

審議結果報告書

令和3年12月13日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ラピフォートワイプ2.5%
[一般名] グリコピロニウムトシル酸塩水和物
[申請者名] マルホ株式会社
[申請年月日] 令和3年2月25日

[審議結果]

令和3年11月26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、原体及び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3年11月10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] ラピフォートワイプ 2.5%

[一般名] グリコピロニウムトシル酸塩水和物

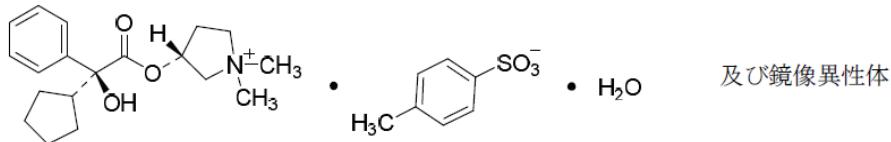
[申請者] マルホ株式会社

[申請年月日] 令和3年2月25日

[剤形・含量] 1包中グリコピロニウムトシル酸塩水和物 62.5 mg を含有する薬液及び不織布からなる外用剤

[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: C₁₉H₂₈NO₃·C₇H₇O₃S·H₂O

分子量: 507.64

化学名:

(日本名) (3RS)-3-[(2SR)-(2-シクロ pentyl-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)オキシ]-1,1-ジメチルピロリジン-1-イウム 一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩) 一水和物

(英名) (3RS)-3-[(2SR)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidin-1-ium mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate

[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、1包に封入されている不織布1枚を用いて薬液を両腋窩に塗布する。

[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。

別 紙

審査報告 (1)

令和 3 年 10 月 18 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] ラピフォートワイプ 2.5%
- [一 般 名] グリコピロニウムトシリ酸塩水和物
- [申 請 者] マルホ株式会社
- [申請年月日] 令和 3 年 2 月 25 日
- [剤形・含量] 1 包中グリコピロニウムトシリ酸塩水和物 62.5 mg を含有する薬液及び不織布からなる外用剤
- [申請時の効能・効果] 原発性腋窩多汗症
- [申請時の用法・用量] 通常、1 日 1 回、本剤 1 枚を用いて適量を両腋窩に塗布する。

[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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
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 ..	17
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	21
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	38
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	38

[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）。ラピフォートワイプ 2.5%（本剤）の有効成分であるグリコピロニウムトシル酸塩水和物（本薬）は、ムスカリン性アセチルコリン受容体とリガンドであるアセチルコリンとの結合を競合的阻害する抗コリン薬であり、コリン作動性神経により調節されている汗腺のムスカリン性アセチルコリン受容体を阻害することで、多汗症による発汗を抑制することが期待され、本剤の開発に至った。

本剤は、米国 Dermira, Inc.が開発した外用剤 Qbrexza¹⁾ の処方を一部変更した1回使い切りの外用剤である。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。

海外において、2021年9月現在、本剤と同一の有効成分を含有する医薬品（Qbrexza）が2018年に米国で承認されているが、本剤と同一処方の医薬品は海外では承認されていない。

なお、本邦において、本薬と塩違いの化合物であるグリコピロニウム臭化物を含有する製剤として、シーブリ吸入用カプセル 50 µg、ウルティプロ吸入用カプセル²⁾、ビペスピエアロスフィア 28 吸入³⁾ 及びビレーズトリエアロスフィア 56 吸入⁴⁾ が慢性閉塞性肺疾患に係る効能・効果で、エナジア吸入用カプセル中用量及び同吸入用カプセル高用量⁵⁾ が気管支喘息に係る効能・効果で、それぞれ承認されている。

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

原薬のグリコピロニウムトシル酸塩水和物は [REDACTED]

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分析、解離定数及び分配係数について検討されている。結晶形について、[REDACTED]、一水和物、[REDACTED] 及び [REDACTED] が単離されているが、実生産における製造方法では一水和物のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、UV/VIS、IR、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、MS、元素分析、粉末X線回折及び単結晶X線構造解析により確認されている。また、原薬は、2個の不斉中心を有しており、2R,3'S 体及び 2S,3'R 体のラセミ混合物である。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

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 (FTIR 及び LC)、純度試験 ([REDACTED] LC [REDACTED]、水分、強熱残分及び定量法 (LC) が設定されている。

¹⁾ 有効成分であるグリコピロニウムトシル酸塩水和物の含量は 3.75% である。

²⁾ インダカテロールマレイン酸塩との配合剤。

³⁾ ホルモテロールフマル酸塩水和物との配合剤。

⁴⁾ プデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物との 3 成分配合剤。

⁵⁾ インダカテロール酢酸塩・モメタゾンフランカルボン酸エステルとの 3 成分配合剤。

2.1.4 原薬の安定性

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	30±2°C	65±5%RH	■■■ポリエチレン袋 (二重) + ファイバードラム	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40±2°C	75±5%RH		12 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、二重の ■■■ ポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき ■■■ 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 包中に原薬 62.5 mg を含有する薬液を含む外用剤である。薬液には、■■■、■■■、無水エタノール及び■■■が添加剤として含まれる。製剤には、■■■ 製の不織布 1 枚が含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、受入試験、溶解、充てん及び包装・試験・保管からなる工程により製造される。QbD の手法を利用し、CQA が特定され、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■■■	規格及び試験方法
■■■	規格及び試験方法

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（LC）、pH、純度試験（■■■ LC ■■■）及び定量法（LC）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 のとおりであり、結果は安定であった。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±2°C	60±5%RH	ポリエチレン・アルミラミネートフィルム	24 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40±2°C	75±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリエチレン・アルミラミネートフィルム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 ■ 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。なお、本品目においては、MFに係る資料がMF登録者から別途提出されており、機構においてMFに関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

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、ムスカリノ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 M6061M9 の抗コリン作用が検討された。本薬の活性本体であるグリコピロニウムの薬理学的特性は明らかであること等から安全性薬理試験は実施されていない。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

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

ヒト組換えムスカリノン性アセチルコリン受容体サブタイプ 1 (M_1 受容体)、2 (M_2 受容体)、3 (M_3 受容体)、4 (M_4 受容体) 及び 5 (M_5 受容体) に対する本薬、本薬のエナンチオマー 2 種 ($2R,3'S$ 体及び $2S,3'R$ 体) 並びに代謝物 M6061M9 の結合性を検討した。本薬はいずれのムスカリノン性アセチルコリン受容体サブタイプに対しても強い結合性を示した。エナンチオマーのうち、 $2S,3'R$ 体よりも $2R,3'S$ 体の方がいずれのムスカリノン性アセチルコリン受容体サブタイプに対しても強い結合性を示した。代謝物 M6061M9 はいずれのムスカリノン性アセチルコリン受容体サブタイプに対しても結合性を示さなかった(表 4)。

表 4 本薬、エナンチオマー及び代謝物のムスカリノン性アセチルコリン受容体に対する IC_{50} 値 (nmol/L)

	本薬	$2R,3'S$ 体	$2S,3'R$ 体	M6061M9
M_1 受容体	1.63	0.708	14.1	>10,000
M_2 受容体	4.28	2.13	38.1	>10,000
M_3 受容体	3.93	1.71	36.8	>10,000
M_4 受容体	2.27	1.09	33.9	>10,000
M_5 受容体	3.42	1.84	7.22	>10,000

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 マウス発汗抑制作用 (CTD 4.2.1.1-2)

マウス足蹠における発汗反応に対する本薬 2.5%、3.75% 及び 5% 溶液の作用を評価した。雌性マウス(各群 5 例)の足蹠にヨウ素液を塗布し、風乾させた後、デンプン液を塗布した。その後、ムスカリノ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 0.25% 溶液を皮下投与し、さらに 5 分後に発汗によって起こるヨウ素デンプン反応で生じた足蹠における黒紫点数を測定した。プラセボ溶液、本薬 2.5%、3.75% 又は 5% 溶液をピロカルピン投与の 15 分前にマウスの足蹠に塗布した。

本薬 2.5%、3.75% 及び 5% 溶液はプラセボ溶液と比べて足蹠表面上の黒紫点数を用量依存的に減少させた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 受容体、イオンチャネル等に対する作用 (CTD 4.2.1.2-1)

種々の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する本薬、エナンチオマー及び代謝物 M6061M9 の作用を検討した。本薬はヒトヒスタミン H_1 受容体に対して結合阻害を示したが (IC_{50} 値

は 2.56 μmol/L)、ムスカリン受容体に対する阻害作用 (IC₅₀ 値は 1.63~4.28 nmol/L) と比較して弱かつた。その他の分子に対して本薬の IC₅₀ 値はいずれも 10 μmol/L より高かった。2S,3'R 体はヒトヒスタミン H₁ 受容体及びナトリウムチャネルサイト 2 に対して結合阻害を示した (IC₅₀ 値はそれぞれ 1.38 及び 6.61 μmol/L) が、その他の分子に対する 2S,3'R 体の IC₅₀ 値はいずれも 10 μmol/L より高かった。各分子に対する 2R,3'S 体及び代謝物 M6061M9 の IC₅₀ 値はいずれも 10 μmol/L より高かった。

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。

汗腺を支配する交感神経は、アセチルコリンを神経伝達物質とするコリン作動性の神経であり、節後線維終末から放出されたアセチルコリンが汗腺細胞に発現する M₃ 受容体に結合することで発汗が生じる。効力を裏付ける試験の結果、本薬は M₃ 受容体に対する結合性を示し、また、ピロカルピシンで誘発されたマウスの発汗に対する抑制作用を示した。

以上より、本薬は汗腺細胞の M₃ 受容体に結合し、アセチルコリンの作用を阻害することで、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、本薬の安全性薬理について、以下のように説明している。

本薬の塩違いの化合物であるグリコピロニウム臭化物は臨床で十分な使用経験があり、活性本体であるグリコピロニウムの薬理学的特性は明らかである。グリコピロニウム臭化物は、抗コリン作用により、唾液分泌抑制、胃酸分泌抑制、消化管運動抑制、散瞳、心拍数の増加等の作用を示した。一方、呼吸系に対しては作用を示さなかった (Ann N Y Acad Sci 1962; 99: 131-49、応用薬理 1973; 7: 557-74 等)。また、グリコピロニウム臭化物は第 4 級アミン化合物であり、他の抗コリン薬と比べて血液脳関門を通過しにくいことから (Can Vet J 1999; 40: 327-31)、中枢神経系への影響は弱いと考えられた。本薬又はグリコピロニウム臭化物のミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験 (5.2 参照) では、最高濃度 (グリコピロニウムとして本薬では 12.5%、グリコピロニウム臭化物では 16%) まで心電図に影響は認められなかった。海外臨床試験 (DRM04-HH01 試験、DRM04-HH02 試験、DRM04-HH04 試験、DRM04-HH05 試験及び DRM04-HH07 試験) の心電図検査において、本薬投与に関連した影響は認められなかった。また、海外臨床試験 (DRM04-HH02 試験) において、本薬 2.5% 溶液経皮投与時の血漿中グリコピロニウム濃度は、グリコピロニウム臭化物を有効成分とするシーブリ吸入用カプセル 50 μg の単回吸入投与時と同程度であった。

以上より、本薬における安全性薬理上の懸念は低いと考える。

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又は本薬の各エナンチオマー $2R,3'S$ 体及び $2S,3'R$ 体の非標識体、並びに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体を投与したときの薬物動態を検討した。本薬又は各エナンチオマーの血漿中濃度の測定には液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC/MS/MS)法が用いられた。定量下限値は、ラット及びミニブタにおける本薬の血漿中濃度が 0.02 ng/mL 、ラットにおける各エナンチオマーの血漿中濃度が 1 ng/mL であった。本薬の $[^{14}\text{C}]$ 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項参照。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験(CTD 4.2.2.2-1~3)

雄性ラット及びミニブタに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは表5のとおりであった。

表5 本薬を雄性ラット及びミニブタに単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	本薬投与量 (mg/kg)	例数	測定対象	C_{\max} (ng eq./mL)	t_{\max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq. \cdot h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	1	3	血漿	413.42 ± 33.17	0.194 ± 0.096	$1,680 \pm 210$	19.0 ± 1.7
ミニブタ	1	3	血液	515.56 ± 150.48	0.278 ± 0.210	$4,660 \pm 1,400$	85.9 ± 1.8
			血漿	912.73 ± 227.77	0.278 ± 0.210	$8,370 \pm 3,250$	125.0 ± 28.6

平均値±標準偏差

また、雄性ラットに本薬及び各エナンチオマーを単回皮下投与したときの血漿中薬物動態パラメータは表6のとおりであった。申請者は、各エナンチオマーを単回皮下投与したとき、もう一方のエナンチオマーの血漿中濃度は全測定時点で検出下限未満であったことから、生体内でキラル反転は生じないと説明している。

表6 本薬を雄性ラットに単回皮下投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

被験物質	投与量 (mg/kg)	例数	測定物質	C_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng \cdot h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本薬	1	4	$2R,3'S$ 体	218 ± 63	0.12 ± 0.09	133 ± 6	0.35 ± 0.08
			$2S,3'R$ 体	199 ± 48	0.08 ± 0.00	126 ± 6	0.41 ± 0.05
本薬のエナンチオマー $2R,3'S$ 体	1	4	$2R,3'S$ 体	382 ± 103	0.12 ± 0.09	346 ± 95	0.60 ± 0.13
			$2S,3'R$ 体	NC	NC	NC	NC
本薬のエナンチオマー $2S,3'R$ 体	1	4	$2R,3'S$ 体	NC	NC	NC	NC
			$2S,3'R$ 体	442 ± 59	0.33 ± 0.21	359 ± 60	1.31 ± 0.90

平均値±標準偏差、NC: Not calculated

4.1.2 反復投与試験(CTD 4.2.3.2-5及び4.2.3.2-9)

毒性試験において、雌雄ラット及び雌雄ミニブタに本薬を反復経皮投与⁶⁾したときのトキシコキネティクスが検討された。雌雄ラット及び雌雄ミニブタに1日1回90日間及び39週間反復経皮投与したときの本薬の血漿中薬物動態パラメータは表7のとおりであった。ラットでは、 C_{\max} 及び AUC_{0-24h} は用量増加に伴い増加し、反復投与による蓄積性は認められなかった。ミニブタでは、 C_{\max} 及び AUC_{0-24h} は用量増加に伴い増加し、 AUC_{0-24h} は1日目と比較し39週目で高かった。ラット、ミニブタとも明確な性差は認められなかった。申請者は、雄性ラットにおける初回経皮投与時の1mg/kgあたりの AUC_{0-24h} は0.413~1.49ng \cdot h/mLであり、雄性ラットに本薬を1mg/kgの用量で単回皮下投与したときの各エナンチオマーの $AUC_{0-\infty}$ の平均値の合計(259ng \cdot h/mL(表6参照))と比較し1/170以下であったこと等から、本薬の経皮吸収率は極めて少ないことが示唆されたと説明している。

⁶⁾ 本試験では製剤aが使用された。

表7 本薬をラット及びミニブタに反復経皮投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

動物種	投与量		測定時点	雄		雌	
	濃度 (%)	mg/kg		C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
ラット ^{a)}	2	17 ^{c)}	1日目	1.86	25.3	5.95	36.1
			90日目	1.51	16.0	1.06	9.29
	6	51 ^{c)}	1日目	5.12	39.4	24.2	53.5
			90日目	3.30	28.2	4.61	40.9
	20	171 ^{c)}	1日目	26.7	70.6	255 ^{e)}	390 ^{e)}
			90日目	17.3	70.1	10.7	110
ミニブタ ^{b)}	2	1.5 ^{d)}	1日目	1.52	3.32	0.201	1.49
			39週目	1.99	24.2	3.23	22.0
	6	4.4 ^{d)}	1日目	0.392	2.38	0.856	3.31
			39週目	10.0	43.7	3.18	22.9
	20	14.7 ^{d)}	1日目	13.7	25.8	6.40	22.5
			39週目	4.56	44.6	3.46	21.6

a) 平均血漿中濃度から算出した値（各群10例、各測定時点3例）

b) 個体別血漿中濃度から算出した平均値（各群4～6例）

c) 各投与液0.3mLを平均体重350gのラットに経皮投与

d) 各投与液2.2mLを平均体重30kgのミニブタに経皮投与

e) 1例で投与0.5時間後の血漿中濃度が高値(597ng/mL)であったが、当該被験動物の投与8時間後における血漿中濃度は3.58ng/mLに低下した。

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-1)

雄性アルビノラットに本薬の[¹⁴C]標識体1mg/kgを単回皮下投与し、投与15分、2、24、72及び168時間後における各組織中⁷⁾の放射能濃度を検討した。放射能濃度は膀胱、小腸、甲状腺、前立腺、脾臓、胃、副腎、頸下腺、胸腺及び褐色脂肪では投与2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15分後における放射能濃度が血漿中よりも高い組織は、腎臓、肝臓、膀胱、小腸、大腸で、それぞれ血漿中放射能濃度の12.9倍、9.4倍、3.4倍、1.9倍及び1.2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[¹⁴C]標識体1mg/kgを単回皮下投与し、投与15分、2、24、72及び168時間後における各組織中⁸⁾の放射能濃度を検討した。放射能濃度はメラニン含有組織である眼球を除きアルビノラットと類似していた。眼球ではアルビノラットと比較し高い放射能を認め、消失が緩やかであったことから、メラニンへの親和性が示唆された。投与24時間後以降の有色ラットの眼球中放射能濃度は、時間経過とともに減少していたことから、メラニンへの結合は可逆的であると考えられた。また、眼球中の放射能濃度は投与2時間後に最高値を示し、血漿中放射能濃度の0.8倍であった。

4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-1)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタの血漿を用いて、本薬の[¹⁴C]標識体(10～1,000ng/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30.1～32.1%、24.8～27.7%、47.3～51.1%、34.9～35.7%及び44.9～47.8%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。

⁷⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、眼球、ハーダー腺、甲状腺、頸下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膀胱、白色脂肪、褐色脂肪、骨格筋、腸間膜リンパ、皮膚、大動脈、骨髄、大腿骨、精巣、精巣上体、前立腺、胃、小腸、大腸、膀胱

⁸⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、眼球、ハーダー腺、甲状腺、頸下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膀胱、白色脂肪、褐色脂肪、骨格筋、腸間膜リンパ、皮膚(有色素部位、他部位)、大動脈、骨髄、大腿骨、精巣、精巣上体、前立腺、胃、小腸、大腸、膀胱

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-3)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタの血液を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体 (10~1,000 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 1.4~3.9%、3.0~5.7%、3.7~5.2%、0.7~2.4% 及び 0~4.3% 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 4.2.2.3-2)

妊娠ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を妊娠 13 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⁹⁾において投与 4 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。妊娠 13 日目及び 18 日目の胎児の全身の放射能濃度は、72 時間後までのほとんどの測定時点で母動物の血漿中放射濃度より低く、投与放射能量に対する胎児の放射能分布率は、全ての測定時点で 0.01%未満であった。胎児の組織で放射能濃度が検出されたことから、ラットにおいて本薬は胎盤通過することが示された。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-4)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ肝細胞を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝を検討した。代謝物として、M6061M9 (本薬のエステル結合の加水分解によるカルボン酸体)、ヒトで認められた U1 及び U2 (いずれもグリコピロニウムのベンゼン環又はシクロペンタン環が水酸化された構造) を含む 14 種の代謝物が検出された。申請者は、M6061M9 は対照試料を含むすべての試料から検出され、その量もほぼ一定であったことから、その生成には非酵素的要因が大きいと説明している。総放射能に対して 10% 超の割合で認められた代謝物は、ウサギ肝細胞において認められた U8 (ベンゼン環又はシクロペンタン環に酸素原子が 1 つ付加された構造) のみであった。4 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 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ) でそれぞれ 77.8%、51.4%、20.1%、87.2% 及び 36.1% であった。

各エナンチオマーを用い、代謝による光学変換を検討した結果、いずれの試験系においても光学変換に由来する代謝物は認められなかった。

4.3.2 血漿及び尿中代謝物 (CTD 4.2.2.4-1)

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 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、1 時間後及び 4 時間後でそれぞれ 71.1%、39.3% 及び 8.2% であった。血漿中では主に M6061M9 の他、14 種の代謝物が認められた。M6061M9 の血漿中総放射能濃度に対する割合はそれぞれ投与 15 分後、1 時間後及び 4 時間後でそれぞれ 1.7%、4.1% 及び 12.8% であった。

雄性ラット及び胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 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 48 時間後までの尿中及び投与 72 時間後までの糞中にはそれぞれ総投与放射能の 69.4% 及び 29.1% が検出された。胆汁中には投与 48 時間後までに総投与放射能の 21.9% が検出された。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未変化体が最も多く認められた (それぞれ総投与放射能の 24.2% 及び 12.0%)。投

⁹⁾ 血液、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、消化管

与 48 時間後までの胆汁中には主要な代謝物として RB11 (グリコピロニウムのベンゼン環又はシクロペンタン環が三水酸化、脱二水素化及びメチル化された構造) が認められ、総投与放射能に対する割合は 1.9%であった。未変化体がわずかに認められ、総投与放射能に対する割合は 0.7%であった。

雄性ミニブタに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 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 83.1%、投与 2 時間後で 19.0%、投与 6 時間後で 5.3% であった。投与 2 時間後では主要な代謝物として PP05 (グリコピロニウムのベンゼン環又はシクロペンタン環が二水酸化された構造、グリコピロニウムのベンゼン環又はシクロペンタン環が二水酸化及び脱水素化された構造) が認められ、血漿中総放射能濃度に対する割合は 11.4% であった。投与 72 時間後までの尿中及び糞中には、総投与放射能の 78.8% 及び 17.4% が検出された。投与 72 時間後までの尿中に主に検出されたのは未変化体 (総投与放射能の 10.6%) であり、主要な代謝物として PU08 (グリコピロニウムのメチル化、三水酸化及び二脱水素体) が認められた (総投与放射能の 8.0%)。投与 72 時間後までの糞中には未変化体がわずかに検出され (総投与放射能の 0.6%)、主要な代謝物として PF04 (グリコピロニウムのベンゼン環又はシクロペンタン環が二水酸化された構造、グリコピロニウムのベンゼン環又はシクロペンタン環が水酸化された構造) が認められた (総投与放射能の 1.3%)。

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 4.2.2.2-1)

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 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、糞中及び呼気中放射能排泄率は、それぞれ 70.3%、30.0% 及び 0% 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 [¹⁴C] 標識体 1 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、それぞれ 21.9%、55.4% 及び 14.2% 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、それぞれ 2.6%、16.7% 及び 70.7% であった。申請者は、ラットにおいて本薬は胆汁を介して糞中に排泄されること、胆汁に排泄された一部は再吸収され腸肝循環することが示唆されたと説明している。

4.4.2 ミニブタにおける尿中及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-2)

雄性ミニブタに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 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 80.6% 及び 19.1% であった。

4.4.3 ラットにおける乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-1)

分娩後 11～14 日目の雌性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回皮下投与したときの投与 15 分、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間後の乳汁中放射能濃度を検討した。乳汁中放射濃度は投与 8 時間後に最高値 (156.59 ng eq./mL、血漿中放射能濃度の 6.14 倍) を示した後、経時的に減少した。本薬は乳汁中に移行することが示された。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬反復投与時の蓄積性について

機構は、ミニブタ反復経皮投与試験において、投与 1 日目と比較して投与 39 週目で本薬の曝露量が高い傾向が認められたことから（4.1.2 項参照）、本薬を反復経皮投与したときの蓄積性を説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

投与 1 日目と比較して投与 39 週目で本薬の曝露量が高かった理由の一つとして、本薬が角質層に貯留し、皮膚中の本薬濃度が定常状態に達した結果、持続的に経皮から吸収されたことが考えられる。

なお、日本人原発性腋窩多汗症患者を対象とした長期投与試験において、本薬 2.5% 又は 3.75% 製剤を 1 日 1 回 52 週間反復経皮投与したときの本薬未変化体の血漿中濃度が検討された。定量下限値 (10 pg/mL) を超えた被験者数の割合及び血漿中本薬濃度の平均値は、いずれの製剤についても反復投与による増加傾向が認められなかったことから（6.2.3 参照）、臨床使用時に本薬の反復投与による曝露量の蓄積が起こる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.2 メラニン親和性について

有色ラットを用いた検討から、本薬はメラニン親和性を有することが示唆されている（4.2.1 参照）。機構は、臨床使用時において、本薬がメラニン含有組織に蓄積することによる安全性の懸念はないか説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

有色ラットを用いた検討から、メラニンへの親和性が示唆されたが、投与 24 時間後以降の有色ラットの眼球中放射能濃度は時間経過とともに減少していることから、メラニンへの結合は可逆的であると考えられた。また、ミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験において、メラニン含有組織である眼及び皮膚に毒性所見は認められなかった（5.2 参照）。臨床試験では、第 II/III 相試験及び長期投与試験において認められた眼障害、皮膚及び皮下組織障害は表 8 のとおりであった。認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、ほとんどが治験中に回復又は軽快したこと、眼障害に含まれる事象は、主に本薬の抗コリン作用によるものと考えられること（7.R.2.5 参照）を踏まえると、本薬のメラニン親和性による臨床使用時の安全性は許容可能と考える。

表 8 第 II/III 相試験及び長期投与試験で発現した眼及び皮膚の有害事象及び副作用

	第 II/III 相試験 (M606102-02 試験)		長期投与試験 (M606102-03 試験)		
	プラセボ群 (165 例)	本薬 2.5% 群 (168 例)	本薬 3.75% 群 (161 例)	本薬 2.5% 群 (183 例)	本薬 3.75% 群 (194 例)
有害事象					
皮膚及び皮下組織障害	4.8 (8)	2.4 (4)	3.7 (6)	29.5 (54)	26.3 (51)
眼障害	6.7 (11)	9.5 (16)	14.3 (23)	15.3 (28)	18.0 (35)
副作用					
皮膚及び皮下組織障害	0	0.6 (1)	1.2 (2)	3.8 (7)	5.7 (11)
眼障害	4.8 (8)	8.9 (15)	12.4 (20)	10.9 (20)	14.9 (29)

MedDRA/J ver.22.0
発現割合% (例数)

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

本薬の毒性を評価するために、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、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（皮膚感作性試験）が実施された。一部の試験では、本薬の塩違いの化合物であるグリコピロニウム臭化物を用いて試験が実施されている。用量については、特記し

ない限りグリコピロニウムとして示す。なお、*in vivo* 試験において、特記しない限り、溶媒として生理食塩液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

マウス単回経口及び皮下投与毒性試験が実施された（表 9）。また、ミニブタ 4 週間反復経皮投与毒性試験の初回投与時の結果から、グリコピロニウムの急性毒性が評価された（表 9）。

表 9 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量又は濃度	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1)	経口	グリコピロニウム臭化物 (mg/kg) 0 ^{a)} 、24、80、240	特記所見なし	> 240	参考 4.2.3.1-1
	皮下	グリコピロニウム臭化物 (mg/kg) 0、0.8、2.4、8	≥0.8 : 投与部位の痂皮	> 8	
雌雄 ミニブタ (ゲッチャンゲン)	経皮	グリコピロニウム臭化物含有 EPX 製剤(%) ^{b)} 0、1.6、4.8、16 (それぞれ約 0、5、15、50 mg/kg)	特記所見なし	> 約 50 (16%)	4.2.3.2-6

a) 逆浸透脱イオン水

b) 含有率を調整したポリマー媒体を添加したエタノール溶液に被験物質を溶解した

5.2 反復投与毒性試験

マウス反復経口投与毒性試験（4 週間及び 13 週間）、マウス反復皮下投与毒性試験（4 週間）、ラット反復経皮投与毒性試験（4 週間及び 13 週間）、並びにミニブタ反復経皮投与毒性試験（4 週間及び 39 週間）が実施された（表 10）。げっ歯類の長期反復投与毒性試験は実施されていないが、マウス及びラットがん原性試験で一般毒性評価を行った。主な毒性所見として、薬理作用に起因した変化、体重増加抑制及び摂餌量の減少、並びに投与部位反応が認められた。

グリコピロニウム臭化物を用いたマウス 13 週間反復経口投与試験、本薬を用いたラット 13 週間反復経皮投与試験及びミニブタ 39 週間反復経皮投与試験での無毒性量は、それぞれマウスで 240 mg/kg（雌雄）、ラットで 1.25%（雄）及び 3.75%（雌）、ミニブタで 12.5%（雌雄）であった。原発性腋窩多汗症患者に本薬の最大臨床用量（2.5%）を反復投与したときの曝露量（AUC）¹⁰⁾と比較して、マウスに経口投与した際の無毒性量におけるグリコピロニウムの曝露量（AUC）では約 2,756.3 倍（雄）及び約 38,525.0 倍（雌）、ラットに経皮投与した際の無毒性量におけるグリコピロニウムの曝露量（AUC）では約 50.0 倍（雄）及び約 127.8 倍（雌）、ミニブタに経皮投与した際の無毒性量におけるグリコピロニウムの曝露量（AUC）では約 139.4 倍（雄）及び約 67.5 倍（雌）であった。

¹⁰⁾ 海外第 II 相試験（DRM04-HH02 試験）における AUC の平均値 0.320 ng•h/mL（検出下限以下のデータを除いた平均値）

表 10 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量又は濃度	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄マウス(CD-1)	経口	4週間 (1回/日)	グリコピロニウム臭化物 (mg/kg/日) 経口: 0、24、80、240	死亡: 240 ^{a)} (雄 1/42 例、雌 3/42 例)	80 mg/kg/日	4.2.3.2-1
	皮下		グリコピロニウム臭化物 (mg/kg/日) 皮下: 0、0.8、2.4、8	特記所見なし	8 mg/kg/日	
雌雄マウス(CD-1)	経口	13週間 (1回/日)	グリコピロニウム臭化物 (mg/kg/日) 0、24、80、240	特記所見なし	240 mg/kg/日	4.2.3.2-2
雌雄ラット(SD)	経皮	4週間 (1回/日)	グリコピロニウム臭化物 含有 EPX 製剤 (%) ^{b)} 0、1.6、4.8、16 (それぞれ約 0、16、48、 160 mg/kg)	≥1.6: 投与部位皮膚の紅斑・痂皮 ≥4.8: 体重增加抑制、下垂体(雄)・ 心臓・腎臓(雄)・肝臓(雄)・脾臓・ 胸腺(雌)・精巣上体・前立腺・精囊 腺・卵巣重量の低値 16: 投与部位の表皮肥厚・痂皮・潰瘍・ 線維化・出血・毛包の炎症	1.6% ^{c)}	4.2.3.2-3
雌雄ラット(SD)	経皮	13週間 (1回/日)	グリコピロニウム臭化物 含有 EPX 製剤 (%) ^{b)} 0、1.6、4.8、16 (それぞれ約 0、20、61、 200 mg/kg)	≥1.6: 投与部位の紅斑・痂皮・表皮 肥厚(雌)・潰瘍(雌)・線維化(雌)・ 単核球浸潤(雌) ≥4.8: 体重增加抑制(雄)、肝臓(雄)・ 心臓(雄)・腎臓(雄)・脾臓(雄)・ 唾液腺(雄)・精囊腺重量の低値、投 与部位の表皮肥厚(雄)、線維化(雄)、 単核球浸潤(雄) 16: 体重增加抑制(雌)、下垂体重量 の低値(雌)、投与部位皮膚の潰瘍 (雄)	雄: 1.6% ^{c)} 雌: 4.8% ^{c)}	4.2.3.2-4
雌雄ラット(SD)	経皮	13週間 (1回/日) + 4週間	本薬含有 ES 製剤 (%) ^{d)} 0、1.25、3.75、12.5 (それぞれ約 0、11、32、 110 mg/kg)	死亡: 12.5 (雌 3/25 例) ^{e)} ≥1.25: 投与部位皮膚の紅斑(雌)、 唾液腺重量の低値(雌) ≥3.75: 体重增加抑制(雄)、唾液腺 重量の低値(雄) 12.5: 体重增加抑制(雌)、投与部位 の紅斑・浮腫・亀裂・落屑(雌)・痂 皮形成(雌)・炎症性変化・表層の壞 死・表層の過形成 回復性: あり	雄: 1.25% 雌: 3.75% ^{g)}	4.2.3.2-5
雌雄ミニブタ(ゲッチングン)	経皮	4週間 (1回/日)	グリコピロニウム臭化物 含有 EPX 製剤 (%) ^{b)} 0、1.6、4.8、16 (それぞれ約 0、5、15、 50 mg/kg)	特記所見なし	16%	4.2.3.2-6
雌雄ミニブタ(ゲッチングン)	経皮	4週間 (1回/日) + 2週間	グリコピロニウム臭化物 含有 ES 製剤 (%) ^{d)} 0、1.6、4.8、16 (それぞれ約 0、2.9、8.8、 29 mg/kg)	特記所見なし	16%	4.2.3.2-7
雌雄ミニブタ(ゲッチングン)	経皮	4週間 (1回/日) + 2週間	本薬含有 ES 製剤 (%) ^{d)} 0、1.25、3.75、12.5 (それぞれ約 0、2.3、6.9、 23 mg/kg)	特記所見なし	12.5%	4.2.3.2-8
雌雄ミニブタ(ゲッチングン)	経皮	39週間 (1回/日) + 4週間	本薬含有 ES 製剤 (%) ^{d)} 0、1.25、3.75、12.5 (それぞれ約 0、0.92、2.8、 9.2 mg/kg)	特記所見なし	12.5%	4.2.3.2-9

a) グリコピロニウムの薬理作用に関連する毒性所見は認められなかったこと、マウスを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験の 240 mg/kg/日群では死亡が認められなかつたこと等から、本薬投与に関連する可能性は低いと考察されている

b) 含有率を調整したポリマー媒体を添加したエタノール溶液に被験物質を溶解した

c) 1.6%群で認められた投与局所反応は媒体による変化である可能性が高いことから、毒性学的意義は低いと判断されている

d) エタノール溶液に被験物質を溶解した

e) 1.6%群の雌雄及び 4.8%群の雌で認められた投与局所反応は媒体による変化である可能性が高いことから、毒性学的意義は低いと判断されている

f) 皮膚反応が顕著に認められたため、投与 48 日目から休薬し、投与 72~86 日目に安楽死した

g) 唾液腺重量の減少は病理組織学的变化を伴わないこと、1.25%群及び 3.75%群の雌で認められた投与部位皮膚の紅斑は例数が少ないこ

とから、それぞれ毒性学的意義は低いと判断されている

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、並びにマウスリンフォーマ試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いた骨髄小核試験が実施され(表 11)、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 11 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (μg/plate 又は μg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
細菌を用いる復 帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	グリコピロニウム臭化物 0 ^{a)} 、1.5、5、15、50、150、500、 1,500、5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
			本薬 0 ^{b)} 、1.6、5、16、50、160、500、 1,600、5,000	陰性	4.2.3.3.1-2
<i>in vitro</i>	マウスリン フォーマ試験	L5178Y/TK+/-細胞	S9- (4 時間)	グリコピロニウム臭化物 0 ^{a)} 、1,000、2,000、2,500、3,000、 3,500、4,000	4.2.3.3.1-3
			S9+ (4 時間)	グリコピロニウム臭化物 0 ^{a)} 、2,000、2,500、3,000、3,500、 4,000	
			S9- (24 時間)	グリコピロニウム臭化物 0 ^{a)} 、250、750、1,000、1,250、 1,500、1,750	
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用い る小核試験	雌雄マウス (ICR) 骨髄	/	グリコピロニウム臭化物 0 ^{a)} 、10 (雌)、20、40、80 (雄) 単回、腹腔内投与	4.2.3.3.2-1

a) 水

b) DMSO

5.4 がん原性試験

マウスがん原性試験及びラットがん原性試験が実施された(表 12)。被験物質投与に起因した腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。マウスにおいて薬理作用に起因した大腸(盲腸・結腸・直腸)の変化が認められた。マウスがん原性試験及びラットがん原性試験の無毒性量は、それぞれマウスで 2 mg/kg(雌雄)、ラットで 0.63% (雌雄) であった。原発性腋窩多汗症患者に本薬の最大臨床用量を反復投与したときの曝露量(AUC)¹⁰⁾と比較して、マウスに経口投与した際の無毒性量におけるグリコピロニウムの曝露量(AUC)では約 3.2 倍(雄)及び約 2.3 倍(雌)、ラットに経皮投与した際の無毒性量におけるグリコピロニウムの曝露量(AUC)では約 13.3 倍(雄)及び約 47.5 倍(雌)であった。

表 12 がん原性試験成績

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD		
					グリコピロニウム臭化物							
				0	2	5.6	16					
				匹	65	65	65	65				
雌雄マウス (CD-1)	経口	104 週 ^{a)} (1回/日)	腫瘍性病変	雌雄	特記所見なし				16	4.2.3.4.1-1		
			非腫瘍性病変	≥ 2 : 大腸(盲腸・結腸・直腸)の大型化(雄)、結腸及び直腸の拡張、直腸粘膜の過形成・肥厚(雄) ≥ 5.6 : 結腸粘膜の過形成・肥厚、直腸粘膜の炎症 16 : 結腸粘膜の炎症、直腸粘膜の潰瘍・リンパ球浸潤								
雌雄ラット (SD)	経皮	99 週 /105 週 ^{b)} (1回/日)	主な病変	性	用量 (%)				2.5	4.2.3.4.1-2		
					本薬							
				匹	0	0.63	1.25	2.5				
			腫瘍性病変	雌雄	特記所見なし							
			非腫瘍性病変	≥ 0.63 : 体重減少・体重増加抑制(雄) ≥ 1.25 : 体重減少・体重増加抑制(雌)								

a) 生存例数が 20 例以下となったことから、16 mg/kg の雄、16 mg/kg の雌及び 5.6 mg/kg の雌でそれぞれ投与 88 週目、96 週目及び 100 週目に投与を中止した。また、16 mg/kg の雄では生存例数が 15 例になったことから、96 週目に生存例を全例剖検した

b) 雄では 105 週目に、雌では 99 週目に生存例を全例剖検した

5.5 生殖発生毒性試験

グリコピロニウム臭化物を用いたラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット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 13）。ラット胚・胎児発生に関する試験で全胚吸収・骨化遅延の増加が認められたが、母動物毒性に起因した二次的な変化であると考察されている。これらの胚・胎児発生に関する試験のラット及びウサギでの無毒性量（40 mg/kg 及び 0.8 mg/kg）における本薬の曝露量（AUC）は、原発性腋窩多汗症患者に本薬の最大臨床用量を反復投与したときの曝露量（AUC）¹⁰⁾と比較して、ラットで約 64 倍、ウサギで約 207 倍であった。

申請者は、妊娠又は妊娠している可能性のある女性への投与について、胚胎児発生への影響は認められなかったものの、非臨床薬物動態試験において胎盤通過性が認められたことから（4.2.4 参照）、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旨を注意喚起すると説明している。さらに、本薬経皮投与時に乳汁中に移行することが示されたこと（4.4.3 参照）から、本薬の添付文書において、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旨を注意喚起すると説明している。

表 13 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/日)	主な所見	無毒性量(mg/kg/日)	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)	経口	雄：交配 28 日前～剖検時(1回/日、最低 56 回投与)	グリコピロニウム臭化物 0 ^{a)} 、8、40、80	雄 ≥40：一過性の摂餌量低値 80：一過性の体重増加抑制	親動物(一般毒性)：80 親動物(生殖能)：80	4.2.3.5.1-1
			雌：交配 15 日前～妊娠 7 日(1回/日)		雌 ≥40：体重増加抑制・一過性の摂餌量低値	親動物(一般毒性)：8 親動物(生殖能)：80	
胚・胎児発生試験	雌ラット(SD)	経口	妊娠 6～18 日(1回/日)	グリコピロニウム臭化物 0 ^{a)} 、40、160、320	母動物： ≥40：一過性の体重増加抑制、摂餌量低値 ≥160：紅涙、体重増加抑制 320：脱水、眼瞼下垂、糞便の減少 胎児： ≥160：平均胎児体重の低値 320：全胚吸収、骨化遅延の増加	親動物(一般毒性)：<40 胚・胎児発生：40	4.2.3.5.2-1
	雌ウサギ(NZW)	静脈内	妊娠 6～19 日(1回/日)		母動物： ≥0.08：散瞳 ≥0.4：糞便減少、被毛粗造、一過性の体重増加抑制、摂餌量低値 胎児： 特記所見なし	親動物(一般毒性)：0.08 胚・胎児発生：0.8	
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)	経口	母動物：妊娠 7 日～分娩後 20 日(1回/日)	グリコピロニウム臭化物 0 ^{a)} 、40、160、320	母動物： 死亡：320 ^{c)} (1/22 例) ≥40：色素性鼻汁分泌物、円背位、脱水、散瞳、体重増加抑制、摂餌量低値 ≥160：ラッセル音、腹部被毛の汚れ、眼瞼下垂 F1 出生児： ≥40：体重増加抑制、包皮分離又は膣開口までの日数の延長	母動物(一般毒性)：<40 F1 出生児の発生：320 ^{d)}	4.2.3.5.3-1

a) 水

b) PBS

c) 一般状態の悪化が認められたため、妊娠 16 日目に安楽死した

d) 40 mg/kg/日以上の群で認められた体重増加の抑制は雄では出生 78 日目、雌では出生 50 日目の時点で対照群と同程度まで体重が回復したこと、包皮分離又は膣開口までの日数の延長は体重増加抑制による変化であることから、いずれも毒性学的意義は低いと判断されている

5.6 局所刺激性試験

独立した局所刺激性試験は実施されていない。最大 12.5% の本薬を含有する ES 製剤¹¹⁾ を用いたミニブタ 39 週間反復経皮投与毒性試験（5.2 参照）において、皮膚刺激性は認められなかった。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され、本薬は皮膚感作性を示さなかった（表 14）。

¹¹⁾ 当該製剤の [] 含量は、第 II/III 相試験 (M606102-02 試験) 及び長期投与試験 (M606102-03 試験) で使用された製剤に比べ約 [] % 多かった。

表 14 皮膚感作性試験

試験の内容	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
局所リンパ節試験	雌マウス(CBA)	マウス耳介外側にグリコピロニウム臭化物含有 ES 製剤（グリコピロニウムとして 16%）を 1 日 1 回、3 日間投与した。6 日目に ³ H メチルチミジンを静脈内投与し、リンパ節内の ³ H メチルチミジン取り込み量から刺激指数を算出した ^{a)} 。	グリコピロニウム臭化物含有 ES 製剤投与群において投与部位の刺激性は認められず、刺激指数は 1.23 であった。	4.2.3.7.1-1
		マウス耳介外側に本薬含有 ES 製剤（グリコピロニウムとして 16%）を 1 日 1 回、3 日間投与した。6 日目に ³ H メチルチミジンを静脈内投与し、リンパ節内の ³ H メチルチミジン取り込み量から刺激指数を算出した ^{a)} 。	本薬含有 ES 製剤投与群において投与部位の刺激性は認められず、刺激指数は 0.32 であった。	4.2.3.7.1-2

a) 皮膚感作性を陽性と評価する刺激指数は 3.0 とした

5.7.2 不純物の毒性評価

原薬中において、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001[※]号）に定める安全性確認の必要な閾値を超えて存在する不純物である類縁物質¹ 及び類縁物質⁵[※] について、ラット及びミニブタの反復投与毒性試験における投与量はヒトに本薬臨床用量を投与したときの投与量を上回ることから、これらの毒性試験成績により評価されたものと判断された。また、類縁物質¹ 及び類縁物質⁵[※] の遺伝毒性について、想定される 1 日最大摂取量が 1 mg/日未満であることから、「『潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン』の一部改正について」（平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 第 1 号）に基づいて評価され、これらの不純物が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 グリコピロニウム臭化物を用いた毒性試験成績から本薬の毒性を評価することの妥当性について

申請者は、本薬を用いた毒性試験成績にグリコピロニウム臭化物を用いた毒性試験成績を含めてグリコピロニウムの毒性を評価することについて、以下の理由から妥当であると考える旨を説明している。

- 本薬及びグリコピロニウム臭化物はいずれも第 4 級アンモニウム塩であり、本薬及びグリコピロニウム臭化物の物性を踏まえると、いずれも生体内では完全に解離したグリコピロニウムカチオンとして存在すると考えられること。
- 本薬及びグリコピロニウム臭化物の標的分子である M₃受容体に対する結合性は同等であること。
- 本薬はヒトヒスタミン H₁受容体に対して阻害作用を有するものの、その IC₅₀ 値は M₃受容体に対する IC₅₀ 値の約 1,500 倍であること（3.2.1 参照）、グリコピロニウム臭化物は σ₁受容体に対する阻害作用を有するものの、10 μmol/L で 63% 阻害する程度であり、M₃受容体に対する阻害作用の約 10,000 分の 1 であることから、本薬又はグリコピロニウム臭化物の毒性試験及び原発性腋窩多汗症患者に本薬の最大臨床用量を反復投与したときの曝露量を踏まえると、これらの受容体に対する薬理作用が発現する可能性は低いこと。
- ミニブタ反復経皮投与毒性試験において、投与量 (mg/kg) で換算した曝露量 (C_{max} 及び AUC) を比較すると、本薬投与時に対するグリコピロニウム臭化物投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 0.3～1.6 倍及び 0.2～1.8 倍であり、本薬及びグリコピロニウム臭化物の経皮吸収性は類似していたこと。
- 本薬及びグリコピロニウム臭化物の経皮吸収後の各組織（メラニン含有組織を含む）への放射能分布及び推移、血球移行性、血漿タンパク結合性、妊娠動物における胎児の移行性等の分布及び蓄積は同様であったこと。

- 本薬及びグリコピロニウム臭化物は経皮吸収後の主代謝経路はいずれもシクロペンタン環又はベンゼン環の酸化であると推定されており、代謝に差異はないと考えられること。
- 本薬又はグリコピロニウム臭化物を用いたラット 13 週間反復経皮投与毒性試験、及び本薬又はグリコピロニウム臭化物を用いたミニブタ 4 週間反復経皮投与毒性試験において、本薬及びグリコピロニウム臭化物の毒性プロファイルは類似していたこと。

機構は、上記の申請者の説明を踏まえると、本薬の毒性試験パッケージ及びその評価結果に特段の問題はないと考える。また、本薬の添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性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旨を、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旨をそれぞれ注意喚起するとの申請者の説明（5.5 参照）に特段の問題はないと考える。なお、抗コリン作用に関連するヒトにおける安全性及び製造販売後の注意喚起については、7.R.2.5 で検討する。

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

本申請に際し評価資料として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 及び b）が使用された。製剤 a では無水エタノールが ■%、製剤 b では ■% 使用された。製剤間の生物学的同等性は、「局所皮膚適用製剤（半固体製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成 22 年 11 月 1 日付け薬食審査発 1101 第 1 号）」に従い確認された。製剤 b のうち、2.5% 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及び代謝物である M6061M9 の血漿中濃度は LC/MS/MS 法を用いて測定された。

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 4.2.2.3-1）

ヒトの血漿成分を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体（10～1,000 ng/mL）のタンパク結合を検討した。ヒト血清アルブミン溶液（40 mg/mL）、 α_1 -酸性糖タンパク溶液（1 mg/mL）、 γ -グロブリン溶液（15 mg/mL）、低密度リポタンパク溶液（3 mg/mL）及び高密度リポタンパク溶液（3 mg/mL）におけるタンパク結合率は、それぞれ 7.2～10.6%、37.9～46.5%、1.9～5.5%、2.1～4.0% 及び 3.3～5.8% 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 [¹⁴C] 標識体（10～1,000 ng/mL）の血球移行性を検討した。血球移行率の平均値は 1.6～2.2% であり、血液中で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 4.2.2.4-4 及び 4.2.2.4-5）

ヒト肝細胞を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝を検討した。代謝物として、他の動物種の肝細胞における代謝物と同一のものが認められ（4.3.1 参照）、ヒト特有の代謝物は認められなかった。総放射能に対する割合が 10% を上回る代謝物は認められなかった。4 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 81.0% であった。

ヒト表皮角化細胞及びヒト皮膚線維芽細胞を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝を検討した。代謝物として M6061M9 のみが認められ、皮膚特異的な代謝物は認められなかった。4 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 92.9% 及び 91.7% であった。いずれの試験系でも本薬の光学変換は認められなかった。

ヒト CYP 分子種発現系 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5) に本薬の [¹⁴C] 標識体 10 μmol/L を添加したとき、本薬は主に CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝された。ヒト肝ミクロソームを用い、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝を検討したところ、キニジン (CYP2D6 阻害剤) 及びケトコナゾール (CYP3A4/5 阻害剤) により本薬の代謝は阻害された。

6.1.1.4 本薬のヒト肝薬物酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1)

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 (1~100 nmol/L) の誘導作用が検討された。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA の最大誘導倍率は 1.33、1.30 及び 1.15 倍であった。

申請者は、本薬により各 CYP 分子種の mRNA 発現量に明らかな影響は認められなかつたことから、本薬の臨床使用時に各 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 4.2.2.6-2)

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¹²⁾ (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) の酵素活性に対する本薬 (0.25~20 μmol/L) の阻害作用が検討され、いずれの分子種に対しても直接的及び時間依存的な阻害作用を示さなかつた。

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 4.2.2.6-3~7)

P-gp 又は BCRP を発現した LLC-PK1 細胞に本薬の [¹⁴C] 標識体 1~30 μmol/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。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K 発現 HEK293 細胞に本薬の [¹⁴C] 標識体 5~30 μmol/L を添加したところ、本薬は OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質になると考えられた。

MRP2 又は MRP4 発現ベシクルに本薬の [¹⁴C] 標識体 1~30 μmol/L を添加したところ、本薬は MRP2 又は MRP4 の基質ではないことが示された。

P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、MRP2 及び MRP4 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¹³⁾ 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 7.46 μmol/L、3.78 μmol/L 及び 79.5 μmol/L であった。

申請者は、本薬の臨床推奨濃度である 2.5% 製剤を経皮投与した際の血漿中本薬濃度は 5 nmol/L 以下であり、IC₅₀ 値よりも十分に低いことから、本薬の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。

¹²⁾ 以下が基質として評価された。

CYP1A2：フェナセチン、CYP2B6：ブロピオノン、CYP2C8：パクリタキセル、CYP2C9：トルプタミド、CYP2C19：(S)-メフェニトイソ、CYP2D6：デキストロメトルファン、CYP3A4：ミダゾラム及びテストステロン

¹³⁾ 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、OATP1B1、OATP1B3、MRP2、MRP4：[³H] エストラジオール 17 β -d-グルクロニド、OAT1：[³H] p-アミノ馬尿酸、OAT3：[³H] エストロン-3-硫酸、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K：[¹⁴C] メトホルミン

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 M606102-01 <20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性（目標症例数 30 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）、ブランク及び本薬（2.5%、3.75%、5%）20 μL を、オーブンパッチを用いて背部に投与することとされた。治験薬の貼布時間は 24 時間とされた。本試験では製剤 b が使用された。

治験薬が投与された 30 例全例が安全性解析対象集団とされた。

投与後 72 時間時点までの皮膚刺激性について、皮膚反応はいずれの群においても認められなかった。接触蕁麻疹反応は、本薬 3.75% 及び 5% でそれぞれ 3.3% (1/30 例) に認められた。

6.2.2 第I相反復投与試験 (CTD 5.3.3.2-1 〈参考〉 : 試験番号 DRM04-HH07 <20■年■月～20■年■月>)

外国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等を検討する目的で、非盲検試験が海外 8 施設¹⁴⁾ で実施された。

用法・用量は本薬 3.75% 製剤 1 枚を用いて左右の腋窩に 1 日 1 回（毎朝同一時刻）5 日間経皮投与することとされた。本試験では製剤 a が使用された。

治験薬として本薬が投与された 31 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 15 のとおりであった。反復投与による蓄積性は認められず、年齢別で臨床的に問題となるような差は認められなかった。

表 15 外国人原発性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

	測定時点	測定例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-6 h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24 h} (ng·h/mL)
18 歳以上 65 歳以下	1 日目	11	0.139±0.143	2.55±2.83	0.540±0.430 ^{a)}	2.57±1.00 ^{b)}
	5 日目	11	0.079±0.038	3.18±4.41	0.195±0.140 ^{c)}	0.883±0.572 ^{d)}
15 歳以上 18 歳未満	1 日目	11	0.055±0.072	1.64±1.99 ^{d)}	0.143±0.132 ^{c)}	—
	5 日目	12	0.075±0.067	2.14±1.79 ^{c)}	0.178±0.141 ^{f)}	—
9 歳以上 15 歳未満	1 日目	8	0.045±0.063	3.30±2.64 ^{b)}	0.125±0.175 ^{b)}	—
	5 日目	8	0.055±0.060	1.25±0.96	0.177±0.138 ^{g)}	—

平均値±標準偏差

a) 8 例、b) 5 例、c) 10 例、d) 7 例、e) 11 例、f) 9 例、g) 2 例

安全性について、有害事象は 16.1% (5/31 例 : 頭痛 4 例、咳嗽、裂傷及び鼻漏各 1 例 〈重複あり〉) に認められ、副作用は認められなかった。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。

6.2.3 長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 M606102-03 <20■年■月～20■年■月>)

日本人原発性腋窩多汗症患者を対象に、本薬を反復経皮投与したときの本薬未変化体及び代謝物である M6061M9 の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、本薬 2.5% 又は 3.75% 製剤のいずれか 1 枚を用いて左右の腋窩に 1 回ずつ、1 日 1 回（夜就寝前又は朝起床後）52 週間塗布することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果は 7.2 参照）。本試験では製剤 b が使用された。

¹⁴⁾ 8 施設のうち、6 施設で本薬が投与されるコホートが実施された。

薬物動態について、投与 52 週後までの血漿中トラフ濃度（各時点で検出された例数/検討された例数）は表 16 のとおりであった。

表 16 日本人原発性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本薬未変化体及び M6061M9 濃度 (pg/mL)

測定対象	本薬濃度		投与 2 週後	投与 4 週後	投与 12 週後	投与 20 週後	投与 28 週後	投与 36 週後	投与 44 週後	投与 52 週後
本薬未変化体	2.5%	検出された被験者の割合 (検出例数/測定例数)	29.7% (54/182)	28.9% (52/180)	29.6% (53/179)	24.6% (42/171)	29.3% (49/167)	31.9% (51/160)	32.1% (52/162)	26.8% (40/149)
		平均値±標準偏差 ^{a)}	29.6±30.0	29.4±27.5	85.8±234.1	24.3±17.3	33.4±35.5	84.5±201.3	50.9±58.8	41.6±90.6
	3.75%	検出された被験者の割合 (検出例数/測定例数)	37.1% (72/194)	40.9% (76/186)	42.5% (77/181)	34.3% (58/169)	37.5% (60/160)	40.6% (63/155)	43.2% (67/155)	32.9% (49/149)
		平均値±標準偏差 ^{a)}	59.0±88.4	52.3±78.9	52.2±84.9	44.5±55.5	56.3±93.7	116.9±283.9	116.0±432.3	97.5±303.7
M6061M9	2.5%	検出された被験者の割合 (検出例数/測定例数)	2.2% (4/183)	1.1% (2/181)	—	—	2.9% (5/173)	—	—	6.7% (11/165)
		平均値±標準偏差 ^{a)}	149.0±73.1	72.1±11.5	—	—	92.8±23.3	—	—	66.5±11.9
	3.75%	検出された被験者の割合 (検出例数/測定例数)	5.2% (10/194)	3.8% (7/186)	—	—	6.3% (11/174)	—	—	12.0% (19/158)
		平均値±標準偏差 ^{a)}	59.0±11.1	90.5±40.4	—	—	94.5±57.0	—	—	79.5±42.8

a) 血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬未変化体又は M6061M9 濃度

また、投与 4 週時点での血漿中及び尿中の本薬未変化体及び代謝物が検討された。

血漿中には本薬未変化体及び M6061M9 が、尿中には本薬未変化体、M6061M9、U1 及び U2 が認められた。また、異性体評価に関して、尿においてエリスロ体が確認されなかったことから、スレオ体同士のキラル反転を含め、ヒトの生体内では本薬の光学変換は生じないと考えられた。

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。

長期投与試験において、本薬 2.5% 又は 3.75%（製剤 b）を 1 日 1 回 52 週間反復経皮投与した際の血漿中本薬濃度は表 16 のとおりであり、2.5%群と比較し 3.75%群で血漿中本薬濃度は高かった。血漿中本薬濃度が定量下限値を超えた被験者の割合及び血漿中本薬濃度の平均値は、2.5%群及び 3.75%群ともに反復投与による増加傾向は認められなかったことから、蓄積性はないと考える。また、長期投与試験の投与期間を通して、本薬及び M6061M9 の血漿中濃度は多くの被験者において定量下限値未満であったことから、原発性腋窩多汗症患者に臨床用量である本薬 2.5%（製剤 b）を 1 日 1 回腋窩に投与したときの本薬の全身曝露は限定的であると考える。ただし、本薬の使用にあたり抗コリン作用に関する有害事象の発現が想定されることから、抗コリン作用に関する症状・徵候の有無について、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.2.5 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、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。

10 歳以上の原発性腋窩多汗症患者を対象とした海外第 I 相試験（DRM04-HH07 試験）において、本薬 3.75%（製剤 a）1 枚を用い、1 日 1 回 5 日間反復投与した際の本薬の薬物動態を評価した。1 日目及び 5 日目の C_{max} 及び AUC_{0-6h} の平均値は 18 歳以上の患者でやや高い傾向であったものの、5 日目の C_{max} 及

び AUC_{0-6h}は 18 歳以上の患者と 18 歳未満の患者で同程度であった (6.2.1 表 5 参照)。安全性について、有害事象の発現割合は成人患者 18.2% (2/11 例)、小児患者 15.0% (3/20 例) であり、副作用はいずれの群においても認められなかった。

長期投与試験において、本薬 2.5% 又は 3.75% (製剤 b) を 1 日 1 回 52 週間投与した際の本薬の薬物動態について、15 歳未満及び 65 歳以上の被験者数は限られていることから、検討には限界があるものの、いずれの集団においても、長期投与に伴い本薬及び M6061M9 の血漿中濃度が上昇する傾向は認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 薬物相互作用について

申請者は、本薬と OAT3、OCT2/MATE1/MATE2-K を介した薬物相互作用について、以下のように説明している。

in vitro 試験において、本薬は OAT3、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)。シメチジン (OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用を有する薬剤) とグリコピロニウム¹⁵⁾ の薬物相互作用を検討した結果、グリコピロニウムの薬物動態に対して影響が認められなかつたとの報告があること (Int J Clin Pharmacol Ther 2013; 51: 771-779) から、新たな薬物相互作用試験は実施しなかった。

また、本薬とプロベネシド (OAT3 の阻害作用を有する薬剤) 併用時に、本薬のクリアランスは最大 50% 程度の低下が想定され、本薬の全身曝露は最大 2 倍程度上昇する可能性がある。しかしながら、長期投与試験において多くの被験者で血漿中本薬濃度は定量下限値未満であること、臨床推奨濃度である本薬 2.5% 群と比較し、本薬 3.75% 群で血漿中本薬濃度は約 2 倍上昇しており (6.2.3 表 16)、抗コリン作用に関連する有害事象は増加する傾向にあったものの、安全性上許容可能な範囲であると考えられた。

以上より、OAT3、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、臨床上の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)、第 II/III 相試験及び長期投与試験において、臨床用量を超えて本薬を投与した際に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 (7.1 及び 7.2 参照) を踏まえると、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 2 試験 (表 17) が提出された。

¹⁵⁾ グリコピロニウム臭化物が用いられた。

表 17 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：解析対象例数
II/III	M606102-02 (用量設定及び検証的試験)	原発性腋窩多汗症 (9歳以上)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	4週間	プラセボ（基剤）群：165例 本薬2.5%群：168例 本薬3.75%群：161例
III	M606102-03 (長期投与試験)	原発性腋窩多汗症 (M606102-02 試験完了者 及び新規患者)	非盲検 非対照	52週間	本薬2.5%群：183例 本薬3.75%群：194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 18 のとおりである。

表 18 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/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 M606102-02 <2019年7月～2019年12月>)

原発性腋窩多汗症患者（表 19）（目標症例数 450 例：各群 150 例¹⁶⁾）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 49 施設で実施された。

表 19 主な選択基準

以下を全て満たす患者
・9歳以上
・明らかな原因がないまま腋窩に過剰な発汗が 6 カ月以上認められる
・以下の a)～f) の 6 項目のうち、2 項目以上あてはまる患者
a) 最初に症状が出たのが 25 歳以下
b) 左右対称性に発汗がみられる
c) 睡眠中は発汗が止まっている
d) 1 週間に 1 回以上多汗のエピソードがある
e) 家族歴がある
f) 腋窩の発汗によって日常生活に支障をきたしている
・HDSS が 3 又は 4
・左右の腋窩共に 5 分間の発汗重量が 50 mg 以上

用法・用量は、プラセボ、本薬 2.5%、又は 3.75% のいずれかの治験薬 1 枚¹⁷⁾ を用いて左右の腋窩に 1 回ずつ、1 日 1 回（夜就寝前）4 週間投与することとされた。

無作為に割り付けられた 497 例（プラセボ群 166 例、本薬 2.5%群 168 例及び 3.75%群 163 例）のうち、治験薬が投与されなかった 2 例（プラセボ群及び本薬 3.75%群、各 1 例）及び治験責任（分担）医師の署名及び日付の未記載 1 例（本薬 3.75%群）を除いた 494 例（プラセボ群 165 例、本薬 2.5%群 168 例及び 3.75%群 161 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。中止例は 11 例（プラセボ群 2 例、本薬 2.5%群 4 例及び 3.75%群 5 例）であり、中止理由の内訳は、プラセボ群が「有害事象により治験担当医が継続困難と判断」及び「選択/除外基準に抵触」各 1 例、本薬 2.5%群が「被験者からの申し出」3 例、「有害事象により治験担当医が継続困難と判断」1 例、本薬 3.75%群が「有害事象により治験担当医が継続困難と判断」3 例、「被験者からの申し出」及び「治

¹⁶⁾ 海外第 III 相試験 (DRM04-HH04 試験及び DRM04-HH05 試験) 結果より、「HDSS が 2 段階以上改善かつ両腋窩の平均発汗重量が 50%以上改善した被験者の割合」を本薬 3.75%群で 40%、プラセボ群で 20%と仮定した際、1 群あたりの症例数を 150 例とすると検出力は 0.969 となり、2 用量の検定でプラセボに対して有意となる検出力が 90%以上保持される症例数として設定

¹⁷⁾ 1 枚 (130×90 mm 大)あたりグリコピロニウムトシリ酸塩水和物として 62.5 mg (2.5%製剤) 又は 93.75 mg (3.75%製剤) を含むワイプ型外用剤

験責任（分担）医師の署名及び日付の未記載」各1例であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインと比較した4週後の「HDSSが2段階以上改善かつ両腋窩平均発汗重量が50%以上改善した被験者の割合」は表20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に有意差が認められた（P<0.0001、カイ二乗検定、有意水準両側5%）。

表20 主な有効性の結果（FAS）

	プラセボ群 (165例)	本薬2.5%群 (168例)	本薬3.75%群 (161例)
4週後の HDSS が 2 段階以上改善かつ両腋窩平均発汗重量が 50%以上改善した被験者割合	16.4% (27例)	41.1% (69例)	51.6% (83例)
群間差（本薬群－プラセボ群） [95%信頼区間]	-	24.7 [14.0, 34.8] %	35.2 [24.8, 45.1] %
p 値 ^{a)}	-	<0.0001	<0.0001
ベースラインの両腋窩平均発汗重量 (mg) (平均値±標準偏差)	133.48±92.68	143.60±99.01	137.32±95.05
4週後の両腋窩平均発汗重量 (mg) (平均値±標準偏差)	46.73±56.68	24.72±43.45	16.81±35.07
4週後の両腋窩平均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)	-86.75±89.30	-118.87±96.40	-120.51±91.22
4週後の両腋窩平均発汗重量が50%以上改善した被験者割合	70.3% (116例)	89.9% (151例)	94.4% (152例)
4週後の HDSS が 2 段階以上改善した被験者割合	20.6% (34例)	44.0% (74例)	52.8% (85例)

a) カイ二乗検定、有意水準両側5%

本薬3.75%群 vs プラセボ群の比較が両側5%水準で有意となった後、本薬2.5%群 vs プラセボ群の比較へ移行

安全性について、有害事象はプラセボ群33.9%（56/165例）、本薬2.5%群30.4%（51/168例）及び3.75%群36.0%（58/161例）に認められた。副作用はプラセボ群13.3%（22/165例）、本薬2.5%群15.5%（26/168例）及び3.75%群24.2%（39/161例）に認められた。いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用は表21及び表22のとおりであった。

表21 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (165例)	本薬2.5%群 (168例)	本薬3.75%群 (161例)
全有害事象	33.9 (56)	30.4 (51)	36.0 (58)
上咽頭炎	7.9 (13)	6.5 (11)	6.8 (11)
羞明	0.6 (1)	2.4 (4)	6.2 (10)
口渴	3.0 (5)	1.8 (3)	5.0 (8)
散瞳	0.6 (1)	3.6 (6)	3.7 (6)
排尿困難	1.8 (3)	3.0 (5)	3.7 (6)
頻尿	3.0 (5)	1.2 (2)	3.1 (5)
口腔咽頭痛	0	0	3.1 (5)
霧視	2.4 (4)	1.8 (3)	1.2 (2)

MedDRA/J ver.22.0 発現割合%（例数）

表22 いずれかの群で2%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (165例)	本薬2.5%群 (168例)	本薬3.75%群 (161例)
全副作用	13.3 (22)	15.5 (26)	24.2 (39)
羞明	0.6 (1)	2.4 (4)	6.2 (10)
口渴	3.0 (5)	1.8 (3)	5.0 (8)
散瞳	0.6 (1)	3.6 (6)	3.7 (6)
排尿困難	1.8 (3)	3.0 (5)	3.7 (6)
頻尿	3.0 (5)	1.2 (2)	3.1 (5)

MedDRA/J ver.22.0 発現割合%（例数）

死亡例はなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群に1例（被殻出血）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群0.6%（1/165例：被殻出血）、本薬3.75%群1.9%（3/161例：排尿困難及び口渴各3例、便秘2例、ドライアイ及び口腔咽頭痛各1例、重複あり）に認められ、2.5%群では認められなかった。本薬3.75%群で認められた事象は、いずれも副作用とされた。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合は、本薬 2.5%群 1.2% (2/168 例: 散瞳及び口内乾燥各 1 例)、3.75%群 1.9% (3/161 例: 散瞳、羞明、排尿困難及び頻尿各 1 例、重複あり) であり、プラセボ群では発現しなかった。本薬各群で認められた事象は、いずれも副作用とされた。

7.2 長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 M606102-03 <20■年■月～20■年■月>)

原発性腋窩多汗症患者（表 23）（目標症例数：52 週投与完了例として 200 例、2.5%群及び 3.75%群各群 100 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、多施設共同無作為化非盲検非対照並行群間試験¹⁸⁾ が国内 35 施設で実施された。

表 23 主な選択基準及び除外基準

<主な選択基準>	
○移行例	・第 II/III 相試験 (M606102-02) の 4 週投与を完了し、治験薬投与遵守率 80%以上
○新規例	以下を全て満たす患者
以下を全て満たす患者	
	・明らかな原因がないまま腋窩に過剰な発汗が 6 カ月以上認められる
	・以下の a)～f) の 6 項目のうち、2 項目以上あてはまる患者
a)	最初に症状が出たのが 25 歳以下
b)	左右対称性に発汗がみられる
c)	睡眠中は発汗が止まっている
d)	1 週間に 1 回以上多汗のエピソードがある
e)	家族歴がある
f)	腋窩の発汗によって日常生活に支障をきたしている
	・HDSS が 2 以上
	・左右の腋窩共に 5 分間の発汗重量が 30 mg 以上

用法・用量は、本薬 2.5% 又は 3.75% のいずれか 1 枚¹⁷⁾ を用いて左右の腋窩に 1 回ずつ、1 日 1 回（就寝前又は朝起床後）52 週間投与することとされた。

試験に組み入れられた 378 例（第 II/III 相試験からの移行例 296 例と新規例 82 例）のうち、不適格であるために無作為化されずに中止となった 1 例を除いた 377 例（第 II/III 相試験からの移行例 295 例と新規例 82 例）に治験薬が投与され（本薬 2.5%群 183 例及び 3.75%群 194 例）、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。本試験は 52 週までの投与を完了した被験者が各群で 100 例確保された時点で終了すると規定されており、52 週までの投与を完了したのは 205 例（本薬 2.5%群 103 例及び 3.75%群 102 例）、52 週未満で本試験を終了したのは 108 例（本薬 2.5%群 58 例及び 3.75%群 50 例）であった。中止例は 64 例（本薬 2.5%群 22 例及び 3.75%群 42 例）であり、中止理由の内訳は、「被験者からの申し出」40 例（本薬 2.5%群 12 例及び 3.75%群 28 例）、「治験担当医が有害事象により継続困難と判断」17 例（本薬 2.5%群 6 例及び 3.75%群 11 例）、「治験担当医の判断」3 例（本薬 2.5%群 2 例及び 3.75%群 1 例）、「選択/除外基準に不適合」及び「被験者が来院せず」が本薬 2.5%群各 1 例、「死亡」及び「妊娠」が本薬 3.75%群各 1 例であった。

有効性について、「ベースラインの HDSS が 3 以上の被験者における、HDSS がベースラインから 2 段階以上改善した割合」は図 1 であり、本薬 2.5%群及び 3.75%群のいずれも 4 週以降は同程度で推移した。「ベースラインと比較し平均発汗重量が 50% 以上改善した被験者の割合」は図 2 のとおりであり、本薬 2.5%群及び 3.75%群のいずれも 2 週以降は同程度で推移した。

¹⁸⁾ 国内第 II/III 相試験 (M606102-02 試験) から移行した被験者（移行例）と本試験から参加する被験者（新規例）が組み入れられた。移行症例のうち、国内第 II/III 相試験 (M606102-02 試験) で本薬（2.5% 又は 3.75%）が割り付けられていた被験者には本試験においても同一濃度の製剤が投与され、プラセボが割り付けられた被験者は本薬 3.75%群又は 2.5%群のいずれかに無作為割付けされた。新規症例は、本薬 3.75%群又は 2.5%群のいずれかに無作為割付けされた。

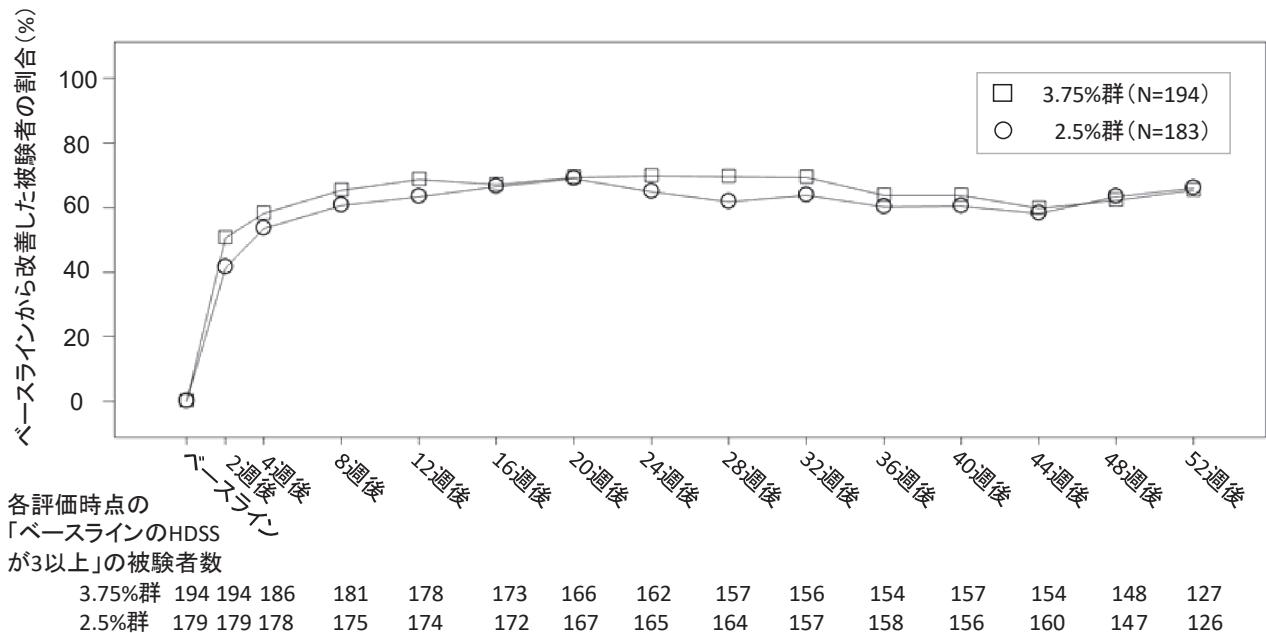


図 1 HDSS がベースラインから 2 段階以上改善した被験者の割合 (対象: ベースライン HDSS が 3 以上の被験者)

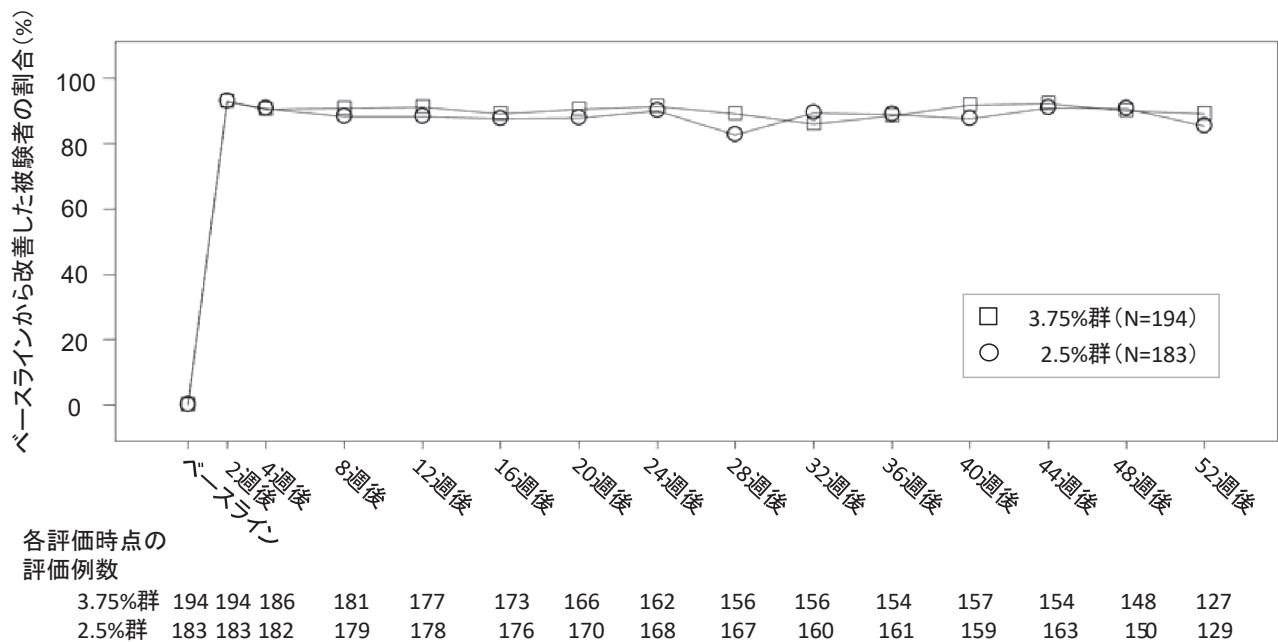


図 2 ベースラインと比較し平均発汗重量が 50%以上改善した被験者の割合 (FAS)

安全性について、有害事象（全体）は 71.4% (269/377 例) に、副作用（全体）は 24.7% (93/377 例) に認められた。全体で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 24 及び表 25 のとおりであった。

表 24 全体で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬 2.5%群 (183 例)	本薬 3.75%群 (194 例)	全体 (377 例)
全有害事象	73.8 (135)	69.1 (134)	71.4 (269)
上咽頭炎	25.7 (47)	19.6 (38)	22.5 (85)
湿疹	11.5 (21)	8.2 (16)	9.8 (37)
接触皮膚炎	5.5 (10)	7.7 (15)	6.6 (25)
羞明	4.4 (8)	5.7 (11)	5.0 (19)
ざ瘡	5.5 (10)	4.6 (9)	5.0 (19)
霧視	3.8 (7)	5.2 (10)	4.5 (17)
背部痛	4.4 (8)	3.6 (7)	4.0 (15)
口渴	3.8 (7)	3.6 (7)	3.7 (14)
散瞳	2.7 (5)	4.1 (8)	3.4 (13)
皮脂欠乏性湿疹	4.4 (8)	1.5 (3)	2.9 (11)
血中 CPK 増加	2.2 (4)	3.1 (6)	2.7 (10)
排尿困難	2.2 (4)	3.1 (6)	2.7 (10)
節足動物刺傷	2.7 (5)	2.6 (5)	2.7 (10)
インフルエンザ	2.2 (4)	2.6 (5)	2.4 (9)
頭痛	2.7 (5)	2.1 (4)	2.4 (9)
頻尿	2.7 (5)	2.1 (4)	2.4 (9)
適用部位湿疹	3.8 (7)	1.0 (2)	2.4 (9)
胃腸炎	2.7 (5)	1.5 (3)	2.1 (8)
足部白斑	2.7 (5)	1.5 (3)	2.1 (8)

MedDRA/J ver.22.0 発現割合% (例数)

表 25 全体で 2%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	本薬 2.5%群 (183 例)	本薬 3.75%群 (194 例)	全体 (377 例)
全副作用	20.8 (38)	28.4 (55)	24.7 (93)
羞明	3.8 (7)	5.7 (11)	4.8 (18)
霧視	2.7 (5)	4.6 (9)	3.7 (14)
口渴	3.8 (7)	3.6 (7)	3.7 (14)
散瞳	2.7 (5)	4.1 (8)	3.4 (13)
接触皮膚炎	2.7 (5)	4.1 (8)	3.4 (13)
排尿困難	2.2 (4)	3.1 (6)	2.7 (10)

MedDRA/J ver.22.0 発現割合% (例数)

死亡例は本薬 3.75%群に 1 例¹⁹⁾（うつ血性心不全）認められたが、治験薬との因果関係はなしとされた。死亡例以外の重篤な有害事象（全体）は 1.9%（7/377 例：本薬 2.5%群 6 例〈虫垂炎、憩室炎、腹痛、靭帯断裂、足骨折及び多形性腺腫、各 1 例〉及び 3.75%群 1 例〈散瞳〉）に認められ、3.75%群の 1 例（散瞳）は副作用とされた。

治験薬の投与中止に至った有害事象（全体）は、4.2%（16/377 例：本薬 2.5%群 5 例〈接触皮膚炎 2 例、視力低下、口渴、排尿困難、湿疹及び適用部位湿疹各 1 例、重複あり〉、3.75%群 11 例〈散瞳及び排尿困難各 2 例、バセドウ病、眼の異常感、視力低下、口渴、上咽頭炎、うつ血性心不全、頻尿、尿流量減少、尿量減少、接触皮膚炎、痒疹及び霧視各 1 例、重複あり〉）に認められた。このうち、副作用は、3.2%（12/377 例：本薬 2.5%群 4 例〈接触皮膚炎 2 例、視力低下、口渴、排尿困難及び適用部位湿疹各 1 例、重複あり〉、3.75%群 8 例〈散瞳及び排尿困難各 2 例、眼の異常感、霧視、視力低下、頻尿、口渴、尿流量減少、尿量減少、接触皮膚炎及び痒疹各 1 例、重複あり〉）に認められた。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合（全体）は、6.6%（25/377 例：本薬 2.5%群 10 例〈適用部位湿疹 3 例、散瞳 2 例、羞明、霧視、腹痛、胸痛及び接触皮膚炎各 1 例〉、3.75%群 15 例〈接触皮膚炎 6 例、湿疹、散瞳及び口渴 3 例、頻尿 2 例、ドライアイ、そう痒症及び尿量減少各 1 例、重複あり〉）であった。このうち、副作用は、5.3%（20/377 例：本薬 2.5%群 7 例〈散瞳及び適用部位湿疹各 2 例、羞明、霧視及び接触皮膚炎各 1 例〉、3.75%群 13 例〈接触皮膚炎 6 例、散瞳及び口渴各 3 例、頻尿 2 例、ドライ

¹⁹⁾ 5■歳女性。治験薬投与開始後 278 日目に、■心肺停止状態で発見された。背部と両下肢に II 度の熱傷、CT で肺うつ血が認められた。治験担当医は、■。

イアイ、尿量減少及び湿疹各 1 例、重複あり））に認められた。

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、第 II/III 相試験のデザイン及び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。

第 II/III 相試験では、一定以上の発汗がある患者を対象とするため、原発性局所多汗症診療ガイドライン（日皮会誌 2015; 125: 1379-1400）で重症度を判定する代表的な指標とされている HDSS と発汗重量を用いて、ベースラインの HDSS が 3 又は 4、かつ 5 分間の発汗重量が 50 mg 以上の患者とした（表 19）。年齢は、海外臨床試験の対象年齢を踏まえ、9 歳以上を対象とした。

有効性の主要評価項目は、自覚症状と発汗量の両方の改善を確認することが臨床的に重要であることから、「HDSS が 2 段階以上改善かつ両腋窩平均発汗重量が 50%以上改善した被験者の割合」とし、治療期間は、本薬の有効性が検証された海外第 III 相試験（DRM04-HH04 試験及び DRM04-HH05 試験）と同じ 4 週間とした。検討する本薬の濃度は、海外第 III 相試験で設定された 3.75%に加え、より低い濃度の 2.5%も設定することとした。

第 II/III 相試験における主要評価項目の結果は表 20 のとおりであり、本薬各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 ($p < 0.0001$ 、カイ二乗検定、有意水準両側 5%)。また、主要評価項目を構成する 4 週後の「HDSS が 2 段階以上改善した被験者の割合」と「両腋窩平均発汗重量が 50%以上改善した被験者の割合」のいずれの項目についても、本薬各群はプラセボ群と比較して高い傾向が認められた。

機構は、第 II/III 相試験の計画に特段の問題はないこと、主要評価項目において、本薬各群とプラセボ群に統計学的有意差が認められ（表 20）、主要評価項目を構成する各評価項目においても同様の傾向が認められたことを確認した。

7.R.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

第 II/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 26 のとおりであった。

表 26 患者背景別の 4 週後の「HDSS が 2 段階以上改善かつ両腋窩平均発汗重量が 50%以上改善した被験者の割合」
(第 II/III 相試験、FAS)

		プラセボ群 (165 例)	本薬 2.5%群 (168 例)	本薬 3.75%群 (161 例)
性	男性	11.3 (8/71)	39.4 (28/71)	44.3 (27/61)
	女性	20.2 (19/94)	42.3 (41/97)	56.0 (56/100)
年齢	18 歳未満	0 (0/2)	0 (0/2)	100 (1/1)
	18 歳以上	16.6 (27/163)	41.6 (69/166)	51.3 (82/160)
ベースラインの HDSS	3	7.9 (10/126)	33.6 (43/128)	42.6 (52/122)
	4	43.6 (17/39)	65.0 (26/40)	79.5 (31/39)
ベースラインの 両腋窩平均発汗重量	50 mg 以上 100 mg 未満	17.3 (13/75)	38.8 (31/80)	45.2 (33/73)
	100 mg 以上	15.6 (14/90)	43.2 (38/88)	56.8 (50/88)
ランダム化した時季	7~9 月	17.1 (18/105)	38.3 (41/107)	45.2 (47/104)
	10~12 月	15.0 (9/60)	45.9 (28/61)	63.2 (36/57)

割合% (該当例数/評価例数)

性別による大きな違いは認められず、年齢については、18 歳未満の症例が少なく、検討できなかった。

ベースラインの HDSS 別では、HDSS が 3 の集団に比べ 4 の集団の方が、プラセボ群及び本薬各群のいずれも効果が高い傾向が認められたが、プラセボ群と本薬各群の差に大きな違いはなかった。ベースラインの両腋窩平均発汗重量別では、50 mg 以上 100 mg 未満の集団に比べ、100 mg 以上の集団の方が本薬各群の効果は高かったが、50 mg 以上 100 mg 未満の集団にいても本薬各群とプラセボ群との差は、いずれも 20%以上であった。ランダム化した時季について、7~9 月の集団に比べ 10~12 月の集団の方が本薬各群の効果は高かったが、7~9 月の集団における本薬各群とプラセボ群との差は、いずれも 20%以上であった。

以上より、患者背景に関わらず、本薬の有効性は認められると考える。

機構は、18 歳未満の集団は該当者が少なく検討できないものの、その他の集団については、本薬各群はプラセボ群と比べ主要評価項目を達成した被験者の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

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明している。

長期投与試験における「ベースラインの HDSS が 3 以上の被験者における、HDSS がベースラインから 2 段階以上改善した割合」は図 1、「ベースラインと比較し平均発汗重量が 50%以上改善した被験者の割合」は図 2 のとおりであり、いずれの指標においても本薬 2.5%群及び 3.75%群とともに長期投与により効果が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 3 (本薬 2.5%群) 及び図 4 (本薬 3.75%群) のとおりであり、4 週以降は HDSS スコアが 1 又は 2 の割合が約 9 割を維持していた。

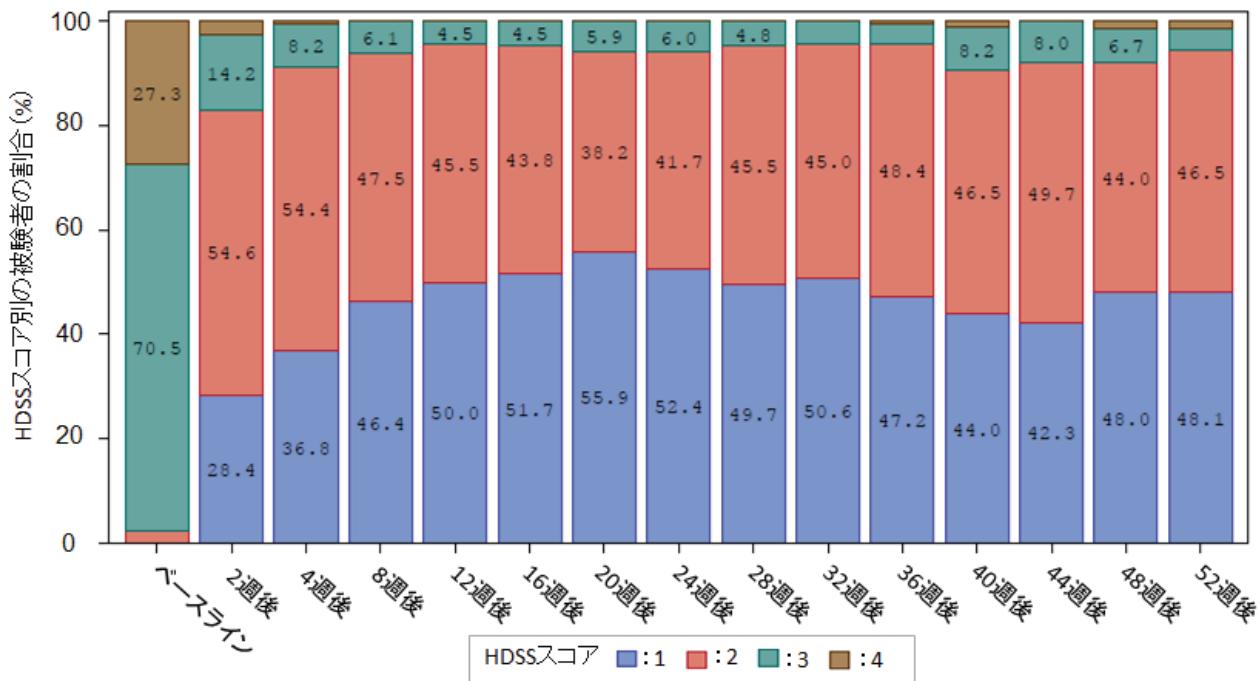


図3 HDSSスコアの割合（本薬2.5%群、長期投与試験、FAS）

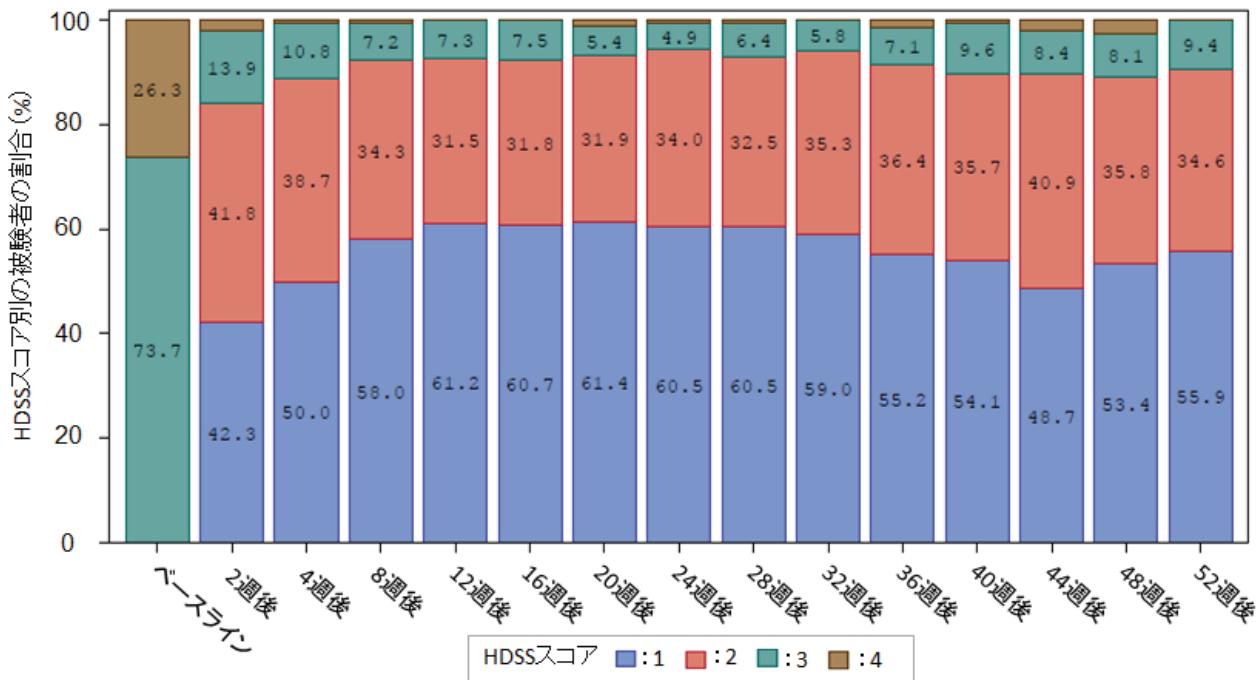


図4 HDSSスコアの割合（本薬3.75%群、長期投与試験、FAS）

機構は、本薬の長期投与時の有効性について、低下する傾向はなく、維持されていたことを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.6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 第II/III相試験及び長期投与試験の有害事象の概要について

申請者は、第 II/III 相試験及び長期投与試験の本薬の安全性の概要について、以下のように説明している。

第 II/III 相試験及び長期投与試験における有害事象の発現状況は表 27 のとおりであった。

第 II/III 相試験について、有害事象の発現割合は、プラセボ群と本薬各群で大きな差は認められなかつた。副作用の発現割合は、本薬 2.5%群はプラセボ群と大きな差は認められず、本薬 3.75%群はプラセボ群に比べやや高いものの、認められた事象はいずれも軽度であった。

長期投与試験について、副作用は第 II/III 相試験に比べて発現割合が大きく増加する傾向はなく、重篤な副作用は本薬 3.75%群 1 例（散瞳）のみで、重症度は軽度であり、転帰は回復であった。

表 27 有害事象の発現状況（第 II/III 相試験及び長期投与試験）

	第 II/III 相試験			長期投与試験	
	プラセボ群 (165 例)	本薬 2.5%群 (168 例)	本薬 3.75%群 (161 例)	本薬 2.5%群 (183 例)	本薬 3.75%群 (194 例)
全有害事象	33.9 (56)	30.4 (51)	36.0 (58)	73.8 (135)	69.1 (134)
全副作用	13.3 (22)	15.5 (26)	24.2 (39)	20.8 (38)	28.4 (55)
重篤な有害事象	0.6 (1)	0	0	3.3 (6)	1.0 (2)
重篤な副作用	0	0	0	0	0.5 (1)
中止・休薬に至った有害事象	0.6 (1)	1.2 (2)	3.7 (6)	8.7 (16)	12.4 (24)
中止に至った有害事象	0.6 (1)	0	1.9 (3)	2.7 (5)	5.7 (11)
中止・休薬に至った副作用	0	1.2 (2)	3.7 (6)	5.5 (10)	9.8 (19)
中止に至った副作用	0	0	0.9 (3)	2.2 (4)	4.1 (8)
有害事象の重症度 ^{a)}	軽度	33.9 (56)	29.8 (50)	36.0 (58)	73.8 (135)
	中等度	0	0.6 (1)	0	3.8 (7)
	高度	0.6 (1)	0	0	1.1 (2)
塗布部位有害事象	1.8 (3)	1.8 (3)	3.1 (5)	8.7 (16)	9.8 (19)
抗コリン作用関連有害事象 ^{b)}	10.9 (18)	15.5 (26)	21.7 (35)	21.9 (40)	23.2 (45)

発現割合%（例数）

a) 重複例を含む

b) 7.R.2.5 脚注 20) 参照

機構は、以下のように考える。

第 II/III 相試験において、有害事象の発現割合は本薬各群とプラセボ群で大きな差は認められなかつた。副作用の発現割合並びに中止・休薬に至った有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群及び本薬 2.5%群に比べ本薬 3.75%群でやや高い傾向が認められたが、3.75%群で認められた事象はいずれも軽度であった。また、長期投与試験において、有害事象のほとんどが軽度又は中等度で、副作用の発現割合が第 II/III 相試験に比べ大きく増加する傾向はなく、重篤な副作用は 1 例（重症度は軽度）であった。以上より、本薬の安全性に大きな問題となる傾向は認められないと考える。

なお、本薬の作用機序に関連する抗コリン作用関連の有害事象については、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ている。

第 II/III 相試験及び長期投与試験における患者背景別の有害事象の発現割合は表 28 のとおりであった。性別の有害事象の発現割合について、両試験とも、本薬 2.5%群では男性と比較し女性の発現割合が高かつたが、本薬 3.75%群は性別間で同様であった。本薬の濃度により、有害事象の発現傾向に性差があるとは考えにくく、男性と女性の例数が異なっていることから、本薬 2.5%群でみられた有害事象の発現割合の性別間の違いは、偶発的なものと考える。

ベースラインの HDSS 別では、第 II/III 相試験の本薬 3.75%群で、HDSS 3 の集団と比較し HDSS 4 の集団の有害事象の発現割合が高かつたが、各集団の例数も異なっていることから、本薬 3.75%群でみら

れた有害事象の発現割合の違いは、偶発的なものと考える。なお、長期投与試験のベースラインの HDSS が 2 の例数は少なく、検討は困難であった。

罹患歴別の有害事象の発現割合について、本薬 2.5%群は、第 II/III 相試験では罹患歴 20 年未満の集団と比較して、罹患歴 20 年以上の集団で高かったが、長期投与試験では罹患歴 20 年未満の集団の方が高かった。本薬 3.75%群では、第 II/III 相試験及び長期投与試験のいずれも大きな差はなかった。罹患歴と本薬 2.5%群の有害事象の発現割合に一貫した傾向はなく、有害事象の発現傾向と罹患歴に明らかな関連はないと考える。

なお、年齢については、18 歳未満（第 II/III 相試験 5 例及び長期投与試験 5 例）と 66 歳以上（第 II/III 相試験 5 例及び長期投与試験 5 例）の被験者数が限られていたため、検討できなかった。

表 28 患者背景別の有害事象の発現割合（第 II/III 相試験、長期投与試験）

		第 II/III 相試験			長期投与試験	
		プラセボ群 (165 例)	本薬 2.5%群 (168 例)	本薬 3.75%群 (161 例)	本薬 2.5%群 (183 例)	本薬 3.75%群 (194 例)
性	男性	28.2 (20/71)	23.9 (17/71)	39.3 (24/61)	64.9 (48/74)	69.4 (50/72)
	女性	38.3 (36/94)	35.1 (34/97)	34.0 (34/100)	79.8 (87/109)	68.9 (84/122)
ベースラインの HDSS	2	—	—	—	50.0 (2/4)	0 (0/0)
	3	34.9 (44/126)	29.7 (38/128)	32.0 (39/122)	72.1 (93/129)	67.1 (96/143)
	4	30.8 (12/39)	32.5 (13/40)	48.7 (19/39)	80.0 (40/50)	74.5 (38/51)
罹患歴	20 年未満	40.0 (32/80)	23.7 (18/76)	36.4 (28/77)	78.8 (63/80)	68.3 (56/82)
	20 年以上	27.6 (21/76)	37.0 (30/81)	37.3 (28/75)	70.0 (63/90)	71.2 (74/104)

発現割合%（例数/評価例数）

機構は、以下のように考える。

患者背景別の安全性について、第 II/III 相試験及び長期投与試験の結果からは、特定の集団において臨床的に問題となるような傾向は認められていない。

なお、低年齢及び高年齢の集団は患者数が限られており検討が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

申請者は、長期投与時の安全性について、以下のように説明している。

長期投与試験の時期別の有害事象の発現状況は表 29 のとおりであり、本薬を長期投与時に有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 29 時期別の有害事象の発現状況（長期投与試験）

時期	~4 週		4~12 週		12~24 週		24~36 週		36~52 週		全期間	
群 (例数)	2.5% (183)	3.75% (194)	2.5% (182)	3.75% (185)	2.5% (177)	3.75% (173)	2.5% (170)	3.75% (164)	2.5% (163)	3.75% (158)	2.5% (183)	3.75% (194)
全有害事象	27.3 (50)	30.4 (59)	30.8 (56)	31.4 (58)	39.5 (70)	35.8 (62)	25.9 (44)	30.5 (50)	28.2 (46)	26.6 (42)	73.8 (135)	69.1 (134)
全副作用	8.2 (15)	15.5 (30)	6.0 (11)	8.1 (15)	7.9 (14)	10.4 (18)	3.5 (6)	4.3 (7)	4.9 (8)	8.9 (14)	20.8 (38)	28.4 (55)
重篤な有害事象	0.5 (1)	0	0	0	1.1 (2)	0	0	0.6 (1)	1.8 (3)	0.6 (1)	3.3 (6)	1.0 (2)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0.6 (1)	0	0	0.5 (1)	0.5 (1)
中止に至った 有害事象	0	3.1 (6)	0.5 (1)	1.1 (2)	1.1 (2)	1.2 (2)	1.2 (2)	0	0	0.6 (1)	2.7 (5)	5.7 (11)
中止に至った 副作用	0	2.6 (5)	0.5 (1)	0.5 (1)	1.1 (2)	1.2 (2)	0.6 (1)	0	0	0	2.2 (4)	4.1 (8)
塗布部位有害事象	0	1.0 (2)	2.7 (5)	2.2 (4)	3.4 (6)	4.0 (7)	2.4 (4)	1.8 (3)	3.7 (6)	2.5 (4)	8.7 (16)	9.8 (19)
抗コリン作用関連 有害事象 ^{a)}	9.8 (18)	12.9 (25)	4.9 (9)	8.1 (15)	7.3 (13)	5.8 (10)	2.4 (4)	4.9 (8)	4.3 (7)	2.5 (4)	21.9 (40)	23.2 (45)

発現割合%（例数）

a) 7.R.2.5 脚注 20) 参照

機構は、投与期間に伴って有害事象の発現割合が増加する傾向はないことを確認した。

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ている。

第 II/III 相試験及び長期投与試験で治験薬の塗布部位に認められた有害事象は表 30 のとおりであった。

第 II/III 相試験において、塗布部位に認められた有害事象の発現割合は、本薬 2.5%群はプラセボ群と差がなく、本薬 3.75%はプラセボ群に比べやや高いものの、認められた事象はいずれも軽度であり、特定の事象が多い傾向はなかった。

長期投与試験において、塗布部位に認められた有害事象の重症度は、本薬 3.75%群の中等度の接触皮膚炎（2 例）を除き、いずれも軽度であった。転帰は、本薬 2.5%群の接触皮膚炎 1 例が未回復であったが、その他は軽快又は回復であった。

表 30 塗布部位の有害事象（第 II/III 相試験、長期投与試験）

有害事象名 SOC/PT	第 II/III 相試験			長期投与試験	
	プラセボ群 (165 例)	本薬 2.5%群 (168 例)	本薬 3.75%群 (161 例)	本薬 2.5%群 (183 例)	本薬 3.75%群 (194 例)
塗布部位の全事象	1.8 (3)	1.8 (3)	3.1 (5)	8.7 (16)	9.8 (19)
接触皮膚炎	0	0	0	2.7 (5)	4.6 (9)
適用部位湿疹	0	0	0	3.8 (7)	1.0 (2)
湿疹	0	0	0	0.5 (1)	1.0 (2)
適用部位毛包炎	1.2 (2)	0	0	1.1 (2)	0.5 (1)
適用部位紅斑	0	0	0	0.5 (1)	0.5 (1)
毛包炎	0	0	0.6 (1)	0	0.5 (1)
挫傷	0	0	0	0	0.5 (1)
皮膚囊腫	0	0	0	0	0.5 (1)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.6 (1)	0	0.5 (1)
間擦疹	0	0	0	0	0.5 (1)
痒疹	0	0	0	0	0.5 (1)
そう痒症	0	0	0	0	0.5 (1)
適用部位皮膚炎	0	1.2 (2)	0.6 (1)	0.5 (1)	0
色素沈着障害	0	0	0	0.5 (1)	0
創傷	0	0	0.6 (1)	0	0
ざ瘡	0	0	0.6 (1)	0	0
適用部位刺激感	0	0.6 (1)	0	0	0
適用部位そう痒感	0.6 (1)	0	0	0	0

発現割合%（例数） MedDRA/J ver.22.0

機構は、塗布部位に認められた有害事象は、長期投与試験で中等度の接触性皮膚炎が 2 例認められた他はいずれも軽度であり、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について、以下のように説明している。

抗コリン作用に関連する有害事象について、MedDRA 標準検索式（Introductory Guide for Standardised MedDRA Queries : SMQ）（狭域）で「抗コリン作動性症候群/Anticholinergic syndrome」に含まれる有害事象²⁰⁾を選択し、散瞳/霧視と、排尿困難/尿閉に関連する有害事象²¹⁾を重要な有害事象として検討した。第 II/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 31 のとおりであった。

第 II/III 相試験における抗コリン作用に関連する有害事象について、本薬 2.5%群及び 3.75%群ではプラセボ群に比べて羞明、散瞳及び排尿困難の発現割合がやや高く、3.75%群では口渴の発現割合もやや高かったものの、その他はプラセボ群と大きな差はなかった。転帰が未回復の事象は、プラセボ群 5 件（口渴 2 件、咽喉乾燥、鼻乾燥及び頻尿、各 1 件）、2.5%群 6 件（鼻乾燥、羞明、頻尿、傾眠、口渴及び霧視、各 1 件）及び 3.75%群 5 件（口渴 3 件、咽喉乾燥及び羞明、各 1 件）であったが、長期投与試験に移行しなかった 2.5%群 1 例（口渴）と 3.75%群 1 例（口渴）以外は、長期投与試験中に回復した。

また、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の発現割合が第 II/III 相試験と比べ高くなる傾向はなかった。転帰が未回復の事象は、2.5%群 2 件（自律神経失調及びドライアイ、各 1 件）及び 3.75%群では 1 件（排尿困難）であった。

第 II/III 相試験及び長期投与試験において、抗コリン作用関連の有害事象により治験薬の投与中止や休薬をした例があることから（7.1 及び 7.2 参照）、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。

²⁰⁾ 抗コリン作動性症候群、ドライアイ、一過性失明、一過性視力低下、乏汗症、低輝度条件での最高矯正視力低下、充血、口内乾燥、口渴、各種物質毒性、嚥下障害、尿閉、散瞳、歩行不能、歩行障害、毛様体筋麻痺、無汗症、片側顔面無汗症、異常高熱、発熱、視力低下、視力障害、調節障害、霧視、頻脈、便秘、舌乾燥、鼻乾燥、排尿躊躇、外陰腔乾燥、頻尿、尿流量減少、瞳孔不同、夜間頻尿、羞明、尿量減少、排尿困難、咽喉乾燥、口唇乾燥

²¹⁾ 散瞳/霧視：散瞳、瞳孔不同、遠視、霧視、羞明

排尿困難/尿閉：排尿躊躇、尿閉、尿流量減少、頻尿、排尿困難、夜間頻尿、尿量減少

表31 抗コリン作用関連の有害事象（第II/III相試験、長期投与試験）

有害事象名 SOC/PT	第II/III相試験			長期投与試験	
	プラセボ群 (165例)	本薬2.5%群 (168例)	本薬3.75%群 (161例)	本薬2.5%群 (183例)	本薬3.75%群 (194例)
抗コリン作用関連全事象	10.9 (18)	15.5 (26)	21.7 (35)	21.9 (40)	23.2 (45)
抗コリン作用関連副作用	8.5 (14)	14.3 (24)	20.5 (33)	16.4 (30)	20.6 (40)
散瞳/霧視	3.6 (6)	7.7 (13)	11.2 (18)	10.9 (20)	13.4 (26)
羞明	0.6 (1)	2.4 (4)	6.2 (10)	4.4 (8)	5.7 (11)
霧視	2.4 (4)	1.8 (3)	1.2 (2)	3.8 (7)	5.2 (10)
散瞳	0.6 (1)	3.6 (6)	3.7 (6)	2.7 (5)	4.1 (8)
排尿困難/尿閉	5.5 (9)	4.8 (8)	8.7 (14)	5.5 (10)	6.7 (13)
排尿困難	1.8 (3)	3.0 (5)	3.7 (6)	2.2 (4)	3.1 (6)
頻尿	3.0 (5)	1.2 (2)	3.1 (5)	2.7 (5)	2.1 (4)
尿量減少	0.6 (1)	0.6 (1)	1.2 (2)	0.5 (1)	1.0 (2)
夜間頻尿	0	0	0.6 (1)	0	0.5 (1)
排尿躊躇	0	0	0.6 (1)	0	0.5 (1)
尿流量減少	0	0	0.6 (1)	0	0.5 (1)
その他の抗コリン作用関連の有害事象					
口渴	3.0 (5)	1.8 (3)	5.0 (8)	3.8 (7)	3.6 (7)
ドライアイ	0.6 (1)	1.2 (2)	1.9 (3)	2.2 (4)	1.5 (3)
発熱	0.6 (1)	0	0	1.1 (2)	1.0 (2)
口内乾燥	0	0.6 (1)	0.6 (1)	0	1.0 (2)
視力低下	0	0	0	0.5 (1)	0.5 (1)
鼻乾燥	0.6 (1)	0.6 (1)	1.2 (2)	0.5 (1)	0
口唇乾燥	0	0	0	0.5 (1)	0
自律神経失調	0	0	0	0.5 (1)	0
浮動性めまい	0	0	0	0.5 (1)	0
便秘	0	0	1.9 (3)	0	0
咽喉乾燥	0.6 (1)	0.6 (1)	0.6 (1)	0	0
傾眠	0	0.6 (1)	0	0	0

発現割合%（例数） MedDRA/J ver.22.0

機構は、以下のように考える。

第II/III相試験及び長期投与試験において、抗コリン作用関連の有害事象はほとんどが軽度又は中等度であるものの一定の割合で認められており（表31）、治験薬の投与中止や休薬をした例があることから、抗コリン作用に関連するリスクを添付文書で注意喚起する必要がある。また、製造販売後調査等において引き続き情報収集との申請者の対応は妥当である。

7.R.2.6 海外の製造販売後の安全性情報について

申請者は、海外の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

米国では、本薬3.75%製剤（Qbrexza）が2018年6月に承認され、2018年10月から販売されており、2020年10月時点で約█████人の新規患者に処方された。Qbrexzaの自発報告内容は、既に知られているQbrexzaの安全性情報と一致しており、米国添付文書の記載や注意喚起の変更を要するものはない。なお、本薬を含有する外用剤は、米国以外で販売も製造販売承認申請もされていない。

機構は、現時点までに、新たな安全性の問題は生じていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

原発性腋窩多汗症の治療では、発汗量、発汗に対する患者の自覚症状及びQOLを改善することが重要である。原発性腋窩多汗症診療ガイドライン（2015年改訂版）で示されているように、原発性腋窩多汗症に対して重症度を問わず幅広く使用でき、簡便で有効かつ安全な治療の選択肢は少ない。2020年9月に原発性腋窩多汗症に対して承認されたソフピロニウム臭化物製剤（エクロックゲル5%）が、第一選

択に位置付けられると想定される。本剤とエクロックゲル 5%の有効性及び安全性を直接比較した臨床データはないが、本剤の以下のような特徴も踏まえると、エクロックゲル 5%と同様に原発性腋窩多汗症治療の第一選択に位置付けられると考える。

- ・ 治療早期（投与 1 週後）から発汗を抑制し、長期投与（投与 52 週後）によっても効果が維持される。
- ・ 投与部位に発現した副作用の発現割合は低く、すべて軽度であった。
- ・ 抗コリン作用に関連する副作用の発現割合は 5%未満で、ほとんどが軽度であり、医師及び患者に対し本剤の適正使用や注意喚起を適切に情報提供することで、安全に長期使用可能と考える。
- ・ 不織布を用い、1 回 1 包を使い切る外用剤である（7.R.5 参照）という特徴から、塗布時の利便性がある。

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、本剤は原発性腋窩多汗症に対する外用療法の第一選択の一つとなると考える。

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、本剤の効能・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、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

3.75%製剤は、米国 Dermira, Inc.によって海外で実施された第 III 相試験（DRM04-HH05 試験）にて、1 日 1 回夜就寝前に 28 日間塗布した際の有効性、安全性が確認され、米国で承認に至っている。また、2.5%製剤は、海外で実施された第 II 相試験（DRM04-HH02 試験）にて、1 日 1 回夜就寝前に 28 日間塗布した際に、一定の有効性と安全性を有していることが確認されている。原発性腋窩多汗症の疾患概念、診断基準、治療方針、疫学、アセチルコリンの M₃受容体に対する反応性等は欧米人と日本人で類似しており、本薬の有効性及び安全性に大きな民族差が存在しないと考えたことから、日本人においても本薬の推奨濃度は 2.5%又は 3.75%であり、推奨用法は 1 日 1 回塗布との仮定に基づき、第 II/III 相試験を実施した。

有効性について、第 II/III 相試験の結果、主要評価項目である 4 週後の「HDSS が 2 段階以上改善かつ平均発汗重量 50%以上改善した被験者の割合」は、本薬 2.5%群 41.1%（69/168 例）及び 3.75%群 51.6%（83/161 例）で、いずれの本薬群もプラセボ群 16.4%（27/165 例）に比べて有意に高かった（表 20 及び 7.R.1.1 参照）。また、長期投与試験において、本薬 2.5%群及び 3.75%群ともに投与 52 週後も同程度の改善を示した（図 1、図 2 及び 7.R.1.3 参照）。

安全性について、第 II/III 相試験の有害事象発現割合は、プラセボ群 33.9%（56/165 例）、本薬 2.5%群 30.4%（51/168 例）及び 3.75%群 36.0%（58/161 例）と同程度であったが、副作用の発現割合は、プラセボ群 13.3%（22/165 例）及び 2.5%群 15.5%（26/168 例）と比較し、3.75%群 24.2%（39/161 例）と高かった（表 27）。有害事象の重症度は、プラセボ群及び 2.5%群の各 1 例 1 件を除き、すべて軽度であったが、本薬の投与中止、休薬に至った有害事象並びに抗コリン作用に関連する「散瞳/霧視」及び「排尿困難/尿閉」の発現割合（表 31）も、プラセボ群及び本薬 2.5%群と比較して 3.75%群で高かった。長期投与

試験の有害事象発現割合は、2.5%群 73.8%（135/183 例）及び 3.75%群 69.1%（134/194 例）と両群で同程度であったが、副作用の発現割合は、2.5%群 20.8%（38/183 例）に対し 3.75%群 28.4%（55/194 例）と高かった（表 27）。また、本薬の投与中止、休薬に至った有害事象並びに「散瞳/霧視」及び「排尿困難/尿閉」に該当する有害事象の発現割合も、2.5%群と比較して 3.75%群でやや高かった。

原発性腋窩多汗症は慢性疾患であり、重症度にかかわらず幅広く、継続して使用できる薬剤が求められており、国内臨床試験結果を踏まえ、安全性で 3.75%より忍容性が高い 2.5%を臨床推奨濃度として選択した。

また、用法については、海外試験成績を参考に、本薬を 1 日 1 回両側の腋窩に塗布することとした。本薬の塗布タイミングについて、第 II/III 相試験では夜就寝前と規定したが、長期投与試験では朝起床後も可能とした。投与タイミング別の有害事象及び副作用の発現割合は表 32 のとおりであり、朝起床後に投与した集団で発現した有害事象は、本薬 2.5%群はアレルギー性結膜炎、ドライアイ、上腹部痛、齶歯、食中毒、上咽頭炎、接触皮膚炎及び色素沈着障害（各 1 例、重複あり）、3.75%群は膿疱性ざ瘡、胃腸炎、上咽頭炎、背部痛及び湿疹（各 1 例、重複あり）で、このうち、副作用は 2.5%群の接触皮膚炎及び色素沈着障害であった。朝起床後に塗布した症例は限られていたことから、十分な検討はできなかったが、朝起床後の塗布が、夜就寝前の塗布に比べ安全性で問題となる可能性は低いことから、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。

表 32 投与タイミング別の有害事象及び副作用の発現割合（長期投与試験）

	有害事象		副作用	
	本薬 2.5%群 (183 例)	本薬 3.75%群 (194 例)	本薬 2.5%群 (183 例)	本薬 3.75%群 (194 例)
夜就寝前	73.5 (133/181)	69.5 (132/190)	20.4 (37/181)	28.9 (55/190)
朝起床後	100 (2/2)	50.0 (2/4)	50.0 (1/2)	0 (0/4)

発現割合%（発現例数/評価例数）

以上より、本剤の用法・用量は、本薬 2.5%の薬液を含む不織布 1 枚を 1 日 1 回、両腋窩に塗布すると設定することは可能と考える。また、本剤は使用方法に特徴があることから、適切な使用方法を患者向け資材等により情報提供する。

機構は、本薬の用量について、安全性で 3.75%より忍容性が良好な 2.5%を臨床推奨濃度として選択するとの申請者の説明は理解できると考える。また、用法について、塗布タイミングを規定せず、1 日 1 回 1 枚を用いて両腋窩に塗布することは問題ないと考える。なお、本剤の 1 製剤単位は 1 包であることから（2.2.1 参照）、本剤の用法・用量を申請時から以下のように記載整備することが適切と考える。

【用法・用量】

1 日 1 回、1 包に封入されている不織布 1 枚を用いて薬液を両腋窩に塗布する。

また、本剤が適切に使用されるよう、詳細な使用方法と留意点について、患者向け資材等により情報提供する必要があると考える。

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、本薬と原発性腋窩多汗症に対する他の治療法との併用について、また、抗コリン作用を有する薬剤との併用について、以下のように説明している。

第 II/III 相試験及び長期投与試験では、原発性腋窩多汗症に対する他の治療法は、本薬の有効性及び安全性評価への影響を考慮し、併用禁止とした。抗コリン作用を有する薬剤の場合、併用により有効性が増強する可能性があり、抗コリン作用に関連する安全性リスクも上昇する可能性がある。また、併用による過度の発汗抑制の結果として、無汗や代償性発汗を来すおそれがある。本薬は単独使用時での有効性が確認されており、原発性腋窩多汗症の他の治療法との併用は想定しておらず、現時点では推奨しない。

本薬と抗コリン作用に影響を及ぼす可能性がある薬剤（抗コリン薬、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等）との併用時の安全性及び有効性について、第 II/III 相試験及び長期投与試験に基づき検討した。該当する薬剤との併用例は 26 例（第 II/III 相試験 5 例、長期投与試験 23 例〈2 例は第 II/III 相試験からの移行例〉）で、内訳は αアドレナリン作動薬 17 例、抗コリン薬 6 例、β遮断薬 3 例及びセロトニン作動薬 2 例であった。コリン作動薬、ドパミン部分作動薬及び三環系抗うつ薬を併用した症例はなかった。このうち、有害事象が発現したのは長期投与試験の 2.5% 群で β遮断薬を使用していた 1 例（汗疹）のみで、抗コリン作用に関連する有害事象ではなかった。したがって、併用症例は多くはないものの、本薬と該当薬剤を併用した場合に、安全性に影響を及ぼしたと考えられる症例はなかった。また、有効性が減弱した症例も認められなかった。以上より、抗コリン作用に影響を及ぼす可能性がある薬剤については、併用により、安全性及び有効性に影響を及ぼしたと考えられる症例はなかったことから、本剤との併用は可能と考える。しかし、併用症例は限られていること、抗コリン作用に影響を及ぼす可能性がある薬剤は多数存在すること、本薬単独使用時に散瞳や排尿困難等の全身性の症状が認められていること等から、抗コリン作用に影響を及ぼす可能性がある薬剤と本薬を併用時に、相加的に抗コリン作用に関連した安全性リスクが高まる可能性は否定できないことから、併用による副作用の発現傾向に留意する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験の安全性成績も踏まえると、現時点では本薬と抗コリン作用に影響を及ぼす可能性がある薬剤との併用を制限する必要はないが、製造販売後調査等において、併用時の安全性について情報収集し、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 33 のような一般使用成績調査を計画している。

表 33 一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	本薬を使用した原発性腋窩多汗症患者を対象に、使用実態下における抗コリン作用による有害事象の発現状況を調査する
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	1,000 例（安全性解析対象集団として）
観察期間	本薬投与開始から 24 週間
調査期間	4 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性、合併症等） ・本薬投与状況（投与期間、投与時間帯等） ・併用治療 ・抗コリン作用を含む有害事象（有害事象名、発現日、重篤性、転帰等） ・HDSS

機構は、製造販売後調査において、臨床試験では患者数が限られており検討が困難であった低年齢及び高年齢の患者の情報を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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1）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3年11月10日

申請品目

[販売名]	ラピフォートワイプ 2.5%
[一般名]	グリコビロニウムトシル酸塩水和物
[申請者]	マルホ株式会社
[申請年月日]	令和3年2月25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」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員からは以下のような意見が出された。

- 第II/III相試験の主な有効性の結果（表20）において、プラセボ群でも4週後の両腋窩平均発汗重量が50%以上改善した被験者割合が70.3%と高い点について、どのような要因が影響しているのか分析しておくことも本剤の臨床効果の特徴を理解する上では重要な情報になる可能性がある。

機構は、以下のように考える。

多汗症の症状発現には複合的な誘因が関与している。季節等の影響の他、治験環境下では、頻回の通院や自己記録に伴い、被験者の日常の生活習慣が治験の参加前後で変化することにより、プラセボ群においても一定の割合で症状の改善が生じた可能性があると推測される。プラセボでも症状が改善する傾向は、多汗症を対象とした他の臨床試験においても認められており、多汗症の治療では、症状の改善には薬剤の効果以外の要因も関与する可能性を考慮する必要があると考える。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 効能・効果について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「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。以上より、機構は、本薬の【効能・効果】は承認申請どおり「原発性腋窩多汗

症」とすることが適切と考えた。

【効能・効果】

原発性腋窩多汗症

1.4 用法・用量について

審査報告（1）に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は、本薬の投与タイミングを特段規定する必要はないとする判断も含めて専門委員から支持された。以上より、機構は、本薬の【用法・用量】は承認申請時から一部記載整備を行い、以下のように設定することが適切と考えた。

【用法・用量】

1日1回、1包に封入されている不織布1枚を用いて薬液を両腋窩に塗布する。

なお、専門協議において、本剤は不織布が1枚ずつ個包装された剤形という特徴があることから、腋窩以外の顔面や体幹等への使用や、他者への譲渡等の懸念が想定されるため、適切に使用されるよう注意する必要があるとの意見が専門委員より出されたことを踏まえて、機構は、医療機関及び患者に対して本剤の適正使用に関する情報提供（7.R.5）を徹底するよう、改めて申請者に指示した。

1.5 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、申請者から提示された一般使用成績調査において、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考慮する必要があるとの機構の判断についても、専門委員から支持された。以上を踏まえ、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、表34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35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36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34 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
・ 眼の調節障害（散瞳、羞明、霧視等）	・ 全身性の抗コリン作用（尿閉、傾眠、めまい等） ・ 発汗減少に伴う熱中症	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ なし		

表35 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 ・ 患者向け資材の作成及び提供

表 36 一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	本剤を使用した原発性腋窩多汗症患者を対象に、使用実態下における抗コリン作用による有害事象の発現状況を調査する
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	1,000 例（安全性解析対象集団として） 15 歳以下及び 65 歳以上を各 30 例以上組み入れる
観察期間	本剤投与開始から 24 週間 4 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性、合併症等） ・本薬投与状況（投与期間、投与時間帯等） ・併用治療 ・抗コリン作用を含む有害事象（有害事象名、発現日、重篤性、転帰等） ・HDSS

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、原体及び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、1 包に封入されている不織布 1 枚を用いて薬液を両腋窩に塗布する。

[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。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EPX	Ethanol solution with a rate modulating polymeric vehicle added	含有率を調整したポリマー媒体を添加したエタノール溶液
ES	Ethanol solution	エタノール溶液
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FTIR	Fourier-transform infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外分光
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale	多汗症疾患重症度評価尺度
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of 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）
LC	Liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
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
M6061M9	—	本薬の代謝物（カルボン酸体）
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
MF	Master file	原薬等登録原簿
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性たん白質
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
M _x 受容体	—	ムスカリニン性アセチルコリン受容体サブタイプ x (x=1, 2, 3, 4, 5)
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
PF04	—	本薬の代謝物（グリコピロニウムのベンゼン環又はシクロペンタン環が二水酸化された構造、グリコピロニウムのベンゼン環又はシクロペンタン環が水酸化された構造）
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PP05	—	本薬の代謝物（グリコピロニウムのベンゼン環又はシクロペンタン環が二水酸化された構造、グリコピロニウムのベンゼン環又はシクロペンタン環が二水酸化及び脱水素化された構造）
PU08	—	本薬の代謝物（グリコピロニウムのメチル化、三水酸化及び二脱水素体）
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QOL	Quality of life	生活の質
RB11	—	本薬の代謝物（グリコピロニウムのベンゼン環又はシクロペンタン環が三水酸化、脱二水素化及びメチル化された構造）
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
U1	—	本薬の代謝物（グリコピロニウムのベンゼン環の水酸化体）
U2	—	本薬の代謝物（シクロペンタン環の水酸化体）
U8	—	本薬の代謝物（グリコピロニウムのベンゼン環又はシクロペンタン環に酸素原子が 1 つ附加された構造）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
第 II/III 相試験	—	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/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 M606102-02 試験）
長期投与試験	—	第 II/III 相試験を完了した、又は新規に組み入れられ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 5.3.5.2-1：試験番号 M606102-03 試験）
副作用	—	本薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	ラビフォートワイプ 2.5%
本薬	—	グリコピロニウムトリル酸塩水和物