アポハイドローション20%

2.4

非臨床試験の概括評価

久光製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 5
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 5
2.4.2.2 副次的薬理試験 5
2.4.2.3 安全性薬理試験 6
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 6
2.4.3 薬物動態試験 7
2.4.3.1 分析法 7
2.4.3.2 吸収 7
2.4.3.3 分布 7
2.4.3.4 代謝 7
2.4.3.5 排泄 7
2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.4.4 毒性試験 8
2.4.4.1 単回投与毒性試験 8
2.4.4.2 反復投与毒性試験 8
2.4.4.3 遺伝毒性試験 8
2.4.4.4 がん原性試験 9
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 10
2.4.4.6 局所刺激性試験 10
2.4.4.7 その他の毒性試験 11
2.4.5 総括及び結論 12
2.4.6 参考文献 14

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-5070-5	1g 中にオキシブチニン塩酸塩を 50mg 含有する外用液剤
HP-5070-10	1g 中にオキシブチニン塩酸塩を 100mg 含有する外用液剤
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）
DEO	*N*-desethyloxybutynin：*N*-デスエチルオキシブチニン （化学名：4-Ethylamino-2-butynyl-α-phenyl-α-cyclohexyl glycolate） （代謝物）
NT	オキシブチニン塩酸塩を 1 枚中に 73.5mg 含有するテープ剤 （販売名：ネオキシテープ 73.5mg、35cm^2 製剤）
PCHG	Phenyl-cyclohexylglycolic acid：フェニルシクロヘキシルグリコール酸 （代謝物）

略号	省略していない表現又は定義
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
^{14}C	Carbon 14：C の放射性同位体
CHO-K1 細胞	chinese hamster ovary cells：チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
GLP	Good Laboratory Practice：平成 9 年 3 月 26 日付「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」、及び改正省令
[^{3}H]NMS	[^{3}H]*N*-methylscopolamine：^{3}H 標識体 *N*-メチルスコポラミン
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
LC/MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／タンデム型マススペクトロメトリー
pH	hydrogen ion exponent：水素イオン指数
PK	pharmacokinetics：薬物動態
SD	ラット系統名
$t_{1/2}$	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（k_{el}）から算出した消失半減期
t_{max}	最高血中濃度到達時間

用語の定義一覧

用語	定義
01 試験	健康成人を対象とした単回投与試験 （治験実施計画書番号：HP-5070-JP-01）
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）

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

HP-5070 は有効成分としてオキシブチニン塩酸塩を含有する外用液剤である。HP-5070 は一般外用剤であり臨床適用経路は経皮であることから、動物を用いた非臨床試験では経皮投与を中心に検討した。開発初期は複数濃度の製剤を用いて開発を進めていたため、ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験、ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験、モルモット皮膚感作性試験及びウサギ眼刺激性試験は HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 を用いて実施した。ラット単回経皮投与 PK 試験及びミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験では申請製剤の HP-5070-20 を評価した。これらの製剤を用いた非臨床試験では、単回投与は 24 時間以内の投与、反復投与は 1 日 1 回 24 時間の投与とした。

20[redacted] 年 [redacted] 月に実施した医薬品[redacted]相談において、HP-5070 の非臨床データパッケージに関する助言を踏まえて、薬理試験、分布・代謝・排泄に関する薬物動態試験、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実施しなかった。

【薬理試験】

HP-5070 の有効成分であるオキシブチニンは、ムスカリン M_3 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)-6)]。また、オキシブチニンの経皮又は経口投与は多汗症患者の症状を改善することが臨床研究において報告されており [7)-10)]、多汗症に対する作用及びその機序については既に明らかにされている。そこでオキシブチニンのムスカリン受容体に対する作用について、公表文献を概括した。

【薬物動態試験】

HP-5070-20 の経皮投与後の吸収について、ラットを用いて検討した。また、全身循環血中に移行したオキシブチニンの薬物動態は NT と同様と考えられ、既に評価済みのため、新たな試験は実施しなかった。

【毒性試験】

HP-5070 の局所安全性評価を目的として、ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験、ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験、ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験、モルモット皮膚感作性試験及びウサギ眼刺激性試験を実施した。眼刺激性試験を除く試験では臨床適用経路である経皮投与で実施した。全身性の安全性評価のために新たな毒性試験は実施せず、NT で実施したラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の無毒性量における曝露量と HP-5070 のヒト曝露量を比較することにより考察した。HP-5070 の皮膚がん原性については、HP-5070 ヒト投与時の投与部位皮膚におけるオキシブチニン皮膚曝露量を NT と比較することにより考察した。

HP-5070 において[redacted]として使用する[redacted]は、簡易相談［平成[redacted] 年[redacted] 月（簡整[redacted]）及び令和[redacted] 年[redacted] 月（簡整[redacted]）実施］において、新添加剤に該当することを確認した。このため、公表文献及び HP-5070 を用いた毒性試験成績をもとに安全性を評価した。

安全性確認の閾値を超えて生成する不純物として PCHG が認められた。PCHG はラット、イヌ及びヒトの主代謝物であり既に安全性は評価済みであると判断し、毒性試験は実施しなかった。

試験は全て GLP 適合試験として医薬品毒性試験法ガイドライン又は ICH ガイドラインに準拠して実施した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

オキシブチニンのムスカリン受容体に対する作用について、公表文献を概括した。

ヒトムスカリン受容体サブタイプ（M_1、M_2、M_3、M_4 及び M_5）を発現させた CHO-K1 細胞膜画分を用いて、[^{3}H]NMS の受容体結合に対する作用を検討した [1)]。オキシブチニン及び代謝物 DEO は、[^{3}H]NMS 結合を競合的に阻害し、M_3 及び M_4 受容体に比較的高い親和性を示した（2.6.2.2.1 参照）。

摘出動物組織を用いた検討において、ウサギ輸精管（M_1）、モルモットの心房組織（M_2）及び膀胱排尿筋（M_3）に対するオキシブチニンの作用を光学異性体別に評価した結果、(*R*)-オキシブチニン及び(*S*)-オキシブチニンはいずれの組織に対しても抗コリン作用を示した [2)]。(*R*)-オキシブチニンの M_1、M_3 に対する親和性は M_2 に対する親和性より高く、これらの拮抗作用は(*S*)-オキシブチニンよりも強かった。

摘出ラット膀胱平滑筋を用いた検討において、カルバコール誘発収縮に対する作用を評価した結果、オキシブチニン及び DEO は同程度に拮抗作用を示した [3)]。また、光学異性体別にアセチルコリン誘発収縮に対する作用を検討した結果、(*R*)-オキシブチニン及び(*R*)-DEO は同程度に拮抗作用を示した [4)]。一方、(*S*)-オキシブチニン及び(*S*)-DEO はアセチルコリン誘発収縮に対して明らかな拮抗作用は示さなかった [4)]。

摘出モルモット膀胱を用いた検討において、カルバコール誘発収縮に対するオキシブチニン及び DEO 並びにその光学異性体の作用を評価した結果、オキシブチニン及び DEO による拮抗作用に明らかな差は認められなかった [5)]。

ヒト膀胱排尿筋を用いた検討において、カルバコール誘発収縮に対する作用を評価した結果、オキシブチニン及び DEO は同程度に拮抗作用を示した [6)]。

原発性手掌多汗症の原因であるエクリン腺からの発汗は、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汗腺上のムスカリン受容体サブタイプの M_3 受容体に結合することにより惹起される [11)]。

以上のことから、オキシブチニン塩酸塩を含有する HP-5070 は、エクリン腺に発現するムスカリン M_3 受容体に結合し、抗コリン作用を示すことにより、原発性手掌多汗症に対して抑汗作用を示すことが期待された。

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.2.3 安全性薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 分析法

ラットに単回経皮投与後の血漿中濃度測定（試験番号：[redacted]0736）には、オキシブチニン塩酸塩の購入品を標準物質として、LC/MS/MS 法を用いて行った。

2.4.3.2 吸収

SD 系雄性ラットの背部正常皮膚に HP-5070-20（20%製剤、オキシブチニン塩酸塩として 1.92mg/body）を 24 時間単回経皮投与したときの血漿中オキシブチニン濃度は、投与後 15.6 時間に C_{max} 4.98ng/mL を示した後、製剤除去後は $t_{1/2}$ 21.4 時間で消失した。また、AUC_{0-t} は 141ng·h/mL、AUC_{0-inf} は 229ng·h/mL であった。

損傷皮膚に投与したときの血漿中オキシブチニン濃度は、投与後 13.8 時間に C_{max} 10.6ng/mL を示した後、製剤除去後は $t_{1/2}$ 39.8 時間で消失した。また、AUC_{0-t} は 266ng·h/mL、AUC_{0-inf} は 506ng·h/mL であった（2.6.4.3.1 参照）。

2.4.3.3 分布

該当する試験を実施しなかった。

2.4.3.4 代謝

該当する試験を実施しなかった。

2.4.3.5 排泄

該当する試験を実施しなかった。

2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用

該当する試験を実施しなかった。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

なお、オキシブチニン塩酸塩を有効成分とする既承認薬である経皮吸収型製剤 NT のラット（2～13 週）及びイヌ（2～39 週）を用いた反復投与毒性試験を実施しており、毒性所見として抗コリン作用又はその二次的影響に起因する変化が認められている。これらの動物試験の無毒性量は、HP-5070-20 をヒトに投与した際のオキシブチニンの全身曝露量「定常状態での血漿中濃度：23.9ng/mL（05 試験の 52 週までの全時点における平均値、2.7.2.2.2.2.2 参照）、定常状態での推定 $AUC_{0\text{-}24}$：574ng·h/mL（= 23.9 × 24）」と同程度又は上回っていた（表 2.4.4.2-1）。このことから、HP-5070 投与による全身性の安全性の懸念は低いと考えられた。

表 2.4.4.2-1　NT の反復経皮投与毒性試験における血漿中オキシブチニン曝露量と HP-5070-20 をヒトに投与したときの血漿中オキシブチニン曝露量の比較

動物種	TK 測定時点	無毒性量	曝露量		曝露量比（倍）[a]	
			C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	C_{max}	$AUC_{0\text{-}24}$
ラット	2 週	雄：< 13.0mg/body/d (< 62.7mg/kg/d)	206	3368	8.7	5.9
		雌：< 10.3mg/body/d (< 66.9mg/kg/d)	171	2687	7.2	4.7
	4 週	雄：31.5mg/kg/d	88.9	1315	3.7	2.3
		雌：31.5mg/kg/d	70.5	1134	3.0	2.0
	13 週	雄：31.5mg/kg/d	92.3	1491	3.9	2.6
		雌：31.5mg/kg/d	78.5	1287	3.3	2.3
イヌ	2 週	雄：220.5mg/body/d (30.1mg/kg/d)	132	2679	5.5	4.7
		雌：220.5mg/body/d (32.1mg/kg/d)	165	3178	6.9	5.6
	4 週	雄：31.5mg/kg/d	50.4	1058	2.1	1.9
		雌：31.5mg/kg/d	43.5	816	1.8	1.4
	13 週	雄：31.5mg/kg/d	69.7	1484	2.9	2.6
		雌：15.75mg/kg/d	27.4	584	1.2	1.0
	39 週	雄：7.875mg/kg/d	23.6	498	1.0	0.9
		雌：15.75mg/kg/d	49.4	1050	2.1	1.8

a：HP-5070-20 をヒトに投与したときの血漿中オキシブチニン曝露量［定常状態での血漿中濃度：23.9ng/mL（05 試験の 52 週までの全時点における平均値）、定常状態での推定 $AUC_{0\text{-}24}$：574ng·h/mL（= 23.9 × 24）］との比較

2.4.4.3 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.4.4 がん原性試験

該当する試験を実施しなかった。

なお、HP-5070 の皮膚がん原性について、NT と HP-5070-20 の皮膚曝露量（表皮層を通過する薬物量）を比較することにより考察した。

皮膚曝露量について、表 2.4.4.4-1 に示すとおり、HP-5070-20 及び NT の全身曝露量、投与面積及び全身クリアランスより算出した HP-5070 のヒトにおける単位面積あたりの経皮吸収量は NT の [redacted] 倍（HP-5070-20 : [redacted] μg/cm^2、NT : 125μg/cm^2）であり、NT を下回った。なお、NT は 2013 年に国内で承認されてから面積変更等の一変申請承認までの期間において皮膚発がんに関連する有害事象報告はなく [12]、2020 年 11 月 16 日に再審査報告を終了している [13]。また、欧米で既承認のオキシブチニンを有効成分とする経皮吸収型製剤 Oxytrol（米国：2003 年承認、EU：2004 年承認、単位面積当たりのオキシブチニン投与量 : 0.92mg/cm^2）についても、ラベルで皮膚の発がん性が疑われる報告・注意喚起はされていない [14]。

さらに、オキシブチニンは *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験で遺伝毒性陰性と報告されており [15]、ラットの経口投与による 2 年間がん原性試験で皮膚を含めた全身臓器に発がん性を示唆する変化は認められていない [16]。また、NT のイヌ 39 週間反復経皮投与毒性試験 [17]及び HP-5070 のミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験の病理組織学的検査で投与部位皮膚に前がん病変は認められておらず、局所がん原性が懸念される結果は得られていない。

以上のように、HP-5070 投与時のオキシブチニン皮膚曝露量は皮膚発がん性が疑われる副作用が報告されていない既承認製剤である NT を下回り、HP-5070 の皮膚がん原性リスクは NT より低いと考えられること、非臨床試験において局所がん原性が懸念される結果が得られていないことを踏まえると、HP-5070 の皮膚がん原性の懸念は低いと考えられた。

表 2.4.4.4-1　ヒトに HP-5070-20 及び NT を単回投与したときのオキシブチニン皮膚曝露量（単位面積あたりの経皮吸収量）の推定値

項目	HP-5070-20	NT
製剤中濃度(%)	20	[redacted]
投与面積(cm^2)	[redacted] a)	35
投与量(mg) b)	87.1	66.7
単位面積当たりの投与量(mg/cm^2) b)	[redacted]	1.9
全身曝露量、$AUC_{0\text{-}inf}$(ng·h/mL)	468 c)	128 d)
全身クリアランス(L/h/body) e)	34.1	34.1
経皮吸収量(μg) f)	15959	4365
単位面積あたりの経皮吸収量(μg/cm^2) g)	[redacted]	125

a： 01 試験の被験者（健康成人）の両手掌面積の平均値
b： オキシブチニンとして
c： 01 試験 Part2 の HP-5070-20 手掌部 8 時間単回投与時のオキシブチニンの $AUC_{0\text{-}inf}$（ng·h/mL）
d： 01 試験 Part1 の NT 下腹部 24 時間単回投与時のオキシブチニンの $AUC_{0\text{-}inf}$（ng·h/mL）
e： オキシブチニン静脈内投与時の全身クリアランス [18]
f： 経皮吸収量（μg） ＝ 全身曝露量（ng·h/mL） × 全身クリアランス（L/h/body）
g： 単位面積あたりの経皮吸収量（μg/cm^2） ＝ 経皮吸収量（μg） ÷ 投与部位面積（cm^2）

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.4.6 局所刺激性試験

HP-5070 の局所安全性を評価するために、ウサギ及びミニブタの背部皮膚の同一部位に HP-5070 を反復投与（開放塗布）した際の皮膚刺激性を評価した。臨床現場における投与量 1.9μL/cm^2［= 500μL（1 回あたりの使用量）÷[redacted]cm^2（01 試験の被験者の両手掌面積の平均値）］を考慮して、ウサギは臨床投与量とほぼ同用量の 8μL/4cm^2（2μL/cm^2）を、ミニブタは臨床投与量とほぼ同用量及び倍量の 8μL/4cm^2（2μL/cm^2）及び 16μL/4cm^2（4μL/cm^2）を投与量として設定した。

ウサギ 14 日間皮膚累積刺激性試験では、背部皮膚（健常皮膚及び損傷皮膚）に HP-5070-5、HP-5070-10、HP-5070-20 及び HP-5070 プラセボを 1 日 1 回、14 日間反復経皮投与した。HP-5070 プラセボではほぼ皮膚反応が認められず、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 において皮膚累積刺激性が認められ、薬物濃度と相関して皮膚反応が増強していた［最大スコア（健常皮膚及び損傷皮膚の合計値）; HP-5070 プラセボ：0.7（投与 3 日目）、HP-5070-5：2.0（投与 3 日目）、HP-5070-10：2.7（投与 7 日目）、HP-5070-20：4.7（投与 7 日目）］。病理組織学的検査では軽微～軽度の所見［真皮の炎症性細胞浸潤、表皮肥厚、過角化及び痂皮形成（HP-5070-20 のみ）］が認められた（2.6.6.7.1 参照）。

ミニブタ 13 週間皮膚累積刺激性試験では、背部皮膚に HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 を 1 日 1 回、13 週間反復経皮投与した。投与量の違いによる皮膚刺激性の違いはなく、いずれの被験物質も皮膚反応スコア 1.0 以下で推移しており［最大スコア：HP-5070-5（8μL/4cm^2）:0.7、HP-5070-5（16μL/4cm^2）:0.7、HP-5070-10（8μL/4cm^2）:0.7、HP-5070-10（16μL/4cm^2）:0.7、HP-5070-20（8μL/4cm^2）：0.7、HP-5070-20（16μL/4cm^2）：1.0］、反復投与による皮膚反応の増強は認められなかった。被験物質投与に関連する病理組織学的変化は認められなかった（2.6.6.7.2 参照）。

ミニブタ 39 週間皮膚累積刺激性試験では、背部皮膚に HP-5070 プラセボ及び HP-5070-20 を 1 日 1 回、39 週間反復経皮投与した。HP-5070 プラセボでは皮膚反応が認められず、HP-5070-20 では非常に軽度の紅斑及び鱗屑が投与初期（紅斑：投与 9～49 日目、鱗屑：投与 28～87 日目）に認められたが、13 週試験と同様に皮膚反応スコアは 1.0 以下で推移していた［最大スコア ; HP-5070-20（8μL/4cm^2）：0.3、HP-5070-20（16μL/4cm^2）：0.8］。病理組織学的検査では、主群の 1 例で軽微～軽度の所見（表皮の局所的な細胞間浮腫、表皮の炎症性細胞浸潤、真皮の血管周囲の単球細胞浸潤、真皮の炎症性細胞浸潤、真皮のマクロファージ浸潤）が認められた。投与量に関連して皮膚反応がやや増強する傾向が認められた。主群 1 例で認められた真皮のマクロファージ浸潤は、一般にマクロファージは炎症誘発時に誘導されるとの報告 [19]を考慮し、薬物に関連した炎症性の変化の一つと考えられた。また、これらの所見は回復群では認められず可逆性の軽微な変化と考えられた（2.6.6.7.3 参照）。

モルモット皮膚感作性試験では、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 はいずれも皮膚感作性を示さなかった（2.6.6.7.4 参照）。

ウサギ眼刺激性試験では、非洗眼群の HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 はそれぞれ「ごく軽度の刺激性あり」、「中等度の刺激性あり」、「中等度の刺激性あり」及び「強度の刺激性あり」に分類された。また、洗眼群の HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 はそれぞれ「ごく軽度の刺激性あり」、「軽度の刺激性あり」、「軽度の刺激性あり」及び「軽度の刺激性あり」に分類され、洗眼により眼刺激の程度が軽減する傾向がみられた（2.6.6.7.5 参照）。

2.4.4.7 その他の毒性試験

(1) 不純物の毒性試験

HP-5070 の加速試験の結果、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）に記載されている安全性の確認が必要とされる閾値である 0.2%を超えた不純物は、ラット、イヌ及びヒトの主代謝物である PCHG のみであり、安全性に問題はないと判断し、毒性試験は実施しなかった。

(2) 新添加剤の毒性試験

HP-5070 において [redacted] として使用する[redacted]は新添加剤に該当する。このため、公表文献及び HP-5070 を用いた毒性試験成績をもとに安全性を評価した結果、HP-5070 の臨床使用における[redacted]のヒトの全身性及び局所の安全性に問題はないと考えられた。（1.13.4.1.1 参照）。

2.4.5 総括及び結論

非臨床試験によって示された HP-5070 の特徴及び臨床における安全使用のための考慮すべき事項は以下のとおりである。

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[11]。原発性手掌多汗症の原因であるエクリン腺からの発汗は、汗腺周辺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、分泌コイルの明調細胞基底外側膜上のムスカリン性アセチルコリン受容体サブタイプの M_3 受容体に結合することにより惹起される[11]。

オキシブチニンはヒトムスカリン受容体サブタイプ（M_1、M_2、M_3、M_4 及び M_5）を用いた結合実験において、ムスカリン M_3 及び M_4 受容体に対して高い親和性を示した[1]。また、実験動物組織及びヒト組織を用いた検討において、オキシブチニンは抗コリン作用を示した[2)-6)]。代謝物 DEO のムスカリン受容体に対する親和性及び抗コリン作用は、オキシブチニンと同程度であった[1),3)-6)]。オキシブチニンは皮膚中でほとんど代謝されないことから[20]、HP-5070 の経皮投与により、皮膚に浸透したオキシブチニンがエクリン腺に発現する M_3 受容体を阻害し、原発性手掌多汗症に対して抑汗作用を示すことが期待される。

HP-5070 を損傷皮膚のラットに投与したときの血漿中濃度は、正常皮膚と比較して吸収が増大する可能性が示唆されたことから、創傷部位への投与は避けるべきであると考えられた。

なお、HP-5070 を投与したときの分布・代謝・排泄については NT 投与時と同様と考えられ、NT 申請時のデータを以下に簡潔に示す。

ラットの背部皮膚に［^{14}C］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、と報告されている[21),22)]。

妊娠ラットに［^{14}C］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[23)]。

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[24)]。

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、ヒト肝ミクロゾームを用いた検討（*in vitro*）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[25),26)]。

胆管にカニューレを挿入した雄性ラットに[^{14}C]オキシブチニン塩酸塩投与液を単回静脈内投与し、投与後 6 時間までに排泄された胆汁を、別の胆管にカニューレを挿入したラットの十二指腸に投与したところ、投与後 24 時間までに投与量の約 38%が胆汁に、約 13%が尿に、約 41%が糞に排泄され、胆汁中に排泄された放射能の約 51%が再吸収されたことから、ラットにおいては[^{14}C]オキシブチニン由来成分が腸肝循環を受けることが報告されている[23)]。

オキシブチニン塩酸塩の経口剤において、本薬の抗コリン作用に関連した副作用として口渇（8.98%）、排尿困難（1.90%）、便秘（0.84%）、胃部不快感（0.58%）等が報告されている[27]。また、NT では口内乾燥（8.4%）、便秘（2.1%）等の副作用が報告されている[28]。一方で、HP-5070 においても抗コリン作用に関連すると考えられる副作用が、04 試験において口渇が 3.5%、05 試験において口渇が 3.2%、ドライアイ、頭痛、咽喉乾燥、代償性発汗が各 0.8%の頻度で認められている（2.7.4.2.1.5 参照）。これらの結果から、HP-5070 では抗コリン作用に起因した副作用が発現する可能性があるが、その発現リスクはオキシブチニン塩酸塩を有効成分とする既承認の経口剤やテープ剤（NT）と比べて同程度以下であると考えられた。

NT のラット及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験においても全身性の毒性所見として抗コリン作用又はその二次的な影響に起因する変化が認められているが、これら動物を用いた毒性試験の無毒性量における曝露量は、HP-5070-20 をヒトに投与した際のオキシブチニンの曝露量「定常状態での血漿中濃度：23.9ng/mL（05 試験の平均血漿中濃度）、定常状態での推定 $AUC_{0\text{-}24}$：574ng·h/mL（= 23.9 × 24）」と同程度又は上回っていた。このことからも、HP-5070 投与による全身性の安全性の懸念は低いと考えられた。

HP-5070 の局所性の安全性に関して、ウサギ（14 日間）及びミニブタ（13 及び 39 週間）を用いた皮膚累積刺激性試験より評価した。HP-5070 は、ウサギで 14 日間の反復投与によりミニブタと比較してやや強い皮膚反応が認められたものの、ヒトと皮膚構造が近いミニブタ[29]では臨床用量の倍量（16μL/4cm^2）で 39 週間同一部位に投与した場合においても、投与初期の軽度な皮膚反応（最大スコア：0.8、投与 9～49 日）及び主群の 1 例で回復性を示す軽微～軽度の病理組織学的所見が認められたのみであり、皮膚反応は軽度であった。このことから、HP-5070 を長期間反復投与した場合においても適用部位（手掌）における皮膚刺激性の懸念は低いと判断した。

モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）で HP-5070 は陰性であったことから、HP-5070 投与によりヒトで皮膚感作性が認められる可能性は低いと考えられた。なお、HP-5070 の有効成分であるオキシブチニン塩酸塩は、太陽光の波長（290～700nm）に吸収ピークがなく、モル吸光係数が 1000L· mol^{-1}· cm^{-1} を下回ることから、「医薬品の光安全性ガイドラインについて（平成 26 年 5 月 21 日付け薬食審査発第 0521 第 1 号）」に従い、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験は実施しなかった。

また、ウサギを用いた眼刺激性試験では、非洗眼群の HP-5070 プラセボ、HP-5070-5、HP-5070-10 及び HP-5070-20 はそれぞれ「ごく軽度の刺激性あり」、「中等度の刺激性あり」、「中等度の刺激性あり」及び「強度の刺激性あり」に分類されたが、洗眼により眼刺激の程度が軽減する傾向がみられた。このことから、HP-5070 は眼刺激性を有しており、HP-5070 適用中は眼に触れないように注意し、HP-5070 を投与した手で眼に触れた際にはすぐに眼を洗うことが有効であると考えられた。

HP-5070 の皮膚がん原性に関して、HP-5070-20 ヒト投与時のオキシブチニン皮膚曝露量は皮膚発がん性に関連する副作用報告の認められていない既承認製剤である NT を下回ること及び NT 及び HP-5070 を用いた非臨床試験において前がん病変が認められず局所がん原性が懸念される結果が得られてないことを踏まえると、HP-5070 の皮膚がん原性の懸念は低いと考えられた。

HP-5070 の加速試験の結果、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号）の安全性確認が必要とされる閾値を超える不純物は、ラット、イヌ及びヒトの主代謝物である PCHG のみであり、安全性に問題はないと判断し、不純物の毒性試験は実施しなかった。

HP-5070 において [redacted] として使用する[redacted]については、公表文献及び HP-5070 の非臨床毒性試験成績から、臨床使用における安全性に問題はないと考えられた。

以上のように、オキシブチニン塩酸塩を含有する HP-5070 は、エクリン腺に発現するムスカリン M_3 受容体に結合し、抗コリン作用を示すことにより原発性手掌多汗症に対して抑汗作用を示すことが期待される。

毒性試験成績から、HP-5070 の皮膚刺激性は軽微であると考えられ、HP-5070 の臨床使用において投与部位皮膚の安全性の懸念は低いと考えられた。なお、ウサギ眼刺激性試験より HP-5070 は眼刺激性を有しており、HP-5070 適用中は眼に触れないように注意し、HP-5070 を投与した手で眼に触れた際にはすぐに眼を洗うことが有効であると考えられた。また、HP-5070 を損傷皮膚のラットに投与したときの血漿中濃度は、正常皮膚と比べて曝露が増加したことから、創傷部位への投与は避けるべきであると考えられた。

2.4.6 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) 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) 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.
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.
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.
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.

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.

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.

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.

11) 岩瀬　敏, 西村直記. 汗腺の構造と機能. 日皮会誌 2014; 124: 1277-82.

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.

13) ネオキシテープ 73.5mg 再審査報告書. 令和 2 年 11 月.

14) Oxytrol NDA 21-351 Final Labeling approved on 10/24/2017.

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.

16) Ditropan (Oxybutynin chloride tablets), Review Document (NDA 17-577), 1975.

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（[redacted]0069）. 20[redacted].

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.

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.

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.

21) 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）. 2.6.4.4.1.1: p. 23-4.

22) 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）. 2.6.4.4.1.2: p. 25.

23) 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.

24) Mizushima H, Takanaka K, Abe K, Fukazawa I, Ishizuka H. Stereoselective pharmacokinetics of oxybutynin and N-desethyloxybutynin in vitro and in vivo. Xenobiotica 2007; 37: 59-73.

25) 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.

26) 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.

27) クリニジェン株式会社: ポラキス錠添付文書. 第 12 版, 2021.

28) 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

29) 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.