

ラピフオートワイプ 2.5%に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はマルホ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

マルホ株式会社

ラピフォートワイプ2.5%

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

マルホ株式会社

略号一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
ASDD	Axillary sweating daily diary
CK	Creatine kinase：クレアチンキナーゼ
DLQI	Dermatology Life Quality Index
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale
QOL	Quality of life：生活の質
SI	Stimulation index：皮膚刺激指数
WBC	White blood cell：白血球（数）

成分／製剤一覧

略号及び用語	省略していない表現／定義
GT DRM04	Glycopyrronium tosylate monohydrate：グリコピロニウムトシル酸塩水和物。DRM04はDermira, Incでの成分記号
M606102	有効成分としてグリコピロニウムトシル酸塩水和物を含有するワイプ製剤。製剤中の無水エタノール分量が約■%

臨床試験一覧

試験番号	試験の内容
M606102-01	マルホ株式会社が健康成人を対象に実施したM606102薬液の皮膚安全性試験
M606102-02	マルホ株式会社が原発性腋窩多汗症患者を対象に実施したM606102の第II/III相試験
M606102-03	マルホ株式会社が原発性腋窩多汗症患者を対象に実施したM606102の長期投与試験

目次

	頁
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1 起原又は発見の経緯	4
1.5.2 開発の経緯	4
1.5.2.1 品質に関する開発の経緯	6
1.5.2.2 非臨床試験に関する開発の経緯	6
1.5.2.3 臨床試験に関する開発の経緯	6
1.5.2.3.1 第I相皮膚安全性試験（M606102-01、国内）	6
1.5.2.3.2 第II/III相試験（M606102-02、国内）	6
1.5.2.3.3 第III相長期投与試験（M606102-03、国内）	7
1.5.2.3.4 推奨用法・用量	7
1.5.3 特徴及び有用性	8
1.5.4 承認申請	8
1.5.5 参考文献	9

図 1.5-1 開発の経緯図

区分	試験項目
品質	規格及び試験方法（原薬及び製剤）
	安定性試験（製剤）（継続中）
非臨床 薬理	効力を裏付ける試験
	副次的薬理・安全性薬理試験
非臨床 動態	分析及びバリデーション
	吸収
	分布
	代謝
	排泄
	薬物相互作用
非臨床 毒性	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
	その他の毒性試験
臨床	第I相皮膚安全性：M606102-01試験
	第II/III相試験：M606102-02試験
	第III相長期投与試験：M606102-03試験

1.5.2.1 品質に関する開発の経緯

原薬及び製剤の品質に関する試験を実施し、それぞれについて適切な規格及び試験方法を設定した。また、これまでに得られた安定性試験結果及び現在継続中の安定性試験結果に基づき、原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間を設定する。

1.5.2.2 非臨床試験に関する開発の経緯

非臨床試験の結果から、GTは汗腺に発現するムスカリンM3受容体の活性化によって誘発される発汗を抑制すると考えられた。また、GTの毒性として確認されたのは主に体重増加抑制や抗コリン作用に起因するものと考えられ、十分な安全域が確認されていることから、臨床使用において、許容できない安全性上の問題が生じる可能性は低いものと推察されたことから、本剤が原発性腋窩多汗症の治療に用いる外用抗コリン作用薬として有用であると考えられた。

1.5.2.3 臨床試験に関する開発の経緯

国内臨床試験は、健康成人男性を対象とした皮膚安全性試験、原発性腋窩多汗症患者を対象とした第II/III試験及び長期投与試験の3試験を実施した。これら3試験は医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及びヘルシキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施し、すべて評価資料とした。なお、[redacted]にあたり医薬品[redacted]相談（オフファン以外）（[redacted]）により[redacted]等に関する助言を得た。

また、[redacted]臨床試験の一部を参考資料とした。

1.5.2.3.1 第I相皮膚安全性試験（M606102-01、国内）

健康成人30例を対象に2.5% M606102薬液、3.75% M606102薬液、5% M606102薬液及びプラセボ液を塗布し、オープンパッチテストを実施した。オープンパッチテストの結果、すべての判定時点で、いずれの治験薬も皮膚反応は認められず、SIが0であり、安全品と評価された。接触蕁麻疹反応は、2.5% M606102薬液では全例で「なし」と判定され、3.75% M606102薬液及び5% M606102薬液では、それぞれ30例中1例の被験者で「あり」と判定された。プラセボは全例で「なし」と判定された。以上より、本薬液の皮膚安全性に問題はないと考えた。

有害事象は、皮下出血が3.3%（1/30例）、上気道の炎症が3.3%（1/30例）にみられたが、いずれも治験薬とは関連なしと判断された。死亡又はその他の重篤な有害事象並びに他の重要な有害事象（治験薬の投与中止、休薬又は減量を必要とした有害事象、抗コリン作用に関連する有害事象のうち散瞳/霧視に該当する有害事象及び排尿困難/尿閉に該当する有害事象）は発現しなかった。臨床検査値では、治験薬塗布前と比較して、最終評価時のWBC及びCKの平均値に低下傾向がみられたが、基準値範囲内の変動であった。バイタルサインでも、有害事象に該当する臨床的に意義のある推移はみられなかった。

以上より、上記試験条件下では本薬液の安全性に問題ないと考えた。

1.5.2.3.2 第II/III相試験（M606102-02、国内）

原発性腋窩多汗症患者を対象に、3.75% M606102、2.5% M606102又はプラセボを1日1回（夜就寝前）左右の腋窩に28日間塗布するランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

主要評価項目である治験薬投与開始日と比較した投与4週後のHDSS（自覚症状に基づいて多汗症の重症度を判定する指標）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

者の割合は、3.75% M606102群及び2.5% M606102群でM606102プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。主要評価項目の治療効果は早期から認められ、3.75% M606102群及び2.5% M606102群でM606102プラセボ群と比較して投与1週後から改善がみられた。

すべての副次評価項目でも、3.75% M606102群及び2.5% M606102群でM606102プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善がみられ、主要評価項目を支持する結果であった。

有害事象の発現割合は3.75% M606102群、2.5% M606102群及びM606102プラセボ群で同程度であったが、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は用量依存的に高かった。死亡はみられず、その他の重篤な有害事象はM606102プラセボ群の1例に認められたが、治験薬と関連なしと判断された。他の重要な有害事象の発現割合は用量依存的に高かった。また、臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に重要な変化はみられなかった。

以上、本治験の結果から、原発性腋窩多汗症患者に対する治療として、M606102の1日1回28日間投与は有効であり、治験薬と関連ありの有害事象及びその他の重要な有害事象の発現割合は用量依存的に高かったものの、治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象の発現割合は低く、多くの有害事象は軽度で、局所刺激もほとんど認められなかったことから、忍容性は良好であることが示された。

1.5.2.3.3 第III相長期投与試験（M606102-03、国内）

原発性腋窩多汗症患者を対象に、3.75% M606102又は2.5% M606102を1日1回（夜就寝前又は朝起床後）左右の腋窩に最大52週間塗布するランダム化並行群間比較試験を実施した。

有効性の評価項目では、3.75% M606102群及び2.5% M606102群のいずれの投与群においても、HDSS、発汗重量及びQOLの改善が認められた。長期投与したとき、3.75% M606102群と2.5% M606102群の有効性は同程度となり、その効果は52週まで維持された。

血漿中薬物濃度の測定では、投与期間を通じて、血漿中グリコピロニウム濃度は低く、多くの被験者が定量下限未満であった。定量下限値を超えた被験者の血漿中グリコピロニウム濃度は、3.75% M606102群で2.5% M606102群と比較して高かった。蓄積性は認められなかった。

安全性では、有害事象の発現割合は3.75% M606102群、2.5% M606102群で同程度であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、2.5% M606102群と比較して3.75% M606102群で高かった。死亡に至った有害事象は、3.75% M606102群で1例認められたが、治験薬との関連はなしであった。その他の重篤な有害事象は3.75% M606102群1例、2.5% M606102群6例に認められ、この内、治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、3.75% M606102群1例に認められた散瞳であった。抗コリン作用に関連する有害事象の発現割合は、3.75% M606102群、2.5% M606102群で同程度であった。また、臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に重要な変化はみられなかった。

以上、本治験の結果から、原発性腋窩多汗症患者に対する治療として、M606102の1日1回投与は有効であり、治験薬と関連ありの有害事象及び他の重要な有害事象の発現割合は濃度依存的に高かったものの、治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象の発現割合は低く、多くの有害事象は軽度で、局所刺激もほとんど認められなかったことから、長期間投与した場合の忍容性は良好であると考えた。

1.5.2.3.4 推奨用法・用量

本剤は慢性疾患である原発性腋窩多汗症の外用治療の対象となる患者に幅広く長期間使用されることが想定されるため、抗コリン作用に関連する有害事象の「散瞳/霧視」及び「排尿困難/尿閉」

や、その他の副作用の発現頻度や重症度が低く、継続的に使用できる薬剤であることが求められると考える。

国内3試験の結果より、本剤1枚を1日1回左右の腋窩に1回ずつ塗布した際の有効性及び安全性が確認されたこと、上記のような継続的に使用できる薬剤が求められていることより、2.5%を臨床推奨濃度として選択し、本剤の推奨用法・用量を「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。」と設定することは妥当であると考ええる。

1.5.3 特徴及び有用性

本剤の特徴及び有用性を以下に示す。

- (1) 塗布利便性の向上及び一定量の投与を目的として新たに開発された1回使い切りのワイプ型製剤である。
- (2) 手技習得等を必要としない非侵襲的な自己投与外用剤であり、注射、レーザー治療、手術療法などと比較して患者自身で簡便に使用できる。
- (3) 国内臨床試験の結果、発汗重量、患者の自覚症状に基づく疾患の重症度（HDSS）、患者自身が感じる腋窩の発汗の重症度と日常生活への影響を評価する質問票（ASDD）及びDLQIが改善され、原発性腋窩多汗症に対する有効性が認められた。
- (4) 重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに関連する有害事象は、医師及び患者に注意喚起等することで、長期にわたり継続投与した場合でも管理可能である。

1.5.4 承認申請

項目	内容
販売名	ラピフォートワイプ2.5%
申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
一般名	グリコピロニウムトシル酸塩水和物
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。

1.5.5 参考文献

- 1) 藤本智子, 横関博雄, 片山一朗, 金田眞理, 室田浩之, 田村直俊, 他. 原発性局所多汗症診療ガイドライン 2015 年改訂版. 日皮会誌. 2015; 125(7): 1379-400.
- 2) Kurta AO, Glaser DA. 81 Hyperhidrosis and Anhidrosis. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS, editors. Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2019. p. 1459-68.
- 3) Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: from questionnaire analysis. J Dermatol. 2013; 40(11): 886-90.
- 4) 岩瀬敏, 西村直記. 発汗のメカニズム. MB Derma 2014; 220: 1-8.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

米国で、本剤と同一の有効成分を有するQBREXZAが2018年10月より販売されている。2021年9月現在、米国以外では承認申請されていない。

本剤はQBREXZAの処方の一部変更した製剤であり、本剤と同一処方の医薬品は外国において承認申請されていない。

1.6.2 主たる承認国における添付文書及び企業中核データシート

QBREXZAの添付文書の原文と和訳を以下に示す。なお、企業中核データシートは作成されていない。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use QBREXZA® safely and effectively. See full prescribing information for QBREXZA.

QBREXZA (glycopyrronium) cloth, 2.4%, for topical use
Initial U.S. Approval: 2018

INDICATIONS AND USAGE

Qbrexza is an anticholinergic indicated for topical treatment of primary axillary hyperhidrosis in adults and pediatric patients 9 years of age and older (1).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

For topical use only. Apply Qbrexza once daily to both axillae using a single cloth (2).

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Cloth: A single-use cloth pre-moistened with 2.4% glycopyrronium solution (3).

CONTRAINDICATIONS

Qbrexza is contraindicated in patients with medical conditions that can be exacerbated by the anticholinergic effect of Qbrexza (e.g., glaucoma, paralytic ileus, unstable cardiovascular status in acute hemorrhage, severe ulcerative colitis, toxic megacolon complicating ulcerative colitis, myasthenia gravis, Sjogren's syndrome) (4).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Worsening of urinary retention: Use with caution in patients with a history or presence of documented urinary retention (5.1).**
- **Control of body temperature: In the presence of high ambient temperature, heat illness may occur; avoid**

use if patients develop generalized lack of sweating when exposed to hot or very warm environmental temperatures (5.2).

- **Operating machinery or an automobile: Transient blurred vision may occur with use of Qbrexza. If blurred vision occurs, discontinue use of Qbrexza until symptoms resolve; avoid operating a motor vehicle or other machinery until symptoms resolve (5.3).**

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence $\geq 2\%$) are dry mouth, mydriasis, oropharyngeal pain, headache, urinary hesitation, vision blurred, nasal dryness, dry throat, dry eye, dry skin, constipation Local skin reactions, including erythema, burning/stinging and pruritus were also common ($>5\%$) (6.1).

DRUG INTERACTIONS

Coadministration of Qbrexza with anticholinergic medications may result in additive interaction leading to an increase in anticholinergic adverse effects. Avoid coadministration of Qbrexza with other anticholinergic-containing drugs (7).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Journey Medical Corp. at 1-855-531-1859 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- **Pediatric use: Safety and efficacy are not established in patients under 9 years of age (8.4).**
- See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 04/2021

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Worsening of Urinary Retention
5.2	Control of Body Temperature
5.3	Operating Machinery or an Automobile
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
7	DRUG INTERACTIONS
7.1	Anticholinergics
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy
8.2	Lactation
8.4	Pediatric Use
8.5	Geriatric Use
8.6	Renal Impairment

10	OVERDOSAGE
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.2	Pharmacodynamics
12.3	Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14	CLINICAL STUDIES
14.1	Efficacy and Safety Trials
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1	How Supplied
16.2	Storage and Handling
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Qbrexza is indicated for topical treatment of primary axillary hyperhidrosis in adult and pediatric patients 9 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For topical use only.

Qbrexza is for topical use in the underarm area only and not for use in other body areas.

Qbrexza is administered by a single-use pre-moistened cloth packaged in individual pouches. Qbrexza should be applied to clean dry skin on the underarm areas only. Qbrexza should not be used more frequently than once every 24 hours.

Tear open the pouch and pull out the cloth, unfold the cloth, and wipe it across one entire underarm once. Using the same cloth, wipe the other underarm once. A single cloth should be used to apply Qbrexza to both underarms.

Wash hands immediately with soap and water after applying and discarding the Qbrexza cloth. Qbrexza may cause temporary dilation of the pupils and blurred vision if it comes in contact with the eyes. Avoid transfer of Qbrexza to the periocular area [see Warnings and Precautions (5.3)].

Do not apply Qbrexza to broken skin. Avoid using Qbrexza with occlusive dressings.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Cloth: A single-use cloth pre-moistened with 2.4% glycopyrronium solution

4 CONTRAINDICATIONS

Qbrexza is contraindicated in patients with medical conditions that can be exacerbated by the anticholinergic effect of Qbrexza (e.g., glaucoma, paralytic ileus, unstable cardiovascular status in acute hemorrhage, severe ulcerative colitis, toxic megacolon complicating ulcerative colitis, myasthenia gravis, Sjogren's syndrome).

5 WARNING AND PRECAUTIONS

51 Worsening of Urinary Retention

Qbrexza should be used with caution in patients with a history or presence of documented urinary retention. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of urinary retention (e.g., difficulty passing urine, distended bladder), especially in patients with prostatic hypertrophy or bladder-neck obstruction. Instruct patients to discontinue use immediately and consult a physician should any of these signs or symptoms develop.

Patients with a history of urinary retention were not included in the clinical studies.

52 Control of Body Temperature

In the presence of high ambient temperature, heat illness (hyperpyrexia and heat stroke due to decreased sweating) can occur with the use of anticholinergic drugs such as Qbrexza. Advise patients using Qbrexza to watch for generalized lack of sweating when in hot or very warm environmental temperatures and to avoid use if not sweating under these conditions.

53 Operating Machinery or an Automobile

Transient blurred vision may occur with use of Qbrexza. If blurred vision occurs, the patient should discontinue use until symptoms resolve. Patients should be warned not to engage in activities that require clear vision such as operating a motor vehicle or other machinery, or performing hazardous work until the symptoms have resolved.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described in greater detail in other sections

- **Worsening of Urinary Retention** [see Warnings and Precautions (5.1)]

61 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In two double-blind, vehicle-controlled clinical trials (Trial 1 [NCT02530281] and Trial 2 [NCT02530294]) of 459 subjects treated with Qbrexza once daily and 232 treated with vehicle, subjects were 9 to 76 years of age, 47%

male, and the percentages of White, Black (including African Americans), and Asian subjects were 82%, 12%, and 1%, respectively.

Table 1 summarizes the most frequent adverse reactions ($\geq 2\%$) in subjects with primary axillary hyperhidrosis treated with Qbrexza.

Table 1: Adverse Reactions Occurring in $\geq 2\%$ of Subjects

Adverse Reactions	Qbrexza (N=459) n (%)	Vehicle (N=232) n (%)
Dry mouth	111 (24.2%)	13 (5.6%)
Mydriasis	31 (6.8%)	0
Oropharyngeal pain	26 (5.7%)	3 (1.3%)
Headache	23 (5.0%)	5 (2.2%)
Urinary hesitation	16 (3.5%)	0
Vision blurred	16 (3.5%)	0
Nasal dryness	12 (2.6%)	1 (0.4%)
Dry throat	12 (2.6%)	0
Dry eye	11 (2.4%)	1 (0.4%)
Dry skin	10 (2.2%)	0
Constipation	9 (2.0%)	0

Table 2 shows the most frequently reported local skin reactions, which were relatively common in both the Qbrexza and vehicle groups.

Table 2: Local Skin Reactions

Local Skin Reactions	Qbrexza (N=454) ^a n (%)	Vehicle (N=231) ^a n (%)
Erythema	77 (17.0%)	39 (16.9%)
Burning/stinging	64 (14.1%)	39 (16.9%)
Pruritus	37 (8.1%)	14 (6.1%)

^aPatients with a post-baseline local skin reaction assessment

In an open-label safety trial (NCT02553798), 564 subjects were treated for up to an additional 44 weeks after completing Trial 1 or Trial 2. Adverse reactions occurring at a frequency $\geq 2.0\%$ were: dry mouth (16.9%), vision blurred (6.7%), nasopharyngitis (5.8%), mydriasis (5.3%), urinary hesitation (4.2%), nasal dryness (3.6%), dry eye (2.9%), pharyngitis (2.2%), and application site reactions (pain [6.4%], dermatitis [3.8%], pruritus [3.8%], rash [3.8%], erythema [2.4%]).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Anticholinergics

Coadministration of Qbrexza with anticholinergic medications may result in additive interaction leading to an increase in anticholinergic adverse effects [see Warning and Precautions (5) and Adverse Reactions (6)]. Avoid coadministration of Qbrexza with other anticholinergic-containing drugs.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on Qbrexza use in pregnant women to inform a drug-associated risk for adverse developmental outcomes. In pregnant rats, daily oral administration of glycopyrrolate (glycopyrrolate bromide) during organogenesis did not result in an increased incidence of gross external or visceral defects [see Data].

When glycopyrrolate was administered intravenously to pregnant rabbits during organogenesis, no adverse effects on embryo-fetal development were seen. The available data do not support relevant comparisons of systemic glycopyrronium exposures achieved in the animal studies to exposures observed in humans after topical use of Qbrexza.

The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

Glycopyrrolate was orally administered to pregnant rats at dosages of 50, 200, and 400 mg/kg/day during the period of organogenesis. Glycopyrrolate had no effect on maternal survival, but significantly reduced mean maternal body weight gain over the period of dosing at all dosages evaluated. Mean fetal weight was significantly reduced in the 200 and 400 mg/kg/day dose groups. There were two litters with all resorbed fetuses in the 400 mg/kg/day dose group. There were no effects of treatment on the incidence of gross external or visceral defects. Minor treatment-related skeletal effects included reduced ossification of various bones in the 200 and 400 mg/kg/day dose groups; these skeletal effects were likely secondary to maternal toxicity.

Glycopyrrolate was intravenously administered to pregnant rabbits at dosages of 0.1, 0.5, and 1.0 mg/kg/day during the period of organogenesis. Glycopyrrolate did not affect maternal survival under the conditions of this study. Mean maternal body weight gain and mean food consumption over the period of dosing were lower than the corresponding control value in the 0.5 and 1.0 mg/kg/day treatment groups. There were no effects of treatment on fetal parameters, including fetal survival, mean fetal weight, and the incidence of external visceral, or skeletal defects.

Female rats that were pregnant or nursing were orally dosed with glycopyrrolate daily at dosages of 0, 50, 200, or 400 mg/kg/day, beginning on day 7 of gestation, and continuing until day 20 of lactation. Mean body weight of pups in all treatment groups was reduced compared to the control group during the period of nursing, but eventually recovered to be comparable to the control group, post-weaning. No other notable delivery or litter parameters were affected by treatment in any group, including no effects on mean duration of gestation or mean numbers of live pups per litter. No treatment-related effects on survival or adverse clinical signs were observed in pups. There were no effects of maternal treatment on behavior, learning, memory, or reproductive function of pups.

82 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of glycopyrrolate or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Qbrexza and any potential adverse effects on the breastfed infant from Qbrexza or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety, effectiveness and pharmacokinetics of Qbrexza have been established in pediatric patients age 9 years and older for topical treatment of primary axillary hyperhidrosis [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Use of Qbrexza in this age group is supported by evidence from two multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled 4-week trials which included 34 pediatric subjects 9 years and older [see *Adverse Reactions* (6.1) and *Clinical Studies* (14)]. The safety and effectiveness of Qbrexza have not been established in pediatric patients under 9 years of age.

8.5 Geriatric Use

Clinical trials of Qbrexza did not include sufficient numbers of subjects age 65 years and older to determine whether they respond differently from younger subjects.

8.6 Renal Impairment

The elimination of glycopyrronium is severely impaired in patients with renal failure [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

10 OVERDOSAGE

Because glycopyrronium is a quaternary amine which does not easily cross the blood-brain barrier, symptoms of glycopyrronium overdosage are generally more peripheral in nature rather than central compared to other anticholinergic agents. Associated signs and symptoms related to excessive anticholinergic activity may include flushing, hyperthermia, tachycardia, ileus, urinary retention, loss of ocular accommodation and light sensitivity due to mydriasis.

In the case of overdose when symptoms are severe or life threatening, therapy may include:

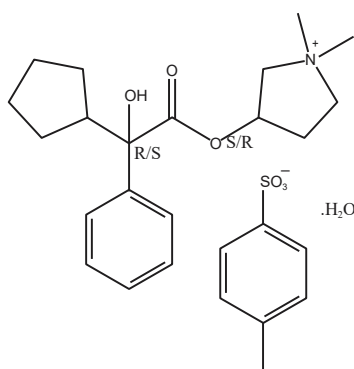
- Managing per standard of care any acute conditions such as hyperthermia, coma, and/or seizures, as applicable, and managing any myoclonic or choreoathetoid movements which may lead to rhabdomyolysis in some cases of anticholinergic overdose
- Managing severe urinary retention with catheterization if not spontaneously reversed within several hours
- Providing cardiovascular support and/or controlling arrhythmias
- Maintaining an open airway, providing ventilation as necessary
- Administering a quaternary ammonium anticholinesterase such as neostigmine to help alleviate severe and or life threatening peripheral anticholinergic effects.

Topical overdosing of Qbrexza could result in an increased incidence or severity of local skin reactions. Administration of Qbrexza under occlusive conditions may result in an increase in anticholinergic effects, including dry mouth and urinary hesitation.

11 DESCRIPTION

Qbrexza (glycopyrronium) cloth, 2.4% is an anticholinergic drug available as a clear, colorless to pale yellow solution on a single-use pre-moistened cloth (an absorbent polypropylene pad) packaged in a pouch for topical administration. Each pouch contains 105 mg glycopyrronium tosylate, equivalent to 66 mg of glycopyrronium. The inactive ingredients are citric acid, dehydrated alcohol, purified water, and sodium citrate.

Glycopyrronium tosylate is chemically described as pyrrolidinium, 3-[(2-cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethyl-, 4-methylbenzenesulfonate, hydrate (1:1:1) with an empirical formula of $C_{26}H_{37}NO_7S$ and a molecular weight of 507.6. The structural formula is represented below:



12 CLINICAL PHARMACOLOGY

121 Mechanism of Action

Glycopyrronium is a competitive inhibitor of acetylcholine receptors that are located on certain peripheral tissues, including sweat glands. In hyperhidrosis, glycopyrronium inhibits the action of acetylcholine on sweat glands, reducing sweating.

122 Pharmacodynamics

The pharmacodynamics of Qbrexza are not known.

123 Pharmacokinetics

Absorption

The pharmacokinetics of glycopyrronium were evaluated in adult and pediatric patients with primary axillary hyperhidrosis following Qbrexza once daily applied to the axillae for 5 days. The mean \pm SD exposures of glycopyrronium are presented in Tables 3 and 4. There was no evidence of accumulation.

Table 3: Mean \pm SD Plasma Exposures of Glycopyrronium in Adults Following Qbrexza Once Daily for 5 days

Parameter	Adult Patients
C_{max} (ng/mL)	0.08 \pm 0.04
AUC _{0-6h} (h*ng/mL)	0.2 \pm 0.14
AUC _{0-24h} (h*ng/mL)	0.88 \pm 0.57
Median T_{max} (Range) (h)	1 (0, 10)

Abbreviations: Maximum concentration (C_{max}), Area under the time concentration curve (AUC) between 0 and 6 hours following administration of Qbrexza (AUC_{0-6hrs}), AUC between 0 and 24 hours following administration of Qbrexza (AUC_{0-24h})

Distribution

After IV administration, glycopyrronium has a mean volume of distribution in children aged 1 to 14 years of approximately 1.3 to 1.8 L/kg, with a range from 0.7 to 3.9 L/kg. In adults aged 60-75 years, the volume of distribution was lower (0.42 L/kg \pm 0.22).

Elimination

Metabolism

A small proportion of glycopyrronium is metabolized following IV administration. The metabolic pathway for glycopyrronium is not characterized.

Excretion

Following administration of a single radiolabeled IV glycopyrronium dose to adult subjects who underwent surgery for cholelithiasis, approximately 85% of total radioactivity was excreted in urine and < 5% was present in bile drainage. Greater than 80% of the radioactivity in both urine and bile was unchanged drug.

Specific Populations

The pharmacokinetics of glycopyrronium were not evaluated in pregnant women or patients with hepatic impairment.

Pediatric Subjects

The mean \pm SD exposures of glycopyrronium in pediatric subjects following Qbrexza once daily for 5 days are presented in Table 4. There was no evidence of accumulation.

Table 4: Mean \pm SD Plasma Exposures of Glycopyrronium in Pediatric Subjects Aged 10 to 17 years Following Qbrexza Once Daily for 5 days

Parameter	Pediatric Subjects
C_{max} (ng/mL)	0.07 \pm 0.06
AUC _{0-6h} (h*ng/mL)	0.18 \pm 0.13
AUC _{0-24h} (h*ng/mL)	Not calculated
Median T_{max} (Range) (h)	1.5 (0, 6)

Patients with Renal Impairment

Following a 4 mcg/kg IV dose of a glycopyrronium formulation for IV use, mean glycopyrronium AUC (10.6 mcg•h/L), CL (0.43 L/h/kg) and 3-hour urinary excretion (0.7%) were significantly different in uremic subjects undergoing renal transplantation surgery than those of healthy subjects (3.73 mcg•h/L, 1.14 L/h/kg, and 50%, respectively)

Pharmacokinetics of Qbrexza in subjects with renal impairment has not been studied.

In Vitro Studies

In vitro studies indicated that under the conditions of clinical use, Qbrexza is not expected to induce cytochrome P450 (CYP) enzymes 1A2, 2B6 and 3A4; or inhibit 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Glycopyrronium tosylate was not carcinogenic when topically applied to rats daily for up to 24 months in solution at concentrations of 1%, 2%, and 4% w/w.

When glycopyrrolate was administered via oral gavage to mice for up to 24 months at dosages of 2.5, 7, and 20 mg/kg/day in both genders, no significant changes in tumor incidence were observed when compared to control.

When glycopyrrolate was administered via oral gavage to rats for up to 24 months at dosages of 5, 15, and 40 mg/kg/day in both genders, no significant changes in tumor incidence were observed when compared to control.

Glycopyrrolate was negative in a battery of genetic toxicology studies that included a bacterial reverse mutation (Ames) assay, a mouse lymphoma assay conducted with L5178Y/TK⁺ cells, and an in vivo micronucleus assay with mice. Glycopyrronium tosylate was negative in an Ames assay.

Glycopyrrolate was assessed for effects on fertility or general reproductive function in rats. Rats of both genders received glycopyrrolate at dosages up to 100 mg/kg/day via oral gavage. No treatment-related effects on fertility or reproductive parameters were observed in either gender.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Efficacy and Safety Trials

Two randomized, vehicle-controlled multicenter trials. Trial 1 (NCT02530281) and Trial 2 (NCT02530294), were conducted in subjects with primary axillary hyperhidrosis and enrolled a total of 697 subjects 9 years of age or older. Inclusion criteria required that prior to the start of treatment, all subjects produce at least 50 mg of sweat in each axilla over a 5-minute period and rate the severity of their sweating daily over a week with a mean score of 4 or higher on the ASDD item #2, a patient reported outcome instrument scored from 0 (no sweating) to 10 (worst possible sweating). The median sweat production over 5 minutes at baseline was 122 mg in the Qbrexza arm and 113 mg in the vehicle arm in Trial 1, and 127 mg in the Qbrexza arm and 117 mg in the vehicle arm in Trial 2. The average weekly mean score on the ASDD item #2 at baseline was approximately 7.2 across both trials.

Subjects were randomized to receive either Qbrexza or vehicle applied once daily to each axilla. The co-primary endpoints were the proportion of subjects having at least a 4-point improvement from baseline in the weekly mean ASDD item #2 score at Week 4 and the mean absolute change from baseline in gravimetrically measured sweat production at Week 4.

Clinical Response

The results of Trial 1 and Trial 2 are presented in Table 5 below.

Table 5: Primary Efficacy Outcomes in Subjects with Primary Axillary Hyperhidrosis

	Trial 1		Trial 2	
	Qbrexza, 2.4% N = 229	Vehicle N = 115	Qbrexza, 2.4% N = 234	Vehicle N = 119
ASDD Item #2 Response at Week 4: Proportion of subjects with at least a 4-point improvement from baseline in the weekly mean ASDD item #2 at Week 4	53%	28%	66%	27%
Change from Baseline in Sweat Production at Week 4: (mg/5 minutes): Median 25 th percentile, 75 th percentile	-81 -149, -40	-66 -106, -28	-79 -144, -45	-58 -122, -21

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Qbrexza is supplied as:

A single-use cloth pre-moistened with a 2.4% glycopyrronium solution in a pouch

Carton of 30 pouches

NDC 70428-011-12

16.2 Storage and Handling

Store at room temperature 20° - 25°C (68° - 77°F); excursions permitted to 15° - 30°C (59° - 86°F) [See USP Controlled Room Temperature].

Qbrexza is flammable; keep away from heat or flame.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA- approved patient labeling (Patient Information).

Worsening of Urinary Retention

Instruct patients to be alert for signs and symptoms of urinary retention (e.g., difficulty passing urine, distended bladder). Instruct patients to discontinue use and consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

Control of Body Temperature (Risk of Overheating or Heat Illness)

In the presence of high ambient temperature, heat illness due to decreased sweating can occur with the use of anticholinergic drugs such as Qbrexza. Advise patients using Qbrexza to watch for generalized lack of sweating when in hot or very warm environmental temperatures and to avoid use if not sweating under these conditions.

Operating Machinery or an Automobile

Transient blurred vision may occur with Qbrexza. If this occurs, instruct patients to contact their healthcare provider, discontinue use of Qbrexza and avoid operating a motor vehicle or other machinery, or performing hazardous work until symptoms resolve.

Instructions for Administering Qbrexza

It is important for patients to understand how to correctly apply Qbrexza (see Patient Information).

- Instruct patients to use one cloth to apply Qbrexza to both axillae by wiping the cloth across one underarm, **ONE TIME**.
- Using the same cloth, apply the medication to the other underarm, **ONE TIME**.
- Inform patients that Qbrexza can cause temporary dilation of the pupils and blurred vision if it comes in contact with the eyes.
- Instruct patients to wash their hands with soap and water immediately after discarding the used cloth.
- Remind patients not to apply Qbrexza to other body areas or to broken skin. Instruct patients to avoid using Qbrexza with occlusive dressings.
- Qbrexza is flammable; avoid use near heat or flame.

Manufactured for:

**Journey Medical Corporation
9237 Via De Ventura Suite 105
Scottsdale, AZ 85258**

Version 1, April 2021

PATIENT INFORMATION
Qbrexza® (kew brex' zah)
(glycopyrronium)
cloth, 2.4%

Important Information: Qbrexza is for use on the skin in the underarm area only.

What is Qbrexza?

Qbrexza is a prescription anticholinergic medicine used on the skin (topical) to treat excessive underarm sweating (primary axillary hyperhidrosis) in adults and children 9 years of age and older.

It is not known if Qbrexza is safe and effective in children under 9 years of age.

Who should not use Qbrexza?

Do not use Qbrexza if you have certain medical conditions that can be made worse by taking an anticholinergic medicine such as glaucoma, severe ulcerative colitis or certain other serious bowel problems associated with severe ulcerative colitis, myasthenia gravis, and Sjogren's syndrome.

Talk to your healthcare provider if you are not sure if you have a medical condition that can be made worse by taking an anticholinergic medicine.

Before using Qbrexza, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- **have prostate or bladder problems, or problems passing urine**
- **have kidney problems**
- **are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if Qbrexza will harm your unborn baby.**
- **are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if Qbrexza passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with Qbrexza.**

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription medicines, over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

Qbrexza may affect the way other medicines work causing side effects. Especially tell your healthcare provider if you take anticholinergic medicines.

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines with you and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use Qbrexza?

- **Use Qbrexza exactly as your healthcare provider tells you to use it.**
- **Qbrexza comes as a single-use pre-moistened cloth in individual pouches.**
- **Qbrexza should be applied to the clean, dry, intact skin, of your underarm areas only. Do not apply Qbrexza to broken skin. Do not cover the treated area with a plastic (occlusive) dressing.**
- **Apply Qbrexza to both underarm areas using 1 cloth 1 time every 24 hours.**

Applying Qbrexza:

- **Carefully tear open the pouch to avoid tearing the Qbrexza cloth.**
- **Unfold the Qbrexza cloth and apply Qbrexza by wiping across 1 entire underarm 1 time. Using the same Qbrexza cloth, wipe across the other underarm 1 time.**
- **Throw away (discard) the used Qbrexza cloth in the trash.**
- **Wash your hands right away after you apply Qbrexza and have thrown away the cloth. It is important that you wash your hands because the Qbrexza that is still on your hands can cause you to have blurred vision if you touch your eyes.**
- **Do not reuse the Qbrexza cloth.**

What should I avoid while using Qbrexza?

- **Qbrexza may cause you to have blurred vision that is temporary. If you develop blurred vision, call your healthcare provider, stop using Qbrexza and do not drive, operate machinery, or do hazardous work until your vision is clear.**
- **Qbrexza is flammable. Avoid heat and flame while applying Qbrexza to your skin.**

What are the possible side effects of Qbrexza?

Qbrexza can cause serious side effects, including:

- New or worsened urinary retention. **People who use Qbrexza may develop new or worse urinary retention. Urinary retention can be caused by a blockage in your bladder. Urinary retention can also happen in men who have a larger than normal prostate. Symptoms of urinary retention may include:**

- difficulty urinating
- urinating frequently
- urination in a weak stream or drips
- full bladder or difficulty emptying your bladder (distended bladder)

If you have these symptoms, stop using Qbrexza and call your healthcare provider right away.

- Problems with control of your body temperature. **Qbrexza can cause you to have decreased sweating in areas other than the underarm area which could cause you to become overheated and to develop heat illness. When in hot or very warm temperatures, watch for lack of sweating on your body (generalized) and stop using Qbrexza if you develop lack of sweating on your body.**

Stop using Qbrexza and call your healthcare provider right away if you develop any of these symptoms of heat illness:

- hot, red skin
- decreased alertness or passing out (unconsciousness)
- fast, weak pulse
- fast, shallow breathing
- increased body temperature (fever)
- Blurred vision. **If you develop blurred vision during treatment with Qbrexza, call your healthcare provider, stop using Qbrexza and do not drive, or operate machinery, or do hazardous work until your vision is clear.**

The most common side effects of Qbrexza include:

- dry mouth
- dilation of the pupils of your eyes (mydriasis)
- sore throat
- skin redness, burning/stinging or itching in underarm area
- headache
- problems with urination
- blurred vision
- nasal dryness
- throat, eye, and skin dryness
- constipation

These are not all of the possible side effects of Qbrexza.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store Qbrexza?

- **Store Qbrexza at room temperature between 68°F and 77° F (20°C and 25°C)**
- **Qbrexza is flammable. Keep Qbrexza away from heat and flame.**

Keep Qbrexza and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of Qbrexza.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use Qbrexza for a condition for which it was not prescribed. Do not give Qbrexza to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about Qbrexza that is written for health professionals.

What are the ingredients in Qbrexza?

Active Ingredient: **glycopyrronium tosylate**

Inactive Ingredients: **citric acid, dehydrated alcohol, purified water, and sodium citrate**

Manufactured for: **Journey Medical Corporation, Scottsdale, AZ 85258**

For more information, go to www.Qbrexza.com or call 1-855-531-1859

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: 04/2021

これらのハイライトには、QBREXZA®を安全かつ効果的に使用するために必要な情報がすべて含まれているわけではありません。QBREXZAの処方情報全文を参照のこと。

QBREXZA（グリコピロニウム）布、2.4%、外用 初回米国承認: 2018年

-----適応と使用法-----

Qbrexzaは抗コリン薬であり、成人と9歳以上の小児患者の原発性腋窩多汗症の局所治療に適応がある (1)。

-----用法・用量-----

外用にのみ使用すること。1枚の布を用いて、両腋窩に1日1回Qbrexzaを塗布する (2)。

-----剤形・含量-----

布:2.4%グリコピロニウム溶液であらかじめ湿らせた単回使用布 (3)。

-----禁忌-----

Qbrexzaは、緑内障、麻痺性イレウス、急性出血における不安定な心血管状態、重度の潰瘍性大腸炎、潰瘍性大腸炎に合併する中毒性巨大結腸症、重症筋無力症、シェーグレン症候群など、Qbrexzaの抗コリン作用により増悪しうる病態を有する患者には禁忌である (4)。

-----警告および使用上の注意-----

- ・尿閉の悪化:尿閉の既往又は既往歴のある患者には慎重に投与すること (5.1)。
- ・熱中症が起こりうる気温；患者が高温または非常に暖かい環境にさらされ、全身性の発汗不足を起こすときは使用を避ける (5.2)
- ・操作機械や自動車:Qbrexzaの使用により、一過性の霧視があらわれることがある。霧視があらわれた場合には、症状が消失するまでは、Qbrexzaの使用を中止し、症状が消失するまで、自動車等の機械の操作は避けること (5.3)。

-----副作用-----

主な副作用（発現率2%以上）は、口渇、散瞳、中咽頭痛、頭痛、排尿躊躇、霧視、鼻乾燥、咽喉乾燥、ドライアイ、皮膚乾燥、便秘である。紅斑、灼熱感/刺痛およびそう痒を含む局所皮膚反応 (>5%) (6.1)。

-----薬物相互作用-----

Qbrexzaを抗コリン作動薬と同時投与すると、抗コリン作動性の有害作用が増大する相加的な相互作用が生じる可能性がある。Qbrexzaと他の抗コリン薬含有薬剤との同時投与は避けること (7)。

副作用が疑われる事象を報告するには、Journey Medical Corp. : 1-855-531-1859またはFDA : 1-800-FDA-1088またはwww.fda.gov/medwatchに連絡すること。

-----特定の集団における使用-----

- ・ 小児等への投与:9歳未満では安全性及び有効性は確立していない (8.4)。

患者カウンセリング情報およびFDAが承認済みの患者向け文書については、17を参照。

2021年04月改訂

完全な処方情報:内容*

- 1 適応と使用法
- 2 用法・用量
- 3 剤形・含量
- 4 禁忌
- 5 警告および使用上の注意
 - 5.1 尿閉の悪化
 - 5.2 体温の維持
 - 5.3 機械操作・自動車の運転
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験の経験
- 7 相互作用
 - 7.1 抗コリン薬
- 8 特定の集団における使用
 - 8.1 妊娠
 - 8.2 授乳
 - 8.4 小児等への投与
 - 8.5 高齢者への投与
 - 8.6 腎障害
- 10 過量投与
- 11 説明
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性学
 - 13.1 発がん、突然変異誘発、生殖能の障害
- 14 臨床成績
 - 14.1 有効性および安全性試験
- 16 包装/保管および取扱い方法
 - 16.1 包装
 - 16.2 保管および取扱い
- 17 患者カウンセリング情報

* 処方情報全文で省略された項及び下位項は記載していない。

処方情報全文

1 適応と使用方法

Qbrexzaは、9歳以上の成人および小児患者における原発性腋窩多汗症の局所治療に適応となる。

2 用法・用量

外用にのみ使用すること。

Qbrexzaは、わきの下の部分のみに局所使用するものであり、他の体の部分には使用しない。

Qbrexzaは、個々の袋に包装された単回使用の潤いのある布で投与される。Qbrexzaは、わきの下の部分の清潔な乾燥した皮膚にのみ適用すること。Qbrexzaは24時間に1回よりも頻回に使用してはならない。

パウチを開けて布を引き抜き、布を広げ、わきの下全体を1回拭く。同じ布を使って、もう一方のわきの下を一度拭く。Qbrexzaを両方の下腕に適用するには、1枚の布を使用すること。

Qbrexza布を塗り、捨てた後は、直ちに石けんと水で手を洗うこと。Qbrexzaは、眼に入った場合、一時的な瞳孔の散大と霧視を引き起こすことがある。Qbrexzaの眼周囲への移行は避けること[「警告・使用上の注意 (5.3)」の項参照]。

皮膚に傷口があるときは、Qbrexzaを使用しないでください。Qbrexzaを用いた密封療法は避けること。

3 剤形・含量

布:2.4%グリコピロニウム溶液であらかじめ湿らせた単回使用布

4 禁忌

Qbrexzaは、緑内障、麻痺性イレウス、急性出血における不安定な心血管状態、重度の潰瘍性大腸炎、潰瘍性大腸炎に合併する中毒性巨大結腸症、重症筋無力症、シェーグレン症候群など、Qbrexzaの抗コリン作用により増悪しうる病態を有する患者には禁忌である。

5 警告および使用上の注意

5.1 尿閉の悪化

Qbrexzaは、既往歴のある患者または尿閉が確認されている患者には慎重に使用する。処方者(医師、薬剤師)および患者は、特に前立腺肥大または膀胱頸部閉塞のある患者では、尿閉の徴候および症状(排尿困難、膀胱拡張など)に注意する。これらの徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに使用を中止し、医師の診察を受けるよう指導すること。

なお、尿閉の既往のある患者は臨床試験に組み入れられなかった。

5.2 体温のコントロール

周囲温度が高い場合、Qbrexzaなどの抗コリン薬を使用すると、熱中症(発汗低下による過熱および熱中症)が起こることがある。高温または非常に暖かい環境では、発汗が少なくなることに注意し、これらの条件下で発汗しない場合は使用を避けることを、Qbrexzaを使用する患者に助言する。

5.3 機械の操作・自動車の運転

Qbrexzaの使用により、一過性の霧視があらわれることがある。霧視があらわれた場合には、症

状が回復するまで使用を中止すること。症状が回復するまで自動車などの運転や機械の操作、危険を伴う作業を行うなど、明確な視力を必要とする作業に従事させないように警告すること。

6 副作用

以下の副作用については、他のセクションでより詳細に記述されている

- ・ 尿閉の悪化 [「警告・使用上の注意 (5.1)」の項参照]

6.1 臨床試験の経験

臨床試験はきわめて多様な条件下で実施されるため、ある医薬品の臨床試験で認められた副作用発現率を別の医薬品の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、実際に認められた発現率を反映していない可能性がある。

Qbrexzaを1日1回投与した被験者459例とプラセボを投与した被験者232例を対象とした2つの二重盲検プラセボ対照臨床試験（1試験[NCT02530281]及び2試験[NCT02530294]）では、被験者の年齢は9～76歳、男性が47%、白人、黒人（アフリカ系アメリカ人を含む）及びアジア人の割合はそれぞれ82%、12%及び1%であった。

Qbrexzaを投与した原発性腋窩多汗症患者における主な副作用（2%以上）の概要は表1のとおりである。

表1: 被験者の2%以上に発現した副作用

副作用	Qbrexza 群 (459例) n (%)	プラセボ群 (232例) n (%)
口内乾燥	111 (24.2%)	13 (5.6%)
散瞳	31 (6.8%)	0
口腔咽頭痛	26 (5.7%)	3 (1.3%)
頭痛	23 (5.0%)	5 (2.2%)
排尿躊躇	16 (3.5%)	0
霧視	16 (3.5%)	0
鼻乾燥	12 (2.6%)	1 (0.4%)
咽喉乾燥	12 (2.6%)	0
ドライアイ	11 (2.4%)	1 (0.4%)
皮膚乾燥	10 (2.2%)	0
便秘	9 (2.0%)	0

表2に、最も頻繁に報告された局所皮膚反応を示す。これは、Qbrexza群とプラセボ群の両方で比較的多く認められた。

表2: 局所皮膚反応

局所皮膚反応	Qbrexza 群 (454例) ^a 例 (%)	プラセボ群 (231例) ^a 例 (%)
紅斑	77 (17.0%)	39 (16.9%)
灼熱感・刺痛感	64 (14.1%)	39 (16.9%)
そう痒症	37 (8.1%)	14 (6.1%)

a : 最終評価後に延長投与した患者の局所皮膚反応評価

非盲検安全性試験（NCT02553798）では、試験1または試験2を終了してからさらに44週間まで564例の被験者に投与を行った。

2.0%以上の発現率の副作用は、口渇（16.9%）、霧視（6.7%）、鼻咽頭炎（5.8%）、散瞳（5.3%）、排尿躊躇（4.2%）、鼻乾燥（3.6%）、ドライアイ（2.9%）、咽頭炎（2.2%）、適用部位反応（疼痛[6.4%]、皮膚炎[3.8%]、そう痒症[3.8%]、発疹[3.8%]、紅斑[2.4%]）であった。

7 相互作用

7.1 抗コリン薬

Qbrexzaと抗コリン薬との併用により、相加的な相互作用が生じ、抗コリン薬の副作用が増加するおそれがある[「警告・使用上の注意（5）」及び「副作用（6）」の項参照]。Qbrexzaと他の抗コリン作動薬含有薬との同時投与は避けること。

8 特定の集団における使用

8.1 妊娠

リスクの要約

妊婦へのQbrexza使用に関して、薬剤のリスクを検討したデータは得られていない。妊娠ラットでは、器官形成期にグリコピロレート（グリコピロニウム臭化物）を連日経口投与しても、肉眼的な外表欠損や内臓欠損の発生率の上昇はみられなかった[データ参照]。器官形成期の妊娠ウサギにグリコピロレートを静脈内投与した場合、胚・胎児発生への影響は見られなかった。入手可能なデータは、動物試験で得られたグリコピロニウムの全身曝露量と、Qbrexzaの局所使用後のヒトで観察された曝露量との関連性のある比較を裏付けるものではない。

適応集団における重大な先天異常および流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団において、臨床的に認められた妊娠における主要な先天異常および流産の推定背景リスクは、それぞれ2~4%および15~20%である。

データ

動物データ

妊娠ラットにグリコピロレート50、200、400mg/kg/日を器官形成期に経口投与した。グリコピロレートは、母動物の生存率に影響を及ぼさなかったが、評価したすべての用量で、投与期間中の母動物の平均体重増加量を有意に減少させた。

平均胎児重量は200及び400mg/kg/日投与群で有意に減少した。

400mg/kg/日投与群では、すべての吸収胎児を有する同腹児が2匹認められた。外表または内臓の肉眼的欠損の発生率に対する治療の影響は認められなかった。投与に関連した軽微な骨格への影響として、200及び400mg/kg/日投与群で様々な骨の骨化の減少が認められた。これらの骨格への影響は、母体毒性に続発した可能性が高い。

妊娠ウサギにグリコピロレート0.1、0.5、1.0mg/kg/日を器官形成期に静脈内投与した。グリコピロレートは、本試験の条件下では母体の生存率に影響を及ぼさなかった。

投与期間中の母体の平均体重増加量及び平均摂餌量は、0.5及び1.0mg/kg/日投与群ではコントロ

ール群より低かった。胎児の生存率、平均胎児体重、外表、内臓、骨格の欠損の発生率などの胎児パラメータに対する投与の影響は認められなかった。

妊娠または哺育中の雌ラットにグリコピロレートを0、50、200、400mg/kg/日の用量で毎日経口投与し、妊娠7日目から投与を開始し、授乳20日目まで継続した。全投与群の仔動物の平均体重は、哺育期間中、対照群と比較して減少したが、最終的には対照群である離乳後と同程度まで回復した。他の注目すべき分娩または同腹仔パラメータは、平均妊娠期間または同腹仔あたりの平均生存仔数に影響を及ぼさなかったことを含め、いずれの群においても投与による影響は認められなかった。仔動物では、生存率への投与に関連した影響や有害な所見は観察されなかった。母体投与による仔の行動、学習、記憶、生殖機能への影響は認められなかった。

8.2 授乳

リスクの要約

ヒト乳汁中のグリコピロレートまたはその代謝物の存在、母乳栄養児への影響、乳汁産生への影響に関するデータはない。母乳による乳児への授乳は母親のQbrexzaによる治療の必要性、及び乳児へのQbrexzaの影響また母親のコンディションによる影響を考慮すること。

8.4 小児等への投与

Qbrexzaの安全性、有効性および薬物動態は、原発性腋窩多汗症の局所治療のために、9歳以上の小児患者において確立されている[臨床薬理 (12.3) 参照]。この年齢群におけるQbrexzaの使用は、9歳以上の小児被験者34例を対象とした2件の多施設共同無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照4週間試験[副作用 (6.1) および臨床試験 (14) を参照]からのエビデンスによって裏付けられている。9歳未満の小児等に対するQbrexzaの安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

Qbrexzaの臨床試験では、若齢被験者とは異なる反応を示すかどうかを明らかにするために十分な例数の65歳以上の被験者を含めていなかった。

8.6 腎障害

腎不全患者ではグリコピロニウムの消失が著しく阻害される[臨床薬理 (12.3) の項参照]。

10 過量投与

グリコピロニウムは血液脳関門を容易に通過しない第四級アミンであるため、グリコピロニウムの過剰投与による症状は、他の抗コリン薬に比べて一般的に中枢性よりも末梢性である。過度の抗コリン作用に関連する徴候および症状には、紅潮、高体温、頻脈、イレウス、尿閉、眼の調節力の喪失および散瞳による光線過敏がある。

重度または生命を脅かすような生命を脅かすような過量投与の場合、以下のような治療法が考えられる:

- 高体温、昏睡、および/または痙攣発作などの急性疾患に注意し、発症したときは適切な処置を施す。横紋筋融解症を引き起こす可能性のあるミオクローヌス性運動または舞踏アトローゼ性運動についても注意する。
- 数時間以内に自然に回復しない場合は、カテーテル挿入により重度の尿閉を管理する
- 心血管サポートの提供および/または不整脈のコントロール
- 必要に応じて換気を行い、気道を確保する
- ネオスチグミンなどの第四級アンモニウム抗コリンエステラーゼを投与することにより、

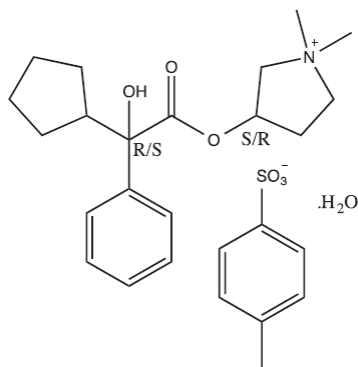
重度および/または生命を脅かす末梢抗コリン作用を軽減するのに役立つ。

Qbrexzaの局所的過量投与は、局所皮膚反応の発生率または重症度の増加をもたらす可能性がある。閉塞条件下でQbrexzaを投与すると、口渇、排尿躊躇を含む抗コリン作用の増大を来すことがある。

11 処方

Qbrexza (グリコピロニウム) 布2.4%は抗コリン薬であり、パウチの中に無色～微黄色澄明の液剤を布(吸収性ポリプロピレンパッド)に予めしみこませた、単回使用用の薬剤である。1袋中にグリコピロニウムトシル酸塩105mg(グリコピロニウム66mg相当)を含有している。添加剤はクエン酸、脱水アルコール、精製水、クエン酸ナトリウムである。

グリコピロニウムトシル酸塩は、化学的にピロリジニウム、3-[(2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2フェニルアセチル) オキシ]-1,1-ジメチル-, 4-メチルベンゼンスルホン酸、水和物(1:1:1)として記述され、組成式は $C_{26}H_{37}NO_7S$ 、分子量は507.6である。以下に構造式を示す:



12 臨床薬理

12.1 作用機序

グリコピロニウムは、汗腺を含む特定の末梢組織に存在するアセチルコリン受容体の競合的阻害薬である。多汗症では、グリコピロニウムがアセチルコリンの汗腺への作用を阻害し、発汗を減少させる。

12.2 薬力学

Qbrexzaの薬力学は知られていない。

12.3 薬物動態

吸収

原発性腋窩多汗症の成人及び小児患者を対象に、本剤を1日1回腋窩に5日間塗布したときのグリコピロニウムの薬物動態が評価された。グリコピロニウムの曝露量の平均値±標準偏差を表3および表4に示す。蓄積性は認められなかった。

表3: Qbrexza 1日1回5日間投与後の成人におけるグリコピロニウムの血漿曝露量(平均±SD)

パラメータ	成人患者
Cmax (ng/mL)	0.08 ± 0.04
AUC0-6h (h*ng/mL)	0.2 ± 0.14
AUC0-24h (h*ng/mL)	0.88 ± 0.57

Tmax中央値（範囲）（h）	1（0, 10）
----------------	----------

略号：最大濃度（Cmax）、Qbrexza投与後0～6時間の時間濃度曲線下面積（AUC_{0-6h}）、Qbrexza投与後0～24時間のAUC（AUC_{0-24h}）

分布

静注投与後、グリコピロニウムは1～14歳の小児における平均分布容積は約1.3～1.8L/kgであり、その範囲は0.7～3.9L/kgであった。60-75歳の高齢者では、分布容積は低かった（0.42 L/kg ±0.22）。

消失

代謝

グリコピロニウムのごく一部は、静脈内投与後に代謝される。グリコピロニウムの代謝経路は明らかにされていない。

排泄

胆石症の手術を受けた成人被験者に放射能標識グリコピロニウムを単回静脈内投与したとき、総放射能の約85%が尿中に排泄され、胆汁排泄物中には5%未満が存在した。尿中及び胆汁中ともに放射能の80%以上が未変化体であった。

特定の集団

グリコピロニウムの薬物動態は、妊婦及び肝機能障害患者では評価されていない。

小児被験者

Qbrexzaを1日1回5日間投与したときの小児被験者におけるグリコピロニウムの平均曝露量±標準偏差を表4に示す。蓄積性の証拠はなかった。

表4: Qbrexza 1日1回5日間投与後の10～17歳の小児被験者におけるグリコピロニウムの平均値±標準偏差血漿中曝露量

パラメータ	小児被験者
Cmax (ng/mL)	0.07 ± 0.06
AUC _{0-6h} (h*ng/mL)	0.18 ± 0.13
AUC _{0-24h} (h*ng/mL)	算出せず
Tmax中央値（範囲）（h）	1.5（0, 6）

腎機能障害のある患者

グリコピロニウム製剤を静注用に4mcg/kg静注したときの平均グリコピロニウムAUC（10.6）、CL（0.43L/h/kg）及び3時間尿中排泄量（0.7%）は、腎移植術を受けた尿毒症被験者では健常被験者（それぞれ3.73、1.14L/h/kg及び50%）と比較して有意差が認められた。

腎機能障害患者におけるQbrexzaの薬物動態は検討されていない。

In vitro試験

In vitro試験の結果、臨床使用条件下では、QbrexzaはチトクロームP450（CYP）酵素1A2、2B6及び3A4を誘導せず、また1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4を阻害しないことが示された。

13.1 発がん、突然変異誘発、生殖能の障害

トシル酸グリコピロニウムは、1%、2%、および4% w/wの濃度の溶液中で、ラットに最大24か月間毎日局所適用した場合、発がん性を示さなかった。

グリコピロラートを雌雄ともに2.5、7、20mg/kg/日の用量で、マウスに最大24か月間強制経口投与したところ、対照と比較して腫瘍発生率に有意な変化は認められなかった。

グリコピロラートを雌雄ともに5、15、40mg/kg/日の用量でラットに最大24か月間強制経口投与したところ、対照と比較して腫瘍発生率に有意な変化は認められなかった。

グリコピロラートは、Ames試験、L5178Y/TK+/細胞を用いて行ったマウスリンフォーマアッセイ、およびマウスを用いた*in vivo*微小核アッセイの遺伝的毒性試験において陰性であった。グリコピロニウムトシル酸塩はAmes試験で陰性であった。

グリコピロラートについて、ラットの受胎能または一般生殖機能に対する影響を評価した。両性のラットに100mg/kg/日までのグリコピロラートを強制経口投与した。いずれの性別においても、受胎能及び生殖パラメータに対する本薬投与に関連した影響は認められなかった。

14 臨床成績

14.1 有効性および安全性試験

原発性腋窩多汗症を対象とした無作為化媒体対照多施設共同試験2試験、1試験 (NCT02530281) 及び2試験 (NCT02530294) が実施され、9歳以上の被験者計697例が組み入れられた。組み入れ基準では、投与開始前に、全被験者が5分間にわたって各腋窩に少なくとも50mgの発汗を生じ、ASDD項目#2の平均スコアが4以上で毎日発汗の重症度が1週間にわたって評価された。ASDDは、0（発汗なし）から10（発汗の可能性が最も低い）までスコア化された指標である。

ベースライン時の5分間にわたる発汗量（中央値）は、試験1ではQbrexza群122mg、プラセボ群113mgであり、試験2ではQbrexza群127mg、プラセボ群117mgであった。ベースライン時のASDD項目#2の週平均スコアは、両試験を通じて約7.2であった。

被験者をQbrexzaまたは賦形剤のいずれかを各腋窩に1日1回塗布する群に無作為に割り付けた。共主要評価項目は、4週時のASDD項目#2の週平均スコアがベースラインから4点以上改善した被験者の割合及び4週時の重量測定による発汗量のベースラインからの平均絶対変化量とした。

臨床反応

試験1及び試験2の結果は、以下の表5 のとおりであった。

表5: 原発性腋窩多汗症患者における有効性の主要評価項目

	試験1		試験2	
	Qbrexza 2.4% N = 229	プラセボ群115例	Qbrexza 2.4% N = 234	プラセボ群119例
ASDD項目#2 投与4週後の効果:週1回投与でベースラインから4点以上改善した被験者の割合 第4週の平均ASDD項目#2	53%	28%	66%	27%
4週目における発汗量のベースラインからの変化量 (mg/5分)	-81	-66	-79	-58

:中央値				
25パーセンタイル、75パーセンタイル	-149, -40	-106, -28	-144, -45	-122, -21

16 包装/保管および取扱い方法

16.1 包装

Qbrexzaは以下のように包装されている:

2.4%グリコピロニウム溶液であらかじめ湿らせた単回使用布 30袋のパウチ入りカートン
NDC 70428-011-12

16.2 保管および取扱い方法

室温20～25°C (68° ～77° F)、15～30°C (59° ～86° F) まで許容される可動域[USP管理室温を参照]。

Qbrexzaは引火性であり、熱や炎を避けること。

17 患者カウンセリング情報

FDAが承認した患者表示（患者情報）を読むよう患者に助言する。

尿閉の悪化

尿閉の徴候及び症状（排尿困難、膀胱膨満等）に注意するよう患者に指導すること。これらの徴候又は症状があらわれた場合には、使用を中止し、直ちに受診するよう指導すること。

体温のコントロール（過熱や熱中症のリスク）

周囲温度が高い場合、Qbrexzaなどの抗コリン薬を使用すると、発汗低下による熱性疾患が起こることがある。高温または非常に暖かい環境温度では、発汗の全般的な欠如に注意し、これらの条件下で発汗しない場合は使用を避けるように、Qbrexzaを使用する患者に助言する。

機械の操作・自動車の運転

Qbrexzaでは一過性の霧視が起こることがある。霧視が起こったとき、患者に主治医に連絡するよう指導すること。さらに症状が回復するまで、Qbrexzaの使用を中止し、自動車の運転若しくは機械の操作、また危険を伴う作業を避けること。

Qbrexza投与の指示

Qbrexza（患者情報を参照）を正しく適用する方法を患者が理解することが重要である。

- 1回で、1枚の布を使ってQbrexzaを両方の脇をふき取るように塗るように患者に指示すること。
- 同じ布を使って、もう一方のわきの下に1回ずつ塗ること。
- 患者にQbrexzaが眼に入った場合、一時的な瞳孔の散大と霧視を引き起こす可能性があることを知らせること。
- 使用した布を廃棄した後は、速やかに石鹼と水で手を洗うよう指導すること。
- 患者には、他の身体部位や傷口のある皮膚にQbrexzaを使用しないように注意する。患者には、Qbrexzaを用いた密封療法を避けるよう指導すること。
- Qbrexzaは可燃性であり、熱や炎の近くでの使用は避けること。

製造元:

Journey Medical Corporation 9237 Via De Ventura Suite 105 Scottsdale, AZ 85258 Version 1、2021年4月

注：最新の添付文書を参照すること。

1.7 同種同効品一覧表

販売名	ラピフォートワイプ2.5%	エクロックゲル5%	ボトックス注用50単位 ボトックス注用100単位	プロ・バンサイン錠15mg
一般名	グリコピロニウムトシル酸塩水和物	ソフピロニウム臭化物	A型ボツリヌス毒素	日局 プロパンテリン臭化物
会社名	マルホ株式会社	科研製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	原発性腋窩多汗症	原発性腋窩多汗症	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁、既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁	下記疾患における分泌・運動亢進並びに疼痛 胃・十二指腸潰瘍、胃酸過多症、幽門痙攣、胃炎、腸炎、過敏大腸症（イリタブルコロム）、膵炎、胆道ジスキネジー 夜尿症または遺尿症 多汗症
添付文書改訂年月	—	2020年11月	2021年4月	2019年6月

貯法：室温保存
有効期間：製造後36箇月

原発性腋窩多汗症治療剤

ソフピロニウム臭化物ゲル

処方箋医薬品^{注)}

エクロック[®]ゲル5% ECCLOCK[®] gel

承認番号	30200AMX00928000
販売開始	2020年11月

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

原発性腋窩多汗症

6. 用法及び用量

1日1回、適量を腋窩に塗布する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 前立腺肥大症(排尿障害がある場合を除く)の患者
抗コリン作用により排尿障害が発現する可能性がある。当該患者は臨床試験では除外されている。[2.2 参照]

9.1.2 塗布部位に創傷や湿疹・皮膚炎等がみられる患者
使用しないことが望ましい。体内移行量が増加し、抗コリン作用に基づく副作用(散瞳、口渇等)があらわれやすくなる可能性がある。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

注)長期投与試験で認められた副作用

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

14.2.2 各腋窩あたりポンプ1押し分とすること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

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

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)
投与 2週目	0.17±0.27 (n=25)	3.6±2.2 (n=12)	2.2±3.7 (n=25)
投与 4週目	0.14±0.30 (n=25)	2.7±1.8 (n=11)	1.6±4.0 (n=25)
投与 6週目	0.098±0.17 (n=25)	2.6±2.0 (n=11)	0.87±1.8 (n=25)

Mean±SD

16.3 分布

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

16.4 代謝

*In vitro*代謝試験より、ソフピロニウム臭化物の主な代謝経路は非酵素的加水分解反応による脱エチル化であり、CYP2D6及びCYP3A4による酸化代謝も関与することが示されている。原発性腋窩多汗症患者を対象とする28日間反復投与試験にて検出された代謝物は、加水分解による脱エチル体及びシクロペンチルマンデル酸の生成、CYPによる水酸化、水酸化体の脱水による不飽和化及びグリシン抱合の5種類の反応の組み合わせで生成すると推定された。また、本試験における未変化体、脱エチル体及びその他の代謝物の割合を検討した結果、血漿及び尿中の主代謝物は脱エチル体であると推定された¹⁾。

16.5 排泄

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

原発性腋窩多汗症患者を対象として28日間腋窩に反復塗布したときの未変化体尿中排泄率は、0.5%未満であった³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅲ相比較試験

HDSS^{注)}が3以上かつ各腋窩の発汗重量がともに50mg以上の原発性腋窩多汗症患者(13歳～72歳)を対象に、本剤又は基剤を1日1回左右の腋窩にポンプ押し分ずつ6週間塗布した。主要評価項目(治療終了時のHDSSが1又は2であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が0.5以下の被験者の割合)は本剤群で53.9%(76/141例)、基剤群で36.4%(51/140例)であり、本剤で有意(p=0.003)に高値であった。

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

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

17.1.2 第Ⅲ相長期投与試験

第Ⅲ相比較試験を完了した原発性腋窩多汗症患者(13歳～72歳)を対象に、本剤を1日1回、左右の腋窩にポンプ押し分ずつ52週間塗布した。治療終了時のHDSSが1又は2であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が0.5以下の被験者の割合は本剤群で57.8%(107/185例)であった。

副作用発現頻度は42.2%(78/185例)であった。主な副作用は、適用部位皮膚炎27.6%(51/185例)、適用部位湿疹7.0%(13/185例)、適用部位紅斑5.9%(11/185例)、適用部位そう痒感3.2%(6/185例)、散瞳1.6%(3/185例)及び霧視0.5%(1/185例)であった⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

エクリン汗腺に発現するムスカリン受容体サブタイプ中のM3を介したコリン作動性反応を阻害し、発汗を抑制する⁶⁾。

18.2 ムスカリン受容体拮抗作用

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

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

18.3 ラット発汗抑制作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ソフピロニウム臭化物(Sofpironium Bromide)

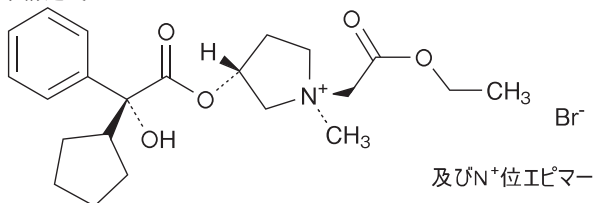
化学名：1-*ambo*-(3*R*)-3-[(*R*)-(cyclopentyl)hydroxy(phenyl)acetyl]oxy]-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-methylpyrrolidinium bromide

分子式：C₂₂H₃₂BrNO₅

分子量：470.40

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

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

本剤は可燃性であるため、保存及び使用の際には火気を避けること。

(第一石油類 危険等級Ⅱ 水溶性 火気厳禁)

21. 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。

22. 包装

20g入りボトル×1本

23. 主要文献

- 1) 薬物動態試験(2020年9月25日承認、CTD2.6.4)
- 2) BBI-4000-08試験(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.4)
- 3) BBI-4000-03試験(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 4) BBI-4000-06試験(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.9)
- 5) BBI-4000-07試験(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.10)
- 6) 薬理試験(2020年9月25日承認、CTD2.6.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

*25. 保険給付上の注意

25.1 本剤の効能又は効果は「原発性腋窩多汗症」であることから、原発性腋窩多汗症の確定診断が行われた場合のみ投与すること。

また、本剤の投与開始に当たっては、多汗症疾患重症度評価尺度(HDSS)を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

25.2 本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示に基づき、令和3年(2021年)11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



科研製薬株式会社

東京都文京区本駒込2丁目28-8

貯法：5℃以下で保存
有効期間：3年

ボトックス注用50単位 ボトックス注用100単位



BOTOX for injection

規制区分：

生物由来製品、
毒薬、
処方箋医薬品^{注)}

注)注意—医師等の処方箋に
より使用すること

	50単位	100単位
承認番号	22100AMX00488	22100AMX00489
販売開始	2009年2月	1997年4月

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生されるA型ボツリヌス毒素であるため、使用上の注意を熟読した上で、用法及び用量を厳守し、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱、神経因性膀胱以外には使用しないこと。ミオクロヌス性ジストニーの患者で、本剤による治療中に因果関係を否定できない死亡例の報告がある。[8.1参照]

〈眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、重度の原発性腋窩多汗症〉

1.2 講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと。

〈痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視、痙攣性発声障害〉

1.3 講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、筋電図測定技術及び本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと。本剤による治療中に因果関係を完全に否定できない死亡例の報告がある。痙攣性斜頸、上肢痙縮、痙攣性発声障害患者では、特に呼吸障害、嚥下障害等頸部関連筋に関する副作用があらわれるおそれがある。

〈過活動膀胱、神経因性膀胱〉

1.4 講習を受けた医師で、本剤の安全性及び有効性を十分理解し、高度な解剖学的知識、膀胱鏡を用いた本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師が投与を行うこと。

〈痙攣性斜頸、痙攣性発声障害〉

1.5 頸部関連筋への投与により、呼吸困難があらわれることがある。嚥下障害から嚥下性肺炎を引き起こし、また、投与部近位への拡散により呼吸機能低下に至ったとする報告がある。[8.2.9、11.1.3参照]

〈眼瞼痙攣〉

1.6 1回投与量として100単位を投与し、投与筋以外の遠隔筋に対する影響と考えられる呼吸困難及び筋無力症が発現したという報告がある。[8.4、9.1.4、13.1.2、15.2.2参照]

〈神経因性膀胱〉

1.7 自律神経異常反射を来しやすい背景を有する患者には、緊急時に十分対応できる医療施設において、全身麻酔や血圧モニタリングを実施できる環境の下、本剤を投与すること。[7.31、9.1.5参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 全身性の神経筋接合部の障害をもつ患者（重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症等）[本剤は筋弛緩作用を有するため、病態を悪化させる可能性がある。]

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [8.2.5、9.4.1、9.5、9.6、15.1.3、15.2.1参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈痙攣性斜頸〉

2.4 高度の呼吸機能障害のある患者 [本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]

〈過活動膀胱、神経因性膀胱〉

2.5 尿路感染症を有する患者及び導尿を日常的に実施していない尿閉を有する患者 [本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ボトックス注用50単位	ボトックス注用100単位
有効成分 ^{注1)}	1バイアル中 A型ボツリヌス毒素50単位 ^{注2)}	1バイアル中 A型ボツリヌス毒素100単位 ^{注2)}
添加剤	塩化ナトリウム 0.45mg 人血清アルブミン 0.25mg	塩化ナトリウム 0.9mg 人血清アルブミン 0.5mg

注1) A型ボツリヌス菌によって産生される。製造工程において、ウシ（心臓、血液、乳、骨格筋、脾臓）、ヒツジ（血液）及びブタ（血液、脾臓、胃、皮膚）由来成分を使用している。

注2) 1単位はマウス腹腔内投与LD₅₀値

3.2 製剤の性状

販売名	ボトックス注用50単位	ボトックス注用100単位
剤形・性状	白色の乾燥注射剤で、生理食塩液に溶解したとき、無色～微黄色澄明の液	
pH	本剤を生理食塩液1.4mLで溶解した場合、生理食塩液のpH±0.5以内	本剤を生理食塩液2.8mLで溶解した場合、生理食塩液のpH±0.5以内
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	本剤を生理食塩液2.0mLで溶解した場合、0.95～1.10	本剤を生理食塩液4.0mLで溶解した場合、0.95～1.10

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足〉

5.1 本剤は理学療法、作業療法等の標準的治療の代替とはならないため、これらの治療と併用して使用すること。

5.2 本剤は非可逆的拘縮状態となった関節の可動域の改善に対しては効果を有しない。

5.3 痙縮の原因となる疾患の診断及び治療を併せて行うこと。

〈片側顔面痙攣〉

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

- ・初回投与の場合には合計で10単位を投与する。
 - ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で合計20単位を上限として投与することができる。
 - ・症状再発の場合には、合計で30単位を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は8週以上とすること。
- ※痙攣筋：眼輪筋、皺眉筋、前頭筋、口輪筋、大頬骨筋、小頬骨筋、笑筋、広頸筋、オトガイ筋等

〈痙攣斜頸〉

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

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

〈上肢痙攣〉

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

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

〈下肢痙攣〉

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

※緊張筋：腓腹筋（内側頭、外側頭）、ヒラメ筋、後脛骨筋等

〈2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足〉

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

〈重度の原発性腋窩多汗症〉

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

〈斜視〉

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

- ・初回投与
 - (1) 上下斜視の場合：上直筋又は下直筋に1.25～2.5単位
 - (2) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に1.25～2.5単位
 - (3) 20～50プリズムジオプトリーの水平斜視の場合：内直筋又は外直筋に2.5～5.0単位
 - (4) 1ヵ月以上持続する外転神経麻痺の場合：内直筋に1.25～2.5単位
- ・初回投与後4週間観察し、効果が不十分な場合には、さらに追加で初回投与量の2倍までの用量を上限として投与することができる。
 - ・前回の効果が減弱した場合には、過去に投与された1回投与量の2倍までの用量を上限として再投与することができる。ただし、投与間隔は12週以上とすること。
 - ・1回の投与における1つの筋あたりの投与量は10単位を超えないこと。

〈重度の原発性腋窩多汗症、痙攣性発声障害〉

5.4 診断及び本剤による治療は、国内外のガイドライン^{1),2)}等の情報を参考にして慎重に行うこと。

〈斜視〉

5.5 陳旧性の麻痺性斜視の改善に対しては効果を有しない（外科的手術の施行時に拮抗筋の拘縮を緩和する場合を除く）。

5.6 50プリズムジオプトリーを超える斜視、拘束型斜視、外直筋の弱化を伴うデュアン症候群、過去の後転術による過矯正から生じた二次性斜視に対する安全性及び有効性は確立されていないことから、これらの患者に本剤を使用する場合には、その必要性を慎重に検討すること。

〈過活動膀胱〉

5.7 以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。

- ・抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者
- ・抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬の投与が副作用の発現により困難な患者
- ・抗コリン薬又は β_3 アドレナリン受容体作動薬の投与が禁忌とされる患者

5.8 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、下部尿路閉塞（前立腺の肥大等）の消失等、改善が十分に得られないことが確認されてもなお、過活動膀胱の症状が改善しない場合に、本剤の投与を考慮すること。

〈神経因性膀胱〉

5.9 以下に示す患者に本剤の投与を考慮すること。

- ・抗コリン薬による薬物療法及び行動療法を行っても、効果不十分な患者
- ・抗コリン薬の投与が副作用の発現により困難な患者
- ・抗コリン薬の投与が禁忌とされる患者

5.10 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者では、下部尿路閉塞疾患に対する治療を優先すること。また、投与前の残尿量にも注意し、本剤投与の可否を慎重に判断すること。

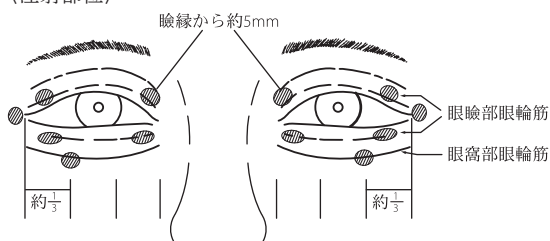
6. 用法及び用量

〈眼瞼痙攣〉

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

また、1ヵ月間に累積で45単位を超える投与は避けること。

〈注射部位〉



〈痙攣性発声障害〉

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

・内転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の甲状披裂筋に2.5単位を投与する。

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

・外転型痙攣性発声障害

初回投与：片側の後輪状披裂筋に5.0単位を投与する。

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

〈既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁〉

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として100単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

〈既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁〉

通常、成人にはA型ボツリヌス毒素として200単位を排尿筋に分割して注射する。再投与は前回の効果が減弱した場合に可能であるが、投与間隔は12週以上とすること。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

7.2 本剤の力価（単位）は、A型ボツリヌス毒素製剤特有のもので、B型ボツリヌス毒素製剤とは異なること、また換算もできないことに留意し、必ず本剤の投与量を慎重に確認してから投与すること。

7.3 本剤と他のボツリヌス毒素製剤の同時投与は原則として避けること。本剤と他のボツリヌス毒素製剤を同時投与した経験はなく、安全性及び有効性は確立しておらず、同時に投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。[10.2参照]

7.4 他のボツリヌス毒素製剤を投与後に本剤を使用する場合には、少なくとも他のボツリヌス毒素製剤の用法及び用量で規定されている投与間隔をあけるとともに、患者の症状を十分に観察した上で、効果が消失し、安全性上の問題がないと判断された場合にのみ投与すること。他のボツリヌス毒素製剤の投与後に本剤を投与した場合の安全性及び有効性は確立されていない。先に投与された他のボツリヌス毒素の効果が消失する前に本剤を投与した場合には、神経筋接合部の麻痺等が増強し、呼吸困難、嚥下障害等の重篤な副作用が発現するおそれがある。[10.2参照]

〈眼瞼痙攣〉

7.5 眼瞼下垂があらわれることがあるので、上眼瞼挙筋周囲への投与を避けること。

〈片側顔面痙攣〉

7.6 痙攣筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

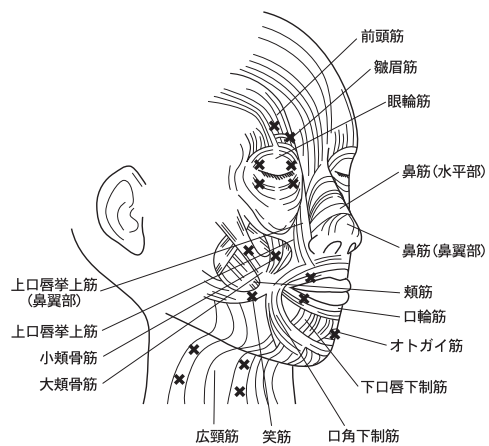
7.7 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、痙攣している筋肉内に注射する。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。

	投与筋	1部位当たりの投与量 (単位/部位)	投与部位数 (部位)
初回 投与	眼輪筋	1.25	4
	その他の筋	痙攣筋に眼輪筋とあわせて合計10単位を分割投与	

	投与筋	1部位当たりの投与量 (単位/部位)	投与部位数 (部位)
初回 投与後 の追加 投与 及び再 投与	眼輪筋	2.5 ^{注1)}	4
	皺眉筋	2.5	1
	前頭筋	2.5	1
	口輪筋	2.5	2
	大頬骨筋	5.0	1
	小頬骨筋	5.0	1
	笑筋	5.0	1
	オトガイ筋	5.0	1
	広頸筋 ^{注2)}	2.5	上限4

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

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



※印：典型的な投与部位

〈痙攣斜頸〉

7.8 緊張筋が深部であるなど、触診で緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

7.9 投与による効果が認められない場合は、用量及び投与部位について再検討した上で追加投与を行うこと。

7.10 本剤注射により投与筋の筋緊張が低下したのち、その協働筋側の緊張が亢進し、異常姿勢を来すことがあるため、初回投与以降では緊張が亢進している筋を注意深く同定し、投与すること。[8.2.10参照]

7.11 初回及び初回後の追加投与を含む240単位までの投与により全く効果が認められない場合は、より高頻度・高投与量で投与を行っても効果が期待できない場合があるため、本剤の投与中止を考慮すること。

7.12 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。

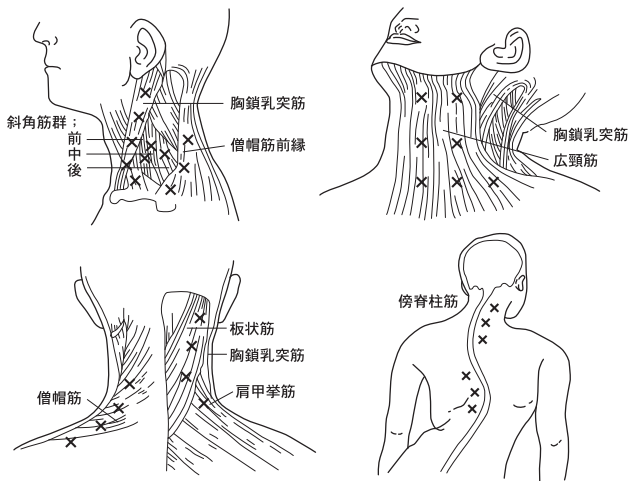
投与筋	初回投与量 ^{注3)} 、投与部位数	最高投与量 ^{注4)}
胸鎖乳突筋 ^{注1)}	15-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
僧帽筋	30-60単位を2ヵ所以上に分割	100単位
板状筋	25-50単位を2ヵ所以上に分割	100単位
斜角筋	15-25単位	50単位
僧帽筋前縁	15-30単位	100単位
肩甲挙筋 ^{注2)}	20-30単位	80単位
傍脊柱筋	20単位	50単位
広頸筋	20-30単位	80単位

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

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

注3) 各筋に対し、初めて投与する場合の投与量を示す。

注4) 各投与部位への投与量は30単位を上限とすること。



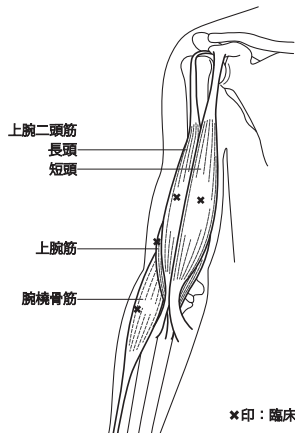
×印：典型的な投与部位

〈上肢痙縮〉

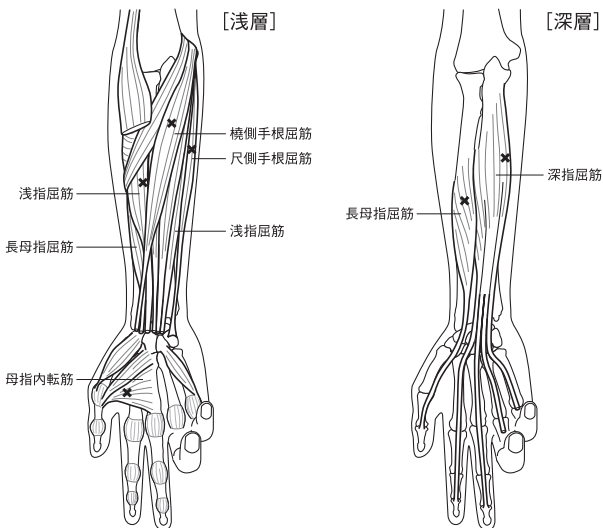
7.13 緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステイミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

7.14 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。

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



×印：臨床試験での投与部位



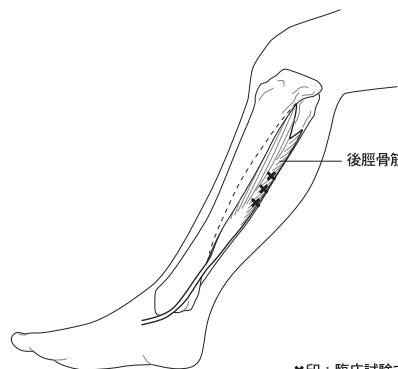
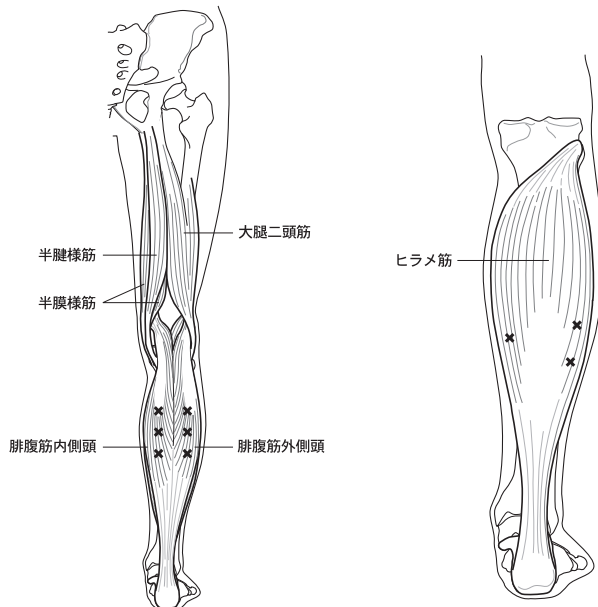
×印：臨床試験での投与部位

〈下肢痙縮〉

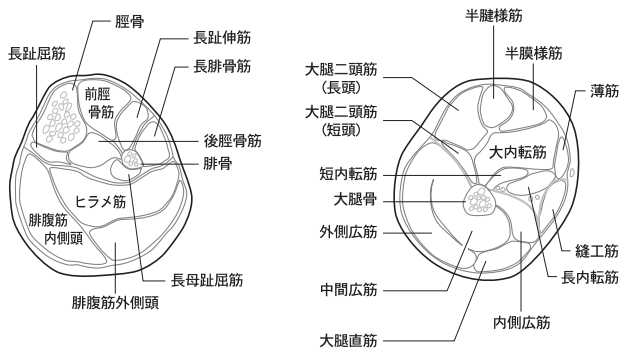
7.15 緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステイミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

7.16 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意すること。臨床成績等から、以下のような投与筋、投与量及び投与部位数が推奨されている。

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



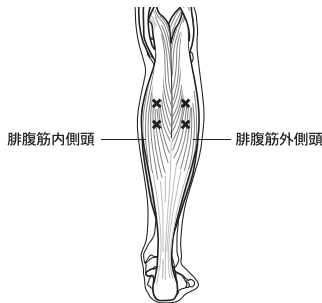
×印：臨床試験での投与部位



〈2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足〉

7.17 緊張筋の同定が困難な場合には、筋電計、超音波検査やステイミュレーター等を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。

7.18 筋ごとの適切な部位及び投与量に留意し、注射する。

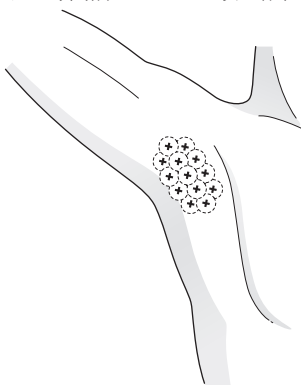


※印：典型的な投与部位

(他の筋肉図については、〈下肢痙縮〉を参照)

〈重度の原発性腋窩多汗症〉

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

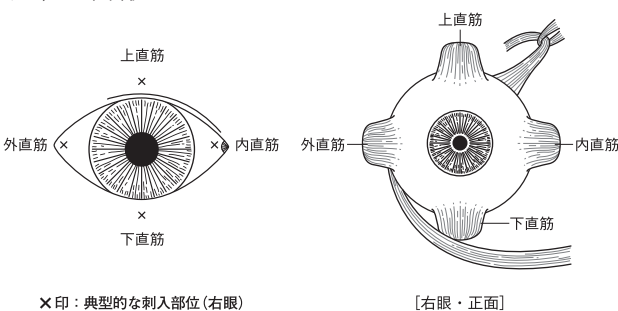


〈斜視〉

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

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

注1) 20プリズムジオプトリー未満の水平斜視
 注2) 20~50プリズムジオプトリーの水平斜視
 注3) 上下斜視



※印：典型的な刺入部位 (右眼)

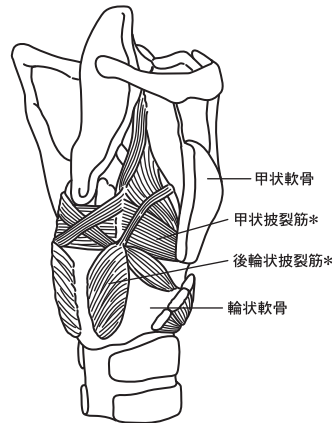
[右眼・正面]

〈痙攣性発声障害〉

- 7.25 内喉頭筋に投与する際には、筋電計を用いて注意深く目標とする筋を同定すること。
- 7.26 薬液量は片側あたり0.1mLが推奨されている。
- 7.27 内転型痙攣性発声障害の治療では、患者を背臥位とし、輪状軟骨上縁の正中より約5mm外側 (投与側) に注射針を経皮的に刺入した後、輪状甲状間膜を貫通させて甲状披裂筋へと到達させる。両側投与を行った場合には嚥下障害等の有害事象がより長期間持続することがあるので、再投与時の両側投与の要否は、片側投与による治療効果と有害事象の発現状況を確認した後慎重に検討すること。

7.28 外転型痙攣性発声障害では、投与前の内視鏡検査により、左右の声帯の可動性及び声門間隙の大きさを確認し、通常、病的運動が強い側の後輪状披裂筋に投与する。注射の際には患者を背臥位とし、投与側の反対側へ頭部を回旋させた上で、輪状軟骨の後面に向けて外側方向から経皮的に注射針を刺入する。投与側の声帯が動かなくなった場合に声門の閉鎖又は狭窄による呼吸困難等が生じないように、反対側の声帯が十分動く場合のみ投与することとし、両側への投与は行わないこと。

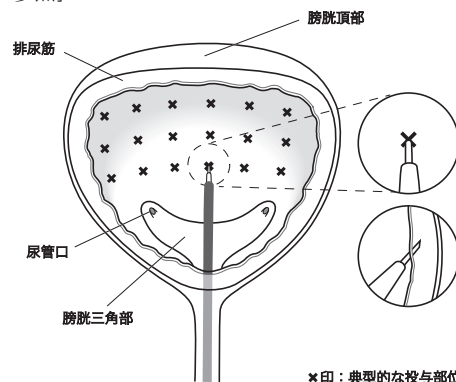
7.29 混合型痙攣性発声障害における有効性及び安全性は確立していない。甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与後に重篤な呼吸困難が報告されていることから、甲状披裂筋及び後輪状披裂筋への同時投与は避けること。



[喉頭・右後方より] ※：投与筋

〈過活動膀胱、神経因性膀胱〉

- 7.30 排尿筋に投与する際には、硬性膀胱鏡又は軟性膀胱鏡を用いて注意深く目標とする部位を同定すること。
- 7.31 本剤投与前には、必要に応じて局所麻酔薬の注入による膀胱粘膜麻酔や鎮静薬の投与を行うこと。局所麻酔薬を注入した場合は投与前に除去し、膀胱内に生理食塩液で洗浄すること。自律神経異常反射を来しやすい背景を有する神経因性膀胱患者では、全身麻酔等の適切な麻酔を行うこと。[1.7、9.1.5参照]
- 7.32 膀胱壁における注射部位を十分に確認するため、本剤の投与直前に膀胱内に生理食塩液を注入し、膀胱を適度に拡張する。その際、膀胱を拡張しすぎると、投与時に薄くなった膀胱壁を注射針で穿通するおそれがあるため、生理食塩液の過量注入に注意すること。投与終了後、自排尿不能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を直ちに除去し、自排尿可能な患者では膀胱内に注入した生理食塩液を自ら排出できることを確認すること。
- 7.33 本剤100単位を投与する際は薬液10mLを20カ所に、本剤200単位を投与する際は薬液30mLを30カ所に分割して注射することが推奨されている。各注射部位の間隔は約1cm、注射針の刺入深度は約2mmとし、膀胱三角部への注射は避けること。[14.1.1参照]



※印：典型的な投与部位

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱、神経因性膀胱の適応のみに使用する製剤のため、眉間又は目尻の表情皺に対しては、ボトックスビスタ注用50単位を用いること。これら以外の適応には安全性が確立していないので絶対使用しないこと。[1.1参照]

8.2 本剤の投与に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項について文書を用いてよく説明し、文書による同意を得た後、使用する。

8.2.1 本剤の有効成分は、ボツリヌス菌によって産生される A 型ボツリヌス毒素である。

8.2.2 本剤の投与は対症療法であり、その効果は、眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、斜視、痙攣性発声障害では通常3~4ヵ月、重度の原発性腋窩多汗症では通常4~9ヵ月、過活動膀胱では通常4~8ヵ月、神経因性膀胱では通常8~11ヵ月で消失し、投与を繰り返す必要がある。

8.2.3 本剤の投与を長期間繰り返した場合、中和抗体の産生により、効果が認められなくなることがある。[8.3 参照]

8.2.4 他の医療施設でボツリヌス毒素の投与を受けている場合には、治療対象疾患及び投与日を必ず申し出る。[10.2 参照]

8.2.5 妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。[2.2、9.4.1、9.5、15.1.3、15.2.1参照]

8.2.6 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。[9.4.2 参照]

8.2.7 日常生活を制限されていた患者は、本剤投与後、過度の筋収縮を伴う労作を避け、活動を徐々に再開する。

8.2.8 本剤投与後、3~4ヵ月の間に呼吸困難、脱力感等の体調の変化があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。

8.2.9 痙攣性斜頸及び痙攣性発声障害に対する本剤の、特に初回及び2回目の投与後1、2週間は、嚥下障害、声質の変化、息苦しい等の発現に留意するとともに、発現が認められた場合には、直ちに専門医の診療を受ける。[1.5、11.1.3 参照]

8.2.10 痙攣性斜頸に対する本剤投与後、姿勢の変化により今まで緊張していなかった筋が緊張することがある。[7.10 参照]

8.2.11 上肢痙攣及び下肢痙攣患者においては、本剤投与に伴う活動性の上昇や筋力バランスの変化により、転倒等が起こりやすくなる可能性がある。

8.2.12 過活動膀胱及び神経因性膀胱患者においては、本剤投与により、残尿量が増加し導尿が必要になる場合がある。また、本剤投与により尿閉及び尿路感染が発現することがある。本剤投与後に排尿困難、混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状があらわれた場合には、直ちに医師に申し出る。[11.1.5、11.1.6参照]

8.2.13 脊髄損傷等を有する神経因性膀胱患者においては、本剤投与により筋力低下等が発現した場合、日常生活動作の制限が増大する可能性がある。

8.3 本剤投与後、抗体が産生されることにより、耐性が生じる可能性がある。効果の減弱がみられる場合には、抗体検査を実施する。抗体産生がみられない場合は、追加投与することができる。抗体が産生された場合には、投与を中止すること。[8.2.3 参照]

8.4 ボツリヌス毒素の投与により、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用があらわれることがあり、嚥下障害、肺炎、重度の衰弱等に伴う死亡例も報告されている。[1.6、9.1.4、13.1.2、15.2.2参照]

8.5 本剤投与後、脱力感、筋力低下、めまい、視力低下があらわれることがあるので、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

8.6 本剤はできるだけ少量（6. 用法及び用量の初回投与量又は承認用量の下限を参照）から投与を開始することが望ましい。なお、疾患の重症度に応じて高用量を投与しても、効果は期待できない場合がある。

〈眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、斜視〉

8.7 本剤を眼輪筋又は外眼筋へ投与する場合は、以下の点に注意すること。

- ・投与時ごとに視力検査を実施することが望ましい。[15.1.2参照]
- ・眼科的観察を併せて実施し、特に眼球を傷害しないように眼球の保護に十分注意すること。また、経過観察を十分にを行い、眼科的異常があらわれた場合には、直ちに精密検査を受けさせること。

8.8 本剤の眼瞼深部への投与により、本剤が眼筋に作用することによって複視があらわれることがあるので、投与部位に十分注意し、慎重に投与すること。

8.9 本剤は、低用量でも閉瞼不全等の副作用発現がみられることがあるので、観察を十分にしながら慎重に投与すること。

〈斜視〉

8.10 外眼筋への投与により、眼窩に針を刺入することによって球後出血が生じ、網膜循環に障害を来すおそれがあるので、適切

な検査や眼窩減圧の処置を行うことが望ましい。また、眼球を針で穿通した場合には、検眼鏡による診断を行うこと。

〈痙攣性発声障害〉

8.11 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の患者においては、喉頭への注射によって出血や血腫が生じ、誤嚥や呼吸困難につながるおそれがあることから、本剤投与前に抗血小板薬及び抗凝固薬の休薬等を行うこと。

〈過活動膀胱、神経因性膀胱〉

8.12 本剤を投与する場合は、尿路感染の発現に注意し、適切な感染対策を講じること。[11.1.6 参照]

8.13 抗血小板薬及び抗凝固薬を投与中の患者においては、排尿筋への注射による出血のリスクが増大することから、本剤投与前に抗血小板薬及び抗凝固薬の休薬等を行うこと。

8.14 本剤の投与手技により血尿、排尿困難、膀胱痛等が発現するおそれがある。本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、症状があらわれた場合には適切に処置すること。

8.15 導尿を実施していない患者においては、投与後2週間以内に残尿量を測定し、その後は必要に応じて投与後12週までを目安に残尿量測定を定期的に行うこと。[11.1.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 慢性の呼吸器障害のある患者

本剤の投与により、病態を悪化させる可能性がある。

9.1.2 重篤な筋力低下あるいは萎縮がある患者

本剤の投与により、症状を悪化させる可能性がある。

9.1.3 閉塞隅角緑内障のある患者又はその素因（狭隅角等）のある患者

本剤はアセチルコリンの放出抑制作用を有するため、症状を悪化させる可能性がある。

9.1.4 神経学的障害のある患者

嚥下困難等を有する患者、脳性麻痺等重度の障害を有する小児患者、痙攣患者等では、投与部位以外の遠隔筋に対する影響と考えられる副作用のリスクが増加するため特に注意すること。[1.6、8.4、13.1.2、15.2.2 参照]

〈神経因性膀胱〉

9.1.5 自律神経異常反射を来しやすい背景を有する患者

本剤の投与手技に起因する自律神経異常反射を来すおそれがあることから、直ちに適切な処置を行えるようにしておくこと。[1.7、7.31 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性は、投与中及び最終投与後2回の月経を経るまでは避妊する。[2.2、8.2.5、9.5、15.1.3、15.2.1参照]

9.4.2 男性は、投与中及び最終投与後少なくとも3ヵ月は避妊する。精子形成期間に投与されることを避けるため。[8.2.6 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。外国において、本剤を投与された患者で胎児死亡が報告されており、また、動物実験で妊娠及び胎児への影響が認められている。[2.2、8.2.5、9.4.1、15.1.3、15.2.1 参照]

9.6 授乳婦

投与しないこと。[2.2 参照]

9.7 小児等

9.7.1 2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足及び12歳以上の斜視患者以外の適応では、小児を対象とする有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[17.1.7、17.1.9 参照]

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

9.8 高齢者

少量（6. 用法及び用量の初回投与量又は承認用量の下限を参照）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩 酸塩水和物 ダントロレンナトリウ ム水和物等	閉瞼不全、頸部筋脱 力等の過剰な筋弛緩 があらわれるおそれ がある。嚥下障害の 発現が高まるおそれ がある。	筋弛緩作用が増 強されることが ある。併用薬の 抗コリン作用に よる口渴、嚥下 困難等が出現す るため、嚥下障 害が増強される ことがある。
筋弛緩作用を有する薬剤 スペクチノマイシン塩 酸塩水和物 アミノグリコシド系抗 生物質 ゲンタマイシン硫酸 塩、フラジオマイシ ン硫酸塩等 ポリペプチド系抗生物 質 ポリミキシンB硫酸 塩等 テトラサイクリン系抗 生物質 リンコマイシン系抗生 物質 抗痙縮剤 バクロフェン等 抗コリン剤 ブチルスコポラミン 臭化物、トリヘキシ フェニジル塩酸塩等 ベンゾジアゼピン系薬 剤及び類薬 ジアゼパム、エチゾ ラム等 ベンザミド系薬剤 チアプリド塩酸塩、 スルピリド等		
他のボツリヌス毒素製剤 [7.3、7.4、8.2.4参照]	過剰な筋弛緩があら われることがあり、 呼吸困難、嚥下障害 等を発現するリスク が高まるおそれがある ため、本剤と他の ボツリヌス毒素製剤 の同時投与は原則と して避けること。	本剤及びこれら の薬剤は、とも に筋弛緩作用を 有するため作用 が増強されるお それがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

*11.1.1 ショック、アナフィラキシー、血清病 (0.01%)

本剤投与後、悪心等の体調の変化がないか、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認すること。呼吸困難、全身潮紅、血管性浮腫、発疹等の症状が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 眼障害 (0.34%)

重篤な角膜露出、持続性上皮欠損、角膜潰瘍、角膜穿孔の報告があるので、兎眼、閉瞼不全等があらわれた場合には、眼球の乾燥を避けるため人工涙液等の点眼剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 嚥下障害 (0.75%)、呼吸障害 (0.03%)

嚥下障害から嚥下性肺炎を来し、重篤な呼吸困難に至ったとする報告がある。また、本剤の投与により呼吸機能低下があらわれることがある。初回及び2回目の投与後1、2週間は嚥下障害、声質の変化、呼吸困難等の発現に特に留意すること。[1.5、8.2.9参照]

11.1.4 痙攣発作 (0.01%未満)

痙攣発作あるいはその再発が報告されている。痙攣発作の素因のある患者に投与する場合には特に注意すること。なお、小児では大部分が脳性麻痺患者からの報告であった。

11.1.5 尿閉 (0.05%)

排尿困難等の症状があらわれた場合には、必要に応じて導尿を実施すること。[8.2.12、8.15参照]

11.1.6 尿路感染 (0.06%)

混濁尿、頻尿、排尿痛、発熱、悪寒、血尿等の症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。[8.2.12、8.12参照]

11.2 その他の副作用

	0.5~2%未満	0.5%未満	頻度不明
過剰な筋弛緩作用	兎眼、閉瞼不全、局所性筋力低下(頸部筋脱力、口角下垂等)、眼瞼下垂、顔面麻痺	眼瞼内反、筋力低下	眼瞼外反
眼	流涙	眼の乾燥感、複視、角膜糜爛、霧視(感)、角膜炎、結膜炎、眼痛、視力低下、眼脂、羞明、斜視、眼運動障害、眼の刺激	眼球後出血、眼の貫通性外傷、ホームズ・アデュー瞳孔、硝子体出血
皮膚		発疹、そう痒感、脱毛(睫毛眉毛脱落を含む)、皮膚炎、多形紅斑	乾癬様皮疹、斑状出血、皮膚の異臭、皮下結節
注射部位		注射部出血斑 ^(注1) 、注射部腫脹、注射部疼痛、近隣筋の疼痛及び緊張亢進、注射部ひきつき感、注射部熱感、注射部不快感、注射部感染、注射部位過敏反応	気胸 ^(注2)
血液		白血球減少、血小板減少	
呼吸器		肺炎、感冒様症状、呼吸不全、発声障害、咳嗽、誤嚥	上気道性喘鳴
消化器	嚥下障害	食欲不振、嘔気、嘔吐、口内乾燥、下痢、便秘、腹痛	レッチング
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻、めまい、失神、感覚異常、傾眠、神経根障害、不眠症	不器用、運動低下
筋骨格		筋緊張亢進、筋痛、四肢痛、筋痙縮、関節痛	弾発指、滑液包炎
泌尿器		排尿困難、残尿量増加、頻尿	細菌尿、膀胱憩室、尿失禁
その他		肝機能検査値異常、倦怠(感)、脱力(感)、CK上昇、発熱、発汗 ^(注3) 、耳鳴、構語障害、ほてり、転倒、挫傷、歩行障害、ウイルス感染、疼痛、関節脱臼	聴力低下、耳感染、起立性低血圧、脱神経性萎縮/筋肉萎縮、疲労

発現頻度には使用成績調査の結果を含む。

- 注1) 眼瞼痙攣患者において、眼瞼の軟部組織に斑状出血が起こる可能性があるため、注射直後に注射部位を軽く押さえることで斑状出血を軽減できる。
- 注2) 投与手技に関連した気胸が報告されているので、肺（特に肺尖部）に近い部位に投与する場合には注意すること。
- 注3) 原発性腋窩多汗症患者において、腋窩部以外からの発汗が増加することがある。

13. 過量投与

13.1 症状

- 13.1.1 投与部位及び周辺部位に過剰な薬理反応である脱力、筋肉麻痺等の局所性の副作用があらわれることがある。症状や兆候は投与直後にあらわれないこともある。
- 13.1.2 外国において、投与筋以外の遠隔筋に対する影響が疑われる眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、呼吸困難、筋無力症等が報告されている。[1.6、8.4、9.1.4、15.2.2参照]

13.2 処置

- 13.2.1 必要に応じて入院を考慮すること。
- 13.2.2 投与直後の場合には抗毒素の投与を検討してもよいが、治療上の有益性と危険性を慎重に判断すること。なお、既にボツリヌス中毒症状（全身性の脱力及び筋肉麻痺など）が発現した時点での抗毒素投与は、無効である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製方法

- (1) 本剤1バイアルは日局生理食塩液を用いて溶解する。

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

神経因性膀胱への投与に際し、本剤200単位を30mLの薬液として調製する場合は、①100単位バイアル2本をそれぞれ6mLの日局生理食塩液で溶解し、②合計12mLの薬液を3本の10mLシリンジに4mLずつ吸引した後、③各シリンジに追加で6mLの日局生理食塩液を吸引する。3本のシリンジはそれぞれ薬液10mL（約67単位）を含有する。[7.33参照]

- (2) バイアルの陰圧が保たれていない場合は使用しないこと。そのバイアルに0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させた後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄すること。
- (3) 変性するので、泡立ちや激しい攪拌を避けること。
- (4) 保存剤を含んでいないので、調製後は速やかに使用する。なお、調製後は冷凍しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与部位

〈眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、斜視、痙攣性発声障害、過活動膀胱、神経因性膀胱〉

- (1) 用法及び用量に示すとおり、適用部位の筋肉内のみ注射すること。特に、眼輪筋切除術施行後の患者に投与する場合は、より正確に目標とする部位を同定するため、必ず筋電計を用いて筋活動電位を確認すること。

〈重度の原発性腋窩多汗症〉

- (2) 用法及び用量に示すとおり、皮内のみ注射すること。

14.2.2 投与時期

〈痙攣性発声障害〉

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

14.3 廃棄時の注意

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

14.4 汚染時の注意

14.4.1 本剤が飛散した場合はすべて拭き取る。

(1) 溶解前の場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液をしみ込ませた吸収性素材で拭き、乾かす。

(2) 溶解後の場合は、吸収性素材で拭き取った後に、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で拭き、乾かす。

14.4.2 本剤が皮膚に付着した場合は、0.5%次亜塩素酸ナトリウム溶液で洗い、水で洗い流す。

14.4.3 本剤が眼に入った場合は、水で洗い流す。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 因果関係は不明であるが、本剤投与後不整脈、心筋梗塞等の心血管系障害があらわれることがあり、致命的な転帰に至る例も報告されている。これらの症例には、心臓疾患等の危険因子を有していた症例も多く含まれていた。

15.1.2 外国において、因果関係が明らかでないものの、本剤による治療中に視神経萎縮が生じ、視力が低下した症例の報告があるので、本剤投与時に視力検査を実施することが望ましい。[8.7参照]

15.1.3 外国において、妊娠初期に本剤500単位を投与された患者で、胎児の死亡が報告されている。[2.2、8.2.5、9.4.1、9.5、15.2.1参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットにおける交配前投与では、本剤の筋弛緩作用による後肢麻痺に伴う二次的な影響であると考えられる妊娠率、受胎率及び授胎率の低下が、器官形成期投与では、胎児体重の減少がみられた。また、マウスにおける器官形成期の間欠投与による試験において、骨化数の減少がみられた。[2.2、8.2.5、9.4.1、9.5、15.1.3参照]

15.2.2 動物実験（ラット及びサル）により、本剤投与部位以外の遠隔の筋において、筋萎縮や筋重量減少等の障害が発生したとの報告がある。[1.6、8.4、9.1.4、13.1.2参照]

15.2.3 膀胱周囲臓器への誤投与による影響を検討したサルの毒性試験において、本剤を前立腺部尿道及び直腸並びに前立腺内^{注1)}に投与した際に膀胱結石が用量依存的に認められた³⁾。

注) 過活動膀胱及び神経因性膀胱に対して承認されている本剤の用法は「排尿筋に注射」である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

ラットに¹²⁵I-A型ボツリヌス毒素を単回筋肉内投与したときの血漿中濃度は、2時間後に最高値となり、投与量の3%が認められ、24時間後には1%であった⁴⁾。

16.3 分布

ラットに¹²⁵I-A型ボツリヌス毒素を単回筋肉内投与したとき、投与部位の筋肉内には、投与直後に投与量の84%を認めたが、24時間後には5%に減少し、消失半減期は約10時間と推定された⁴⁾。

16.5 排泄

ラットに¹²⁵I-A型ボツリヌス毒素を単回筋肉内投与したとき、投与後24時間以内に投与量の60%が尿中排泄された⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈眼瞼痙攣〉

17.1.1 国内臨床試験

国内延べ6施設で総計88例を対象として実施した臨床試験において、評価可能な79例の改善率（改善以上）は89.9%（71/79例）であった^{5),6)}。改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の5段階で行った。

注) 承認外の用量を含む。

〈片側顔面痙攣〉

17.1.2 国内臨床試験

国内延べ13施設で総計97例を対象として実施した臨床試験において、評価可能な94例の改善率（改善以上）は74.5%（70/94例）であった^{7),8)}。改善度は、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「増悪」の5段階で行った。

なお、初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

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

注) 承認外の用量を含む。

〈痙攣性斜頸〉

17.1.3 国内臨床試験

国内延べ15施設で総計174例を対象として実施した臨床試験において、評価可能な166例の改善率（改善以上）は41.6%（69/166例）であった^{8),9)}。

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

なお、初回投与時の投与部位は下記のとおりである。

胸鎖乳突筋120/166例、僧帽筋90/166例、板状筋118/166例、斜角筋9/166例、僧帽筋前縁16/166例、肩甲挙筋8/166例、傍脊柱筋3/166例、広頸筋5/166例

注) 承認外の用量を含む。

〈上肢痙縮〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

国内19施設で脳卒中後の成人上肢痙縮患者109例を対象として実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤^(注1)又はプラセボ(それぞれの用量に対応)を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である手関節のModified Ashworth Scale (MAS: 筋痙縮の度合いを6段階で評価)の変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、下表のとおりであり、本剤240単位群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p<0.001、t検定)^(注2)。

注1) 本剤は240単位群と150単位群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。
本剤240単位群: 手関節、手指関節及び母指関節屈筋群に240単位を投与(母指関節に痙縮がない場合は手関節及び手指関節屈筋群に200単位を投与)
本剤150単位群: 手関節、手指関節及び母指関節屈筋群に150単位を投与(母指関節に痙縮がない場合は手関節及び手指関節屈筋群に120単位を投与)

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

なお、各評価時期における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

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

平均値±標準偏差(例数)

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤^(注2)を反復投与したときの各投与回における手関節のMASの推移は下表のとおりであった。

注2) 手関節、手指関節及び母指関節屈筋群に240単位を投与(母指関節に痙縮がない場合は手関節及び手指関節屈筋群に200単位を投与)

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

平均値±標準偏差(例数)

本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は16%(17/106例)であった。主な副作用は、血中CK増加3%(3/106例)、無力症2%(2/106例)、末梢性浮腫2%(2/106例)であった。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

国内40施設で脳卒中後の成人上肢痙縮患者124例を対象として実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤400単位、又は、240単位及び

プラセボ^(注1)を複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である投与後6週時における肘関節のMASに基づくレスポンス率(MASスコアがベースラインから少なくとも1減少した被験者の割合)は、下表のとおりであり、本剤240単位群(肘関節屈筋群にプラセボ)に比べ本剤400単位群(肘関節屈筋群に160単位)で高かった^(注2)。

注1) 本剤は400単位群と240単位群を設定し、それぞれ以下の用量を投与した。

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

	本剤400単位群 (61例)	本剤240単位群 (63例)
MASに基づくレスポンス率 (レスポンス例数) ^(注2)	68.9% (42)	50.8% (32)
群間差 [95%信頼区間]	18.1% [1.1, 35.0]	

注2) 二重盲検期の投与6週後

なお、各評価時期における肘関節のMAS変化量の推移は下表のとおりであった。

	本剤400単位群	本剤240単位群	群間差 [95%信頼区間] ^(注4)
MAS [平均値(例数)] ^(注3)			
投与前	4.1 (61)	4.1 (63)	-
MAS変化量 [調整済平均値±標準誤差(例数)] ^(注4)			
投与2週後	-1.07±0.102 (60)	-0.59±0.089 (63)	-0.48 [-0.75, -0.22]
投与4週後	-1.12±0.110 (59)	-0.70±0.097 (63)	-0.42 [-0.71, -0.13]
投与6週後	-1.09±0.128 (59)	-0.71±0.107 (63)	-0.37 [-0.71, -0.04]
投与12週後	-0.61±0.101 (57)	-0.35±0.072 (60)	-0.27 [-0.51, -0.02]

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

注4) 調整済平均値及び95%信頼区間は、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、肘関節のMASスコアのベースライン値、及び、肘関節のMASスコアのベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果としたmixed model for repeated measuresを用いて算出

また、二重盲検期に引き続いて非盲検下で本剤^(注5)を反復投与したときの各投与回における肘関節のMAS変化量の推移は下表のとおりであった。

注5) 肘関節、手関節及び(母指を含む)手指関節屈筋群、前腕の回内筋、肩関節の内転・内旋筋に合計400単位を分割投与

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

注6) ベースラインからの変化量(MASスコアの0, 1, 1+, 2, 3, 4)はそれぞれ0, 1, 2, 3, 4, 5として集計

本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は2%(2/124例)であった。その内訳は、筋力低下<1%(1/124例)、注射部位腫脹<1%(1/124例)であった。

〈下肢痙縮〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

国内19施設で脳卒中後の成人下肢痙縮患者120例を対象として実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位又はプラセボを複数の緊張筋に投与したとき、主要評価項目である足関節のMASの変化量に基づく時間曲線下面積(平均値±標準偏差)は、本剤群-8.513±6.6904、プラセボ群-5.085±6.6496、本剤群とプラセボ群の平均値の差とその95%信頼区間は-3.428 [-5.841, -1.016]であり、本剤群においてプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められた(p=0.006、t検定)^(注2)。

なお、各評価時期における足関節のMASの推移は下表のとおりであった。

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

平均値±標準偏差(例数)

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

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

平均値±標準偏差 (例数)

本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は16% (18/115例)であった。主な副作用は、注射部位疼痛3% (4/115例)、筋痛3% (3/115例)、肝機能異常2% (2/115例)であった。

②歳以上的小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足)

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

海外9施設で2歳以上の尖足を有する小児脳性麻痺患者における下肢痙縮を対象として実施した非盲検試験において、本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は31% (67/215例)であった。主な副作用は、転倒9% (20/215例)、下肢の疼痛2% (5/215例)、下肢の脱力2% (5/215例)、全身の脱力2% (4/215例)であった。[9.7.1参照]

③重度の原発性腋窩多汗症)

17.1.8 国内第Ⅲ相試験

国内14施設で成人原発性腋窩多汗症患者152例を対象として実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、片腋窩あたり本剤50単位又はプラセボを複数の部位 (10~15ヵ所)に皮内投与したとき、主要評価項目である投与4週後の重量測定法による発汗量のレスポンス率⁽¹³⁾は、下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高かった (p<0.001、Fisherの直接確率検定)⁽¹³⁾。

注1) レスポンス率：ベースラインと比較して両腋窩の平均発汗重量が50%以上減少している被験者の割合

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

レスポンス率 (%) (レスポンス例数/評価例数)

p値：Fisherの直接確率検定

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

本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は2% (3/144例)であった。その内訳は、代償性発汗2% (3/144例)、四肢痛<1% (1/144例)であった。

④斜視)

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

国内13施設で12歳以上の小児及び成人水平斜視患者41例を対象として実施した無治療対照評価者遮蔽比較試験において、初回投与量として1外眼筋あたり本剤1.25~5.0単位を投与した (無治療群は治験薬を投与せず経過観察)。主要評価項目である投与4週後の正面眼位における斜視角 [遠見斜視角と近見斜視角の平均値 (プリズムジオプトリー、以下PD)]のベースラインからの変化量は、下表のとおりであり、投与前の斜視角が20PD以上50PD未満の被験者層では無治療群と比べ本剤群で統計学的に有意に減少した。投与前の斜視角が10PD以上20PD未満の被験者層では、本剤各群においてベースラインからの斜視角の減少がみられた。

投与前の斜視角	投与群	投与前	投与4週後 ^(注1)	無治療群との群間差 [95%信頼区間]	p値
10PD以上 20PD未満	無治療群	16.17±2.754 (3)	2.33±6.602 (3)	—	—
	1.25単位群	15.00±1.414 (4)	-7.50±7.141 (4)	-9.83 [-21.81, 2.14]	0.091
	2.5単位群	15.17±2.930 (3)	-3.75±2.475 (2)	-6.08 [-20.39, 8.23]	0.338
20PD以上 50PD未満	無治療群	33.75±8.760 (10)	-0.55±2.291 (10)	—	—
	2.5単位群	30.55±6.166 (10)	-13.40±15.105 (10)	-12.85 [-24.46, -1.24]	0.031
	5.0単位群	35.27±9.152 (11)	-17.27±15.476 (11)	-16.72 [-28.06, -5.38]	0.005

注1) ベースラインからの変化量

斜視角 (PD)：平均値±標準偏差 (例数)

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

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

本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は27% (11/41例)であった。主な副作用は、眼瞼下垂17% (7/41例)、複視5% (2/41例)、斜視5% (2/41例)であった。[9.7.1参照]

⑤痙攣性発声障害)

17.1.10 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

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

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

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

平均値±標準偏差

注1) ベースラインからの変化量

注2) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく。

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

注4) 音声障害の度合いに関する30の質問を被験者自身が5段階で評価した。

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

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

内転型痙攣性発声障害患者で本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は81.8% (18/22例)であった。主な副作用は、発声障害77.3% (17/22例)、嚥下障害40.9% (9/22例)であった。

外転型痙攣性発声障害患者で本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は50.0% (1/2例)であり、発声障害が1例に認められた。

⑥過活動膀胱)

17.1.11 国内第Ⅲ相試験

国内53施設で既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない成人過活動膀胱患者248例を対象として実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤100単位又はプラセボを排尿筋の20ヵ所に分割して投与した。治験薬投与1~3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後1~3日間継続した。主要評価項目である1日あたりの尿失禁回数の投与12週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に改善した⁽¹⁴⁾。副次評価項目である1日あたりの尿意切迫感回数、排尿回数及び切迫性尿失禁回数は下表のとおりであった。

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

平均値±標準偏差 (例数)

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

本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は25% (59/232例)であった。主な副作用は、尿路感染7% (17/232例)、排尿困難6% (14/232例)、残尿量増加6% (14/232例)、尿閉5% (12/232例)であった。なお、二重盲検期の本剤群における有害事象の尿閉の発現頻度は6% (7/124例)であり、尿閉又は残尿量増加のために導尿^(注2)を開始した症例の割合は6% (7/124例)であった。

注2) 残尿量が350mL以上の場合、又は残尿量200mL以上350mL未満で自覚症状があり、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした。

(神経因性膀胱)

17.1.12 国内第Ⅲ相試験

国内12施設で既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない成人神経因性膀胱患者21例を対象として実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤200単位又はプラセボを排尿筋の30カ所に分割して投与した。治験薬投与1~3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後1~3日間継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1日あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で改善が認められた。

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

平均値±標準偏差 (例数)

注1) 群間差及び95%信頼区間は投与群、評価時点、ベースライン値、投与群と評価時点の交互作用、及びベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果としたmixed model for repeated measuresを用いて算出

本剤を投与された全症例における副作用発現頻度は5% (1/21例) であり、尿閉が1例に認められた。なお、二重盲検期の本剤群における有害事象の尿閉の発現頻度は9% (1/11例) であり、治験開始時に自排尿のみで管理されていた1例は投与後に尿閉のために導尿^(注2)を開始した。

注2) 残尿量が350mL以上の場合、又は残尿量200mL以上350mL未満で自覚症状があり、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした(膀胱の知覚麻痺により症状を自覚できない被験者では、治験担当医師が必要と判断した場合に導尿を開始することとした)。

17.1.13 海外第Ⅲ相試験

海外100施設で既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない成人神経因性膀胱患者416例を対象として実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位^(注1)、200単位又はプラセボを排尿筋の30カ所に分割して投与した。治験薬投与3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1週間あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に改善した。

注1) 承認外の用量

	本剤200単位群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p値 ^(注2)
	投与前	投与6週後	投与前	投与6週後	
1週間あたりの尿失禁回数	32.3±22.76 (135)	11.2±19.79 (135)	28.3±15.82 (149)	19.4±17.35 (149)	-9.29 [-13.16, -5.42] p<0.001

平均値±標準偏差 (例数)

注2) 群間差、95%信頼区間及びp値はベースライン値を共変量、投与群、組入れ時の原因疾患(脊髄損傷又は多発性硬化症)、スクリーニング時の抗コリン薬の使用の有無及び治験責任医師を因子とした共分散分析モデルを用いて算出

本剤200単位群の試験全体における副作用発現頻度は31.1% (42/135例) であった。主な副作用は、尿閉20.0% (27/135例)、尿路感染5.2% (7/135例) であった。なお、二重盲検期の本剤200単位群における有害事象の尿閉の発現頻度は20.0% (27/135例) であり、治験開始時に導尿を使用していなかった症例のうち、尿閉のために導尿^(注3)を開始した症例の割合は、本剤200単位群で35.0% (21/60例) であった。

注3) 導尿の開始基準は設定されていなかった。

17.1.14 海外第Ⅲ相試験

海外81施設で既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない成人神経因性膀胱患者275例を対象として実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤300単位^(注1)、200単位又はプラセボを排尿筋の30カ所に分割して投与した。治験薬投与3日前までに抗菌薬の投与を開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。ただし、尿路感染があると判断された場合には、適切な抗菌薬を治験薬投与5日間以上前から開始し、治験薬投与後3日間以上継続した。主要評価項目である1週間あたりの尿失禁回数の投与6週後のベースラインからの変化量の群間差は下表のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に改善した。

注1) 承認外の用量

	本剤200単位群		プラセボ群		変化量の群間差 [95%信頼区間] p値 ^(注2)
	投与前	投与6週後	投与前	投与6週後	
1週間あたりの尿失禁回数	32.5±18.44 (92)	10.8±19.48 (92)	36.7±30.67 (92)	23.5±23.47 (92)	-9.04 [-14.77, -3.32] p=0.002

平均値±標準偏差 (例数)

注2) 群間差、95%信頼区間及びp値はベースライン値を共変量、投与群、組入れ時の原因疾患(脊髄損傷又は多発性硬化症)、スクリーニング

時の抗コリン薬の使用の有無及び治験責任医師を因子とした共分散分析モデルを用いて算出

本剤200単位群の試験全体における副作用発現頻度は33.0% (30/91例) であった。主な副作用は、尿閉20.9% (19/91例)、尿路感染9.9% (9/91例) であった。なお、二重盲検期の本剤200単位群における有害事象の尿閉の発現頻度は19.8% (18/91例) であり、治験開始時に導尿を使用していなかった症例のうち、尿閉のために導尿^(注3)を開始した症例の割合は、本剤200単位群で25.0% (11/44例) であった。

注3) 導尿の開始基準は設定されていなかった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

末梢の神経筋接合部における神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経筋伝達を阻害し、筋弛緩作用を示す。神経筋伝達を阻害された神経は、軸索側部からの神経枝の新生により数ヶ月後には再開通し、筋弛緩作用は消退する。

また、エクリン汗腺は主にコリン作動性神経により調節されていることから、本薬はコリン作動性神経及び汗腺の接合部において、神経終末内でのアセチルコリン放出抑制により神経伝達を阻害し、発汗を抑制すると考えられる¹⁵⁾。

18.2 坐骨神経腓腹筋の収縮に対する作用

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、坐骨神経刺激による腓腹筋収縮の抑制を認める¹⁶⁾。

18.3 筋弛緩作用

マウス片側腓腹筋に投与した尾懸下試験において、投与後比較的早期に、本剤の筋弛緩作用に基づく運動力の低下及び不動時間の延長を用量依存的に認める¹⁷⁾。

18.4 α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経作用

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)で機能的除神経作用を認める¹⁸⁾。

18.5 神経再生による機能的除神経からの回復

ラット大腿二頭筋に投与した試験において、α及びγ運動ニューロンに対する機能的除神経惹起後、錘外筋及び筋紡錘(錘内筋)とともに終板の拡大を認める¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: A型ボツリヌス毒素(Botulinum Toxin Type A)

性状: 振り混ぜるとき、白濁する。

*21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 本剤についての講習を受け、本剤の安全性及び有効性を十分に理解し、本剤の施注手技に関する十分な知識・経験のある医師によってのみ用いられるよう、必要な措置を講じること。

21.3 本剤の使用後に失活・廃棄が安全・確実に行われるよう、廃棄については薬剤部に依頼する等、所要の措置を講じ、廃棄に関する記録を保管すること。

〈痙攣性発声障害〉

21.4 痙攣性発声障害について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例にかかるデータが集積されるまでの間は、原則として全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈ボトックス注用 50単位〉

1 バイアル

〈ボトックス注用 100単位〉

1 バイアル

23. 主要文献

- 藤本智子ほか: 日皮会誌. 2015; 125 (7): 1379-1400
- 「痙攣性発声障害の診断基準および重症度分類の策定に関する研究」班: 痙攣性発声障害 診断基準および重症度分類. <http://www.jslp.org/index.htm>
- 社内資料: 毒性試験 (2019年12月20日承認、CTD2.6.6.9.1.2)
- 社内資料: 分布・排泄に関する試験
- 岩重博康ほか: 日眼会誌. 1995; 99 (6): 663-668
- 丸尾敏夫ほか: 眼科臨床医報. 1995; 89 (3): 340-344
- 目崎高広ほか: 脳と神経. 1999; 51 (5): 427-432
- 目崎高広ほか: 脳と神経. 1995; 47 (8): 749-754
- 目崎高広ほか: 脳と神経. 1995; 47 (9): 857-862
- Kaji R, et al.: Curr Med Res Opin. 2010; 26 (8): 1983-1992
- Abo M, et al.: Toxins. 2020; 12 (2): 127
- Kaji R, et al.: J Neurol. 2010; 257 (8): 1330-1337
- 大嶋雄一郎ほか: 西日皮膚. 2013; 75 (4): 357-364
- Yokoyama O, et al.: Int J Urol. 2020; 27 (3): 227-234
- Campanati A, et al.: Clin Ther. 2003; 25 (1): 298-308
- 社内資料: 薬効薬理試験
- Aoki KR, et al.: Eur J Neurol. 1995; 2: 3-9
- 社内資料: 薬効薬理試験

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

カスタマー・ケア・センター

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

FAX：0120-561-047（24時間受付）

26. 製造販売業者等

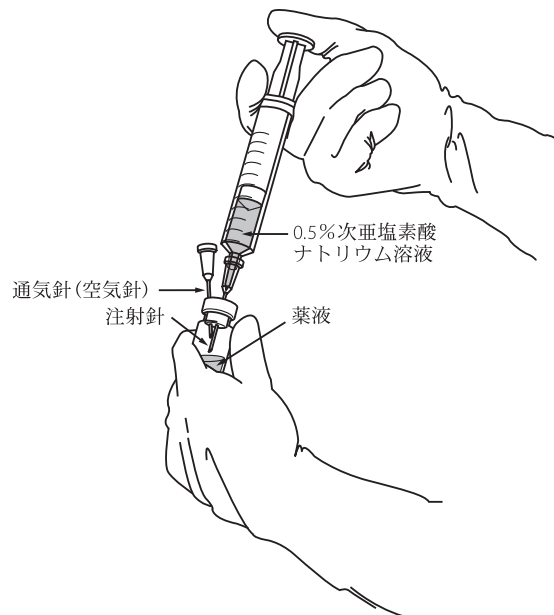
26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

・ボトックス注用50単位/100単位の廃棄の方法



残った薬液は、0.5% 次亜塩素酸ナトリウム溶液を加えて失活させます。

失活後、密閉可能な廃棄袋又は箱に廃棄してください。

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

抗コリン性鎮痙剤 プロ・バンサイン®錠15mg

Pro-Banthine® Tablets 15mg

プロパンテリン臭化物錠

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

※貯法：2～8℃保存
※※使用期限：3年（最終年月をラベル・外箱等に記載）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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




【組成・性状】

1. 組成

1 錠中：

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

2. 性状

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

【効能・効果】

下記疾患における分泌・運動亢進並びに疼痛

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

【用法・用量】

通常、成人には1回1錠（プロパンテリン臭化物として15mg）を1日3～4回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 前立腺肥大の患者〔排尿障害を起こすおそれがある。〕

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

2. 重要な基本的注意

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

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

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

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

注：投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 小児等への投与

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

【薬効薬理】

1. 抗コリン作用²⁾

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

2. 自律神経節遮断作用¹⁾

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

3. 消化管運動抑制作用³⁾

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

4. 胃液分泌抑制作用⁴⁾

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

5. ペプシン分泌抑制作用⁵⁾

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

【有効成分に関する理化学的知見】

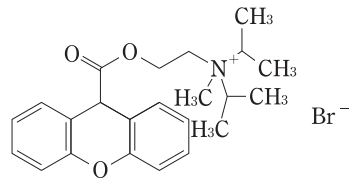
一般名：プロバンテリン臭化物（Propantheline Bromide）

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

分子式： $C_{23}H_{30}BrNO_3$

分子量：448.39

構造式：



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

1.0 gを水50 mLに溶かした液のpHは5.0～6.0である。

融点：約161℃（分解、ただし乾燥後）。

【包装】

プロ・バンサイン錠15mg：100錠（SP）

【主要文献】

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

【文献請求先】

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



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

20XX年X月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

871259

原発性腋窩多汗症治療剤

グリコピロニウムトシル酸塩水和物 ワイブ

処方箋医薬品^注ラピフォート[®]ワイブ 2.5%Rapifort[®] Wipes

承認番号

販売開始

—

貯 法：室温保存

有効期間：36カ月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある]
- 前立腺肥大による排尿障害のある患者 [抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] [9. 1. 1参照]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

8. 重要な基本的注意

- 抗コリン作用により、羞明、霧視、散瞳等の目の調節障害があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。
- 発汗が促進される環境下では、本剤の発汗抑制作用により、体温が上昇するおそれがある。熱中症を疑う症状があらわれた場合には、適切な処置を行うよう患者に指導すること。

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1包（薬液2.5g）中 グリコピロニウムトシル酸塩水和物 62.5mg
添加剤	無水エタノール、pH調節剤、不織布（担体）

3.2 製剤の性状

性状	無色～微黄色澄明の薬液を不織布に含浸させた製剤
----	-------------------------

4. 効能・効果

原発性腋窩多汗症

6. 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 前立腺肥大症の患者（排尿障害のある患者を除く）

抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。当該患者は臨床試験で除外されている。 [2.2 参照]

9.1.2 塗布部位に創傷や湿疹・皮膚炎等がみられる患者

創傷や湿疹、皮膚炎等がある部位への使用は避けること。体内移行量が増加し、抗コリン作用に基づく副作用があらわれやすくなる可能性がある。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット：皮下投与）で乳汁中移行が報告されている。

9.7 小児等

9歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
眼	羞明、散瞳、霧視、ドライアイ	視力低下
泌尿器	排尿困難、頻尿	尿量減少、排尿回数減少、膀胱炎
消化器	口渇	悪心、口唇乾燥
適用部位	接触皮膚炎、湿疹	皮膚炎、紅斑、色素沈着、皮脂欠乏性湿疹
その他		代償性発汗、鼻乾燥、ALT増加、めまい、血圧上昇、倦怠感、湿疹、鉄欠乏性貧血、皮膚乾燥

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用直前に開封すること。

14.1.2 本剤は1回使い切りである。使用後は患者及び他者が触れないところに廃棄すること。

14.1.3 本剤を扱った後は、その手で眼に触れず、直ちに手をよく洗うこと。

14.1.4 本剤の薬液が眼に入った場合、羞明、霧視等の眼の調節障害があらわれることがある。また、刺激を感じることもあるので、眼に入らないよう注意すること。万一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

14.2 薬剤使用時の注意

14.2.1 清潔で乾いた状態の腋窩に使用すること。

14.2.2 左右の腋窩に1回ずつ塗布すること。

14.2.3 密封法は行わないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

成人の原発性腋窩多汗症患者11例を対象に、本剤と同一有効成分を3.75%^(注)含有するワイブ製剤1枚を用いて左右の腋窩に単回塗布し、24時間後まで経時的に血漿中グリコピロニウム濃度を測定したところ、2.55時間後に最高血漿中濃度に達し、0.139ng/mLであった¹⁾（外国人データ）。

16.1.2 反復投与

原発性腋窩多汗症患者を対象に、本剤を1日1回（夜就寝前又は朝起床後）左右の腋窩に最大52週間反復塗布したときの血漿中グリコピロニウム濃度は次のとおりであった²⁾。

表 血漿中グリコピロニウム濃度

	例数 ^{a)} (n/N)	中央値 (pg/mL)	最小値-最大値 (pg/mL)
ベースライン ^{b)}	30/182	24.45	10.2-201.0
2週後	54/182	18.15	10.1-170.0
4週後	52/180	19.95	10.5-154.0
12週後	53/179	23.60	10.1-1510.0
28週後	49/167	20.10	10.2-197.0
52週後	40/149	21.15	10.0-585.0

a) n/N=血漿中グリコピロニウム濃度が定量下限値（10pg/mL）以上であった被験者数/各時点の被験者数

b) 182例中90例がベースライン時点で本剤を1日1回左右の腋窩に4週間塗布していた。

16.3 分布

[¹⁴C]グリコピロニウムトシル酸塩水和物をグリコピロニウムとして10~1000ng/mLの濃度でヒト血漿に添加したときの血漿蛋白結合率は55.7%~57.8%であり、主に α 1-酸性糖蛋白と結合した³⁾（*in vitro*）。

16.4 代謝

グリコピロニウムの主要な代謝経路はシクロペンタン環又はベンゼン環の酸化であり⁴⁾、この酸化代謝にはCYP2D6及びCYP3A4の関与が示唆された⁵⁾。また、エステル結合の加水分解

により生じるカルボン酸化合物を認めた⁴⁾ (*in vitro*)。

原発性腋窩多汗症患者に本剤を1日1回左右の腋窩に4週間反復塗布したとき、血漿中にはカルボン酸化合物を、尿中にはカルボン酸化合物のほか、ベンゼン環又はシクロペンタン環の水酸化体を代謝物として認めた⁶⁾。

16.5 排泄

[¹⁴C]グリコピロニウムトシル酸塩水和物をラット及びミニブタに単回皮下投与したときの主排泄経路はいずれの動物種でも尿であった⁷⁾。

注) 本剤の承認規格は2.5%である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

HDSS^{注)}が3又は4かつ左右の腋窩共に5分間の発汗重量が50mg以上である9歳以上の原発性腋窩多汗症患者333例(14~71歳)を対象に、本剤又はプラセボを1日1回(夜就寝前)左右の腋窩に4週間塗布する無作為化二重盲検並行群間比較試験⁸⁾を実施した。投与4週後のHDSSがベースラインから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は、次のとおりであった。本剤群での副作用発現頻度は、15.5%(26/168例)であった。主な副作用は散瞳3.6%(6/168例)、排尿困難3.0%(5/168例)及び羞明2.4%(4/168例)であった。

表 投与4週間後の有効性

有効性評価項目	投与群	被験者の割合(例数)	プラセボ群との群間差 ^{a)}	
			群間差 [両側95% 信頼区間]	P値
HDSSがベースラインから2段階以上改善かつ両腋窩の平均発汗重量がベースラインから50%以上改善した割合	本剤群	41.1% (69/168)	24.7% [14.0%~ 34.8%]	<0.0001
	プラセボ群	16.4% (27/165)	—	—

a) ピアソンのカイ二乗検定

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験

HDSSが2以上かつ左右の腋窩共に5分間の発汗重量が30mg以上の原発性腋窩多汗症患者183例(15~65歳)を対象に、本剤を1日1回(夜就寝前又は朝起床後)左右の腋窩に最大52週間塗布する長期投与試験²⁾を実施した。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は、52週時点で64.3%(83/129例)であった。両腋窩の平均発汗重量がベースラインから50%以上改善した被験者の割合は、52週時点で85.3%(110/129例)であった。副作用発現頻度は20.8%(38/183例)であった。主な副作用は羞明、口渇が各3.8%(7/183例)、散瞳、霧視、接触皮膚炎が各2.7%(5/183例)、排尿困難が2.2%(4/183例)であった。

注) Hyperhidrosis disease severity scale (多汗症重症度判定指標)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

グリコピロニウムは、汗腺細胞のムスカリン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制汗作用を発揮する⁹⁾。

18.2 発汗抑制作用

グリコピロニウムトシル酸水和物は、ピロカルピン誘発による発汗反応を用量依存的に抑制した¹⁰⁾(マウス)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: グリコピロニウムトシル酸塩水和物 (Glycopyrronium Tosilate Hydrate) (JAN)

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

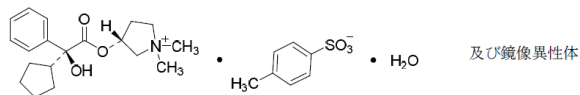
分子式: C₁₉H₂₈N₃·C₇H₇O₃S·H₂O

分子量: 507.64

性状: 白色の粉末である。

メタノール、エタノール(96)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

化学構造式:



20. 取扱い上の注意

子供の手のとどかない所に保管すること。

22. 包装

アルミパウチ：1包×28

23. 主要文献

- 社内資料：原発性腋窩多汗症患者を対象とした第Ⅰ相試験（海外臨床薬理試験）（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.2）
- 社内資料：原発性腋窩多汗症患者を対象とした第Ⅲ相試験（長期投与試験）（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.8）
- 社内資料：血漿蛋白結合（202X年X月X日承認、CTD2.6.4.4.3）
- 社内資料：*In vitro*代謝（202X年X月X日承認、CTD2.6.4.5.2）
- グリコピロニウム代謝に関与するCYP分子種の同定（202X年X月X日承認、CTD2.6.4.5.3）
- 社内資料：*In vivo*代謝（202X年X月X日承認、CTD2.7.2.2.1.3）
- 社内資料：尿及び糞中排泄（202X年X月X日承認、CTD2.6.4.6.1）
- 社内資料：原発性腋窩多汗症患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（プラセボ対照試験）（202X年X月X日承認、CTD2.7.6.5）
- 社内資料：ムスカリン受容体に対する親和性（202X年X月X日承認、CTD2.6.2.2.1）
- 社内資料：マウス足蹠における発汗反応に対する作用（202X年X月X日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

マルホ株式会社 製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL：0120-12-2834

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

®登録商標

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）とその設定根拠

[効能・効果]

原発性腋窩多汗症

[設定根拠]

原発性腋窩多汗症は、頭部・顔面、手掌、足底、腋窩に、温熱や精神的な負荷の有無に関わらず、日常生活に支障をきたす程の大量の発汗を生じる疾患と国内外で定義されている。原発性腋窩多汗症の治療には、薬物療法（外用、内服及び注射）、レーザー治療、手術療法などがあるが、これら治療法には、エビデンスレベルが低い、侵襲を伴う及び高コストなどの問題があり、簡便で有効な原発性腋窩多汗症の治療薬が求められている。

発汗は汗腺のムスカリンM3受容体に交感神経節後神経終末から放出されたアセチルコリンが結合することで生じることが知られており、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（以下、GT）が、汗腺のムスカリンM3受容体へのアセチルコリンの結合を阻害することで、発汗を抑制することが期待される。

GTを含有する製剤であるQbrexzaは米国で原発性腋窩多汗症の治療薬として3.75%製剤で2018年6月に承認され、2018年10月より販売されている。本剤は、Dermira, Inc.が開発したQbrexzaの処方の一部変更した1回使い切りのワイプ型製剤である。申請者は、Qbrexzaが上記の既存治療の問題点を解決するための新たな治療法になると考え日本における本剤の開発権を取得し、原発性腋窩多汗症患者を対象に国内で開発することとし、外国で実施された臨床試験を参考に国内での臨床試験を開始した。

国内第II/III相試験では、原発性腋窩多汗症患者（9歳以上）を対象に、2.5%群又はプラセボを1日1回（夜就寝前）左右の腋窩に28日間塗布する無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

有効性に関して、主要評価項目である投与4週後のHDSS（自覚症状に基づいて多汗症の重症度を判定する指標）と両腋窩の平均発汗重量の両方が改善した被験者の割合は、2.5%群が41.1%（69/168例）、プラセボ群が16.4%（27/165例）であった。プラセボとの差（両側95%信頼区間）は、2.5%群が24.7%（14.0%～34.8%）であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（ $P<0.0001$ ）。主要評価項目の治療効果は早期から認められ、2.5%群でプラセボ群と比較して1週後から改善がみられた。すべての副次評価項目でも、2.5%群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善がみられ、主要評価項目を支持する結果であった。また、原発性腋窩多汗症患者を対象に、本剤を1日1回（夜就寝前又は朝起床後）左右の腋窩に最大52週間塗布する長期投与試験を実施し、効果が維持されることを確認した。

安全性に関して、国内第II/III相試験の有害事象の発現割合は、2.5%群が30.4%（51/168例）、プラセボ群が33.9%（56/165例）と群間で同程度であり、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、本剤群が15.5%（26/168例）、プラセボ群が13.3%（22/165例）であった。2.5%群に関して、有害事象の重症度は、中等度が0.6%（1/168例）認められた他は、すべて軽度であり、転帰は回復又は軽快であった。また、長期投与試験の有害事象の発現割合は、2.5%群は73.8%（135/183例）であり、治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、20.8%（38/183例）であった。有害事象の重症度は高度が1.1%（2/183例）、中等度が3.8%（7/183例）認められた他は、すべて軽度であり、転帰は回復又は軽快であった。高度の有害事象は治験薬と関連なしであった。治験薬と関連ありの中等度の有害事象の発現割合は、0.5%（1/183例）であった。これら2試験の結果より、安全性に関して原発

性腋窩多汗症の患者に2.5%群を投与した被験者でみられた有害事象の多くは、重症度は軽度で、転帰は回復又は軽快であったため、2.5%群の忍容性は高いと考えた。

以上より、本剤の原発性腋窩多汗症患者における有効性と安全性が確認されたため、効能・効果を「原発性腋窩多汗症」と設定した。

1.8.2.2 用法・用量（案）とその設定根拠

〔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。

〔設定根拠〕

Dermira, Inc.によって外国で実施された第III相試験にて、3.75%含有するワイプ剤を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、承認に至っており、2.5%含有するワイプ剤は、外国で実施された第II相試験にて、1日1回夜就寝前に28日間塗布した際に、3.75%と同程度の有効性、安全性を有していることが確認されている。また、原発性腋窩多汗症の疾患概念、診断基準、治療方針、疫学、ムスカリンM3受容体に対する反応性等が欧米人と日本人で類似しており、本剤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剤の推奨濃度は2.5%もしくは3.75%であり、推奨用法は1日1回塗布との仮説に基づき、推奨濃度を決定するために国内第II/III相試験を実施した。

国内の原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内第II/III相試験では、3.75%群または2.5%群を1日1回28日間、夜就寝前に1枚を左右の腋窩に1回ずつ塗布した。主要評価項目である投与4週後で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、3.75%群で51.6%（83/161例）、2.5%群で41.1%（69/168例）となり、プラセボ群16.4%（27/165例）に比べて有意に高かった。3.75%群及び2.5%群ともに、投与1週後よりプラセボ群に比べて有意に高く、治療効果は早期から認められた。また、国内第III相試験としての長期投与試験において、3.75%群及び2.5%群ともに投与52週後も同程度の改善を示した。

国内第II/III相試験の有害事象発現割合は、3.75%群が36.0%（58/161例）、2.5%群が30.4%（51/168例）及びプラセボ群が33.9%（56/165例）で同程度であったが、本剤と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、2.5%群15.5%（26/168例）及びプラセボ群13.3%（22/165例）と比較して3.75%群が24.2%（39/161例）で高かった。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。本剤の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象並びに抗コリン作用に関連する有害事象である「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%群及びプラセボ群と比較して3.75%群で高かった。国内第III相試験で本剤を長期投与したときの有害事象発現割合は、3.75%群が69.1%（134/194例）及び2.5%群が73.8%（135/183例）で同程度であったが、本剤と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、2.5%群が20.8%（38/183例）と比較して3.75%群が28.4%（55/194例）で高かった。また、本剤の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象並びに抗コリン作用に関連する有害事象である「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%群で高かった。

原発性腋窩多汗症は慢性疾患であり、重症度に係わらず幅広く、継続して使用できる薬剤が求められており、国内臨床試験結果より2.5%群及び3.75%群ともに有効性が確認されたが、安全性でより忍容性が高い2.5%群を臨床推奨濃度として選択し、用法・用量を「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。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある〕	他の抗コリン剤の使用上の注意を参考に設定した。
2.2 前立腺肥大による排尿障害のある患者〔抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。〕 [9.1.1参照]	他の抗コリン剤の使用上の注意を参考に設定した。
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品全般の一般的な注意事項として設定した。
8. 重要な基本的注意 8.1 抗コリン作用により、羞明、霧視、散瞳等の目の調節障害があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。 8.2 発汗が促進される環境下では、本剤の発汗抑制作用により、体温が上昇するおそれがある。熱中症を疑う症状があらわれた場合には、適切な処置を行うよう患者に指導すること。	本剤の使用後、抗コリン作用による全身性の症状が認められていることから、類薬添付文書や米国添付文書を参考に設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 前立腺肥大症の患者（排尿障害のある患者を除く） 抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。当該患者は臨床試験で除外されている。 [2.2参照]	抗コリン作用により、前立腺肥大症等による尿閉を誘発するおそれがあるため設定した。
9.1.2 塗布部位に創傷や湿疹・皮膚炎等がみられる患者 創傷や湿疹、皮膚炎等がある部位への使用は避けること。体内移行量が増加し、抗コリン作用に基づく副作用があらわれやすくなる可能性がある。	塗布部位に創傷や湿疹・皮膚炎等が存在した場合、体内移行量が増加し、抗コリン作用に基づく全身性の副作用があらわれやすくなる可能性があるため設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。動物実験（ラット：皮下投与）で胎盤通過性が報告されている。	本剤の非臨床試験成績を踏まえ設定した。

使用上の注意 (案)	設定根拠																		
<p>9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット：皮下投与）で乳汁中移行が報告されている。</p>	<p>本剤の非臨床試験成績を踏まえ設定した。</p>																		
<p>9.7 小児等 9歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>	<p>国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の基準に基づいて設定した。</p>																		
<p>11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="220 831 805 1328"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼</td> <td>羞明、散瞳、霧視、ドライアイ</td> <td>視力低下</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td>排尿困難、頻尿</td> <td>尿量減少、排尿回数減少、膀胱炎</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇</td> <td>悪心、口唇乾燥</td> </tr> <tr> <td>適用部位</td> <td>接触皮膚炎、湿疹</td> <td>皮膚炎、紅斑、色素沈着、皮脂欠乏性湿疹</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>代償性発汗、鼻乾燥、ALT増加、めまい、血圧上昇、倦怠感、湿疹、鉄欠乏性貧血、皮膚乾燥</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	1%未満	眼	羞明、散瞳、霧視、ドライアイ	視力低下	泌尿器	排尿困難、頻尿	尿量減少、排尿回数減少、膀胱炎	消化器	口渇	悪心、口唇乾燥	適用部位	接触皮膚炎、湿疹	皮膚炎、紅斑、色素沈着、皮脂欠乏性湿疹	その他		代償性発汗、鼻乾燥、ALT増加、めまい、血圧上昇、倦怠感、湿疹、鉄欠乏性貧血、皮膚乾燥	<p>国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相長期投与試験で発現した因果関係が否定できない有害事象を元に記載した。</p>
	1%以上	1%未満																	
眼	羞明、散瞳、霧視、ドライアイ	視力低下																	
泌尿器	排尿困難、頻尿	尿量減少、排尿回数減少、膀胱炎																	
消化器	口渇	悪心、口唇乾燥																	
適用部位	接触皮膚炎、湿疹	皮膚炎、紅斑、色素沈着、皮脂欠乏性湿疹																	
その他		代償性発汗、鼻乾燥、ALT増加、めまい、血圧上昇、倦怠感、湿疹、鉄欠乏性貧血、皮膚乾燥																	
<p>14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 使用直前に開封すること。 14.1.2 本剤は1回使い切りである。使用後は患者及び他者が触れないところに廃棄すること。 14.1.3 本剤を扱った後は、その手で眼に触れず、直ちに手をよく洗うこと。 14.1.4 本剤の薬液が眼に入った場合、羞明、霧視等の眼の調節障害があらわれることがある。また、刺激を感じることもあるので、眼に入らないよう注意すること。万一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。</p>	<p>本剤を適切に使用するために、患者に対し指導すべきと考えられる事項を設定した。</p>																		

使用上の注意（案）	設定根拠
14.2 薬剤使用時の注意 14.2.1 清潔で乾いた状態の腋窩に使用すること。 14.2.2 左右の腋窩に1回ずつ塗布すること。 14.2.3 密封法は行わないこと。	

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 INN

glycopyrronium tosylate (INN)

1.9.2 JAN

「医薬品の一般的名称について（令和2年1月9日付 薬生薬審発0109第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）」により、以下のように定められた。

JAN（日本名）：グリコピロニウムトシル酸塩水和物

JAN（英名）：Glycopyrronium Tosilate Hydrate

薬生薬審発 0109 第 1 号
令和 2 年 1 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

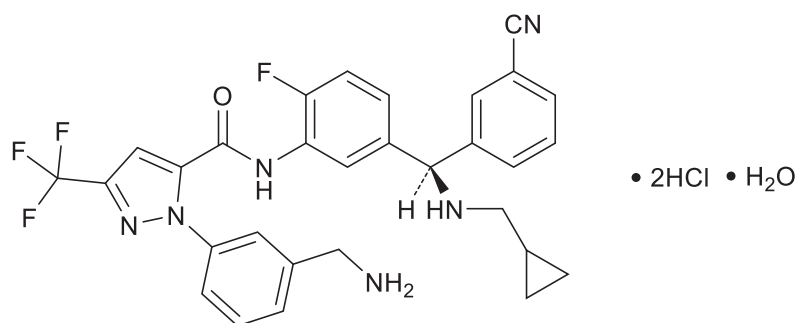
(別表1) INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 301-3-A3

JAN (日本名): ベロトラルスタット塩酸塩水和物

JAN (英名): Berotralstat Hydrochloride Hydrate



C₃₀H₂₆F₄N₆O • 2HCl • H₂O

1-[3-(アミノメチル)フェニル]-N-(5-{{(1R)-(3-シアノフェニル)}[(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル}-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド 二塩酸塩一水和物

1-[3-(Aminomethyl)phenyl]-N-(5-{{(1R)-(3-cyanophenyl)}[(cyclopropylmethyl)amino]methyl}-2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride monohydrate

(別表2) INNに記載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 30-6-B14

JAN (日本名): アビシパル ペゴル (遺伝子組換え)

JAN (英名): Abicipar Pegol (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

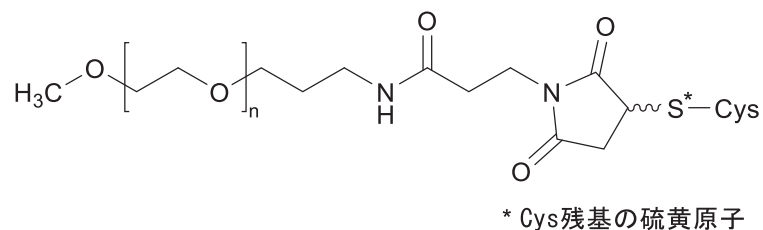
GSDDLKLLLE AARAGQDDEV RILMANGADV NARDSTGWTP LHLAAPWGHP

EIVEVLLKNG ADVNAADFQG WTPLHLAAAV GHLEIVEVLL KYGADVNAQD

KFGKTAFDIS IDNGNEDLAE ILQKAAGGGS GGGSC

C135: PEG化部位

ポリエチレングリコールの結合様式



C₆₁₇H₉₆₉N₁₇₃O₁₉₉S₂ (タンパク質部分)

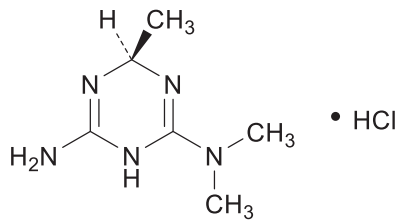
アビシパル ペゴルは PEG 化された遺伝子組換えタンパク質 (分子量: 約 34,000) であり, ヒト血管内皮細胞増殖因子 A (VEGF-A) に結合するアンキリンリピート構造を有する. タンパク質部分は, 135 個のアミノ酸残基からなり, C 末端 Cys に PEG (平均分子量: 約 20,000) がリンカーを介して結合している.

Abicipar Pegol is a pegylated recombinant protein (molecular weight: ca. 34,000) containing ankyrin repeats binding to human vascular endothelial growth factor A (VEGF-A). The protein moiety consists of 135 amino acid residues, and a PEG (average molecular weight: ca. 20,000) is attached to the C-terminal Cys via a linker.

登録番号 301-2-B6

JAN (日本名) : イメグリミン塩酸塩

JAN (英名) : Imeglimin Hydrochloride



$C_6H_{13}N_5 \cdot HCl$

(6R)-N²,N²,6-トリメチル-3,6-ジヒドロ-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン 一塩酸塩

(6R)-N²,N²,6-Trimethyl-3,6-dihydro-1,3,5-triazine-2,4-diamine monohydrochloride

登録番号 301-2-B7

JAN (日本名) : エビナクマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Evinacumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```
DIQMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSIR SWLAWYQQKP GKAPKLLIYK
      |
      |-----|
ASSLESGVPS RFSGSGSGTE FTLTISLQP DDFATYYCQQ YNSYSYTFGQ
      |
      |-----|
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
      |
      |-----|
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC
```

H鎖

```
EVQLVESGGG VIQPGGSLRL SCAASGFTFD DYAMNWRQG PGKGLEWVSA
      |
      |-----|
ISGDGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNSLY LQMNSLRAED TAFFYCAKDL

RNTIFGVVIP DAFDIWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPC SRSTSESTAA

LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS
      |
      |-----|
SLGTKTYTCN VDHKPSNTKV DKRVESKYGP PCPPCPAPEF LGGPSVFLFP

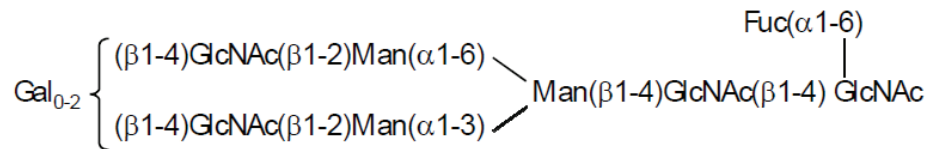
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSQEDPEVQ FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
      |
      |-----|
QFNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKGLPSSIEK TISKAKGQPR

EPQVYTLPPS QEEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GQPENNYKTT
      |
      |-----|
PPVLDSGGSF FLYSRLTVDK SRWQEGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLs

LGK
```

H鎖 E1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N303 : 糖鎖結合 ; H鎖 K453 : 部分的プロセシング ;
L鎖 C214 – H鎖 C140, H鎖 C232 – H鎖 C232, H鎖 C235 – H鎖 C235 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₄₈₀H₉₉₉₂N₁₇₁₆O₂₀₄₂S₄₆ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₀₃H₃₃₉₃N₅₈₁O₆₈₄S₁₇

L鎖 C₁₀₃₇H₁₆₀₇N₂₇₇O₃₃₇S₆

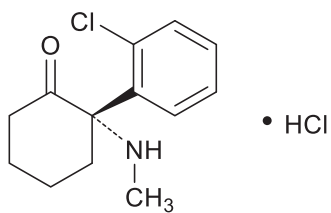
エビナクマブは、ヒトアンジオポエチン様タンパク質3 (ANGPTL3) に対する遺伝子組換えヒト IgG4 モノクローナル抗体であり、H鎖234番目のアミノ酸残基がProに置換されている。エビナクマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エビナクマブは、453個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ4鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)である。

Evinacumab is a recombinant human IgG4 monoclonal antibody against human angiopoietin-like 3 (ANGPTL3), whose amino acid residue at position 234 is substituted by Pro in the H-chain. Evinacumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Evinacumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 301-2-B9

JAN (日本名) : エスケタミン塩酸塩

JAN (英名) : Esketamine Hydrochloride



$C_{13}H_{16}ClNO \cdot HCl$

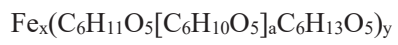
(2S)-2-(2-クロロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサノン 一塩酸塩

(2S)-2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone monohydrochloride

登録番号 301-3-B1

JAN (日本名) : デルイソマルトース第二鉄

JAN (英名) : Ferric Derisomaltose



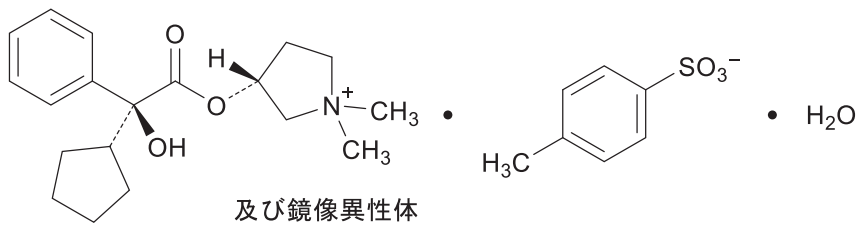
酸化第二鉄とポリ[α -D-グルコピラノシル-(1 \rightarrow 6)]-D-グルシトールとの複合体

Poly[α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-D-glucitol complex of iron(III) oxide

登録番号 301-3-B2

JAN (日本名) : グリコピロニウムトシル酸塩水和物

JAN (英名) : Glycopyrronium Tosilate Hydrate



$C_{19}H_{28}NO_3 \cdot C_7H_7O_3S \cdot H_2O$

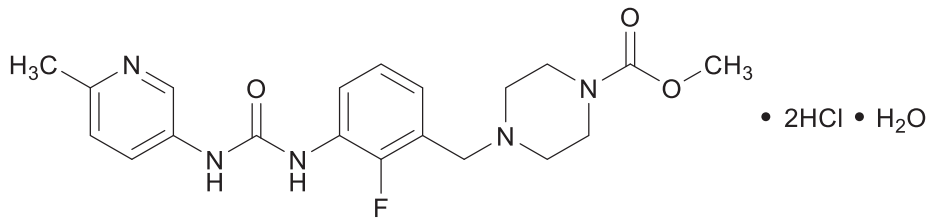
(3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-シクロペンチル-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)オキシ]-1,1-ジメチルピロリジン-1-イウム (4-メチルベンゼンスルホン酸塩)一水和物

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

登録番号 301-3-B5

JAN (日本名): オメカムチブ メカルビル塩酸塩水和物

JAN (英名): Omecamtiv Mecarbil Hydrochloride Hydrate



$C_{20}H_{24}FN_5O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

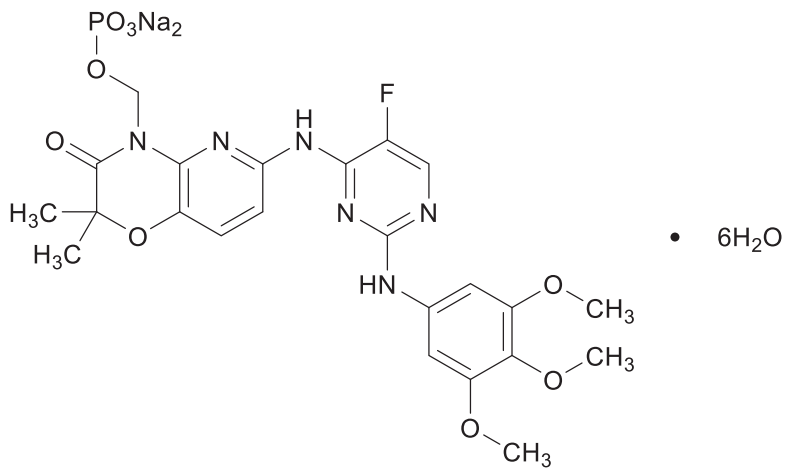
4-[(2-フルオロ-3- $\{[N-(6-メチルピリジン-3-イル)カルバモイル]アミノ\}$ フェニル)メチル]ピペラジン-1-カルボン酸メチル 二塩酸塩一水和物

Methyl 4-[(2-fluoro-3- $\{[N-(6-methylpyridin-3-yl)carbamoil]amino\}$ phenyl)methyl]piperazine-1-carboxylate dihydrochloride monohydrate

登録番号 301-3-B6

JAN (日本名) : ホスタマチニブナトリウム水和物

JAN (英名) : Fostatinib Sodium Hydrate



C₂₃H₂₄FN₆Na₂O₉P • 6H₂O

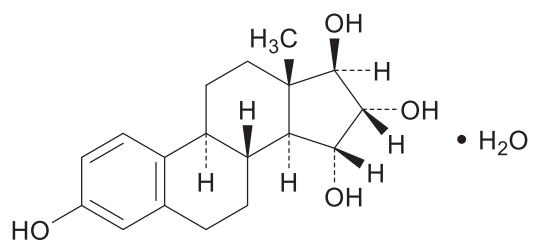
リン酸(6-{{5-フルオロ-2-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4*H*-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-4-イル)メチルナトリウム 六水和物

Disodium (6-{{5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyanilino)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl)methyl phosphate hexahydrate

登録番号 301-3-B7

JAN (日本名) : エステトロール水和物

JAN (英名) : Estetrol Hydrate



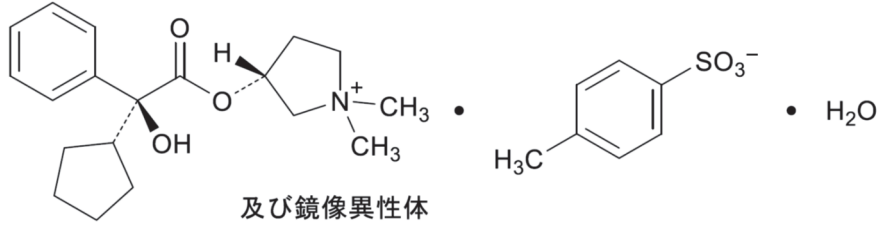
$C_{18}H_{24}O_4 \cdot H_2O$

エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,15 α ,16 α ,17 β -テトロール 一水和物

Estra-1,3,5(10)-triene-3,15 α ,16 α ,17 β -tetrol monohydrate

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(3RS)-3-[(2SR)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidin-1-ium mono(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate (別名 グリコピロニウムトシル酸塩水和物) 及びその製剤
構造式	 <p style="text-align: center;">及び鏡像異性体</p>
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：グリコピロニウムトシル酸塩水和物 製剤：ラピフォートワイプ2.5% (1g中グリコピロニウムトシル酸塩水和物25mg含有)

毒 性	単回投与毒性（用量はグリコピロニウムとしての換算値を記載）						
	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量	主な所見		
	マウス	経口	24、80、240	240 mg/kg超	なし		
		皮下	0.8、2.4、8	8 mg/kg超	なし		
	ミニブタ*1	経皮	1.6、4.8、16% (約5、15、50 mg/kg)	約50 mg/kg超	なし		
	*1：4週間反復経皮投与試験の初回投与の結果を引用した。						
	反復投与毒性（用量はグリコピロニウムとしての換算値を記載）						
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見	
	マウス	4週間	経口	24、80、240 mg/kg	80 mg/kg	240 mg/kg：死亡（13週間試験では認められていないことから、被験物質との関連性は低いと判断）	
			皮下	0.8、2.4、8 mg/kg	8 mg/kg	なし	
		13週間	経口	24、80、240 mg/kg	240 mg/kg	なし	
	ラット	4週間	経皮	1.6、4.8、16% (約16、48、160 mg/kg)	雄：4.8% 雌：1.6%	≥4.8%：体重増加抑制、≥1.6%：皮膚刺激性に起因する投与部位の変化	
		13週間	経皮	1.6、4.8、16% (約20、61、200 mg/kg)	雄：1.6% 雌：4.8%	≥4.8%（雄）及び≥16%（雌）：体重増加抑制、≥1.6%：皮膚刺激性に起因する投与部位の変化	
		13週間+回復4週間	経皮	1.25、3.75、12.5% (約11、32、110 mg/kg)	3.75%	≥3.75%（雄）及び≥12.5%（雌）：体重増加抑制、≥12.5%（雄）及び≥1.25%（雌）：皮膚刺激性に起因する投与部位の変化	
	ミニブタ	4週間	経皮	1.6、4.8、16% (約5、15、50 mg/kg)	16%	なし	
4週間+回復2週間		経皮	1.6、4.8、16% (約2.9、8.8、29 mg/kg)	16%	なし		
4週間+回復2週間		経皮	1.25、3.75、12.5% (約2.3、6.9、23 mg/kg)	12.5%	なし		

		39週間 +回復 4週間	経皮	1.25、3.75、12.5% (約0.92、2.8、9.2 mg/kg)	12.5%	なし																							
副作用	副作用（臨床検査値異常を含む）発現率： 60例/260例= 23.1%																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>羞明</td> <td>11 (4.2)</td> </tr> <tr> <td>散瞳</td> <td>11 (4.2)</td> </tr> <tr> <td>口渇</td> <td>11 (4.2)</td> </tr> <tr> <td>排尿困難</td> <td>9 (3.5)</td> </tr> <tr> <td>霧視</td> <td>6 (2.3)</td> </tr> </tbody> </table>		副作用の種類	例数 (%)	羞明	11 (4.2)	散瞳	11 (4.2)	口渇	11 (4.2)	排尿困難	9 (3.5)	霧視	6 (2.3)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>臨床検査値異常の種類</th> <th>例数 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT増加</td> <td>1 (0.4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		臨床検査値異常の種類	例数 (%)	ALT増加	1 (0.4)									等
副作用の種類	例数 (%)																												
羞明	11 (4.2)																												
散瞳	11 (4.2)																												
口渇	11 (4.2)																												
排尿困難	9 (3.5)																												
霧視	6 (2.3)																												
臨床検査値異常の種類	例数 (%)																												
ALT増加	1 (0.4)																												
会社	マルホ株式会社																												

1.12 添付資料一覧

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.1.1-1	マルホ株式会社	名称	—	—	社内資料	評価	—

3.2.S.1.2 構造

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.1.2-1	マルホ株式会社	構造	—	—	社内資料	評価	—

3.2.S.1.3 一般特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.1.3-1	マルホ株式会社	一般特性	—	—	社内資料	評価	—

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.2.1-1	マルホ株式会社	製造業者	—	—	社内資料	評価	—

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.2.2-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

3.2.S.2.3 原材料の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.2.3-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.2.4-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.2.5-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.2.6-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.3.1-1	マルホ株式会社	構造その他の特性の解明	—	海外	社内資料	評価	—

3.2.S.3.2 不純物

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.3.2-1	マルホ株式会社	不純物	—	国内／海外	社内資料	評価	—

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.4.1-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.4.2-1	マルホ株式会社	試験方法(分析方法)	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.4.3-1	マルホ株式会社	試験方法(分析方法)のバリデーション	—	国内／海外	社内資料	評価	—

3.2.S.4.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・その他	評価／参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.4.4-1	マルホ株式会社	ロット分析	—	海外	社内資料	評価	—

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.4.5-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥当性	—	国内/海外	社内資料	評価	—

3.2.S.5 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.5-1	マルホ株式会社	標準品又は標準物質	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.S.6 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.6-1	マルホ株式会社	容器及び施栓系	—	海外	社内資料	評価	—

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.7.1-1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論	—	海外	社内資料	評価	—

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.7.2-1	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	海外	社内資料	評価	—

3.2.S.7.3 安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.S.7.3-1	マルホ株式会社	安定性データ	—	海外	社内資料	評価	—

3.2.P 製剤

3.2.P.1 製剤及び処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.1-1	マルホ株式会社	製剤及び処方	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.2 製剤開発の経緯

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.2-1	マルホ株式会社	製剤開発の経緯	—	国内	社内資料	評価	—
3.2.P.2-2	██████████	3.2.P.2.2 DRUG PRODUCT	—	海外	██████████ 社内資料	評価	—

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.3.1-1	マルホ株式会社	製造者	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.3.2 製造処方

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.3.2-1	マルホ株式会社	製造処方	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.3.3-1	マルホ株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.3.4-1	マルホ株式会社	重要工程及び重要中間体の管理	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.3.5-1	マルホ株式会社	プロセス・バリデーション/プロセス評価	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.4 添加剤の管理

3.2.P.4.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.4.1-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.4.2-1	マルホ株式会社	試験方法(分析方法)	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.4.3-1	マルホ株式会社	試験方法(分析方法)の バリデーション	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.4.4-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥 当性	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.4.5-1	マルホ株式会社	ヒト又は動物起源の添 加剤	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.4.6 新規添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.4.6-1	マルホ株式会社	新規添加剤	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.5.1-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.5.2-1	マルホ株式会社	試験方法(分析方法)	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.5.3-1	マルホ株式会社	試験方法(分析方法)の バリデーション	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.5.4 ロット分析

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.5.4-1	マルホ株式会社	ロット分析	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.5.5 不純物の特性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.5.5-1	マルホ株式会社	不純物の特性	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.5.6-1	マルホ株式会社	規格及び試験方法の妥 当性	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.6 標準品又は標準物質

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.6-1	マルホ株式会社	標準品又は標準物質	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.7 容器及び施栓系

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.7-1	マルホ株式会社	容器及び施栓系	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.8.1-1	マルホ株式会社	安定性のまとめ及び結論	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.8.2-1	マルホ株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.P.8.3 安定性データ

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.P.8.3-1	マルホ株式会社	安定性データ	—	国内	社内資料	評価	—

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.A.1-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.A.2-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

3.2.A.3 添加剤

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.A.3-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

3.2.R 各極の要求資料

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.2.R-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

3.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
3.3-1	Glowienke S(ほか)	Structure-activity considerations and in vitro approaches to assess the genotoxicity of 19 methane-, benzene- and toluenesulfonic acid esters.	—	—	Mutat Res. 2005; 581:23-34	—	—
3.3-2	Druckrey H(ほか)	Cancerogenic Alkylating Substances. 3. Alkyl-halogenides, -Sulfates, -Sulfonates and Strained Heterocyclic Compounds.	—	—	Z Krebsforsch. 1970; 74:241-273	—	—
3.3-3	Aeschbacher HU(ほか)	Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee.	—	—	Fd Chem Toxicol. 1989;27(4):227-232	—	—
3.3-4	Allen JS(ほか)	Ames Salmonella/mammalian-microsome testing of peptides and peptide synthesis reagents.	—	—	Mutat Res. 1986;170(1-2):23-29	—	—

第4部 非臨床試験報告書

4.1 目次

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.1-1		M6061のムスカリン受容体に対する親和性	20██年██月 ~20██年██月	国内	社内資料 最終報告書 ███	評価	—
4.2.1.1-2	マルホ株式会社 ███	マウス足蹠における発汗反応に対するM606102の作用	20██年██月 ~20██8年██月	国内	社内資料 最終報告書 ███	評価	—

4.2.1.2 副次的薬理試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.2-1		M6061の各種受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対する親和性	20██年██月 ~20██年██月	国内	社内資料 最終報告書 ███	評価	—

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.3-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.1.4-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析及びバリデーション報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.1-1		[Phenyl-U- ¹⁴ C]Glycopyrronium tosylate monohydrate	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 (███)	評価	—
4.2.2.1-2		[¹⁴ C]M6061の精製	20██年██月 ~20██年██月	国内	社内資料 最終報告書 ███	評価	—
4.2.2.1-3		[¹⁴ C]M6061の純度検定	20██年██月 ~20██年██月	国内	社内資料 最終報告書 ███	評価	—

4.2.2.1-4		Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of Glycopyrrolate in Mouse Plasma	20■■年■月 ~20■■年■月	海外	社内資料 最終報告書 ■■■■	評価	—
4.2.2.1-5		Partial Validation of a Method for the Analysis of Glycopyrrolate in Mouse Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	~20■■年■月	海外	社内資料 最終報告書 ■■■■	評価	—
4.2.2.1-6		BIOANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF GLYCOPYRROLATE IN MOUSE PLASMA BY LC-MS/MS	20■■年■月 ~20■■年■月	海外	社内資料 最終報告書 ■■■■	評価	—
4.2.2.1-7		Method Validation for the Analysis of Glycopyrrolate in Rat Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	~20■■年■月	海外	社内資料 最終報告書 ■■■■	評価	—
4.2.2.1-8		Quantitation of Glycopyrrolate from DRM04 in Sprague-Dawley Rat Plasma via HPLC with MS/MS Detection	20■■年■月 ~20■■年■月	海外	社内資料 最終報告書 ■■■■	評価	—
4.2.2.1-9		BIOANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF GLYCOPYRROLATE IN RAT PLASMA BY LC-MS/MS	~20■■年■月	海外	社内資料 最終報告書 ■■■■	評価	—
4.2.2.1-10		BIOANALYTICAL METHOD FOR THE DETERMINATION OF GLYCOPYRROLATE IN RABBIT PLASMA BY LC-MS/MS	20■■年■月 ~20■■年■月	海外	社内資料 最終報告書 ■■■■	評価	—
4.2.2.1-11		Partial Validation of a Method for the Analysis of Glycopyrrolate in Minipig Plasma (K ₂ EDTA) by LC/MS/MS	~20■■年■月	海外	社内資料 最終報告書 ■■■■	評価	—
4.2.2.1-12		Quantitation of Glycopyrrolate from DRM04 in Gottingen Mini Pig Plasma via HPLC with MS/MS Detection	20■■年■月 ~20■■年■月	海外	社内資料 最終報告書 ■■■■	評価	—

4.2.2.1-13	マルホ株式会社 [REDACTED]	LC/MS/MSを用いたラット血漿中(2R,3'S)グリコピロニウム及び(2S,3'R)グリコピロニウムの濃度測定法バリデーション	20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月	国内	社内資料 最終報告書 [REDACTED]	評価	—
------------	-----------------------	---	---	----	-----------------------------	----	---

4.2.2.2 吸収

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.2-1		ラットにおける [¹⁴ C]M6061単回皮下 投与時の吸収、分布及 び排泄	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.2.2-2		ミニブタにおける [¹⁴ C]M6061単回皮下 投与時の吸収及び排 泄	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.2.2-3	マルホ株式会 社 ██	ラットにおけるM6061及 び各エンチオマー単 回皮下投与後の血漿 中(2R,3'S)及び(2S,3' R)グリコピロニウム濃度 の測定	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ██	評価	—

4.2.2.3 分布

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.3-1		[¹⁴ C]M6061の <i>in vitro</i> 血漿蛋白結合に関する 検討	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.2.3-2		ラットにおける [¹⁴ C]M6061単回皮下 投与時の胎盤通過性	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.2.3-3		[¹⁴ C]M6061の <i>in vitro</i> 血球移行性に関する検 討	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ██	評価	—

4.2.2.4 代謝

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.4-1		ラット及びミニブタにお ける[¹⁴ C]M6061単回皮 下投与時の代謝	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.2.4-2	マルホ株式会 社 ██	M606102の原発性腋窩 多汗症患者に対する長 期投与試験(M606102- 03試験)におけるヒト血 漿及び尿中代謝物検 索	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.2.4-3		Evaluation of NADPH- dependent <i>in vitro</i> Metabolic Stability of Glycopyrrolate in Human, Minipig, Mouse, and Rat Liver Microsomes	20██年██月 ~20██年██ 月	海外	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.2.4-4	マルホ株式会 社 ██	M6061の <i>in vitro</i> 肝及 び皮膚代謝試験	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.2.4-5		M6061の代謝に関与す るCYP分子種の推定	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ██	評価	—

4.2.2.5 排泄

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.5-1		ラットにおける [¹⁴ C]M6061単回皮下 投与時の乳汁移行性	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ███	評価	—

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.6-1		ヒト凍結肝細胞を用い たM6061の <i>in vitro</i> 酵素 誘導試験	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ███	評価	—
4.2.2.6-2		In Vitro Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of Glycopyrrolate	20██年██月 ~20██年██ 月	海外	社内資料 最終報告書 ███	評価	—
4.2.2.6-3		MDR1発現細胞を用い た[¹⁴ C]M6061の輸送及 びMDR1に対する阻害 能の評価	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ███	評価	—
4.2.2.6-4		BCRP発現細胞を用い た[¹⁴ C]M6061の輸送及 びBCRPに対する阻害 能の評価	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ███	評価	—
4.2.2.6-5		OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2-K発現細胞を 用いた[¹⁴ C]M6061の輸 送及び各トランスポー ターに対する阻害能の 評価	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ███	評価	—
4.2.2.6-6		OATP1B1, OATP1B3 発現細胞を用いた [¹⁴ C]M6061の輸送及び 各トランスポーターに 対する阻害能の評価	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ███	評価	—
4.2.2.6-7		MRP2, MRP4発現ベン チクルを用いた [¹⁴ C]M6061の輸送及び 各トランスポーターに 対する阻害能の評価	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 最終報告書 ███	評価	—

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.2.7-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.1-1		Single-Dose Toxicity Study of Glycopyrrolate Administered by Oral Gavage or Subcutaneous Injection to Mice (Non-GLP)	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ██	参考	—

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.2-1		Glycopyrrolate: 28-Day Oral Gavage or Subcutaneous Injection Toxicity Study in Mice	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.3.2-2		Glycopyrrolate: 90-Day Oral Gavage Toxicity Study in Mice	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.3.2-3		Glycopyrrolate: 28-Day Dermal Toxicity Study in Rats	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.3.2-4		Glycopyrrolate: 90-Day Dermal Toxicity Study in Rats	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.3.2-5		90-Day Dermal Toxicity and Toxicokinetic Study with DRM04 in Rats with a 4-Week Recovery Phase	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.3.2-6		Glycopyrrolate: 28-Day Dermal Toxicity Study in Minipigs	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ██	評価	—
4.2.3.2-7		4-Week Dermal Toxicology Study with DRM04B Topical Solution in Minipigs with a 2-Week Recovery Phase	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ██	評価	—

4.2.3.2-8	[Redacted]	4-Week Dermal Toxicology Study with DRM04 Topical Solution in Minipigs with a 2-Week Recovery Phase	20[Redacted]年[Redacted]月～20[Redacted]年[Redacted]月	海外	社内資料 最終報告書 [Redacted]	評価	—
-----------	------------	---	---	----	-----------------------------	----	---

4.2.3.2-9		39-Week Dermal Toxicology Study with DRM04 Topical Solution in Minipigs with a 4-Week Recovery Phase	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書	評価	—
-----------	--	--	-----------------------	----	---------------	----	---

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.3.1-1		Bacterial Reverse Mutation Assay	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書	評価	—
4.2.3.3.1-2		DRM04 (Glycopyrronium Tosylate monohydrate): Bacterial Reverse Mutation Assay	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書	評価	—
4.2.3.3.1-3		<i>in vitro</i> mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK ⁺ Mouse Lymphoma Assay)	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書	評価	—

4.2.3.3.2 In Vivo試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.3.2-1		MAMMALIAN ERYTHROCYTE MICRONUCLEUS TEST	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書	評価	—

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出有無
4.2.3.4.1-1		A 104 Week Carcinogenicity Study of Glycopyrrolate (MRZ-17620) by Oral (Gavage) in Mice	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書	評価	—
4.2.3.4.1-2		104-Week Dermal Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with DRM04 in Rats	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書	評価	—

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考の別	申請電子データの提出有無
--------------	----	----	------	--------------	---------	---------	--------------

4.2.3.4.2-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—
-------------	--------	---	---	---	---	---	---

4.2.3.4.3 その他の試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.4.3-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.1-1		Oral (Gavage) Fertility and General Reproduction Toxicity Study of Glycopyrrolate in Rats	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ███	評価	—

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.2-1		An Embryo-Fetal Development Study of Glycopyrrolate by Oral (Gavage) in Rats	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ███	評価	—
4.2.3.5.2-2		An Embryo-Fetal Development Study of Glycopyrrolate by Intravenous Administration in Rabbits	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ███	評価	—

4.2.3.5.3 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

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.3-1		An Pre- and Postnatal Developmental Toxicity Study of Glycopyrrolate by Oral (Gavage) Administration in Rats	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ███	評価	—

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.5.4-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

4.2.3.6 局所刺激性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.6-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.1-1		DRM04B: Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual Method)	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ██	評価	-
4.2.3.7.1-2		DRM04: Local Lymph Node Assay in the Mouse (Individual Method)	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書 ██	評価	-

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.2-1	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.3-1	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.4 依存性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.4-1	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.5-1	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.6-1	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.2.3.7.7-1	該当資料なし	-	-	-	-	-	-

4.3 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
4.3-1	Caulfield MPほか	International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors.	—	—	Pharmacol Rev. 1998;50(2):279-290	—	—
4.3-2	ノバルティスファーマ株式会社	シーブリ吸入用カプセル50 µg, インタビューフォーム第9版.	—	—	第9版, 2020	—	—
4.3-3	Franko BVほか	Pharmacodynamic evaluation of glycopyrrolate in animals.	—	—	Ann N Y Acad Sci. (1962); 99: 131-149.	—	—
4.3-4	鍵和田和男ほか	抗コリン剤 Glycopyrrolate の薬理学的研究(II)一般薬理作用	—	—	応用薬理(1973). 7: 557-574	—	—
4.3-5	Dyson DHほか	Dose effect and benefits of glycopyrrolate in the treatment of bradycardia in anesthetized dogs.	—	—	Can Vet J. 1999; 40: 327-331.	—	—
4.3-6	Proakis AGほか	Comparative penetration of glycopyrrolate and atropine across the blood-brain and placental barriers in anesthetized dogs.	—	—	Anesthesiology . 1978; 48: 339-344.	—	—
4.3-7	岩瀬敏ほか	発汗のメカニズム.	—	—	MB Derma. 2014;220:1-8.	—	—
4.3-8	E Kaltialaほか	The fate of intravenous [³ H]glycopyrrolate in man.	—	—	J Pharm Pharmacol 1974;26(5):352-354.	—	—
4.3-9	Swati Dumitras ほか	Effect of cimetidine, a model drug for inhibition of the organic cation transport (OCT2/MATE1) in the kidney, on the pharmacokinetics of glycopyrronium.	—	—	Int J Clin Pharmacol Ther 2013;51(10):771-779	—	—
4.3-10	Hans Hofland	Glycopyrronium Muscarinic M ₃ Receptor Binding.	—	—	Dermira, Inc., 2013. Study Report No. 13-24.	—	—
4.3-11	Vigmond S	Glycopyrrolate Wipes (PLACEBO, 0.5, 1, 2, 4 & 6% Strengths) Specification Report.	—	—	Stiefel, a GSK Company, 2010. Report No. TR-0124	—	—
4.3-12	Cowan-Ellsberry Cほか	Axilla surface area for males and females: measured distribution.	—	—	Regul Toxicol Pharmacol. 2008; 52(1): 46-52	—	—

第5部 臨床試験報告書

5.1 目次

5.2 全臨床試験一覧表

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.2-1	—	全臨床試験一覧表	—	—	社内資料	—	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.1-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.2-1	マルホ株式会社 [Redacted]	In Vitroヘアレスマウス 皮膚透過試験による M606101及びM606102 薬液の生物学的同等 性評価	20[Redacted]年[Redacted] 月～20[Redacted] 年[Redacted]月	国内	社内資料 最終報告書 [Redacted]	評価	—

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.3-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.1.4-1	マルホ株式会社 [Redacted]	LC/MS/MSによるレセ プター液中グリコピロニ ウム定量法バリデーショ ン	20[Redacted]年[Redacted]月 ～20[Redacted]年[Redacted] 月	国内	社内資料 最終報告書 [Redacted]	評価	—
5.3.1.4-2	[Redacted]	LC/MS/MSによるヒト血 漿中M6061濃度測定 法バリデーショ	20[Redacted]年[Redacted]月 ～20[Redacted]年[Redacted] 月	国内	社内資料 最終報告書 [Redacted]	評価	—
5.3.1.4-3	[Redacted]	LC/MS/MSによるヒト血 漿中M9濃度測定法バ リデーショ	20[Redacted]年[Redacted]月 ～20[Redacted]年[Redacted] 月	国内	社内資料 最終報告書 [Redacted]	評価	—

5.3.1.4-4		Quantitation of Glycopyrrolate in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書	参考	—
5.3.1.4-5		Quantitation of Glycopyrrolate in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 最終報告書	参考	—

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.1-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.2-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.2.3-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.1-1	マルホ株式会社	M606102の健康成人における皮膚安全性試験	20██年██月 ~20██年██月	国内	社内資料 M606102-01	評価	—

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.2-1	Dermira, Inc.	An Open-Label Safety and Pharmacokinetic Study of DRM04 Applied under Maximum-Use Conditions in Subjects with Primary Axillary Hyperhidrosis	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 DRM04-HH07	参考	—

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.3-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.4-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.3.5-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.4.1-1	該当資料なし	—	—	—	—	—	—

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.4.2-1	Dermira, Inc.	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Vehicle Controlled, Dose-Ranging Study of the Effect of DRM04B in Subjects with Axillary Hyperhidrosis	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 DRM04-HH01	参考	—
5.3.4.2-2	Dermira, Inc.	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Vehicle Controlled, Comparator Study of the Effect of DRM04B and DRM04 in Subjects with Axillary Hyperhidrosis	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 DRM04-HH02	参考	—

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.1-1	マルホ株式会社	M606102の原発性腋窩多汗症患者に対する第II/III相試験 - ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験 -	2019年7月 ~2019年 12月	国内	社内資料 M606102-02	評価	有
5.3.5.1-2	Dermira, Inc.	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Efficacy and Safety Study of DRM04 in Subjects with Axillary Hyperhidrosis	20██年██月 ~20██年██ 月	海外	社内資料 DRM04-HH04	参考	-
5.3.5.1-3	Dermira, Inc.	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Efficacy and Safety Study of DRM04 in Subjects with Axillary Hyperhidrosis	20██年██月 ~20██年██ 月	海外	社内資料 DRM04-HH05	参考	-

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.2-1	マルホ株式会社	M606102の原発性腋窩多汗症患者に対する長期投与試験 - ランダム化、並行群間比較、多施設共同試験 -	20██年██月 ~20██年██ 月	国内	社内資料 M606102-03	評価	有
5.3.5.2-2	Dermira, Inc.	An Open-Label Study Assessing Long-Term Safety of DRM04 in Subjects with Primary Axillary Hyperhidrosis	20██年██月 ~20██年██ 月	海外	社内資料 DRM04-HH06	参考	-

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.3-1	Dermira, Inc.	Integrated Summary of Efficacy	-	海外	社内資料	参考	-
5.3.5.3-2	Dermira, Inc.	Integrated Summary of Safety	-	海外	社内資料	参考	-

5.3.5.4 その他の試験報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.5.4-1	Dermira, Inc.	A Randomized, Controlled Study to Evaluate the Sensitizing and Cumulative Irritation Potential of DRM04 in Healthy Volunteers Using a Repeat Insult Patch Test and Cumulative Irritation Design	20██年██月 ~20██年██月	海外	社内資料 DRM04-HH08	参考	—

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.6-1	Dermira, Inc.	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (PADER)	2018年9月 ~2018年 12月	海外	社内資料	参考	—
5.3.6-2	Dermira, Inc.	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (PADER)	2018年12 月~2019 年3月	海外	社内資料	参考	—
5.3.6-3	Dermira, Inc.	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (PADER)	2019年3月 ~2019年6 月	海外	社内資料	参考	—
5.3.6-4	Dermira, Inc.	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (PADER)	2019年6月 ~2019年9 月	海外	社内資料	参考	—
5.3.6-5	Dermira, Inc.	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (PADER)	2019年9月 ~2019年 12月	海外	社内資料	参考	—
5.3.6-6	Dermira, Inc.	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (PADER)	2019年12 月~2020 年3月	海外	社内資料	参考	—
5.3.6-7	Dermira, Inc.	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (PADER)	2020年3月 ~2020年6 月	海外	社内資料	参考	—
5.3.6-8	Dermira, Inc.	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (PADER)	2020年6月 ~2020年9 月	海外	社内資料	参考	—
5.3.6-9	Dermira, Inc.	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (PADER)	2020年9月 ~2020年 12月	海外	社内資料	参考	—
5.3.6-10	Dermira, Inc.	PERIODIC ADVERSE DRUG EXPERIENCE REPORT (PADER)	2020年12 月~2021 年3月	海外	社内資料	参考	—

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.3.7-1	—	症例一覧表 [索引]	—	—	—	—	—
5.3.7-2	—	副作用が確認された 症例の一覧表 [索引]	—	—	—	—	—
5.3.7-3	—	重篤な有害事象が観 察された症例の一覧 表 [索引]	—	—	—	—	—
5.3.7-4	—	臨床検査値異常変動 が観察された症例の 一覧表 [索引]	—	—	—	—	—
5.3.7-5	—	臨床検査値の変動図 [索引]	—	—	—	—	—

5.4 参考文献

CTD No. 資料番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内/海外)	掲載誌・その他	評価/参考 の別	申請電子 データの 提出有無
5.4-1	藤本智子, 横関 博雄, 片山一朗, 金田眞理, 室田 浩之, 田村直俊, 他	原発性局所多汗症診 療ガイドライン2015年改 訂版	—	—	日皮会誌 2015; 125(7): 1379-400.	—	—
5.4-2	Kurta AO, Glaser DA	81 Hyperhidrosis and Anhidrosis	—	—	Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. 2019; 1459-68.	—	—
5.4-3	嵯峨賢次	多汗症	—	—	最新皮膚科学 大系17 2002; 167-70.	—	—
5.4-4	Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H	Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: from questionnaire analysis	—	—	J Dermatol. 2013; 40(11): 886-90.	—	—
5.4-5	Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE	US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey	—	—	J Am Acad Dermatol. 2004;51(2):241 -8.	—	—
5.4-6	田中 智子, 横関 博雄, 片山 一朗, 金田眞理, 田村 直俊, 菅野範英, 他	原発性局所多汗症診 療ガイドライン	—	—	日皮会誌. 2010; 120(8): 1607-25.	—	—
5.4-7	Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Naver H, et al	Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis.	—	—	J Am Acad Dermatol. 2004;51(2):274 -86.	—	—

5.4-8	片山一朗, 室田浩之, 金田眞理, 田中智子, 横関博雄, 玉田康彦.	特発性多汗症患者における労働生産性、学習生産性の障害に関する準備研究.	—	—	厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成21年度 分担研究報告書. 平成22年(2010)3月作成;13-15.	—	—
5.4-9	横関博雄, 田中智子, 玉田康彦, 片山一朗, 水澤英洋, 佐々木成, 他	原発性局所多汗症の疫学調査、脳血流シンチの解析による病態解析及び治療指針の確立	—	—	厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業). 平成21年度 総括研究報告書 平成22年(2010)3月作成; 3-8.	—	—
5.4-10	グラクソ・スミスクライン株式会社	ボトックス注用50単位、同注用100単位 添付文書 第22版	—	—	2019	—	—
5.4-11	ファイザー株式会社	プロ・バンサイン錠15mg 医薬品インタビューフォーム. 第6版	—	—	2019	—	—
5.4-12	Hong HC, Lupin M, O'Shaughnessy KF	Clinical evaluation of a microwave device for treating axillary hyperhidrosis	—	—	Dermatol Surg. 2012 May; 38(5): 728-35.	—	—
5.4-13	岩瀬敏, 西村直記	発汗のメカニズム	—	—	MB Derma 2014; 220: 1-8.	—	—
5.4-14	医薬食品局審査管理課	ボトックス注用50単位、同注用100単位 審議結果報告書	—	—	平成24年11月2日.	—	—
5.4-15	Muizzuddin N, Hellemans L, Van Overloop L, Corstjens H, Declercq L, Maes D	Structural and functional differences in barrier properties of African American, Caucasian and East Asian skin	—	—	J Dermatol Sci. 2010;59(2):123-8.	—	—
5.4-16	Pariser DM, Hebert AA, Drew J, Quiring J, Gopalan R, Glaser DA	Topical Glycopyrronium Tosylate for the Treatment of Primary Axillary Hyperhidrosis: Patient-Reported Outcomes from the ATMOS-1 and ATMOS-2 Phase III Randomized Controlled Trials	—	—	Am J Clin Dermatol. 2019;20(1):135-45.	—	—
5.4-17	Finlay AY, Khan GK	Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use	—	—	Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6.	—	—

5.4-18	Lewis-Jones MS, Finlay AY	The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use	—	—	Br J Dermatol. 1995;132(6):94 2-9.	—	—
5.4-19	Dermira, Inc.	QBREXZA (glycopyrronium) cloth, 2.4%, for topical use 添 付文書. 第1版.	—	—	2018	—	—
5.4-20	厚生労働省医 薬・生活衛生局 医薬品審査管理 課	「医薬品開発と適正な 情報提供のための薬物 相互作用ガイドライン」 について	—	—	薬生薬審発 0723第4号, 平 成30年7月23 日	—	—
5.4-21	Dumitras S, Sechaud R, Drollmann A, Pal P, Vaidyanathan S, Camenisch G, et al	Effect of cimetidine, a model drug for inhibition of the organic cation transport (OCT2/MATE1) in the kidney, on the pharmacokinetics of glycopyrronium	—	—	Int J Clin Pharmacol Ther 2013;51(10):77 1-779.	—	—
5.4-22	ノバルティス ファーマ株式会 社	シーブリ吸入用カプセ ル50 µg 医薬品インタ ビューフォーム 第9版	—	—	2020年1月	—	—
5.4-23	科研製薬株式会 社	ベネシッド錠250 mg医 薬品インタビューフォー ム第5版	—	—	2011年7月	—	—
5.4-24	Nelson LM, DiBenedetti D, Pariser DM, Glaser DA, Hebert AA, Hofland H, et al	Development and validation of the Axillary Sweating Daily Diary: a patient-reported outcome measure to assess axillary sweating severity	—	—	J Patient Rep Outcomes. 2019;3(1):59.	—	—
5.4-25	Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen MF, Kind P, Parkin D, et al	Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ- 5D-5L)	—	—	Qual Life Res. 2011;20(10):17 27-36.	—	—
5.4-26	Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, Devlin N, et al	Development of the EQ- 5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D	—	—	Qual Life Res. 2010;19(6):875 -86.	—	—
5.4-28	Dermira, Inc	Type B Meeting Briefing Package End of Phase 2	—	—	2015	—	—
5.4-29	Proakis AG, Harris GB.	Comparative Penetration of Glycopyrrolate and Atropine across the Blood- Brain and Placental Barriers in Anesthetized Dogs	—	—	Anesthesiology . 1978 May; 48(5): 339-44.	—	—