

アポハイドローション20% 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、久光製薬株式会社に
帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用す
ることはできません。

久光製薬株式会社

アポハイドローション20%

1.5

起原又は発見の経緯及び開発の経緯

久光製薬株式会社

目次

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯.....	2
1.5.1 起源又は発見の経緯.....	2
1.5.2 開発の経緯.....	3
1.5.2.1 製剤設計.....	4
1.5.2.2 品質に関する試験.....	4
1.5.2.3 非臨床試験の経緯.....	4
1.5.2.4 臨床試験の経緯.....	4
1.5.3 特長及び有用性.....	4
1.5.4 申請効能以外の開発状況.....	4
1.5.5 参考文献.....	4

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-5070	オキシブチニン塩酸塩を含有する外用液剤 申請製剤：1g 中にオキシブチニン塩酸塩を 200mg 含有する製剤
QOL	quality of life：生活の質

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

オキシブチニン塩酸塩は、Aminoacetylene 類に属する化合物として 1963 年に合成され、ムスカリン M₃ 受容体に対して親和性を有し¹⁾、抗コリン作用を有することが確認されている²⁾⁴⁾。汗腺にはエクリン腺、アポクリン腺及びホロクリン腺があるが、このうちエクリン腺は体温調節のために発汗を行い、エクリン腺におけるムスカリン M₃ 受容体が刺激されると発汗が惹起されることから⁵⁾、オキシブチニン塩酸塩を含有する本剤は抑汗作用を示すことが期待される。また、オキシブチニン塩酸塩の臨床効果には、その活性代謝物である *N*-デスエチルオキシブチニンも関与すると考えられている³⁾⁴⁾。

原発性局所多汗症は、頭部・顔面、手掌、足底、腋窩に温熱や精神的負荷の有無いかんに関わらず、日常生活に支障をきたすほどの大量の発汗を生じる状態と定義され、手掌部に発現する原発性局所多汗症を原発性手掌多汗症という⁶⁾。本邦における原発性手掌多汗症の有病率は 5.33%、平均発症年齢は 13.8 歳（男性 15.0 歳、女性 11.6 歳）であり⁷⁾、幼少児期又は思春期頃に発症することが多く⁶⁾、その罹患により、学習効率や労働生産性の低下、精神的苦痛や対人関係への悪影響に苛まれ、患者の QOL の低下にも繋がるとされている⁸⁾。

原発性局所多汗症診療ガイドライン⁶⁾に提示されている原発性手掌多汗症に対する第 1 選択の治療法として塩化アルミニウム外用療法があるものの、保険適用外の院内製剤であるため利便性が低く、加えて当該療法は接触皮膚炎等の適用部位の副作用が高頻度で発現するなどの問題点がある。もう一つの第 1 選択の治療法であるイオントフォーシスは、患者が機器を購入して治療する場合には保険請求ができず、また、医療機関にて治療を受ける場合には保険診療ができるものの、専用の機器を有する医療機関を患者自身が探し出す必要があり、加えて治療の度に通院が必要になるという問題点がある。

以上のように、原発性手掌多汗症に対する既存治療は、第 1 選択であっても種々の問題があることから、これらの問題を解消する新たな第 1 選択の治療法が望まれている現状がある。そこで、当社は抗コリン作用（抑汗効果）を有するオキシブチニン塩酸塩²⁾⁴⁾を有効成分とする外用液剤（開発コード：HP-5070）の開発に着手した。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5.2-1 に示した。

図 1.5.2-1 開発の経緯図

品質	製剤開発の経緯	
		製造
		製剤の管理
		安定性(長期保存試験)
		安定性(加速試験)
薬物動態 毒性		
臨床	HP-5070-JP-01	単回投与試験
	HP-5070-JP-02	反復投与試験
	HP-5070-JP-03	第III相試験
	HP-5070-JP-04	第III相試験(プラセボ対照)
	HP-5070-JP-05	継続長期投与試験

1.5.2.1 製剤設計

本剤に関する製剤設計の概略は「2.3.P.2.2.1 製剤設計」に示した。

1.5.2.2 品質に関する試験

HP-5070 の安定性については、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付け薬審第 422 号）に基づき、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度、光照射）を実施した。加速試験及び長期保存試験の途中結果に基づき、暫定的に有効期間を「30 ヶ月」と設定した。なお、現在も長期保存試験を継続中である。

1.5.2.3 非臨床試験の経緯

本剤の製造販売承認申請に関連する非臨床試験の概略は「2.4.1 非臨床試験計画概略」に示した。

1.5.2.4 臨床試験の経緯

本剤の製造販売承認申請に関連する臨床試験の概要及び治験相談の結果を「2.5.1.4 臨床試験の経緯」に示した。

1.5.3 特長及び有用性

原発性手掌多汗症患者における本剤の製剤的特長及び臨床的有用性は「2.5.6.2 ベネフィット」に要約した。

1.5.4 申請効能以外の開発状況

本剤に関する製造販売承認申請を行った時点において、申請効能以外の開発は開始されていない。

1.5.5 参考文献

- 1) Maruyama S, Oki T, Otsuka A, Shinbo H, Ozono S, Kageyama S, et al. Human muscarinic receptor binding characteristics of antimuscarinic agents to treat overactive bladder. *J Urol* 2006; 175: 365-9.
- 2) Noronha-Blob L, Kachur JF. Enantiomers of oxybutynin: *In vitro* pharmacological characterization at M₁, M₂ and M₃ muscarinic receptors and *in vivo* effects on urinary bladder contraction, mydriasis and salivary secretion in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 562-7.
- 3) Mizushima H, Kinoshita K, Abe K, Ishizuka H, Yamada Y. Pharmacokinetics/pharmacodynamics analysis of the relationship between the *in vivo* micturition pressure and receptor occupancy of (*R*)-oxybutynin and its metabolite in rats. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 955-62.
- 4) Smith ER, Wright SE, Aberg G, Fang Y, McCullough JR. Comparison of the antimuscarinic and antispasmodic actions of racemic oxybutynin and desethyloxybutynin and their enantiomers with those of racemic terodiline. *Arzneim.-Forsch./Drug res* 1998; 48: 1012-8.

- 5) 岩瀬 敏, 西村直記. 汗腺の構造と機能. 日皮会誌 2014; 124: 1277-82.
- 6) 藤本智子, 横関博雄, 片山一朗, 金田眞理, 室田浩之, 田村直俊ほか. 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: 1379-400.
- 7) Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. J Dermatol 2013; 40: 886-90.
- 8) Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kütt S, Kozma C, Teale C. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. Dermatology 2006; 212: 343-53.

アポハイドローション20%

1.6

外国における使用状況等に関する資料

久光製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2022年10月末現在、外国において本剤の開発及び販売は行われていない。

アポハイドローション20%

1.7

同種同効品一覧

久光製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	アポハイドローション 20%	ラピフォートワイプ 2.5%	エクロックゲル 5%	プロ・バンサイン錠 15mg
一般的名称	オキシブチニン塩酸塩	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	プロパンテリン臭化物
会社名	久光製薬株式会社	マルホ株式会社	科研製薬株式会社	ファイザー株式会社
効能又は 効果	原発性手掌多汗症	原発性腋窩多汗症	原発性腋窩多汗症	○下記疾患における分泌・運動亢進ならびに疼痛 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（イリタブルコロン）、膵炎、胆道ジスキネジー 夜尿症または遺尿症 多汗症
添付文書の 作成年月		2022年4月改訂 (第2版)	2022年8月改訂 (第6版)	2022年3月改訂 (第1版)

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	30400AMX00009000
販売開始	2022年5月

貯法：室温保存
有効期間：36箇月

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

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。

8. 重要な基本的注意

- 抗コリン作用により、羞明、霧視、散瞳等の眼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。

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、刺激を感じることがあるので、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⁾、この酸化的代謝には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^{7)、8)}。ラットでは、投与後168時間までに投与放射能の70.3%が尿中に、30.0%が糞中に排泄された。投与後48時間までの尿中放射能の34.8%が未変化体であった。ミニブタでは、投与後168時間までに投与放射能の80.6%が尿中に、19.1%が糞中に排泄された。投与後72時間までの尿中放射能の13.4%が未変化体であった。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^{②)}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⁹⁾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ベースラインから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、口渴が各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¹⁰⁾。

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¹¹⁾(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

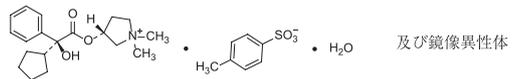
分子式：C₁₉H₂₈NO₃・C₇H₇O₃S・H₂O

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：



及び鏡像異性体

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。

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

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)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.2)[20211126-1001]
- 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)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.8)[20211126-1002]
- 社内資料：血漿蛋白結合(2022年1月20日承認、CTD2.6.4.4.3)[20211126-1003]
- 社内資料：*In vitro*代謝(2022年1月20日承認、CTD2.6.4.5.2)[20211126-1004]
- グリコピロニウム代謝に関するCYP分子種の同定(2022年1月20日承認、CTD2.6.4.5.3)[20211126-1005]
- 社内資料：*In vivo*代謝(ヒト)(2022年1月20日承認、CTD2.7.2.2.1.3)[20211126-1006]
- 社内資料：尿及び糞中排泄(2022年1月20日承認、CTD2.6.4.6.1)[20211126-1007]
- 社内資料：*In vivo*代謝(ラット、ミニブタ)(2022年1月20日承認、CTD2.6.4.5.1.1)[20211126-1020]
- 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)(2022年1月20日承認、CTD2.7.6.5)[20211126-1008]
- 社内資料：ムスカリン受容体に対する親和性(2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1)[20211126-1009]
- 社内資料：マウス足蹠における発汗反応に対する作用(2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.2)[20211126-1010]

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

*25. 保険給付上の注意

25.1 本剤の効能・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、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2023年4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

maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

®登録商標

B02
0000260002

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、刺激感 ^{注)}	汗疹
眼		散瞳、霧視 ^{注)}
消化器	口渇	
泌尿器	排尿障害 ^{注)}	
* その他		ALT増加、AST増加、 γ -GTP増加、好酸球百分率増加、代償性発汗 ^{注)}

*注)発現頻度は長期投与試験の結果に基づく。

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(アブリケーター)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)

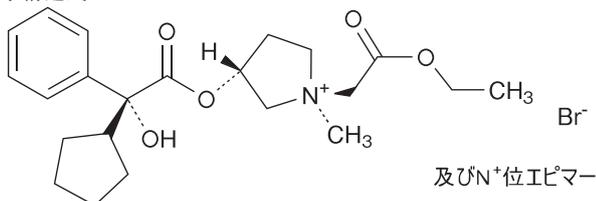
化学名：1-*ambo*-(3*R*)-3-[(*R*)-(cyclopentyl)hydroxy(phenyl)acetyl]oxy]-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-methylpyrrolidinium bromide

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

40g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二丁目28番8号
フリーダイヤル 0120-519-874

25. 保険給付上の注意

本製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にのみ投与すること。また、本製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。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 科研製薬株式会社
KAKEN 東京都文京区本駒込二丁目28番8号

抗コリン性鎮痙剤
プロバンテリン臭化物錠

貯法：2～8℃保存
有効期間：3年

プロ・バンサイン® 錠15mg

Pro-Banthine® Tablets 15mg

承認番号	22000AMX02056
販売開始	1953年8月

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〔症状を悪化させるおそれがある。〕〔9.1.1参照〕
- 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。〕
- 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。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プロ・バンサイン錠15mg
有効成分	1錠中 日局 プロバンテリン臭化物 15mg
添加剤	アラビアゴム末、カルナウバロウ、軽質流動パラフィン、三酸化鉄、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、ポリビニルセタールジエチルアミノアセテート

3.2 製剤の性状

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 6.3mm	厚さ 3.2mm	重量 92mg		

4. 効能又は効果

○下記疾患における分泌・運動亢進ならびに疼痛

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（イリタブルコロロン）、膵炎、胆道ジスキネジー
夜尿症または遺尿症
多汗症

6. 用法及び用量

通常、成人には1回1錠（プロバ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。

8. 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。

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（排尿障害がある場合を除く）のある患者

排尿障害を起こすおそれがある。〔2.2参照〕

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 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。

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。

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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。

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
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 クロロプロマジン等	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。

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

	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			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		

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康人にプロバンテリン臭化物30mgあるいは60mgを空腹時に単回経口投与したとき、それぞれ1時間後に平均最高血漿中濃度に達し、その血漿中濃度は30mg群及び60mg群で、それぞれ20.6ng/mL及び53.1ng/mLであった。30mg群における平均吸収半減期0.22時間、平均排泄半減期は1.57時間であり、60mg群においてはそれぞれ0.29時間及び1.56時間であった¹⁾（外国人データ）。

16.4 代謝

健康人に¹⁴C、³H二重ラベル体のプロバンテリン臭化物を経口投与したとき、尿中代謝物として、キサテン酸、ハイドロキシキサテン酸及びプロバン

テリンが認められた。プロバンテリン臭化物のヒトでの主要代謝経路は、キササンテン酸と4級ジイソプロピルメチルエタノールアミンとに加水分解され、その後グルクロン酸抱合によって、キササンテノイルグルクロン酸となるものと考えられている²⁾ (外国人データ)。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

合成副交感神経遮断薬で、副交感神経支配器官である平滑筋、心筋、分泌腺等においてアセチルコリンの作用を競合的に遮断する。

18.2 抗コリン作用

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^{3,4)}。

18.3 自律神経節遮断作用

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⁾。

18.4 消化管運動抑制作用

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⁵⁾。

18.5 胃液分泌抑制作用

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⁶⁾。

18.6 ペプシン分泌抑制作用

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⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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]ethylammonium bromide

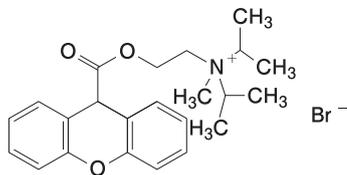
分子式： $C_{23}H_{30}BrNO_3$

分子量：448.39

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。

1.0gを水50mLに溶かした液のpHは5.0~6.0である。

化学構造式：



融点：約161℃ (分解、ただし乾燥後)。

22. 包装

100錠 [10錠 (SP) × 10]

23. 主要文献

- 1) Vose, C. W. et al.: Eur. J. Drug Metab Pharmacokinet. 1980; 5(1): 29-34
- 2) Vose, C. W. et al.: Xenobiotica. 1978; 8 (12): 745-752
- 3) Johnson, E. A. et al.: Br J Pharmacol. 1954; 9: 218-223
- 4) Beiler, J. M. et al.: Arch Int Pharmacodyn Ther. 1965; 153 (1-2): 139-146
- 5) Texter, E. C. Jr. et al.: Gastroenterology. 1956; 30 (5): 772-778
- 6) Alea, J. A. et al.: Am J Dig Dis. 1967; 12 (11): 1122-1130
- 7) 山口 吉康ほか：新薬と臨床. 1954; 3 (8): 463-472

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7



アポハイドローション20%

1.8

添付文書（案）

久光製薬株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠	3
1.8.1.1 効能又は効果（案）	3
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠	3
1.8.1.2.1 結論	3
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠	4
1.8.2.1 用法及び用量（案）	4
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠	4
1.8.2.2.1 結論	4
1.8.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠	4
1.8.4 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠	5
1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠	5
1.8.5.1 警告	5
1.8.5.2 禁忌	5
1.8.5.3 重要な基本的注意	6
1.8.5.4 特定の背景を有する患者に関する注意	7
1.8.5.5 相互作用	9
1.8.5.6 副作用	10
1.8.5.7 過量投与	11
1.8.5.8 適用上の注意	11
1.8.5.9 その他の注意	11

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-5070	オキシブチニン塩酸塩を含有する外用液剤 申請製剤：1g 中にオキシブチニン塩酸塩を 200mg 含有する製剤
HP-5070 20%	1g 中にオキシブチニン塩酸塩を 200mg 含有する外用液剤 (申請製剤と同じ)

略号	省略していない表現又は定義
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450

用語の定義一覧

用語	定義
04 試験	原発性手掌多汗症患者を対象とした第 III 相試験 (治験実施計画書番号：HP-5070-JP-04)
05 試験	原発性手掌多汗症患者を対象とした長期投与試験 (治験実施計画書番号：HP-5070-JP-05)

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

原発性手掌多汗症

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤の効能又は効果（案）は、原発性手掌多汗症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である 04 試験及び非盲検試験である 05 試験（長期投与試験）の臨床試験成績に基づき設定した。

04 試験は、原発性手掌多汗症患者を対象に、HP-5070 20%又はプラセボを就寝前に 1 日 1 回 500 μ L（5 プッシュ）、両手掌部に 4 週間投与した際の有効性の検証（プラセボに対する優越性）及び安全性の検討を行った。4 週における発汗量のレスポonder（ベースラインから発汗量が 50% 以上改善した患者）の割合は、20%群で 52.8%、プラセボ群で 24.3%であり、割合の群間差（20%群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は、28.5（17.0, 39.4）%であった。4 週における発汗量のレスポonderの割合は、プラセボ群と比較して 20%群で有意に高く、プラセボ群に対する 20%群の優越性が検証された（ $p < 0.001$ 、Fisher の直接確率法）（2.5.4.4.2 (1)参照）。有害事象発現率は、20%群で 22.9%、プラセボ群で 14.3%であった。死亡例、死亡以外の重篤な有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1 (2)参照）。

05 試験は、原発性手掌多汗症患者を対象に、HP-5070 20%を就寝前に 1 日 1 回 500 μ L（5 プッシュ）、両手掌部に 52 週間投与した際の安全性、有効性及び血漿中薬物濃度を確認した。なお、05 試験では、当該試験から組み入れられる患者（新規患者）の他に、04 試験を完了した患者（継続患者）も継続して組み入れ可能とした。発汗量のレスポonder（ベースラインから発汗量が 50% 以上改善した患者）の割合は、12 週で 60.7%、24 週で 72.0%、36 週で 66.7%、52 週で 72.6%、最終評価時で 71.3%であり、12～52 週まで 60.7～72.6%の範囲で推移した（2.5.4.4.3 (1)参照）。有害事象発現率は 79.2%であった。死亡例はみられなかった（2.7.4.2.1 (3)参照）。死亡以外の重篤な有害事象が 2 例（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、白内障）みられたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.3 参照）。

1.8.1.2.1 結論

04 試験の結果からプラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、05 試験において、本剤を長期投与した際の有効性が確認された。なお、いずれの試験においても本剤の安全性に臨床上大きな問題はなかった。

以上より、本剤の効能又は効果（案）は「原発性手掌多汗症」とした。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

1日1回、就寝前に適量を両手掌全体に塗布する。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の用法及び用量（案）は、原発性手掌多汗症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である 04 試験及び非盲検試験である 05 試験（長期投与試験）の臨床試験成績に基づき設定した。

「1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠」のとおり、04 試験にてプラセボに対する本剤の優越性が検証されていることから、本剤の就寝前の1日1回5プッシュ投与が原発性手掌多汗症患者に対して有効性を示し、安全性についても臨床上大きな問題がないことが確認された。また、同一の用法用量にて実施した 05 試験にて、本剤を長期投与した際の有効性及び安全性が確認された。なお、05 試験における発現時期別の有害事象発現率は、「< 4 週」で 29.6%、「4～< 8 週」で 9.6%、「8～< 12 週」で 11.3%、「12～< 24 週」で 14.9%、「24～< 36 週」で 5.9%、「36～< 52 週」で 8.5%、「52 週～」で 1.3%であった。投与期間が長くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった（2.5.5.7 参照）。治験薬投与部位の有害事象発現率は 35.2%であった。中等度 2 例（適用部位皮膚炎、手骨折）を除き、いずれも軽度の事象であった（2.7.4.2.1.5 (3) 3参照）。

1.8.2.2.1 結論

04 試験の結果から、本剤を就寝前に1日1回5プッシュ（約 500μL）、両手掌部に投与した際のプラセボに対する本剤の優越性が検証され、同一の用法用量にて実施した 05 試験において、本剤を長期投与した際の有効性及び安全性が確認された。また、本剤は外用液剤であり、吐出量は理論値であることを考慮し、用法及び用量は適量とすることが妥当と考えた。

以上より、本剤の用法及び用量（案）は「1日1回、就寝前に適量を両手掌全体に塗布する。」とした。

1.8.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

効能又は効果に関連する注意（案）	効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠
設定しない。	設定する根拠となる情報はない。

1.8.4 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）	用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠
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。	本剤の有効性及び安全性を確認した臨床試験で規定した 1 回の塗布量はポンプ 5 押し分（5 プッシュ）であることから、その用量を 1 回あたりの塗布量として推奨するため設定した。

1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.5.1 警告

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
設定しない。	設定する根拠となる情報はない。

1.8.5.2 禁忌

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
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、症状が悪化するおそれがある。]	2.1 他のオキシブチニン製剤の使用上の注意にて注意喚起している。本剤においても、本剤の抗コリン作用により眼圧が上昇し、閉塞隅角緑内障患者の症状が悪化するおそれがあることから設定した。
2.2 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大等）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、11.1.3 参照]	2.2 本剤の抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、排尿障害の症状が悪化するおそれがあることから設定した。
2.3 重篤な心疾患のある患者 [抗コリン作用により頻脈、心悸亢進を起し心臓の仕事量が増加するおそれがある。]	2.3 他のオキシブチニン製剤の使用上の注意にて注意喚起している。本剤においても、本剤の抗コリン作用により頻脈、心悸亢進を起し、重篤な心疾患のある患者では症状が悪化するおそれがあることから設定した。
2.4 腸閉塞又は麻痺性イレウスのある患者 [抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] [11.1.2 参照]	2.4 本剤の抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、腸閉塞又は麻痺性イレウスのある患者の症状が悪化するおそれがあることから設定した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
2.5 重症筋無力症の患者 [抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。]	2.5 他のオキシブチニン製剤の使用上の注意にて注意喚起している。本剤においても、本剤の抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ、重症筋無力症の患者の症状が悪化するおそれがあることから設定した。
2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者が使用した場合、過敏症を発現するおそれがあることから設定した。

1.8.5.3 重要な基本的注意

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>8.1 抗コリン作用により、眼の調節障害（視力障害、霧視等）、めまい、眠気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。</p> <p>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。</p> <p>8.3 抗コリン作用により、胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、消化管運動が低下するおそれがある。消化器症状があらわれた場合は使用を中止し、医療機関を受診するよう患者に指導すること。</p>	<p>8.1 本剤の抗コリン作用により眼の調節障害、めまい、眠気が発現する可能性があり、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が必要であることから設定した。</p> <p>8.2 本剤の抗コリン作用により発汗抑制が起こり、外部の温度上昇に対する不耐性が生じて、体温が上昇するおそれがあることから設定した。</p> <p>8.3 本剤の抗コリン作用により消化管運動が低下するおそれがあり、消化器症状があらわれる可能性があることから設定した。</p>

1.8.5.4 特定の背景を有する患者に関する注意

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者（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。 [2.2、11.1.3 参照]</p> <p>9.1.2 甲状腺機能亢進症の患者 抗コリン作用により、頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.3 うっ血性心不全の患者 代償性交感神経系の亢進を更に亢進させるおそれがある。</p> <p>9.1.4 不整脈のある患者 頻脈性の不整脈を有している患者では、副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起こるおそれがある。</p> <p>9.1.5 潰瘍性大腸炎の患者 中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。</p> <p>9.1.6 パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者 症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。</p>	<p>9.1.1 他のオキシブチニン製剤の使用上の注意にて注意喚起している。本剤においても、本剤の抗コリン作用により前立腺肥大症等の下部尿路閉塞疾患が悪化し、尿閉を誘発するおそれがあることから設定した。</p> <p>9.1.2 他のオキシブチニン製剤の使用上の注意にて注意喚起している。本剤においても、本剤の抗コリン作用により頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがあることから設定した。</p> <p>9.1.3 他のオキシブチニン製剤の使用上の注意にて注意喚起している。本剤においても、本剤の抗コリン作用により、うっ血性心不全で低下した心機能を代償するための交感神経系の亢進作用が更に亢進するおそれがあることから設定した。</p> <p>9.1.4 他のオキシブチニン製剤の使用上の注意にて注意喚起している。本剤においても、本剤の副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起こるおそれがあることから設定した。</p> <p>9.1.5 他のオキシブチニン製剤の使用上の注意にて注意喚起している。本剤においても発現する可能性が否定できないことから設定した。</p> <p>9.1.6 他のオキシブチニン製剤の使用上の注意にて注意喚起している。本剤においても、本剤の抗コリン作用により精神神経症状を悪化させるおそれがあることから設定した。</p>

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
<p>9.1.7 認知症又は認知機能障害のある患者 抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。</p> <p>9.1.8 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。</p> <p>9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者 腎排泄が遅延するおそれがある。</p> <p>9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者 主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすくなるおそれがある。[16.4 参照]</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。</p> <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）で乳汁への移行が報告されている。</p>	<p>9.1.7 他のオキシブチニン製剤の使用上の注意にて注意喚起している。本剤においても、本剤の抗コリン作用により認知機能を悪化させるおそれがあることから設定した。</p> <p>9.1.8 創傷や湿疹・皮膚炎等のある部位に使用した場合、オキシブチニンの体内への移行量が増加し、抗コリン作用に基づく全身的な副作用（散瞳、口渇等）があらわれやすくなるおそれがあることから設定した。</p> <p>9.2.1 他のオキシブチニン製剤の使用上の注意にて注意喚起している。本剤においても重篤な腎機能障害のある患者では腎排泄が遅延し、血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがあることから設定した。</p> <p>9.3.1 他のオキシブチニン製剤の使用上の注意にて注意喚起している。本剤においても重篤な肝機能障害のある患者ではオキシブチニンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがあることから設定した。</p> <p>9.5 妊婦での臨床検討は行っておらず、安全性は確立していない。他のオキシブチニン製剤の使用上の注意を参考に設定した。</p> <p>9.6 本剤がヒトの乳汁中に移行するかは不明であるが、動物実験（ラット）でオキシブチニンが乳汁中へ移行することが報告されていることから設定した。</p>

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
<p>9.7 小児等 12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>9.8 高齢者 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ことが多い。</p>	<p>9.7 12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は行っておらず、安全性は確立していないことから設定した。</p> <p>9.8 高齢者での臨床検討は行っていないが、一般に高齢者では生理機能が低下していると考えられ、本剤においても、高齢者の使用は注意が必要であることから設定した。</p>

1.8.5.5 相互作用

使用上の注意（案）			使用上の注意（案）の設定根拠						
<p>10. 相互作用 本剤は、主として肝の薬物代謝酵素 CYP3A4 により代謝される。[16.4 参照]</p>			<p>本剤は抗コリン作用を有するため、本剤と他の抗コリン作用を有する薬剤との併用により作用が増強し、副作用が発現しやすくなるおそれがあることから設定した。</p> <p>本剤は主に CYP3A4 により代謝されるため、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用時にオキシブチニンの血中濃度が上昇し、副作用が発現しやすくなるおそれがあることから設定した。</p>						
<p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p>									
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="194 967 438 1001">薬剤名等</th> <th data-bbox="438 967 719 1001">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="719 967 933 1001">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="194 1001 438 1285"> 抗コリン作用を有する薬剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 </td> <td data-bbox="438 1001 719 1285"> 口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。 </td> <td data-bbox="719 1001 933 1285"> 抗コリン作用が増強されるおそれがある。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法		機序・危険因子	抗コリン作用を有する薬剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。	<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="445 958 719 1294"> CYP3A4 を阻害する薬剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等 </td> <td data-bbox="719 958 933 1294"> これらの薬剤は CYP3A4 を強力に阻害し、併用によりオキシブチニンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。 </td> </tr> </tbody> </table>	CYP3A4 を阻害する薬剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
抗コリン作用を有する薬剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。							
CYP3A4 を阻害する薬剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等	これらの薬剤は CYP3A4 を強力に阻害し、併用によりオキシブチニンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。								

1.8.5.6 副作用

使用上の注意（案）		使用上の注意（案）の設定根拠															
<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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 血小板減少（頻度不明）</p> <p>11.1.2 麻痺性イレウス（頻度不明） 著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。[2.4 参照]</p> <p>11.1.3 尿閉（頻度不明） [2.2、9.1.1 参照]</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>頻度</th> <th>1～5%未満</th> <th>0.1～1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>種類</th> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>適用部位皮膚炎、適用部位そう痒感、適用部位湿疹、皮脂欠乏症</td> <td>適用部位紅斑、皮膚剥脱</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇</td> <td>口角口唇炎</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>尿中ブドウ糖陽性</td> </tr> </tbody> </table>		頻度	1～5%未満	0.1～1%未満	種類			皮膚	適用部位皮膚炎、適用部位そう痒感、適用部位湿疹、皮脂欠乏症	適用部位紅斑、皮膚剥脱	消化器	口渇	口角口唇炎	その他		尿中ブドウ糖陽性	<p>11.1.1 臨床試験では認められなかったが、他のオキシブチニン製剤の使用により、重篤な副作用報告がある。本剤においても発現の可能性があることから注意喚起するため設定した。</p> <p>11.1.2 臨床試験では認められなかったが、他のオキシブチニン製剤の使用により、重篤な副作用報告がある。本剤においても発現の可能性があることから注意喚起するため設定した。</p> <p>11.1.3 臨床試験では認められなかったが、他のオキシブチニン製剤の使用により、重篤な副作用報告がある。本剤においても発現の可能性があることから注意喚起するため設定した。</p> <p>11.2 第Ⅲ相臨床試験（04 試験）における副作用（臨床検査値異常を含む）発現頻度に基づき設定した。</p>
頻度	1～5%未満	0.1～1%未満															
種類																	
皮膚	適用部位皮膚炎、適用部位そう痒感、適用部位湿疹、皮脂欠乏症	適用部位紅斑、皮膚剥脱															
消化器	口渇	口角口唇炎															
その他		尿中ブドウ糖陽性															

1.8.5.7 過量投与

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状 視力障害、頻脈、尿閉等</p> <p>13.2 処置 本剤の使用を中止し、医療機関を受診するよう患者に指導すること。各症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>	<p>13.1 臨床試験において、本剤の過量投与の報告はないが、視力障害、頻脈、尿閉等の抗コリン作用に関連する症状の発現が予想されるため設定した。</p> <p>13.2 臨床試験において、本剤の過量投与の報告はないが、過量投与に対する処置について注意喚起するため設定した。</p>

1.8.5.8 適用上の注意

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤使用時の注意</p> <p>14.1.1 本剤を就寝前に塗布した後は、本剤が意図せず洗い流されないよう、手の濡れる行為は避けること。</p> <p>14.1.2 起床後、手を洗うまでの間は、塗布部位以外（眼等）に触れないようにすること。万一、塗布時に眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。</p> <p>14.1.3 本剤塗布後に気密性の高い手袋等で手掌を覆って密封しないこと。</p> <p>14.2 薬剤交付時の注意</p> <p>14.2.1 小児等が誤って本剤を使用しないよう、小児等の手の届かない場所に保管すること。</p>	<p>14.1.1 手が濡れることにより本剤が意図せず洗い流されることを避けるため設定した。</p> <p>14.1.2 本剤が塗布部位以外に付着することを防ぐため設定した。また、本剤には散瞳作用及び眼刺激性があることから、眼に入った場合の対応を設定した。</p> <p>14.1.3 本剤塗布後に気密性の高い手袋等で手掌を覆って密封した状態での使用経験はなく、安全性が確立していないことから設定した。</p> <p>14.2.1 小児等の誤使用を避けるために設定した。</p>

1.8.5.9 その他の注意

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
設定しない。	設定する根拠となる情報はない。

最新の添付文書を参照すること

20XX年XX月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

871259

貯 法：室温保存
有効期間：30カ月

原発性手掌多汗症治療剤
オキシブチニン塩酸塩ローション
処方箋医薬品^{注)}

承認番号

販売開始

—

アポハイド[®]ローション20%

APOHIDE[®] Lotion 20%

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）

- 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、症状が悪化するおそれがある。]
- 2.2 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大等）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、11. 1. 3参照]
- 2.3 重篤な心疾患のある患者 [抗コリン作用により頻脈、心悸亢進を起し心臓の仕事量が増加するおそれがある。]
- 2.4 腸閉塞又は麻痺性イレウスのある患者 [抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] [11. 1. 2参照]
- 2.5 重症筋無力症の患者 [抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。]
- 2.6 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

販売名	アポハイドローション20%
有効成分	1g中 オキシブチニン塩酸塩 200mg
添加剤	アジピン酸ジイソプロピル、精製水、無水エタノール、 その他1成分を含有する。

3.2 製剤の性状

販売名	アポハイドローション20%
性状	無色～微黄色澄明の液である。
識別コード	HP219L

4. 効能又は効果

原発性手掌多汗症

6. 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。

7. 用法及び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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 抗コリン作用により、眼の調節障害（視力障害、霧視等）、めまい、眠気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。
- 8.3 抗コリン作用により、胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、消化管運動が低下するおそれがある。消化器症状があらわれた場

合は使用を中止し、医療機関を受診するよう患者に指導すること。

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 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を合併している患者（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。[2.2、11.1.3参照]

9.1.2 甲状腺機能亢進症の患者

抗コリン作用により、頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。

9.1.3 うっ血性心不全の患者

代償性交感神経系の亢進を更に亢進させるおそれがある。

9.1.4 不整脈のある患者

頻脈性の不整脈を有している患者では、副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起こるおそれがある。

9.1.5 潰瘍性大腸炎の患者

中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。

9.1.6 パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者

症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。

9.1.7 認知症又は認知機能障害のある患者

抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.8 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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

腎排泄が遅延するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすくなるおそれがある。[16.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。

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）で乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

12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。

9.8 高齢者

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ことが多い。

10. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。[16.4参照]

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
抗コリン作用を有する薬剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	抗コリン作用が増強されるおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等	口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。	これらの薬剤はCYP3A4を強力に阻害し、併用によりオキシブチニンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

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使用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 血小板減少（頻度不明）

11.1.2 麻痺性イレウス（頻度不明）

著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。[2.4参照]

11.1.3 尿閉（頻度不明）

[2.2、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	1～5%未満	0.1～1%未満
皮膚	適用部位皮膚炎、適用部位そう痒感、 適用部位湿疹、皮脂欠乏症	適用部位紅斑、皮膚剥脱
消化器	口渇	口角口唇炎
その他		尿中ブドウ糖陽性

13. 過量投与

13.1 症状

視力障害、頻脈、尿閉等

13.2 処置

本剤の使用を中止し、医療機関を受診するよう患者に指導すること。各症状に応じて適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤使用時の注意

14.1.1 本剤を就寝前に塗布した後は、本剤が意図せず洗い流されないよう、手の濡れる行為は避けること。

14.1.2 起床後、手を洗うまでの間は、塗布部位以外（眼等）に触れないようにすること。万一、塗布時に眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

14.1.3 本剤塗布後に気密性の高い手袋等で手掌を覆って密封しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 小児等が誤って本剤を使用しないよう、小児等の手の届かない場所に保管すること。

16. 薬物動態

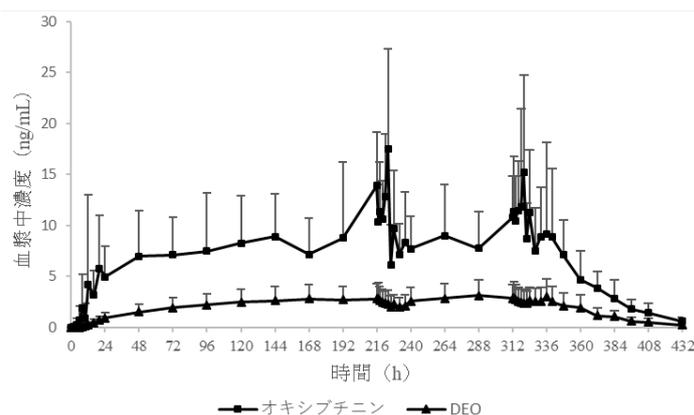
16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

健康成人男性に本剤 500 μ L を 1 日 1 回 8 時間、両手掌部に 14 日間反復経皮投与したときのオキシブチニン及び活性代謝物である *N*-デスエチルオキシブチニン（DEO）の血漿中濃度推移は下図、投与 14 回目のオキシブチニン及び DEO の血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。また、反復投与時において、血漿中オキシブチニン濃度は投与後 72 時間までに、血漿中 DEO 濃度は投与後 168 時間までに定常状態に達すると考えられた¹⁾。

なお、本剤塗布時の全身曝露量は、オキシブチニン塩酸塩経口剤 3mg 単回投与時の全身曝露量を超えることがある。

オキシブチニン及び DEO の血漿中濃度推移 (平均値 + 標準偏差)



投与 14 回目の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng · h/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	$t_{1/2}$ (h)
オキシブチニン	17.5 ± 8.98	241 ± 115	8 (1, 20)	27.2 ± 18.0 ^{b)}
DEO	3.27 ± 1.83	62.0 ± 32.5	1, 24 (1, 24)	27.4 ± 4.48

平均値 ± 標準偏差、n = 18

a) 最頻値 (最小値, 最大値)、DEO は最頻値が 2 つ

b) n = 17

16.3 分布

16.3.1 組織分布

SD 系雄性ラットの背部皮膚に [¹⁴C] オキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤を 48 時間単回貼付したとき、放射能は組織に広く分布し、その中で特に貼付部位皮膚、ハーダー腺、白色脂肪及び肝臓で高濃度を示した。製剤剥離後、各組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に減少した。また、反復貼付による投与部位皮膚への蓄積性も認められなかった^{2,3)}。

16.3.2 胎児移行

妊娠ラットに [¹⁴C] オキシブチニン塩酸塩を経口投与したとき、胎児の組織中に分布が認められたが、その濃度は母動物の血中濃度より低いことが報告されている⁴⁾。

16.3.3 血漿蛋白結合

In vitro 試験において、ヒト血漿蛋白結合率はオキシブチニン及び DEO のいずれも 99% 以上 (血漿中濃度 400ng/mL) であることが報告されている⁵⁾。

16.4 代謝

オキシブチニンは主に肝臓で代謝され、活性代謝物である DEO などに代謝される。また、ヒト肝マイクロゾームを用いた検討により、オキシブチニンの代謝には主に CYP3A4 及び CYP3A5 が関与していることが報告されている^{6,7)} (*in vitro*)。[9.3.1、10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性にオキシブチニン塩酸塩 52.5mg を含有する経皮製剤を下腹部に 1 日 1 回 7 日間反復貼付したとき、貼付開始後 144 ~ 168 時間 (貼付 7 回目) の尿中排泄率 (オキシブチニン及び 4 種の代謝物) は、投与量に対して 1.4% であった。また、その内訳は 3.8% がフェニルシクロヘキシルグリコール酸、30.8% が 4-水酸化 *N*-デスエチルオキシブチニン、65.4% が 4-水酸化フェニルシクロヘキシルグリコール酸であり、オキシブチニン及び DEO はほとんどみられなかった。105mg を含有する経皮製剤貼付時においても同様の傾向が認められた⁸⁾。

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 III 相比較試験 (原発性手掌多汗症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験)

12~77 歳の原発性手掌多汗症患者 (HDSS⁹⁾ が 2 以上かつ手掌の発汗量が一定以上) を対象に、本剤又はプラセボを両手掌部に 1 日 1 回 (就寝前) 5 プッシュ (約 500µL、オキシブチニン塩酸塩として約 96mg)、4 週間投与した。

有効性の主要評価項目である 4 週における発汗量のレスポンス (ベースラインから発汗量が 50% 以上改善した患者) の割合は、本剤群で 52.8% (76/144 例)、プラセボ群で 24.3% (34/140 例) であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった ($p < 0.001$)。

本剤群の副作用発現頻度は 12.5% (18/144 例) であり、主な副作用は適用部位皮膚炎 4.2% (6/144 例)、口渇 3.5% (5/144 例)、

適用部位そう痒感2.1% (3/144例) 等であった⁹⁾。

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

17.1.2 国内第III相長期投与試験 (原発性手掌多汗症患者を対象とした長期投与試験)

12~69歳の原発性手掌多汗症患者を対象に、本剤を両手掌部に1日1回 (就寝前) 5プッシュ (約500μL、オキシブチニン塩酸塩として約96mg) し、52週間投与した。なお、本試験は国内第III相比較試験を完了した患者も継続して参加可能とした。有効性の主要評価項目である発汗量のレスポンス (ベースラインから発汗量が50%以上改善した患者) の割合は、52週で72.6% (85/117例) であった。

副作用発現頻度は36.0% (45/125例) であり、主な副作用は適用部位皮膚炎8.8% (11/125例)、適用部位湿疹6.4% (8/125例)、口渇3.2% (4/125例)、皮脂欠乏症3.2% (4/125例) 等であった¹⁰⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

オキシブチニン塩酸塩は、エクリン汗腺に発現するムスカリン受容体に対して抗コリン作用を有することにより、抑汗作用を示すと考えられる。

18.2 ムスカリン受容体に対する親和性

ヒトムスカリン受容体 (M₁、M₂、M₃、M₄、M₅) を用いた結合実験において、オキシブチニンは [³H]N-メチルスコポラミン結合を競合的に阻害し、ムスカリンM₅及びM₄受容体に対して高い親和性を示した¹¹⁾ (*in vitro*)。

18.3 抗コリン作用

ラット、モルモット及びヒトの摘出組織を用いた実験において、オキシブチニンはカルバコール等による膀胱収縮及びカルバコールによる心拍数低下を抑制した¹²⁻¹⁶⁾ (*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

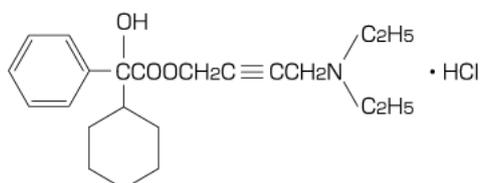
一般的名称: オキシブチニン塩酸塩 (Oxybutynin hydrochloride)

化学名: 4-diethylamino-2-butynyl (±)-α-cyclohexyl-α-phenylglycolate hydrochloride

分子式: C₂₂H₃₁NO₃ · HCl

分子量: 393.95

構造式:



性状: 白色の結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、水、エタノール (95) 又は酢酸 (100) に溶けやすく、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。水溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

融点: 124~129°C

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。

(第二石油類 危険等級III 非水溶性 火気厳禁)

22. 包装

4.5mL (プラスチック容器) ×20本

23. 主要文献

- 1) 久光製薬社内資料. 健康成人を対象とした反復投与試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.2) .
- 2) 久光製薬社内資料. ラットにおける単回投与組織分布試験 (ネオキシテブ73.5mg、2013年3月25日承認、CTD2.6.4.4.1.1) .
- 3) 久光製薬社内資料. ラットにおける反復投与組織分布試験 (ネオキシテブ73.5mg、2013年3月25日承認、CTD2.6.4.4.1.2) .
- 4) 秋本義雄 ほか: 医薬品研究 1984; 15(4): 519-35.
- 5) Mizushima H, et al.: Xenobiotica 2007; 37(1): 59-73.
- 6) Lukkari E, et al.: Pharmacol Toxicol 1998; 82(4): 161-6.
- 7) Ya'ich M, et al.: Pharmacogenetics 1998; 8(5): 449-51.

- 8) 久光製薬社内資料. 第I相反復投与試験 (ネオキシテープ73.5mg、2013年3月25日承認、CTD2.7.6.3) .
- 9) 久光製薬社内資料. 原発性手掌多汗症患者を対象とした第III相試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.4) .
- 10) 久光製薬社内資料. 原発性手掌多汗症患者を対象とした長期投与試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD2.7.6.5) .
- 11) Maruyama S, et al. : J Urol 2006; 175(1): 365-9.
- 12) Noronha-Blob L, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1991; 256(2): 562-7.
- 13) Uchida M, et al. : J Pharmacol Sci 2004; 94(2): 122-8.
- 14) Mizushima H, et al. : Biol Pharm Bull 2007; 30(5): 955-62.
- 15) Smith ER, et al. : Arzneimittelforschung 1998; 48(10): 1012-8.
- 16) Waldeck K, et al. : J Urol 1997; 157(3): 1093-7.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

久光製薬株式会社 お客様相談室

〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号

TEL. 0120-381332

FAX. (03) 5293-1723

受付時間/9:00-17:50 (土日・祝日・会社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地

アポハイドローション20%

1.9

一般的名称に係る文書

久光製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称は、以下のとおりである（昭和 61 年 7 月 2 日付け薬審 1 第 42 号、平成 19 年 8 月 6 日付け薬食審査発第 080601 号）。

日本名：オキシブチニン塩酸塩

英 名：Oxybutynin Hydrochloride

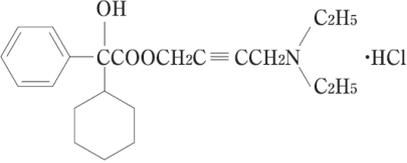
アポハイドローション20%

1.10

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

久光製薬株式会社

[現行]

化学名・別名	4-ジエチルアミノ-2-ブチニル (±) -α-フェニル-シクロヘキシル-α-フェニルグリコラート (別名オキシブチニン)、その塩類及びそれらの製剤																																																										
構造式																																																											
効能・効果	<p>錠剤</p> <p>下記疾患又は状態における頻尿、尿意切迫感、尿失禁 神経因性膀胱 不安定膀胱 (無抑制収縮を伴う過緊張性膀胱状態)</p> <p>貼付剤</p> <p>過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁</p>																																																										
用法・用量	<p>錠剤</p> <p>通常成人1回オキシブチニン塩酸塩として2~3mgを1日3回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>貼付剤</p> <p>通常、成人に対し本剤1日1回、1枚 (オキシブチニン塩酸塩として73.5mg) を下腹部、腰部又は大腿部のいずれかに貼付し、24時間毎に貼り替える。</p>																																																										
劇薬等の指定	劇薬	原体・塩類・製剤 (ただし、1個中オキシブチニンとして3mg以下を含有する内用剤、1枚中オキシブチニンとして73.5mg以下を含有する貼付剤を除く)																																																									
市販名及び有効成分・含量	<p>原体：オキシブチニン塩酸塩</p> <p>製剤：ポラキス錠1 (1錠中オキシブチニン塩酸塩1mg含有) ポラキス錠2 (1錠中オキシブチニン塩酸塩2mg含有) ポラキス錠3 (1錠中オキシブチニン塩酸塩3mg含有) ネオキシテープ73.5mg (1枚中オキシブチニン塩酸塩73.5mg含有)</p>																																																										
毒性	<p>錠剤</p> <p>急性 LD₅₀ (mg/kg)</p> <table border="1" data-bbox="405 1507 1203 1603"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>経口</th> <th>皮下</th> <th>腹腔</th> <th>静脈</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>♀</td> <td>1200</td> <td>2225</td> <td>280</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>♀</td> <td>460</td> <td>740</td> <td>223</td> <td>61</td> </tr> </tbody> </table> <p>亜急性</p> <table border="1" data-bbox="405 1671 1378 1767"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>最大無影響量 (mg/kg/日)</th> <th>特記所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>15週</td> <td>経口</td> <td>5, 20, 80, 200</td> <td>5</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table> <p>慢性</p> <table border="1" data-bbox="405 1834 1378 1986"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg/日)</th> <th>最大無影響量 (mg/kg/日)</th> <th>特記所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>6ヵ月</td> <td>経口</td> <td>20, 80, 160</td> <td><20</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>2年</td> <td>経口</td> <td>20, 80, 160</td> <td><20</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>1年</td> <td>経口</td> <td>2, 4, 8</td> <td><2</td> <td>なし</td> </tr> </tbody> </table>							経口	皮下	腹腔	静脈	マウス	♀	1200	2225	280	77	ラット	♀	460	740	223	61	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	特記所見	ラット	15週	経口	5, 20, 80, 200	5	なし	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	特記所見	ラット	6ヵ月	経口	20, 80, 160	<20	なし	ラット	2年	経口	20, 80, 160	<20	なし	イヌ	1年	経口	2, 4, 8	<2	なし
		経口	皮下	腹腔	静脈																																																						
マウス	♀	1200	2225	280	77																																																						
ラット	♀	460	740	223	61																																																						
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	特記所見																																																						
ラット	15週	経口	5, 20, 80, 200	5	なし																																																						
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	特記所見																																																						
ラット	6ヵ月	経口	20, 80, 160	<20	なし																																																						
ラット	2年	経口	20, 80, 160	<20	なし																																																						
イヌ	1年	経口	2, 4, 8	<2	なし																																																						

毒性 (続き)	貼付剤 単回投与毒性 概略の致死量 [mg/body(mg/kg)]					
	動物種		経皮			
			♂	♀		
	ラット		> 52.1 (261.5)	> 41.2 (290.7)		
	イヌ		> 882 (110.5)	> 882 (111.4)		
	反復投与毒性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	ラット	2週	経皮	♂: 13.0, 26.0, 52.1 ^{a)} (62.7, 128, 263 ^{b)} ♀: 10.3, 20.6, 41.2 ^{a)} (66.9, 134, 271 ^{b)}	♂: < 13.0 ^{a)} (< 62.7 ^{b)} ♀: < 10.3 ^{a)} (< 66.9 ^{b)}	≥13.0、10.3mg/body: 散瞳、体重↓、投与部位皮膚所見(うっ血、紅斑、鱗屑、浮腫、肥厚)、摂餌量↓(♂) 52.1、41.2mg/body: 赤血球数↑、BUN↑、総蛋白質↑(♂)、アルブミン↑(♂)、α ₁ -グロブリン↓(♂)
	ラット	4週	経皮	♂♀: 31.5, 63, 126 ^{b)}	♂♀: 31.5 ^{b)}	≥31.5mg/kg: 投与部位皮膚所見(刺激性、紅斑、うっ血、鱗屑、浮腫)、散瞳(♂) ≥63mg/kg: 散瞳、体重↓(♀)、PT延長(♂) 126mg/kg: 体重↓、摂餌量↓
	ラット	13週	経皮	♂♀: 31.5, 63, 126 ^{b)}	♂♀: 31.5 ^{b)}	≥31.5mg/kg: 投与部位皮膚所見[刺激性(♀)、紅斑、鱗屑] ≥63mg/kg: 投与部位皮膚所見(刺激性)、散瞳、体重↓、α ₁ -グロブリン比↓(♂)、BUN↑(♀)、尿浸透圧↓、尿比重↓(♂)、角膜の上皮細胞過形成、角膜の好中球浸潤・血管新生 126mg/kg: 投与部位皮膚所見(うっ血)、摂水量↑(♂)、A/G比↑(♂)、アルブミン↑(♂)、BUN↑(♂)、クロライド↑(♂)、無機リン↑(♀)、グルコース↑(♀)、総コレステロール↓(♀)
イヌ	2週	経皮	♂: 220.5, 441, 882 ^{a)} (30.1, 60.0, 127.7 ^{b)} ♀: 220.5, 441, 882 ^{a)} (32.1, 65.7, 130.4 ^{b)}	♂: 220.5 ^{a)} (30.1 ^{b)} ♀: 220.5 ^{a)} (32.1 ^{b)}	≥220.5mg/body: 散瞳、鼻端乾燥、投与部位皮膚所見(紅斑、丘疹)、顎下腺重量↑(♀)、舌下腺の粘液細胞肥大、漿液細胞の萎縮 ≥441mg/body: 摂餌量↓(♂)、体重増加抑制 882mg/body: 眼脂(♂)、体重↓、摂餌量↓、心拍数↑(♂)、QTc延長(♂)、尿量↓(♂)、クロライド排泄↓(♂)、顎下腺重量↑(♂)、顎下腺の粘液細胞肥大(♂)	
イヌ	4週	経皮	♂♀: 15.75, 31.5, 63 ^{b)}	♂♀: 31.5 ^{b)}	15.75mg/kg: 投与部位皮膚所見[紅斑(♂)、丘疹(♂)] ≥15.75mg/kg: 散瞳 ≥31.5mg/kg: 鼻端乾燥(♂)、舌下腺の粘液細胞肥大 31.5mg/kg: 投与部位皮膚所見(丘疹:♂) 63mg/kg: 鼻端乾燥、体重↓、摂餌量↓	

毒性 (続き)	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見
	イヌ	13 週	経皮	♂♀ : 15.75, 31.5, 63 ^{b)}	♂ : 31.5 ^{b)} ♀ : 15.75 ^{b)}	<p>≥ 15.75mg/kg : 散瞳 ≥ 31.5mg/kg : 血小板数 (♀)、胆嚢膨満 (胆汁貯留) (♀)、舌下腺の粘液細胞肥大 (♂)、投与部位皮膚所見 (紅斑 : ♂) 31.5mg/kg : 投与部位皮膚所見 (丘疹 : ♂) 63mg/kg : 鼻端乾燥、眼脂、体重↓、体重増加抑制傾向、角膜混濁 (♂)、眼瞼下垂 (♂)、角膜の血管新生 (♂)、舌下腺の粘液細胞肥大</p>
	イヌ	39 週	経皮	♂♀ : 7.875, 15.75, 31.5 ^{b)}	♂ : 7.875 ^{b)} ♀ : 15.75 ^{b)}	<p>7.875mg/kg : 投与部位皮膚所見 (表皮の炎症性細胞浸潤 : ♂) ≥ 7.875mg/kg : 投与部位皮膚所見 (表皮の肥厚) 15.75mg/kg : 赤色尿 (♂)、尿潜血 (♂)、蛋白陽性 (♂)、膀胱結石 (♂)、膀胱粘膜固有層の炎症性細胞浸潤・出血 (♂)、前立腺部尿道移行上皮の過形成 (♂) ≥ 15.75mg/kg : 散瞳、投与部位皮膚所見 (紅斑 : ♂)、膀胱移行上皮の過形成 (♂)、前立腺部尿道腔内の顆粒状様結石 (♂) 31.5mg/kg : 体重増加抑制、投与部位皮膚所見 (表皮の炎症性細胞浸潤)</p>
<p>a : mg/body/d b : mg/kg/d</p>						
副作用	錠剤			貼付剤		
	副作用発現率	311 / 1098 = 28.3%		副作用発現率	689 / 1169 = 58.9%	
	副作用の種類	件数		副作用の種類	件数	
	口渇	214		適用部位皮膚炎	545	
	排尿困難	19		口内乾燥	98	
	下痢	17		適用部位紅斑	53	
	便秘	17		適用部位そう痒感	29	
	胃腸障害	13		便秘	25	
会社	<p>クリニジェン株式会社 (錠剤) 輸入、製造 久光製薬株式会社 (貼付剤) 原体 : 輸入、製剤 : 製造</p>					

[追加]

化学名・別名						
構造式						
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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・含量	原体：オキシブチニン塩酸塩 製剤：アポハイドローション 20% (1g 中オキシブチニン塩酸塩 200mg 含有)					
毒性	外用液剤 局所刺激性					
	試験項目	動物種	投与期間	投与経路	試験結果	
	皮膚累積刺激性	ウサギ	14日間	経皮	HP-5070 プラセボ、 HP-5070-5 ^{b)} 、 HP-5070-10 ^{c)} 、 HP-5070-20 ^{d)} ： 8μL/2.0cm × 2.0cm	HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 で軽度の皮膚累積刺激性あり。
		ミニブタ	13週間	経皮	HP-5070 プラセボ、 HP-5070-5 ^{b)} 、 HP-5070-10 ^{c)} 、 HP-5070-20 ^{d)} ： 8μL 及び 16μL/2.0cm × 2.0cm	全ての製剤で皮膚累積刺激性なし。
		ミニブタ	39週間	経皮	HP-5070 プラセボ、 HP-5070-20 ^{d)} ： 8μL 及び 16μL/2.0cm × 2.0cm	HP-5070-20 で軽度の皮膚累積刺激性あり。
	皮膚感受性	モルモット	Buchler 法 感作処置： 3回 惹起処置： 1回	経皮	HP-5070 プラセボ、 HP-5070-5 ^{b)} 、 HP-5070-10 ^{c)} 、 HP-5070-20 ^{d)} ： 200μL/2.0cm × 2.0cm	陰性
	眼刺激性	ウサギ	単回	点眼	HP-5070 プラセボ、 HP-5070-5 ^{b)} 、 HP-5070-10 ^{c)} 、 HP-5070-20 ^{d)} ： 100μL/眼	HP-5070 プラセボ： 非洗眼群：ごく軽度の刺激性 洗眼群：ごく軽度の刺激性 HP-5070-5： 非洗眼群：中等度の刺激性 洗眼群：軽度の刺激性 HP-5070-10： 非洗眼群：中等度の刺激性 洗眼群：軽度の刺激性 HP-5070-20： 非洗眼群：強度の刺激性 洗眼群：軽度の刺激性
a：製剤として b：オキシブチニン塩酸塩を 5%含有する製剤 c：オキシブチニン塩酸塩を 10%含有する製剤 d：オキシブチニン塩酸塩を 20%含有する製剤						

副作用	副作用発現率 56/217 例 = 25.8%	臨床検査異常発現率 10/217 例 = 4.6%		
	副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
	適用部位皮膚炎	19	アラニンアミノトランス	3
			フェラーゼ増加	
	適用部位湿疹	13	血中尿酸増加	3
	口渇	9	尿中ブドウ糖陽性	2
	適用部位そう痒感	5	アスパラギン酸アミノト	2
		ランスフェラーゼ増加		
皮脂欠乏症	5	尿中血陽性	2	
	等		等	
会社	久光製薬株式会社 原体：輸入、製剤：製造			

アポハイドローション20%

1.12

添付資料一覧

久光製薬株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	評価/ 参考
3.2.S 原薬			
3.2.S.1.1	名称	久光製薬株式会社	評価
3.2.S.1.2	構造	久光製薬株式会社	評価
3.2.S.2.1	製造業者	久光製薬株式会社	評価
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	久光製薬株式会社	評価
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	久光製薬株式会社	評価
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	久光製薬株式会社	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	久光製薬株式会社	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	久光製薬株式会社	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系	久光製薬株式会社	評価
3.2.P 製剤			
3.2.P.1	製剤及び処方	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.3.1	製造者	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.3.2	製造処方	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	久光製薬株式会社	評価

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	評価 / 参考
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	久光製薬株式会社	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	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	久光製薬株式会社	評価
3.2.A その他			
3.2.A.3	添加剤 ()	久光製薬株式会社	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	タイトル
3.3-1	平成 年 月 日 新医薬品簡易相談結果要旨（受付番号：簡整 ）。
3.3-2	令和 年 月 日 新医薬品簡易相談結果要旨（受付番号：簡整 ）。
3.3-3	吉田和枝. スキンケアの方法. WOC Nursing. 2019; 7: 35-41.
3.3-4	. In Silico Mutagenicity Evaluation of Two Chemicals（試験番号947--0315）. 20 。
3.3-5	山下 勝. エチルアルコールによる微生物の増殖阻害と殺菌. 防菌防黴. 2008; 36: 241-62.
3.3-6	谷口康将, 野村重雄. 最小発育阻止濃度（MIC）を基準とした予測式からの化粧品の保存効力の予測. 日本化粧品技術者会誌. 2012; 46: 295-300.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	試験実施期間	掲載誌	評価 / 参考
--------	----	-----------	--------	-----	---------

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

4.2.2.1-1	Determination of Plasma Concentration of Oxybutynin after Administration of HP-5070 to Rats with Normal and Damaged Skin	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日 ～20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日		評価
-----------	--	------------	---	--	----

4.2.2.2 吸収

4.2.2.2-1	HP-5070: Plasma Sample Collection from Rats with Normal and Damaged Skin	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日 ～20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日		評価
4.2.2.2-2	Determination of Plasma Concentration of Oxybutynin after Administration of HP-5070 to Rats with Normal and Damaged Skin	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日 ～20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日		評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.6 局所刺激性試験

4.2.3.6-1	A 14-day cumulative skin irritation study of HP-5070 in rabbits	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日 ～20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日		評価
4.2.3.6-2	A cumulative skin irritation study of HP-5070 in minipigs	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日 ～20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日		評価
4.2.3.6-3	A 39-week repeated dose percutaneous cumulative skin irritation study of HP-5070 in minipigs with a 4-week recovery period	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日 ～20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日		評価
4.2.3.6-4	A skin sensitization study of HP-5070 in guinea pigs (Buehler Test)	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日 ～20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日		評価
4.2.3.6-5	An ocular irritation study of HP-5070 in rabbits	[Redacted]	20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日 ～20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日		評価

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	タイトル
4.3-1	Maruyama S, Oki T, Otsuka A, Shinbo H, Ozono S, Kageyama S, et al. Human muscarinic receptor binding characteristics of antimuscarinic agents to treat overactive bladder. J Urol 2006; 175: 365-9.
4.3-2	Noronha-Blob L, Kachur JF. Enantiomers of oxybutynin: <i>in vitro</i> pharmacological characterization at M1, M2 and M3 muscarinic receptors and <i>in vivo</i> effects on urinary bladder contraction, mydriasis and salivary secretion in guinea pigs. J Pharmacol Exp Ther 1991; 256: 562-7.
4.3-3	Uchida M, Koganei M, Murata N, Yamaji T. Effects of 4-ethylamino-2-butynyl (2-cyclohexyl-2-phenyl)glycolate hydrochloride, a metabolite of oxybutynin, on bladder specimens and rhythmic bladder contraction in rats in comparison with oxybutynin. J Pharmacol Sci 2004; 94: 122-8.
4.3-4	Mizushima H, Kinoshita K, Abe K, Ishizuka H, Yamada Y. Pharmacokinetics/pharmacodynamics analysis of the relationship between the <i>in vivo</i> micturition pressure and receptor occupancy of (<i>R</i>)-oxybutynin and its metabolite in rats. Biol Pharm Bull 2007; 30: 955-62.
4.3-5	Smith ER, Wright SE, Aberg G, Fang Y, McCullough JR. Comparison of the antimuscarinic and antispasmodic actions of racemic oxybutynin and desethyloxybutynin and their enantiomers with those of racemic terodiline. Arzneimittelforschung 1998; 48: 1012-8.
4.3-6	Waldeck K, Larsson B, Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. J Urol 1997; 157: 1093-7.
4.3-7	Artzi O, Loizides C, Zur E, Sprecher E. Topical oxybutynin 10% gel for the treatment of primary focal hyperhidrosis: A randomized double-blind placebo-controlled split area study. Acta Derm Venereol 2017; 97: 1120-4.
4.3-8	Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N, Pillette-Delarue M, Zagnoli A, Chassain-Le Lay M, et al. Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. Br J Dermatol 2015; 173: 1163-8.
4.3-9	Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. J Vasc Surg 2012; 55: 1696-700.
4.3-10	Costa Ada S Jr, Leão LE, Succi JE, Perfeito JA, Filho Castelo A, Rymkiewicz E, et al. Randomized trial - oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. Clinics 2014; 69: 101-5.
4.3-11	岩瀬 敏, 西村直記. 汗腺の構造と機能. 日皮会誌2014; 124: 1277-82.
4.3-12	久光製薬株式会社社内資料. ネオキシテープの市販後がん原性情報. 2019.
4.3-13	ネオキシテープ73.5mg 再審査報告書. 令和2年11月.
4.3-14	Oxytrol NDA 21-351 Final Labeling approved on 10/24/2017.
4.3-15	岩田寿雄, 国場節子, 山口和政, 有賀文彦, 平松保造. Oxybutynin Hydrochlorideの変異原性試験. 薬理と治療 1985; 13: 6637-43.
4.3-16	Ditropan (Oxybutynin chloride tablets), Review Document (NDA 17-577), 1975.

CTD No.- 資料番号	タイトル
4.3-17	久光製薬株式会社社内資料. 39-week repeated dose percutaneous toxicity study of HOB-294 in dogs and subsequent 4-week recovery study. 2011.
4.3-18	Douchamps J, Derenne F, Stockis A, Gangji D, Juvent M, Herchuelz A. The pharmacokinetics of oxybutynin in man. Eur J Clin Pharmacol. 1988; 35:515-20.
4.3-19	内藤 眞. 第11章 真皮マクロファージ. In: 玉置邦彦, 塩原哲夫, 編集. 皮膚免疫ハンドブック. 改訂2版. 中外医学社; 2005. p. 88-95.
4.3-20	久光製薬株式会社: ネオキシテープ73.5mg 申請資料概要 (2013年3月25日承認) . 2.6.4: p. 1-38.
4.3-21	秋本義雄, 小林秀子, 篠崎 豊, 浦久保五郎. 塩酸オキシブチニンの体内運命 (第1報) ラット, イヌにおける吸収, 分布及び排泄. 医薬品研究 1984; 15: 519-35.
4.3-22	Mizushima H, Takanaka K, Abe K, Fukazawa I, Ishizuka H. Stereoselective pharmacokinetics of oxybutynin and <i>N</i> -desethyloxybutynin <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . Xenobiotica 2007; 37: 59-73.
4.3-23	Lukkari E, Taavitsainen P, Juhakoski A, Pelkonen O. Cytochrome P450 Specificity of Metabolism and Interactions of Oxybutynin in Human Liver Microsomes. Pharmacology & Toxicology 1998; 82: 161-6.
4.3-24	Yaïch M, Popon M, Medard Y, Aigrain EJ. In-vitro cytochrome P450 dependent metabolism of oxybutynin to N-deethyloxybutynin in humans. Pharmacogenetics 1998; 8: 449-51.
4.3-25	クリニジェン株式会社: ポラキス錠添付文書. 第12版, 2021.
4.3-26	久光製薬株式会社: ネオキシテープ73.5mg 医薬品インタビューフォーム. 第9版, 2021. P. 1-61
4.3-27	Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ Jr, Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. Vet Pathol. 2012; 49: 344-56.
4.3-28	藤本智子, 横関博雄, 片山一朗, 金田眞理, 室田浩之, 田村直俊ほか. 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: 1379-400.
4.3-29	Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kütt S, Kozma C, Teale C. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. Dermatology. 2006; 212: 343-53.
4.3-30	ファイザー株式会社: プロ・バンサイン錠15mg添付文書. 第3版, 2019.
4.3-31	QBREXZA (glycopyrronium) cloth Highlights of prescribing information, Revised: 06/2018.
4.3-32	科研製薬株式会社: エクロックゲル5%添付文書. 第2版, 2020.

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	試験実施期間	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データ
5.3.7.5	臨床検査値の変動を適切に示した図表	久光製薬株式会社			評価	

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	タイトル
5.4-1	Maruyama S, Oki T, Otsuka A, Shinbo H, Ozono S, Kageyama S, et al. Human muscarinic receptor binding characteristics of antimuscarinic agents to treat overactive bladder. J Urol 2006; 175: 365-9.
5.4-2	Noronha-Blob L, Kachur JF. Enantiomers of oxybutynin: In vitro pharmacological characterization at M1, M2 and M3 muscarinic receptors and in vivo effects on urinary bladder contraction, mydriasis and salivary secretion in guinea pigs. J Pharmacol Exp Ther 1991; 256: 562-7.
5.4-3	Mizushima H, Kinoshita K, Abe K, Ishizuka H, Yamada Y. Pharmacokinetics/pharmacodynamics analysis of the relationship between the in vivo micturition pressure and receptor occupancy of (<i>R</i>)-oxybutynin and its metabolite in rats. Biol Pharm Bull 2007; 30: 955-62.
5.4-4	Smith ER, Wright SE, Aberg G, Fang Y, McCullough JR. Comparison of the antimuscarinic and antispasmodic actions of racemic oxybutynin and desethyloxybutynin and their enantiomers with those of racemic terodiline. Arzneimittel.-Forsch./Drug res 1998; 48: 1012-8.
5.4-5	岩瀬 敏, 西村直記. 汗腺の構造と機能. 日皮会誌 2014; 124: 1277-82.
5.4-6	藤本智子, 横関博雄, 片山一朗, 金田眞理, 室田浩之, 田村直俊ほか. 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: 1379-400.
5.4-7	Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. J Dermatol 2013; 40: 886-90.
5.4-8	Hamm H, Naumann MK, Kowalski JW, Kütt S, Kozma C, Teale C. Primary focal hyperhidrosis: disease characteristics and functional impairment. Dermatology 2006; 212: 343-53.
5.4-9	Weber A, Heger S, Sinkgraven R, Heckmann M, Elsner P, Rzany B. Psychosocial aspects of patients with focal hyperhidrosis. Marked reduction of social phobia, anxiety and depression and increased quality of life after treatment with botulinum toxin A. Br J Dermatol 2005; 114: 342-45.
5.4-10	Naumann MK, HAMM H, Lowe NJ. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2002; 147: 1218-26.
5.4-11	田中智子, 佐藤貴浩, 横関博雄. 掌蹠多汗症の重症度と段階的治療指針 治療前後の精神的改善度. 発汗学 2007; 14: 46-8.
5.4-12	久光製薬株式会社社内資料. 多汗症に関する調査 結果報告書 -医師調査・患者調査-. 20██.
5.4-13	Strutton DR, Kowalski JW, Glaser DA, Stang PE. US prevalence of hyperhidrosis and impact on individuals with axillary hyperhidrosis: results from a national survey. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 241-8.
5.4-14	一般社団法人・日本病院薬剤師会. 院内製剤の調製及び使用に関する指針 (Version1.0). 平成24年7月31日.
5.4-15	藤本智子, 井上梨紗子, 横関博雄, 伊東慶子, 大嶋雄一郎, 柳下武士ほか. 原発性手掌多汗症に対する二重盲検下での塩化アルミニウム外用剤の有効性の検討. 日皮会誌 2013; 123: 281-9.

CTD No.- 資料番号	タイトル
5.4-16	藤本智子, 横関博雄. 原発性手掌多汗症に対する長期50%塩化アルミニウム外用剤使用の効果と副作用の検討. J Environ Dermatol Cutan Allergol 2015; 9: 238-42.
5.4-17	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. p. 21.
5.4-18	Lukkari E, Juhakoski A, Aranko K, Neuvonen PJ. Itraconazole moderately increases serum concentrations of oxybutynin but does not affect those of the active metabolite. Eur J Clin Pharmacol 1997; 52: 403-6.
5.4-19	Lukkari E, Taavitsainen P, Juhakoski A, Pelkonen O. Cytochrome P450 Specificity of Metabolism and Interaction of Oxybutynin in Human Liver Microsomes. Pharmacology & Toxicology 1998; 82: 161-6.
5.4-20	Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology 2015; 230: 27-33.
5.4-21	US. FDA. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Draft guidance. March 2010.
5.4-22	Shimizu H, Tamada Y, Shimizu J, Ohshima Y, Matsumoto Y, Sugenoja J. Effectiveness of iontophoresis with alternating current (AC) in the treatment of patients with palmoplantar hyperhidrosis. J Dermatol 2003; 30: 444-9.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

添付資料番号	表題
3.2.S 原薬	
3.2.S.1.3	一般特性 該当資料なし
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール 該当資料なし
3.2.S.2.3	原材料の管理 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 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 該当資料なし
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯 該当資料なし
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明 該当資料なし
3.2.S.3.2	不純物 該当資料なし
3.2.S.5	標準品又は標準物質 該当資料なし
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論 該当資料なし
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 該当資料なし
3.2.S.7.3	安定性データ 該当資料なし
3.2.P 製剤	
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤 該当資料なし
3.2.A その他	
3.2.A.1	製造施設及び設備 該当資料なし
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価 該当資料なし
3.2.R 各極の要求資料	
	該当資料なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

添付資料番号	表題
4.2.1	薬理試験 該当資料なし
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.3	分布 該当資料なし
4.2.2.4	代謝 該当資料なし
4.2.2.5	排泄 該当資料なし
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） 該当資料なし
4.2.2.7	その他の薬物動態試験 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 該当資料なし
4.2.3.2	反復投与毒性試験 該当資料なし
4.2.3.3	遺伝毒性試験 該当資料なし
4.2.3.4	がん原性試験 該当資料なし
4.2.3.5	生殖発生毒性試験 該当資料なし
4.2.3.7	その他の毒性試験 該当資料なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	表題
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 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 該当資料なし
5.3.1.3	<i>In Vitro -In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書 該当資料なし
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 該当資料なし
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 該当資料なし
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書 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 該当資料なし
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書 該当資料なし
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書 該当資料なし
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書 該当資料なし