

審議結果報告書

令和 5 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アポハイドローション20%
[一 般 名] オキシブチニン塩酸塩
[申 請 者 名] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 令和4年4月21日

[審 議 結 果]

令和5年3月3日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は4年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和5年2月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] アポハイドローション 20%
[一 般 名] オキシブチニン塩酸塩
[申 請 者] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 令和4年4月21日
[剤形・含量] 1g中にオキシブチニン塩酸塩を200mg含有するローション剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品(4)新効能医薬品(5)新剤形医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

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

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

[効能又は効果]

原発性手掌多汗症

[用法及び用量]

1日1回、就寝前に適量を両手掌全体に塗布する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 4 年 12 月 23 日

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

申請品目

- [販 売 名] アポハイドローション 20%
- [一 般 名] オキシブチニン塩酸塩
- [申 請 者] 久光製薬株式会社
- [申請年月日] 令和 4 年 4 月 21 日
- [剤形・含量] 1 g 中にオキシブチニン塩酸塩を 200 mg 含有するローション剤
- [申請時の効能・効果] 原発性手掌多汗症
- [申請時の用法・用量] 両手用として、1 日 1 回就寝前に 5 プッシュ (500 μ L、オキシブチニン塩酸塩として 96 mg を含有) を手掌に噴射し、患部全体に塗布する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	13
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	27
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	27

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

原発性局所多汗症は、日常生活に支障を来す程の大量の発汗が生じる疾患であり、手掌に生じる場合を原発性手掌多汗症という（原発性局所多汗症診療ガイドライン、日皮会誌 2015; 125: 1379-400）。アポハイドローション 20%（本剤）の有効成分であるオキシブチニン塩酸塩（本薬）は、ムスカリン性アセチルコリン受容体に親和性を示し、抗コリン作用を有する。コリン作動性神経により調節されているエクリン汗腺のシナプス後膜に分布するムスカリン性アセチルコリン受容体が刺激されることにより発汗が惹起されることから、本薬は多汗症による発汗を抑制することが期待され、本剤の開発に至った。

今般、申請者は、原発性手掌多汗症患者を対象とした国内臨床試験において、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

本剤は 2022 年 10 月現在、海外において承認されている国又は地域はない。なお、本邦において、本薬を有効成分として含有する製剤として、経口剤であるボラキス錠 1 他¹⁾ が神経因性膀胱又は不安定膀胱（無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱状態）における頻尿、尿意切迫感、尿失禁に係る効能・効果で、貼付剤であるネオキシテープ 73.5 mg が過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁に係る効能・効果でそれぞれ承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のオキシブチニン塩酸塩は、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 [REDACTED]）を用い、既承認医薬品の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 g 中に原薬 200 mg を含有するローション剤である。製剤には、無水エタノール、[REDACTED]、アジピン酸ジイソプロピル及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は受入れ試験、保管、調製、充てん、包装・表示及び保管・試験からなる工程により製造される。なお、[REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の CQA が特定され、CQA に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの検討が行われ、製剤の管理戦略が構築されている（表 1）。

表 1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
pH	製造工程、規格及び試験方法
類縁物質	製造工程、規格及び試験方法
定量法	製造工程、規格及び試験方法
[REDACTED]	製造工程、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び UV/VIS）、pH、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、定量法（HPLC）及び [REDACTED]（HPLC）が設定されている。

¹⁾ 本薬を 1 mg、2 mg、3 mg 含有する製剤として、「ボラキス錠 1」、「ボラキス錠 2」、「ボラキス錠 3」がある。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25±2℃	60±5%RH	ポンプ ^{a)} +プラスチックボトル ^{b)}	18 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40±2℃	75±5%RH		6 カ月

a) ポンプは、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、ポリエチレン及びポリプロピレンから構成される。

b) プラスチックボトルは、XXXXXXXXXXポリエチレン、XXXXXXXXXXポリプロピレンである。

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポンプ及びプラスチックボトルからなる容器で室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 新添加剤について

製剤には、外用剤として使用前例を超える濃度のXXXXXXXXXXが含有されているため、新添加剤とされた。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

XXXXXXXXXXは局外規適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料から、XXXXXXXXXXの今回の使用量において、ヒトへの安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新剤形に係るものであり、効力を裏付ける試験として、本薬及びその活性代謝物（DEO）のムスカリン性アセチルコリン受容体に対する親和性並びに動物及びヒト組織を用いた抗コリン作用を検討した公表論文が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 ムスカリン性アセチルコリン受容体に対する親和性（CTD 4.3.1〈参考資料〉）

本薬及び DEO は、チャイニーズハムスター卵巢由来の CHO-K1 細胞に発現させたヒトムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプ 1（M₁ 受容体）、2（M₂ 受容体）、3（M₃ 受容体）、4（M₄ 受容体）及び 5（M₅ 受容体）に対する [³H] NMS の結合を競合的に阻害し、その阻害定数はそれぞれ表 3 のとおりであった（J Urol 2006; 175: 365-9）。

表3 ヒトムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプに対する本薬及びDEOの親和性

	阻害定数 (nmol/L)				
	M ₁ 受容体	M ₂ 受容体	M ₃ 受容体	M ₄ 受容体	M ₅ 受容体
本薬	8.7 ± 0.9	15.9 ± 2.3	6.9 ± 0.2	3.1 ± 0.7	30.6 ± 4.5
DEO	4.5 ± 1.2	11.5 ± 1.0	2.4 ± 0.4	1.5 ± 0.1	9.9 ± 1.7

平均値±標準誤差

3.1.1.2 抗コリン作用 (CTD 4.3.2～3、4.3.5～6 (参考資料))

ウサギ輸精管 (M₁ 受容体)、モルモット心房組織 (M₂ 受容体) 及びモルモット膀胱排尿筋 (M₃ 受容体) のいずれに対しても本薬は抗コリン作用を示し、M₂ 受容体よりも M₁ 受容体及び M₃ 受容体に対して高い親和性を示した (J Pharmacol Exp Ther 1991; 256: 562-7)。

また、ラット膀胱平滑筋 (J Pharmacol Sci 2004; 94: 122-8)、モルモット膀胱 (Arzneimittelforschung 1998; 48: 1012-8) 及びヒト膀胱排尿筋 (J Urol 1997; 157: 1093-7) のいずれに対しても本薬及び DEO は同程度の抗コリン作用を示した。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の原発性手掌多汗症に対する薬理作用について

申請者は、本薬の原発性手掌多汗症に対する薬理作用について、以下のように説明している。

原発性手掌多汗症の原因であるエクリン汗腺からの発汗は、汗腺周囲のコリン作動性神経終末から放出されたアセチルコリンがエクリン汗腺の M₃ 受容体に結合することにより惹起される。

本薬は、M₃ 受容体に対する高い親和性を示し、動物及びヒト組織を用いた検討において抗コリン作用を示すことが報告されていることから、原発性手掌多汗症に対する抑汗作用が期待できる。

機構は、本申請にあたり新たな非臨床薬理試験成績は提出されていないものの、提出された公表論文より、原発性手掌多汗症に対する本薬の効果は期待できると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラットに本剤を経皮投与したときの薬物動態が検討された。血漿中の本薬未変化体濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限値は 0.5 ng/mL であった。試験に用いられた製剤の基剤は、申請製剤と同様のエタノール含有水性ローション剤である。

なお、その他の「非臨床薬物動態試験に関する資料」は、本薬テープ剤の初回承認時に評価済みであるとされ (「ネオキシテープ 73.5 mg」審査報告書 (平成 25 年 2 月 26 日))、新たな試験成績は提出されていない。

4.1 損傷皮膚ラットを用いた単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1 及び 4.2.2.2-2)

雄性ラットの背部の正常皮膚又は損傷皮膚に対し、本薬 20% 製剤を単回経皮投与 (塗布時間 24 時間) したときの本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、損傷皮膚においては正常皮膚に比べ吸収が増大することが示唆された。

表4 雄性ラットの本薬経皮投与時の薬物動態パラメータ

本薬投与量		例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
6.51 mg/kg	正常皮膚	5	4.98±5.27	15.6±8.8	229±171	21.4±11.4
	損傷皮膚	5	10.6±9.3	13.8±11.6	506±99	39.8±19.6

平均値±標準偏差

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬が抗コリン作用を有すること（3.1.1.2 参照）及びラットを用いた単回投与試験の結果（4.1 参照）を踏まえ、創傷や湿疹・皮膚炎等がある部位への使用は避けるよう、添付文書において注意喚起すると説明した。

機構は、申請者の判断は妥当であり、本薬の非臨床薬物動態について、特段問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、局所刺激性試験の成績が提出された。なお、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は、本薬経口剤の不安定膀胱（無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱状態）における頻尿、尿意切迫感、尿失禁神経因性膀胱を適応とした製造販売承認申請時及び本薬テープ剤の審査時に評価済みであること（「ネオキシテープ 73.5 mg」審査報告書〈平成 25 年 2 月 26 日〉）から、新たな資料は提出されていない。特記しない限り、溶媒として■%エタノール、■%■■■■■■■■■■及び■%アジピン酸ジイソプロピルを含む水溶液が用いられた。

5.1 局所刺激性試験

本薬のウサギを用いた 14 日間皮膚累積刺激性試験、ミニブタを用いた最大 39 週間の皮膚累積刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感作性試験及びウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。本薬の累積皮膚刺激性は軽度であり、皮膚感作性は認められなかった一方で、本薬は眼刺激性を有すると判断されている（表 5）。

表5 局所刺激性試験

試験系	適用局所及び試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌性 ウサギ (JW)	本薬 5、10、20%外用液剤又は溶媒を正常皮膚又は損傷皮膚に 14 日間連続で 24 時間開放塗布し ^{a)} 、Draize の評価基準に従って皮膚反応を評価した。また、投与部位皮膚の病理組織学的検査を実施した。	本薬濃度の増加に伴い皮膚反応が増強する傾向が認められた。反復投与 3～7 日まで投与回数の増加に伴い皮膚反応が増強する傾向が認められたものの、それ以降の増強は認められなかった。本薬投与群の病理組織学的検査において、軽微～軽度の真皮炎症性細胞浸潤、表皮肥厚及び過角化等が認められた。20%外用液剤を塗布した損傷皮膚では正常皮膚に比べて僅かに強い皮膚反応が認められたが、それ以外の濃度では損傷の有無による所見の差異は認められなかった。	4.2.3.6-1
雄性 ミニブタ (Göttingen)	本薬 5、10、20%外用液剤又は溶媒を正常皮膚又は損傷皮膚に 13 週間連続で 24 時間開放塗布し ^{b)} 、Draize の評価基準に従って皮膚反応を評価した。また、投与部位皮膚の病理組織学的検査を実施した。	本薬投与群において軽度の皮膚反応が認められたが、反復投与による皮膚反応の増強は認められなかった。病理組織学的検査において本薬投与に関連する所見は認められなかった。	4.2.3.6-2
雄性 ミニブタ (Göttingen)	本薬 20%外用液剤又は溶媒を正常皮膚又は損傷皮膚に 39 週間連続で 24 時間開放塗布し ^{b)} 、Draize の評価基準に従って皮膚反応を評価した。また、投与部位皮膚の病理組織学的検査を実施した。加えて、最終投与後 4 週間までの回復性の評価を実施した。	本薬投与群で軽度の皮膚反応が認められたが、反復投与による皮膚反応の増強は認められなかった。病理組織学的検査において、本薬投与群の 1 例で表皮の軽微～軽度の局所的な細胞間浮腫、表皮の軽微な炎症性細胞浸潤、真皮の血管周囲の軽度の単球細胞の浸潤、真皮の軽度の炎症性細胞の浸潤、真皮の軽微～軽度のマクロファージの浸潤が認められたが、本薬投与群のその他の個体において、本薬投与に関連する所見は認められなかった。	4.2.3.6-3
雌性 モルモット (Hartley)	本薬 5、10、20%外用液剤又は溶媒を用いて Buehler 法により皮膚感作性を評価した。	本薬感作群で惹起時に本薬投与に関連する皮膚反応は観察されなかった。	4.2.3.6-4
雄性 ウサギ (JW)	本薬 5、10、20%外用液剤又は溶媒を右眼に単回投与し、投与後 1 時間～14 日において Draize の評価基準及び Kay & Calandra の眼粘膜刺激分級法に従って眼刺激性を評価した。洗眼群では投与後 30 秒後に精製水により投与眼を洗浄した。	本薬 5、10、20%外用液剤又は溶媒投与群の非洗眼群及び洗眼群で投与後 1 時間をピークに眼刺激反応が認められ、薬物濃度の増加に伴い眼刺激反応の持続時間の延長が認められた。また、洗眼により眼刺激の程度が軽減する傾向が認められた。	4.2.3.6-5

a) 投与量 8 μ L、投与面積 4 cm^2 b) 投与量 8 μ L、投与面積 4 cm^2 又は投与量 16 μ L、投与面積 4 cm^2

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 投与局所のがん原性評価について

申請者は、本剤の製剤中薬物濃度（20%）は既承認の本薬テープ剤における製剤中薬物濃度（ $\blacksquare$ %）と比較して高いものの、以下の理由から、ヒトにおいて長期間経皮投与を行った際の投与局所におけるがん原性のリスクは低いと考える旨を説明した。

- 本剤臨床用量の倍量（16 μ L/4 cm^2 ）の投与条件まで検討された本薬のミニブタを用いた 39 週間皮膚累積刺激性試験及び既承認の本薬テープ剤をヒトに投与したときの平均薬物放出率を上回る条件下で評価した既承認の本薬テープ剤のイヌを用いた 39 週間反復経皮投与毒性試験において、いずれも投与部位皮膚における発がん性を示唆する結果は得られていないこと。
- 本薬の既承認経口剤の公表情報によると、本薬に遺伝毒性の報告はなく、ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性試験ではがん原性を示唆する変化は認められていないこと。
- 本剤のヒトにおける単位面積当たりの本薬経皮吸収量は $\blacksquare$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、既承認の本薬テープ剤における経皮吸収量（125 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）の $\blacksquare$ 倍であると推定され、既承認の本薬テープ剤が 2013 年に本邦で承認されてから皮膚発がんに関連する有害事象は認められていないこと。また、本薬を有効成分とする海外既承認の経皮吸収製剤 Oxytol においても皮膚における発がん性を示唆する報告はないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 授乳婦に対する投与規定について

申請者は、以下の理由から本剤投与時に乳汁移行を介した出生児への安全性上の懸念は低いことから、授乳婦に対して、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べき旨を注意喚起することは妥当であるとする旨を説明した。

- 本薬の経口投与によるラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（以下、「PPND 試験」）において、50 mg/kg/日群で F₁ 出生児の体重増加抑制、耳介展開・開眼及び驚愕反応の遅延が認められている。本薬と同様の薬理作用を有する類薬の経口投与による PPND 試験の母動物及び F₁ 出生児において同様の所見が認められていることを踏まえると、当該所見は本薬の薬理作用に起因した所見であるとする。当該試験での無毒性量（20 mg/kg/日）における本薬及び本薬と同等の薬理作用を有する活性代謝物 DEO の推定総曝露量（AUC_{0-t}：27.5 ng・h/mL）は本剤の臨床用量における本薬及びその代謝物 DEO の推定総曝露量（AUC_{0-24h}：1,142 ng・h/mL）を下回るものの、当該変化はムスカリン性アセチルコリン受容体遮断作用を有する本薬とその代謝物の薬理作用に伴う母動物の一般毒性学的影響（摂餌量・摂水量の低値、体重増加抑制）に起因した変化であり、また当該所見の程度は軽微であることを踏まえると、当該所見はヒトにおける安全性上の懸念を示すものではないとする。
- 既承認の本薬テープ剤を用いたラット PPND 試験において、検討された最高用量である 63 mg/kg/日群まで特段の毒性所見は認められていない。本薬を 63 mg/kg/日の用量で経皮投与したラット胚・胎児発生に関する試験で得られた母動物の本薬曝露量（C_{max}：136 ng/mL、AUC_{0-24h}：2,440 ng・h/mL）は、本剤の臨床用量における曝露量（定常状態での平均本薬濃度：23.9 ng/mL、推定 AUC_{0-24h}：574 ng・h/mL）を上回る。また、本薬及び活性代謝物 DEO の推定総曝露量（AUC_{0-24h}：2,521 ng・h/mL）は本剤の臨床用量における本薬及び DEO の推定総曝露量（AUC_{0-24h}：1,148 ng・h/mL）を上回る。
- 既承認の本薬テープ剤を用いた予備的なラット PPND 試験において、63 mg/kg/日以上群で F₁ 出生児の生後 4 日生存率の低値傾向や体重の低値傾向等が認められているが、これらは投与手技による母体へのストレスに関連した毒性学的に意義の低い変化であるとする。当該試験の最終観察日において出生児に認められた所見は最高用量である 252 mg/kg/日群で認められた体重増加抑制のみである。

機構は、以下のように考える。

本薬の経口投与によるラット PPND 試験において F₁ 出生児への影響が認められており、当該試験における無毒性量は本剤の臨床用量における曝露量を下回るものの、当該試験において認められた所見は最高用量群における本薬の薬理作用に起因した軽微な所見のみであった。また、本剤の臨床用量における曝露量を上回る用量まで検討された既承認の本薬テープ剤を用いたラット PPND 試験において、F₁ 出生児に特段の毒性所見は認められなかった。したがって、本薬は非臨床試験において乳汁移行が認められているものの、本剤の臨床用量における曝露量等からは哺乳中の女性に投与した際の児における影響が不明であることから、授乳婦に対して、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べき旨を注意喚起するとの申請者の説明は受入れ可能である。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験においては、無水エタノールを基剤に含む製剤が使用された。当該製剤のうち 20%製剤が申請製剤と同一である。

臨床試験における本薬未変化体及び DEO の血漿中濃度は、LC/MS/MS 法を用いて測定され、定量下限値はいずれも 0.1 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 HP-5070-JP-01 <20 年 月～ 月>)

①Part 1

日本人健康成人男女 (目標症例数 18 例 : 各群 6 例) を対象に、本薬を単回経皮投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、本薬テープ剤対照非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10%製剤 500 μ L を 8 時間両手掌若しくは 24 時間両腋窩に塗布すること、又は本薬テープ剤 (本薬 73.5 mg 含有) を 24 時間下腹部に貼付することとされた。各期の休薬期間は 6 日間とされた。

治験薬が投与された 18 例全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体及び DEO の血漿中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。分子量で補正した薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-inf}) の DEO/本薬未変化体比 (代謝物比) は、手掌部で 0.18 及び 0.29、腋窩部で 0.93 及び 1.05、下腹部で 1.05 及び 1.03 であった。手掌部投与時の代謝物比が他の塗布部位よりも低値である点については、薬物濃度測定用採血を前腕部皮静脈で実施したことにより、本薬未変化体が全身循環血で希釈される前の局所的な血中濃度として測定されたことに加え、本薬未変化体が DEO の主要な生成過程である肝代謝を受ける前に DEO 濃度が測定されたことが可能性として考えられた。

表 6 日本人健康成人に本薬 10%製剤又は本薬テープ剤 (本薬 73.5 mg 含有) を単回経皮投与したときの
本薬未変化体及び DEO の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	製剤・投与量	投与部位	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本薬 未変化体	本薬 10%製剤 500 μ L	手掌部	16	10.3 $\pm$ 9.0	25.8 $\pm$ 13.4	303 $\pm$ 180 ^{a)}	17.1 $\pm$ 8.4 ^{a)}
		腋窩部	16	7.1 $\pm$ 3.3	21.3 $\pm$ 8.7	220 $\pm$ 92	15.1 $\pm$ 2.2
	本薬テープ剤 (本薬 73.5 mg 含有)	下腹部	14	4.7 $\pm$ 2.0	18.7 $\pm$ 6.3	128 $\pm$ 50	17.4 $\pm$ 4.7
DEO	本薬 10%製剤 500 μ L	手掌部	17	1.3 $\pm$ 0.7	30.1 $\pm$ 7.8	74 $\pm$ 42 ^{b)}	27.8 $\pm$ 7.5 ^{b)}
		腋窩部	18	5.7 $\pm$ 3.5	18.4 $\pm$ 5.8	204 $\pm$ 116	17.3 $\pm$ 5.1
	本薬テープ剤 (本薬 73.5 mg 含有)	下腹部	18	4.5 $\pm$ 2.4	20.3 $\pm$ 5.1	124 $\pm$ 64	15.9 $\pm$ 3.9

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 11 例、b) 14 例

安全性について、有害事象は、本薬 10%製剤腋窩部投与時で 1/18 例 (白血球数増加及び好中球百分率増加)、本薬テープ剤下腹部投与時で 3/18 例 (適用部位紅斑、適用部位そう痒感及び鼻咽頭炎各 1 例) に認められ、本薬 10%製剤手掌部投与時には認められなかった。本薬テープ剤下腹部投与時の鼻咽頭炎を除く全ての事象が副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

②Part 2

日本人健康成人男性（目標症例数 18 例：各群 6 例）を対象に、本薬の塗布時間を変えて単回経皮投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20%製剤 500 μ L を 2、8 又は 24 時間、両手掌に塗布することとされた。各期の休薬期間は 6 日間とされた。

治験薬が投与された 18 例全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体及び DEO の血漿中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、本薬未変化体の曝露量 ($C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$) は 24 時間塗布時で 2 時間又は 8 時間塗布時より高値であり、DEO の曝露量 ($C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$) は塗布時間が長くなるに伴い高くなった。

表 7 日本人健康成人に本薬 20%製剤を単回経皮投与したときの
本薬未変化体及び DEO の血漿中薬物動態パラメータ

製剤・投与量	測定対象	塗布時間	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本薬 20%製剤 500 μ L	本薬 未変化体	2 時間	9	14.9 $\pm$ 17.8	24.0 $\pm$ 13.6	480 $\pm$ 464 ^{a)}	17.6 $\pm$ 5.7 ^{a)}
		8 時間	16	15.5 $\pm$ 12.7	23.8 $\pm$ 11.1	468 $\pm$ 224 ^{b)}	17.2 $\pm$ 5.3 ^{b)}
		24 時間	15	22.1 $\pm$ 19.8	30.4 $\pm$ 6.1	695 $\pm$ 411 ^{c)}	28.8 $\pm$ 30.3 ^{c)}
	DEO	2 時間	13	1.3 $\pm$ 1.1	29.2 $\pm$ 6.6	76 $\pm$ 62	29.6 $\pm$ 16.3
		8 時間	17	2.4 $\pm$ 1.9	30.5 $\pm$ 8.9	136 $\pm$ 81 ^{d)}	29.4 $\pm$ 11.2 ^{d)}
		24 時間	16	3.2 $\pm$ 2.0	35.5 $\pm$ 6.0	195 $\pm$ 112 ^{b)}	29.7 $\pm$ 5.4 ^{b)}

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 6 例、b) 10 例、c) 8 例、d) 15 例

安全性について、有害事象は、本薬 20%製剤 2 時間投与時に 1/18 例（鼻咽頭炎）に認められ、8 時間投与時及び 24 時間投与時には認められなかった。副作用は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 第 I 相反復投与試験（CTD 5.3.3.1-2：試験番号 HP-5070-JP-02 <20 年 月～ 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 18 例）を対象に、本薬を反復経皮投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、単群試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20%製剤 500 μ L を 1 日 1 回 8 時間、両手掌に 14 日間反復塗布することとされた。

治験薬が投与された 18 例全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体及び DEO の血漿中薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、投与 10 日目時点と 14 日目時点の本薬未変化体及び DEO の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h}) は同程度であった。

表 8 日本人健康成人に本薬 20%製剤を反復経皮投与したときの
本薬未変化体及び DEO の血漿中薬物動態パラメータ

製剤・投与量	測定対象	評価日	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
本薬 20%製剤 500 μ L	本薬 未変化体	1 日目	18	8.1 $\pm$ 8.6	20.2 $\pm$ 4.0	65 $\pm$ 64	—
		10 日目	18	18.6 $\pm$ 9.4	8.1 $\pm$ 4.9	230 $\pm$ 85	—
		14 日目	18	17.5 $\pm$ 9.0	8.5 $\pm$ 4.1	241 $\pm$ 115	27.2 $\pm$ 18.0 ^{a)}
	DEO	1 日目	18	0.9 $\pm$ 0.5	23.2 $\pm$ 3.3	8 $\pm$ 5	—
		10 日目	18	3.0 $\pm$ 1.6	7.6 $\pm$ 9.5	55 $\pm$ 27	—
		14 日目	18	3.3 $\pm$ 1.8	11.2 $\pm$ 10.3	62 $\pm$ 33	27.4 $\pm$ 4.5

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 17 例

安全性について、有害事象は、77.8%（14/18 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、そ

う痒症 72.2% (13 例)、紅斑 55.6% (10 例) 及び ALT 増加 11.1% (2 例) であった (重複あり)。副作用は 11.1% (2/18 例: ALT 増加 2 例、AST 増加 1 例 (重複あり)) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: 試験番号 HP-5070-JP-03 <20 年 月~20 年 月>)

原発性手掌多汗症患者を対象に、本薬を反復経皮投与したときの本薬未変化体及び DEO の薬物動態が検討された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 5% 製剤又は 20% 製剤 500 μ L を 1 日 1 回就寝前に、両手掌に 8 週間反復塗布することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照)。

薬物動態について、投与 8 週後までの血漿中濃度 (各時点で検出された例数/検討された例数) は表 9 のとおりであり、本薬未変化体及び DEO は投与 2 週時点で定常状態に達していると考えられた。

表 9 日本人原発性手掌多汗症患者に本薬を反復経皮投与したときの
血漿中本薬未変化体及び DEO 濃度 (ng/mL)

測定対象	本薬濃度		投与 2 週後	投与 4 週後	投与 6 週後	投与 8 週後
本薬 未変化体	5%	検出された被験者の割合 (検出例数/測定例数)	93.3% (56/60)	94.8% (55/58)	81.0% (47/58)	80.7% (46/57)
		中央値 [最小値, 最大値] ^{a)}	7.16 [0.182, 47.9]	6.59 [0.130, 115]	5.62 [0.361, 43.3]	5.21 [0.109, 54.3]
	20%	検出された被験者の割合 (検出例数/測定例数)	91.7% (55/60)	91.7% (55/60)	89.8% (53/59)	93.0% (53/57)
		中央値 [最小値, 最大値] ^{a)}	14.4 [0.464, 128]	18.3 [0.255, 88.5]	16.0 [0.246, 73.3]	15.0 [0.126, 67.6]
DEO	5%	検出された被験者の割合 (検出例数/測定例数)	90.0% (54/60)	93.1% (54/58)	81.0% (47/58)	77.2% (44/57)
		中央値 [最小値, 最大値] ^{a)}	1.94 [0.348, 11.6]	2.21 [0.108, 15.3]	1.84 [0.191, 6.83]	1.53 [0.228, 13.9]
	20%	検出された被験者の割合 (検出例数/測定例数)	91.7% (55/60)	90.0% (54/60)	86.4% (51/59)	89.5% (51/57)
		中央値 [最小値, 最大値] ^{a)}	5.60 [0.206, 35.7]	5.33 [0.762, 31.0]	4.77 [0.565, 24.1]	5.30 [0.318, 27.5]

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

6.2.4 長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1: 試験番号 HP-5070-JP-05 <2020 年 11 月~2022 年 2 月>)

原発性手掌多汗症患者を対象に、本薬を反復経皮投与したときの本薬未変化体及び DEO の薬物動態が検討された。

用法・用量は、本薬 20% 製剤 500 μ L を 1 日 1 回就寝前に、両手掌に 52 週間反復塗布することとされた (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.3 参照)。

薬物動態について、投与 52 週後までの血漿中濃度 (各時点で検出された例数/検討された例数) は表 10 のとおりであった。

表 10 日本人原発性手掌多汗症患者に本薬を反復経皮投与したときの
血漿中本薬未変化体及び DEO 濃度 (ng/mL)

本薬濃度	測定対象		投与 4 週後	投与 8 週後	投与 12 週後	投与 24 週後	投与 52 週後
20%	本薬 未変化体	検出された被験者の割合 (検出例数/測定例数)	95.8% (114/119)	94.2% (113/120)	96.6% (115/119)	94.0% (109/116)	96.5% (109/113)
		中央値 [最小値, 最大値] ^{a)}	22.6 [0.105, 134]	18.3 [0.105, 155]	15.2 [0.134, 128]	16.3 [0.136, 82.9]	15.5 [0.115, 113]
	DEO	検出された被験者の割合 (検出例数/測定例数)	92.4% (110/119)	93.3% (112/120)	94.1% (112/119)	90.5% (105/116)	93.8% (106/113)
		中央値 [最小値, 最大値] ^{a)}	6.35 [0.185, 58.9]	5.17 [0.129, 20.5]	4.69 [0.111, 19.2]	4.59 [0.111, 70.0]	4.20 [0.110, 16.0]

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

6.2.5 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

健康成人被験者を対象とした HP-5070-JP-01 試験及び HP-5070-JP-02 試験、並びに原発性手掌多汗症

患者を対象とした HP-5070-JP-03 試験で得られた DEO データ²⁾ (165 例、2,030 測定時点) を用いて母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア: NONMEM Version ■■■)。

原発性手掌多汗症患者における DEO の薬物動態は、ラグ時間を有する 1 次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデルにより記述された。共変量³⁾ として、F に対して投与時間及び性が選択された。

母集団薬物動態解析モデルにより推定された原発性手掌多汗症患者における本薬 20%製剤塗布時の DEO の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC の全時点の平均値) は、それぞれ 6.98 ng/mL 及び 163 ng·h/mL であり、HP-5070-JP-01 試験から得られた健康成人の定常状態における平均値 (C_{max} : 6.43 ng/mL、AUC: 149 ng·h/mL) とほぼ同程度であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の経皮投与時の薬物動態について

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

健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験において、本薬初回投与後 24 時間時点に対する各測定時点の血漿中本薬未変化体及び DEO 濃度の比は表 11 のとおりであり、血漿中本薬未変化体濃度比は投与 72 時間、血漿中 DEO 濃度比は投与 168 時間までに定常状態に達すると考えられた。

表 11 日本人健康成人に本薬 20%製剤を反復経皮投与したときの
初回投与後 24 時間時点に対する本薬未変化体及び DEO の血漿中濃度比

測定対象		48 時間	72 時間	96 時間	120 時間	144 時間	168 時間	240 時間	336 時間
本薬 未変化体	例数	18	18	18	18	18	18	18	18
	血漿中濃度比	1.74±1.53	2.06±1.68	1.74±1.07	2.06±1.18	2.32±1.69	1.95±1.48	2.15±1.65	2.76±3.13
DEO	例数	18	18	18	18	18	18	18	18
	血漿中濃度比	1.71±0.33	2.28±0.70	2.69±1.57	2.97±1.44	3.13±1.64	3.39±1.47	3.06±1.17	3.83±3.39

平均値±標準偏差

第 II 相試験において、本薬 5%製剤又は 20%製剤を 1 日 1 回 8 週間反復経皮投与した際の血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬未変化体濃度及び血漿中 DEO 濃度は表 9 のとおりであり、5%群と比較して 20%群では血漿中本薬未変化体濃度及び血漿中 DEO 濃度はいずれも高かった。5%群及び 20%群ともに反復投与による増加傾向は認められなかったことから、蓄積性はないと考える。

長期投与試験において、本薬 20%製剤を 1 日 1 回 52 週間反復経皮投与した際の血漿中に本薬が検出された患者における血漿中本薬未変化体濃度及び血漿中 DEO 濃度は表 10 のとおりであり、第 II 相試験同様、反復投与による増加傾向は認められなかった。

以上より、第 II 相試験及び長期投与試験を通して、本薬経皮投与時は試験間や被験者間の変動が大きいものの、原発性手掌多汗症患者に本剤の臨床用量である 20%を 1 日 1 回両手掌に投与したときに本薬の蓄積性は認められず、全身曝露は限定的であると考ええる。ただし、本剤の使用にあたり抗コリン作用に関連する有害事象の発現が想定されることから、抗コリン作用に関連する症状・兆候の有無について、製造販売後調査等で引き続き情報収集する予定である (7.R.7 参照)。

²⁾ 本薬未変化体については、HP-5070-JP-01 試験及び HP-5070-JP-02 試験の解析結果より全身循環移行前の局所的な血中濃度として測定された可能性が考えられたため、解析対象データから除外された (6.2.1①参照)。

³⁾ 共変量として、 K_a 及び F に対し、同意取得時年齢、性及び投与時間が、CL/F に対し、同意取得時年齢、体重、性、腎機能検査値 (CCR 及び BUN)、肝機能検査値 (AST、ALT、ALP、 γ -GTP 及び BIL)、ベースライン時点の発汗量及びベースライン時点の HDSS が、V/F に対し、同意取得時年齢、体重、性、ベースライン時点の発汗量及びベースライン時点の HDSS がそれぞれ検討された。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 本薬の薬物動態に対する年齢の影響について

申請者は、本薬を経皮投与した場合の年齢別の薬物動態について、以下のように説明している。

第Ⅱ相試験において、全時点における年齢別（30歳未満、30歳以上40歳未満、40歳以上）の血漿中本薬未変化体濃度（平均値）は、それぞれ18.2、16.6及び24.3 ng/mL（採血時点数：119、46及び71）、全時点における年齢別の血漿中DEO濃度（平均値）は、それぞれ4.73、4.95及び8.32 ng/mL（採血時点数：119、46及び71）であった。

長期投与試験において、全時点における年齢別（18歳未満、18歳以上30歳未満、30歳以上40歳未満、40歳以上）の血漿中本薬未変化体濃度（平均値）は、それぞれ26.7、24.3、22.7及び23.0 ng/mL（採血時点数：89、234、89及び289）、全時点における年齢別の血漿中DEO濃度（平均値）は、それぞれ6.75、5.07、5.01、5.90 ng/mL（採血時点数：89、234、89及び289）であった。

第Ⅱ相試験において40歳以上の区分で他の年齢区分よりも血漿中本薬未変化体濃度及びDEO濃度がやや高い傾向を示したものの、長期投与試験においてはいずれの年齢区分でも大きな違いがなかったことから、本薬投与時の原発性手掌多汗症患者の薬物動態に対する年齢の影響は大きくないと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.3 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬の代謝には主にCYP3A4が関与し、一部CYP3A5も関与する。CYP3A4を介した薬物動態学的相互作用については、「ネオキシテープ73.5 mg」審査時に評価済みである。

他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、健康人男女各5例にイトラコナゾール200 mgを1日1回4日間反復投与し、4日目に5 mg オキシブチニン錠を投与したとき、投与後24時間までの血清中オキシブチニンの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ約2倍上昇したと報告されている（Eur J Clin Pharmacol 1997; 52: 403-6）ことから、本薬を、CYP3A4阻害作用を有する薬剤と併用する場合には注意する必要があると考える。

長期投与試験において、CYP3A4阻害作用を有する薬剤との併用の有無別の血漿中本薬未変化体濃度（平均値）は、併用なし、併用ありでそれぞれ24.3及び19.8 ng/mL（採血時点数：641及び60）、血漿中DEO濃度（平均値）は、併用なし、併用ありでそれぞれ5.65及び5.30 ng/mL（採血時点数：641及び60）であり、併用ありと比較して併用なしの評価時点数が少なかったものの、CYP3A4阻害作用を有する薬剤の併用による本薬未変化体及びDEOの薬物動態への大きな影響は認められていない。また、安全性について、有害事象、副作用、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合（例数）は、併用なし、併用ありでそれぞれ77.4%（89/115例）及び100%（10/10例）、33.9%（39/115例）及び60.0%（6/10例）、1.7%（2/115例）及び0%（0/10例）、並びに1.7%（2/115例）及び0%（0/10例）であり、併用ありで例数が限られていたもののCYP3A4阻害作用を有する薬剤の併用による安全性への明らかな影響は認められていない。

なお、既承認製剤である本薬を含有するテープ剤「ネオキシテープ73.5 mg」において、CYP3A4阻害作用を有する薬剤との併用が注意喚起されていることから、本剤も同様に注意喚起を行うことが必要と考える。

機構は、申請者の説明は妥当であり、本剤においても CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用を注意喚起する必要があると考える。

6.R.4 QT/QTc 間隔延長に係る評価について

申請者は、本剤の QT/QTc 間隔延長に係る評価について、以下のように説明している。

本薬 20%製剤は「ネオキシテープ 73.5 mg」と比較して、1 回使用量における本薬の含有量が多く、塗布時に本薬未変化体の C_{max} 及び AUC が高値を示すものの、以下に示した本薬の非臨床試験及び臨床試験成績より、ヒトに本薬 20%製剤を経皮投与したときの QT/QTc 間隔に対する影響に大きな懸念はないと考える。

- 「ネオキシテープ 73.5 mg」審査時に評価済みの非臨床試験における作用発現量での曝露量⁴⁾と、長期投与試験における血漿中本薬未変化体濃度（全時点における平均値：23.9 ng/mL）とでは 2.6 倍の安全性マージンが認められた。
- 第 I 相試験（HP-5070-JP-01 試験及び HP-5070-JP-02 試験）において、本薬投与前後で 12 誘導心電図検査を実施した結果、両試験において全ての被験者で全評価時点の検査結果に異常所見は認められなかった。
- 第 II 相試験（HP-5070-JP-03 試験）では、12 誘導心電図検査は実施しなかったものの、治験期間中に QT/QTc 間隔延長に伴う臨床症状と疑われるような事象（自覚症状・他覚所見）は認められなかった（7.1 参照）。
- 第 III 相試験（HP-5070-JP-04 試験）では、12 誘導心電図の異常変動は認められなかった。
- 長期投与試験（HP-5070-JP-05 試験）では、12 誘導心電図の異常変動が 4.0%（5/125 例：不整脈、左脚ブロック、洞性不整脈、心電図異常及び心電図異常 T 波、各 1 例）に認められ、このうち左脚ブロック及び心電図異常 T 波が副作用とされたが、重症度はいずれも軽度であった。また、QT 間隔（平均値）のベースラインからの平均変化量は 4 週、24 週、52 週及び最終評価時において -0.3～4.1 msec であった。QTcF のベースラインからの平均変化量（ $\Delta QTcF$ ）は 4 週、24 週、52 週及び最終評価時において -1.6～0.0 msec であり、片側 95%信頼区間の上限は -0.1～1.5 msec といずれの評価時点においても 10 msec 以下であった。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、国内臨床試験 3 試験（表 12）が提出された。

⁴⁾ 雄性イヌの背部皮膚に本薬テープ剤 55.96 mg/kg を単回経皮投与したときの血漿中オキシブチニン濃度の C_{max} の平均値 (43.3 ng/mL) を投与量 81.7 mg/kg で補正した値 (63.2 ng/mL) を用いた。

表 12 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群：例数
II	HP-5070-JP-03 (用量設定試験)	原発性手掌多汗症患者 (18 歳以上)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	8 週間	プラセボ群：62 例 本薬 5%群：60 例 本薬 20%群：60 例
III	HP-5070-JP-04 (検証的試験)	原発性手掌多汗症患者 (12 歳以上)	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	4 週間	プラセボ群：140 例 本薬 20%群：144 例
III	HP-5070-JP-05 (長期投与試験)	原発性手掌多汗症患者 (12 歳以上)	非盲検 非対照	52 週間	本薬 20%群：125 例

なお、提出された臨床試験の組入れ基準及び副次評価項目に用いられた HDSS は表 13 のとおりである。

表 13 HDSS

原発性局所多汗症の重症度を、自覚症状により以下の 4 段階で評価 1：発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない 2：発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある 3：発汗はほとんど我慢できず、日常生活に頻繁に支障がある 4：発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある
--

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

7.1 第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 HP-5070-JP-03 <20 年 月～20 年 月>）

成人の原発性手掌多汗症患者（表 14）（目標症例数 180 例：各群 60 例⁵⁾）を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 14 施設で実施された。

表 14 主な選択基準^{a)}

以下の 3 項目を全て満たす患者
① ベースライン 3 の HDSS が 2、3 又は 4
② ベースラインの 3 時点の片手掌の発汗量の平均値が 0.500 mg/cm ² /min 以上
③ ベースラインの 3 時点のそれぞれの片手掌の発汗量がベースラインの 3 時点の片手掌の発汗量の平均値±0.500 mg/cm ² /min 以内

a) ベースラインは 3 時点（ベースライン 1、2 及び 3）で構成され、ベースライン 3 は本登録日（初回投与日）、ベースライン 1（仮登録日）及びベースライン 2 はベースライン 3 の 1～7 日前の異なる来院日とされた。

用法・用量は、プラセボ、本薬 5%製剤又は 20%製剤のいずれかを 1 日 1 回就寝前に、両手掌に 500 µL（ポンプ 5 押し分）を 8 週間塗布することとされた。

無作為に割り付けられた 182 例（プラセボ群 62 例、本薬 5%群 60 例及び 20%群 60 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 8 例（プラセボ群 3 例、本薬 5%群 4 例及び 20%群 1 例）であり、中止理由の内訳は、プラセボ群が「患者又は代諾者より治験中止の申し出があった」3 例、本薬 5%群が「患者又は代諾者より治験中止の申し出があった」3 例、「その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した」1 例、本薬 20%群が「患者又は代諾者より治験中止の申し出があった」1 例であった。

有効性について、主要評価項目である 8 週時の「発汗量の変化量」は表 15 のとおりであり、本薬群とプラセボ群の群間差 [95%信頼区間] は、本薬 5%群では -0.0544 [-0.1516, 0.0427]、本薬 20%群では -0.1408

⁵⁾ 塩化アルミニウム外用剤療法の無作為化比較試験の成績（日皮会誌 2013; 123: 281-9）を参考に、本薬各群とプラセボ群の発汗量の変化量の差を -0.4、各群の標準偏差を 0.75 と仮定し、両側有意水準 5%の下で検定を適用すると、検出力を 80%保持するために必要な症例数は各群 57 例と算出されたため、目標症例数は各群 60 例、計 180 例とされた。

[-0.2376, -0.0440] であった。

表 15 主な有効性の結果 (FAS)

	プラセボ群 (62 例)	本薬 5%群 (60 例)	本薬 20%群 (60 例)
主要評価項目			
8 週時の発汗量の変化量 (mg/cm ² /min) (最小二乗平均値±標準誤差) ^{a)}	-0.2853±0.0344	-0.3397±0.0353	-0.4260±0.0350
群間差 (本薬群－プラセボ群) (mg/cm ² /min) (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) ^{a)}	-	-0.0544 [-0.1516, 0.0427]	-0.1408 [-0.2376, -0.0440]
p 値 ^{a) b)}		0.2704	0.0046
副次評価項目			
8 週時の発汗量の変化率 (最小二乗平均値±標準誤差) ^{a)}	-33.01±3.90%	-40.05±4.00%	-47.55±3.97%
群間差 (本薬群－プラセボ群) (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) ^{a)}	-	-7.04 [-18.07, 3.99] %	-14.54 [-25.53, -3.55] %
8 週時の発汗量がベースラインから 50%以上 改善した患者の割合	32.8% (20/61 例)	37.9% (22/58 例)	52.5% (31/59 例)
群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間]	-	5.1 [-13.0, 22.9] %	19.8 [1.4, 36.8] %
8 週時の HDSS が 2 段階以上改善した患者の割合 ^{c)}	26.8% (11/41 例)	39.5% (15/38 例)	42.9% (15/35 例)
群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間]	-	12.6 [-9.6, 34.0] %	16.0 [-6.7, 37.4] %

a) 投与群、発汗量のベースライン値、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果とした反復測定混合効果モデルで算出、分散共分散構造として無構造を仮定

b) 各投与群の検定は多重性を調整せず、有意水準両側 5%で実施

c) ベースラインにおける HDSS が 3 以上の患者における割合

安全性について、有害事象はプラセボ群 40.3% (25/62 例)、本薬 5%群 35.0% (21/60 例) 及び 20%群 46.7% (28/60 例) に認められた。副作用はプラセボ群 9.7% (6/62 例)、本薬 5%群 6.7% (4/60 例) 及び 20%群 15.0% (9/60 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 16 及び表 17 のとおりであった。

表 16 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (62 例)	本薬 5%群 (60 例)	本薬 20%群 (60 例)
全有害事象	40.3 (25)	35.0 (21)	46.7 (28)
上咽頭炎	9.7 (6)	8.3 (5)	6.7 (4)
インフルエンザ	4.8 (3)	6.7 (4)	5.0 (3)
ALT 増加	3.2 (2)	0	5.0 (3)
異汗性湿疹	4.8 (3)	1.7 (1)	3.3 (2)
皮脂欠乏性湿疹	0	1.7 (1)	3.3 (2)
胃腸炎	4.8 (3)	0	3.3 (2)
口渇	0	0	3.3 (2)
適用部位皮膚剥脱	0	0	3.3 (2)
熱傷	0	0	3.3 (2)
AST 増加	0	0	3.3 (2)
好酸球百分率増加	0	0	3.3 (2)
湿疹	0	0	3.3 (2)
頭痛	1.6 (1)	3.3 (2)	1.7 (1)
皮膚剥脱	3.2 (2)	1.7 (1)	1.7 (1)

MedDRA/J ver. 20.0 発現割合% (例数)

表 17 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (62 例)	本薬 5%群 (60 例)	本薬 20%群 (60 例)
全副作用	9.7 (6)	6.7 (4)	15.0 (9)
異汗性湿疹	1.6 (1)	0	3.3 (2)
口渇	0	0	3.3 (2)
適用部位皮膚剥脱	0	0	3.3 (2)
ALT 増加	3.2 (2)	0	0

MedDRA/J ver. 20.0 発現割合% (例数)

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 20%群 3.3% (2/60 例：湿疹及び皮脂欠乏性湿疹各 1 例)、に認められ、プラセボ群及び 5%群では認められなかった。このうち、1 例（皮脂欠乏性湿疹）は副作用とされた。なお、治験薬の休薬は規定されていなかった。

7.2 第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 HP-5070-JP-04 <2020 年 10 月～2021 年 2 月>)

12 歳以上の原発性手掌多汗症患者 (表 14) (目標症例数 260 例：各群 130 例⁶⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 20%製剤のいずれかを 1 日 1 回就寝前に、両手掌に 500 μ L (ポンプ 5 押し分) を 4 週間塗布することとされた。

無作為に割り付けられた 285 例 (プラセボ群 141 例及び本薬群 144 例) のうち、治験薬未投与のプラセボ群の 1 例を除いた 284 例 (プラセボ群 140 例及び本薬群 144 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 2 例 (プラセボ群 2 例) であり、中止理由は、いずれも「患者又は代諾者より治験中止の申し出があった」であった。

有効性について、主要評価項目である 4 週時の「発汗量がベースラインから 50%以上改善した患者の割合」は表 18 のとおりであり、プラセボ群と本薬群の間で統計学的な有意差が認められた ($p<0.001$ 、Fisher の直接確率法、有意水準両側 5%)。

表 18 主な有効性の結果 (FAS)

	プラセボ群 (140 例)	本薬群 (144 例)
主要評価項目		
4 週時の発汗量がベースラインから 50%以上改善した患者の割合 ^{a)}	24.3% (34 例)	52.8% (76 例)
群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間] ^{b)}	28.5 [17.0, 39.4] %	
p 値 ^{c)}	<0.001	
副次評価項目		
4 週時の発汗量の変化量 (mg/cm ² /min) (最小二乗平均値±標準誤差)	-0.2306±0.0238	-0.4457±0.0235
群間差 (本薬群－プラセボ群) (mg/cm ² /min) (最小二乗平均値 [95%信頼区間])	-0.2152 [-0.2811, -0.1493]	
4 週時の発汗量の変化率 (最小二乗平均値±標準誤差)	-26.60±2.58%	-48.57±2.54%
群間差 (本薬群－プラセボ群) (最小二乗平均値 [95%信頼区間])	-21.97 [-29.09, -14.85] %	
4 週時の HDSS が 2 段階以上改善した患者の割合 ^{d)}	13.2% (10/76 例)	32.9% (23/70 例)
群間差 (本薬群－プラセボ群) [95%信頼区間]	19.7 [3.5, 35.2] %	

a) 欠測はノンレスポンスとして補完

b) 95%信頼区間は Exact unconditional method (J. Am. Stat. Assoc. 1980; 75: 386-94) を用いて算出

c) Fisher の直接確率法、有意水準両側 5%

d) ベースラインにおける HDSS が 3 以上の患者における割合

安全性について、有害事象はプラセボ群 14.3% (20/140 例) 及び本薬群 22.9% (33/144 例) に認められた。副作用はプラセボ群 8.6% (12/140 例) 及び本薬群 12.5% (18/144 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 19 及び表 20 のとおりであった。

⁶⁾ 第 II 相試験において 4 週後の発汗量がベースラインから 50%以上改善した患者の割合が本薬 20%群及びプラセボ群でそれぞれ 46.7%及び 22.6%であったことを参考に、本薬 20%群及びプラセボ群の 4 週後の発汗量がベースラインから 50%以上改善した患者の割合をそれぞれ 45%及び 25%と仮定し、両側有意水準 5%の下で Fisher の直接確率法を適用すると、検出力を 90%以上確保するために必要な症例数は各群 128 例と算出され、FAS からの除外例を想定して目標症例数は各群 130 例、計 260 例とされた。

表 19 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (140 例)	本薬群 (144 例)
全有害事象	14.3 (20)	22.9 (33)
適用部位皮膚炎	0	4.2 (6)
口渇	0.7 (1)	3.5 (5)
上咽頭炎	0	3.5 (5)
適用部位そう痒感	0.7 (1)	2.1 (3)
皮脂欠乏症	0.7 (1)	1.4 (2)
適用部位湿疹	0	1.4 (2)
手皮膚炎	0	1.4 (2)
尿中ブドウ糖陽性	2.9 (4)	0.7 (1)
血圧上昇	1.4 (2)	0

MedDRA/J ver. 17.0 発現割合% (例数)

表 20 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (140 例)	本薬群 (144 例)
全副作用	8.6 (12)	12.5 (18)
適用部位皮膚炎	0	4.2 (6)
口渇	0.7 (1)	3.5 (5)
適用部位そう痒感	0.7 (1)	2.1 (3)
皮脂欠乏症	0.7 (1)	1.4 (2)
適用部位湿疹	0	1.4 (2)
尿中ブドウ糖陽性	1.4 (2)	0.7 (1)
血圧上昇	1.4 (2)	0

MedDRA/J ver. 17.0 発現割合% (例数)

死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。なお、治験薬の休薬は規定されていなかった。

7.3 長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 HP-5070-JP-05 <2020 年 11 月～2022 年 2 月>）

第 III 相試験を完了した患者（継続患者）又は長期投与試験から新たに組み入れられる 12 歳以上の原発性手掌多汗症患者（表 14）（新規患者）（目標症例数：120 例）を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20%製剤を 1 日 1 回就寝前に、両手掌に 500 μ L（ポンプ 5 押し分）を 52 週間塗布することとされた。

試験に組み入れられた 126 例（第 III 相試験のプラセボ群から移行した「プラセボ/本薬群」61 例、第 III 相試験の本薬群から移行した「本薬/本薬群」53 例、新規患者 12 例）のうち、治験担当医師により治験の継続が不適当と判断されたために治験薬が投与されなかった本薬/本薬群の 1 例を除いた 125 例（プラセボ/本薬群 61 例、本薬/本薬群 52 例、新規患者 12 例）に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。52 週までの中止例は 8 例（プラセボ/本薬群 2 例、本薬/本薬群 4 例、新規患者 2 例）であり、中止理由の内訳は、「患者又は代諾者より治験中止の申し出があった」4 例（プラセボ/本薬群 1 例、本薬/本薬群 3 例、新規患者 0 例）、「有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した」2 例（プラセボ/本薬群 1 例、本薬/本薬群 0 例、新規患者 1 例）及び「その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した」2 例（プラセボ/本薬群 0 例、本薬/本薬群 1 例、新規患者 1 例）であった。

有効性について、各評価時点における主な結果は表 21 のとおりであった。

表 21 主な有効性の結果 (FAS) ^{a)}

		プラセボ/本薬群 (61 例)	本薬/本薬群 (52 例)	新規患者 (12 例)	全体 (125 例)
発汗量がベースラインから 50%以上改善した患者の割合 (例数/評価例数)	12 週時	60.7% (37/61 例)	62.0% (31/50 例)	54.5% (6/11 例)	60.7% (74/122 例)
	24 週時	81.4% (48/59 例)	64.6% (31/48 例)	54.5% (6/11 例)	72.0% (85/118 例)
	36 週時	67.8% (40/59 例)	68.8% (33/48 例)	50.0% (5/10 例)	66.7% (78/117 例)
	52 週時	79.7% (47/59 例)	68.8% (33/48 例)	50.0% (5/10 例)	72.6% (85/117 例)
発汗量の変化量 (mg/cm ² /min) (平均値±標準偏差)	12 週時	-0.4995±0.4199	-0.5218±0.3546	-0.6066±0.5659	-0.5183±0.4070
	24 週時	-0.6145±0.4019	-0.5180±0.3344	-0.5748±0.5623	-0.5715±0.3926
	36 週時	-0.5676±0.3790	-0.5148±0.3098	-0.4722±0.4636	-0.5378±0.3584
	52 週時	-0.5855±0.3489	-0.5069±0.4341	-0.5167±0.4871	-0.5474±0.3964
発汗量の変化率 (平均値±標準偏差)	12 週時	-52.09±32.34%	-56.76±27.57%	-52.63±32.29%	-54.05±30.29%
	24 週時	-64.70±20.24%	-57.78±24.26%	-49.54±33.59%	-60.47±23.65%
	36 週時	-61.31±22.52%	-56.98±24.42%	-41.54±35.16%	-57.84±24.91%
	52 週時	-62.78±24.80%	-54.62±41.20%	-48.58±35.84%	-58.22±33.45%
HDSS が 2 段階以上改善した 患者の割合 ^{b)} (例数/評価例数)	12 週時	51.5% (17/33 例)	61.5% (16/26 例)	14.3% (1/7 例)	51.5% (34/66 例)
	24 週時	40.6% (13/32 例)	46.2% (12/26 例)	33.3% (2/6 例)	42.2% (27/64 例)
	36 週時	40.6% (13/32 例)	48.0% (12/25 例)	40.0% (2/5 例)	43.5% (27/62 例)
	52 週時	59.4% (19/32 例)	69.2% (18/26 例)	60.0% (3/5 例)	63.5% (40/63 例)

a) ベースラインについて、継続患者は第 III 相試験のベースライン、新規患者は長期投与試験のベースラインとした。

b) ベースラインにおける HDSS が 3 以上の患者における割合

安全性について、有害事象（全体）は 79.2% (99/125 例) に、副作用（全体）は 36.0% (45/125 例) に認められた。全体で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 22 及び表 23 のとおりであった。

表 22 全体で 2%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ/本薬群 (61 例)	本薬/本薬群 (52 例)	新規患者 (12 例)	全体 (125 例)
全有害事象	77.0 (47)	80.8 (42)	83.3 (10)	79.2 (99)
発熱	29.5 (18)	30.8 (16)	25.0 (3)	29.6 (37)
適用部位皮膚炎	8.2 (5)	9.6 (5)	8.3 (1)	8.8 (11)
適用部位湿疹	8.2 (5)	9.6 (5)	8.3 (1)	8.8 (11)
異汗性湿疹	9.8 (6)	7.7 (4)	8.3 (1)	8.8 (11)
湿疹	8.2 (5)	7.7 (4)	8.3 (1)	8.0 (10)
ワクチン接種部位疼痛	8.2 (5)	7.7 (4)	0	7.2 (9)
上咽頭炎	9.8 (6)	1.9 (1)	8.3 (1)	6.4 (8)
ざ瘡	1.6 (1)	11.5 (6)	8.3 (1)	6.4 (8)
血中尿酸増加	4.9 (3)	3.8 (2)	16.7 (2)	5.6 (7)
背部痛	3.3 (2)	9.6 (5)	0	5.6 (7)
接触皮膚炎	3.3 (2)	7.7 (4)	8.3 (1)	5.6 (7)
頭痛	4.9 (3)	5.8 (3)	0	4.8 (6)
蕁麻疹	3.3 (2)	3.8 (2)	8.3 (1)	4.0 (5)
皮脂欠乏症	1.6 (1)	7.7 (4)	0	4.0 (5)
注射部位疼痛	3.3 (2)	3.8 (2)	0	3.2 (4)
倦怠感	1.6 (1)	5.8 (3)	0	3.2 (4)
口渇	6.6 (4)	0	0	3.2 (4)
季節性アレルギー	1.6 (1)	5.8 (3)	0	3.2 (4)
咽頭炎	1.6 (1)	5.8 (3)	0	3.2 (4)
節足動物刺傷	1.6 (1)	3.8 (2)	8.3 (1)	3.2 (4)
皮膚擦過傷	1.6 (1)	3.8 (2)	8.3 (1)	3.2 (4)
ALT 増加	6.6 (4)	0	0	3.2 (4)
皮膚乳頭腫	1.6 (1)	3.8 (2)	8.3 (1)	3.2 (4)
アレルギー性結膜炎	1.6 (1)	3.8 (2)	0	2.4 (3)
ドライアイ	1.6 (1)	3.8 (2)	0	2.4 (3)
腹部不快感	1.6 (1)	3.8 (2)	0	2.4 (3)
悪心	1.6 (1)	3.8 (2)	0	2.4 (3)
適用部位そう痒感	3.3 (2)	1.9 (1)	0	2.4 (3)
COVID-19	3.3 (2)	0	8.3 (1)	2.4 (3)
尿中ブドウ糖陽性	4.9 (3)	0	0	2.4 (3)
尿中血陽性	1.6 (1)	1.9 (1)	8.3 (1)	2.4 (3)
肝斑	3.3 (2)	1.9 (1)	0	2.4 (3)
皮脂欠乏性湿疹	1.6 (1)	3.8 (2)	0	2.4 (3)

MedDRA/J ver. 20.0 発現割合 (%) (例数)

表 23 全体で 2%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	プラセボ/本薬群 (61 例)	本薬/本薬群 (52 例)	新規患者 (12 例)	全体 (125 例)
全副作用	37.7 (23)	32.7 (17)	41.7 (5)	36.0 (45)
適用部位皮膚炎	8.2 (5)	9.6 (5)	8.3 (1)	8.8 (11)
適用部位湿疹	6.6 (4)	7.7 (4)	0	6.4 (8)
皮脂欠乏症	1.6 (1)	5.8 (3)	0	3.2 (4)
口渇	6.6 (4)	0	0	3.2 (4)
ALT 増加	4.9 (3)	0	0	2.4 (3)
血中尿酸増加	1.6 (1)	0	16.7 (2)	2.4 (3)

MedDRA/J ver. 17.1 発現割合% (例数)

死亡例は認められなかった。死亡例以外の重篤な有害事象は、全体の 1.6% (2/125 例：プラセボ/本薬群 1 例〈白内障 1 例〉、本薬/本薬群 1 例〈ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 1 例〉) に認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、全体の 1.6% (2/125 例：プラセボ/本薬群 1 例〈適用部位皮膚炎 1 例〉、新規患者 1 例〈適用部位皮膚炎 1 例〉) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の休薬に至った有害事象の発現割合（全体）は、8.0% (10/125 例：プラセボ/本薬群 3 例〈適用部位皮膚炎 2 例、異汗性湿疹 1 例〉、本薬/本薬群 6 例〈適用部位湿疹 3 例、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、適用部位皮膚炎及び異汗性湿疹各 1 例〉、新規患者 1 例〈適用部位皮膚炎 1 例〉) に認められた。このうち、副作用は、6.4% (8/125 例：プラセボ/本薬群 2 例〈適用部位皮膚炎 2 例〉、本薬/本薬群 5 例〈適用部位湿疹 3 例、適用部位皮膚炎及び異汗性湿疹各 1 例〉、新規患者 1 例〈適用部位皮膚炎 1 例〉) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

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

7.R.1.1 プラセボと比較した有効性について

申請者は、第 III 相試験における主要評価項目の設定経緯及びプラセボと比較した本薬の有効性について、以下のように説明している。

第 II 相試験では、原発性手掌多汗症患者に対する塩化アルミニウム外用剤の臨床研究 (日皮会誌 2013; 123: 281-9) を参考に「発汗量の変化量」を主要評価項目に設定した。第 II 相試験の結果から、下記の点を踏まえると、ベースラインから発汗量が 50%以上改善することは臨床的に意義があると考えられ、第 III 相試験における主要評価項目は、4 週時の「発汗量がベースラインから 50%以上改善した患者の割合」と設定することが適切であると考えた。

- 4 週時の発汗量がベースラインから 50%以上改善した患者の発汗量の平均値は 0.245 mg/cm²/min であり、イオントフォレーシスを使用した臨床研究 (J Dermatol 2003; 30: 444-9) における発汗量の正常範囲に近い値であったこと。
- 4 週時の発汗量がベースラインから 50%以上改善した患者の発汗量について、平均値+2×標準偏差は 0.470 mg/cm²/min であり、塩化アルミニウム外用剤を用いた臨床研究 (日皮会誌 2013; 123: 281-9) における日常生活で困らない程度の発汗量 (0.5 mg/cm²/min 未満) の範囲内であったこと。

第 III 相試験における主要評価項目の結果は表 18 のとおりであり、本薬群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた ($p<0.001$ 、Fisher の直接確率法、有意水準両側 5%)。また、主な副次評価項目である 4 週時の「発汗量の変化量」、「発汗量の変化率」及び「HDSS が 2 段階以上改善した患者の割合」(表 18) のいずれについても、プラセボ群と比較して本薬群で改善する傾向が認められた。

機構は、第 III 相試験の主要評価項目を 4 週時の「発汗量がベースラインから 50%以上改善した患者の割合」と設定したことは妥当であると考えます。また、主要評価項目について、本薬群とプラセボ群に統計学的有意差が認められ(表 18)、主な副次評価項目についても、主要評価項目の結果と同様の傾向が認められたことを確認した。

7.R.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

第 III 相試験における主な患者背景別の主要評価項目の結果は表 24 のとおりであり、いずれの部分集団でも本薬群ではプラセボ群と比較して高い傾向が認められた。

表 24 患者背景別の 4 週時の「発汗量がベースラインから 50%以上改善した患者の割合」
(第 III 相試験、FAS)

		プラセボ群 (140 例)	本薬群 (144 例)
性	男性	21.8 (19/87)	42.0 (34/81)
	女性	28.3 (15/53)	66.7 (42/63)
年齢 (歳)	18 未満	16.7 (1/6)	58.8 (10/17)
	18 以上 30 未満	22.6 (12/53)	48.9 (23/47)
	30 以上 40 未満	27.6 (8/29)	64.3 (18/28)
	40 以上	25.0 (13/52)	48.1 (25/52)
体重 (kg)	50 未満	32.0 (8/25)	75.0 (18/24)
	50 以上 70 未満	25.8 (17/66)	51.3 (41/80)
	70 以上	18.4 (9/49)	42.5 (17/40)
発汗量 (mg/cm ² /min)	0.600 未満	26.3 (10/38)	41.0 (16/39)
	0.600 以上 0.750 未満	21.2 (7/33)	54.5 (18/33)
	0.750 以上 1.000 未満	22.2 (8/36)	56.8 (21/37)
	1.000 以上	27.3 (9/33)	60.0 (21/35)
ベースラインの HDSS	2	17.2 (11/64)	52.7 (39/74)
	3	31.7 (19/60)	48.3 (28/58)
	4	25.0 (4/16)	75.0 (9/12)

割合% (該当例数/評価例数)

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

7.R.1.3 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明している。

長期投与試験における「発汗量がベースラインから 50%以上改善した患者の割合」の結果は表 21 のとおりであり、第 III 相試験の本薬群の 4 週時と同程度以上の割合で推移し、いずれの評価時点においても、全体の「発汗量がベースラインから 50%以上改善した患者の割合」は 60%以上であった。

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

7.R.2 安全性について

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

7.R.2.1 第 III 相試験及び長期投与試験の有害事象の概要について

第 III 相試験及び長期投与試験における有害事象の発現状況は表 25 のとおりであった。

表 25 有害事象の発現状況（第 III 相試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

		第 III 相試験		長期投与試験
		プラセボ群 (140 例)	本薬群 (144 例)	全例 (125 例)
全有害事象		14.3 (20)	22.9 (33)	79.2 (99)
全副作用		8.6 (12)	12.5 (18)	36.0 (45)
重篤な有害事象		0	0	1.6 (2)
重篤な副作用		0	0	0
休薬に至った有害事象		-	-	8.0 (10)
中止に至った有害事象		0	0	1.6 (2)
休薬に至った副作用		-	-	6.4 (8)
中止に至った副作用		0	0	1.6 (2)
有害事象の重症度	軽度	12.1 (17)	21.5 (31)	69.6 (87)
	中等度	1.4 (2)	1.4 (2)	6.4 (8)
	高度	0.7 (1)	0	3.2 (4)
塗布部位における有害事象		3.6 (5)	9.0 (13)	35.2 (44)
抗コリン作用に関連する有害事象 ^{a)}		3.6 (5)	4.2 (6)	13.6 (17)

発現割合% (例数)

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

機構は、以下のように考える。

第 III 相試験について、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められたものの、本薬群で認められた事象の大半は軽度であり、高度な有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。また、長期投与試験について、有害事象及び副作用の発現割合は第 III 相試験の本薬群と比較して高かったものの、高度な有害事象及び重篤な有害事象はいずれも本薬との因果関係が否定された。以上より、本薬の安全性に大きな問題となる傾向は認められないと考える。

なお、発現割合が比較的高く投与中止に至った事象も認められた塗布部位における有害事象は 7.R.2.4 で、本薬の作用機序に関連する抗コリン作用関連の有害事象は 7.R.2.5 で、それぞれ別途検討する。

7.R.2.2 患者背景別の安全性について

申請者は、患者背景別の安全性について、以下のように説明している。

第 III 相試験及び長期投与試験における患者背景別の有害事象及び副作用の発現割合は、それぞれ表 26 及び表 27 のとおりであった。

性別の有害事象及び副作用の発現割合について、第 III 相試験の本薬群では男性と比較して女性で発現割合が高かったものの、長期投与試験では第 III 相試験ほどの性差は認められなかった。年齢別の有害事象の発現割合について、第 III 相試験及び長期投与試験のいずれも 18 歳未満の集団とその他の集団間で 10%以上の差が認められたものの、副作用の発現割合は年齢による特定の傾向は認められなかった。ベースラインの HDSS 別及び罹患歴別の有害事象及び副作用の発現割合について、特定の傾向は認められなかった。

表 26 患者背景別の有害事象の発現割合（第 III 相試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

		第 III 相試験		長期投与試験
		プラセボ群 (140 例)	本薬群 (144 例)	全例 (125 例)
性	男性	13.8 (12/87)	14.8 (12/81)	73.1 (49/67)
	女性	15.1 (8/53)	33.3 (21/63)	86.2 (50/58)
年齢（歳）	18 未満	0 (0/6)	41.2 (7/17)	94.1 (16/17)
	18 以上 30 未満	18.9 (10/53)	21.3 (10/47)	76.7 (33/43)
	30 以上 40 未満	0 (0/29)	28.6 (8/28)	80.0 (12/15)
	40 以上	19.2 (10/52)	15.4 (8/52)	76.0 (38/50)
ベースラインの HDSS	2	12.5 (8/64)	21.6 (16/74)	84.5 (49/58)
	3	15.0 (9/60)	27.6 (16/58)	80.0 (44/55)
	4	18.8 (3/16)	8.3 (1/12)	50.0 (6/12)
罹患歴（年）	10 未満	5.0 (1/20)	24.2 (8/33)	79.2 (19/24)
	10 以上 20 未満	16.7 (8/48)	25.6 (11/43)	72.5 (29/40)
	20 以上	15.3 (11/72)	20.6 (14/68)	83.6 (51/61)

発現割合%（例数/評価例数）

表 27 患者背景別の副作用の発現割合（第 III 相試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

		第 III 相試験		長期投与試験
		プラセボ群 (140 例)	本薬群 (144 例)	全例 (125 例)
性	男性	8.0 (7/87)	9.9 (8/81)	32.8 (22/67)
	女性	9.4 (5/53)	15.9 (10/63)	39.7 (23/58)
年齢（歳）	18 未満	0 (0/6)	17.6 (3/17)	35.3 (6/17)
	18 以上 30 未満	11.3 (6/53)	12.8 (6/47)	32.6 (14/43)
	30 以上 40 未満	0 (0/29)	10.7 (3/28)	40.0 (6/15)
	40 以上	11.5 (6/52)	11.5 (6/52)	38.0 (19/50)
ベースラインの HDSS	2	9.4 (6/64)	9.5 (7/74)	41.4 (24/58)
	3	6.7 (4/60)	17.2 (10/58)	32.7 (18/55)
	4	12.5 (2/16)	8.3 (1/12)	25.0 (3/12)
罹患歴（年）	10 未満	0 (0/20)	12.1 (4/33)	37.5 (9/24)
	10 以上 20 未満	10.4 (5/48)	14.0 (6/43)	22.5 (9/40)
	20 以上	9.7 (7/72)	11.8 (8/68)	44.3 (27/61)

発現割合%（例数/評価例数）

機構は、以下のように考える。

患者背景別の安全性について、第 III 相試験及び長期投与試験における副作用の発現割合の結果からは、特定の集団において臨床的に問題となるような傾向は認められていない。なお、低年齢の集団は患者数が限られており、十分な検討は困難であったことから、製造販売後調査等において情報収集する必要がある。

7.R.2.3 長期投与時の安全性について

申請者は、長期投与時の安全性について、以下のように説明している。

長期投与試験の時期別の有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、本薬を長期投与時に有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 28 時期別の有害事象の発現状況（長期投与試験（全例）、安全性解析対象集団）

時期 (例数)	～4 週 (125 例)	4～8 週 (125 例)	8～12 週 (124 例)	12～24 週 (121 例)	24～36 週 (119 例)	36～52 週 (118 例)	52 週～ (79 例)	全期間 (125 例)
全有害事象	29.6 (37)	17.6 (22)	25.0 (31)	33.9 (41)	41.2 (49)	53.4 (63)	10.1 (8)	79.2 (99)
全副作用	12.8 (16)	3.2 (4)	9.7 (12)	10.7 (13)	5.9 (7)	8.5 (10)	6.3 (5)	36.0 (45)
重篤な有害事象	0	0	0	0.8 (1)	0.8 (1)	0	0	1.6 (2)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	1.6 (2)	0	0	0	0	1.6 (2)
中止に至った副作用	0	0	1.6 (2)	0	0	0	0	1.6 (2)
塗布部位における 有害事象	9.6 (12)	5.6 (7)	9.7 (12)	7.4 (9)	8.4 (10)	6.8 (8)	0	35.2 (44)
抗コリン作用に関連 する有害事象 ^{a)}	3.2 (4)	1.6 (2)	2.4 (3)	0.8 (1)	5.0 (6)	4.2 (5)	0	13.6 (17)

発現割合%（例数）

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

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

7.R.2.4 塗布部位における安全性について

申請者は、本薬の塗布部位における安全性について、以下のように説明している。

第 III 相試験及び長期投与試験で治験薬の塗布部位に認められた有害事象は表 29 のとおりであった。

第 III 相試験において、塗布部位に認められた有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本薬群で高かったものの、重篤な有害事象は認められなかった。重症度は、本薬群で認められた中等度の適用部位そう痒感 1 例を除き、いずれも軽度であった。

長期投与試験において、塗布部位に認められた重篤な有害事象は認められなかった。重症度は、中等度の 2 例（適用部位皮膚炎及び手骨折各 1 例）を除いて、いずれも軽度であった。また、塗布部位に認められた投与中止に至った有害事象が 2 例（適用部位皮膚炎 2 例）に認められたものの、転帰は軽快又は回復であった。

表 29 塗布部位における有害事象（第 III 相試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

有害事象名 SOC/PT	第 III 相試験		長期投与試験
	プラセボ群 (140 例)	本薬群 (144 例)	全例 (125 例)
塗布部位における全有害事象	3.6 (5)	9.0 (13)	35.2 (44)
適用部位皮膚炎	0	4.2 (6)	8.8 (11)
適用部位そう痒感	0.7 (1)	2.1 (3)	2.4 (3)
皮膚欠乏症	0.7 (1)	1.4 (2)	3.2 (4)
適用部位湿疹	0	1.4 (2)	8.8 (11)
適用部位紅斑	0	0.7 (1)	0
皮膚剥脱	0	0.7 (1)	0
適用部位刺激感	0.7 (1)	0	1.6 (2)
適用部位冷感	0.7 (1)	0	0.8 (1)
適用部位皮膚剥脱	0.7 (1)	0	0
異汗性湿疹	0	0	7.2 (9)
皮膚亀裂	0	0	1.6 (2)
適用部位小水疱	0	0	0.8 (1)
適用部位乾燥	0	0	0.8 (1)
適用部位丘疹	0	0	0.8 (1)
適用部位蕁麻疹	0	0	0.8 (1)
適用部位知覚低下	0	0	0.8 (1)
第 2 度熱傷	0	0	0.8 (1)
手骨折	0	0	0.8 (1)
皮膚擦過傷	0	0	0.8 (1)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0.8 (1)
乾皮症	0	0	0.8 (1)

MedDRA/J ver. ■■■ 発現割合%（例数）

機構は、第 III 相試験及び長期投与試験において塗布部位に認められた有害事象の大部分は軽度であり、本薬の塗布部位における安全性は許容可能と考える。ただし、投与中止に至った適用部位皮膚炎が複数例認められていることを考慮すると、適用部位皮膚炎等の塗布部位における副作用の臨床試験での発現状況について、添付文書において注意喚起する必要がある。

7.R.2.5 抗コリン作用に関連する有害事象について

申請者は、本薬の抗コリン作用に関連する有害事象⁷⁾について、以下のように説明している。

第 III 相試験及び長期投与試験における抗コリン作用に関連する有害事象の発現割合は、表 30 のとおりであった。

第 III 相試験において、抗コリン作用に関連する有害事象の発現割合は低く、プラセボ群と比較して本薬群の抗コリン作用に関連する有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかった。本薬群において認められた抗コリン作用に関連する有害事象はいずれも軽度であり、重篤及び高度な有害事象は認められなかった。

長期投与試験において、抗コリン作用に関連する有害事象の発現割合は 13.6% (17/125 例) であり、重症度は傾眠 1 例が中等度であったことを除きいずれの事象も軽度で、重篤及び高度な有害事象は認められなかった。

⁷⁾ 治験責任医師の見解も参考にして治験依頼者が抗コリン作用によるものと判断し、治験依頼者が医学専門家とも協議した上で選択した事象

表 30 抗コリン作用に関連する有害事象（第 III 相試験及び長期投与試験、安全性解析対象集団）

有害事象名 PT	第 III 相試験		長期投与試験
	プラセボ群 (140 例)	本薬群 (144 例)	全例 (125 例)
抗コリン作用に関連する全有害事象	3.6 (5)	4.2 (6)	13.6 (17)
口渇	0.7 (1)	3.5 (5)	3.2 (4)
ドライアイ	0	0.7 (1)	2.4 (3)
血圧上昇	1.4 (2)	0	0.8 (1)
頭痛	0.7 (1)	0	4.8 (6)
頻脈	0.7 (1)	0	0
代償性発汗	0	0	1.6 (2)
腹痛	0	0	1.6 (2)
咽喉乾燥	0	0	0.8 (1)
羞明	0	0	0.8 (1)
傾眠	0	0	0.8 (1)

MedDRA/J ver. 20.0 発現割合% (例数)

機構は、以下のように考える。

第 III 相試験及び長期投与試験において、抗コリン作用に関連する有害事象の発現割合は低く、重篤及び高度な有害事象は認められなかった。ただし、本薬の薬理作用から抗コリン作用に関連する有害事象の発現が想定され、臨床試験では治験薬塗布後に眼等の塗布部位以外には触れないよう注意喚起を徹底して実施されていたことを考慮すると、添付文書で抗コリン作用に関連する副作用の臨床試験での発現状況及び予防のための注意喚起が必要である。また、製造販売後も抗コリン作用に関連する有害事象の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

原発性手掌多汗症患者は、その症状により日常生活において様々な支障を来しており、治療により QOL を改善することが重要である。原発性局所多汗症診療ガイドライン（2015 年改訂版）では、塩化アルミニウム外用剤療法及びイオントフォレーシスが原発性手掌多汗症治療の第一選択として提示されている。しかしながら、塩化アルミニウム外用剤療法は、塩化アルミニウムを有効成分とした多汗症の効能・効果を有する製剤がなく、院内製剤として外用剤を調製することができる調剤設備を有する医療機関における処方に限られていること等の問題がある。また、イオントフォレーシスは、専用の機器を有する医療機関に都度通院する必要があること等の問題がある。

本剤は既存治療の問題を解消する簡便な治療法であり、臨床試験において有効性が示され、安全性は許容可能と考えられることから、原発性手掌多汗症に対する新たな第一選択の治療法になり得ると考える。

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

7.R.4 効能・効果について

機構は、原発性手掌多汗症患者を対象とした臨床試験において、本薬の有効性は示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能と考えられること（7.R.2 参照）から、本剤の効能・効果を「原発性手掌多汗症」とすることは妥当と考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

第Ⅱ相試験において、プラセボ群、本薬 5%群及び本薬 20%群が検討され、主要評価項目である 8 週時の「発汗量の変化量」について、検定の多重性を調整せずにプラセボ群と比較した結果、本薬 5%群では統計学的な有意差は認められず、本薬 20%群では統計学的な有意差が認められた（表 15）。安全性について、第Ⅱ相試験の有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群に対して本薬 20%群で明らかに高い傾向は認められなかった（表 16 及び表 17）。当該結果を踏まえ、第Ⅲ相試験の本剤の用法・用量について、本薬 20%製剤を 1 日 1 回就寝前に両手掌に 500 μ L（ポンプ 5 押し分）（本薬として 96 mg）を塗布することと設定した。その結果、第Ⅲ相試験の主要評価項目において本薬群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められ（7.R.1.1 参照）、安全性も許容可能であったこと（7.R.3 参照）から、第Ⅲ相試験に準じて、本薬の用法・用量を 1 日 1 回就寝前に本薬 96 mg（ポンプ 5 押し分）を両手掌に塗布することと設定した。

なお、本薬塗布直後は意図せず本薬が洗い流されないようにする必要がある旨及び本薬塗布後に塗布部位以外の眼等に触れないようにする必要がある旨（7.R.2.5 参照）は、添付文書において注意喚起する必要がある。また、臨床試験において密封法による本薬塗布は行われておらず、密封法による本薬投与の安全性は示されていないこと、並びに密封法による塗布部位の有害事象の発現リスクが高まる可能性及び本薬の吸収量が増加する可能性があることから、密封法は行わないようにする旨を添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本剤の用法について、1 日 1 回就寝前に両手掌に塗布すると設定することは妥当である。ただし、ポンプ 5 押し分が厳密に本薬 96 mg を吐出するものではないことから、本剤の用量は適量とした上で、ポンプ 5 押し分が 1 回あたりの使用目安であることを用法及び用量に関連する注意において注意喚起することが適切である。したがって、本剤の用法・用量を申請時から以下のように記載整備することが適切である。

【用法・用量】

1 日 1 回、就寝前に適量を両手掌全体に塗布する。

なお、本薬塗布後に手を洗うことが可能となるまでの具体的な時間を注意喚起する必要はないものの、本薬塗布直後に意図せず本薬が洗い流されないようにする必要がある旨、本薬塗布後に塗布部位以外の眼等に触れないようにする必要がある旨及び密封法は行わないようにする旨を添付文書において注意喚起することが適切である。

7.R.6 抗コリン作用を有する薬剤との併用について

申請者は、本薬と抗コリン作用を有する薬剤との併用について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験及び長期投与試験のいずれにおいても、抗コリン作用を有する薬剤との併用は禁止されていた。なお、上咽頭炎等の有害事象に対して、併用禁止の抗コリン作用を有する総合感冒薬等の薬剤が使用された患者が 5 例（使用目的の有害事象は、上咽頭炎、胃腸炎、アレルギー性鼻炎、腹部不快感及びヘノッホ・シェーンライン紫斑病各 1 例）認められており、当該患者において併用期間中に新たな

有害事象の発現は認められなかった。

全身性の抗コリン作用を有する薬剤との併用については、臨床試験における併用経験がないこと及び抗コリン作用の相加作用による安全性への影響が否定できないことから、推奨されず、併用が必要な場合は抗コリン作用が増強する可能性に留意する必要があると考える。一方、原発性腋窩多汗症等に対する局所性の抗コリン作用を有する薬剤との併用については、臨床試験における併用経験がなく、本剤単独使用時に口渇等の全身性の症状が認められていることから注意が必要であるものの、本薬の全身性の薬理作用は小さいことを考慮すると、本薬との併用は可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬と抗コリン作用を有する薬剤との併用について、抗コリン作用が増強する可能性に留意は必要であるものの、本薬の全身性の作用は小さいことを踏まえると、全身性及び局所性の抗コリン作用を有する薬剤のいずれも、現時点で本薬との併用を制限する必要はない。ただし、本薬と抗コリン作用を有する薬剤との併用経験は非常に限られていることから、製造販売後調査等において、併用時の安全性について情報収集し、確認する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 31 のような一般使用成績調査を計画している。

表 31 一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	使用実態下における抗コリン作用に基づく副作用の発現状況を調査する
調査方法	中央登録方式
対象患者	原発性手掌多汗症の患者
目標症例数	222 例（安全性解析対象集団として）
観察期間	本剤処方開始から 12 週間
主な調査項目	・患者背景（年齢、性、合併症等） ・本剤投与状況 ・併用薬剤 ・有害事象

機構は、製造販売後調査において、臨床試験では患者数が限られており検討が困難であった低年齢及び高年齢の患者の情報を一定程度収集できるように考慮する必要があると考えるが、製造販売後調査計画等の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の原発性手掌多汗症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は原発性手掌多汗症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 2 月 14 日

申請品目

[販 売 名] アポハイドローション 20%
[一 般 名] オキシブチニン塩酸塩
[申 請 者] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 4 月 21 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性及び安全性について

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

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の【効能・効果】は承認申請どおりとすることが適切と考えた。

【効能・効果】

原発性手掌多汗症

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の【用法・用量】を承認申請時から以下のように記載整備し、[用法・用量に関連する注意]を以下のように設定することが適切と考えた。

【用法・用量】

1 日 1 回、就寝前に適量を両手掌全体に塗布する。

[用法・用量に関連する注意]

1 回の塗布量は、両手掌に対しポンプ 5 押し分を目安とすること。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 32 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 34 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

なお、申請者より、一般使用成績調査における目標症例数について、臨床試験における組入れ状況等を踏まえ、低年齢（15 歳未満）の患者は 30 例以上を目標とすること、高年齢（65 歳以上）の患者での使用状況は実際に調査に組み入れられた患者の背景情報等に基づき安全性を評価・考察する予定である旨が説明され、機構はその説明を受入れ可能と判断した。

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・抗コリン作用に基づく副作用（霧視、尿閉、麻痺性イレウス等）	・血小板減少	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 33 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

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

表 34 一般使用成績調査計画骨子（案）

目 的	使用実態下における抗コリン作用に基づく副作用の発現状況を調査する
調査方法	中央登録方式
対象患者	原発性手掌多汗症の患者
目標症例数	222 例（安全性解析対象集団として） ただし、15 歳未満は 30 例以上
観察期間	本剤処方開始から 12 週間
主な調査項目	・患者背景（年齢、性、合併症等） ・本剤投与状況 ・併用薬剤 ・有害事象

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新剤形医薬品としての申請であることから、再審査期間は 4 年間、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

原発性手掌多汗症

[用法・用量]

1 日 1 回、就寝前に適量を両手掌全体に塗布する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
BIL	Total bilirubin	総ビリルビン
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CCR	Creatinin clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent oral clearance after administration of the drug	見かけの経口クリアランス
C _{max}	Maximum observed concentration of drug	最高薬物濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DEO	N-desethyloxybutynin	N-デスエチルオキシブチニン
F	Relative bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale	多汗症疾患重症度評価尺度
[³ H]NMS	[³ H]N-methylscopolamine	³ H 標識 N-メチルスコポラミン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号)
K _a	Absorption rate constant	吸収速度定数
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
M _x 受容体	—	ムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプ x (x=1, 2, 3, 4, 5)
QT	—	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V/F	Apparent distribution volume	見かけの分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	本薬との因果関係が否定できない有害事象

本剤	—	アポハイドローション 20%
本薬	—	オキシブチニン塩酸塩