アポハイドローション20%

2.5

臨床に関する概括評価

久光製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 本剤の薬理学的分類 6
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態的側面 6
2.5.1.3 本剤開発の科学的背景 7
2.5.1.3.1 目標適応症に対する治療の現状と課題 7
2.5.1.3.2 本剤開発の意義 9
2.5.1.4 臨床試験の経緯 10
2.5.1.4.1 健康成人を対象とした単回投与試験（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1） 11
2.5.1.4.2 健康成人を対象とした反復投与試験（02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2） 11
2.5.1.4.3 原発性手掌多汗症患者を対象とした第 II 相試験（03 試験）（資料番号：5.3.5.1-1） 11
2.5.1.4.4 治験相談（医薬品[redacted]相談） 11
2.5.1.4.5 原発性手掌多汗症患者を対象とした第 III 相試験（04 試験）（資料番号：5.3.5.1-2） .. 12
2.5.1.4.6 原発性手掌多汗症患者を対象とした長期投与試験（05 試験）（資料番号：5.3.5.2-1） 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.2.1 製剤処方及び製造法 13
2.5.2.2 HOB-294 との相対的バイオアベイラビリティ（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1） 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 臨床薬理試験の概略 14
2.5.3.2 HP-5070 の薬物動態 14
2.5.3.2.1 健康成人における薬物動態 14
2.5.3.2.1.1 単回投与試験（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1） 14
2.5.3.2.1.2 反復投与試験（02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2） 15
2.5.3.2.2 原発性手掌多汗症患者における薬物動態 15
2.5.3.2.2.1 探索的試験（03 試験）（資料番号：5.3.5.1-1） 15
2.5.3.2.2.2 長期投与試験（05 試験）（資料番号：5.3.5.2-1） 15
2.5.3.2.3 薬物動態特性 16
2.5.3.2.4 定常状態 16
2.5.3.2.5 個体間変動 16
2.5.3.2.6 母集団薬物動態解析 17
2.5.3.2.7 内因性及び外因性要因を考慮した薬物動態 17
2.5.3.2.7.1 年齢別 17
2.5.3.2.7.2 性別 17
2.5.3.2.7.3 体重別 18
2.5.3.2.7.4 肝障害の影響 18
2.5.3.2.7.5 腎機能障害の影響 19
2.5.3.2.7.6 薬物動態学的相互作用 19

2.5.3.3 臨床薬理に関する結論 20
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 試験デザイン 22
2.5.4.2 対象となった患者集団 22
2.5.4.3 有効性評価 23
2.5.4.4 個々の試験結果の要約 23
2.5.4.4.1 03 試験 23
2.5.4.4.2 04 試験 24
2.5.4.4.3 05 試験 25
2.5.4.5 部分集団における結果の比較 26
2.5.4.6 効果の持続、耐薬性 26
2.5.4.7 有効性のまとめ 27
2.5.5 安全性の概括評価 28
2.5.5.1 被験者集団の特徴及び曝露の程度 28
2.5.5.2 比較的よくみられる有害事象 28
2.5.5.3 死亡、死亡以外の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象 29
2.5.5.3.1 死亡 29
2.5.5.3.2 死亡以外の重篤な有害事象 29
2.5.5.3.3 投与中止に至った有害事象 29
2.5.5.3.4 休薬に至った有害事象 30
2.5.5.4 本剤に特徴的な有害事象 30
2.5.5.4.1 抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象 30
2.5.5.4.2 治験薬投与部位に発現した有害事象 31
2.5.5.5 臨床検査値 31
2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 32
2.5.5.6.1 バイタルサイン 32
2.5.5.6.2 12 誘導心電図（04 試験、05 試験のみ） 32
2.5.5.7 長期投与における安全性 32
2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性 32
2.5.5.8.1 内因性要因 32
2.5.5.8.2 外因性要因 34
2.5.5.8.3 薬物相互作用 34
2.5.5.8.4 妊娠及び授乳時の使用 34
2.5.5.8.5 過量投与 34
2.5.5.8.6 薬物乱用 34
2.5.5.8.7 離脱症状及び反跳現象 34
2.5.5.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 35
2.5.5.9 市販後データ 35

2.5.5.10 安全性のまとめ 35
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 36
2.5.6.1 治療の背景 36
2.5.6.1.1 疾患又は症状 36
2.5.6.1.2 現行の治療 36
2.5.6.2 ベネフィット 37
2.5.6.3 リスク 39
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 39
2.5.7 参考文献 41

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）
ネオキシテープ 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）
HOB-294	ネオキシテープ 73.5mg の開発コード名

略号	省略していない表現又は定義
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
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	静脈内投与以外の投与経路における見かけのクリアランス
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	Coronavirus Disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index
eCL_{CR}	Cockcroft-Gault の式より算出される推定クレアチニンクリアランス
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
Ka	absorption rate constant：吸収速度定数
MMRM	mixed modeling repeated measures：繰り返し測定値に関する混合効果モデル
ODT 外用療法	occlusive dressing technique 外用療法：密封外用療法
PPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term：基本語
QOL	quality of life：生活の質

略号	省略していない表現又は定義
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：補正 QT
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction method：Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔
SOC	system organ class：器官別大分類
$t_{1/2}$	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
V/F	apparent distribution volume：見かけの分布容積

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）
02 試験	健康成人を対象とした反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-5070-JP-02）
03 試験	原発性手掌多汗症患者を対象とした第 II 相試験 （治験実施計画書番号：HP-5070-JP-03）
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）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 本剤の薬理学的分類

本剤は、オキシブチニン塩酸塩を有効成分として含有する外用液剤である。

オキシブチニン塩酸塩は、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)-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 M_3 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 DEO も関与すると考えられている[3),4)]。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態的側面

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る[6)]。

本邦の疫学調査（対象年齢 5～64 歳）[7)]において、原発性局所多汗症の有病率は 12.76%であり、そのうち、25～54 歳の年齢層で特に高い有病率（16.13～25.80%）を示しており、社会的な活動範囲が広く生産性のある年代の罹患率が非常に高い[6)]。原発性局所多汗症患者は、その多汗症状により 1 日 2 回以上着替えたりシャワーを浴びなければいけなかったり、握手する際に気を使ったりと、日常の様々な場面で精神的な苦痛を受け、対人関係に支障をきたし、労働生産性が低下することが示唆されており[8)]、多汗症状を治療することで不安症、対人恐怖症及び QOL が有意に改善したとの報告も多くある[9)-11)]。原発性局所多汗症患者の 47.8%が制汗作用のないデオドラント剤等の衛生用品を使用し、医療機関への受診率は 6.21%と低い旨の報告があり[7)]、原発性局所多汗症診療ガイドラインではその疾患概念の普及が望まれている[6)]。

原発性局所多汗症のうち手掌部に発現する原発性手掌多汗症では、その有病率は 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、他の部位の平均発症年齢（腋窩部 19.5 歳、足底 15.9 歳、頭部 21.2 歳）[7)]より若く、本疾患は幼少児期又は思春期頃に発症することが多いため[6)]、原発性局所多汗症の中でも本疾患の患者は他の部位の疾患よりも若年時からその疾患による影響を受けていると考えられる。また、以下の報告及び調査結果や公表文献[8)]等から原発性局所多汗症と同様に、原発性手掌多汗症においても、学習効率や労働生産性の低下及び多汗症状による精神的苦痛や対人関係への悪影響に苛まれることにより、本疾患を有する患者の QOL は低下していると考えられる。

- 原発性局所多汗症診療ガイドラインでは、原発性手掌多汗症患者は日常生活において、書類に汗じみができること、握手をすると相手に不快感を与えること、パソコン及び携帯電話等の電気機器を破損してしまうこと等が原因で、かなりの社会的苦痛を感じている旨が記載されている[6)]。
- 当社が[redacted]に委託して実施した調査結果[12)]より、手掌に多汗を有する患者（n＝103：複数回答可）が医療機関を受診したきっかけとして、「汗が原因で、勉強や仕

事に気持ちよく取り組めなかったため」が 73.8%、「汗が原因で、勉強や仕事に支障が出たため」が 64.1%と報告されており、多くの患者が学習や仕事に支障をきたしていることをきっかけに医療機関を受診していると考えられる。また、同調査結果より、手掌に多汗を有する患者（n＝103：複数回答可）が医療機関を受診したきっかけとして、「汗が原因で恥ずかしい思いをしたため」が 68.0%、「汗が原因で、人に会うことに緊張したり・不安になったため」が 55.3%と報告されており、多くの患者が精神的苦痛や対人関係への悪影響をきっかけに医療機関を受診していると考えられる。

以上より、原発性手掌多汗症患者は、その症状から学習効率や労働生産性が低下するだけでなく、対人関係等による精神的苦痛も受けているため、その治療が患者の QOL 向上に繋がると考えられる。

なお、原発性局所多汗症の重症度判定には、自覚症状により以下の 4 つに分類した HDSS が用いられる [6),13)]。

Grade 1：発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない。
Grade 2：発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある。
Grade 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。
Grade 4：発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある。

原発性局所多汗症診療ガイドラインでは、Grade 3 及び Grade 4 が重症の指標とされている [6)]。HP-5070 の臨床試験では、原発性局所多汗症の定義が「日常生活に支障をきたすほどの大量の発汗を生じる」という観点から、「発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない」という Grade 1 を除き、軽症と考えられる Grade 2 の患者及びそれより重症（Grade 3 及び Grade 4）の患者を対象とした。重症度判定には、自覚症状による判定に加えて発汗量測定法を用いて重症度を決める方法もあり、発汗量測定法にはヨード紙法や Minor 法といった定性的測定法、重量計測法や換気カプセル法といった定量的測定法が原発性局所多汗症診療ガイドラインに提示されている。

2.5.1.3 本剤開発の科学的背景

2.5.1.3.1 目標適応症に対する治療の現状と課題

原発性局所多汗症診療ガイドラインでは、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とイオントフォレーシスの 2 つが提示されている。

塩化アルミニウム外用療法は、塩化アルミニウム溶液を患部に塗布し発汗を抑える治療法である。この治療法は、塩化アルミニウムを有効成分とした多汗症の適応を有する医療用医薬品が存在しないため、院内製剤として外用剤を調製及び使用されている現状である [6)]。「院内製剤の調製及び使用に関する指針」[14)]では、医薬品医療機器等法で未承認である成分を治療目的で使用する際、各病院の倫理審査委員による審査や医師による使用成績報告が必要である旨が記載されており、院内製剤は医療用医薬品に比較してその使用に至る手続きが煩雑であると考えられる。また、患者が受診した医療機関に調剤設備が整っていない場合は塩化アルミニウム溶液を処方できない

可能性もある。なお、院内製剤であるため、塩化アルミニウム溶液の濃度（20～50%）や調剤方法、用法は統一されていない現状があり、単純塗布では効果が出ないような重症患者では手袋等で手掌部を覆う ODT 外用療法も検討される[6]。

塩化アルミニウム外用療法を評価した公表文献[15),16)]や当社の調査結果[12)]から、約半数（45.3～66.7%）の患者において接触皮膚炎等の何かしらの適用部位の副作用が発現しており、原発性局所多汗症診療ガイドラインにおいても、当該療法による適用部位副作用への対処として、休薬、保湿剤又はステロイド外用剤による併用治療が必要になる旨が記載されている[6)]。

よって、塩化アルミニウム外用療法は、原発性局所多汗症診療ガイドラインにて第 1 選択の治療法とされてはいるものの、保険適用外の院内製剤であるため利便性が低いこと、接触皮膚炎等の適用部位の副作用が高頻度で発現すること、重症度に応じて溶液濃度や用法の変更が必要となり一律の治療法がないことが主な問題点となっており[6)]、多汗症の適応を有する外用剤の普及が望まれている。

もう一つの第 1 選択の治療法であるイオントフォレーシスは、専用の機器を使用し、電流を通した水道水等の液体中に罹患部を浸すことにより、発汗量の減少が見込める治療法である。この治療を受ける方法は二種類あり、専用の機器を有する医療機関に通院して保険診療にて治療を受ける方法と、患者自身がインターネット等で専用の機器を購入し簡易的に家庭で用いる方法である[6)]。米国では患者自身が専用の機器を購入した場合には保険請求が可能となる制度があるが、本邦では保険請求ができない[6)]。医療機関にて治療を受ける場合は、専用の機器を有している医療機関でないと治療が受けられないため、その機器を有する医療機関の紹介を受けたり、患者自身がその機器を有する医療機関を探し出す必要がある。そして、治療の度に通院が必要になるという問題点がある。皮膚科医師（n＝33）を対象とした調査[12)]では、原発性局所多汗症治療に対するイオントフォレーシスの不満点として「患者さんの通院頻度が多い」が 42.4%で一番に挙げられている。

上述の二つの治療法以外にも、既存の治療法では、第 2 選択として A 型ボツリヌス毒素局注療法、第 3 選択として胸腔鏡下胸部交感神経遮断術が原発性局所多汗症診療ガイドラインにて提示されている。表 2.5.1.3-1 に示すとおり、保険適用の有無、副作用の発現又は有効性のエビデンス不足等が問題となっており、原発性手掌多汗症に対して積極的には推奨されていない現状がある。なお、多汗症に適応を有する医療用医薬品としてプロパンテリン臭化物錠（プロ・バンサイン錠 15mg）があるが、当該医薬品のインタビューフォーム[17)]には臨床成績に関する資料はなく、そのエビデンスレベルから推奨度は C1（行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない）に留まっており[6)]、抗コリン作用に起因する副作用の発現率も高い（口渇が 30.2%、便秘が 11.8%、排尿障害が 8.8%、眼調節障害が 8.7%）[17)]。

表 2.5.1.3-1　原発性手掌多汗症に対する治療と問題点

治療名	臨床上の位置づけ	推奨度 a)	問題点
塩化アルミニウム外用療法	第 1 選択	B	・接触皮膚炎等の適用部位の副作用 ・保険適用外かつ院内製剤である ・重症度に応じて溶液濃度や用法の変更が必要となり一律の治療法がない
イオントフォレーシス	第 1 選択	B	・都度、通院による治療が必要 ・個人購入の際、保険請求ができず高額
A 型ボツリヌス毒素局注療法	第 2 選択	C1	・保険適用外（重症腋窩多汗症には適用あり） ・注射時の疼痛、手の筋力低下の副作用 ・重症度に応じた投与単位数のエビデンス不足 ・施術の際の疼痛コントロール法に決まった見解がない
胸腔鏡下胸部交感神経遮断術	第 3 選択	条件付き B[b)]	・不可逆的・侵襲性のある治療 ・代償性発汗の副作用
神経ブロック、 レーザー療法、 内服療法（抗コリン剤含む）	その他の選択肢	C1	・有効性のエビデンス不足 ・抗コリン作用に起因する副作用発現率が高い（抗コリン内服療法） ・保険適用外（プロパンテリン臭化物錠を除く）
精神（心理）療法	その他の選択肢	C1～C2	・有効性のエビデンス不足

a：原発性局所多汗症診療ガイドラインにおける推奨度
A：行うよう強く勧められる
B：行うよう勧められる
C1：行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない
C2：根拠がないので勧められない
b：重症で保存的治療法に抵抗性を示し、かつ患者本人の強い希望がある場合に限る

上述のように第 1 選択の治療法であっても、塩化アルミニウム外用療法は院内製剤であるため、その調剤設備が整っていない医療機関では処方できず、イオントフォレーシスは専用の機器を有している医療機関でないと治療が受けられないという問題点がある。そのため、たとえ患者が希望しても適切な治療を受けることができない可能性がある。また、原発性手掌多汗症患者を対象とした 05 試験で、患者の印象調査にて治験参加前の治療歴について調査（n = 125：複数回答可）したところ、「塩化アルミニウム外用療法、イオントフォレーシスの治療をどちらも使用したことがない」と答えた患者が 87.2%（109/125 例）と多数であり、そのうち 39 例の患者が、その理由として「どこで治療できるか分からなかったから」と答えていた（2.7.3 付録 表 2.7.3.6-5）。これは、本疾患の医療機関の受診率の低さ[7)]にも繋がっていると考えられる。

2.5.1.3.2　本剤開発の意義

前項（2.5.1.3.1 参照）のとおり、原発性手掌多汗症に対する既存治療については、第 1 選択であっても以下の問題があり、それが本疾患の受診率の低さにも繋がっていると考えられる。

- 塩化アルミニウム外用療法：
  保険適用外で院内製剤であるために、院内での調剤や使用のための倫理審査委員による審査等の各種手続きが必要であり、医療機関の調剤設備によっては処方ができない。
- イオントフォレーシス：
  専用の機器を有する医療機関でしか治療を受けられない。

さらに、上記以外にも適用部位副作用の発現頻度の高さや治療の度に通院が必要になるといった患者の QOL 低下に繋がるような問題点もあり、原発性局所多汗症診療ガイドラインではエビデンス不足のために第 1 選択の治療法でも推奨度 B（行うよう勧められる）に留まっている状況である。

よって、原発性手掌多汗症に適応を有する外用剤を開発することで、本疾患の患者が、医療機関の調剤設備や専用の機器の有無に関わらず全国一律の治療を受けられる環境を提供できると考えた。加えて、患者の QOL 低下に繋がるような既存治療の問題点を解決し、臨床試験にて有効性及び安全性に対するエビデンスを確立できれば、本疾患に対して推奨度 A（行うよう強く勧められる）となるような新規の第 1 選択の治療法を医療現場に提供できると考え、本剤の開発を進めた。

2.5.1.4 臨床試験の経緯

本邦で実施した臨床試験の一覧を表 2.5.1.4-1 に示した。本邦において実施した全ての臨床試験は「ヘルシンキ宣言」の倫理的原則に基づき、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」を遵守して実施した。また、各試験の有効性及び安全性の統計解析については「臨床試験のための統計的原則」を参考にした。

表 2.5.1.4-1　HP-5070 臨床試験一覧

試験の種類	治験実施計画書番号	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	対象	資料番号
臨床薬理試験	HP-5070-JP-01	Part 1、Part 2： 薬物動態及び安全性	Part 1、Part 2： 3 群 3 期クロスオーバー、非盲検	Part 1： 健康成人男女 Part 2： 健康成人男性	5.3.3.1-1
臨床薬理試験	HP-5070-JP-02	薬物動態及び安全性	非盲検	健康成人男性	5.3.3.1-2
探索的試験	HP-5070-JP-03	有効性、安全性及び薬物動態	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	原発性手掌多汗症患者	5.3.5.1-1
検証的試験	HP-5070-JP-04	有効性（プラセボに対する優越性）及び安全性	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	原発性手掌多汗症患者	5.3.5.1-2
検証的試験	HP-5070-JP-05	長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態	多施設共同、非盲検、非対照	原発性手掌多汗症患者	5.3.5.2-1

2.5.1.4.1 健康成人を対象とした単回投与試験（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）

01 試験は Part 1 及び Part 2 の 2 部で構成した。

Part 1 では、健康成人男女を対象に、クロスオーバー法にて HP-5070 10% 500μL を同一被験者の両手掌部に 8 時間又は両腋窩部に 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性について、HOB-294 の下腹部への 24 時間単回投与を対照に検討した。

Part 2 では、健康成人男性を対象に、クロスオーバー法にて HP-5070 20% 500μL を両手掌部に 2、8 又は 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。

2.5.1.4.2 健康成人を対象とした反復投与試験（02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2）

健康成人男性を対象に、HP-5070 20% 500μL を 1 日 1 回 8 時間、両手掌部に 14 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性を検討した。

2.5.1.4.3 原発性手掌多汗症患者を対象とした第 II 相試験（03 試験）（資料番号：5.3.5.1-1）

原発性手掌多汗症患者を対象に、HP-5070 5%、20%又はプラセボを就寝直前に 1 日 1 回 500μL、両手掌部に 8 週間投与した際の有効性及び安全性を検討した。有効性の主要評価項目は発汗量の変化量とした。また、HP-5070 の血漿中薬物濃度を確認した。

2.5.1.4.4 治験相談（医薬品[redacted]相談）

04 試験及び 05 試験は、以下に示す対面助言［医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月実施）及び医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月実施）］における機構の助言を踏まえて設定した。

機構助言：

- [redacted]においても[redacted]が存在し、[redacted]として想定され、[redacted]する際に、[redacted]は不要と考えることから、[redacted]を[redacted]することも一案と考える。また、[redacted]の[redacted]に関しては、[redacted]である[redacted]することも一案と考える。[redacted]と考える。なお、この機構助言を受けて実施した[redacted]相談にて相談者より提示された[redacted]や[redacted]に異論はない。
- 相談者が提示した[redacted]について、[redacted]となる[redacted]は、[redacted]することが適切と考えられることから、以下の(1)～(2)に対応すること。

(1) [redacted]の[redacted]を削除すること（[redacted]と考えられ、[redacted]と想定されるため）。

(2) [redacted]は設定しないこと（[redacted]と考えられるため。また、[redacted]することは適切ではないため）。

- [redacted]の[redacted]を[redacted]と設定することに異論はない。
- [redacted]、[redacted]を踏まえると、[redacted]は実施せず、[redacted]を実施し、[redacted]することに異論はない。

2.5.1.4.5 原発性手掌多汗症患者を対象とした第 III 相試験（04 試験）（資料番号：5.3.5.1-2）

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 500μL、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。有効性の主要評価項目は発汗量のレスポンダー（ベースラインから発汗量が 50%以上改善した患者）の割合とした。

なお、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の感染拡大防止のため、まめな手洗いや手指消毒といった感染対策を徹底する環境下での試験ではあったが、特に手洗いや手指消毒についての制限は設けずに実施した。

2.5.1.4.6 原発性手掌多汗症患者を対象とした長期投与試験（05 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

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 500μL、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）も継続して組入れ可能とした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤処方及び製造法

各臨床試験（01 試験、02 試験、03 試験、04 試験及び 05 試験）で用いた HP-5070 20%は最終処方と同一処方の製剤を使用したため、製剤処方の変更がなく、ヒトにおける生物学的利用率、生物学的同等性に関する臨床試験は不要であった（2.7.1.1.2 参照）。

2.5.2.2 HOB-294 との相対的バイオアベイラビリティ（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）

健康成人男女 18 例を対象に、クロスオーバー法にて HP-5070 10% 500μL を同一被験者の両手掌部に 8 時間又は両腋窩部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について、HOB-294 の下腹部への 24 時間単回投与を対照に検討した。

$AUC_{0\text{-}inf}$ について HOB-294 投与時に対する HP-5070 10% 500μL 投与時の相対的バイオアベイラビリティは両手掌部に 8 時間投与時で 212.4%、両腋窩部に 24 時間投与時で 152.1%であった（2.7.1.2.1 参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理試験の概略

オキシブチニンの血漿蛋白結合率、推定代謝経路、代謝酵素の同定、皮膚における代謝及び薬物動態学的相互作用についてはネオキシテープ（承認日：平成 25 年 3 月 25 日）承認申請時に評価済のため、新たなヒト生体試料を用いた試験は実施しなかった。

健康成人における HP-5070 の薬物動態を確認するため、単回投与試験（01 試験）及び反復投与試験（02 試験）を実施した。また、原発性手掌多汗症患者における HP-5070 の薬物動態を確認するため、探索的試験（03 試験）及び長期投与試験（05 試験）を実施した。さらに、HP-5070 を投与した際の血漿中 DEO 濃度に影響を与える要因の検討及び HP-5070 を投与した際の血漿中 DEO の薬物動態パラメータを推定するために母集団薬物動態解析を実施した。

HP-5070 投与時の QT / QTc 間隔延長のリスクについては、実施した HP-5070 の臨床試験において 03 試験で QT / QTc 間隔延長による臨床症状と疑われるような有害事象がみられなかったこと、04 試験及び 05 試験で 12 誘導心電図の異常変動がほとんどみられなかったこと及び 05 試験において QT 間隔の変化量及び ΔQTcF の片側 95%信頼区間の上限がいずれの評価時点においても 10msec 以下であったこと並びに NT 開発時に実施した非臨床試験成績からの考察により、ヒトに HP-5070 20%を投与した際には QT / QTc 間隔に対する影響に懸念がないと判断した（2.7.2.1.2.2.3 参照）。

2.5.3.2 HP-5070 の薬物動態

2.5.3.2.1 健康成人における薬物動態

2.5.3.2.1.1 単回投与試験（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）

01 試験は Part 1 及び Part 2 の 2 部で構成した。

Part 1 では、健康成人男女 18 例を対象に、HP-5070 10% 500μL を両手掌部に 8 時間又は両腋窩部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について検討した。Part 2 では、健康成人男性 18 例を対象に、HP-5070 20% 500μL を両手掌部に 2、8 又は 24 時間単回投与した際の薬物動態を検討した。

Part 1 において HP-5070 10%を両手掌部に単回投与後、血漿中オキシブチニン濃度は緩やかに上昇し、投与後 8 時間の治験薬除去以降も一定時間持続的な血漿中オキシブチニン濃度を示した。血漿中オキシブチニンの t_{max} は 20h（最頻値）であった。その後、血漿中からオキシブチニンは 17.1h（平均値）の $t_{1/2}$ で消失した。HP-5070 10%を両腋窩部に単回投与後、血漿中オキシブチニン濃度は緩やかな上昇を示し、治験薬除去以降も一定時間持続的な血漿中オキシブチニン濃度を示した。血漿中オキシブチニンの t_{max} は 28h（最頻値）、$t_{1/2}$ は 15.1h（平均値）であった。血漿中 DEO 濃度推移についても血漿中オキシブチニン濃度推移と同様の傾向を示した。

Part 2 において HP-5070 20%両手掌部投与時の血漿中オキシブチニンの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、2、8、24 時間と投与時間が長くなるにつれて高くなった。AUC_{0-inf} は、2 時間と 8 時間投与時で同程度であったが、24 時間投与時では他の投与時間条件と比較して高かった。血漿中 DEO の C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、2、8、24 時間と投与時間が長くなるにつれて高くなった（2.7.2.2.2.1.1 参照）。

2.5.3.2.1.2 反復投与試験（02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2）

健康成人男性 18 例を対象に、HP-5070 20% 500μL を 1 日 1 回 8 時間、両手掌部に 14 日間反復投与した際の薬物動態を検討した。

HP-5070 20% 500μL を反復投与した際の投与 1、10 及び 14 回目の血漿中オキシブチニンの t_{max} はそれぞれ 20, 24（最頻値が 2 つ）、8 及び 8h（いずれも最頻値）であり、最終投与時の治験薬除去後血漿中オキシブチニンは 27.2h（平均値）の $t_{1/2}$ で消失した。投与 1、10 及び 14 回目の血漿中 DEO の t_{max} の最頻値はそれぞれ 24、1 及び 1, 24h（最頻値が 2 つ）であり、最終投与時の治験薬除去後の $t_{1/2}$ は 27.4h（平均値）であった（2.7.2.2.2.1.2 参照）。

2.5.3.2.2 原発性手掌多汗症患者における薬物動態

2.5.3.2.2.1 探索的試験（03 試験）（資料番号：5.3.5.1-1）

原発性手掌多汗症患者 182 例を対象に、HP-5070 5%、20%又はプラセボを就寝直前に 1 日 1 回 500μL、両手掌部に 8 週間投与した際の薬物動態を確認した。評価時点は投与後 2、4、6 及び 8 週とした。

各時点の血漿中オキシブチニン濃度は、5%群では 6 週、8 週で低い傾向がみられたものの、20%群ではいずれの時点も大きな違いはみられておらず、5%群、20%群ともに 2 週の時点で定常に達していると考えられた。全時点における血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、5%群では 8.69ng/mL、20%群では 19.7ng/mL であり 20%群で高値を示した。各時点の血漿中 DEO 濃度は、5%群では 6 週、8 週で低い傾向がみられたものの、20%群ではいずれの時点も大きな違いはみられておらず、5%群、20%群ともに 2 週の時点で定常に達していると考えられた。全時点における血漿中 DEO 濃度（平均値）は、5%群では 2.34ng/mL、20%群では 5.86ng/mL であり 20%群で高値を示した。また、血漿中薬物濃度と有効性の関係について、全体又はいずれの投与群においても、血漿中オキシブチニン又は DEO 濃度と発汗量の変化量の間に明確な相関はみられなかった（2.7.2.2.2.2.1 参照）。

2.5.3.2.2.2 長期投与試験（05 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

原発性手掌多汗症患者 125 例を対象に、HP-5070 20%を 1 日 1 回 500μL、両手掌部に 52 週間投与した際の薬物動態を確認した。

各時点における血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、4 週で 29.8ng/mL、8 週で 24.1ng/mL、12 週で 22.6ng/mL、24 週で 18.6ng/mL、36 週で 24.3ng/mL、52 週で 23.9ng/mL であり、52 週までの全時点における血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、23.9ng/mL であった。各時点における血漿中 DEO 濃度（平均値）は、4 週で 6.71ng/mL、8 週で 5.73ng/mL、12 週で 5.01ng/mL、24 週で 5.36ng/mL、36 週で 6.29ng/mL、52 週で 4.60ng/mL であり、52 週までの全時点における血漿中 DEO 濃度（平均値）は、5.62ng/mL であった。また、血漿中薬物濃度と有効性の関係について、血漿中オキシブチニン又は DEO 濃度と発汗量の変化量の間に明確な相関はみられなかった（2.7.2.2.2.2.2 参照）。

2.5.3.2.3 薬物動態特性

01 試験の Part 1 において、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の代謝物比（DEO / オキシブチニン比、平均値）は HP-5070 10%両腋窩部投与時及び NT 投与時でそれぞれ 0.927～1.045 及び 1.028～1.045 と同程度の値を示したが、HP-5070 10%両手掌部投与時は 0.181～0.289 と低値を示した。01 試験においては薬物濃度測定用採血を前腕部皮静脈より実施したが、採血した際に HP-5070 10%両腋窩部及び NT 投与時のオキシブチニンは全身循環血で希釈された濃度として測定されるのに対し、HP-5070 10%両手掌部投与後のオキシブチニンは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可能性が考えられた。一方、経皮投与の場合、代謝物の DEO の多くはオキシブチニンが全身循環血に移行後肝代謝を受けた後に生成するため、HP-5070 両手掌部投与時の血中 DEO 濃度は肝代謝前の血中濃度として測定されたと考えられた。以上の要因により、HP-5070 手掌部投与時の代謝物比が HP-5070 腋窩部投与時又は NT 投与時と比較して低値を示したと考えられる。

01 試験の Part 2 において血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度は投与時間によらず、治験薬除去以降も一定時間持続的な濃度推移を示した。

健康成人を対象とした 02 試験において HP-5070 20%を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際、血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度はいずれも最終除去後（投与開始後 320 時間の採血後）にそれぞれ $t_{1/2}$（平均値）27.2h 及び 27.4h で緩やかに減少した（2.7.2.3.2.1 参照）。

2.5.3.2.4 定常状態

02 試験において、HP-5070 20%初回投与後 24 時間に対する各時点の血漿中オキシブチニン濃度比は投与 72 時間以降、血漿中 DEO 濃度比は投与 168 時間以降同程度であったことから、血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度はそれぞれ投与 72 時間（投与 3 回目）及び 168 時間（投与 7 回目）までに定常状態に達すると考えられた。

03 試験において HP-5070 20%を 1 日 1 回 8 週間反復投与した際、血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度は投与 2 週から 8 週までの各評価時点で大きな違いはみられず、2 週の時点で既に定常状態に達していると考えられた。また、05 試験において HP-5070 20%を 1 日 1 回 52 週間反復投与した際も血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度は投与 4 週から 52 週まで大きな違いはみられず、長期投与において血漿中薬物濃度は維持されるものと考えられた（2.7.2.3.2.2 参照）。

2.5.3.2.5 個体間変動

HP-5070 を単回又は反復投与した際のオキシブチニンの C_{max} 及び AUC の変動係数はそれぞれ 50.8～119.2%及び 36.8～99.1%、DEO の C_{max} 及び AUC の変動係数はそれぞれ 52.1～84.7%及び 48.2～82.2%であった（2.7.2.3.2.3 参照）。

2.5.3.2.6 母集団薬物動態解析

HP-5070 が両手掌部へ投与された被験者のうち、健康成人を対象とした 01 試験における薬物動態解析対象集団 35 例、02 試験における薬物動態解析対象集団 18 例及び原発性局所手掌多汗症患者を対象にした 03 試験における薬物動態解析対象集団 112 例の計 165 例を解析対象とした PPK 解析を実施した。オキシブチニンについては 01 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した。

HP-5070 を投与した際の血漿中 DEO 濃度推移は 1 次吸収過程及び 5.33 時間の吸収ラグタイムを有する 1-コンパートメントモデルにより表すことができた。

最終モデルに組み込まれた共変量は、「投与時間」及び「性別」であった。

最終モデルの DEO の個別の薬物動態パラメータ推定値（CL/F、Ka、V/F）より算出した原発性手掌多汗症患者への HP-5070 20%投与時の定常状態における C_{max} の推定値（全時点の平均値）は 6.984ng/mL、AUC の推定値（全時点の平均値）は 162.846ng·h/mL であり、健康成人の定常状態における C_{max} の推定値の平均値 6.431ng/mL 及び AUC の推定値の平均値 149.217ng·h/mL と 10%程度の違いであった（2.7.2.3.3 参照）。

2.5.3.2.7 内因性及び外因性要因を考慮した薬物動態

HP-5070 の体内動態に影響を及ぼす内因性要因（年齢、性別、体重、肝障害のグレード、腎機能障害のグレード）及び外因性要因［薬物動態学的相互作用（CYP3A4 阻害薬併用の有無、CYP3A4 誘導薬併用の有無）］について、原発性手掌多汗症患者を対象とした 03 試験及び 05 試験結果、PPK 解析結果並びに公表文献を用いて考察した。

2.5.3.2.7.1 年齢別

03 試験において、血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、「< 30 歳」、「30～< 40 歳」及び「40 歳～」でそれぞれ 18.2、16.6 及び 24.3ng/mL、血漿中 DEO 濃度（平均値）は、「< 30 歳」、「30～< 40 歳」及び「40 歳～」でそれぞれ 4.73、4.95 及び 8.32ng/mL であった。05 試験において、血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、「< 18 歳」、「18～< 30 歳」、「30～< 40 歳」及び「40 歳～」でそれぞれ 26.7、24.3、22.7 及び 23.0ng/mL、血漿中 DEO 濃度はそれぞれ 6.75、5.07、5.01 及び 5.90ng/mL であり、オキシブチニン及び DEO のいずれにおいても各年齢区分での血漿中濃度に大きな違いはみられなかった。また、PPK 解析において、血漿中 DEO 濃度の Ka、CL/F 及び V/F に対する年齢の影響を検討したところ、年齢は有意な共変量とはならなかった。

以上より、HP-5070 投与時の薬物動態において、年齢の影響は大きくないことが示唆された（2.7.2.3.4.1.1 参照）。

2.5.3.2.7.2 性別

03 試験において、血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、「男性」及び「女性」でそれぞれ 15.9 及び 24.4ng/mL、血漿中 DEO 濃度（平均値）は、「男性」及び「女性」でそれぞれ 4.65 及び 7.37ng/mL であり、血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度のいずれにおいても「女性」でやや高い

傾向を示した。05 試験において、血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、「男性」及び「女性」でそれぞれ 22.8 及び 25.1ng/mL、血漿中 DEO 濃度はそれぞれ 5.26 及び 6.04ng/mL であり、いずれにおいても性別での血漿中濃度に大きな違いはみられなかった。また、PPK 解析において、性別は血漿中 DEO 濃度の Ka、CL/F 及び V/F に対する有意な共変量として選択された。

03 試験の結果や PPK 解析結果より HP-5070 投与時の原発性手掌多汗症患者の薬物動態において性別の影響が示唆されたものの、05 試験の結果より性別で血漿中濃度に差がみられなかったこと及び 04 試験及び 05 試験において性別で臨床上特記すべき有効性の差は認められていないことから、性別による薬物動態の変動に臨床的意義はないと考えられた（2.7.2.3.4.1.2 参照）。

2.5.3.2.7.3 体重別

03 試験において、血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、「< 50kg」、「50～< 70kg」及び「70kg～」でそれぞれ 18.7、21.4 及び 16.2ng/mL、血漿中 DEO 濃度（平均値）はそれぞれ 7.12、5.78 及び 5.65ng/mL であった。また、05 試験において、血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、「< 50kg」、「50～< 70kg」及び「70kg～」でそれぞれ 27.3、25.2 及び 18.5ng/mL、血漿中 DEO 濃度（平均値）はそれぞれ 7.73、5.41 及び 4.81ng/mL であり、いずれも体重の増加に伴い血漿中濃度は減少する傾向を示した。体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は「< 50kg」、「50～< 70kg」及び「70kg～」でそれぞれ 12.0、14.4 及び 14.0ng/mL、補正した血漿中 DEO 濃度（平均値）はそれぞれ 3.36、3.10 及び 3.67ng/mL であり、いずれも各カテゴリ間で大きな差はみられなかった。PPK 解析において、体重は血漿中 DEO 濃度の Ka、CL/F 及び V/F に対して有意な共変量とはならなかった。

05 試験結果より血漿中薬物濃度に対する体重の影響は否定できないものの、05 試験の体重で補正した血漿中濃度がいずれの体重区分においても差がみられなかったこと並びに 04 試験及び 05 試験においていずれの体重区分でも臨床上特記すべき有効性の差は認められていないことから、体重による薬物動態の変動に臨床的意義はないと考えられた（2.7.2.3.4.1.3 参照）。

2.5.3.2.7.4 肝障害の影響

03 試験において、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日付け薬安第 80 号）の重篤度分類に従って分類した肝障害グレード別の血漿中濃度について、血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、「グレード 0」及び「グレード 1」でそれぞれ 19.6 及び 20.5ng/mL であり、大きな違いはみられなかった。血漿中 DEO 濃度（平均値）は、「グレード 0」及び「グレード 1」でそれぞれ 5.35 及び 9.11ng/mL であり、「グレード 1」でやや高い傾向を示した。また、05 試験において、血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、「グレード 0」、「グレード 1」及び「グレード 2」でそれぞれ 24.6、15.9 及び 37.1ng/mL、血漿中 DEO 濃度（平均値）は、「グレード 0」、「グレード 1」及び「グレード 2」でそれぞれ 5.58、4.20 及び 13.5ng/mL であり、血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度は「グレード 2」の患者でやや高値を示した。PPK 解析において、血漿中 DEO 濃度の Ka、CL/F 及び V/F に対する肝機能に関わるパラメータである AST、ALT、ALP、γ-GTP 及び BIL はいずれも有意な共変量とはならなかった。

03 試験及び 05 試験の薬物動態解析対象集団で「グレード 3」の例数が 0 例であったため影響は確認できなかったが、05 試験において血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度は「グレード 2」の患者でやや高値を示した。オキシブチニンが肝代謝型の薬物であること及び既に上市されている同じ有効成分のポラキス錠及び NT においても注意喚起されていることから、肝障害を有する患者へは慎重に投与すべきと考えた（2.7.2.3.4.1.4 参照）。

2.5.3.2.7.5 腎機能障害の影響

03 試験において腎機能障害の指標としてクレアチニンクリアランス（eCL_{CR}）を指標にした腎機能分類別の血漿中濃度について、血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、正常者「90mL/min～」、及び軽度腎機能低下「60～< 90mL/min」でそれぞれ 19.5 及び 25.8ng/mL、血漿中 DEO 濃度（平均値）はそれぞれ 5.40 及び 19.0ng/mL であった。また、05 試験において、血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は、正常者「90mL/min～」、及び軽度腎機能低下「60～< 90mL/min」でそれぞれ 23.2 及び 27.9ng/mL、血漿中 DEO 濃度（平均値）はそれぞれ 5.39 及び 6.99ng/mL であり、両カテゴリ間で大きな違いはなかった。PPK 解析において、血漿中 DEO 濃度の Ka、CL/F 及び V/F に対する腎機能に関わるパラメータである CCR 及び BUN はいずれも有意な共変量とはならなかった。

オキシブチニンは肝代謝型薬物であり腎クリアランスの低下が薬物動態に与える影響は小さいと推測され、正常者及び軽度腎機能低下のカテゴリ間で顕著な差はみられなかった。一方、既に上市されている同じ有効成分のポラキス錠及び NT では重篤な腎機能障害を有する患者において注意喚起されていることから、腎機能障害を有する患者へは慎重に投与すべきと考えた（2.7.2.3.4.1.5 参照）。

2.5.3.2.7.6 薬物動態学的相互作用

オキシブチニンは主に CYP3A4、一部 CYP3A5 で代謝される。

(1) 他剤のオキシブチニンへの影響

CYP3A4 及び CYP3A5 阻害作用を有するイトラコナゾールとオキシブチニン錠を併用した場合、血清中オキシブチニンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ が上昇したと報告されている [18)]。05 試験において、CYP3A4 阻害薬併用の有無別の血漿中オキシブチニン濃度（平均値）は「なし」及び「あり」のそれぞれで 24.3 及び 19.8ng/mL、血漿中 DEO 濃度（平均値）は「なし」及び「あり」のそれぞれで 5.65 及び 5.30ng/mL であり、CYP3A4 阻害薬併用による薬物動態への大きな差はみられなかった。また、CYP3A4 誘導薬併用の患者はいなかったため、CYP3A4 誘導薬による薬物動態への影響は確認できなかった。

以上より、05 試験において CYP3A4 阻害薬併用による大きな影響はみられなかったものの、HP-5070 と CYP3A4 及び CYP3A5 阻害作用を有するケトコナゾールやイトラコナゾール等の薬剤を併用した場合にオキシブチニン濃度は上昇する可能性が考えられ、既に上市されている同じ有効成分の NT においても注意喚起されていることから、これらの薬剤との併用は注意すべきと考えた。

(2) HP-5070 の他剤への影響

オキシブチニンの血漿中濃度（05 試験における全時点の平均値）は 23.9ng/mL であり、報告されているオキシブチニンの CYP2D6 及び CYP3A4 に対する IC_{50}［それぞれ 9.5μM（約 3400ng/mL）、7.7μM（約 2750ng/mL）］[19]と比較して十分に低い濃度であることから、HP-5070 投与時に CYP2D6 及び CYP3A4 による代謝が阻害される可能性は低いものと考えられた（2.7.2.3.4.2.1 参照）。

2.5.3.3 臨床薬理に関する結論

- 01 試験結果より、HP-5070 を両手掌部投与時の血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度は治験薬除去以降も一定時間持続的な濃度推移を示した。血漿中オキシブチニン及び DEO の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）は投与時間が長くなるにつれて高くなる傾向を示した。C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の代謝物比（DEO / オキシブチニン比）について、HP-5070 両手掌部投与時に HP-5070 両腋窩部投与時及び NT 投与時と比較して低値を示した。HP-5070 手掌部投与時の血中 DEO 濃度は肝代謝前の血中濃度として測定されたことにより、HP-5070 手掌部投与時の代謝物比が低値を示したと考えられた。
- 02 試験結果より、HP-5070 20%を反復投与時の血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度はそれぞれ投与 72 時間（投与 3 回目）及び 168 時間（投与 7 回目）までに定常状態に達すると考えられた。
- 03 試験結果より、HP-5070 を反復投与時の血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度は、5%群及び 20%群のいずれにおいても既に 2 週の時点で定常に達していると考えられた。血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の平均値は、5%群と 20%群で比較すると 20%群で高値を示した。
- 05 試験結果より、HP-5070 20%を 52 週間反復投与時の血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度は投与 4 週から 52 週まで大きな違いはみられず、長期投与において血漿中薬物濃度は維持されるものと考えられた。
- PPK 解析より、原発性手掌多汗症患者への HP-5070 20%投与時の定常状態における DEO の C_{max} は 6.984ng/mL、AUC は 162.846ng·h/mL であると推定され、健康成人と比較して 10%程度の違いであった。
- HP-5070 投与時の薬物動態に対する内因性要因の影響を検討した結果、年齢、性別及び体重が HP-5070 投与時の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えた。
- HP-5070 投与時の薬物動態に対する内因性要因の影響を検討した結果、肝障害のグレードによる HP-5070 投与時の体内動態への明確な影響は確認できなかったものの、05 試験において血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度は「グレード 2」の患者でやや高値を示したこと、オキシブチニンが肝代謝型の薬物であること並びに既に上市されている同一の有効成分のポラキス錠及び NT において注意喚起されていることから、HP-5070 においても肝機能障害を有する患者へは慎重に投与すべきと考えた。
- HP-5070 投与時の薬物動態に対する内因性要因の影響を検討した結果、05 試験において腎機能障害分類の「正常者」と「軽度腎機能低下」で血漿中薬物濃度に大きな違いはみられなかった、オキシブチニンは肝代謝型薬物であり腎クリアランスの低下が薬物動態に与える影響は小さいと推測された。一方、既に上市されている同じ有効成分のポラキス錠及び NT では重篤な腎機

能障害を有する患者において注意喚起されていることから、腎機能障害を有する患者へは慎重に投与すべきと考えた。

- HP-5070 の薬物動態学的相互作用について、05 試験結果において CYP3A4 阻害薬と HP-5070 では併用の大きな影響はみられず、CYP3A4 誘導薬と HP-5070 では併用の影響は明確には確認できなかったものの、HP-5070 と CYP3A4 及び CYP3A5 阻害作用を有するケトコナゾールやイトラコナゾール等の薬剤を併用した場合にオキシブチニン濃度は上昇する可能性が考えられ、既に上市されている同じ有効成分の NT においても注意喚起されていることから、これらの薬剤との併用は注意すべきと考えた。また、HP-5070 投与時に CYP2D6 及び CYP3A4 による代謝が阻害される可能性は低いと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性に関し、原発性手掌多汗症患者を対象とした比較対照試験である 03 試験及び 04 試験、非対照試験（長期投与試験）である 05 試験の結果に基づき概括評価を記述した。

個々の臨床試験の方法及び結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.5.4.1 試験デザイン

各試験の対象及び治験デザインの概要を表 2.5.4.1-1 に示した。

03 試験は、原発性手掌多汗症患者を対象に、HP-5070 5%、20%又はプラセボを就寝直前に 1 日 1 回 500μL、両手掌部に 8 週間投与した際の有効性及び安全性を検討した。また、HP-5070 の血漿中薬物濃度を確認した。

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 500μL、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。

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 500μL、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）も継続して組入れ可能とした（2.7.3.1.2 参照）。

表 2.5.4.1-1 各試験の対象及び治験デザインの概要

試験名	対象	治験デザイン	投与群	1 日用量	投与期間
03 試験	原発性手掌多汗症患者	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較	5%群 20%群 プラセボ群	HP-5070 5% 500μL HP-5070 20% 500μL HP-5070 プラセボ 500μL	8 週
04 試験			20%群 プラセボ群	HP-5070 20% 500μL HP-5070 プラセボ 500μL	4 週
05 試験		多施設共同、非盲検、非対照	-	HP-5070 20% 500μL	52 週

2.5.4.2 対象となった患者集団

対象は、03 試験では 18 歳以上、04 試験及び 05 試験では 12 歳以上の原発性手掌多汗症患者とした（2.7.3.1.3.1 参照）。

主な除外基準として、03 試験、04 試験及び 05 試験の新規患者では、原発性手掌多汗症を有する適切な患者を選択するため、続発性多汗症患者及び更年期障害により多汗の症状が発現している患者を除外した。対象疾患に対する外科手術、薬物療法、医療機器の使用及び医薬部外品の使用については、試験ごとに有効性評価に影響を及ぼすと考えられるものを除外基準として設定した。また、HP-5070 は皮膚に適用する製剤であることから、投与部位に異常がある患者を除外した。

有効性評価を適切に行うにあたり、登録時に HDSS が Grade 1 の患者、ベースラインの発汗量（3 回分の平均値）が 0.500mg/cm^2/min 未満の患者を除外した。また、発汗量が安定している患者

を対象とするため、発汗量の算出に使用した 3 回分の発汗量それぞれがベースライン値の ±0.500mg/cm^2/min を超える患者は除外した。なお、05 試験の継続患者については、04 試験から試験を継続しているため 05 試験への登録時には上記の基準を設定しなかった。

04 試験及び 05 試験では、12 歳以上の原発性手掌多汗症を対象としたため、小児患者の安全性を考慮し、著しく低体重（28.5kg 未満）の患者を除外した。加えて、05 試験では本剤の QT / QTc 間隔の延長のリスクを評価するため、適切な評価が可能な患者として脈拍数、12 誘導心電図の規定を設定した（2.7.3.1.3.2 参照）。

2.5.4.3 有効性評価

(1) 有効性評価項目

主要評価項目は、03 試験では、塩化アルミニウム外用剤の臨床研究[15)]を参考に「発汗量の変化量」を設定した。04 試験及び 05 試験では、03 試験の結果から「発汗量の変化量」よりも臨床的意義があると考えられる「発汗量のレスポンダー（ベースラインから発汗量が 50%以上改善した患者）の割合」を設定した。

副次評価項目は、いずれの試験においても、発汗量の変化率、発汗量の変化量（03 試験では主要評価項目）、HDSS、DLQI 評価スコアを設定した。加えて 05 試験では、HP-5070 に対する患者の印象調査も副次評価項目として設定した（2.7.3.1.6 参照）。

(2) 解析対象集団

有効性評価の解析対象集団は、いずれの試験においても主要解析対象集団を FAS、副次解析対象集団を PPS とした（2.7.3.1.7.1 参照）。

2.5.4.4 個々の試験結果の要約

2.5.4.4.1 03 試験

(1) 主要評価項目

主解析として、8 週における発汗量の変化量の群間差（HP-5070 群 - プラセボ群）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、5%群で-0.0544（-0.1516, 0.0427）mg/cm^2/min、20%群で-0.1408（-0.2376, -0.0440）mg/cm^2/min であった。プラセボ群と比較して、5%群では改善が認められなかったが、20%群では発汗量の変化量は大きく、改善が認められた（20%群：p = 0.0046、MMRM）。

副次解析として、4 週における発汗量の変化量の群間差（HP-5070 群 - プラセボ群）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、5%群で-0.0456（-0.1454, 0.0541）mg/cm^2/min、20%群で-0.1628（-0.2622, -0.0634）mg/cm^2/min であった。プラセボ群と比較して、5%群では改善が認められなかったが、20%群の発汗量の変化量は大きく、改善が認められた（20%群：p = 0.0015、MMRM）（2.7.3.3.2.3.1 (1) 参照）。

(2) 副次評価項目

4 週及び 8 週における発汗量のレスポンダー（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、5%群で 32.2%及び 37.9%、20%群で 46.7%及び 52.5%、プラセボ群で 22.6%及び 32.8%であった。発汗量のレスポンダーの割合は、群間差、群間比及び CMH 検定の共通オッズ比

のいずれにおいても、プラセボ群と比較して 5%群では改善が認められなかったが、20%群の 4 週及び 8 週で改善が認められた（2.7.3.3.2.1 (1)参照）。

4 週及び 8 週における HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善）の割合は、5%群で 60.3%及び 68.4%、20%群で 63.3%及び 75.9%、プラセボ群で 41.9%及び 55.0%であった。HDSS のレスポンダーの割合は、群間差、群間比及び CMH 検定の共通オッズ比のいずれにおいても、プラセボ群と比較して 5%群では改善が認められなかったが、20%群において 4 週以降で改善が認められた（2.7.3.3.2.4.2 (1)参照）。

4 週及び 8 週における DLQI 評価スコアの変化量（平均値）は、5%群で-2.9 及び-3.3、20%群で-4.7 及び-5.0、プラセボ群で-2.3 及び-3.1 であった。20%群では 4 週から臨床的に有意な最小の変化量とされる 4[20]以上の改善がみられた（2.7.3.3.2.5.1 (1)参照）。

2.5.4.4.2 04 試験

(1) 主要評価項目

4 週における発汗量のレスポンダー（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%（76/144 例）、プラセボ群で 24.3%（34/140 例）であり、レスポンダーの割合の群間差（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ンダーの割合は、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）（2.7.3.3.2.1 (2)参照）。

(2) 副次評価項目

4 週における発汗量の変化率の群間差（20%群 - プラセボ群）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、-21.97（-29.09, -14.85）%であった。4 週における発汗量の変化率は、プラセボ群と比較して 20%群で有意に高く、改善が認められた（$p < 0.001$、共分散分析）（2.7.3.3.2.2.1 (2)参照）。

4 週における発汗量の変化率（平均値）は 20%群で-48.52%、プラセボ群で-26.65%であった（2.7.3.3.2.2.2 (2)参照）。

4 週における発汗量の変化量の群間差（20%群 - プラセボ群）の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、-0.2152（-0.2811, -0.1493）mg/cm^2/min であった。4 週における発汗量の変化量は、プラセボ群と比較して 20%群で有意に大きく、改善が認められた（$p < 0.001$、共分散分析）（2.7.3.3.2.3.1 (2)参照）。

4 週における発汗量の変化量（平均値）は 20%群で-0.4429mg/cm^2/min、プラセボ群で-0.2335mg/cm^2/min であった（2.7.3.3.2.3.2 (2)参照）。

2 週及び 4 週における HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善した患者）の割合は、20%群で 42.4%及び 67.4%、プラセボ群で 25.7%及び 42.9%であった。2 週及び 4 週におけるレスポンダーの割合の群間差（20%群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は、16.6（4.9, 27.9）%及び 24.5（12.8, 35.5）%であり、2 週以降でプラセボ群と比較して 20%群で有意な改善がみられた（2 週：$p = 0.0039$、4 週：$p < 0.001$、Fisher の直接確率法）。また、2 週及び 4 週における HDSS のレスポンダー（ベースラインから 2Grade 以上改善した患者）の割合は、20%群で 21.4%及び 32.9%、プラセボ群で 7.9%及び 13.2%であった。2 週及び 4 週におけるレスポンダーの割合の群間差（95%信頼区間）は、13.5（-2.8, 29.3）%及び 19.7（3.5, 35.2）%であり、2 週以降でプラセボ群と比較し

て 20%群で有意な改善がみられた（2 週：p = 0.0319、4 週：p = 0.0055、Fisher の直接確率法）（2.7.3.3.2.4.2 (2)参照）。

4 週における DLQI 評価スコアの変化量（平均値）は、20%群で-3.7、プラセボ群で-2.2 であった。20%群では臨床的に有意な最小の変化量とされる 4[20]程度の改善がみられた（2.7.3.3.2.5.1 (2)参照）。

2.5.4.4.3 05 試験

(1) 主要評価項目

発汗量のレスポンダー（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%（74/122 例）、24 週で 72.0%（85/118 例）、36 週で 66.7%（78/117 例）、52 週で 72.6%（85/117 例）、最終評価時で 71.3%（87/122 例）であり、12～52 週まで 60.7～72.6%の範囲で推移した（2.7.3.3.2.1 (3)参照）。

(2) 副次評価項目

発汗量の変化率（平均値）は、12 週で-54.05%、24 週で-60.47%、36 週で-57.84%、52 週で-58.22%、最終評価時で-56.83%であった。発汗量の変化率は 12 週で改善がみられ、52 週においてもその改善は維持された（2.7.3.3.2.2.2 (3)参照）。

発汗量の変化量（平均値）は、12 週で-0.5183mg/cm^2/min、24 週で-0.5715mg/cm^2/min、36 週で-0.5378mg/cm^2/min、52 週で-0.5474mg/cm^2/min、最終評価時で-0.5404mg/cm^2/min であった。発汗量の変化量は 12 週で改善がみられ、52 週においてもその改善は維持された（2.7.3.3.2.3.2 (3)参照）。

HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善した患者）の割合は、4 週で 70.7%、8 週で 76.8%、12 週で 79.7%、24 週で 76.3%、28 週で 80.2%、32 週で 75.2%、36 週で 78.4%、40 週で 80.2%、44 週で 84.6%、48 週で 87.1%、52 週で 86.3%、最終評価時で 83.2%であり、4～52 週まで 70.7～87.1%の範囲で推移した。また、HDSS のレスポンダー（ベースラインから 2Grade 以上改善した患者）の割合は、4 週で 38.5%、8 週で 44.8%、12 週で 51.5%、24 週で 42.2%、28 週で 41.3%、32 週で 36.5%、36 週で 43.5%、40 週で 50.8%、44 週で 58.7%、48 週で 61.9%、52 週で 63.5%、最終評価時で 59.7%であり、4～52 週まで 36.5～63.5%の範囲で推移した（2.7.3.3.2.4.2 (3)参照）。

DLQI 評価スコアの変化量（平均値）は、4 週で-4.4、8 週で-4.9、12 週で-5.0、24 週で-4.9、28 週で-4.9、32 週で-4.7、36 週で-5.1、40 週で-5.2、44 週で-5.2、48 週で-5.5、52 週で-5.5、最終評価時で-5.3 であり、臨床的に有意な最小の変化量とされる 4[20]以上の改善が 4～52 週まで継続した（2.7.3.3.2.5.1 (3)参照）。

4 週における HP-5070 に対する患者の印象調査について、「このおくすり（HP-5070 20%）を使いだす前と比べて、手の汗の症状はどうなりましたか。」に対する回答は、「非常に良くなった」が 20.0%、「良くなった」が 24.8%、「少し良くなった」が 42.4%、「変わらなかった」が 11.2%であり、「少し悪くなった」、「悪くなった」、「非常に悪くなった」と回答した患者はいなかった。また、「このおくすり（HP-5070 20%）を使いだす前と比べて、日常生活全般の印象はどうなりましたか。」に対する回答は、「非常に良くなった」が 12.8%、「良くなった」が 26.4%、「少し良くなった」

が 36.0%、「変わらなかった」が 23.2%であり、「少し悪くなった」、「悪くなった」、「非常に悪くなった」と回答した患者はいなかった（2.7.3.3.2.6 参照）。

2.5.4.5 部分集団における結果の比較

検証試験である 04 試験及び長期投与試験である 05 試験の有効性の主要評価項目［発汗量のレスポンダー（ベースラインから発汗量が 50%以上改善した患者）の割合］について、背景因子（性別、年齢、体重、発汗量、HDSS、DLQI 評価スコア）別の部分集団による検討を行った。各背景因子のカテゴリは以下のとおりとした。

- 性別：男性、女性
- 年齢（歳）：＜18、18～＜30、30～＜40、40～
- 体重（kg）：＜50、50～＜70、70～
- 発汗量（mg/cm^2/min）：＜0.600、0.600～＜0.750、0.750～＜1.000、1.000～
- HDSS：Grade 2、Grade 3、Grade 4
- DLQI 評価スコア：0～1、2～5、6～10、11～20、21～30

(1) 04 試験

性別、年齢、体重、発汗量、HDSS、DLQI 評価スコアのいずれのカテゴリにおいても、4 週における発汗量のレスポンダーの割合はプラセボ群と比較して 20%群で高かった。なお、年齢の「＜18 歳」、DLQI 評価スコアの「21～30」は少なくともいずれかの群でカテゴリの例数が 10 例未満であった（2.7.3.3.3 (1)参照）。

(2) 05 試験

最終評価時における発汗量のレスポンダーの割合は、年齢ではカテゴリ間で 10%以上の差がみられたものの年齢に応じた特定の傾向はみられなかった。発汗量ではカテゴリ間で 10%以上の差がみられたものの、ベースラインの発汗量に応じた特定の傾向はみられなかった。DLQI 評価スコアでは、「2～5」が他のカテゴリに比べて低かった。なお、「0～1」及び「21～30」はカテゴリの例数が 10 例未満であった。

その他の背景因子（性別、体重、HDSS）では、カテゴリ間で特筆すべき差異はみられなかった（2.7.3.3.3 (2)参照）。

2.5.4.6 効果の持続、耐薬性

長期投与試験である 05 試験において、発汗量のレスポンダー（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%であった。いずれの評価時点においても発汗量のレスポンダーの割合は 60%以上であり、検証試験（04 試験）においてプラセボ群に対して優越性が検証された 20%群の 4 週における発汗量のレスポンダーの割合（52.8%）と比較して同程度以上の割合で推移した。

以上より、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 500μL、両手掌部に反復投与した際、投与 52 週後まで効果の持続が確認されており耐薬性の問題はないと考えられた（2.7.3.5 参照）。

2.5.4.7 有効性のまとめ

有効性の主な結果をまとめた。

- 03 試験において、4 週及び 8 週における発汗量の変化量は、5%群ではプラセボ群と比較して改善が認められなかったが、20%群では改善が認められた。
- 04 試験（検証試験）において、4 週における発汗量のレスポンダー（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、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。
- 05 試験（長期投与試験）において、発汗量のレスポンダー（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、24 週、36 週、52 週及び最終評価時のいずれの評価時点においても、04 試験の発汗量のレスポンダーの割合と比較して同程度以上の割合で推移した。よって、投与 52 週後までの効果の持続が確認されており耐薬性の問題はないと考えられた。
- 04 試験において、HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善した患者）の割合は、2 週以降でプラセボ群と比較して 20%群で有意な改善がみられた。また、HDSS のレスポンダー（ベースラインから 2Grade 以上改善した患者）の割合も同様に、2 週以降でプラセボ群と比較して 20%群で有意な改善がみられた。
- 04 試験において、4 週における DLQI 評価スコアの変化量は、20%群で臨床的に有意な最小の変化量とされる 4 程度の改善がみられた。また、05 試験では臨床的に有意な最小の変化量とされる 4 以上の改善が 4～52 週まで継続した。

2.5.5 安全性の概括評価

本剤の安全性に関し、原発性手掌多汗症患者を対象とした比較対照試験である 03 試験及び 04 試験、非対照試験（長期投与試験）である 05 試験の結果に基づき概括評価を記述した。

個々の臨床試験の方法及び結果の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載した。

2.5.5.1 被験者集団の特徴及び曝露の程度

(1) 患者集団

各試験の対象は「2.5.4.2 対象となった患者集団」に記載した。

安全性解析対象集団の定義は、いずれの試験においても「治験薬が 1 回でも投与された患者」とした（2.7.4.1.1.3 (1)参照）。

(2) 治験薬の曝露状況

1) 投与期間

03 試験における治験薬投与期間（平均値）は、5%群 54.2d、20%群 55.4d、プラセボ群 54.5d であった。

04 試験における治験薬投与期間（平均値）は、20%群 26.8d、プラセボ群 26.4d であった。

05 試験における治験薬投与期間（平均値）は、347.5d であった（2.7.4.1.2.1 参照）。

2) 投与時間

03 試験における治験薬の平均投与時間（平均値）は、5%群 7.41h、20%群 7.28h、プラセボ群 7.26h であった。いずれの投与群も「6～< 8h」の患者が多かった。

04 試験における治験薬の平均投与時間（平均値）は、20%群 7.36h、プラセボ群 7.25h であった。いずれの投与群でも「7～< 8h」の患者が最も多く、次いで「6～< 7h」であった。

05 試験における治験薬の投与時間は、「6～< 7h」の患者が最も多く、次いで「7～< 8h」であった（2.7.4.1.2.2 参照）。

2.5.5.2 比較的よくみられる有害事象

(1) 03 試験

有害事象発現率は、5%群で 35.0%（21/60 例）、20%群で 46.7%（28/60 例）、プラセボ群で 40.3%（25/62 例）であった。因果関係が否定できない有害事象発現率は、5%群で 6.7%（4/60 例）、20%群で 15.0%（9/60 例）、プラセボ群で 9.7%（6/62 例）であった。

発現率 2%以上の有害事象は、5%群で上咽頭炎が 8.3%、インフルエンザが 6.7%、頭痛が 3.3%、20%群で上咽頭炎が 6.7%、インフルエンザ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 5.0%、口渇、適用部位皮膚剥脱、胃腸炎、熱傷、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好酸球百分率増加、異汗性湿疹、皮脂欠乏性湿疹、湿疹が各 3.3%、プラセボ群で上咽頭炎が 9.7%、インフルエンザ、胃腸炎、異汗性湿疹が各 4.8%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、皮膚剥脱が各 3.2%であった。

プラセボ群に対して発現率が 2%以上高かった有害事象は、20%群で口渇、適用部位皮膚剥脱、熱傷、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好酸球百分率増加、皮脂欠乏性湿疹、湿疹であり、5%群ではみられなかった（2.7.4.2.1.1.1 (1)参照）。

(2) 04 試験

有害事象発現率は、20%群で 22.9%（33/144 例）、プラセボ群で 14.3%（20/140 例）であった。因果関係が否定できない有害事象発現率は、20%群で 12.5%（18/144 例）、プラセボ群で 8.6%（12/140 例）であった。

発現率 2%以上の有害事象は、20%群で適用部位皮膚炎が 4.2%、口渇、上咽頭炎が各 3.5%、適用部位そう痒感が 2.1%、プラセボ群で尿中ブドウ糖陽性が 2.9%であった。

プラセボ群に対して発現率が 2%以上高かった 20%群の有害事象は、適用部位皮膚炎、口渇、上咽頭炎であった（2.7.4.2.1.1.1 (2)参照）。

(3) 05 試験

有害事象発現率は、79.2%（99/125 例）であった。因果関係が否定できない有害事象発現率は、36.0%（45/125 例）であった。

発現率 2%以上の有害事象は、発熱が 29.6%、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、異汗性湿疹が各 8.8%、湿疹が 8.0%、ワクチン接種部位疼痛が 7.2%、上咽頭炎、ざ瘡が各 6.4%、血中尿酸増加、背部痛、接触皮膚炎が各 5.6%、頭痛が 4.8%、蕁麻疹、皮脂欠乏症が各 4.0%、注射部位疼痛、倦怠感、口渇、季節性アレルギー、咽頭炎、節足動物刺傷、皮膚擦過傷、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、皮膚乳頭腫が各 3.2%、アレルギー性結膜炎、ドライアイ、腹部不快感、悪心、適用部位そう痒感、COVID-19、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、肝斑、皮脂欠乏性湿疹が各 2.4%であった（2.7.4.2.1.1.1 (3)参照）。

2.5.5.3 死亡、死亡以外の重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象

2.5.5.3.1 死亡

いずれの試験においても死亡例はみられなかった。

2.5.5.3.2 死亡以外の重篤な有害事象

03 試験及び 04 試験では、死亡以外の重篤な有害事象はみられなかった。

05 試験では、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）。

2.5.5.3.3 投与中止に至った有害事象

03 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象は、20%群で 2 例 2 件（湿疹、皮脂欠乏性湿疹）みられた。湿疹は治験薬との因果関係が否定されたが、皮脂欠乏性湿疹は治験薬との因果

関係が否定されなかった。5%群、プラセボ群では治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

04 試験では治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

05 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例 2 件（いずれも適用部位皮膚炎）みられた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった（2.7.4.2.1.4 (1)参照）。

2.5.5.3.4 休薬に至った有害事象

長期投与試験である 05 試験では、有害事象が発現した際には治験薬の使用を一時中断（休薬）することを許容した。

治験薬の休薬に至った有害事象は 10 例 13 件（適用部位湿疹 6 件、適用部位皮膚炎 4 件、異汗性湿疹 2 件、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 1 件）みられた。異汗性湿疹 1 件、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病を除き治験薬との因果関係は否定されなかった（2.7.4.2.1.4 (2)参照）。

2.5.5.4 本剤に特徴的な有害事象

2.5.5.4.1 抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象

HP-5070 はオキシブチニン塩酸塩を含有する外用液剤であるため、注目すべき有害事象として「抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象」を検討した。

03 試験における抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象発現率は、5%群で 3.3%（2/60 例）、20%群で 5.0%（3/60 例）、プラセボ群で 1.6%（1/62 例）であった。因果関係が否定できない抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象発現率は、20%群で 3.3%（2/60 例）であり、5%群、プラセボ群ではみられなかった。

発現率 2%以上の抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象は、5%群の頭痛、20%群の口渇であり、プラセボ群ではみられなかった（2.7.4.2.1.5 (2) 1)参照）。

04 試験における抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象発現率は、20%群で 4.2%（6/144 例）、プラセボ群で 3.6%（5/140 例）であった。因果関係が否定できない抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象発現率は、20%群で 3.5%（5/144 例）、プラセボ群で 3.6%（5/140 例）であった。

発現率 2%以上の抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象は、20%群の口渇であり、プラセボ群ではみられなかった（2.7.4.2.1.5 (2) 2)参照）。

05 試験における抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象発現率は、13.6%（17/125 例）であった。因果関係が否定できない抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象発現率は、6.4%（8/125 例）であった。

発現率 2%以上の抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象は、頭痛、口渇、ドライアイであった（2.7.4.2.1.5 (2) 3)参照）。

2.5.5.4.2 治験薬投与部位に発現した有害事象

HP-5070 は皮膚に適用する外用液剤であることから、治験薬投与部位の皮膚症状に関する有害事象を精査するため、治験薬投与部位の有害事象について検討した。

03 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率は、5%群で 5.0%（3/60 例）、20%群で 16.7%（10/60 例）、プラセボ群で 12.9%（8/62 例）であった。発現率 2%以上の治験薬投与部位の有害事象は、5%群ではみられず、20%群では適用部位皮膚剥脱、異汗性湿疹が各 3.3%であった。重症度は、20%群における中等度の多形紅斑、皮脂欠乏性湿疹の各 1.7%を除き、全て軽度であった。

因果関係が否定できない治験薬投与部位の有害事象発現率は、5%群で 3.3%（2/60 例）、20%群で 13.3%（8/60 例）、プラセボ群で 6.5%（4/62 例）であった（2.7.4.2.1.5 (3) 1)参照）。

04 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率は、20%群で 9.0%（13/144 例）、プラセボ群で 3.6%（5/140 例）であった。発現率 2%以上の治験薬投与部位の有害事象は、20%群で適用部位皮膚炎が 4.2%、適用部位そう痒感が 2.1%であった。重症度は、20%群における中等度の適用部位そう痒感 0.7%を除き、全て軽度であった。発現した治験薬投与部位の有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった（2.7.4.2.1.5 (3) 2)参照）。

05 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率は、35.2%（44/125 例）であった。発現率 2%以上の治験薬投与部位の有害事象は、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹が各 8.8%、異汗性湿疹が 7.2%、皮脂欠乏症が 3.2%、適用部位そう痒感が 2.4%であった。重症度は、中等度の適用部位皮膚炎、手骨折の各 0.8%を除き、全て軽度であった。

因果関係が否定できない治験薬投与部位の有害事象発現率は、26.4%（33/125 例）であった（2.7.4.2.1.5 (3) 3)参照）。

2.5.5.5 臨床検査値

(1) 臨床検査値の異常変動

03 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、5%群で 5.0%（3/60 例）、20%群で 8.3%（5/60 例）、プラセボ群で 4.8%（3/62 例）であった。発現率 2%以上の臨床検査値の異常変動は、5%群ではみられず、20%群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 5.0%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、好酸球百分率増加が各 3.3%、プラセボ群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3.2%であった。いずれの投与群においても重症度が高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

04 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、20%群で 1.4%（2/144 例）、プラセボ群で 3.6%（5/140 例）であった。発現率 2%以上の臨床検査値の異常変動は、20%群ではみられず、プラセボ群で尿中ブドウ糖陽性が 2.9%であった。いずれの投与群においても重症度が高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

05 試験における臨床検査値の異常変動発現率は、17.6%（22/125 例）であった。発現率 2%以上の臨床検査値の異常変動は、血中尿酸増加が 5.6%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が

3.2%、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性が各 2.4%であった。重症度が高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった（2.7.4.3.1 参照）。

(2) 臨床検査値の推移

03 試験、04 試験及び 05 試験のいずれにおいても、血液学的検査、血液生化学的検査の各検査項目についてベースラインから各評価時点までの平均値に大きな変動はみられなかった。また、尿検査の各検査項目についてもベースラインと各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.6.1 バイタルサイン

03 試験では、いずれの投与群でもバイタルサインの異常変動はみられなかった。

04 試験におけるバイタルサインの異常変動発現率は、プラセボ群で 2.1%（3/140 例）であり、20%群ではみられなかった。重症度が高度のバイタルサインの異常変動は、プラセボ群の血圧上昇 0.7%であった。

05 試験におけるバイタルサインの異常変動の発現率は 1.6%（2/125 例）であった。重症度が高度のバイタルサインの異常変動は白衣性高血圧であった（2.7.4.4.1.1 参照）。

2.5.5.6.2 12 誘導心電図（04 試験、05 試験のみ）

04 試験では、いずれの投与群でも 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

05 試験の 12 誘導心電図の異常変動の発現率は、4.0%（5/125 例）であった。重症度が高度の 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった（2.7.4.4.2 参照）。

2.5.5.7 長期投与における安全性

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%（37/125 例）、「4～< 8 週」で 9.6%（12/125 例）、「8～< 12 週」で 11.3%（14/124 例）、「12～< 24 週」で 14.9%（18/121 例）、「24～< 36 週」で 5.9%（7/119 例）、「36～< 52 週」で 8.5%（10/118 例）、「52 週～」で 1.3%（1/79 例）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（2.7.4.2.1.1.2 参照）。

2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1 内因性要因

03 試験、04 試験及び 05 試験の HP-5070 20%投与時における有害事象発現率について、背景因子［性別、年齢、体重、肝障害、腎機能障害（eCL_{CR}）］別の部分集団による検討を行った。各背景因子のカテゴリは以下のとおりとした。

- 性別：男性、女性
- 年齢（歳）：03 試験（< 30、30～< 40、40～）、04 試験及び 05 試験（< 18、18～< 30、30～< 40、40～）

- 体重（kg）：＜50、50～＜70、70～
- 肝障害：グレード0、グレード1、グレード2、グレード3
- 腎機能障害［eCL_{CR}（mL/min）］：90～、60～＜90、30～＜60、＜30

(1) 性別

03試験では、カテゴリ間で有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

04試験では、「女性」の有害事象発現率が「男性」に比べ高かった。

05試験では、「女性」の有害事象発現率が「男性」に比べ高かった（2.7.4.5.1 (2)参照）。

(2) 年齢

03試験では、「30～＜40歳」の有害事象発現率が他のカテゴリに比べ高かったが、年齢に応じた特定の傾向はみられなかった。

04試験では、カテゴリ間の有害事象発現率に10%以上の差があるものの、年齢に応じた特定の傾向はみられなかった。

05試験では、「＜18歳」の有害事象発現率が他のカテゴリに比べ高かったが、年齢に応じた特定の傾向はみられなかった（2.7.4.5.1 (1)参照）。

(3) 体重

03試験では、「＜50kg」の例数が少数で十分な検討はできなかったが、「50～＜70kg」と「70kg～」の間に大きな差はみられなかった。

04試験では、「＜50kg」の有害事象発現率が他のカテゴリに比べ高かったが、体重に応じた特定の傾向はみられなかった。

05試験では、「＜50kg」の有害事象発現率が他のカテゴリに比べ高かったが、体重に応じた特定の傾向はみられなかった（2.7.4.5.1 (3)参照）。

(4) 肝障害

03試験では、「グレード1」、「グレード2」及び「グレード3」の例数がいずれも少数であり十分な検討ができなかった。

04試験では、「グレード2」及び「グレード3」の例数がいずれも少数であり十分な検討はできなかったが、「グレード0」と比較して「グレード1」で有害事象発現率がやや高かった。

05試験では、「グレード2」及び「グレード3」の例数がいずれも少数であり十分な検討はできなかったが、「グレード0」と「グレード1」の間で有害事象発現率に大きな差はみられなかった（2.7.4.5.1 (4)参照）。

(5) 腎機能障害

03試験では、「60～＜90mL/min」、「30～＜60mL/min」及び「＜30mL/min」の例数がいずれも少数であり十分な検討ができなかった。

04 試験では、「30～< 60mL/min」及び「< 30mL/min」の例数がいずれも 0 例であり十分な検討はできなかったが、「90mL/min～」と「60～<90mL/min」の間で有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

05 試験では、「30～< 60mL/min」及び「< 30mL/min」の例数がいずれも 0 例であり十分な検討はできなかったが、「60～<90mL/min」と比較して「90mL/min～」で有害事象発現率がやや高かった（2.7.4.5.1 (5)参照）。

2.5.5.8.2 外因性要因

外因性要因は検討していない。

2.5.5.8.3 薬物相互作用

(1) CYP3A4 阻害薬併用の有無

03 試験及び 04 試験では、CYP3A4 阻害薬併用「あり」のカテゴリ例数が 1 例又は 0 例と少数であり、CYP3A4 阻害薬の併用有無別の検討はできなかった

05 試験では、CYP3A4 阻害薬併用「あり」のカテゴリ例数が 10 例とやや少数であったが、「あり」の有害事象発現率が「なし」に比べ高かった。

(2) CYP3A4 誘導薬併用の有無

03 試験、04 試験及び 05 試験のいずれにおいても、CYP3A4 誘導薬併用「あり」のカテゴリ例数が 0 例であり、CYP3A4 誘導薬の併用有無別の検討はできなかった（2.7.4.5.3 参照）。

2.5.5.8.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の使用に関する臨床的検討は行っていない。

いずれの試験においても、治験薬投与開始後の患者及びそのパートナーの妊娠に関する報告はなかった。

2.5.5.8.5 過量投与

HP-5070 の過量投与に関して、臨床試験成績は有していない。

2.5.5.8.6 薬物乱用

HP-5070 における薬物依存性に関する検討は行っていない。

2.5.5.8.7 離脱症状及び反跳現象

HP-5070 における離脱反応及び反跳現象に関する検討は行っていない。なお、HP-5070 を投与した患者において、PT「薬剤離脱症候群」の有害事象はみられなかった。

2.5.5.8.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価するため、SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象について検討した。

03 試験において、発現率 2%以上の有害事象は、5%群の頭痛 3.3%であった。20%群及びプラセボ群では発現率 2%以上の有害事象はみられなかった。

04 試験において、発現率 2%以上の有害事象はみられなかった。

05 試験において、発現率 2%以上の有害事象は、頭痛が 4.8%、アレルギー性結膜炎、ドライアイが各 2.4%であった（2.7.4.5.8 参照）。

2.5.5.9 市販後データ

HP-5070 は海外においても市販されていないため、市販後のデータを有していない。

2.5.5.10 安全性のまとめ

- 04 試験の 20%群で発現した主な有害事象は、適用部位皮膚炎、口渇、上咽頭炎、適用部位そう痒感であった。
- 05 試験で発現した主な有害事象は、発熱、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、異汗性湿疹、湿疹、ワクチン接種部位疼痛、上咽頭炎、ざ瘡、血中尿酸増加、背部痛、接触皮膚炎、頭痛、蕁麻疹、皮脂欠乏症、注射部位疼痛、倦怠感、口渇、季節性アレルギー、咽頭炎、節足動物刺傷、皮膚擦過傷、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、皮膚乳頭腫、アレルギー性結膜炎、ドライアイ、腹部不快感、悪心、適用部位そう痒感、COVID-19、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性、肝斑、皮脂欠乏性湿疹であった。
- 治験薬投与部位の有害事象のほとんどは重症度が軽度の事象であった。軽度以外の治験薬投与部位の有害事象は、03 試験の 20%群における中等度の多形紅斑、皮脂欠乏性湿疹の各 1 例、04 試験の 20%群における中等度の適用部位そう痒感 1 例、05 試験における中等度の適用部位皮膚炎、手骨折の各 1 例であった。
- 発現率 2%以上の抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象は、03 試験の 5%群で頭痛、20%群で口渇、04 試験の 20%群で口渇、05 試験で頭痛、口渇、ドライアイであった。
- 長期投与試験（05 試験）における発現時期別の有害事象発現率は、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。
- 本剤投与における死亡例はみられなかった。
- 本剤投与における死亡以外の重篤な有害事象は、05 試験で 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。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

「2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態的側面」のとおり、原発性手掌多汗症は、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が手掌に生じる状態である。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、他の部位の原発性局所多汗症の平均発症年齢（腋窩部 19.5 歳、足底 15.9 歳、頭部 21.2 歳）[7]より若く、幼少児期又は思春期頃に発症することが多い[6]。原発性手掌多汗症は、学習効率や労働生産性の低下、多汗症状による精神的苦痛や対人関係への悪影響により QOL 低下にも繋がるとされているが[8]、発症年齢からすると原発性手掌多汗症の患者は他の部位の疾患よりも若年時からその影響を受けていると考えられる。

2.5.6.1.2 現行の治療

「2.5.1.3.1 目標適応症に対する治療の現状と課題」のとおり、原発性局所多汗症診療ガイドライン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レーシスは、患者が専用の機器を購入して治療する場合には保険請求ができない。また、自ら専用の機器を購入せず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、その機器を有している医療機関を見つけ出して受診する必要があり、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。第 2 選択の治療法である A 型ボツリヌス毒素局注療法は原発性手掌多汗症に対して保険適用外であること、第 3 選択の治療法である胸腔鏡下胸部交感神経遮断術は代償性発汗の副作用等が問題となっていることから、原発性手掌多汗症に対して積極的には推奨されていない。その他の治療法として、多汗症に適応を有する医療用医薬品であるプロパンテリン臭化物錠（プロ・バンサイン錠 15mg）を用いた薬物療法があるが、当該医薬品のインタビューフォーム[17]には臨床成績に関する資料はなく、そのエビデンスレベルから推奨度は C1（行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない）に留まり[6]、抗コリン作用に起因する副作用の発現率も高い（口渇が 30.2%、便秘が 11.8%、排尿障害が 8.8%、眼調節障害が 8.7%）[17]。

上述のように第 1 選択の治療法であっても、塩化アルミニウム外用療法は保険適用外の院内製剤であるため利便性が低いという問題点、イオントフォレーシスは専用の機器を有している医療機関でないと治療が受けられないという問題点がある。そのため、たとえ患者が希望しても適切な治療を受けることができない可能性があり、本疾患の医療機関の受診率の低さ[7]にも繋がっていると考えられる。

以上より、原発性手掌多汗症に対する既存治療については、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（推奨度 A）が望まれていると考えられる。

2.5.6.2 ベネフィット

(1) 原発性手掌多汗症（HDSS が Grade 2 以上）に対して臨床試験で有効性が検証された本邦初の外用剤である。

原発性手掌多汗症患者（HDSS が Grade 2 以上）を対象とした 04 試験において、4 週における発汗量のレスポンダー（ベースラインから発汗量が 50%以上改善した患者）の割合の群間比較にて、プラセボ群に対する 20%群の優越性が検証された（2.5.4.4.2 (1)参照）。また、同試験の HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善した患者）の割合は、2 週以降でプラセボ群と比較して 20%群で有意な改善がみられ、ベースラインから 2Grade 以上改善した患者を HDSS のレスポンダーとして両群を比較した際も同様に 20%群で有意な改善がみられた（2.5.4.4.2 (2)参照）。なお、同試験において、ベースラインの HDSS が Grade 2 の患者での 4 週における発汗量のレスポンダーの割合は、20%群で 52.7%（39/74 例）、プラセボ群で 17.2%（11/64 例）と 20%群で高く、Grade 3 及び Grade 4 の患者においても同様に、その割合はプラセボ群より 20%群で高かった（2.7.3 付録 表 2.7.3.6-3）。よって、HDSS が Grade 2 の軽症患者を含む原発性手掌多汗症患者に対する本剤の有効性が示された。

(2) 原発性手掌多汗症患者の QOL 向上に寄与する。

原発性手掌多汗症患者を対象とした 04 試験において、4 週における DLQI 評価スコアの変化量（平均値）にて、20%群では臨床的に有意な最小の変化量とされる 4[20]程度（3.7）の改善がみられた（2.5.4.4.2 (2)参照）。

原発性手掌多汗症患者を対象とした 05 試験において、4 週以降における DLQI 評価スコアの変化量（平均値）にて、臨床的に有意な最小の変化量とされる 4 以上の改善が 4～52 週まで継続してみられた（2.5.4.4.3 (2)参照）。同試験で、4 週に実施した患者の印象調査において、日常生活全般の改善度について調査した質問 1-3「このおくすり（HP-5070 20%）を使いだす前と比べて、日常生活全般の印象はどうなりましたか。」に対する回答（「非常に良くなった」、「良くなった」、「少し良くなった」、「変わらなかった」、「少し悪くなった」、「悪くなった」、「非常に悪くなった」の 7 つのうち、いずれかを選択）は、「少し良くなった」以上が大半であった（2.5.4.4.3 (2)参照）。よって、本剤を投与した患者の QOL が向上していたことが示唆された。

(3) 原発性手掌多汗症患者の学習効率や労働生産性の向上に寄与する。

04 試験において、有効性を評価するための発汗量測定は、実施医療機関においておおむね 9 時から 21 時の活動時の範囲内で測定された。その結果、4 週における発汗量のレスポンダーの割合の群間比較にて、プラセボ群に対する 20%群の優越性が検証された（2.5.4.4.2 (1)参照）。よって、本剤を 1 日 1 回就寝前に投与すれば、日中の活動時にその抑汗効果が持続していると考えられた。

(4) 現行の第 1 選択の治療法である塩化アルミニウム外用療法の問題点を改善する。

1) 塩化アルミニウム外用療法よりも適用部位副作用の発現率が低い。

塩化アルミニウム外用療法においては、いくつかの報告及び調査結果[12),15),16)]から約半数の患者において何かしらの適用部位の副作用が発現すると報告されている。一方、原発性手掌多汗症患

者に本剤を 4 週間投与した 04 試験において、治験薬投与部位の副作用発現率は、20%群で 9.0%（13/144 例）であり、その重症度は中等度 1 例（適用部位そう痒感）を除き、全て軽度であった（2.7.4.2.1.5 (3) 2)参照）。また、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった（2.5.5.3.3 参照）。原発性手掌多汗症患者を対象とした 05 試験において、52 週までに発現した治験薬投与部位の副作用発現率は、26.4%（33/125 例）であり、その重症度は中等度 1 例（適用部位皮膚炎）を除き、全て軽度であった（2.7.4.2.1.5 (3) 3)参照）。なお、05 試験で実施した患者の印象調査において、治験参加前に塩化アルミニウム外用療法を経験したと回答した 13 例に対する追加質問 3-3「このおくすり（HP-5070 20%）による副作用（かぶれ、かゆみ、赤くなる等）はどうでしたか。」において、「少なかった（HP-5070 20%のほうが、副作用が少なかった）」が 9 例、「やや少なかった」が 0 例、「変わらない」が 4 例であり、本剤の方が副作用が多いことを示す回答［「やや多かった」、「多かった（塩化アルミの塗り薬のほうが、副作用が少なかった）」］はなく（2.7.3 付録 表 2.7.3.6-5）、本剤を投与した患者の多くが塩化アルミニウム外用療法よりも副作用の発現率が低いと感じていることが示唆された。

2) 院内製剤である塩化アルミニウム外用療法よりも利便性が高い。

本剤は、未承認の成分を治療目的で使用する院内製剤ではなく医療用医薬品であるため、塩化アルミニウム外用療法のように院内での調剤や使用のための倫理審査委員による審査等の各種手続きが不要であり、さらに医療機関によって濃度や調剤方法や用法が異なる、又はそもそも処方ができないということがなく、単純塗布という簡便な用法として全国で一律の治療を受けられる。

(5) 現行の第 1 選択の治療法であるイオントフォレーシスの問題点を改善する。

イオントフォレーシスは、患者が専用の機器を購入して治療する場合には、保険請求ができず費用を全額患者自身が負担することになり、購入しない場合は、専用の機器を有する医療機関でしか治療が受けられず、その機器を有する医療機関の紹介を受けたり、患者自身がその機器を有する医療機関を探し出す必要がある。そして、治療の度に通院が必要になるという問題点がある。本剤は患者自身で投与が可能な単純塗布の外用剤であるため、医療機関の設備に関係なく治療を受けられ、治療の度に通院する必要もない簡便な治療法である。なお、05 試験で実施した患者の印象調査では、治験参加前にイオントフォレーシスでの治療経験のある患者 2 例のみから得られた調査結果ではあるものの、2 例とも本剤はイオントフォレーシスよりも使用しやすいと回答しており、その理由として 2 例とも「通院して治療する必要がなく自宅で塗るだけでよいから」を挙げていた（2.7.3 付録 表 2.7.3.6-5）。

(6) 多汗症の適応を有する内服薬よりも抗コリン作用による副作用発現率が低い。

多汗症の適応を有する内服薬であるプロパンテリン臭化物錠（プロ・バンサイン錠 15mg）にて報告されている抗コリン作用に起因する副作用の発現率は、口渇が 30.2%、便秘が 11.8%、排尿障害が 8.8%、眼調節障害が 8.7%[17]とされている。一方、原発性手掌多汗症患者に本剤を 4 週間投与した 04 試験において、20%群での抗コリン作用に関連すると考えられる副作用発現率は、口渇の 3.5%（5/144 例）のみであった（2.7.4.2.1.5 (2) 2)参照）。また、原発性手掌多汗症患者を対象とした 05 試験において、52 週までに発現した抗コリン作用に関連すると考えられる副作用発現率は口渇

が 3.2%（4/125 例）、代償性発汗が 1.6%（2/125 例）、ドライアイ、羞明、頭痛、咽喉乾燥が各 0.8%（1/125 例）であった（2.7.4.2.1.5 (2) 3)参照）。

(7) ウイルス感染対策（まめな手洗いや手指消毒）環境下でも本剤は有効性を示す。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）への感染対策（まめな手洗いや手指消毒）が励行される環境下にて、その感染対策を制限せずに実施した 04 試験では、4 週における発汗量のレスポンダーの割合は、20%群で 52.8%（76/144 例）、プラセボ群で 24.3%（34/140 例）であり、プラセボ群に対する 20%群の優越性が検証された（2.5.4.4.2 (1)参照）。よって、本剤は COVID-19 のようなウイルス感染対策が励行される環境下でも有効であり、本剤による治療と感染対策が両立できると考える。

2.5.6.3 リスク

本剤は投与部位が手掌部の外用剤であるため、薬剤が塗布された手で目を擦ったりすることで眼への曝露リスクが想定される。原発性手掌多汗症患者に本剤を 4 週間投与した 04 試験において、治験薬との因果関係が否定できない眼関連の有害事象（SOC：眼障害）の発現はなかった（2.7.4.5.8 (2)参照）。原発性手掌多汗症患者を対象とした 05 試験では、52 週までに発現した有害事象において、因果関係が否定できない眼関連の有害事象（SOC：眼障害）として、眼瞼痙攣、眼瞼炎、ドライアイ、羞明が各 0.8%（1/125 例）発現していた（2.7.4.5.8 (3)参照）。臨床試験では、治験実施計画書にて以下の注意事項を明記した上で実施しており、市販後においても添付文書等により同様の注意喚起を十分に行う必要があると考える。

＜治験薬塗布中（塗布から手を洗うまで）の注意事項＞
・シャワー、入浴又は歯磨きは原則禁止とする。
・手で目を擦らないように注意する。
・手で顔や毛髪等の投与部位以外の箇所に触れないように注意する。
・コンタクトレンズの装脱着は禁止とする。
（コンタクトレンズの装脱着は塗布する前又は手洗い後に実施する。）
・食事［特に手で直接食物に触れるようなもの（おにぎり、サンドイッチ等）］はしない。
・手指を口に入れたり舐めたりしない。
・他者に触れないように注意する。
・必要以上に物（スマートフォン、食器、歯ブラシ、眼鏡等）に触れないように注意する。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は、HDSS が Grade 2 の軽症患者も含む原発性手掌多汗症患者を対象とした臨床試験において発汗量のレスポンダーの割合や HDSS のレスポンダーの割合にて有意な改善が示された。その用法は、1 日 1 回就寝前に単純塗布するという簡便なものであり、日中の活動時にもその抑汗効果が持続すると考えられた。また、DLQI 等から QOL の向上も確認されており、学習効率や労働生産性の向上が見込めることも示唆された。

本剤は、塩化アルミニウム外用療法の問題点である適用部位副作用の発現率の高さを改善し、塩化アルミニウム外用療法のような院内での調剤や使用のための倫理審査委員による審査等の各種手続きの不便さや医療機関によって濃度や調剤方法や用法が異なるというような問題点も解消し、単純塗布という簡便な用法として全国で一律の治療を受けられる。さらに、イオントフォレーシスの問題点である専用の機器の購入や治療の度に通院する不便さも解消し、医療機関の設備に関係なく治療を受けられる簡便な治療法である。また、臨床試験における抗コリン作用に関連すると考えられる副作用の発現率から、抗コリン薬として多汗症に適応を有するプロパンテリン臭化物錠よりもその抗コリン作用の副作用発現率が低くなる可能性がある。よって、本剤は原発性手掌多汗症に対して推奨度 A となるような新規の第 1 選択の治療法となり得る。

本剤が手掌部を投与部位とした外用剤であることに起因する眼への曝露リスクはあるものの、添付文書等により注意喚起を十分に行うことでそのリスクは許容可能であると考えられる。

以上より、本剤の良好なベネフィット・リスクバランスが示されたと判断した。

なお、本剤は手掌部への投与という用法ではあるが、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行時に実施した 04 試験にて、その感染対策を制限することなく本剤の有効性が示されたため、本剤による治療と感染対策が両立できると考える。

本剤は、原発性手掌多汗症の効能を有する本邦初の医療用医薬品の外用剤となることから、新たな治療法となり医療現場に大きなベネフィットをもたらすと考える。

2.5.7 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 M_1, M_2 and M_3 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.

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.

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.

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.

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[redacted].

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.

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

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.

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.

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.

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.

19) 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.

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.