斑・浮腫・落屑・痂皮 (雌)・皮脂腺の過形成・過角化・潰瘍形成 (雌)・炎症 (雌) 75/76^{g)}: 投与部位の中等度から重度の紅斑・浮腫・落屑・痂皮 (雄)・皮脂腺の過形成 (雌)・過角化 回復性: あり (落屑を除く)	— ^{f)}	4.2.3.2-8
雌雄ミニプタ (Göttingen)	経皮	39 週 (1 回/日)	0 ^{c)} 、16、32、67	死亡又は切迫屠殺: 16 (雌 1/4 例)ⁱ⁾ ≥32: 脾臓の相対重量の高値^{j)}	67	4.2.3.2-9

a) 本薬の抗コリン作用に起因すると考えられたことから、毒性学的意義は低いと判断された。

b) 認められた変化の程度が軽微又は軽度であったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

c) 製剤 a が用いられた。

d) 製剤 b が用いられた。ミニプタを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験及び 21 日間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-8) の本薬投与群では雄 76 mg/kg、雌 77 mg/kg の用量で投与された。

e) 安楽死させた前日まで異常所見は認められず、また同じ投与群の他の個体では軽微な皮膚所見のみが認められたことから、当該動物の所見は急性の特異体質アレルギー反応によるものと考えられた。

f) 4.2.3.2-7 試験は製剤 a と製剤 b の比較、4.2.3.2-8 試験は製剤 b と製剤 c の比較を目的とした試験であることから、無毒性量は求められていない。

g) 製剤 c が用いられた。ミニプタを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験及び 21 日間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-8) の本薬投与群では雄 75 mg/kg、雌 76 mg/kg の用量で投与された。

h) 皮膚所見は投与部位に限局していたことから、当該動物の所見は投与刺激によるものであり、全身毒性によるものではないと判断された。

i) 直腸脱が認められたため安楽死させた。本事象には本薬投与との因果関係はないと判断された。

j) 脾臓の毒性を示唆する他の所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髓細胞を用いた小核試験が実施され、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された（表 13）。

表 13 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	S9 (処理)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	－/＋	0、50、150、500、1,500、5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌：WP2uvrA				
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	－ (4 時間) － (20 時間) ＋ (4 時間)	0、150、350、470	陰性	4.2.3.3.1-2
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる小核試験	雄ラット (SD) 骨髓細胞		0、115、225、550 (皮下、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期がん原性試験が実施された（表 14）。本薬はがん原性を示さないと判断された。

表 14 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg)					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD			
					0 ^{a)}									
					0 ^{b)}	83	169	355						
				匹	63	63	63	63	63					
雌雄マウス (ICR)	経皮	雄 ^{c)} ： 78～104 週 雌： 104 週 (1 回/日)	腫瘍性病変	雌雄	なし					355	4.2.3.4.1-2			
			非腫瘍性病変	雄雌	直腸の管腔拡張、投与部位の表皮過形成、円背、半閉眼、呼吸促迫、糞便量の減少									
				雄	軟便									
雌雄ラット (SD)	皮下	雌雄： 104 週 (1 回/日)	主な病変	用量	用量 (mg/kg)								1.5 (雄) /5 (雌)	4.2.3.4.1-1
					雄				雌					
					0	0.3	0.75	1.5	0	0.5	1.5	5		
			匹	72	72	72	72	72	72	72	72			
			腫瘍性病変	雄雌	なし									
			非腫瘍性病変	雄雌	上部消化管における食餌残存、気道への食餌貯留									
雌	投与部位の表皮過形成 ^{d)} 、投与部位の挫傷													

a) 精製水

b) 製剤 b の基剤

c) 本薬投与群の雄では多数の死亡例が認められ、死亡個体では宿便及びその関連所見（腸管拡張、潰瘍・びらん、粘膜過形成、炎症性変化）が認められたことから、78 週目（355 mg/kg 投与群）、92 週目（169 mg/kg 投与群）でそれぞれ投与を中止した。認められた所見から、本薬の薬理作用により腸管輸送能が低下した結果、死亡したと判断された。

d) 本薬の反復投与による局所刺激性に関連したものと考えられ、異型性や腫瘍への進展を示す所見を伴わなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された（表 15）。実施された全ての試験で本薬に起因する生殖発生毒性は認められなかった。ラット及びウサギを用いた胚・胎児に対する無毒性量（10 mg/kg/日）における曝露量（AUC）は、臨床用量（製剤 c、5%）投与時の曝露量と比較して、1,688 倍及び 3,054 倍であった。

表 15 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	皮下	雄：交配 4 週前から 48～51 日 (1 回/日) 雌：交配 2 週間～妊娠 7 日 (1 回/日)	0、1、3、10	親動物： 死亡又は切迫屠殺：1 (雄 1/22 例) 啼鳴、喘ぎ呼吸 ≥1：体重増加量の低値 (雄)、摂餌量の低値 10：喘ぎ呼吸 (雄)、投与部位の紅斑・痂皮形成・浮腫、体重減少 (雌)、投与部位皮下の暗色部 (雄) 受胎能及び初期胚発生に影響なし	親動物 (一般毒性)：10 親動物 (受胎能、初期胚発生)：10	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	皮下	妊娠 6～17 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 20 日	0、1、3、10	母動物： ≥1：体重減少 10：投与部位の紅斑・痂皮形成、投与部位皮下の暗色部、体重増加量の低値 胎児： 所見なし	母動物 (一般毒性)：10 胚・胎児発生：10	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	皮下	妊娠 6～19 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0、0.4、2、10	母動物： 死亡又は切迫屠殺：0.4 (1/22 例) 喘ぎ呼吸、口腔・食道内における糞便様物質貯留 ≥0.4：散瞳、投与部位の紅斑・挫傷 ≥2：耳介の冷感又は温感、体重増加量・摂餌量の低値 10：投与部位の浮腫、体重減少 胎児： 所見なし	母動物 (一般毒性)：<0.4 胚・胎児発生：10	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	皮下	母動物：妊娠 6 日～授乳 20 日 (1 回/日)	0、1、3、6	母動物： ≥1：喘ぎ呼吸 ^{a)} 6：体重増加量の低値 ^{b)} F1 出生児： ≥3：体重増加量の低値 ^{c)}	母動物 (一般毒性)：6 F1 出生児の発生：6	4.2.3.5.3-2

a) 一過性で回復性が認められたことから、毒性学的意義は低いと判断された。

b) 妊娠期間中のみ認められた変化であり、程度が軽微であることから、毒性学的意義は低いと判断された。

c) 程度が軽微であることから、毒性学的意義は低いと判断された。

5.6 局所刺激性試験

ウシ摘出角膜及びウサギを用いた局所刺激性試験が実施された (表 16)。その結果、本薬は局所刺激性を示すことが明らかになった。

表 16 局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
摘出ウシ角膜試験 (BCOP)	摘出ウシ角膜	製剤 b (20%) 溶液を滴下し、角膜混濁度及びフルオレsein ナトリウムの透過性を測定	角膜は不透明となり、生理食塩液 (陰性対照) に比較して透過性及び混濁度の上昇が認められた。	4.2.3.6-1
皮膚刺激性試験	雄ウサギ (NZW)	雄 NZW ウサギのテープストリッピングにより作成した損傷部位に製剤 b 及び製剤 c (15%) を 1 日 1 回 7 日間塗布した後、皮膚刺激性を評価	製剤 b 及び製剤 c ともに投与部位の紅斑・鱗屑が認められた。各製剤の皮膚刺激性の差は小さかった。	参考 4.2.3.6-2

5.7 その他の試験

5.7.1 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた13週間反復投与毒性試験が実施された（表17）。その結果、幼若動物に特有の毒性所見は認められなかった。

表17 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 幼若 ラット (SD)	皮下	13週、 出生後 7日～ 98日 (1回/日) + 休薬4週	0、0.5、1.5、 5	5：皮筋における単核細胞性の炎症及び変性・ 壊死 ^{a)} 、筋線維の萎縮（雄）・再生（雌） ^{a)} 回復性：あり	5	4.2.3.5.4-1

a) 投与部位での炎症に関連する血液検査値の変動はなく、その他の全身症状及び生体機能への影響も認められなかったことから、毒性的意義は低いと判断された。

5.7.2 皮膚感作性試験

モルモット及びマウスを用いた皮膚感作性試験が実施され、本薬は皮膚感作性を示さないと判断された（表18）。

表18 皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚感作性 試験	雌 モルモット	製剤aを1週間に1回の頻度で3回閉塞投与して感作させ、その14日後に再度閉塞投与して皮膚反応を誘発させた。	なし 感作性は示されなかった	4.2.3.7.1-1
局所リンパ 節試験	雌 マウス (CBA/Ca)	両耳介背部に製剤c（5%、10%及び20%）、並びに溶媒対照（アセトン/オリーブ油の4:1混合物）を1日1回3日間塗布	なし 感作性は示されなかった	4.2.3.7.1-2

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて

申請者は、本薬の毒性プロファイルについて、以下のように説明している。

本薬の全身毒性について、抗コリン作用に起因して、ラットでは喘ぎ呼吸、口腔及び咽頭内での食餌・床敷の残留を伴う死亡所見（CTD 4.2.3.2-4（5.2 参照））、マウスでは宿便並びに腸管の拡張、潰瘍／びらん、粘膜過形成及び炎症性変化を伴う死亡所見（CTD 4.2.3.4.1-2（5.4 参照））が認められている。これらの死亡所見について、ラットの所見は本薬の薬理作用によって唾液分泌が減少し摂取した食餌や床敷の嚥下が困難になった結果、気道閉塞を引き起こし死亡したと考えており、類薬であるアクリジニウム臭化物でも同様の所見が認められている（U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; TUDORZA® PRESSAIR® (Aclidinium Bromide Inhalation Powder) Pharmacology/Toxicology NDA Review and Evaluation 2011: 71-101.）。臨床試験で口渇が認められているが、いずれも軽度であることを踏まえると、臨床上問題となる可能性はないと考える。マウスの所見は本薬の薬理作用により長期的に腸管運動が抑制された結果、全身状態が悪化したことが原因と考えられ、類薬であるフェソテロジンフマル酸塩（U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; Toviaz® (Fesoterodine fumarate) Pharmacology/Toxicology Review and Evaluation 2006: 115-129）、臭化チオトロピウム水和物（U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; Spiriva® HandiHaler® DPI (Tiotropium bromide) Pharmacology/Toxicology Review 2002: 26-67）及び酒石酸トルテロジン（U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Detrusitol® (Tolterodine). Review and Evaluation of Pharmacology/Toxicology Data 1997: 25-27）をマウスに投与した場合にも同様の

所見が認められている。ラット及びミニブタでは同様の所見が認められていないこと、国内臨床試験において認められた抗コリン作用に基づく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性があったことから、臨床上問題となる可能性はないと考える。

投与部位における局所毒性について、ラットでは主に紅斑、痂皮、皮下の筋線維の変性・壊死が、ミニブタでは主に紅斑、浮腫並びに上皮の肥厚及び潰瘍がそれぞれ認められている。ラットの所見は休薬により回復が認められていること、ミニブタの所見は全身症状を伴っておらず、用量依存性が認められないことから、いずれも毒性学的意義は低いと考える。

機構は、ラットで認められた気道閉塞について、申請者の説明に加え、安全性薬理試験（3.3 参照）において安全性に懸念は認められなかったこと及び本薬の薬理作用を踏まえると、本薬が呼吸系の組織に直接作用して気道閉塞を引き起こす可能性は低いと考える。また、ラットで認められた上記の気道閉塞の所見を含め、ラット、マウス及びミニブタで認められた全身毒性及び投与部位の局所毒性について、申請者の説明に加え、ヒトに臨床用量を投与した際と比較して十分な安全域が存在することを踏まえると（5.2 参照）、臨床上問題となる可能性は低いと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し提出された非臨床試験及び臨床試験では、無水エタノールを基剤に含む製剤（製剤 a～c）が使用された。添加剤の一部として、製剤 a では [REDACTED] が、製剤 b 及び製剤 c ではミリスチン酸イソプロピルが使用された。製剤 b から製剤 c への変更については [REDACTED] であった。製剤 c のうち 5%製剤が申請製剤と同一である。

臨床試験における本薬未変化体の血漿中及び尿中濃度は LC/MS/MS 法を用いて測定された。血漿中及び尿中未変化体濃度の定量下限値はいずれも 0.05 ng/mL であった。

6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.1.1 タンパク結合（CTD 4.2.2.3-2）

ヒトの血漿を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体（20～2,000 ng/mL）のタンパク結合を検討した。タンパク結合率の平均値は 34.8～37.8%であり、検討した濃度範囲でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。

6.1.1.2 血球移行性（CTD 4.2.2.3-3）

ヒトの血液を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体（20～2,000 ng/mL）の血球移行性を検討した。血球移行率の平均値は 3.0～5.3%であり、血液中には血球にはほとんど移行しないと考えられた。

6.1.1.3 *In vitro* における代謝物の検討（CTD 4.2.2.4-6、4.2.2.4-7、4.2.2.4-8）

ヒト凍結肝細胞及びヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の [^{14}C] 標識体の代謝を検討した。代謝物として、他の動物種の凍結肝細胞及び肝ミクロソームにおける代謝物と同じものが認められ（4.3.1 参照）、ヒト特有の代謝物は認められなかった。M1 はヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームで、M3 はヒト肝ミクロソームで、代謝物割合が 10%を上回った。2 時間反応後の試料中全放射能に対する未変化体の割合はヒト肝細胞及びヒト肝ミクロソームで 51.9%及び 46.6%であった。

ヒト肝 S9 及びヒト皮膚 S9 を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体の代謝を検討した。代謝物として、ラットにおける検討と同じ代謝物が認められ (4.3.1 参照)、ヒト特有の代謝物は認められなかった。肝 S9 及び皮膚 S9 のいずれにおいても代謝物割合が 10%を上回ったのは M1 のみであった。2 時間反応後の試料中全放射能に対する未変化体の割合はヒト肝 S9 及びヒト皮膚 S9 で 71.4%及び 80.7%であった。

ヒト肝 S9、ヒト皮膚 S9 及びヒト血漿に本薬の [^{14}C] 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) を 2 時間反応させたところ、コントロール群 (加熱処理した酵素源) と比較していずれの試料においても本薬の加水分解代謝物 (M1 及び M2) の割合は同程度であったことから、本薬の加水分解反応による代謝は非酵素的に進行すると考えられた。

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5) に本薬の [^{14}C] 標識体 12.5 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、CYP2D6 及び CYP3A4 により M3、M4、M5 及び M6 が生成した。

6.1.1.4 本薬のヒト肝薬物酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6-3)

ヒト凍結肝細胞と本薬をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4) に対する本薬の誘導作用が検討された。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の最大誘導倍率 (本薬 100 $\mu\text{mol/L}$ の誘導倍率) は 1.47、1.75 及び 1.57 倍であった。

申請者は、本薬が各 CYP 分子種の mRNA 発現量に明らかな影響はみられなかったことから、本薬は臨床使用時に各 CYP 分子種に対する誘導作用を示す可能性は低いと説明している。

6.1.1.5 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.6-1)

ヒト肝ミクロソームと本薬をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種⁸⁾ (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) の酵素活性に対する本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。

本薬は CYP2D6 に対し阻害作用を示し、CYP2D6 の典型基質であるブフラロールに対する IC_{50} 値は 44.4 $\mu\text{mol/L}$ (競合阻害) であった。また、本薬は CYP3A に対し阻害作用を示し、CYP3A の典型基質であるミダゾラムの代謝に対する IC_{50} 値は 77.8 $\mu\text{mol/L}$ (競合阻害) 及び 24.9 $\mu\text{mol/L}$ (時間依存的阻害) であり、テストステロンの代謝に対する IC_{50} 値は 50.7 $\mu\text{mol/L}$ (時間依存的阻害) であった。

申請者は、CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害作用を検討する臨床薬物相互作用試験が必要とされる血漿中本薬濃度のカットオフ C_{max} 値⁹⁾ (CYP2D6 に対する可逆的阻害では 235 ng/mL、CYP3A に対する可逆的及び時間依存的阻害ではそれぞれ 90.6 ng/mL (テストステロン) 及び 117 ng/mL (ミダゾラム)) に対し、本薬の推奨用量である 5%製剤を経皮塗布した際の C_{max} の最大値 7.42 ng/mL が十分に低いことから、CYP2D6 及び CYP3A による代謝が阻害される可能性は低いと説明している。

6.1.1.6 トランスポーター基質性及び阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6-4)

P-gp 又は BCRP を発現した LLC-PK1 細胞に本薬の [^{14}C] 標識体 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したところ、本薬は P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示された。

⁸⁾ 以下が基質として評価された。CYP1A2 : フェナセチン、2B6 : ププロピオン、2C8 : アモジアキン、2C9 : ジクロフェナク、2C19 : (S)-メフェニトイン、2D6 : ブフラロール、3A : ミダゾラム及びテストステロン

⁹⁾ 「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」(平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号) に基づき、CYP2D6 に対する可逆的阻害では Basic model、CYP3A に対する可逆的及び時間依存的阻害では Mechanistic static model により推定された。

OAT1 又は OAT3 発現 S₂ 細胞に本薬の [¹⁴C] 標識体 1 及び 10 µmol/L を添加したところ、本薬は OAT1 及び OAT3 の基質ではないことが示された。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞に本薬の [¹⁴C] 標識体 1 及び 10 µmol/L を添加したところ、本薬は OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質になると考えられた。

BSEP 発現細胞ベシクルに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 及び 10 µmol/L を添加したところ、本薬は BSEP の基質ではないことが示された。

P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP の輸送を指標として各トランスポーターに対する本薬の阻害作用¹⁰⁾ を検討した結果、OCT1、OCT2 及び MATE1 に対し阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 2.56 µmol/L、4.36 µmol/L 及び 26.4 µmol/L であった。

申請者は、本薬の推奨濃度である 5%製剤を経皮塗布した際の C_{max} の最大値 7.42 ng/mL に非結合型分率 0.652 を掛け合わせてモル換算した値 (12.4 nmol/L) が、IC₅₀ 値よりも十分に低いことから、本薬が臨床使用時に各トランスポーターに対する阻害作用を示す可能性は低いと説明している。

6.1.1.7 第 I 相試験(製剤間の薬物動態パラメータの比較)(CTD 5.3.3.2-2:試験番号 BBI-4000-05 <20 年 月~20 年 月>)

日本人原発性腋窩多汗症患者（目標症例数 24 例：各群 12 例）を対象に、製剤 b と製剤 c の血漿中濃度を比較する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を 15%含有する製剤 b 又は製剤 c を 1 日 1 回就寝前に、両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ 14 日間塗布することとされた。

治験薬が投与された 24 例全例が安全性解析対象集団とされ、被験者都合で来院しなかった 1 例を除く 23 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。

表 19 日本人腋窩多汗症患者に本薬を反復経皮投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	検出例数／ 測定例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
製剤 b	4/11	0.339±0.293	4.00±5.35	3.53±3.21	21.22 ^{b)}
製剤 c	8/12	2.02±2.14	4.25±4.89	26.0±30.5	20.76±12.36 ^{c)}

血漿中に本薬が検出された患者における薬物動態パラメータの平均値±標準偏差

a) 算出可能であった例数に基づく

b) 2 例、c) 5 例

安全性について、有害事象は製剤 b 群 8.3% (1/12 例：頭痛 1 例) 及び製剤 c 群 16.7% (2/12 例：散瞳、霧視及び適用部位発疹各 1 例〈重複あり〉) に認められた。製剤 c 群で認められた全ての有害事象が副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

申請者は、薬物動態の結果から製剤 c の方が製剤 b よりも本薬が経皮吸収されやすい可能性が示唆されたものの、製剤 b と製剤 c とで有害事象の発現割合に大きな違いはなく、いずれの製剤も安全性は許容可能であると説明している。

¹⁰⁾ 以下が基質として評価された。

P-gp：[³H]ジゴキシン、BCRP：[³H]ブラゾシン、OAT1：[³H]p-アミノ馬尿酸、OAT3：[³H]エストロン-3-硫酸、OATP1B1、OATP1B3：[³H]エストラジオール-17β-D-グルクロニド、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K：[¹⁴C]メトホルミン、BSEP：[³H]タウロコール酸

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 第Ⅰ相皮膚安全性試験（CTD 5.3.3.1-1：試験番号 BBI-4000-01 <20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 28 例）を対象に、本薬の皮膚刺激性を検討する目的で、無作為化二重盲検同時個体内比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ（基剤）、本薬 5%、10%、15%、0.5%ラウリル硫酸ナトリウム液（陽性対照）又は脱イオン水（陰性対照）0.05 mL を、閉鎖パッチを用いて背部に塗布することとされた。パッチの貼布時間は 48 時間とされた。本試験では製剤 a が使用された。

治験薬が投与された 28 例全例が安全性解析対象集団とされた。

貼布後 48 時間時点の皮膚刺激性について、本薬 5%群 7.1%（2/28 例）、10%群 3.6%（1/28 例）及び陽性対照群 53.6%（15/28 例）に紅斑が認められた。本薬群の紅斑について、5%群は貼布後 10 日で、10%群は貼布後 72 時間後には回復した¹¹⁾。プラセボ群、本薬 15%群、陰性対照群では皮膚刺激性は認められなかった。

6.2.2 第Ⅰ相反復投与試験（CTD 5.3.3.2-1 及び 4.2.2.4-3¹²⁾：試験番号 BBI-4000-03 <20 年 月～20 年 月>）

日本人原発性腋窩多汗症患者（目標症例数 24 例：各群 6 例）を対象に、本薬の反復経皮投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、基剤対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ（基剤）、本薬 5%、10%又は 15%を 1 日 1 回就寝前に、両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ 28 日間塗布することとされた。本試験では製剤 b が使用された。

治験薬が投与された 24 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量の増加に応じて高くなる傾向が認められた。また、尿中排泄率¹³⁾ について、全ての投与群、投与測定日で 0.5%以下であった。

表 20 日本人腋窩多汗症患者に本薬を反復経皮投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬投与群		検出例数／ 測定例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)
5%群	ベースライン	3/6	0.997±1.013	1.33±0.58	4.33±6.05	7.43 ^{b)}
	15 日目	6/6	2.09±2.83	2.50±2.74	19.7±32.3	17.65±9.23 ^{c)}
	29 日目	5/5	0.451±0.407	1.00±0.71	5.58±6.43	16.88±14.19
10%群	ベースライン	3/6	2.77±2.97	1.00±0.00	7.62±6.47	13.16±6.37
	15 日目	4/6	3.06±4.45	4.25±5.19	24.9±34.7	7.94 ^{d)}
	29 日目	5/6	4.23±8.28	1.20±0.45	25.1±47.1	9.51±4.12 ^{e)}
15%群	ベースライン	5/6	4.79±6.44	1.00±0.00	27.9±35.7	11.42±4.47 ^{e)}
	15 日目	6/6	6.80±5.71	1.67±1.21	51.6±56.9	12.52±4.27
	29 日目	6/6	11.0±10.3	3.33±4.27	61.0±60.7	10.76±4.19 ^{f)}

血漿中に本薬が検出された患者における薬物動態パラメータの平均値±標準偏差

a) 算出可能であった例数に基づく（注釈がない限り検出例数と同じ）

b) 1 例、c) 4 例、d) 2 例、e) 3 例、f) 5 例

本薬 15%を投与した 6 例の被験者の血漿及び尿中における本薬の未変化体及び代謝物の割合が検討され、総濃度に対する未変化体の割合は血漿中及び尿中でそれぞれ 38.23%及び 27.80%であり、代謝物 M1 の割合はそれぞれ 20.01%及び 31.79%であった。その他の代謝物の割合はいずれも 10%未満であると推定された。

¹¹⁾ 貼布部位の皮膚所見の観察は、貼布 48 時間後、72 時間後及び 10 日後に実施された。

¹²⁾ 6 例の被験者の血漿及び尿中における本薬の未変化体及び代謝物の割合を検討した試験。

¹³⁾ 本薬が全て体内に吸収されたと仮定し算出。

安全性について、有害事象はプラセボ群 0% (0/6 例)、本薬 5%群 16.7% (1/6 例：霧視及び口渇各 1 例〈重複あり〉)、10%群 16.7% (1/6 例：頻脈及び適用部位そう痒感各 1 例〈重複あり〉) 及び 15%群 50.0% (3/6 例：適用部位紅斑 3 例、口渇、血中 CPK 増加及び皮膚囊腫各 1 例〈重複あり〉) に認められた。本薬 5%群の霧視及び口渇、本薬 10%群の頻脈及び適用部位そう痒感並びに本薬 15%群の適用部位紅斑 3 例及び口渇が副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象として、本薬 5%群で霧視が認められ、副作用とされたが、転帰は回復であった。

6.2.3 第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.3.2-3：試験番号 BBI-4000-08 <2019 年 1 月～2019 年 4 月>)

日本人原発性腋窩多汗症患者 (目標症例数 25 例) を対象に、本薬の反復経皮投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は本薬 5%を 1 日 1 回午前中に、両腋窩にポンプ押し分ずつ最短 6 週間、最長 12 週間¹⁴⁾ 塗布することとされた。本試験では製剤 c が使用された。

治験薬が投与された 25 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。投与 2 週目以降、AUC_{0-24h} の継続的な増加が認められなかったことから、申請者は本薬の蓄積性は認められないものと判断し、投与 6 週目で治験を中止した。

表 21 日本人腋窩多汗症患者に本薬を反復経皮投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬投与群		検出例数／ 測定例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
5%群	ベースライン	7/25	0.194±0.108	4.43±8.64	0.907±0.512
	2 週目	12/25	0.361±0.289	3.58±2.15	4.59±4.30
	4 週目	11/25	0.317±0.387	2.73±1.79	3.61±5.42
	6 週目	11/25	0.222±0.189	2.55±1.97	1.97±2.37

血漿中に本薬が検出された患者における薬物動態パラメータの平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 20.0% (5/25 例：適用部位そう痒感 2 例、上咽頭炎、頭痛、傾眠、アレルギー性鼻炎、背部痛、靱帯捻挫各 1 例〈重複あり〉) に認められ、適応部位そう痒感 2 例及び傾眠は副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.4 第 I 相試験 (CYP2D6 阻害作用を有する薬剤、OCT2/MATE1/MATE2-K 阻害作用を有する薬剤及び CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-1：試験番号 BBI-4000-CL-104 <2019 年 1 月～2019 年 12 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 48 例、パート 1：24 例、パート 2：各群 12 例) を対象に、パロキシセチン塩酸塩 (CYP2D6 阻害作用を有する薬剤)、シメチジン (OCT2/MATE1/MATE2-K 阻害作用を有する薬剤) 及びイトラコナゾール (CYP3A4 阻害作用を有する薬剤) が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、パート 1 では 1 日目に本薬 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ単回塗布した後、1 日目から 12 日目までパロキシセチン塩酸塩 20 mg を 1 日 1 回空腹時に反復経口投与し、11 日目に本薬 15%を両腋窩に 0.67 mL ずつ単回塗布することとされた。パート 2 では以下の処置①～③を、①、②、③の順又は②、①、③の順に行うこととされた。

処置①：1 日目に本薬 15%を両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ単回塗布する。

¹⁴⁾ 本薬反復投与時に定常状態に到達したと想定される投与 2 週目以降で、AUC_{0-24h} の平均値の最低 3 点に継続的な増加が認められない等の理由から、本薬の体内への蓄積性が認められないと判断した時点で本薬の反復投与を中止することとされた。

処置②：1日目から5日目までシメチジン 400 mg を1日2回空腹時に反復経口投与し、4日目に本薬 15%を両腋窩にポンプ1押し分ずつ単回塗布する。

処置③：1日目から7日目までイトラコナゾール 200 mg を1日1回食後に経口投与し、6日目に本薬 15%を両腋窩にポンプ1押し分ずつ単回塗布する。

パート1、パート2共に、製剤bが使用された。

治験薬が投与された48例（各パート24例）のうち、パート1では20例、パート2では17例が薬物動態解析対象集団とされた。

パロキセチン塩酸塩、シメチジン又はイトラコナゾール併用時の非併用時に対する本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値比（併用投与時／非併用投与時）は表22のとおりであった。申請者は、当該試験結果は「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」（平成30年7月23日付け 薬生薬審発0723第4号）における相互作用はないとする判断基準には該当しなかったものの、いずれの検討においても血漿中本薬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ことから、本試験結果から薬物相互作用が臨床上の安全性に及ぼす影響を判断することは困難であると説明している。

表22 パロキセチン塩酸塩、シメチジン又はイトラコナゾール投与による
本薬の血漿中薬物動態パラメータに及ぼす影響

	併用薬 (経口投与)	例数		本薬の薬物動態パラメータの 幾何平均値比 [90%信頼区間] 併用／非併用	
		C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤	パロキセチン塩酸塩 20 mg	17 ^{a)}	6	2.12 [1.09, 4.09]	2.36 [1.08, 5.17]
OCT2/MATE1/MATE2-K 阻害作用 を有する薬剤	シメチジン 400 mg	9	9 ^{b)}	0.41 [0.09, 1.96]	0.63 [0.22, 1.80] ^{c)}
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤	イトラコナゾール 200 mg	9 ^{d)}	5	0.09 [0.05, 0.16]	0.17 [0.46, 0.63]

- a) 併用時は11例
b) 併用時は6例
c) AUC_{0-t}
d) 併用時は10例

6.2.5 第I相試験（QT/QTc 評価試験）（CTD 5.3.4.1-1：試験番号 BBI-4000-CL-106 <20 年 月～20 年 月>）

18歳以上55歳以下の外国人健康成人（目標症例数60例）を対象に、本薬単回経皮投与時のQT/QTc間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検4群4期クロスオーバー試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、本薬密封投与期（本薬6倍量相当）では規定された塗布部位全てに本薬15%を単回塗布した後、塗布部位を密封包帯で覆うこと、プラセボ密封投与期ではプラセボを塗布部位全てに単回塗布した後、塗布部位を密封包帯で覆うこと、本薬投与期では本薬15%を両腋窩に各1回、プラセボを他の部位に単回塗布し、塗布部位は覆わないこと、モキシフロキサシン投与期ではモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与することとされた。プラセボ及び本薬の塗布部位は各腋窩、各上腕外側、各大腿内側及び腹部とされ、塗布量は各腋窩及び各上腕外側では1回分、各大腿内側では2回分、腹部では4回分とされた。各期の休薬期間は7日以上とされた。本試験では製剤bが使用された。

治験薬が投与された60例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は本薬密封投与期 71.7%（43/60例）、プラセボ密封投与期 90.0%（54/60例）、本薬投与期 28.8%（17/59例）及びモキシフロキサシン投与期 20.7%（12/58例）に認められた。副作用は本薬密封投与期 66.7%（40/60例）、プラセボ密封投与期 86.7%（52/60例）、本薬投与期 23.7%

(14/59 例) 及びモキシフロキサシン投与期 8.6% (5/58 例) に認められた。いずれかの投与期で 3 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 23 及び表 24 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ密封投与期で 1 例 (心電図 QT 延長) が認められ、副作用とされた。

表 23 いずれかの投与期で 3 例以上に認められた有害事象

	本薬密封投与期 (60 例)	プラセボ密封投与期 (60 例)	本薬投与期 (59 例)	モキシフロキサシン投与期 (58 例)
全体	71.7 (43)	90.0 (54)	28.8 (17)	20.7 (12)
適用部位紅斑	46.7 (28)	68.3 (41)	5.1 (3)	0 (0)
適用部位疼痛	30.0 (18)	36.7 (22)	3.4 (2)	0 (0)
適用部位そう痒感	30.0 (18)	28.3 (17)	1.7 (1)	0 (0)
適用部位皮膚剥脱	13.3 (8)	3.3 (2)	11.9 (7)	0 (0)
頭痛	5.0 (3)	5.0 (3)	3.4 (2)	3.4 (2)

MedDRA/J ver.21.1

発現割合% (発現例数)

表 24 いずれかの投与期で 3 例以上に認められた副作用

	本薬密封投与期 (60 例)	プラセボ密封投与期 (60 例)	本薬投与期 (59 例)	モキシフロキサシン投与期 (58 例)
全体	66.7 (40)	86.7 (52)	23.7 (14)	8.6 (5)
適用部位紅斑	46.7 (28)	68.3 (41)	5.1 (3)	0 (0)
適用部位疼痛	30.0 (18)	36.7 (22)	3.4 (2)	0 (0)
適用部位そう痒感	30.0 (18)	28.3 (17)	1.7 (1)	0 (0)
適用部位皮膚剥脱	13.3 (8)	3.3 (2)	11.9 (7)	0 (0)
頭痛	1.7 (1)	5.0 (3)	1.7 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver.21.1

発現割合% (発現例数)

QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ密封投与期との差 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の最大値 (90%両側信頼区間の上限値) は、本薬密封投与期で 0.8 (2.27) ms、本薬投与期で 3.3 (4.71) ms であった。なお、モキシフロキサシン投与期では、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ は事前に選択した 3 時点 (投与 1、2 及び 3 時間後) 全てで 90%信頼区間の下限値が 5 ms を上回ったことから、分析感度を有すると判断された。

本薬の薬物動態について、本薬が 1 回以上検出された被験者における本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは本薬密封投与期で $C_{\max}$: 4.24±4.388 ng/mL 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$: 40.60±31.643 ng・h/mL、本薬投与期で $C_{\max}$: 1.77±4.074 ng/mL 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$: 26.79±39.607 ng・h/mL であった (いずれも平均値±標準偏差)。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の経皮投与時の薬物動態について

申請者は、本薬を日本人原発性腋窩多汗症患者に経皮投与した際の薬物動態について、以下のように説明している。

第 I 相試験 (BBI-4000-03 試験) において、本薬 (製剤 b) を 1 日 1 回 28 日間反復経皮投与した際のベースラインにおける本薬の $C_{\max}$ の平均値は 5%群、10%群及び 15%群の順に、それぞれ 0.997、2.77 及び 4.79 ng/mL、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の平均値は同様の順に、それぞれ 4.33、7.62 及び 27.9 ng・h/mL であり、濃度が高い群ほど $C_{\max}$ は高く、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は大きかった。投与 15 日目及び投与 29 日目においても濃度が高い群ほど $C_{\max}$ は高く、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は大きい傾向は同様であった。

第 I 相試験 (BBI-4000-05 試験) において、本薬 15%を 1 日 1 回 14 日間反復経皮投与した際の、製剤 b と製剤 c の血漿中本薬パラメータを比較したところ、製剤 c では製剤 b よりもパラメータの値は大きく、 $C_{\max}$ の平均値は 2.02 ng/mL、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の平均値は 26.0 ng・h/mL であった。

第 I 相試験 (BBI-4000-08 試験) において、本薬 5% (製剤 c) を 1 日 1 回反復経皮投与した際の投与 2

週目の血漿中の本薬の C_{max} の平均値±標準偏差は 0.361 ± 0.289 ng/mL、 AUC_{0-24h} の平均値±標準偏差は、 4.59 ± 4.30 ng·h/mL であり、全身曝露はわずかであった。当該試験では、定常状態に達したと考えられる投与 2 週目以降投与 6 週目までに AUC_{0-24h} の継続的な増加が認められなかったことから、6 週目に治験薬の投与が中止され、本薬に蓄積性はないものと判断した。

以上より、本薬経皮投与時は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本薬 5%（製剤 c）を 1 日 1 回腋窩に塗布したときの本薬の全身曝露は限定的であると考ええる。ただし、本薬の使用にあたり抗コリン作用に関連する有害事象の発現が想定されることから、抗コリン作用に関連する症状・徴候の有無について、製造販売後調査等で引き続き情報収集する予定である（7.R.7 参照）。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 本薬の薬物動態に対する年齢の影響について

申請者は、国内臨床薬理試験の対象となった 20 歳以上の患者よりも低年齢の患者に本薬を投与した場合の薬物動態について、以下のように説明している。

9 歳以上 17 歳未満の原発性腋窩多汗症患者を対象とした海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-105 試験）が実施され、本薬 15%（製剤 b）を 1 日 1 回 7 日間両腋窩に塗布した場合の本薬の薬物動態が評価された。血漿中から本薬が検出された患者について、 C_{max} の平均値±標準偏差は 2.96 ± 4.32 ng/mL、 AUC_{0-t} の平均値±標準偏差は 33.2 ± 47.5 ng·h/mL であり、局所投与による全身吸収はわずかで、蓄積性は認められなかった。当該試験は被験者間変動の大きさ、治験薬使用量及び被験者背景のばらつきが大きかったものの、本薬 15%（製剤 b）を成人の原発性腋窩多汗症患者に投与した第 I 相試験（BBI-4000-03 試験）で、血漿中から本薬が検出された患者のベースラインにおける結果（ C_{max} の平均値±標準偏差は 4.79 ± 6.44 ng/mL、 AUC_{0-24h} の平均値±標準偏差は 27.9 ± 35.7 ng·h/mL）を踏まえると、本薬の小児における全身曝露は成人と同程度であると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 CYP2D6、CYP3A4 及び OCT2/MATE1/MATE2-K を介した薬物相互作用について

申請者は、CYP2D6、CYP3A4、OCT2/MATE1/MATE2-K を介した薬物相互作用について、以下のよう

に説明をした。

ヒト CYP 分子種発現系を用いた *in vitro* 試験において、本薬は CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝されることが示された（6.1.1.3 参照）。また、本薬は OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であることが示された（6.1.1.6 参照）。これらの分子種に対し阻害作用を有する薬剤と本薬との薬物相互作用を検討した海外第 I 相試験（BBI-4000-CL-104 試験）において、血漿中本薬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ことから、これらの薬剤と本薬との薬物相互作用が臨床上の安全性に及ぼす影響を判断することは困難であると考え（6.2.4 参照）。

本薬のヒトの消失クリアランス（CL）の合計に対する各消失 CL の寄与率を推定したところ、CYP2D6 による代謝 CL、CYP3A4 による代謝 CL、腎 CL 及びみかけの加水分解 CL の寄与率は 22.4%、35.6%、20.7%及び 21.4%であった。また、腎 CL のうち、腎の能動分泌が関与する腎分泌 CL の寄与率は 9.8%であった。CYP2D6 又は CYP3A4 に対し阻害作用を有する薬剤により CYP2D6 又は CYP3A4 が完全に機能

しないと想定した場合、各代謝 CL の寄与率から本薬の血漿中濃度は約 1.3 倍又は約 1.6 倍上昇すると推定される。また、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対し阻害作用を有する薬剤により OCT2、MATE1 及び MATE2-K が完全に機能しないと想定した場合、腎分泌 CL の寄与率から本薬の血漿中濃度は約 1.1 倍上昇すると推定される。以上より、CYP3A4、CYP2D6、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対し阻害作用を有する薬剤と併用した場合に、臨床上的安全性に影響が生じる程の血漿中濃度上昇は認められないと想定されることから、本薬とこれら薬剤との併用に係る注意喚起は不要と考える。

機構は、反復投与毒性試験の結果から、本薬はヒトに臨床用量を投与した際と比較して十分な安全域が存在すること（5.2 参照）、国内臨床試験において、臨床用量を超えて本薬を投与した際においても安全性上の問題となる有害事象が認められていないこと（6.2.2 及び 7.1 参照）も踏まえると、申請者の説明に特段の問題はないと考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 3 試験（表 25）が提出された。

表 25 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群：例数
II	BBI-4000-04 (用量設定試験)	原発性腋窩多汗症患者 (18 歳以上)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	6 週間	プラセボ（基剤）群：52 例 本薬 5%群：52 例 本薬 10%群：51 例 本薬 15%群：52 例
III	BBI-4000-06 (検証的試験)	原発性腋窩多汗症患者 (12 歳以上)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	6 週間	プラセボ（基剤）群：140 例 本薬 5%群：141 例
III	BBI-4000-07 (長期投与試験)	原発性腋窩多汗症患者 (12 歳以上)	非盲検 非対照	52 週間	本薬 5%群：185 例

提出された臨床試験の有効性評価に用いられた Hyperhidrosis disease severity scale（HDSS）は表 26 のとおりである。

表 26 HDSS

原発性局所多汗症の重症度を、自覚症状により以下の 4 段階で評価 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
--

参考：原発性局所多汗症診療ガイドライン（日皮会誌 2015; 125: 1384）

7.1 第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 BBI-4000-04 <20 年 月～20 年 月>）

18 歳以上の原発性腋窩多汗症患者（表 27）（目標症例数 200 例：各群 50 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 13 施設で実施された。

表 27 主な選択基準

以下の 3 項目を全て満たす患者 ① ベースライン^{a)}の 3 時点いずれも HDSS が 3 又は 4 ② ベースライン^{a)}の 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 ③ 同意取得時に自覚症状が 6 ヶ月以上持続している

a) ベースラインは 3 時点（ベースライン 1、2 及び 3）で構成され、ベースライン 3 は初回投与日、ベースライン 1 及び 2 はベースライン 3 の 1～8 日前で異なる 2 回の来院日とされた。

用法・用量は、プラセボ、本薬 5%、10%、又は 15%を 1 日 1 回（就寝前）、両腋窩に適量を 6 週間塗

布することとされた。本試験では製剤 c が使用された (6.1 参照)。

無作為に割り付けられた 207 例 (プラセボ群 52 例、5%群 52 例、10%群 51 例及び 15%群 52 例) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 2 例 (本薬 5%群及び本薬 15%群各 1 例) であり、中止理由の内訳は、いずれも「来院不可能」であった。

有効性について、主要評価項目である「治療終了時 (投与 6 週) の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者割合¹⁵⁾」は表 28 のとおりであり、いずれの本薬群もプラセボ群に対して統計学的有意差は認められなかった (Score 検定、有意水準両側 5%、閉検定手順による検定の多重性の調整)。

表 28 主な有効性の結果：治療終了時 (投与 6 週) (FAS)

	プラセボ群 (52 例)	本薬 5%群 (52 例)	本薬 10%群 (51 例)	本薬 15%群 (52 例)
ベースラインの両腋窩合計発汗重量 (mg) (平均値±標準偏差)	234.3±150.02	219.5±122.68	210.3±134.98	223.0±130.95
治療終了時の両腋窩合計発汗重量 (mg) (平均値±標準偏差)	115.8±114.34	77.9±83.07	80.7±113.77	76.2±98.77
治療終了時の両腋窩合計発汗重量の ベースラインからの変化量 (mg) (平均値±標準偏差)	-118.5±118.45	-141.6±105.36	-129.6±95.45	-146.8±88.70
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 以下の患者割合 (%) (例数)	61.5 (32)	76.9 (40)	76.5 (39)	73.1 (38)
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 以下の患者割合の群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間]		15.4 [-2.34, 31.87]	14.9 [-2.93, 31.52]	11.5 [-6.39, 28.49]
p 値 ^{a)}		— ^{b)}	— ^{b)}	0.104 ^{b)}

a) Score 検定、有意水準両側 5%

b) 閉検定手順により、本薬 15%群のみの検定を実施

安全性について、有害事象はプラセボ群 28.8% (15/52 例)、本薬 5%群 36.5% (19/52 例)、10%群 43.1% (22/51 例) 及び 15%群 38.5% (20/52 例) に認められた。副作用はプラセボ群 1.9% (1/52 例)、本薬 5%群 19.2% (10/52 例)、10%群 19.6% (10/51 例)、15%群 19.2% (10/52 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 29 及び表 30 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (52 例)	本薬 5%群 (52 例)	本薬 10%群 (51 例)	本薬 15%群 (52 例)
全有害事象	28.8 (15)	36.5 (19)	43.1 (22)	38.5 (20)
上咽頭炎	7.7 (4)	7.7 (4)	9.8 (5)	7.7 (4)
口渇	0 (0)	1.9 (1)	3.9 (2)	5.8 (3)
適用部位紅斑	0 (0)	5.8 (3)	2.0 (1)	5.8 (3)
適用部位そう痒感	1.9 (1)	1.9 (1)	2.0 (1)	3.8 (2)
適用部位毛包炎	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)	3.8 (2)
適用部位皮膚炎	0 (0)	5.8 (3)	17.6 (9)	3.8 (2)
接触皮膚炎	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	3.8 (2)
湿疹	1.9 (1)	1.9 (1)	3.9 (2)	1.9 (1)
適用部位刺激感	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)	1.9 (1)
節足動物刺傷	3.8 (2)	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)
霧視	0 (0)	0 (0)	3.9 (2)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	3.9 (2)	0 (0)
血中 CPK 増加	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)	0 (0)
尿中血陽性	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)	0 (0)
口内炎	3.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.1 発現割合 (%) (例数)

¹⁵⁾ ベースラインの値：ベースラインの 3 時点で測定された中央値。

治療終了時 (投与 6 週) の値：投与 6 週目の異なる日程で 3 回測定された。

表 30 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

	プラセボ群 (52 例)	本薬 5%群 (52 例)	本薬 10%群 (51 例)	本薬 15%群 (52 例)
全副作用	1.9 (1)	19.2 (10)	19.6 (10)	19.2 (10)
口渇	0 (0)	0 (0)	3.9 (2)	5.8 (3)
適用部位紅斑	0 (0)	5.8 (3)	0 (0)	5.8 (3)
適用部位皮膚炎	0 (0)	5.8 (3)	13.7 (7)	3.8 (2)
適用部位そう痒感	1.9 (1)	1.9 (1)	0 (0)	3.8 (2)
適用部位刺激感	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)	1.9 (1)
霧視	0 (0)	0 (0)	3.9 (2)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	3.9 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.1 発現割合 (%) (例数)

死亡例はなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1.9% (1/52 例：急性肝炎) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象はなかった。

7.2 第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2：試験番号 BBI-4000-06 <2018 年 5 月～2019 年 1 月>)

12 歳以上の原発性腋窩多汗症患者 (表 27) (目標症例数 270 例：各群 135 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 22 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 5% を 1 日 1 回 (就寝前)、両腋窩に適量を 6 週間塗布することとされた。本試験では製剤 c が使用された (6.1 参照)。

無作為に割り付けられた 281 例 (プラセボ群 140 例、本薬群 141 例) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 2 例 (プラセボ群 1 例、本薬群 1 例) であり、中止理由の内訳は、「妊娠」1 例 (プラセボ群) 及び「有害事象」1 例 (本薬群) であった。

有効性について、主要評価項目である「治療終了時 (投与 6 週) の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時 (投与 6 週) の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合¹⁶⁾」は表 31 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群で統計学的な有意差が認められた (p=0.003、カイ二乗検定、有意水準両側 5%)。

表 31 主な有効性の結果：治療終了時 (投与 6 週) (FAS)

	プラセボ群 (140 例)	本薬群 (141 例)
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 以下の患者の割合 (%) (例数)	36.4 (51)	53.9 (76)
群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間]	17.5 [6.02, 28.93]	
p 値 ^{a)}	0.003	
ベースラインの両腋窩合計発汗重量 (mg) (平均値±標準偏差)	226.3±128.88	228.0±167.10
治療終了時の両腋窩合計発汗重量 (mg) (平均値±標準偏差)	99.0±123.51	70.6±105.28
治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量 (mg) (平均値±標準偏差)	-127.6±121.05	-157.6±149.32
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 以下の患者割合 (%) (例数)	66.4 (93)	77.3 (109)
治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の患者割合 (%) (例数)	47.9 (67)	60.3 (85)

a) カイ二乗検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 30.7% (43/140 例)、本薬群 44.0% (62/141 例) に、副作用は

¹⁶⁾ ベースラインの値：ベースラインの 3 時点で測定された中央値。
治療終了時 (投与 6 週) の値：投与 6 週目の異なる日程で 3 回測定された。

プラセボ群 5.0% (7/140 例)、本薬群 16.3% (23/141 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 32 及び表 33 のとおりであった。

表 32 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (140 例)	本薬群 (141 例)
全有害事象	30.7 (43)	44.0 (62)
上咽頭炎	5.7 (8)	14.2 (20)
適用部位皮膚炎	2.1 (3)	8.5 (12)
適用部位紅斑	0.7 (1)	5.7 (8)
湿疹	3.6 (5)	4.3 (6)
汗疹	0.7 (1)	3.5 (5)
適用部位湿疹	0.7 (1)	2.1 (3)
適用部位そう痒感	0 (0)	2.1 (3)
足部白癬	0 (0)	2.1 (3)
ざ瘡	2.9 (4)	1.4 (2)
発熱	0.7 (1)	1.4 (2)
口渴	0 (0)	1.4 (2)
結膜炎	0 (0)	1.4 (2)
毛包炎	0 (0)	1.4 (2)
帯状疱疹	1.4 (2)	0 (0)
皮膚炎	1.4 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.21.1 発現割合% (例数)

表 33 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

	プラセボ群 (140 例)	本薬群 (141 例)
全副作用	5.0 (7)	16.3 (23)
適用部位皮膚炎	2.1 (3)	6.4 (9)
適用部位紅斑	0 (0)	5.7 (8)
適用部位そう痒感	0 (0)	2.1 (3)
適用部位湿疹	0.7 (1)	1.4 (2)
口渴	0 (0)	1.4 (2)

MedDRA/J ver.21.1 発現割合% (例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 1.4% (2/140 例：憩室炎、IgA 腎症、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本薬群 0.7% (1/141 例：適用部位紅斑) に認められ、副作用とされ、重症度は軽度であり、転帰は未回復であった。

7.3 長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 BBI-4000-07 <2018 年 6 月～2019 年 11 月>)

第 III 相試験を完了した患者 (表 34) (目標症例数 150 例) を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 22 施設で実施された。

表 34 主な選択基準及び除外基準

<主な選択基準> ・第 III 相試験で 6 週間の治療期間を完了した患者 ・第 III 相試験で治験薬の使用率が 80%以上の患者 <主な除外基準> ・中等度以上の肝障害又は腎障害を合併し、治験薬の長期間の投与が不可能であると医師が判断した場合
--

用法・用量は、本薬 5%を 1 日 1 回、両腋窩に適量を 52 週間塗布することとされた。本試験では製剤 c が使用された (6.1 参照)。

試験に組み入れられた 185 例 (第 III 相試験のプラセボ群から移行した「プラセボ/本薬群」94 例、第 III 相試験の本薬群から移行した「本薬/本薬群」91 例) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 24 例 (プラセボ/本薬群 8 例及び本薬/本薬群 16 例) であり、中止理由の内訳は、「来院不可能」13 例 (プラセボ/本薬群 5 例及び本薬

/本薬群 8 例)、「有害事象」7 例(プラセボ/本薬群 2 例及び本薬/本薬群 5 例)、「妊娠」3 例(プラセボ/本薬群 1 例及び本薬/本薬群 2 例)及び「同意撤回」1 例(本薬/本薬群)であった。

有効性について、「治療終了時(投与 52 週)の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時(投与 52 週)の両腋窩合計発汗重量のベースライン¹⁷⁾との比が 0.5 以下の患者の割合」は表 35 のとおりであった。

表 35 主な有効性の結果：治療終了時(投与 52 週) (FAS)

	プラセボ/本薬群 (94 例)	本薬/本薬群 (91 例)	全体 (185 例)
ベースラインの両腋窩合計発汗重量 ^{a)} (mg) (平均値±標準偏差)	220.4±166.08	176.9±148.20	199.0±158.62
治療終了時の両腋窩合計発汗重量 (mg) (平均値±標準偏差)	63.9±101.27	37.0±46.82	51.3±81.36
治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量 (mg) (平均値±標準偏差)	-157.7±178.08	-141.6±168.47	-150.1±173.29
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 以下の患者割合 (%) (例数)	66.0 (62)	67.0 (61)	66.5 (123)
治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の患者割合 (%) (例数)	76.6 (72)	71.4 (65)	74.1 (137)
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 以下の患者の割合 (%) (例数)	57.4 (54)	58.2 (53)	57.8 (107)

a) 第 III 相試験のベースライン値

安全性について、有害事象(全体)は 82.2% (152/185 例)に、副作用(全体)は 42.2% (78/185 例)に認められた。全体で 2%以上認められた有害事象及び副作用は表 36 及び表 37 のとおりであった。

表 36 全体で 2%以上に認められた有害事象

	プラセボ/本薬群 (94 例)	本薬/本薬群 (91 例)	全体 (185 例)
全有害事象	80.9 (76)	83.5 (76)	82.2 (152)
適用部位皮膚炎	25.5 (24)	33.0 (30)	29.2 (54)
上咽頭炎	31.9 (30)	23.1 (21)	27.6 (51)
ざ創	9.6 (9)	8.8 (8)	9.2 (17)
適用部位湿疹	6.4 (6)	9.9 (9)	8.1 (15)
湿疹	8.5 (8)	5.5 (5)	7.0 (13)
適用部位紅斑	6.4 (6)	6.6 (6)	6.5 (12)
接触性皮膚炎	3.2 (3)	6.6 (6)	4.9 (9)
インフルエンザ	4.3 (4)	5.5 (5)	4.9 (9)
蕁麻疹	5.3 (5)	3.3 (3)	4.3 (8)
汗疹	6.4 (6)	2.2 (2)	4.3 (8)
皮脂欠乏性湿疹	3.2 (3)	4.4 (4)	3.8 (7)
適用部位そう痒症	3.2 (3)	4.4 (4)	3.8 (7)
齦歯	3.2 (3)	3.3 (3)	3.2 (6)
皮膚乳頭腫	1.1 (1)	4.4 (4)	2.7 (5)
アレルギー性鼻炎	3.2 (3)	2.2 (2)	2.7 (5)
胃腸炎	4.3 (4)	1.1 (1)	2.7 (5)
頭痛	4.3 (4)	1.1 (1)	2.7 (5)
発熱	1.1 (1)	3.3 (3)	2.2 (4)
慢性蕁麻疹	2.1 (2)	2.2 (2)	2.2 (4)
そう痒症	3.2 (3)	1.1 (1)	2.2 (4)
脂漏性皮膚炎	3.2 (3)	1.1 (1)	2.2 (4)
下痢	4.3 (4)	0	2.2 (4)

MedDRA/J ver.21.1 発現割合% (例数)

¹⁷⁾ ベースライン値：第 III 相試験のベースライン 3 (初回投与日) で測定された値。

表 37 全体で 2%以上に認められた副作用

	プラセボ/本薬群 (94 例)	本薬/本薬群 (91 例)	全体 (185 例)
全副作用	39.4 (37)	45.1 (41)	42.2 (78)
適用部位皮膚炎	25.5 (24)	29.7 (27)	27.6 (51)
適用部位湿疹	6.4 (6)	7.7 (7)	7.0 (13)
適用部位紅斑	6.4 (6)	5.5 (5)	5.9 (11)
適用部位そう痒症	3.2 (3)	3.3 (3)	3.2 (6)

MedDRA/J ver.21.1 発現割合% (例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（全体）は 1.6%（3/185 例：プラセボ/本薬群 2 例〈前立腺嚢胞及び憩室炎各 1 例〉、本薬/本薬群 1 例〈斜視 1 例〉）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象（全体）は 3.8%（7/185 例：プラセボ/本薬群 2 例〈散瞳及び適用部位皮膚炎各 1 例〉、本薬/本薬群 5 例〈適用部位湿疹、湿疹、散瞳、霧視及び緑内障各 1 例〔重複あり〕〉）に認められ、緑内障と湿疹以外は副作用とされた。転帰は、追跡調査不能であった緑内障を除き、軽快又は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.3 の検討結果から、原発性腋窩多汗症に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 プラセボと比較した有効性について

申請者は、有効性評価項目の設定経緯と、プラセボと比較した本薬の有効性について、以下のように説明している。

本薬の開発では、有効性を評価する指標として HDSS と発汗重量の 2 つを用いた。HDSS は原発性局所多汗症の重症度を自覚症状により 4 段階に分類する指標（表 26）であり、HDSS の 3 及び 4（発汗が我慢できない状態）から、HDSS の 1 又は 2（発汗が我慢できる状態）となることは臨床的に意義がある（Dermatol Surg 2007; 33: 908-23）。発汗重量は客観的かつ定量的な指標であり、50%以上の減少を有効とすることで減少効果が明確になる（西日皮 2013; 75: 357-64、J Am Acad Dermatol 2019; 80: 128-38 等）。

用量設定試験において、主要評価項目として設定した「治療終了時（投与 6 週）の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者割合」では、いずれの本薬群もプラセボ群に対して統計学的な有意差は認められなかったが、追加解析として、「治療終了時に HDSS が 1 又は 2 であり、治験終了時の両腋窩発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下になった患者割合」を検討した。その結果、プラセボ群 42.3%（22/52 例）、本薬 5%群 63.5%（33/52 例）であり（表 44）、5%群でプラセボ群に対し高い傾向が認められた。また、発汗重量（平均値）は投与 2 週以降同程度で推移したものの（本薬 5%群の投与 2 週で 76.0 mg、4 週で 67.4 mg、6 週で 77.9 mg）、HDSS は投与 6 週後まで低下する傾向が認められた（HDSS が 1 又は 2 の被験者割合は本薬 5%群の投与 2 週で 42.3%、投与 4 週で 65.4%、投与 6 週で 82.4%）。以上を踏まえ、第 III 相試験の主要評価項目は、「治療終了時（投与 6 週）に HDSS が 1 又は 2 であり、治験終了時の両腋窩発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下になった患者割合」と設定することが妥当と考えた。

第 III 相試験における主要評価項目の結果は表 31 のとおりであり、本薬群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められた（ $p=0.003$ 、カイ二乗検定、有意水準両側 5%）。また、主な副次評価項目

である「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の患者割合」、「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 以下の患者割合」、「治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量」（表 31）のいずれについても、プラセボ群より本薬群で改善する傾向が認められた。主要評価項目に対する感度分析として、動的割付因子とした「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」を共変量としたロジスティック回帰分析の成績を確認したところ、調整後のプラセボ群に対する本薬群のオッズ比 [95%信頼区間] は、2.13 [1.31, 3.46] であり、主たる解析（表 31）と同様の傾向が認められた。

機構は、第 III 相試験の主要評価項目を「治験終了時（投与 6 週後）に HDSS が 1 又は 2 であり、治験終了時（投与 6 週後）の両腋窩発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下になった患者割合」と設定したことは妥当であると考えます。また、主要評価項目において、本薬群とプラセボ群に統計学的有意差が認められ（表 31）、主な副次評価項目の結果についても、主要評価項目の結果と同様の傾向が認められたことを確認した。

以上より、本薬の原発性腋窩多汗症患者に対する有効性は示されたと考える。

7.R.1.2 患者背景別の有効性について

第 III 相試験における主な患者背景別の主要評価項目の結果は表 38 のとおりであった。

表 38 患者背景別の「治験終了時（投与 6 週後）に HDSS が 1 又は 2 であり、治験終了時（投与 6 週後）の両腋窩発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下になった患者割合」（第 III 相試験、FAS）

		プラセボ群 (140 例)	本薬群 (141 例)
性	男性	39.0 (16/41)	55.8 (24/43)
	女性	35.4 (35/99)	53.1 (52/98)
年齢	12 歳以上 18 歳未満	20.0 (1/5)	57.1 (4/7)
	18 歳以上 60 歳未満	37.2 (48/129)	52.4 (66/126)
	60 歳以上	33.3 (2/6)	75.0 (6/8)
ベースラインの HDSS	3	40.4 (38/94)	60.0 (57/95)
	4	28.3 (13/46)	41.3 (19/46)
ベースラインの両腋窩合計発汗重量	100 mg 以上 400 mg 未満	39.2 (51/130)	54.7 (70/128)
	400 mg 以上	0 (0/10)	46.2 (6/13)
罹病期間	10 年未満	40.0 (18/45)	55.6 (20/36)
	10 年以上 20 年未満	29.0 (11/38)	44.2 (23/52)
	20 年以上	38.6 (22/57)	62.3 (33/53)

患者割合%（患者例数/評価例数）

機構は、症例数が少ない集団では評価に留意が必要であるものの、いずれの集団においても本薬群はプラセボ群と比べ、主要評価項目を達成した患者割合が高い傾向であることを確認した。

7.R.1.3 長期投与時の有効性について

機構は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のとおり確認した。

長期投与試験における「治療終了時（投与 52 週）の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時（投与 52 週）の両腋窩合計発汗重量のベースライン¹⁸⁾との比が 0.5 以下の患者の割合」は表 35 のとおりであり、第 III 相試験の投与終了時（投与 6 週後）と比べ、低下する傾向は認められなかった。

また、長期投与試験の各評価時点における「HDSS スコアの割合」は図 1（プラセボ/本薬群）及び図 2（本薬/本薬群）のとおりであり、いずれの群も HDSS が 1 又は 2 の割合は投与 6 週後以降、同程度で推移していた。

¹⁸⁾ ベースラインの値：第 III 相試験のベースライン 3（初回投与日）で測定された値。

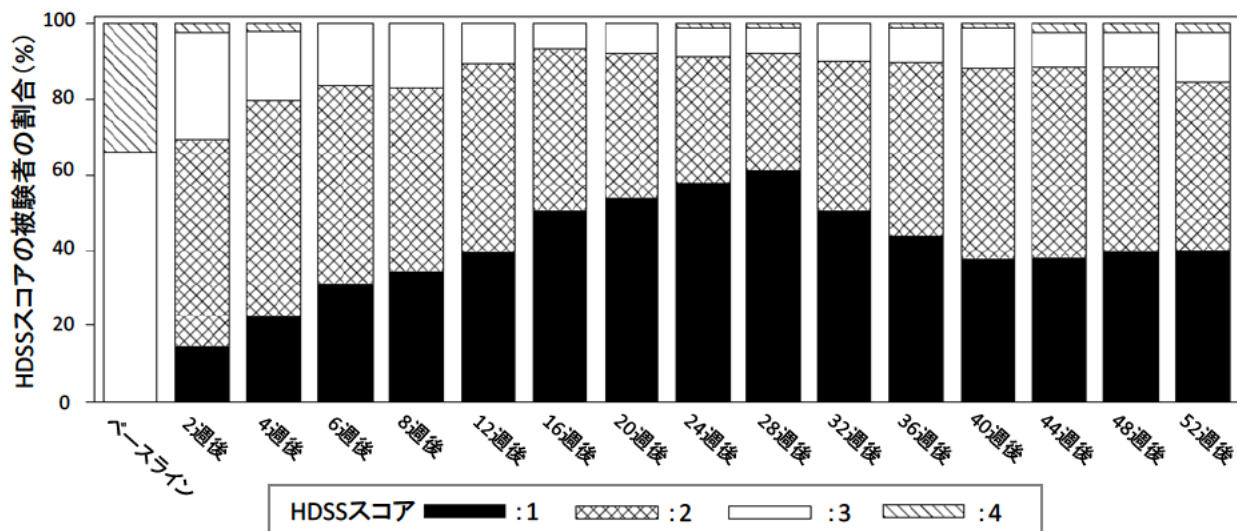


図1 HDSS スコアの割合 (プラセボ/本薬群、長期投与試験、FAS)

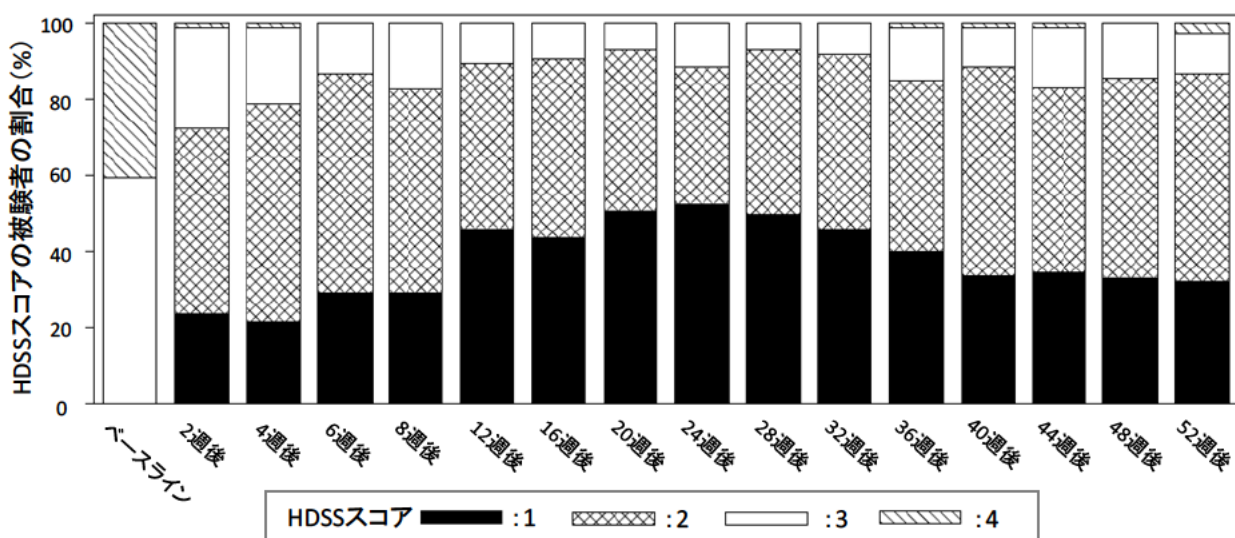


図2 HDSS スコアの割合の推移 (本薬/本薬群、長期投与試験、FAS)

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.5 の検討結果から、原発性腋窩多汗症に対する本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 プラセボと比較した安全性について

申請者は、プラセボと比較した本薬の安全性について、以下のように説明した。

用量設定試験及び第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況は表39のとおりであった。また、用量設定試験における有害事象及び副作用の事象ごとの発現状況は表29及び表30、第Ⅲ相試験における有害事象及び副作用の事象ごとの発現状況は表32及び表33のとおりであった。いずれの試験もプラセボ群

と比較して本薬群で有害事象及び副作用の発現割合が高く、「塗布部位に発現した有害事象」が比較的多く認められたが、重症度はほぼ軽度であり、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、用量設定試験では認められず、第 III 相試験で 1 例（適用部位紅斑）認められ、副作用とされたが、重症度は軽度であった。

表 39 有害事象の発現状況（用量設定試験、第 III 相試験）

		用量設定試験				第 III 相試験	
		プラセボ群 (52 例)	本薬 5% 群 (52 例)	本薬 10% 群 (51 例)	本薬 15% 群 (52 例)	プラセボ群 (140 例)	本薬群 (141 例)
全有害事象		28.8 (15)	36.5 (19)	43.1 (22)	38.5 (20)	30.7 (43)	44.0 (62)
全副作用		1.9 (1)	19.2 (10)	19.6 (10)	19.2 (10)	5.0 (7)	16.3 (23)
重篤な有害事象		1.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (2)	0 (0)
重篤な副作用		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中止に至った有害事象		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)
中止に至った副作用		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)
重症度 ^{a)}	軽度	93.3 (14)	100 (19)	100 (22)	95.0 (19)	88.4 (38)	96.8 (60)
	中等度	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)	5 (1)	9.3 (4)	3.2 (2)
	重度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.3 (1)	0 (0)
塗布部位に発現した有害事象		1.9 (1)	15.4 (8)	27.5 (14)	19.2 (10)	5.0 (7)	21.3 (30)
抗コリン作用関連有害事象 ^{b)}		1.9 (1)	1.9 (1)	7.8 (4)	7.8 (4)	1.4 (2)	2.1 (3)

発現割合%（例数）

a) 各重症度例数／全有害事象例数

b) 治験責任医師の見解も参考に治験依頼者が抗コリン作用によると判断し、医学専門家と合意した事象

以上より、本薬群では、塗布部位での有害事象が比較的多く認められたものの、重症度はほぼ軽度であり、本薬の作用機序である抗コリン作用に関連する有害事象の発現割合は低かったことから、臨床で大きな問題はないと考える。

機構は、用量設定試験及び第 III 相試験において、本薬群はプラセボ群と比較して有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、ほとんどが軽度であり、臨床的に大きな問題はないことを確認した。なお、比較的发現割合の高かった塗布部位での有害事象は 7.R.2.4 で、本薬の作用機序に関連する抗コリン作用による有害事象は 7.R.2.5 で別途検討する。

7.R.2.2 患者背景別の安全性について

申請者は、患者背景別の安全性について、以下のように説明した。

第 III 相試験及び長期投与試験における性別及び年齢別の有害事象の発現割合は表 40 のとおりであった。その他の患者背景として、多汗症の重症度、罹患歴等も検討したが、有害事象の発現状況が問題となる傾向がある集団は認められなかった。

表 40 患者背景別の有害事象の発現割合（第 III 相試験、長期投与試験）

		第 III 相試験		長期投与試験		
		プラセボ群 (140 例)	本薬群 (141 例)	プラセボ/本薬群 (94 例)	本薬/本薬群 (91 例)	全体 (185 例)
性	男性	31.7 (13/41)	44.2 (19/43)	68.0 (17/25)	76.0 (19/25)	72.0 (36/50)
	女性	30.3 (30/99)	43.9 (43/98)	85.5 (59/69)	86.4 (57/66)	85.9 (116/135)
年齢	12 歳以上 18 歳未満	20.0 (1/5)	28.6 (2/7)	50.0 (1/2)	100.0 (2/2)	75.0 (3/4)
	18 歳以上 60 歳未満	30.2 (39/129)	46.0 (58/126)	80.5 (70/87)	82.9 (68/82)	81.7 (138/169)
	60 歳以上	50.0 (3/6)	25.0 (2/8)	100.0 (5/5)	85.7 (6/7)	91.7 (11/12)

発現割合%（例数/評価例数）

機構は、以下のように考える。

第 III 相試験では有害事象の発現状況に性差は認められなかったが、長期投与試験では、男性に比べ女性で有害事象及び副作用の発現割合がやや高い傾向が認められた（有害事象：男性 72.0%〈36/50 例〉、

女性 85.9% (116/135 例)、副作用：男性 34.0% (17/50 例)、女性 45.2% (61/135 例))。しかしながら、長期投与試験における重篤な有害事象 (男性 2.0% (1/50 例)、女性 1.5% (2/135 例))、投与中止に至った有害事象 (男性 20.0% (10/50 例)、女性 24.4% (33/135 例)) は男女で同程度であり、女性の忍容性に大きな問題はないと考える。年齢別の検討では、低年齢集団及び高年齢集団は患者数が限られており、十分な検討は困難であったことから、製造販売後調査等において情報収集する必要がある。

7.R.2.3 長期投与時の安全性について

機構は、第 III 相試験の本薬群及び長期投与試験を併合した集団における本薬投与開始からの時期別の有害事象の発現状況は表 41 のとおりであることから、有害事象及び副作用の発現割合は 90 日までの期間で最も高く、本薬の長期投与により有害事象の発現割合が増加する傾向がないことを確認した。

表 41 時期別の有害事象の発現状況 (第 III 相試験の本薬群と長期投与試験を併合)

	～90 日 (235 例)	91～181 日 (183 例)	182～272 日 (176 例)	273～363 日 (172 例)	364 日～ (163 例)	全期間 (235 例)
有害事象	53.6 (126)	15.8 (29)	9.7 (17)	3.5 (6)	1.2 (2)	76.6 (180)
副作用	28.5 (67)	9.3 (17)	2.8 (5)	1.7 (3)	2.5 (4)	40.9 (96)
重篤な有害事象	0 (0)	1.1 (2)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	1.3 (3)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
中止に至った有害事象	2.1 (5)	0.5 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0 (0)	3.4 (8)
中止に至った副作用	1.7 (4)	0.5 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0 (0)	3.0 (7)
塗布部位に発現した有害事象	31.1 (73)	6.0 (11)	4.0 (7)	2.9 (5)	2.5 (4)	42.6 (100)
抗コリン作用関連有害事象	2.1 (5)	4.4 (8)	1.7 (3)	0 (0)	0.6 (1)	7.2 (17)

発現割合% (例数)

長期投与試験のプラセボ/本薬群は第 III 相試験からの移行日 (投与 6 週目) を、本薬/本薬群は第 III 相試験の投与開始日を 1 日目として集計 (最長の投与期間 406 日間)

7.R.2.4 塗布部位における安全性

申請者は、本薬の塗布部位における安全性について、以下のように説明した。

用量設定試験、第 III 相試験及び長期投与試験において 2 例以上に認められた塗布部位の有害事象は表 42 のとおりであった。用量設定試験及び第 III 相試験において、塗布部位の有害事象は、プラセボ群と比べ本薬群で発現割合が高かったものの、ほとんどが軽度であった。いずれの試験においても重篤な事象は認められず、投与中止に至った事象は第 III 相試験の適用部位紅斑 2 例で、いずれも軽度であった。長期投与試験において、塗布部位の有害事象は 44.3% (82/185 例) に認められたが、重篤な事象は認められず、投与中止に至った事象は適用部位湿疹 2 例及び適用部位皮膚炎 1 例で、いずれも治験中止となり、適用部位湿疹の 1 例は中等度、他の 2 例は軽度であった。

以上より、塗布部位の有害事象の発現割合はプラセボ群より本薬群で高く、本薬により塗布部位に皮膚炎及び刺激性の反応が発現するリスクがあると考えられるが、ほとんどが軽度であり継続使用に大きな影響を与えないことから、安全性上の問題はないと考えた。

表 42 2 例以上に認められた塗布部位の有害事象（用量設定試験、第 III 相試験、長期投与試験）

有害事象名 SOC/PT	用量設定試験				第 III 相試験		長期投与試験
	プラセボ群 (52 例)	本薬 5% 群 (52 例)	本薬 10% 群 (51 例)	本薬 15% 群 (52 例)	プラセボ群 (140 例)	本薬群 (141 例)	全体 (185 例)
塗布部位の有害事象	1.9 (1)	15.4 (8)	27.5 (14)	19.2 (10)	5.0 (7)	21.3 (30)	44.3 (82)
適用部位皮膚炎	0 (0)	5.8 (3)	17.6 (9)	3.8 (2)	2.1 (3)	8.5 (12)	29.2 (54)
適用部位湿疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)	0.7 (1)	2.1 (3)	8.1 (15)
適用部位紅斑	0 (0)	5.8 (3)	2.0 (1)	5.8 (3)	0.7 (1)	5.7 (8)	6.5 (12)
適用部位そう痒感	1.9 (1)	1.9 (1)	2.0 (1)	3.8 (2)	0 (0)	2.1 (3)	3.8 (7)
適用部位毛包炎	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)	3.8 (2)	0 (0)	0 (0)	1.6 (3)
適用部位乾燥	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (3)
適用部位刺激感	0 (0)	3.8 (2)	0 (0)	1.9 (1)	0.7 (1)	0 (0)	1.1 (2)
適用部位疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (2)
汗疹	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)	3.5 (5)	0.5 (1)
適用部位ざ瘡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)

発現割合%（例数）、用量設定試験：MedDRA/J ver.20.1、第 III 相試験及び長期投与試験：MedDRA/J ver.21.1

機構は、本薬群では塗布部位の有害事象がプラセボ群と比較して多く認められたものの、重篤な事象はなく、多くは軽度であったことから、本薬の塗布部位における安全性は許容可能と考える。

7.R.2.5 抗コリン作用に関連する有害事象について

申請者は、本薬の抗コリン作用に関連する有害事象¹⁹⁾の発現状況について、以下のように説明した。

用量設定試験、第 III 相試験及び長期投与試験における抗コリン作用に関連する有害事象の発現割合は表 43 のとおりであった。

用量設定試験において、抗コリン作用に関連する有害事象は、本薬 10% 群及び本薬 15% 群で、プラセボ群及び本薬 5% 群と比べ高い傾向であったが、認められた事象はいずれも軽度であり、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

第 III 相試験において、抗コリン作用に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群と本薬群で大きな差はなく、認められた事象はいずれも軽度であり、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

長期投与試験において、抗コリン作用に関連する有害事象は 8.1% (15/185 例) に認められ、口内乾燥、霧視、排尿困難及び散瞳各 1 例が中等度であったが、その他は軽度であった。重篤な事象は認められず、治験の中止又は治験薬の投与中止となった事象は散瞳及び霧視各 1 例であったが、転帰はいずれも回復であった。

以上より、抗コリン作用による有害事象の発現割合は高くなく、概ね軽度の事象であったことから、本薬の抗コリン作用によるリスクは小さいと考える。ただし、本薬は抗コリン作用を有することから、抗コリン作用に関連するリスクを添付文書で注意喚起し、製造販売後調査等において引き続き情報収集する。

¹⁹⁾ 治験責任医師の見解も参考に治験依頼者が抗コリン作用によると判断し、医学専門家と合意した事象。

表 43 抗コリン作用関連有害事象（用量設定試験、第 III 相試験、長期投与試験）

有害事象名	用量設定試験				第 III 相試験		長期投与試験
	プラセボ群 (52 例)	本薬 5% 群 (52 例)	本薬 10% 群 (51 例)	本薬 15% 群 (52 例)	プラセボ群 (140 例)	本薬群 (141 例)	全体 (185 例)
抗コリン作用関連有害事象	1.9 (1)	1.9 (1)	7.8 (4)	7.7 (4)	1.4 (2)	2.1 (3)	8.1 (15)
頭痛	1.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	2.7 (5)
散瞳	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	1.6 (3)
排尿困難	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	0 (0)	1.1 (2)
口喝	0 (0)	1.9 (1)	3.9 (2)	5.8 (3)	0 (0)	1.4 (2)	0.5 (1)
便秘	0 (0)	0 (0)	3.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0.5 (1)
霧視	0 (0)	0 (0)	3.9 (2)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0.5 (1)
不眠症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)
口内乾燥	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (1)
頻尿	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
調節障害 a)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
傾眠	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（例数）、用量設定試験：MedDRA/J ver.20.1、第 III 相試験及び長期投与試験：MedDRA/J ver.21.1

a) 眼障害

機構は、以下のように考える。

用量設定試験、第 III 相試験及び長期投与試験で認められた抗コリン作用関連の有害事象は概ね軽度であり、投与中止に至った事象の転帰は回復であった。臨床試験の結果からは臨床的に問題となるような抗コリン作用関連の有害事象は認められず、本薬の抗コリン作用に関する安全性は許容可能である。また、抗コリン作用に関連するリスクを添付文書で注意喚起し、製造販売後調査等において引き続き情報収集するとの申請者の対応は妥当である。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

原発性腋窩多汗症に対しては、塩化アルミニウム外用療法があるが（原発性局所多汗症診療ガイドライン 日皮会誌. 2015; 125: 1379-1400）、承認された製剤はないことから院内製剤が用いられており、処方製剤調製の設備がある医療機関に限られている。重度の場合には、A 型ボツリヌス毒素の皮内投与が用いられるが、その使用は実技講習を受けた医師に限定される。その他、胸腔鏡下胸部交感神経遮断術等の手術療法、マイクロ波メス等の治療法、抗コリン薬であるプロパンテリン臭化物の内服療法がある。しかしながら、手術療法は代償性発汗の副作用のリスクがあること、マイクロ波メスは熱傷や神経損傷の危険があり実施できる医療機関が限られていること、抗コリン薬の内服療法は抗コリン作用に起因する副作用の発現リスクが高いこと等の問題点がある。

本薬は、局所で作用する外用の抗コリン薬であるため、A 型ボツリヌス毒素の皮内投与や手術療法等に比べると侵襲性は低く、本薬の使用にあたり、製剤調製や技術習得、特殊な機器を備えた施設等が必要である。また、本薬は内服治療で問題となる抗コリン作用による全身性の副作用のリスクが低い。臨床試験において、本薬の有効性が示され、安全性は許容可能と考えられることから、原発性腋窩多汗症に対する新たな治療選択肢となると考える。

機構は、本薬の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）を踏まえると、本薬は原発性腋窩多汗症に対する外用療法として、新たな治療選択肢となると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、原発性腋窩多汗症患者を対象とした臨床試験において、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、

安全性は許容可能と考えられること（7.R.2 参照）から、本薬の効能・効果を「原発性腋窩多汗症」とすることは妥当と考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明した。

用量設定試験において、主要評価項目である「治療終了時（投与 6 週）の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者割合」は、いずれの本薬群もプラセボ群に対して統計学的有意差は認められなかった（表 28）が、追加解析として実施された「治療終了時（投与 6 週）の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時（投与 6 週）の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合」では、本薬 5%群及び本薬 15%群がプラセボ群に対して高い傾向が認められた（表 44）。

表 44 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 以下の患者の割合（用量設定試験：FAS）

	プラセボ群 (52 例)	本薬 5%群 (52 例)	本薬 10%群 (51 例)	本薬 15%群 (52 例)
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 以下の患者の割合	42.3 (22)	63.5 (33)	60.8 (31)	65.4 (34)
群間差（本薬群－プラセボ群） [95%信頼区間]		21.2 [2.00, 38.26]	18.5 [-0.76, 35.89]	23.1 [3.93, 39.99]

患者割合%（患者例数）

安全性について、用量設定試験の有害事象及び副作用の発現割合に用量依存性は認められなかった（表 29 及び表 30）。しかし、抗コリン作用に関連する有害事象は、プラセボ群 1.9%（1/52 例）、本薬 5%群 1.9%（1/52 例）、本薬 10%群 7.8%（4/51 例）及び本薬 15%群 7.7%（4/52 例）であり、本薬 10%群及び本薬 15%群で高い傾向であった（表 43）。

以上より、本薬の推奨濃度は 5%と判断し、第 III 相試験における本薬の用法・用量は 5%を 1 日 1 回、適量を両腋窩に塗布することとした。その結果、第 III 相試験において、本薬群はプラセボ群に対して統計学的に有意差が認められ（7.R.1 参照）、安全性も許容可能であった（7.R.2 参照）。

本薬の塗布タイミングについて、第 III 相試験では就寝前と規定したが、長期投与試験では就寝前以外にも可能とした。その結果、長期投与試験で「すべての塗布が就寝前」は 45.4%（84/185 例）、「就寝前以外の塗布あり」は 54.6%（101/185 例）であったが、「就寝前以外の塗布あり」101 例のうち継続的に就寝前以外に塗布していたのは 2 例のみであった。塗布タイミング別の有効性について、「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が BBI-4000-06 試験のベースライン 3 との比が 0.5 以下の患者の割合」は、「すべての塗布が就寝前」で 56.0%（47/84 例）、「就寝前以外の塗布あり」で 59.4%（60/101 例）であり、両集団で同程度であった。また、塗布タイミング別の安全性について、有害事象の発現割合は「すべての塗布が就寝前」に比べ「就寝前以外の塗布あり」の方がやや高かったものの、重篤な有害事象、投与中断又は中止に至った有害事象等の発現割合は両集団で同程度であった（表 45）。

表 45 塗布タイミング別の有害事象の発現状況（長期投与試験）

	すべての塗布が就寝前（84 例）	就寝前以外の塗布あり（101 例）
全有害事象	75.0 (63)	88.1 (89)
副作用	40.5 (34)	43.6 (44)
重篤な有害事象	1.2 (1)	2.0 (2)
投与中断又は中止に至った有害事象	23.8 (20)	22.8 (23)
抗コリン作用関連有害事象	6.0 (5)	9.9 (10)

発現割合%（例数）

塗布タイミングによる有効性及び安全性に大きな違いは認められないことから、本薬の塗布タイミングを就寝前に限定する必要はないと考えた。

以上より、本薬の用法・用量は、5%を1日1回、適量を両腋窩に塗布することで問題ないとする。

なお、1回当たりの塗布量について、本薬は片側の腋窩に対してポンプ1押し分（約0.5g/0.7mL）を、専用アプリケーションを用いて塗布することとしていたことから、適切な使用方法を患者向け資料等により情報提供する。

機構は、本薬の用法・用量について、塗布タイミングを規定せず、1日1回腋窩に適量を塗布すると設定することは問題ないとする。

7.R.6 抗コリン作用が影響する可能性がある他の治療との併用について

申請者は、抗コリン作用が影響する可能性がある他の治療との併用について、以下のように説明した。

原発性腋窩多汗症の他の治療と本薬の併用については、次のように考える。

長期投与試験では、原発性腋窩多汗症治療に関する他の治療法及び抗コリン薬（抗コリン作用を有する成分を含有する総合感冒薬を含む）の併用を可能としており、併用療法の有無別の有害事象の発現割合は表46のとおりであった。全身性及び局所性の抗コリン薬について、併用なしの集団に比べ、併用ありの集団で有害事象の発現割合が高い傾向が認められたが、有害事象とされた感冒等に対して抗コリン作用を有する成分を含む総合感冒薬を服用した症例がほとんどであった。また、多汗症治療のためにプロパンテリン臭化物錠を併用したのは2例であったが、抗コリン作用関連の有害事象は認められなかった。その他の併用療法については、併用例が少ないため十分な検討は困難であったが、発現した有害事象は概ね軽度であることから、特定の治療法との併用が問題となる可能性は低いとする。

表 46 併用療法の有無別の有害事象発現割合（長期投与試験）

併用療法	併用あり	併用なし
全併用療法	92.0 (46/50)	78.5 (106/135)
全身性及び局所性の抗コリン薬	97.1 (34/35)	78.7 (118/150)
塩化アルミニウム製剤、海外で多汗症の適応をもつ薬剤	90.0 (9/10)	81.7 (143/175)
ボツリヌス毒素	71.4 (5/7)	82.6 (147/178)
収れん剤が配合された、制汗作用を有する OTC 医薬品、 医薬部外品及び化粧品	100 (9/9)	81.3 (143/176)
多汗症の症状緩和目的の漢方	0	82.2 (152/185)
腋窩へのレーザー療法	100 (1/1)	82.1 (151/184)
手術療法・胸部交感神経遮断術	0	82.2 (152/185)

発現割合%（有害事象発現例数/例数）

本薬は腋窩局所で有効性が認められ、全身性の薬理作用は小さいことから、本薬との併用が他の腋窩多汗症に対する治療法の安全性に及ぼす影響は小さいとする。

抗コリン作用が影響する可能性があると考えられる薬剤との併用については、次のように考える。

長期投与試験において、抗コリン薬、経口コリン作動薬、セロトニン作動薬、β遮断薬、αアドレナリン作動薬、ドパミン部分作動薬及び三環系抗うつ薬との併用例について検討した。抗コリン薬のうち、前述のプロパンテリン以外の抗コリン薬を併用したのは33例であったが、併用前後でHDSSが大きく変動した被験者はなかった。33例において、併用時に新たに発現した有害事象は14例で認められたが、いずれも軽度で、副作用は3例（適用部位紅斑、適用部位湿疹、適用部位皮膚、各1例）であり、本薬及び併用した抗コリン薬の安全性に影響はなかった。αアドレナリン作動薬との併用は6例（いずれもブソイドエフェドリン）で、併用前後でHDSSが大きく変動した被験者はなく、併用時に新たな有害事

象は発現しなかった。経口抗コリン作動薬との併用は2例（いずれもドンペリドン）、セロトニン作動薬との併用は1例（モサプリド）、 β 遮断薬との併用は1例（ビソプロロール）であり、本薬及び併用薬の有効性及び安全性に影響を及ぼした例はなかった。ドパミン部分作動薬又は三環系抗うつ薬との併用例はなかった。抗コリン作用が影響する可能性のある薬剤は多種存在するが、本薬の局所塗布による血中への移行はわずかで蓄積性はなく、長期投与試験でも本薬あるいは併用薬の有効性及び安全性に及ぼす影響が示唆されていないことから、本薬との併用において留意すべき薬剤や留意点は特にないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は全身性の作用は小さく、長期投与試験の安全性成績も踏まえると、本薬と他の治療法との併用時の安全性が問題となる懸念は低く、本薬との併用を制限する必要はない。ただし、本薬と他の治療法や抗コリン作用を有する薬剤を併用した試験成績は限られていることから、製造販売後調査等において、併用時の安全性を情報収集し、確認する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表47のような一般使用成績調査を計画している。

表47 一般使用成績調査計画骨子（案）

目 的	原発性腋窩多汗症患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性、有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	原発性腋窩多汗症の患者
目標症例数	450例（安全性解析対象集団として）
観察期間	最長58週間
主な調査項目	・患者背景（年齢、性、身長、体重、罹病期間、前治療、重症度、合併症、既往歴等） ・本薬投与状況（投与時間帯、投与日数等） ・有害事象（発現日、発現部位、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬の再投与と再発等） ・抗コリン作用に関連する症状・徴候の有無 ・HDSS ・併用薬剤・併用療法

機構は、製造販売後において、低年齢及び高年齢の患者の情報も一定程度収集できるように考慮する必要があると考えるが、製造販売後調査計画等の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の原発性腋窩多汗症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は原発性腋窩多汗症に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和2年8月6日

申請品目

[販 売 名] エクロックゲル 5%
[一 般 名] ソフピロニウム臭化物
[申 請 者] 科研製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年 11 月 22 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能・効果、用法・用量等について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、「7.R.5 用法・用量について」に関して、本薬の塗布部位を「腋窩」と具体的に明記すること、及び投与タイミングを特段規定する必要はないとする機構の判断も専門委員から支持された。以上より、機構は、本薬の【効能・効果】及び【用法・用量】を承認申請どおり以下のようにすることが適切と考えた。

【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。

なお、専門協議において、図解付きの資材等により本剤の使用方法を情報提供することが重要との意見が出された。機構は、申請者が提示した患者向け資材等に基づき、本剤の適切な使用方法を情報提供するよう、申請者に指示した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門協議において、「緑内障」及び「排尿障害」についても、本剤の潜在的リスクとして注意が必要との意見が出された。機構は、現時点における本薬の医薬品リス

ク管理計画（案）について、専門協議における専門委員からの意見及び本薬が抗コリン作用を有することを踏まえ、表 48 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 49 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 50 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 該当なし	・ 全身性の抗コリン作用（散瞳、緑内障、傾眠、めまい、排尿障害等）	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ なし		

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供

表 50 一般使用成績調査計画骨子（案）

目 的	原発性腋窩多汗症患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性、有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	原発性腋窩多汗症の患者
目標症例数	450 例（安全性解析対象集団として）
観察期間	最長 58 週間
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性、身長、体重、罹病期間、前治療、重症度、合併症、既往歴等） ・ 本薬投与状況（投与時間帯、投与日数等） ・ 有害事象（発現日、発現部位、重篤性、転帰、本薬との因果関係、本薬の再投与と再発等） ・ 抗コリン作用に関連する症状・徴候の有無 ・ HDSS ・ 併用薬剤・併用療法

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[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。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
^{14}C	Carbon-14	炭素の放射性同位体
CMA	Critical Material Attribute	重要物質特性
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Clearance	クリアランス
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
^3H	Hydrogen-3	水素の放射性同位体
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale	多汗症疾患重症度評価尺度
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	Half maximal 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
ICH Q1E ガイドライン	—	「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 日付け 医薬審発第 0603004 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K_i	—	阻害定数
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLC-PK1 細胞	—	ブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞
M1	Metabolite 1	ソフピロニウムの脱エチル化代謝物
M2	Metabolite 2	ソフピロニウムの加水分解代謝物
M3～M6	Metabolite 3～Metabolite 6	ソフピロニウムのシクロペンチル部位 1 水酸化代謝物
M7	Metabolite 7	ソフピロニウムの脱エチル化かつシクロペンチル部位 1 水酸化代謝物

M8	Metabolite 8	ソフピロニウムのシクロペンチル部位酸化代謝物
M _x 受容体	—	ムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプ x (x=1, 2, 3, 4, 5)
MATE	Multidrug and toxic extrusion transporter	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OTC	Over the counter	—
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
ΔΔQTcF	—	QTcF のベースラインからの変化量とプラセボ投与時の変化量との差
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
S9	—	ホモジネート 9000 g 上清
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
第 III 相試験	—	原発性腋窩多汗症患者を対象に本薬の有効性及び安全性の検証を目的とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 BBI-4000-06 試験)
長期投与試験	—	第 III 相試験を完了した原発性腋窩多汗症患者を対象に本薬の長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 BBI-4000-07 試験)
副作用	—	本薬との因果関係が否定できない有害事象
プラセボ/本薬群	—	第 III 相試験のプラセボ群から移行し、長期投与試験において本薬の投与を受けた患者群
本薬	—	ソフピロニウム臭化物
本薬/本薬群	—	第 III 相試験の本薬群から移行し、長期投与試験において本薬の投与を受けた患者群
用量設定試験	—	原発性腋窩多汗症患者を対象に本薬の有効性、安全性及び用量の検討を目的とした国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 BBI-4000-04 試験)