アポハイドローション20%

2.6.1

緒言

久光製薬株式会社

目次

2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 オキシブチニン塩酸塩の化学構造及び薬理的特性 3
2.6.1.2 申請する効能又は効果、用法及び用量 3
2.6.1.3 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

2.6.1 緒言

2.6.1.1 オキシブチニン塩酸塩の化学構造及び薬理的特性

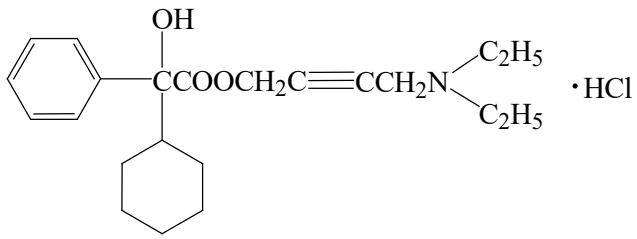
HP-5070（以下、本剤）は久光製薬株式会社が開発した、オキシブチニン塩酸塩を有効成分とする外用液剤である。オキシブチニン塩酸塩は 1963 年に合成され、本邦において排尿障害治療の経口剤及びテープ剤として 1988 年及び 2013 年にそれぞれ承認され、発売されている。

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)]。エクリン腺において、ムスカリン M_3 受容体刺激は発汗を惹起することから [7)]、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。

有効成分であるオキシブチニン塩酸塩の化学構造を以下に示す。

化学名： 4–Diethylamino–2–butynyl(±)–α–cyclohexyl–α–phenylglycollate hydrochloride

構造式：



分子式： $C_{22}H_{31}NO_3$・HCl
分子量： 393.95

2.6.1.2 申請する効能又は効果、用法及び用量

原発性手掌多汗症に関与する汗腺は主に体温調節の役割を担っているエクリン腺であり、コリン作動性神経から放出されたアセチルコリンがエクリン腺にあるムスカリン受容体を刺激し、汗腺活動が活性化される。そのためムスカリン受容体に作用し、抗コリン作用を示すオキシブチニン塩酸塩は原発性手掌多汗症に対する有効性が期待されると考えられる。久光製薬株式会社は、本剤が原発性手掌多汗症に適応（保険適用）を有する本邦初の外用剤となることで、既存治療の種々の問題を解決することができると考え、本剤の開発を進めた。

今般、臨床試験において原発性手掌多汗症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたため、以下の内容にて製造販売承認申請を行うこととした。

【効能又は効果（案）】
原発性手掌多汗症

【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。

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

アポハイドローション20%

2.6.2

薬理試験の概要文

久光製薬株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.2.1 オキシブチニン及び代謝物のムスカリン受容体親和性（公表文献） 3
2.6.2.2.2 オキシブチニン及び代謝物の抗コリン作用（公表文献） 4
2.6.2.3 副次的薬理試験 4
2.6.2.4 安全性薬理試験 4
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 4
2.6.2.6 考察及び結論 4
2.6.2.7 図表 5
2.6.2.8 参考文献 5

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
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）

略号	省略していない表現又は定義
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
[^{3}H]NMS	[^{3}H]*N*-methylscopolamine：^{3}H 標識体 *N*-メチルスコポラミン
Ki	阻害定数
pA_2	用量反応曲線を 2 倍右方に平行移動させる濃度の負対数

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

HP-5070 はオキシブチニン塩酸塩を有効成分とする外用液剤である。本邦において、オキシブチニン塩酸塩を含有する排尿障害治療の経口剤及びテープ剤は 1988 年及び 2013 年にそれぞれ承認され、発売されている。一方で、HP-5070 は原発性手掌多汗症の治療を目的に開発されており、既承認製剤とは効能又は効果が異なる。

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[1)]。原発性局所多汗症のうち、手掌部に発現するものを原発性手掌多汗症といい、日常生活において QOL や労働生産性が著しく低下することが示唆されている[2)]。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[3)]。

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[4)]、抗コリン作用を有することが確認されている[5)-9)]。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いる[10)-13)]。このように多汗症における発汗メカニズムは既に明らかにされている。なお、医薬品[redacted]相談（20[redacted] 年[redacted] 月実施）の助言を踏まえ、新たな薬理試験は実施しなかった。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は、公表文献を概括した。

ヒトムスカリン受容体を発現させた CHO-K1 細胞膜画分を用いた検討において、オキシブチニン及び DEO は M_3 及び M_4 受容体に高い親和性を示した[4)]。また、実験動物組織及びヒト組織を用いた検討において 、オキシブチニン及び DEO は同程度に抗コリン作用を示した[6)-9)]。

以上のように、オキシブチニン塩酸塩を含有する HP-5070 は、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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 オキシブチニン及び代謝物のムスカリン受容体親和性（公表文献）

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[4)]。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（表 2.6.2.2-1）。

表 2.6.2.2-1　ヒトムスカリン受容体サブタイプに対するオキシブチニン及び DEO の親和性

	Ki 値（nmol/L）				
	M_1	M_2	M_3	M_4	M_5
オキシブチニン	8.70 ± 0.89	15.9 ± 2.3	6.90 ± 0.15	3.11 ± 0.65	30.6 ± 4.5
DEO	4.49 ± 1.15	11.5 ± 1.0	2.43 ± 0.42	1.50 ± 0.12	9.88 ± 1.67

Ki 値は、平均値 ± 標準誤差で示す。
参考文献 4 の Table 2 より作成

2.6.2.2.2 オキシブチニン及び代謝物の抗コリン作用（公表文献）

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[5)]。(*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、pA_2 値はそれぞれ 8.18 及び 6.27（ウサギ輸精管）、7.57 及び 6.42（モルモットの心房組織）、8.17 及び 6.60（膀胱排尿筋）であった。(*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、pA_2 値はそれぞれ 7.11 及び 7.19 であった[6)]。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、pA_2 値（95%信頼区間）はそれぞれ 7.27（6.98～7.98）及び 7.42（6.90～17.19）であった[7)]。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[7)]。

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ず、(*RS*)-オキシブチニン、(*R*)-オキシブチニン、(*S*)-オキシブチニン、(*RS*)-DEO、(*R*)-DEO 及び(*S*)-DEO の pA_2 値（平均値 ± 標準誤差）は、それぞれ 8.91 ± 0.20、8.80 ± 0.27、7.09 ± 0.13、8.55 ± 0.32、9.04 ± 0.32 及び 7.31 ± 0.35 であった[8)]。

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、pA_2 値（平均値 ± 標準誤差）はそれぞれ 7.8 ± 0.1 及び 7.6 ± 0.1 であった[9)]。

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.2.5 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。

2.6.2.6 考察及び結論

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、このうち体温調節に寄与するのはエクリン腺からの発汗のみである[3)]。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[3)]。神経終末部からのアセチルコリン遊離を抑制するボツリヌス毒素は多汗症への

有効性が認められている [1]。また、オキシブチニン塩酸塩と同じ抗コリン薬であるプロパンテリン臭化物は経口投与で多汗症に対する効能が認められている [14]。抗コリン薬の局所投与としては、2018 年にグリコピロニウムトシル酸塩が米国において [15]、2020 年にソフピロニウム臭化物 [16]、2022 年にグリコピロニウムトシル酸塩水和物が国内において、それぞれ原発性腋窩多汗症に対する効能で承認されている。

上記のように、発汗にはコリン作動性神経が寄与している。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 [4]。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 [5)-9)]。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 [4),6)-9)]。オキシブチニン塩酸塩ゲル剤を用いた臨床研究において、原発性局所多汗症に対して有効性が報告されている [10]。また、オキシブチニン塩酸塩の経口剤において、多汗症に対して有効性が報告されている [11)-13)]。

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 [17]、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考えられる。

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。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

1) 藤本智子, 横関博雄, 片山一朗, 金田眞理, 室田浩之, 田村直俊ほか. 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.
2) 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.
3) 岩瀬　敏, 西村直記. 汗腺の構造と機能. 日皮会誌 2014; 124: 1277-82.
4) 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) 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.
6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

12) 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.

13) 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.

14) 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.

15) QBREXZA (glycopyrronium) cloth Highlights of prescribing information, Revised: 06/2018.

16) 科研製薬株式会社: エクロックゲル 5%添付文書. 第 2 版, 2020.

17) 久光製薬株式会社: ネオキシテープ 73.5mg 申請資料概要. 2.6.4: p.1-38.

アポハイドローション20%

2.6.3

薬理試験概要表

久光製薬株式会社

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2

2.6.3 薬理試験概要表

該当する試験を実施しなかった。