アポハイドローション20%

2.7.1

生物薬剤学試験及び関連する分析法

の概要

久光製薬株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤概観 3
2.7.1.1.2 製剤処方及び製造法 3
2.7.1.1.3 分析法の概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.2.1 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） 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5
2.7.1.5 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
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	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
$AUC_{0\text{-}t}$	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
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
LC-MS/MS 又は 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
LLOQ	lower limit of quantitation：定量下限値

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）

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤概観

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。

2.7.1.1.2 製剤処方及び製造法

臨床試験において使用した製剤を表 2.7.1.1-1 に示した。

各臨床試験で用いた HP-5070 5%、10%及び 20%については、それぞれ同一の製剤処方成分であったため（3.2.P.2.2.1 参照）、製剤処方の変更に伴う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実施しなかった。HP-5070 5%及び 20%を用いて実施した 03 試験（第 II 相試験）の結果を基に、以降の試験では HP-5070 20%を使用することとした。

なお、開発段階を通して製造スケール、製造設備及び製造条件を変更したが、いずれのロットも最終製剤において規格を満たした（3.2.P.5 参照）。04 試験及び 05 試験で使用した製剤については[redacted]、[redacted]にて製造した。

以上より、01 試験、02 試験、03 試験、04 試験及び 05 試験で用いた製剤と同一処方の HP-5070 20%（1g 中オキシブチニン塩酸塩 200mg 含有）を市販予定製剤として承認申請することとした（3.2.P.2.2.1 参照）。

表 2.7.1.1-1 臨床試験で使用した製剤のオキシブチニン塩酸塩の含量及び投与量

試験名	使用製剤	薬物含量	投与量
01 試験	HP-5070 10% HP-5070 20%	100mg/1g 200mg/1g	500μL
02 試験	HP-5070 20%	200mg/1g	500μL
03 試験	HP-5070 5% HP-5070 20%	50mg/1g 200mg/1g	500μL
04 試験	HP-5070 20%	200mg/1g	500μL
05 試験	HP-5070 20%	200mg/1g	500μL

2.7.1.1.3 分析法の概観

臨床試験においてヒト血漿中オキシブチニン及び *N*-デスエチルオキシブチニン（以下、DEO）濃度を測定した。ヒト生体試料の分析法に関する試験の一覧を表 2.7.1.1-2 に、ヒト生体試料の分析法のバリデーション試験結果の要約を表 2.7.1.1-3 に示した。なお、試験結果のオキシブチニン部分についてはネオキシテープ 73.5mg（一変承認日 平成 30 年 10 月 23 日）で評価済みである。

ヒト血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度は、血漿試料を固相抽出により前処理後、LC/MS/MS 法にて測定した。LLOQ における分析単位内及び分析単位間における真度は、いずれも±20%以内、精度は 20%以下であった。それ以外の濃度ではいずれの真度も±15%以内、精度は 15%以下であることを確認した。

表 2.7.1.1-2　ヒト生体試料の分析法に関する試験の一覧

試験番号	試験名	資料番号
[redacted]0882	LC-MS/MS 法によるヒト血漿中オキシブチニン及び *N*-デスエチルオキシブチニンの測定法バリデーション試験	5.3.1.4-1

表 2.7.1.1-3　ヒト生体試料中の分析法のバリデーション試験結果の要約

定量範囲 (ng/mL)	真度／精度		分析単位内 (%)	分析単位間 (%)	資料番号	分析法を用いた臨床試験
オキシブチニン 0.1～30	LLOQ (0.1ng/mL)	真度	-8.0	-4.2	5.3.1.4-1	01 試験 02 試験 03 試験 05 試験
		精度	6.8	8.7		
	LLOQ 以外	真度	-5.4～-0.7	-1.2～1.7		
		精度	1.3～4.0	3.6～8.2		
DEO 0.1～30	LLOQ (0.1ng/mL)	真度	8.0	6.0		
		精度	3.7	7.5		
	LLOQ 以外	真度	1.7～5.0	3.3～6.0		
		精度	1.2～3.3	1.6～6.3		

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　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。

HOB-294 に対する HP-5070 10% 500μL の両手掌部投与時又は両腋窩部投与時の血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）の GMR の推定値とその 90%信頼区間を表 2.7.1.2-1 に示した。

表 2.7.1.2-1　HOB-294 に対する HP-5070 の血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータの GMR 推定値とその 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

製剤	パラメータ	GMR 推定値	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
HP-5070 10% 両手掌部 / HOB-294	C_{max}	1.740	1.252	2.419
	$AUC_{0\text{-}t}$	1.865	1.434	2.426
	$AUC_{0\text{-}inf}$	2.124	1.674	2.696
HP-5070 10% 両腋窩部 / HOB-294	C_{max}	1.356	0.977	1.881
	$AUC_{0\text{-}t}$	1.551	1.195	2.015
	$AUC_{0\text{-}inf}$	1.521	1.227	1.885

01 試験総括報告書表 14.2.4-4～表 14.2.4-6 より作成

$AUC_{0\text{-}inf}$ 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%と算出された。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

実施した生物薬剤学試験は 1 試験のみであるため、結果は「2.7.1.2 個々の試験結果の要約」に記載した。

2.7.1.4 付録

該当資料なし

2.7.1.5 参考文献

該当資料なし

アポハイドローション20%

2.7.2

臨床薬理の概要

久光製薬株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の構成及び概観 5
2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観 5
2.7.2.1.2.1 臨床薬理試験の構成 5
2.7.2.1.2.2 臨床薬理試験の概観 5
2.7.2.1.2.2.1 健康成人における薬物動態 5
2.7.2.1.2.2.2 原発性手掌多汗症患者における薬物動態 5
2.7.2.1.2.2.3 Thorough QT / QTc 試験 6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験の要約 7
2.7.2.2.2 個々の臨床薬理試験の要約 7
2.7.2.2.2.1 健康成人における薬物動態 7
2.7.2.2.2.1.1 単回投与試験（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1） 7
2.7.2.2.2.1.2 反復投与試験（02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2） 12
2.7.2.2.2.2 原発性手掌多汗症患者における薬物動態 14
2.7.2.2.2.2.1 探索的試験（03 試験）（資料番号：5.3.5.1-1） 14
2.7.2.2.2.2.2 長期投与試験（05 試験）（資料番号：5.3.5.2-1） 26
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 35
2.7.2.3.1 臨床薬理試験の解析対象集団 35
2.7.2.3.2 吸収 36
2.7.2.3.2.1 薬物動態特性 36
2.7.2.3.2.2 定常状態 36
2.7.2.3.2.3 個体間変動 39
2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析（資料番号：5.3.3.5-1） 39
2.7.2.3.3.1 解析対象 39
2.7.2.3.3.2 共変量の影響 40
2.7.2.3.3.3 最終モデルによる薬物動態パラメータの予測 41
2.7.2.3.4 内因性及び外因性要因を考慮した薬物動態 42
2.7.2.3.4.1 内因性要因を考慮した薬物動態の変動 42
2.7.2.3.4.1.1 年齢別 42
2.7.2.3.4.1.2 性別 43
2.7.2.3.4.1.3 体重別 44
2.7.2.3.4.1.4 肝障害の影響 45
2.7.2.3.4.1.5 腎機能障害の影響 46
2.7.2.3.4.2 外因性要因を考慮した薬物動態の変動 48

2.7.2.3.4.2.1 薬物動態学的相互作用 48
2.7.2.4 特別な試験 49
2.7.2.5 付録 49
2.7.2.6 参考文献 59

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% 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% 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
$AUC_{0\text{-}24}$	0～24 時間までの血中濃度-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
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
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
FDA	U.S. Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
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
PPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
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

略号	省略していない表現又は定義
R_{obs}	実際に薬物を反復投与した結果として得られた薬物動態パラメータから計算された累積係数
$t_{1/2}$	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）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の構成及び概観

HP-5070 投与後の皮膚を介して全身循環血中に移行したオキシブチニンの薬物動態は、既承認製剤のネオキシテープ投与時と同様の挙動を示すと考えられる。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の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。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観

2.7.2.1.2.1 臨床薬理試験の構成

HP-5070 の臨床薬理評価を実施した臨床薬理試験の構成を表 2.7.2.1-1 に、これらの臨床薬理試験の要約を付録　表 2.7.2.5-1 に示した。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理試験の構成

試験名	試験の目的	対象	単回／反復 （投与期間）	投与量	資料番号
01 試験	薬物動態及び安全性	Part 1：健康成人男女 Part 2：健康成人男性	Part 1：単回 （両手掌部 8 時間又は両腋窩部 24 時間） Part 2：単回 （両手掌部 2、8 又は 24 時間）	Part 1：10% 500μL Part 2：20% 500μL	5.3.3.1-1
02 試験	薬物動態及び安全性	健康成人男性	反復 （両手掌部 14 日間）	20% 500μL	5.3.3.1-2
03 試験	有効性、安全性及び薬物動態	原発性手掌多汗症患者	反復 （両手掌部 8 週間）	5% 500μL 20% 500μL	5.3.5.1-1
05 試験	長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態	原発性手掌多汗症患者	反復 （両手掌部 52 週間）	20% 500μL	5.3.5.2-1

2.7.2.1.2.2 臨床薬理試験の概観

2.7.2.1.2.2.1 健康成人における薬物動態

健康成人における HP-5070 の薬物動態［血漿中オキシブチニン及び *N*-デスエチルオキシブチニン（以下、DEO）濃度］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。

2.7.2.1.2.2.2 原発性手掌多汗症患者における薬物動態

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。

2.7.2.1.2.2.3 Thorough QT / QTc 試験

HP-5070 投与時の QT / QTc 間隔延長については、HP-5070 の臨床試験結果及び NT の非臨床試験成績を基に評価し、Thorough QT / QTc 試験は実施しなかった。

「非抗不整脈薬における QT / QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号）において、本ガイドラインの適用範囲は、第一義的には新規薬物の開発に関するものであるが、曝露量［最高血中濃度（C_{max}）あるいは血中濃度時間曲線下面積（AUC)］が著しく高くなるような新用量、もしくは新投与経路を開発する場合にも適用されることがあるとされている。

HP-5070 は、有効成分であるオキシブチニン塩酸塩を含有する外用液剤であるが、有効成分であるオキシブチニン塩酸塩は経口剤、貼付剤で既に承認されている成分である。本剤は、NT と比較して薬物含有量及びオキシブチニンの C_{max} 及び AUC が高値を示すため、Thorough QT / QTc 間隔延長への影響について考察した。

これまでに実施した HP-5070 の臨床試験において、以下の結果が得られている。

健康成人を対象とした 01 試験及び 02 試験において HP-5070 投与前後で 12 誘導心電図検査を実施した結果、両試験において全ての被験者で全評価時点の検査結果に異常所見はみられず全て正常であった。

原発性手掌多汗症患者を対象にした 03 試験では 12 誘導心電図検査を実施していないが、治験期間中に 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（自覚症状・他覚所見）はみられなかった。

04 試験では、12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

05 試験においては、12 誘導心電図の異常変動がみられたがその発現率は 4.0%（5/125 例）であり、発現した事象の内訳は「不整脈」、「左脚ブロック」、「洞性不整脈」、「心電図異常」又は「心電図異常 T 波」が各 1 例であった。そのうち「左脚ブロック」及び「心電図異常 T 波」は治験薬との因果関係は否定されなかったが「不整脈」、「洞性不整脈」及び「心電図異常」は治験薬との因果関係が否定された。いずれの異常変動も重症度は軽度と判定された。また、QT / QTc 間隔に対する影響を検討した結果、QT 間隔（平均値）のベースラインからの変化量は 4 週、24 週、52 週及び最終評価時において-0.3～4.1msec であった。QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）は 4 週、24 週、52 週及び最終評価時において-1.6～0.0msec であり片側 95%信頼区間の上限は-0.1～1.5msec といずれの評価時点においても 10msec 以下であった（付録　表 2.7.2.5-2 参照）。

以上のように、これまでに実施した HP-5070 の臨床試験において、03 試験では 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 試験では 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、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 以下であったことより、QT / QTc 間隔への影響は小さいと考えられた。

また、NT 開発時に実施した非臨床試験における作用発現用量と 05 試験における血漿中オキシブチニン濃度を比較した結果、非臨床試験における作用発現用量における曝露量と HP-5070 20%

投与時の血漿中オキシブチニン間で 2.6 倍の安全性マージンが認められた（付録　表 2.7.2.5-3 参照）。

以上の HP-5070 の臨床試験結果及び NT の非臨床試験成績より、ヒトに HP-5070 20%を投与した際に QT / QTc 間隔に対する影響に懸念がないと判断した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験の要約

該当資料なし

2.7.2.2.2　個々の臨床薬理試験の要約

2.7.2.2.2.1　健康成人における薬物動態

2.7.2.2.2.1.1　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。両手掌部投与時は投与後 8 時間に手洗いすることにより、両腋窩部投与時は投与後 24 時間にシャワーにより治験薬を除去した。薬物動態解析対象集団は 18 例であった。

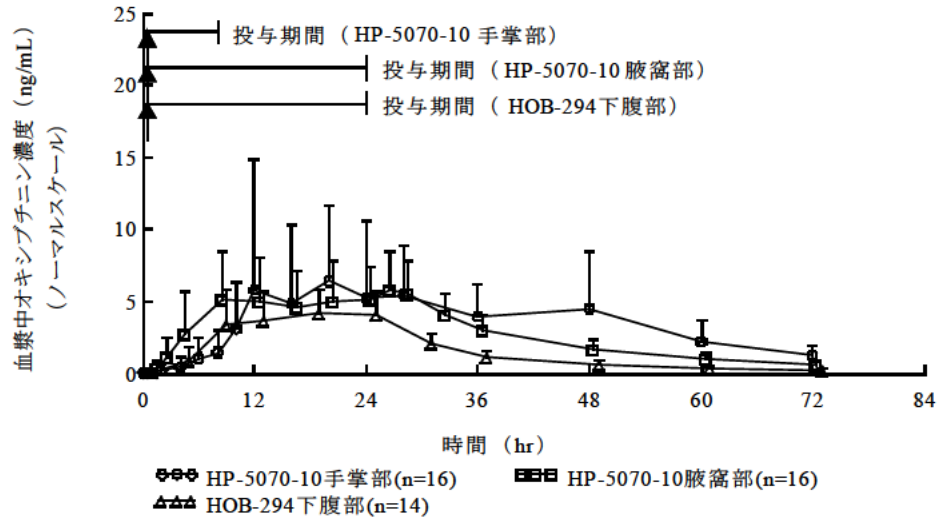
Part 2 では、健康成人男性を対象に、クロスオーバー法にて HP-5070 20% 500μL を両手掌部に 2、8 又は 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。投与後 2、8 又は 24 時間に手洗いすることにより治験薬を除去した。薬物動態解析対象集団は 18 例であった。

(1)　Part 1

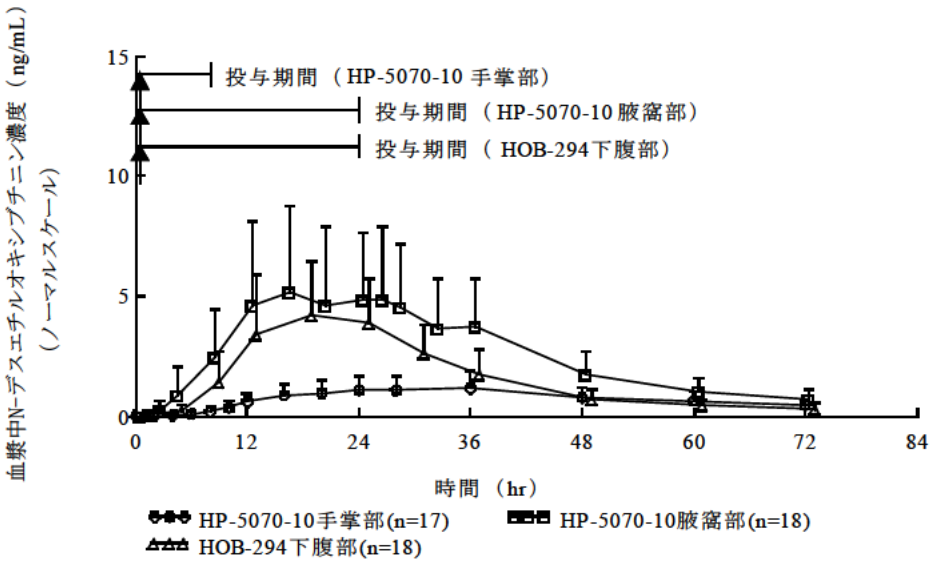
血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の経時的推移図を図 2.7.2.2-1 に、血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に、血漿中 DEO の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した。

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、手洗いによる投与後 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濃度の 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も両手掌部投与時と同様に血漿中オキシブチニン濃度は緩やかな上昇を示し、シャワーによる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濃度の t_{max} は 28h（最頻値）、$t_{1/2}$ は 15.1h（平均値）であった。HOB-294 下腹部投与時の血漿中オキシブチニン濃度は治験薬剥離後速やかに低下した。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。

図 2.7.2.2-1　血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の経時的推移図（Part 1）
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差



平均値 ＋ 標準偏差

01 試験総括報告書図 11.4-1 及び図 11.4-2 から引用

表 2.7.2.2-1　血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（Part 1）
（薬物動態解析対象集団）

介入	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
HP-5070-10 手掌部	例数	16	16	16	11	11	11
	平均値	10.3	25.8	247	303	17.1	199
	標準偏差	9.00	13.4	151	180	8.40	125
	変動係数	87.1	52.0	61.2	59.6	49.1	62.8
	最頻値	-	20	-	-	-	-
HP-5070-10 腋窩部	例数	16	16	16	16	16	16
	平均値	7.08	21.3	207	220	15.1	261
	標準偏差	3.28	8.7	88.0	92.4	2.16	209
	変動係数	46.3	40.8	42.5	41.9	14.3	80.2
	最頻値	-	28	-	-	-	-
HOB-294 下腹部	例数	14	14	14	14	14	14
	平均値	4.74	18.7	121	128	17.4	622
	標準偏差	2.02	6.3	48.2	49.9	4.74	295
	変動係数	42.6	33.7	39.7	38.9	27.2	47.5
	最頻値	-	24	-	-	-	-

01 試験総括報告書表 11.4-1 を一部改変

表 2.7.2.2-2　血漿中 DEO の薬物動態パラメータ（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

介入	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
HP-5070-10 手掌部	例数	17	17	17	14	14
	平均値	1.25	30.1	51.1	73.7	27.8
	標準偏差	0.739	7.8	28.8	42.3	7.48
	変動係数	59.2	25.8	56.3	57.4	26.9
	最頻値	-	36	-	-	-
HP-5070-10 腋窩部	例数	18	18	18	18	18
	平均値	5.71	18.4	187	204	17.3
	標準偏差	3.50	5.8	109	116	5.14
	変動係数	61.4	31.5	58.4	57.1	29.8
	最頻値	-	16	-	-	-
HOB-294 下腹部	例数	18	18	18	18	18
	平均値	4.49	20.3	117	124	15.9
	標準偏差	2.35	5 1	60.9	64.1	3.90
	変動係数	52.3	25.1	52.0	51.5	24.6
	最頻値	-	24	-	-	-

01 試験総括報告書表 11.4-2 を一部改変

分子量補正した薬物動態パラメータの DEO / オキシブチニン比（代謝物比）を表 2.7.2.2-3 に示した。

代謝物比（平均値）について、C_{max} は、HP-5070-10 手掌部投与時で 0.181、HP-5070-10 腋窩部投与時で 0.927、HOB-294 下腹部投与時で 1.045 であった。AUC_{0-t} は、HP-5070-10 手掌部投与時で 0.250、HP-5070-10 腋窩部投与時で 1.024、HOB-294 下腹部投与時で 1.036 であった。AUC_{0-inf} は、HP-5070-10 手掌部投与時で 0.289、HP-5070-10 腋窩部投与時で 1.045、HOB-294 下腹部投与時で 1.028 であった。

表 2.7.2.2-3　分子量補正した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の DEO / オキシブチニン比（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

介入	記述統計量	DEO / オキシブチニン比		
		C_{max}	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}
HP-5070-10 手掌部	例数	16	16	11
	平均値	0.181	0.250	0.289
	標準偏差	0.087	0.082	0.115
	変動係数	48.2	32.9	39.8
	中央値	0.180	0.238	0.260
	最小値	0.031	0.066	0.073
	最大値	0.376	0.385	0.472
HP-5070-10 腋窩部	例数	16	16	16
	平均値	0.927	1.024	1.045
	標準偏差	0.231	0.214	0.216
	変動係数	24.9	20.8	20.7
	中央値	0.853	0.986	1.011
	最小値	0.567	0.686	0.707
	最大値	1.429	1.364	1.407
HOB-294 下腹部	例数	14	14	14
	平均値	1.045	1.036	1.028
	標準偏差	0.290	0.305	0.302
	変動係数	27.8	29.4	29.3
	中央値	1.037	1.071	1.062
	最小値	0.545	0.550	0.528
	最大値	1.450	1.467	1.453

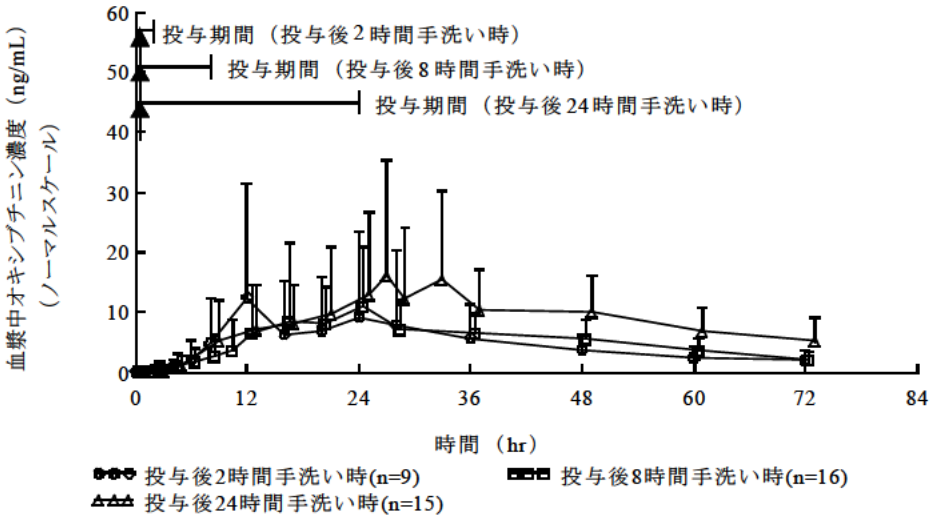
01 試験総括報告書表 11.4-3 を一部改変

(2)　Part 2

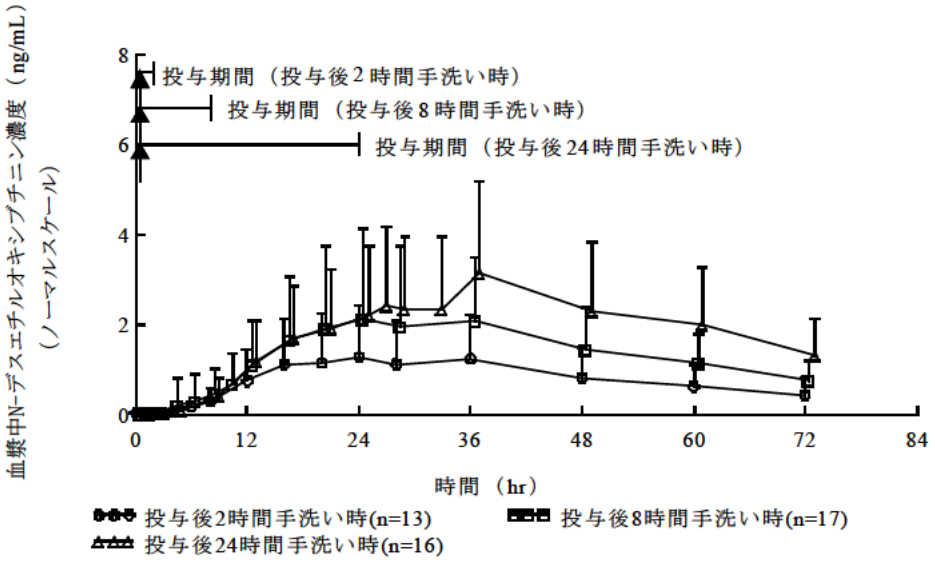
オキシブチニン及び DEO の血漿中濃度の経時的推移図を図 2.7.2.2-2 に、血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に、血漿中 DEO の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-5 に示した。

HP-5070 20%両手掌部投与時の血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータに関して、C_{max} 及び AUC_{0-t} は、2 時間後手洗い時、8 時間後手洗い時、24 時間後手洗い時と手洗いまでの時間が長くなるにつれて高くなった。AUC_{0-inf} は、2 時間後手洗い時と 8 時間後手洗い時は同程度であったが、24 時間後手洗い時では他の手洗い条件時と比較して高かった。血漿中 DEO 濃度の薬物動態パラメータに関して、C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、2 時間後手洗い時、8 時間後手洗い時、24 時間後手洗い時と手洗いまでの時間が長くなるにつれて高くなった。

図 2.7.2.2-2　血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の経時的推移図（Part 2）
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差



平均値 ＋ 標準偏差
01 試験総括報告書図 11.4-3 及び図 11.4-4 から引用

表 2.7.2.2-4　血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

介入	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
投与後 2 時間手洗い時	例数	9	9	9	6	6	6
	平均値	14.9	24.0	340	480	17.6	338
	標準偏差	17.8	13.6	351	464	5.65	235
	変動係数	119.2	56.5	103.0	96.8	32.2	69.5
	最頻値	-	12	-	-	-	-
投与後 8 時間手洗い時	例数	16	16	16	10	10	10
	平均値	15.5	23.8	373	468	17.2	233
	標準偏差	12.7	11.1	185	224	5.28	118
	変動係数	82.1	46.6	49.5	47.8	30.7	50.7
	最頻値	-	24	-	-	-	-
投与後 24 時間手洗い時	例数	15	15	15	8	8	8
	平均値	22.1	30.4	600	695	28.8	201
	標準偏差	19.8	6.1	387	411	30.3	188
	変動係数	89.4	20.1	64.4	59.1	105.3	93.5
	最頻値	-	26, 28	-	-	-	-

01 試験総括報告書表 11.4-4 を一部改変

表 2.7.2.2-5　血漿中 DEO の薬物動態パラメータ（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

介入	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
投与後 2 時間手洗い時	例数	13	13	13	13	13
	平均値	1.34	29.2	56.1	75.5	29.6
	標準偏差	1.13	6.6	47.9	62.1	16.3
	変動係数	84.7	22.6	85.4	82.2	55.2
	最頻値	-	24, 36	-	-	-
投与後 8 時間手洗い時	例数	17	17	17	15	15
	平均値	2.35	30.5	96.4	136	29.4
	標準偏差	1.92	8 9	67.9	81.3	11.2
	変動係数	81.5	29.3	70.5	59.9	38.2
	最頻値	-	36	-	-	-
投与後 24 時間手洗い時	例数	16	16	16	10	10
	平均値	3.15	35.5	133	195	29.7
	標準偏差	2.01	6.0	83.2	112	5.44
	変動係数	63.8	16.9	62.7	57.1	18.3
	最頻値	-	36	-	-	-

01 試験総括報告書表 11.4-5 を一部改変

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

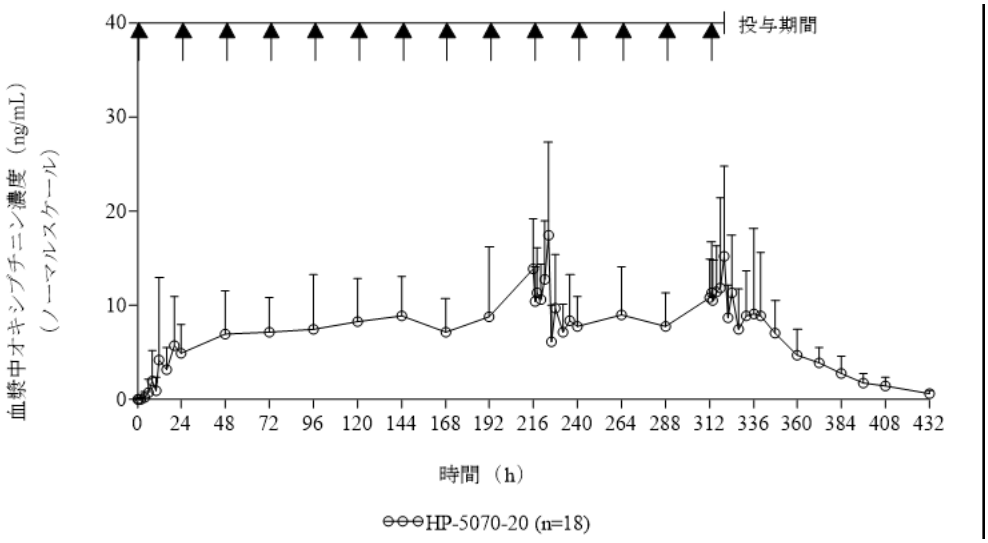
健康成人男性を対象に、HP-5070 20% 500μL を 1 日 1 回 8 時間、両手掌部に 14 日間反復投与した際の薬物動態を検討した。薬物動態解析対象集団は 18 例であった。

血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の経時的推移図を図 2.7.2.2-3 に、オキシブチニンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に、DEO の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-7 に示した。

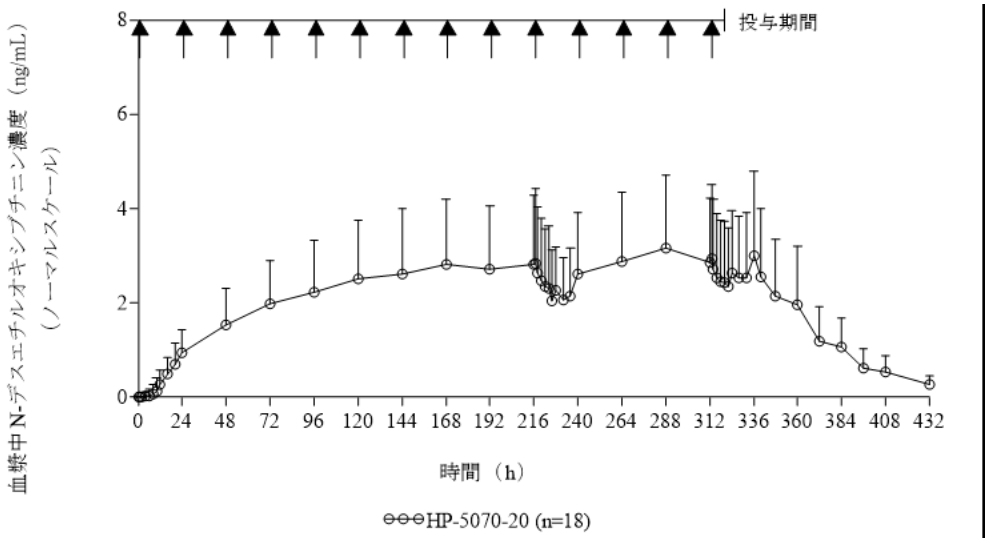
HP-5070 20% 500μL を反復投与後の血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータについて、投与 1、10 及び 14 回目の t_{max} はそれぞれ 20, 24（最頻値が 2 つ）、8 及び 8h（いずれも最頻値）であり、最終投与時の治験薬除去後血漿中オキシブチニンは 27.2h（平均値）の $t_{1/2}$ で消失した。血漿中 DEO の薬物動態パラメータについて、投与 1、10 及び 14 回目の t_{max} の最頻値はそれぞれ 24、

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。

図 2.7.2.2-3　血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差



平均値 ＋ 標準偏差
02 試験総括報告書図 11.4-1 及び図 11.4-3 から引用

表 2.7.2.2-6　血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	C_{max} (ng/mL)			t_{max} (h)			AUC_{0-24} (ng·h/mL)			$t_{1/2}$ (h)
	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	最終 除去後
例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	17
平均値	8.11	18.6	17.5	20.2	8.1	8.5	64.8	230	241	27.2
標準偏差	8.55	9.44	8.98	4.0	4.9	4.1	64.2	84.7	115	18.0
変動係数	105.4	50.8	51.3	19.7	60.9	48.1	99.1	36.8	47.8	66.2
最頻値	-	-	-	20, 24	8	8	-	-	-	-

02 試験総括報告書表 11.4-1 を一部改変

表 2.7.2.2-7　血漿中 DEO の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	C_{max} (ng/mL)			t_{max} (h)			AUC_{0-24} (ng·h/mL)			$t_{1/2}$ (h)
	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	最終 除去後
例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0.945	2.98	3.27	23.2	7.6	11.2	8.06	55.3	62.0	27.4
標準偏差	0.493	1.57	1.83	3.3	9.5	10.3	5.42	26.6	32.5	4.48
変動係数	52.1	52.8	55.9	14.2	125.3	91.6	67.3	48.2	52.3	16.4
最頻値	-	-	-	24	1	1, 24	-	-	-	-

02 試験総括報告書表 11.4-2 を一部改変

2.7.2.2.2.2　原発性手掌多汗症患者における薬物動態

2.7.2.2.2.2.1　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（血漿中薬物濃度）を確認した。薬物動態解析対象集団は 182 例（5%群 60 例、20%群 60 例、プラセボ群 62 例）であった。

各時点における血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量及び散布図をそれぞれ表 2.7.2.2-8 及び図 2.7.2.2-4 に、全採血時点の血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量及び散布図をそれぞれ表 2.7.2.2-9 及び図 2.7.2.2-5 に示した。同様に、各時点における血漿中 DEO 濃度の記述統計量及び散布図をそれぞれ表 2.7.2.2-10 及び図 2.7.2.2-6 に、全採血時点の血漿中 DEO 濃度の記述統計量及び散布図をそれぞれ表 2.7.2.2-11 及び図 2.7.2.2-7 に示した。また、HP-5070 20%投与時の全時点における採血前直近の投与から採血までの時間に対する血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の散布図をそれぞれ付録　図 2.7.2.5-1 及び付録　図 2.7.2.5-2 に示した。

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 でありオキシブチニ

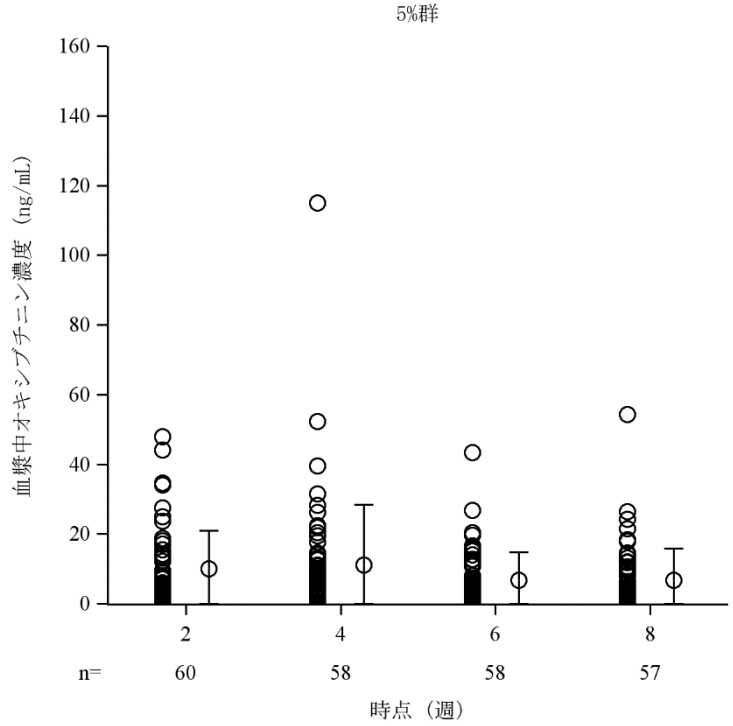
ン濃度と同様に 20%群で高値を示した。また、20%群で採血までの時間が血漿中オキシブチニン又は DEO 濃度に与える明確な影響はなかった。

表 2.7.2.2-8　各時点における血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

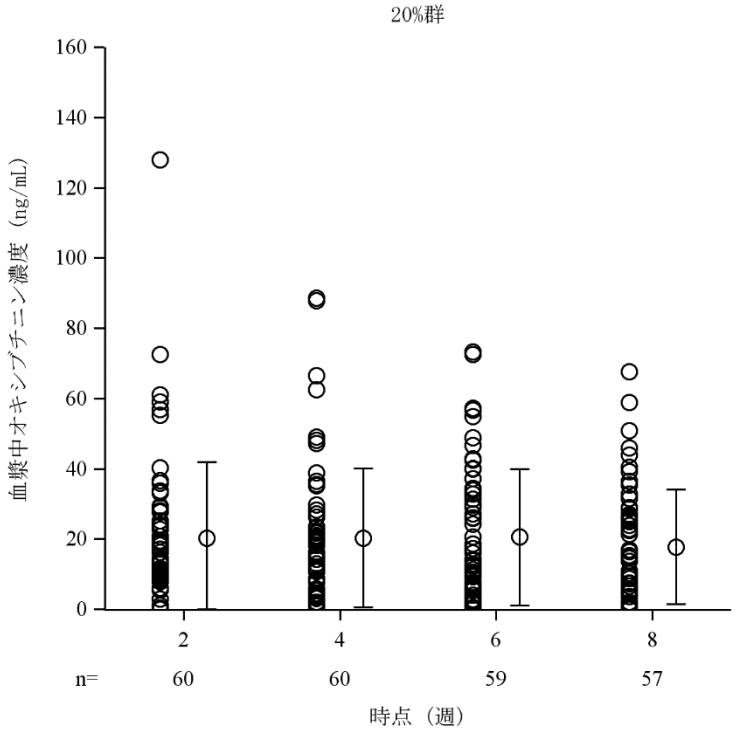
投与群	時点	n	血漿中オキシブチニン濃度、ng/mL					
			平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
5%群	2 週	60	9 96	10.99	110.4	5.87	0.00	47.9
	4 週	58	11.2	17.3	155.0	6.04	0.00	115
	6 週	58	6.80	7.98	117.5	4.37	0.00	43.3
	8 週	57	6.78	9.15	135.0	3.72	0.00	54.3
20%群	2 週	60	20.2	21.7	107.3	13.7	0.00	128
	4 週	60	20.3	19.8	97.5	16.0	0.00	88.5
	6 週	59	20.5	19.4	94.6	12.9	0.00	73.3
	8 週	57	17.7	16.3	91.8	14.5	0.00	67.6

03 試験総括報告書表 11.4-12 から引用

図 2.7.2.2-4　各時点における血漿中オキシブチニン濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差



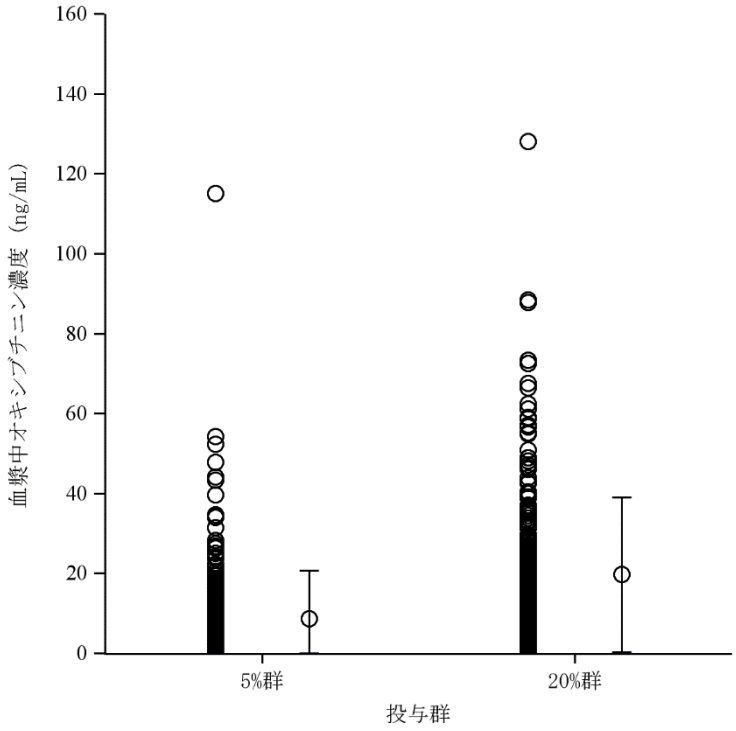
平均値 ± 標準偏差
03 試験総括報告書図 11.4-3 から引用

表 2.7.2.2-9　全採血時点の血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

投与群	N	血漿中オキシブチニン濃度、ng/mL						
		採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
5%群	60	233	8.69	11.99	138.0	4.91	0.00	115
20%群	60	236	19.7	19.3	98.1	14.1	0.00	128

03 試験総括報告書表 11.4-13 から引用

図 2.7.2.2-5　全採血時点の血漿中オキシブチニン濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差

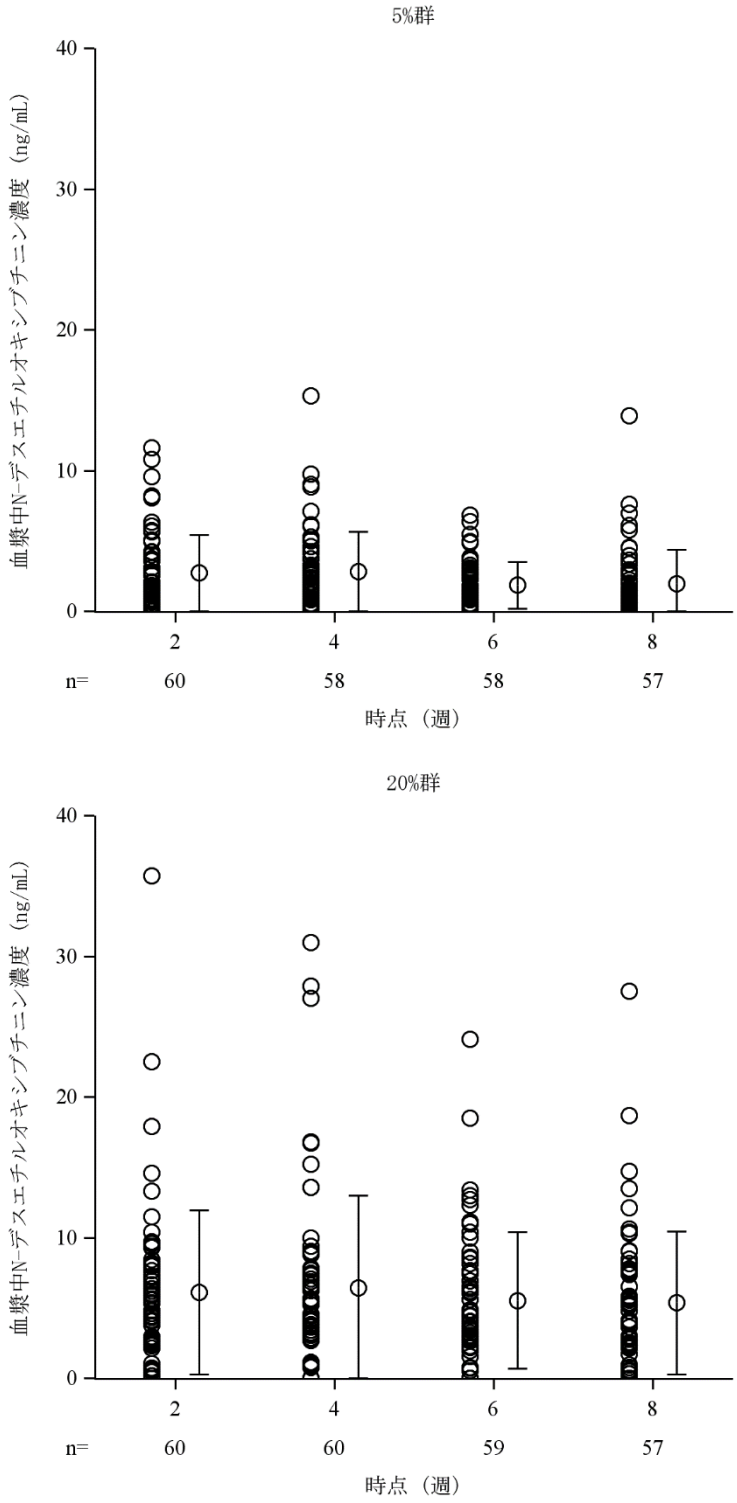
03 試験総括報告書図 14.2.7-2 から引用

表 2.7.2.2-10　各時点における血漿中 DEO 濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

投与群	時点	n	血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度、ng/mL					
			平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
5%群	2 週	60	2.73	2.71	99.4	1.73	0.00	11.6
	4 週	58	2.82	2.83	100.4	2.04	0.00	15.3
	6 週	58	1.86	1.65	89.1	1.57	0.00	6.83
	8 週	57	1 94	2.45	126.2	1.19	0.00	13.9
20%群	2 週	60	6 10	5.83	95.5	5.38	0.00	35.7
	4 週	60	6.41	6.56	102.3	4.43	0.00	31.0
	6 週	59	5 52	4.85	87.9	4.41	0.00	24.1
	8 週	57	5 36	5.06	94.4	4.17	0.00	27.5

03 試験総括報告書表 11.4-14 から引用

図 2.7.2.2-6　各時点における血漿中 DEO 濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）



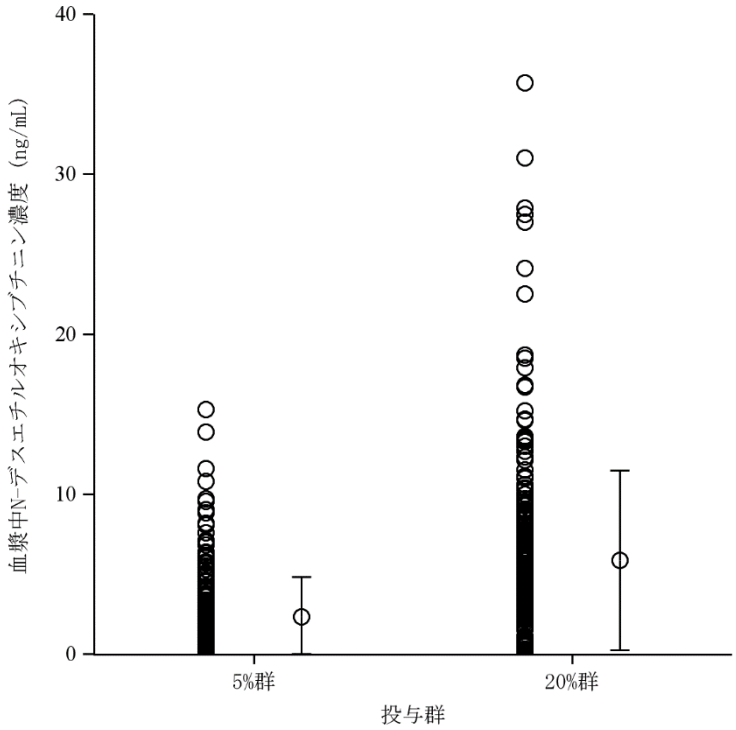
平均値 ± 標準偏差
03 試験総括報告書図 11.4-4 から引用

表 2.7.2.2-11　全採血時点の血漿中 DEO 濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

投与群	N	血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度、ng/mL						
		採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
5%群	60	233	2 34	2.48	105.9	1.60	0.00	15.3
20%群	60	236	5.86	5.61	95.8	4.60	0.00	35.7

03 試験総括報告書表 11.4-15 から引用

図 2.7.2.2-7　全採血時点の血漿中 DEO 濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差
03 試験総括報告書図 14.2.8-2 から引用

プラセボ群の血漿中薬物濃度は 0 として取り扱い集計し、血漿中薬物濃度と有効性の関係について、FAS かつ薬物動態解析対象集団の各時点における血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度と発汗量の変化量の散布図をそれぞれ図 2.7.2.2-8 及び図 2.7.2.2-9 に示した。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濃度と発汗量の変化量及び血漿中 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。

図 2.7.2.2-8　各時点における血漿中オキシブチニン濃度と発汗量の変化量の散布図
（FAS かつ薬物動態解析対象集団）

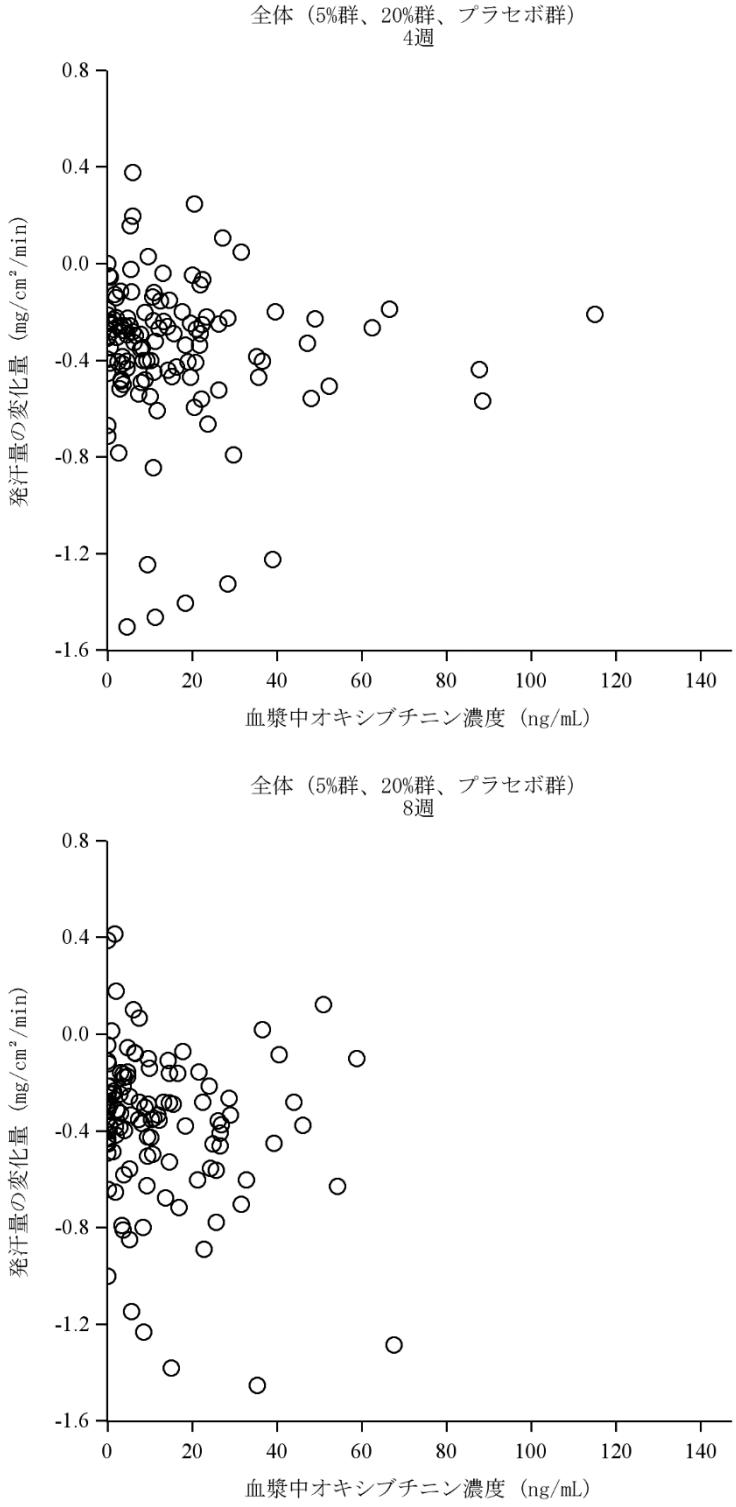


図 2.7.2.2-8　各時点における血漿中オキシブチニン濃度と発汗量の変化量の散布図
（FAS かつ薬物動態解析対象集団）（続き）

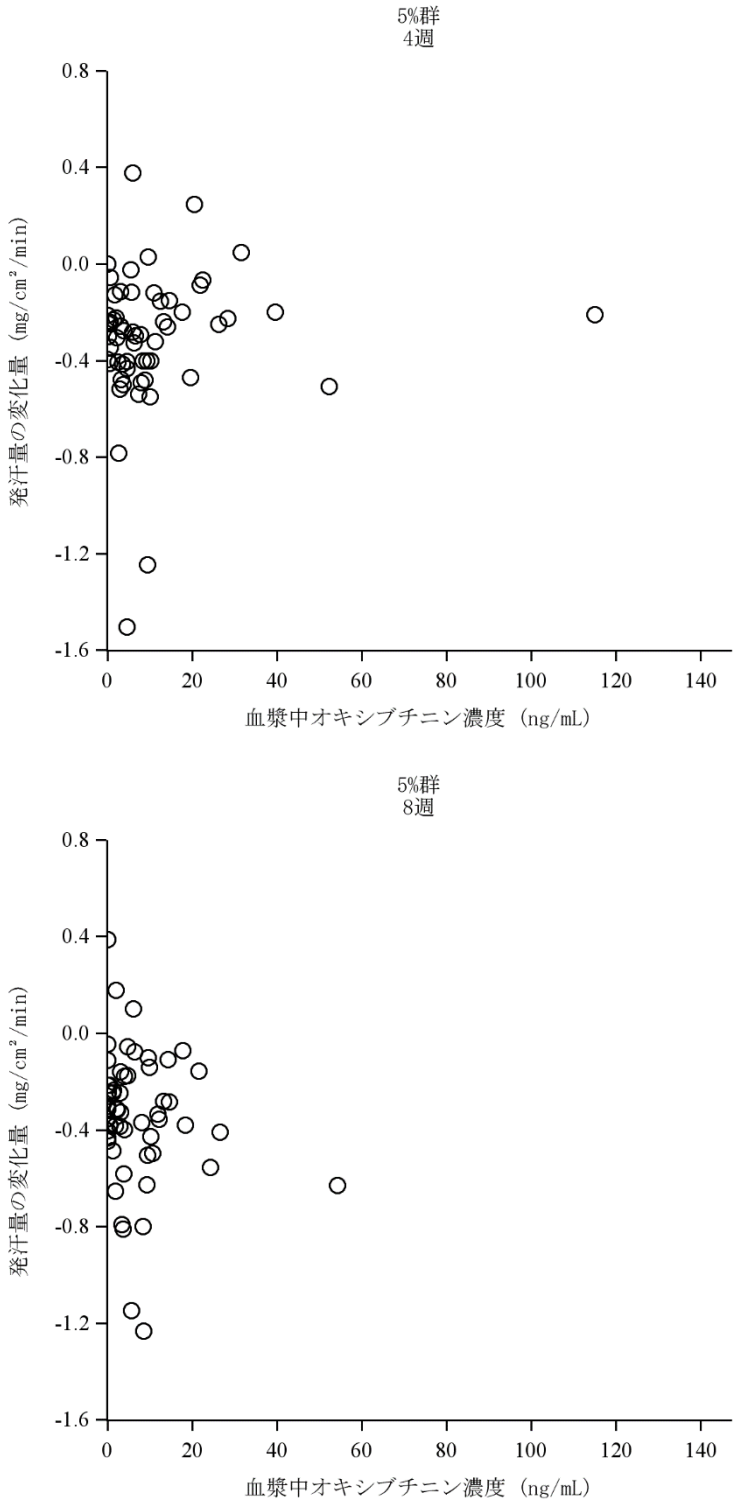
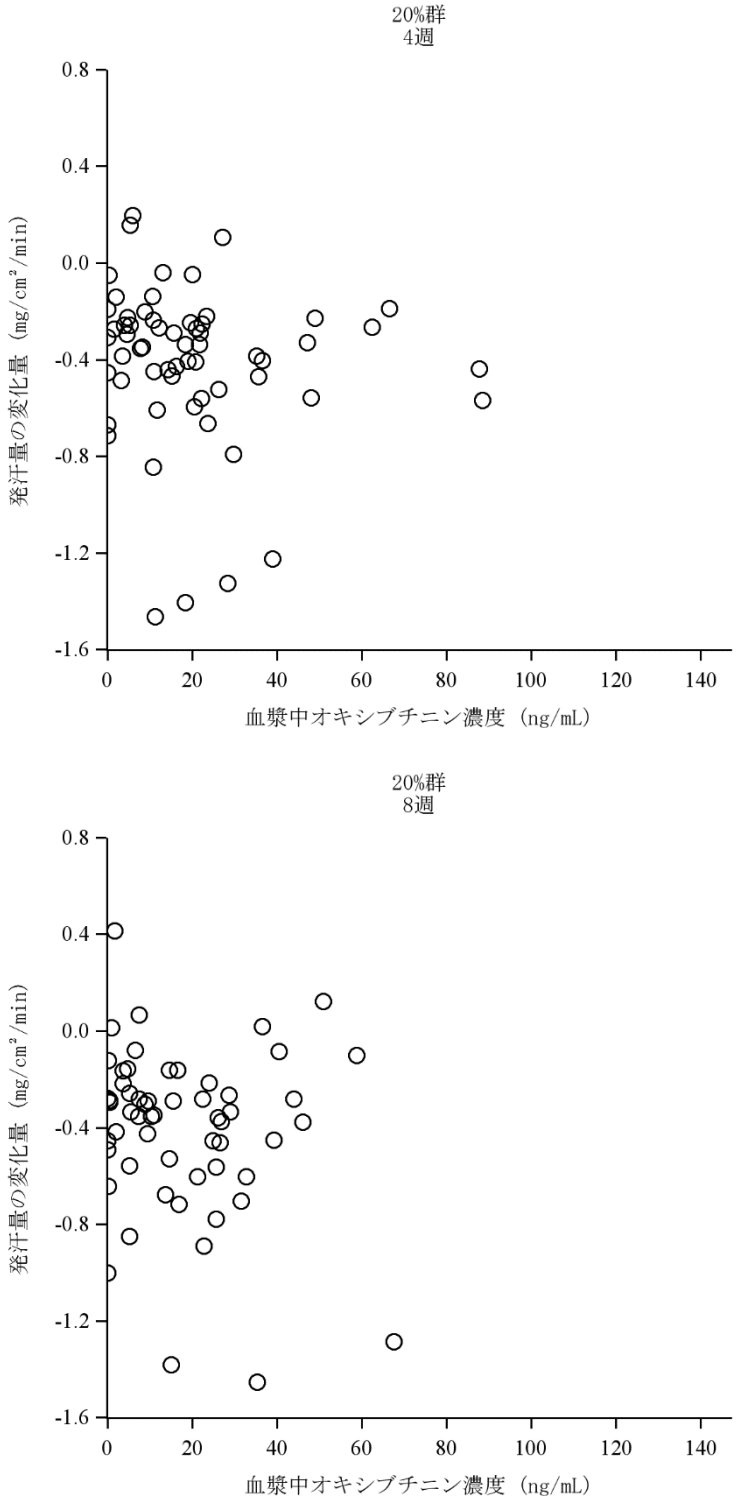


図 2.7.2.2-8　各時点における血漿中オキシブチニン濃度と発汗量の変化量の散布図
（FAS かつ薬物動態解析対象集団）（続き）



03 試験総括報告書図 11.4-5 から引用

図 2.7.2.2-9　各時点における血漿中 DEO 濃度と発汗量の変化量の散布図
（FAS かつ薬物動態解析対象集団）

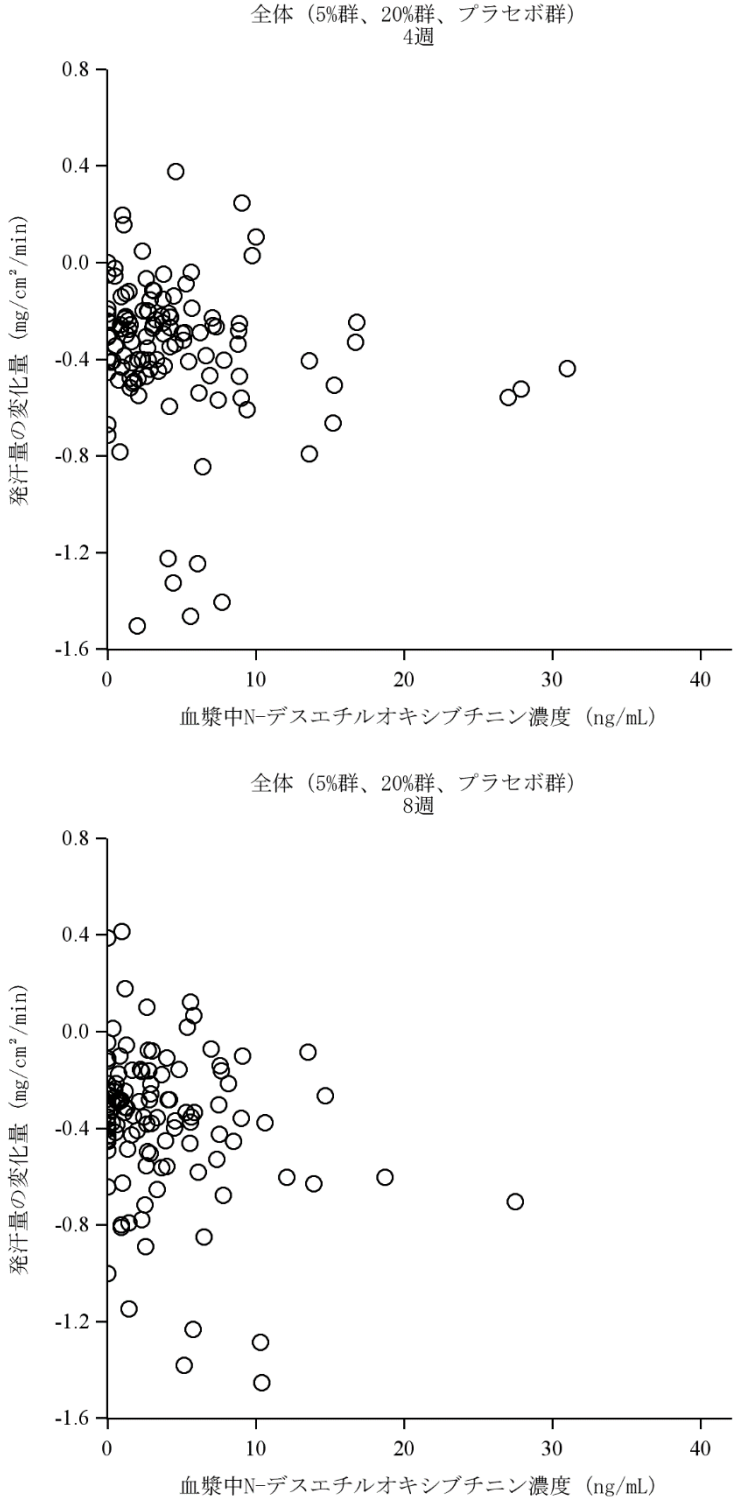
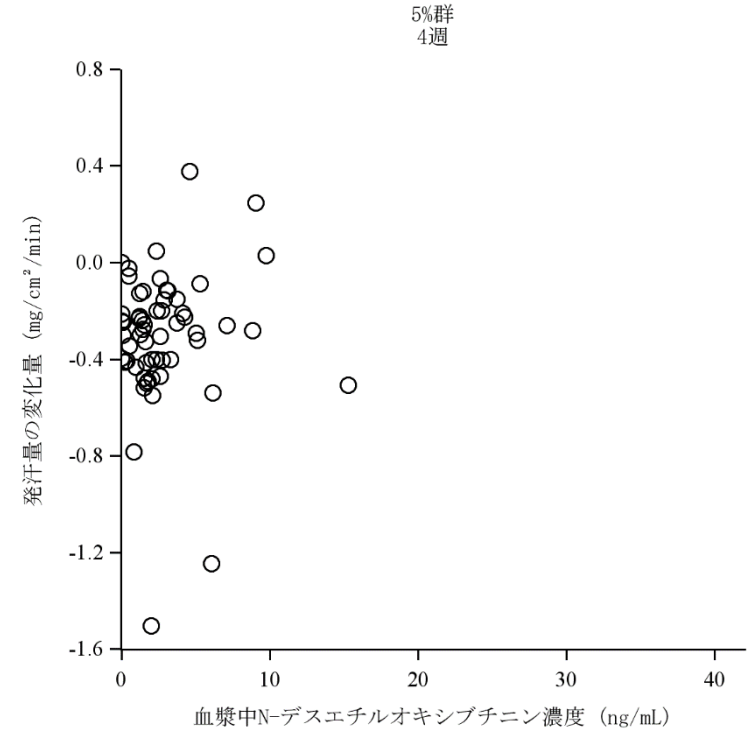


図 2.7.2.2-9　各時点における血漿中 DEO 濃度と発汗量の変化量の散布図
（FAS かつ薬物動態解析対象集団）（続き）



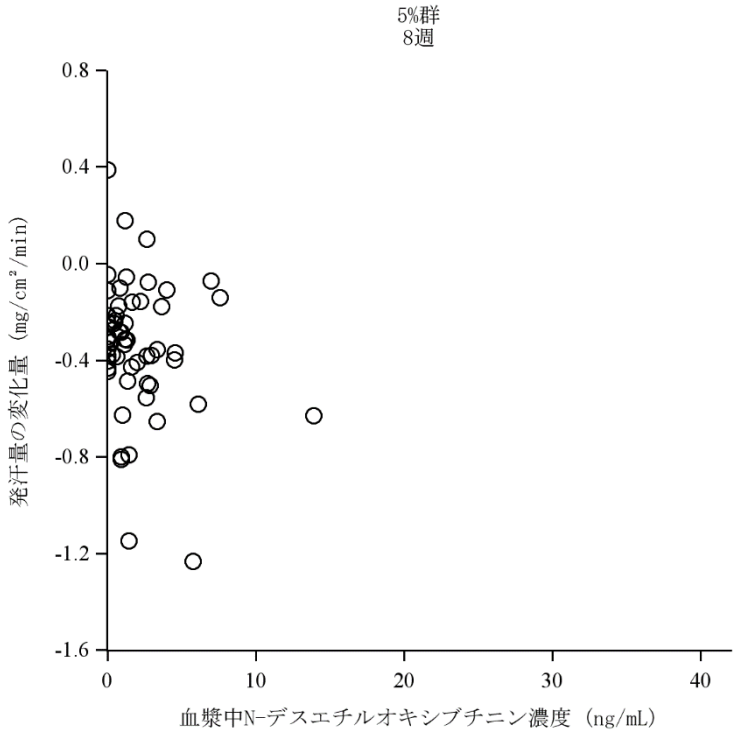
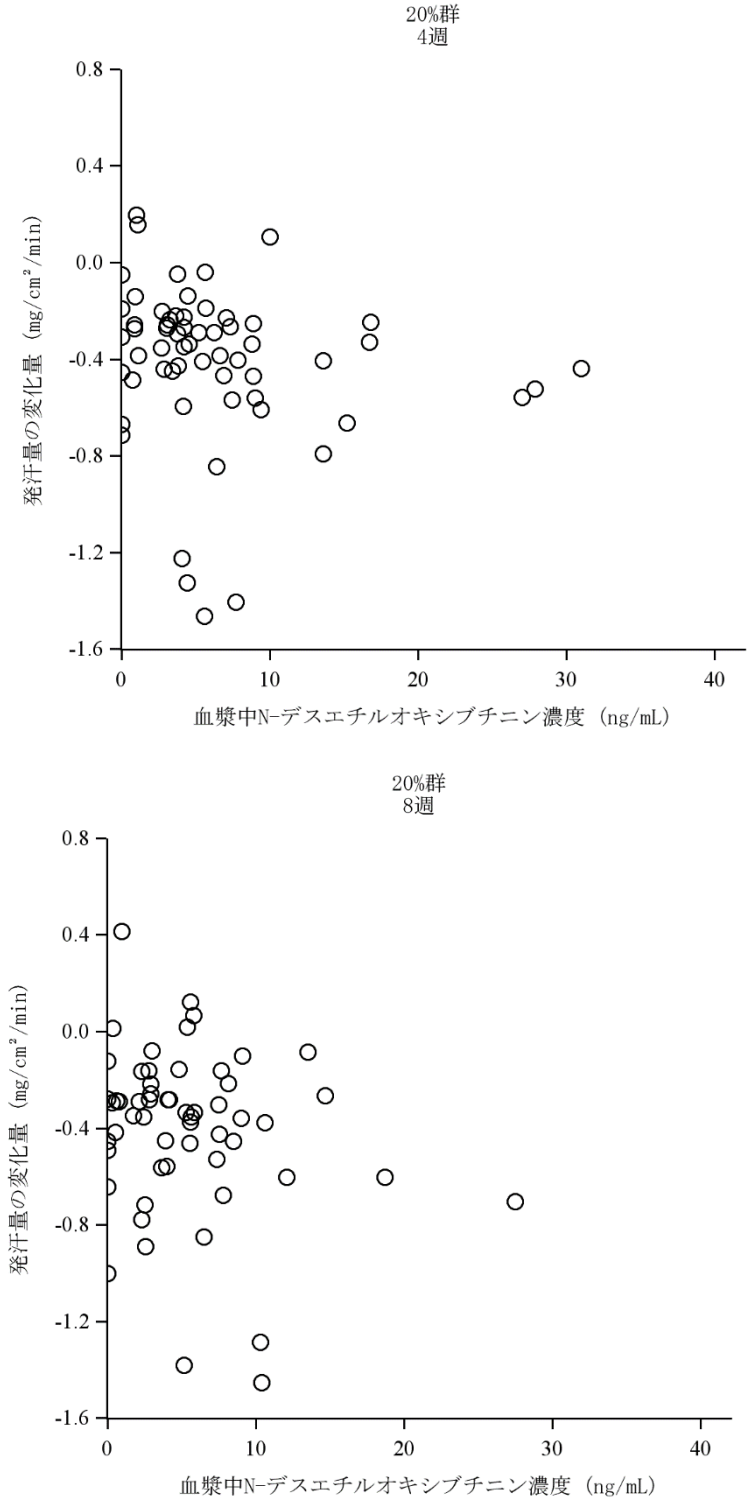


図 2.7.2.2-9　各時点における血漿中 DEO 濃度と発汗量の変化量の散布図
（FAS かつ薬物動態解析対象集団）（続き）



03 試験総括報告書図 11.4-6 から引用

2.7.2.2.2.2.2 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（血漿中薬物濃度）を確認した。薬物動態解析対象集団は 125 例であった。

各評価時点における血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量を表 2.7.2.2-12 に、全時点における血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量及び散布図をそれぞれ表 2.7.2.2-13 及び付録　図 2.7.2.5-3 に示した。同様に、各評価時点における血漿中 DEO 濃度の記述統計量を表 2.7.2.2-14 に、全時点の血漿中 DEO 濃度の記述統計量及び散布図をそれぞれ表 2.7.2.2-15 及び付録　図 2.7.2.5-4 に示した。

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。また、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。

表 2.7.2.2-12　各時点における血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

コホート	時点	n	血漿中オキシブチニン濃度、ng/mL					
			平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
全体 N = 125	4 週	119	29.8	27.6	92.8	20.7	0	134
	8 週	120	24.1	25.7	106.7	17.5	0	155
	12 週	119	22.6	23.5	104.3	15.0	0	128
	24 週	116	18.6	15.8	85.2	15.7	0	82.9
	36 週	114	24.3	20.3	83.7	19.7	0	112
	52 週	113	23.9	26.2	109.9	14.1	0	113
新規患者 N = 12	4 週	9	35.3	25.6	72.6	38.9	4.99	92.5
	8 週	10	22.4	15.3	68.3	22.5	0.990	50.0
	12 週	11	20.8	15.0	72.1	13.0	5.19	46.7
	24 週	11	12.4	12.0	96.7	9.32	0	41.4
	36 週	10	13.6	11.2	82.6	9.56	0.610	32.2
	52 週	10	18.9	11.9	62.8	22.1	0	35.8
継続患者 (20% / 20%) N = 52	4 週	51	26.6	27.7	104.0	20.3	0	134
	8 週	50	21.6	21.2	98.1	17.0	0	93.1
	12 週	48	24.2	25.2	103.8	17.2	0	128
	24 週	46	17.7	15.6	88.1	14.4	0	59.7
	36 週	45	24.6	16.7	68.0	21.0	0	69.3
	52 週	46	26.2	26.8	102.4	16.3	0	99.2
継続患者 （プラセボ / 20%） N = 61	4 週	59	31.7	28.1	88.4	20.6	0	114
	8 週	60	26.5	30.3	114.2	18.2	0	155
	12 週	60	21.5	23.7	110.1	13.8	0	104
	24 週	59	20.3	16.4	80.8	16.6	0	82.9
	36 週	59	25.9	23.5	90.7	19.7	0.162	112
	52 週	57	22.9	27.7	121.1	12.4	0	113
新規患者 + 継続患者 （プラセボ / 20%） N = 73	4 週	68	32.2	27.6	85.7	21.2	0	114
	8 週	70	25.9	28.6	110.2	18.8	0	155
	12 週	71	21.4	22.5	105.0	13.6	0	104
	24 週	70	19.1	16.0	83.9	16.2	0	82.9
	36 週	69	24.1	22.5	93.3	19.1	0.162	112
	52 週	67	22.3	25.9	116.4	13.2	0	113

05 試験総括報告書表 11.4-8 から引用

表 2.7.2.2-13　全時点における血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

コホート	採血時点数	血漿中オキシブチニン濃度、ng/mL					
		平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
全体 N = 125	701	23.9	23.7	99.4	17.5	0	155
新規患者 N = 12	61	20.2	16.7	82.6	17.0	0	92.5
継続患者（20% / 20%）N = 52	286	23.5	22.8	97.0	17.5	0	134
継続患者（プラセボ / 20%）N = 61	354	24.8	25.5	102.5	17.5	0	155
新規患者 + 継続患者（プラセボ / 20%）N = 73	415	24.2	24.4	101.0	17.5	0	155

05 試験総括報告書表 11.4-9 から引用

表 2.7.2.2-14　各時点における血漿中 DEO 濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

コホート	時点	n	血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度、ng/mL					
			平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
全体 N = 125	4 週	119	6.71	6.57	97.8	5.84	0	58.9
	8 週	120	5.73	4.55	79.5	4.67	0	20.5
	12 週	119	5.01	3.99	79.6	4.07	0	19.2
	24 週	116	5.36	7.12	132.9	4.45	0	70.0
	36 週	114	6.29	5.03	79.9	4.85	0	26.9
	52 週	113	4.60	3.73	81.0	3.99	0	16.0
新規患者 N = 12	4 週	9	9.22	4.60	49.9	7.56	2.87	17.2
	8 週	10	5.94	3.63	61.1	5.78	0.830	11.4
	12 週	11	4.38	3.30	75.3	2.95	0.883	12.1
	24 週	11	2.87	2.67	93.2	2.44	0	7.88
	36 週	10	4.12	2.44	59.2	3.71	0 307	8 28
	52 週	10	3.62	2.53	69.8	3.65	0	7 20
継続患者（20% / 20%）N = 52	4 週	51	5.04	3.82	75.7	4.52	0	18.3
	8 週	50	4.76	4.16	87.5	3.73	0	20.4
	12 週	48	4.99	3.76	75.2	4.86	0	17.3
	24 週	46	5.68	10.28	180.9	4.29	0	70.0
	36 週	45	6.00	4.31	71.8	4.88	0	22.3
	52 週	46	4.68	3.85	82.2	3.68	0	16.0
継続患者（プラセボ / 20%）N = 61	4 週	59	7.78	8.23	105.7	6.77	0	58.9
	8 週	60	6.50	4.90	75.4	5.43	0	20.5
	12 週	60	5.13	4.32	84.1	4.05	0	19.2
	24 週	59	5.56	3.98	71.5	5.31	0	19.3
	36 週	59	6.88	5.74	83.5	5.17	0	26.9
	52 週	57	4.70	3.83	81.4	4.09	0	13.4
新規患者 + 継続患者（プラセボ / 20%）N = 73	4 週	68	7.97	7.83	98.3	6.89	0	58.9
	8 週	70	6.42	4.72	73.5	5.43	0	20.5
	12 週	71	5.02	4.16	83.0	3.81	0	19.2
	24 週	70	5.14	3.91	76.1	4.50	0	19.3
	36 週	69	6.48	5.47	84.4	4.82	0	26.9
	52 週	67	4.54	3.67	80.8	4.09	0	13.4

05 試験総括報告書表 11.4-10 から引用

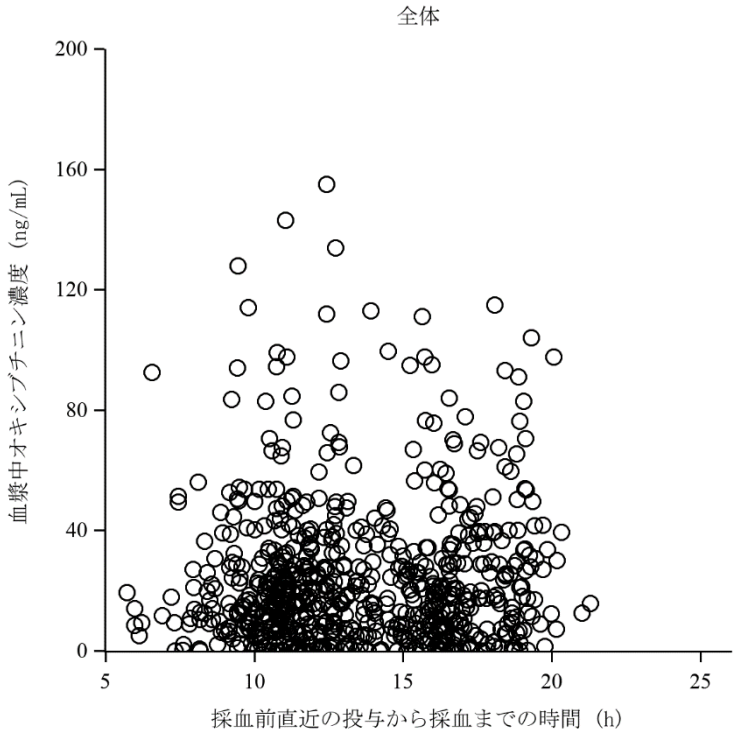
表 2.7.2.2-15　全時点における血漿中 DEO 濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

コホート	採血時点数	血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度、ng/mL					
		平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
全体 N = 125	701	5.62	5.35	95.2	4.59	0	70.0
新規患者 N = 12	61	4.91	3.72	75.6	4.04	0	17.2
継続患者（20% / 20%）N = 52	286	5.18	5.48	105.7	4.22	0	70.0
継続患者（プラセボ / 20%）N = 61	354	6.10	5.45	89.4	5.01	0	58.9
新規患者 + 継続患者（プラセボ / 20%）N = 73	415	5.92	5.24	88.5	4.95	0	58.9

05 試験総括報告書表 11.4-11 から引用

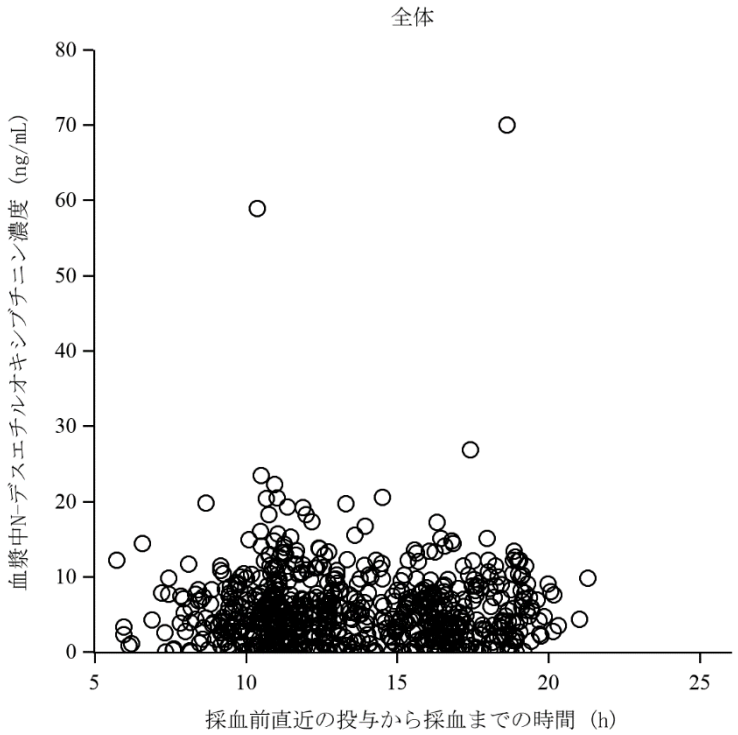
全時点における採血前直近の投与から採血までの時間に対する血漿中オキシブチニン及びDEO濃度の散布図をそれぞれ図 2.7.2.2-10 及び図 2.7.2.2-11 に示した。採血までの時間が血漿中オキシブチニン又は DEO 濃度に与える明確な影響はなかった。

図 2.7.2.2-10　全時点における採血前直近の投与から採血までの時間に対する血漿中オキシブチニン濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）



05 試験総括報告書図 14.2.8-5 から引用

図 2.7.2.2-11　全時点における採血前直近の投与から採血までの時間に対する
血漿中 DEO 濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）



05 試験総括報告書図 14.2.11-5 から引用

血漿中薬物濃度と有効性の関係について、FAS かつ薬物動態解析対象集団の各時点における血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度と発汗量の変化量の散布図をそれぞれ図 2.7.2.2-12 及び図 2.7.2.2-13 に示した。血漿中オキシブチニン濃度と発汗量の変化量及び血漿中 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。

図 2.7.2.2-12　各時点における血漿中オキシブチニン濃度と発汗量の変化量の散布図
（FAS かつ薬物動態解析対象集団）

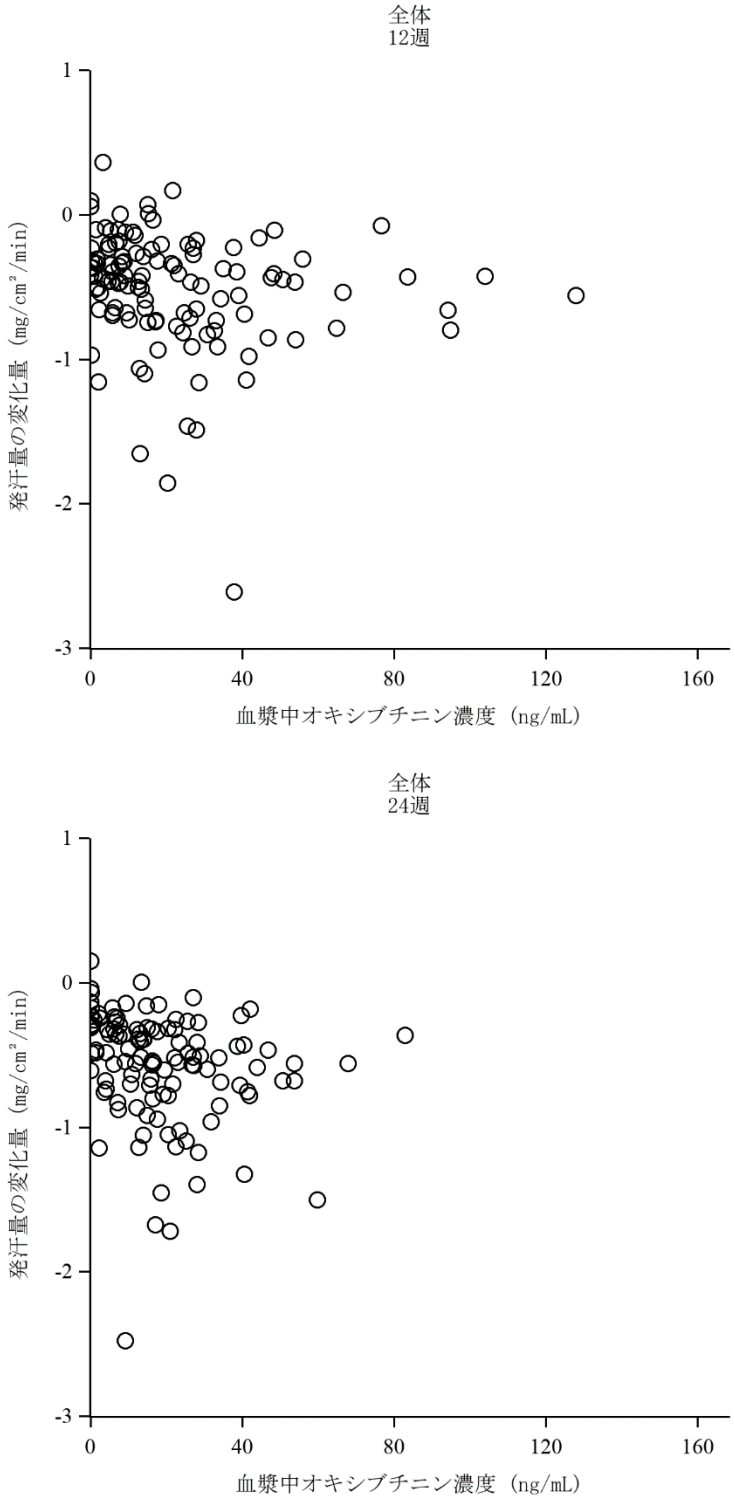
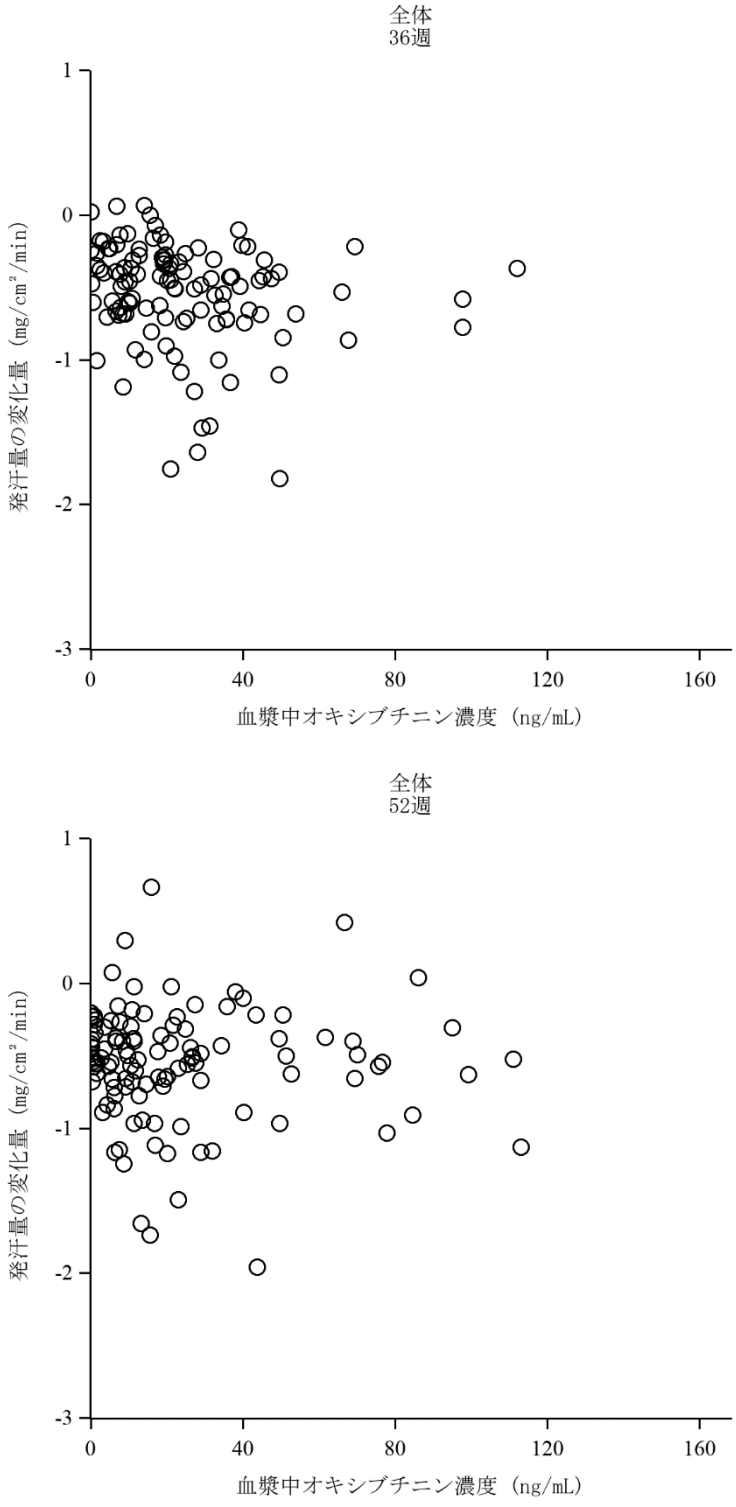


図 2.7.2.2-12　各時点における血漿中オキシブチニン濃度と発汗量の変化量の散布図
（FAS かつ薬物動態解析対象集団）（続き）



05 試験総括報告書図 14.2.10-2 から引用

図 2.7.2.2-13　各時点における血漿中 DEO 濃度と発汗量の変化量の散布図
（FAS かつ薬物動態解析対象集団）

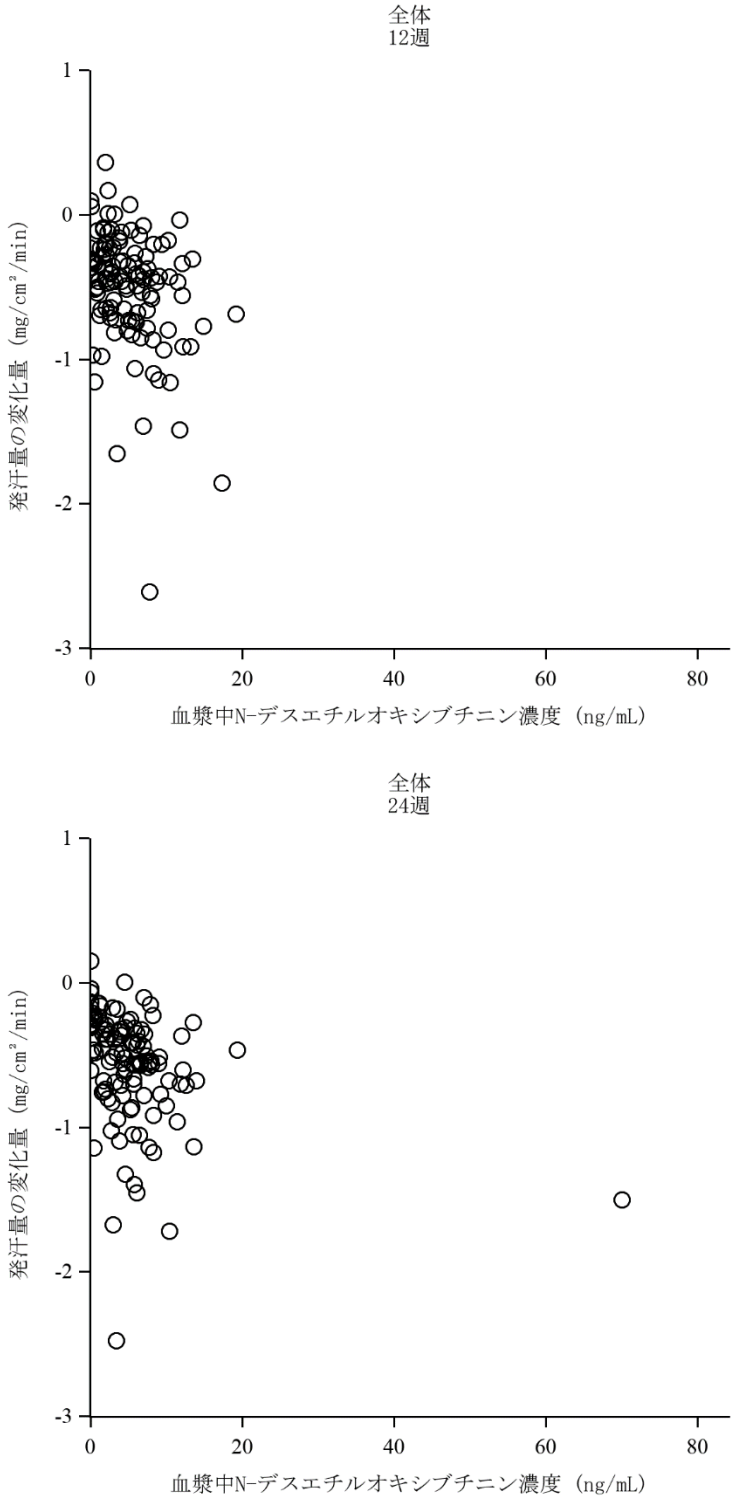
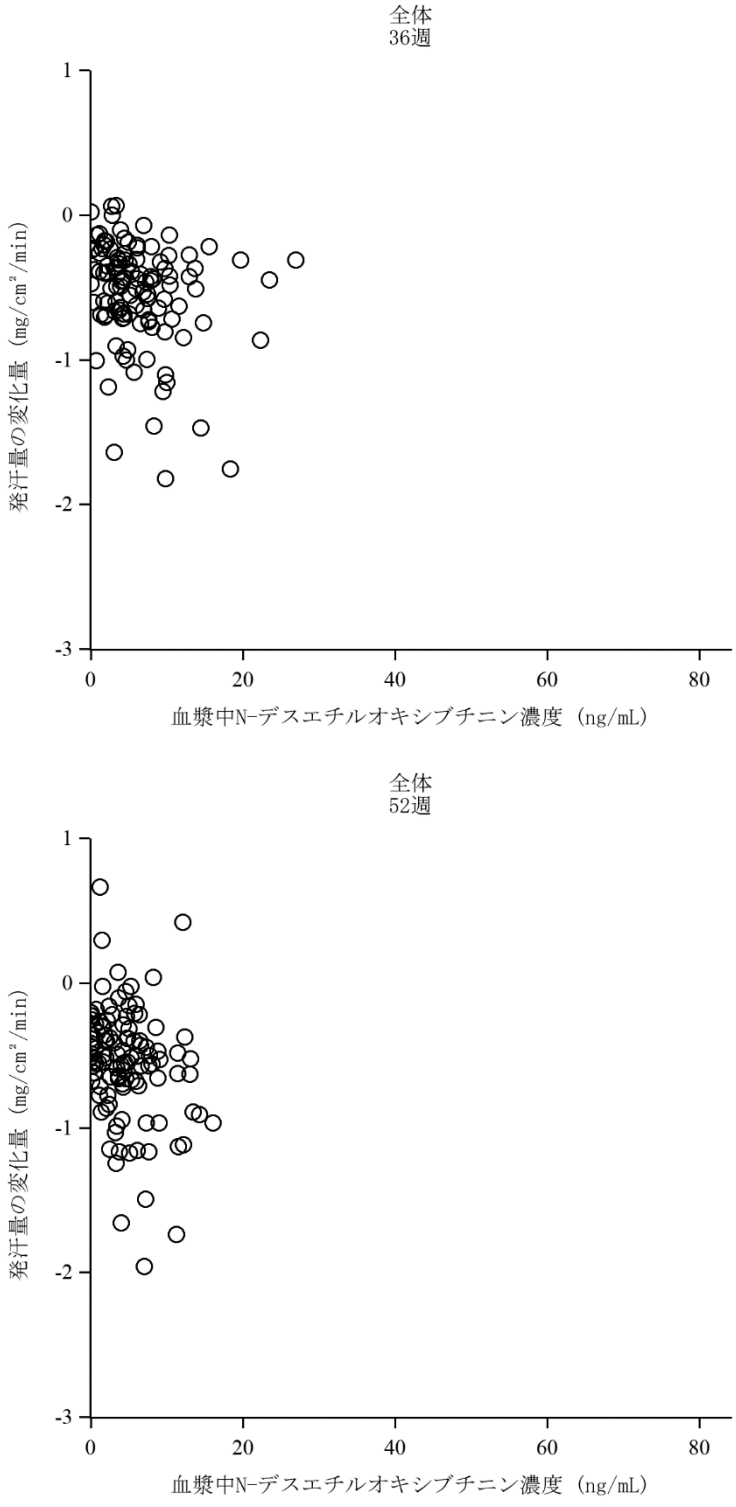


図 2.7.2.2-13　各時点における血漿中 DEO 濃度と発汗量の変化量の散布図
（FAS かつ薬物動態解析対象集団）（続き）



05 試験総括報告書図 14.2.13-2 から引用

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 臨床薬理試験の解析対象集団

臨床薬理に関する各試験（01 試験、02 試験、03 試験及び 05 試験）の薬物動態解析対象集団を対象に薬物動態を評価した。薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.2.3-1 に示した。

表 2.7.2.3-1 人口統計学的特性（薬物動態解析対象集団）

試験名		01 試験		02 試験	03 試験			05 試験
		Part 1	Part 2		5%群	20%群	プラセボ群	
対象		健康成人			原発性手掌多汗症患者			
薬物動態解析対象例数		18	18	18	60	60	62	125
性別 n (%)	男性	9 (50.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	28 (46.7)	33 (55.0)	36 (58 1)	67 (53.6)
	女性	9 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (53.3)	27 (45.0)	26 (41 9)	58 (46.4)
年齢 (歳) n (%)	< 18	-	-	-	-	-	-	17 (13.6)
	18～< 30	-	-	-	29 (48.3)	30 (50.0)	34 (54.8)	43 (34.4)
	30～< 40	-	-	-	10 (16.7)	12 (20.0)	15 (24 2)	15 (12.0)
	40～	-	-	-	21 (35.0)	18 (30.0)	13 (21.0)	50 (40.0)
	例数	18	18	18	60	60	62	125
	平均値	26.1	26.0	26.8	33.2	32.4	30.7	34.2
	標準偏差	4.3	4.5	3.9	11.4	11.0	10.7	14.7
	中央値	25.0	25.0	26.0	32.5	29.5	26.0	31.0
	最小値	20	21	21	18	19	18	12
	最大値	36	37	34	55	59	59	69
体重 (kg) n (%)	< 50	-	-	-	12 (20.0)	5 (8.3)	6 (9.7)	20 (16.0)
	50～< 70	-	-	-	31 (51.7)	38 (63 3)	38 (61 3)	75 (60.0)
	70～	-	-	-	17 (28.3)	17 (28 3)	18 (29.0)	30 (24.0)
	例数	18	18	18	60	60	62	125
	平均値	57.99	60.83	62.55	62.41	63.49	64.15	61.85
	標準偏差	7.80	4.41	6.85	16.03	11.42	13.44	13.24
	中央値	56.75	61.10	61.05	58.50	61.25	63.00	60.40
	最小値	46.6	54.6	53.5	41.0	38.6	42.1	29.7
	最大値	73.1	73.4	76.4	118.0	89.0	112.0	101.8
BMI (kg/m^2)	例数	18	18	18	60	60	62	125
	平均値	20.87	21.07	21.27	22.65	22.52	22.71	22.45
	標準偏差	1.64	1.35	1.47	4.37	2 91	3.65	3.54
	中央値	20.40	20.70	21.10	21.55	22.00	21.55	22.01
	最小値	18.8	18.9	18.6	15.0	17.8	17.2	16.1
	最大値	24.0	23.9	24.7	37.5	31.4	39.7	31.9
肝障害 n (%)	グレード 0	-	-	-	51 (85.0)	52 (86.7)	56 (90 3)	107 (85.6)
	グレード 1	-	-	-	7 (11.7)	8 (13.3)	5 (8.1)	15 (12.0)
	グレード 2	-	-	-	2 (3.3)	0	1 (1.6)	3 (2.4)
	グレード 3	-	-	-	0	0	0	0
eCL_{CR} (mL/min) n (%)	90～	-	-	-	53 (88.3)	58 (96.7)	59 (95 2)	108 (86.4)
	60～< 90	-	-	-	7 (11.7)	2 (3.3)	3 (4.8)	17 (13.6)
	30～< 60	-	-	-	0	0	0	0
	< 30	-	-	-	0	0	0	0

01 試験総括報告書表 11.2-1 及び表 11.2-2、02 試験総括報告書表 11.2-1、03 試験総括報告書表 14.1.4-3、05 試験総括報告書表 14.1.4-5 より作成

2.7.2.3.2 吸収

2.7.2.3.2.1 薬物動態特性

健康成人を対象とした 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）について、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（表 2.7.2.2-3 参照）。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、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 濃度は手洗いまでの時間によらず、手洗い以降も一定時間持続的な濃度推移を示した（2.7.2.2.2.1.1 参照）。

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（2.7.2.2.2.1.2 参照）。

2.7.2.3.2.2 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及び DEO 濃度の比を表 2.7.2.3-2 に示した。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 時間及び 168 時間までに定常状態に達すると考えられた。

また、血漿中オキシブチニン及び DEO の C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数を表 2.7.2.3-3 に示した。オキシブチニン及び DEO のいずれにおいても C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数について投与 10 回目と投与 14 回目で大きな違いはないと考えられた。以上のことから、HP-5070 20%を 1 日 1 回 8 時間、14 日間手掌部に反復投与した際、血漿中オキシブチニン濃度は投与 72 時間（投与 3 回目）までに、血漿中 DEO 濃度は、投与 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。

原発性手掌多汗症患者を対象とした 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（表 2.7.2.2-8 及び表 2.7.2.2-10 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 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。

以上より、HP-5070 反復投与時はおおむね 168 時間までに血漿中濃度は定常状態に達し、長期投与時も血漿中薬物濃度は維持されると考えられた。

表 2.7.2.3-2　02 試験における 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の比（薬物動態解析対象集団）

薬物	記述統計量	時間 (hr)												
		48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336
オキシブチニン	例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	平均値	1.744	2.062	1.740	2.059	2.317	1.945	2.231	3.759	2.152	2.294	2.132	2.906	2.755
	標準偏差	1.528	1.680	1.068	1.177	1.689	1.475	2.310	2.616	1.653	1.768	1.541	1.867	3.130
	変動係数	87.6	81.4	61.4	57.2	72.9	75.8	103.6	69.6	76.8	77.1	72.3	64.2	113.6
DEO	例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	平均値	1.712	2.281	2.689	2.966	3.134	3.388	3.195	3.267	3.064	3.337	3.798	3.533	3.828
	標準偏差	0.332	0.695	1.568	1.437	1.641	1.470	1.292	1.256	1.166	1.353	1.756	1.994	3.389
	変動係数	19.4	30.5	58.3	48.4	52.4	43.4	40.4	38.4	38.1	40.5	46.2	56.4	88.5

02 試験総括報告書表 11.4-4 及び表 11.4-5 より作成

表 2.7.2.3-3　02 試験における HP-5070 20%反復投与時の血漿中薬物動態パラメータより算出した累積係数（薬物動態解析対象集団）

薬物	記述統計量	Robs [a)]			
		C_{max}		AUC_{0-24}	
		投与 10 回目	投与 14 回目	投与 10 回目	投与 14 回目
オキシブチニン	例数	18	18	18	18
	平均値	3.555	3.628	5.528	6.444
	標準偏差	2.423	3.062	3.465	6.861
	変動係数	68.2	84.4	62.7	106.5
DEO	例数	18	18	18	18
	平均値	3.434	4 113	9.000	10.752
	標準偏差	1.327	3.351	5.118	9.310
	変動係数	38.6	81.5	56.9	86.6

a :　投与 10 及び 14 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24} / 投与 1 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24}

02 試験総括報告書表 11.4-6 及び表 11.4-7 より作成

2.7.2.3.2.3 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及び DEO の AUC 及び C_{max} の変動係数を表 2.7.2.3-4 に示した。

手掌部へ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。

表 2.7.2.3-4　単回又は反復投与した際のオキシブチニン及び DEO の AUC 及び C_{max} の変動係数（薬物動態解析対象集団）

試験名	製剤	投与部位	単回 / 反復		変動係数（%）					
					オキシブチニン			DEO		
					例数	C_{max}	AUC [a)]	例数	C_{max}	AUC [a)]
01 試験	10%	両手掌部	単回（8 時間）		16	87.1	59.6 [b)]	17	59.2	57.4 [c)]
		両腋窩部	単回（24 時間）		16	46.3	41.9	18	61.4	57.1
	20%	両手掌部	単回（2 時間）		9	119.2	96.8 [d)]	13	84.7	82.2
			単回（8 時間）		16	82.1	47.8 [e)]	17	81.5	59.9 [f)]
			単回（24 時間）		15	89.4	59.1 [g)]	16	63.8	57.1 [h)]
02 試験	20%	両手掌部	反復	投与 1 回目	18	105.4	99.1	18	52.1	67.3
				投与 10 回目	18	50.8	36.8	18	52.8	48.2
				投与 14 回目	18	51.3	47.8	18	55.9	52.3

a：　01 試験は $AUC_{0\text{-}inf}$、02 試験は $AUC_{0\text{-}24}$

b：　n = 11

c：　n = 14

d：　n = 6

e：　n = 10

f：　n = 15

g：　n = 8

h：　n = 10

01 試験総括報告書表 11.4-1、表 11.4-2、表 11.4-4 及び表 11.4-5、02 試験総括報告書表 11.4-1 及び表 11-4.2 より作成

2.7.2.3.3 母集団薬物動態解析（資料番号：5.3.3.5-1）

2.7.2.3.3.1 解析対象

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（表 2.7.2.3-5）。解析対象データに関して、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（2.7.2.3.2.1 参照）、解析対象データから除外した。DEO については、明らかな異常値又は外れ値とみなして除外した濃度データはなかった。母集団薬物動態解析対象集団の被験者背景因子の集計を表 2.7.2.3-6 に示した。

表 2.7.2.3-5　解析対象とした試験の一覧

試験名	対象	投与量 (mg/回) a)	例数	採血時点数
01 試験	健康成人	Part 1：48（両手掌部） Part 2：96	35	837
02 試験	健康成人	96	18	781
03 試験	原発性手掌多汗症患者	24、96	112	412
計	-	-	165	2030

a：　投与量の 24、48 及び 96mg/回はそれぞれ HP-5070 5、10 及び 20% 500μL 投与時の投与量に相当

表 2.7.2.3-6　解析対象集団の被験者背景因子

背景因子		01 試験 N = 35 （10%：N = 17 20%：N = 18）	02 試験 N = 18	03 試験 N = 112 （5%：N = 56 20%：N = 56）	Total N = 165
性別、n(%)	男性	26 (74.3)	18 (100.0)	56 (50.0)	100 (60.6)
	女性	9 (25.7)	-	56 (50.0)	65 (39.4)
年齢、歳		26.1 ± 4.4 [25.0]	26.8 ± 3.9 [26.0]	33.2 ± 11.3 [31.0]	31.0 ± 10.1 [28.0]
体重、kg		59.19 ± 6.37 [59.40]	62.55 ± 6.85 [61.05]	62.82 ± 13.92 [60.00]	62.02 ± 12.11 [60.00]
臨床検査値 (ベースライン時点)	AST、U/L	18.6 ± 4.4 [18.0]	19.6 ± 3.7 [20.5]	22.8 ± 10.8 [20.0]	21.5 ± 9.3 [19.0]
	ALT、U/L	17.5 ± 7.9 [14.0]	21.4 ± 8.7 [20.0]	23.0 ± 21.4 [16.0]	21.7 ± 18.3 [16.0]
	ALP、U/L	202.4 ± 56.6 [190.0]	203.5 ± 46.6 [195.0]	216.7 ± 55.5 [212.5]	212.2 ± 54.9 [205.0]
	γ-GTP、U/L	18.0 ± 7.5 [16.0]	20.7 ± 7.8 [19.0]	31.7 ± 42.9 [19.0]	27.6 ± 36.0 [18.0]
	BIL、mg/dL	0.77 ± 0.40 [0.60]	0.68 ± 0.17 [0.65]	0.59 ± 0.26 [0.50]	0.64 ± 0.29 [0.60]
	BUN、mg/dL	11.66 ± 2.81 [11 10]	11.98 ± 2.99 [11.80]	12.62 ± 3.11 [12.55]	12.35 ± 3.04 [12.20]
	CCR、mL/min	120 33 ± 16.32 [121.20]	126.81 ± 18.73 [131.30]	128.06 ± 32.55 [126.10]	126.28 ± 28.61 [122.30]
投与時間、n (%)	2 時間	18 (51.4)	-	-	-
	8 時間	34 (97.1)	18 (100.0)	-	-
	24 時間	17 (48.6)	-	-	-
投与時間、h	2 週目	-	-	6.98 ± 1.57 [6.90]	-
	4 週目	-	-	7.00 ± 1.42 [7.00]	-
	6 週目	-	-	6.91 ± 1.65 [6.80]	-
	8 週目	-	-	7.07 ± 1.54 [7.10]	-
HDSS、n (%) (ベースライン時点)	Grade 1	35 (100.0)[a)]	18 (100.0)[a)]	-	53 (32.1)
	Grade 2	-	-	40 (35.7)	40 (24.2)
	Grade 3	-	-	52 (46.4)	52 (31.5)
	Grade 4	-	-	20 (17.9)	20 (12.1)
発汗量、mg/cm^2/min (ベースライン時点)		0.2340 [0.2340][b)]	0.2340 [0.2340][b)]	0.8602 ± 0.3046 [0.7615]	0.6590 ± 0.3858 [0.6090]

カテゴリカル変数は例数(%)、連続変数は平均値 ± 標準偏差 [中央値]で示した。

a：　01 試験及び 02 試験は健康成人対象であり臨床試験においてデータを収集していないため、HDSS は Grade 1 で補完した。

b：　01 試験及び 02 試験は健康成人対象であり臨床試験においてデータを収集していないため、発汗量は健康成人を対象とした発汗量測定結果である 0.234mg/cm^2/min で補完した。

PPK 解析報告書表 2 より作成

2.7.2.3.3.2　共変量の影響

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現することができた。

共変量の候補としては、連続量として年齢、投与時間、体重、CCR、BUN、AST、ALT、ALP、γ-GTP、BIL 及びベースライン時点の発汗量、離散値として性別及びベースライン時点の HDSS とし、解析対象データに関して非線形混合効果モデルによる共変量モデルの検討を行った。その結果、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。

最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 2.7.2.3-7 に示した。

表 2.7.2.3-7　最終モデルによる DEO の母集団薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	推定値	標準誤差 (%)	Shrinkage (%)	95%信頼区間	
				下限	上限
ka (/h)	0.0548	9.1	-	0.0451	0.0645
CL/F (L/h)	454	9.4	-	371	537
V/F (L)	17600	13.8	-	12857	22343
t_{lag} (h)	5.33	2.2	-	5.10	5.56
APTM on F1	0.285	14.1	-	0.206	0.364
SEX on F1	0.528	12.3	-	0.401	0.655
個体間変動分散					
Ka	54.9	41.2	53.0	24.1	73.8
CL/F	50.2	56.7	33.1	-	-
F1	66.6	23.0	16.6	49.3	80.2
個体内（残差）変動					
付加誤差、ng/mL	0.0826	13.9	5.1	0.0601	0.105
比例誤差、%CV	28.7	6.0		25.3	32.1

F1：relative F、APTM：投与時間 (hr)
PPK 解析報告書表 5 より作成

「投与時間」が DEO 及び未変化体であるオキシブチニンの体内動態へ与える影響については、01 試験の Part 2 において同一被験者内での検討がなされており、C_{max} 及び AUC は 2 時間後手洗い時、8 時間後手洗い時、24 時間後手洗い時と手洗いまでの時間が長くなるにつれて高くなる結果が得られている（2.7.2.2.2.1.1 参照）。長時間の HP-5070 投与により体内へ移行するオキシブチニンの絶対量が増加した結果、代謝物である DEO の生成量も増加すると考えられるため、最終モデルに「投与時間」を組み込むこと及びその推定結果は妥当であると考えられた。

また、「性別」が DEO 及びオキシブチニンの体内動態へ与える影響については、03 試験において血漿中 DEO 及びオキシブチニン濃度の平均値が女性では男性に比べて約 1.5～2 倍高い傾向にあることが示されていることから、最終モデルに「性別」を組み込むこと及びその推定結果は本解析において妥当であると考えられた。

2.7.2.3.3.3　最終モデルによる薬物動態パラメータの予測

最終モデルにより得られた DEO の個別の薬物動態パラメータ推定値（CL/F、Ka、V/F）を用い、解析対象となった各被験者の定常状態における DEO の C_{max} 及び AUC を推定した。原発性手掌多汗症患者及び健康成人について推定した DEO の C_{max} 及び AUC の推定値をそれぞれ表 2.7.2.3-8 及び付録　表 2.7.2.5-4 に示した。

原発性手掌多汗症患者における HP-5070 20%投与時の 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、01 試験の結果から得られた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。

表 2.7.2.3-8　DEO の薬物動態パラメータ推定値（原発性手掌多汗症患者）

パラメータ 共変量 Visit	HP-5070 5% (N = 56)			HP-5070 20% (N = 56)		
	被験者数	サンプル数	推定値	被験者数	サンプル数	推定値
C_{max}、ng/mL						
男性						
2 週目	26	26	2.168 ± 1.895 [1.571]	29	29	5.595 ± 3.727 [4.894]
4 週目	26	26	2.157 ± 1.847 [1.578]	28	28	5.726 ± 3.561 [5.017]
6 週目	23	23	2.306 ± 1.916 [2.021]	27	27	5.875 ± 3.661 [5.327]
8 週目	20	20	2.491 ± 2.051 [2.019]	27	27	5.969 ± 3.756 [4.978]
全時点	26	95	2.266 ± 1.894 [1.620]	30	111	5.787 ± 3.629 [4.978]
女性						
2 週目	28	28	3.529 ± 2.529 [2.795]	26	26	8.106 ± 5.672 [6.136]
4 週目	28	28	3.549 ± 2.524 [2.857]	26	26	8.169 ± 5.884 [5.745]
6 週目	24	24	3.408 ± 2.378 [2.765]	25	25	8.500 ± 5.793 [5.968]
8 週目	24	24	3.659 ± 2.690 [2.624]	25	25	8.386 ± 5.819 [5.984]
全時点	30	104	3.536 ± 2.497 [2.776]	26	102	8.287 ± 5.708 [5.976]
合計						
全時点	56	199	2.930 ± 2.313 [2.290]	56	213	6.984 ± 4.891 [5.716]
AUC、ng·h/mL						
男性						
2 週目	26	26	50.765 ± 44.772 [36.617]	29	29	130.523 ± 88.026 [113.980]
4 週目	26	26	50.507 ± 43.643 [36.761]	28	28	133.603 ± 84.132 [116.385]
6 週目	23	23	54.028 ± 45.282 [46.895]	27	27	137.133 ± 86.506 [123.550]
8 週目	20	20	58.396 ± 48.473 [47.032]	27	27	139.294 ± 88.835 [115.960]
全時点	26	95	53.091 ± 44.767 [37.754]	30	111	135.041 ± 85.763 [115.960]
女性						
2 週目	28	28	82.407 ± 59.395 [65.163]	26	26	188.825 ± 133.521 [142.090]
4 週目	28	28	82.889 ± 59.367 [66.746]	26	26	190.348 ± 138.529 [132.845]
6 週目	24	24	79.589 ± 55.940 [64.485]	25	25	198.092 ± 136.443 [138.090]
8 週目	24	24	85.463 ± 63.216 [61.142]	25	25	195.429 ± 137.024 [138.980]
全時点	30	104	82.592 ± 58.684 [64.777]	26	102	193.103 ± 134.396 [138.535]
合計						
全時点	56	199	68.508 ± 54.416 [53.307]	56	213	162.846 ± 115 182 [133.420]

平均値 ± 標準偏差 [中央値]で示した。
PPK 解析報告書表 6 より作成

2.7.2.3.4　内因性及び外因性要因を考慮した薬物動態

2.7.2.3.4.1　内因性要因を考慮した薬物動態の変動

2.7.2.3.4.1.1　年齢別

03 試験及び 05 試験において HP-5070 20%投与時の全時点における年齢別の血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の記述統計量を表 2.7.2.3-9 に示した。

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 であり、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（2.7.2.3.3.2 参照）。

以上より、03 試験で「40 歳～」のカテゴリが他のカテゴリと比較して血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度がやや高い傾向を示したものの 05 試験では各年齢区分で大きな違いがみられなかったことより、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、年齢の影響は大きくないことが示唆された。

表 2.7.2.3-9　HP-5070 20%投与時の全時点における年齢別の血漿中薬物濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	試験	薬物	カテゴリ	全時点における血漿中薬物濃度 (ng/mL)			
				採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数
年齢 (歳)	03 試験	オキシブチニン	＜30	119	18.2	18.9	104.2
			30～＜40	46	16.6	21.3	127.7
			40～	71	24.3	18.1	74.7
		DEO	＜30	119	4.73	4.49	94.9
			30～＜40	46	4.95	4.48	90.4
			40～	71	8.32	7.06	84.8
	05 試験	オキシブチニン	＜18	89	26.7	23.4	87.5
			18～＜30	234	24.3	24.7	101.6
			30～＜40	89	22.7	26.8	118.0
			40～	289	23.0	22.0	95.7
		DEO	＜18	89	6.75	8.04	119.1
			18～＜30	234	5.07	4.00	78.9
			30～＜40	89	5.01	4 21	83.9
			40～	289	5.90	5 53	93.7

03 試験総括報告書表 14.2.7-4 及び表 14.2.8-4、05 試験総括報告書表 14.2.9-1 及び表 14.2.12-1 より作成

2.7.2.3.4.1.2 性別

03 試験及び 05 試験において HP-5070 20%投与時の全時点における性別の血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の記述統計量を表 2.7.2.3-10 に示した。

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 であり「女性」でやや高い傾向を示した。また、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濃度と同様に「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、血漿中オキシブチニン及び DEO の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（2.7.2.3.3.2 参照）。

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。

表 2.7.2.3-10　HP-5070 20%投与時の全時点における性別の血漿中薬物濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	試験	薬物	カテゴリ	全時点における血漿中薬物濃度 (ng/mL)			
				採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数
性別	03 試験	オキシブチニン	男性	131	15.9	16.8	105.3
			女性	105	24.4	21.3	87.1
		DEO	男性	131	4.65	4 31	92.8
			女性	105	7.37	6.61	89.7
	05 試験	オキシブチニン	男性	376	22.8	23.8	104.2
			女性	325	25.1	23.7	94.2
		DEO	男性	376	5.26	4 21	80.0
			女性	325	6.04	6.40	106.0

03 試験総括報告書表 14.2.7-4 及び表 14.2.8-4、05 試験総括報告書表 14.2.9-1 及び表 14.2.12-1 より作成

2.7.2.3.4.1.3 体重別

03 試験及び 05 試験において HP-5070 20%投与時の全時点における体重別の血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の記述統計量を表 2.7.2.3-11 に示した。

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。

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 であった。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。また、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及び DEO 濃度の記述統計量を表 2.7.2.3-12 に示した。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（2.7.2.3.3.2 参照）。

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り薬物動態の変動に臨床的意義はないと考えられた。

表 2.7.2.3-11　HP-5070 20%投与時の全時点における体重別の血漿中薬物濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	試験	薬物	カテゴリ	全時点における血漿中薬物濃度 (ng/mL)			
				採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数
体重 (kg)	03 試験	オキシブチニン	< 50	20	18.7	14.0	75.0
			50～< 70	149	21.4	21.1	98.6
			70～	67	16.2	16.0	98.8
		DEO	< 50	20	7.12	4.85	68.1
			50～< 70	149	5.78	5 91	102.2
			70～	67	5.65	5 14	90.9
	05 試験	オキシブチニン	< 50	108	27.3	24.4	89.3
			50～< 70	423	25.2	24.6	97.5
			70～	170	18.5	20.3	109.8
		DEO	< 50	108	7.73	9 35	120.8
			50～< 70	423	5.41	4 17	77.2
			70～	170	4.81	4.01	83.5

03 試験総括報告書表 14.2.7-4 及び表 14.2.8-4、05 試験総括報告書表 14.2.9-1 及び表 14.2.12-1 より作成

表 2.7.2.3-12　全時点における体重別の体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中薬物濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	試験	薬物	カテゴリ	体重 1kg あたりの投与量で補正した血漿中薬物濃度 (ng/mL)			
				採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数
体重 (kg)	05 試験	オキシブチニン	< 50	108	12.0	11.0	91.8
			50～< 70	423	14.4	14.2	98.5
			70～	170	14.0	15.0	107.1
		DEO	< 50	108	3.36	4.08	121.2
			50～< 70	423	3.10	2.46	79.4
			70～	170	3.67	3.06	83.4

05 試験総括報告書表 14.2.9-2 及び表 14.2.12-2 より作成

2.7.2.3.4.1.4 肝障害の影響

03 試験及び 05 試験において HP-5070 20%投与時の全時点における肝障害別の血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の記述統計量を表 2.7.2.3-13 に示した。

03 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」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。また、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。

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。

また、PPK 解析において、血漿中 DEO 濃度の Ka、CL/F 及び V/F に対する肝機能に関わるパラメータである AST、ALT、ALP、γ-GTP 及び BIL の影響を検討したところ、いずれのパラメータも有意な共変量とはならなかった（2.7.2.3.3.2 参照）。「グレード 3」の患者が解析対象に含まれていなかったことも、肝機能に関する各パラメータが有意な共変量とならなかった一因であると考えられた。

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、また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。

表 2.7.2.3-13　HP-5070 20%投与時の全時点における肝障害別の
血漿中薬物濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	試験	薬物	カテゴリ a)	全時点における血漿中薬物濃度 (ng/mL)			
				採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数
肝障害	03 試験	オキシブチニン	グレード 0	204	19.6	19.7	100.4
			グレード 1	32	20.5	17.4	85.0
			グレード 2	0	-	-	-
			グレード 3	0	-	-	-
		DEO	グレード 0	204	5.35	4.76	89.1
			グレード 1	32	9.11	8.79	96.5
			グレード 2	0	-	-	-
			グレード 3	0	-	-	-
	05 試験	オキシブチニン	グレード 0	601	24.6	24.3	98.9
			グレード 1	82	15.9	17.9	112.3
			グレード 2	18	37.1	18.6	50.0
			グレード 3	0	-	-	-
		DEO	グレード 0	601	5.58	4.88	87.5
			グレード 1	82	4.20	3 36	79.9
			グレード 2	18	13.5	14.4	107.1
			グレード 3	0	-	-	-

a：「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）に準拠して分類したグレード

03 試験総括報告書表 14.2.7-4 及び表 14.2.8-4、05 試験総括報告書表 14.2.9-1 及び表 14.2.12-1 より作成

2.7.2.3.4.1.5 腎機能障害の影響

腎機能障害の指標として Cockcroft-Gault の式を用いて投与開始前の血清中クレアチニン値より算出されるクレアチニンクリアランス（eCL_{CR}）を指標に、腎機能を表 2.7.2.3-14 の様に分類した。なお、eCL_{CR} は次式により算出した。

eCL_{CR}（mL/min）＝(140 － 年齢)× 体重 /(72 × Scr)（女性の場合は × 0.85）

Scr：血清中クレアチニン値（mg/dL）

表 2.7.2.3-14　腎機能分類表

グレード a)	eCL_{CR} (mL/min)
正常者	$90 \leqq eCL_{CR}$
軽度腎機能低下	$60 \leqq eCL_{CR} < 90$
中等度腎機能低下	$30 \leqq eCL_{CR} < 60$
高度腎機能低下	$eCL_{CR} < 30$

a：　FDA のドラフトガイダンスに基づき [1]、分類した。なお、Severe decrease in GFR 及び End Stage Renal Disease（ESRD）を併せて高度腎機能低下とした。

03 試験及び 05 試験において HP-5070 20%投与時の全時点における腎機能障害別の血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の記述統計量を表 2.7.2.3-15 に示した。

03 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 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。

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。

また、PPK 解析において、血漿中 DEO 濃度の Ka、CL/F 及び V/F に対する腎機能に関わるパラメータである CCR 及び BUN の影響を検討したところ、いずれのパラメータも有意な共変量とはならなかった（2.7.2.3.3.2 参照）。

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。

表 2.7.2.3-15　HP-5070 20%投与時の全時点における腎機能障害別の
血漿中薬物濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	試験	薬物	カテゴリ	全時点における血漿中薬物濃度 (ng/mL)			
				採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数
eCL_{CR} (mL/min)	03 試験	オキシブチニン	90～	228	19.5	19.4	99.3
			60～< 90	8	25.8	19.0	73.6
			30～< 60	0	-	-	-
			< 30	0	-	-	-
		DEO	90～	228	5.40	4.76	88.2
			60～< 90	8	19.0	10.8	57.1
			30～< 60	0	-	-	-
			< 30	0	-	-	-
	05 試験	オキシブチニン	90～	599	23.2	23.6	101.7
			60～< 90	102	27.9	24.3	87.2
			30～< 60	0	-	-	-
			< 30	0	-	-	-
		DEO	90～	599	5.39	4 91	91.2
			60～< 90	102	6.99	7 29	104.2
			30～< 60	0	-	-	-
			< 30	0	-	-	-

03 試験総括報告書表 14.2.7-4 及び表 14.2.8-4、05 試験総括報告書表 14.2.9-1 及び表 14.2.12-1 より作成

2.7.2.3.4.2 外因性要因を考慮した薬物動態の変動

2.7.2.3.4.2.1 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。

CYP3A4 及び CYP3A5 を介した薬物動態学的相互作用については NT 承認申請時に評価済である。

他剤のオキシブチニンへの影響について、18～34 歳の健康人男女各 5 例にイトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与し、4 日目に 5mg オキシブチニン錠を投与した場合、投与後 24 時間までの血清中オキシブチニンの C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ約 2 倍上昇したと報告されている [2)]。よって、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、CYP3A4 及び CYP3A5 を阻害する薬剤との併用には注意する必要があると考えられる。

03 試験及び 05 試験において HP-5070 20%投与時の全時点における CYP3A4 阻害薬又は誘導薬併用の有無別の血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の記述統計量を表 2.7.2.3-16 に示した。

03 試験において CYP3A4 阻害薬又は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。

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 であった。評価時点数が「あり」で 60 時点と「なし」の 641 時点と比較して少ないものの、CYP3A4 阻害薬併用の有無で血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度に大きな差はみられなかった。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、CYP3A4 阻害薬併用による薬物動態への大きな影響はみられなかったが、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。

表 2.7.2.3-16　HP-5070 20%投与時の全時点における CYP3A4 阻害薬又は誘導薬併用の有無別の血漿中薬物濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	試験	薬物	カテゴリ	全時点における血漿中薬物濃度 (ng/mL)			
				採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数
CYP3A4 阻害薬併用の有無	03 試験	オキシブチニン	なし	236	19.7	19.3	98.1
			あり	0	-	-	-
		DEO	なし	236	5.86	5.61	95.8
			あり	0	-	-	-
	05 試験	オキシブチニン	なし	641	24.3	24.3	100.0
			あり	60	19.8	16.9	85.1
		DEO	なし	641	5.65	5.44	96.3
			あり	60	5.30	4 29	80.9
CYP3A4 誘導薬併用の有無	03 試験	オキシブチニン	なし	236	19.7	19.3	98.1
			あり	0	-	-	-
		DEO	なし	236	5.86	5.61	95.8
			あり	0	-	-	-
	05 試験	オキシブチニン	なし	701	23.9	23.7	99.4
			あり	0	-	-	-
		DEO	なし	701	5.62	5 35	95.2
			あり	0	-	-	-

03 試験総括報告書表 14.2.7-4 及び表 14.2.8-4、05 試験総括報告書表 14.2.9-1 及び表 14.2.12-1 より作成

他剤への影響について、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）］[3)]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。

2.7.2.4　特別な試験

HP-5070 の臨床試験に際して、実施した臨床薬理試験は表 2.7.2.1-1 に示したとおりであり、特別な試験は実施しなかった。

2.7.2.5　付録

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験（薬物動態試験）の要約
表 2.7.2.5-2　05 試験の各時点における 12 誘導心電図の記述統計量（安全性解析対象集団）
表 2.7.2.5-3　NT の非臨床試験における作用発現用量における血漿中オキシブチニン濃度と HP-5070 20%投与時のヒト血漿中オキシブチニン濃度の比較
表 2.7.2.5-4　DEO の薬物動態パラメータ推定値（健康成人）
図 2.7.2.5-1　03 試験の HP-5070 20%投与時の全時点における採血前直近の投与から採血までの時間に対する血漿中オキシブチニン濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）
図 2.7.2.5-2　03 試験の HP-5070 20%投与時の全時点における採血前直近の投与から採血までの時間に対する血漿中 DEO 濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）

図 2.7.2.5-3　05 試験の全時点における血漿中オキシブチニン濃度の散布図
（薬物動態解析対象集団）
図 2.7.2.5-4　05 試験の全時点における血漿中 DEO 濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験（薬物動態試験）の要約

試験名	対象 登録例数 完了例数 薬物動態解析対象例数	用法及び用量	臨床薬理（薬物動態）の評価項目	治験期間	資料番号
01 試験	<Part 1> 健康成人男女 18 例 18 例 18 例 <Part 2> 健康成人男性 18 例 18 例 18 例	<Part 1> 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。 HOB-294 を下腹部に 24 時間単回投与した。 <Part 2> HP-5070 20% 500μL を両手掌部に 2、8 又は 24 時間単回投与した。	(1) 血漿中薬物濃度 <Part 1> 1) 血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$\%AUC_{extra}$、CL/F（オキシブチニンのみ） 2) 薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の DEO / オキシブチニンの比 3) 血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）について、HP-5070-10 の手掌部への投与に対する腋窩部への投与及び HOB-294 に対する HP-5070-10（手掌部、腋窩部）の相対的バイオアベイラビリティ <Part 2> 1) 血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$\%AUC_{extra}$、CL/F（オキシブチニンのみ） 2) 薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の DEO / オキシブチニンの比 3) 血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）について、8 時間投与に対する 2 時間及び 24 時間投与の相対的バイオアベイラビリティ	20[redacted] 年[redacted] 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月	5.3.3.1-1
02 試験	健康成人男性 18 例 18 例 18 例	HP-5070 20% 500μL を両手掌部に 1 日 1 回 8 時間、14 日間反復投与した。	(1) 血漿中薬物濃度 1) 血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ 治験薬投与 1、10 及び 14 回目の AUC_{0-24}、C_{max}、C_{24}、t_{max}、及び最終剥離後の $t_{1/2}$ 治験薬投与 10 及び 14 回目の C_{min}、C_{av} 及び AUC_{0-24} から算出する CL/F（オキシブチニンのみ） 2) 治験薬投与 1、10 及び 14 回目の薬物動態パラメータ（AUC_{0-24}、C_{max} 及び C_{24}）の DEO / オキシブチニンの比 3) 治験薬初回投与後 24 時間に対する各時点（48、72、96、120、144、168、192、216、240、264、288、312 及び 336 時間）の血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の比 4) 血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度の累積係数（R_{obs}：治験薬投与 1 回目に対する治験薬投与 10 及び 14 回目投与時の AUC_{0-24} 及び C_{max} の比）	20[redacted] 年[redacted] 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月	5.3.3.1-2

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験（薬物動態試験）の要約（続き）

試験名	対象 登録例数 完了例数 薬物動態解析対象例数	用法及び用量	臨床薬理（薬物動態）の評価項目	治験期間	資料番号
03 試験	原発性手掌多汗症患者 182 例（5%群 60 例、20%群 60 例、プラセボ群 62 例） 174 例（5%群 56 例、20%群 59 例、プラセボ群 59 例） 182 例（5%群 60 例、20%群 60 例、プラセボ群 62 例）	HP-5070 5%、HP-5070 20%又はプラセボ 500μL を 1 日 1 回就寝直前に両手掌部に 8 週間投与した。	(1) 血漿中薬物濃度 1) 血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度	20[redacted] 年[redacted] 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月	5.3.5.1-1
05 試験	原発性手掌多汗症患者 126 例 117 例 125 例	HP-5070 20% 500μL を両手掌部に 1 日 1 回就寝前に 52 週間投与した。	(1) 血漿中薬物濃度 1) 血漿中オキシブチニン及び DEO 濃度 (2) 薬物動態及び有効性の関係	2020 年 11 月 ～ 2022 年 2 月	5.3.5.2-1

表 2.7.2.5-2　05 試験の各時点における 12 誘導心電図の記述統計量（安全性解析対象集団）

試験名	項目	時点	例数	QT 間隔又は ΔQTcF (ms)						資料番号
				平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	片側 95%信頼区間 [a)]	
05 試験	QT 間隔	ベースライン	125	396.7	27.1	397.0	334	478	-	5.3.5.2-1
		4 週	123	396.4	27.4	398.0	318	453	-	
		24 週	117	400.8	26.9	402.0	334	467	-	
		52 週	117	397.7	23.8	398.0	340	476	-	
		最終評価時	125	396.5	24.9	396.0	328	476	-	
	QTcF の変化量（ΔQTcF）	ベースライン [b)]	125	410.6	16.7	410.5	369	447	412.5	
		4 週	123	0.0	12.7	0.0	-36	54	1.5	
		24 週	117	-0.3	12.6	-0.1	-33	34	1.2	
		52 週	117	-1.6	12.1	-0.9	-36	29	-0.1	
		最終評価時	125	-1.5	12.1	-0.9	-36	29	-0.1	

a：　ΔQTcF のみ評価した

b：　測定値

05 試験総括報告書表 14.3.5-5 及び表 14.3.5-6 より作成

表 2.7.2.5-3　NT の非臨床試験における作用発現用量における血漿中オキシブチニン濃度と HP-5070 20%投与時のヒト血漿中オキシブチニン濃度の比較

試験系	作用	投与経路	作用発現量 (mg/kg)	血漿中オキシブチニン濃度 C_{max} (ng/mL)	C_{max} 又は濃度の比
イヌ	血圧、心拍数及び心電図パラメータ及び血液ガス	経皮	> 81.7	63.2 [a)]	> 2.6
	2 週間反復経皮投与毒性試験		127.7	469 [b)]	19.6
in vitro	モルモット心筋 I_{Kr} IC_{50} 値	-	11.4μmol/L（4075ng/mL）		171
	モルモット乳頭筋 APD	-	10μmol/L（3575ng/mL）		150
	ウサギ乳頭筋 APD	-	30μmol/L（10725ng/mL）		449
ヒト	HP-5070 20% 反復投与		-	23.9 [c)]	1

a：　雄性イヌの背部皮膚に NT 55.96mg/kg を単回経皮投与したときの血漿中オキシブチニン濃度の C_{max} の平均値（43.3ng/mL）を投与量 81.7mg/kg で補正した値

b：　NT のイヌ 2 週間反復経皮投与毒性試験の高用量群（127.7mg/kg/日）における投与 13 日目の雄性イヌの血漿中オキシブチニンの C_{max} の平均値

c：　05 試験の全時点における血漿中オキシブチニン濃度の平均値

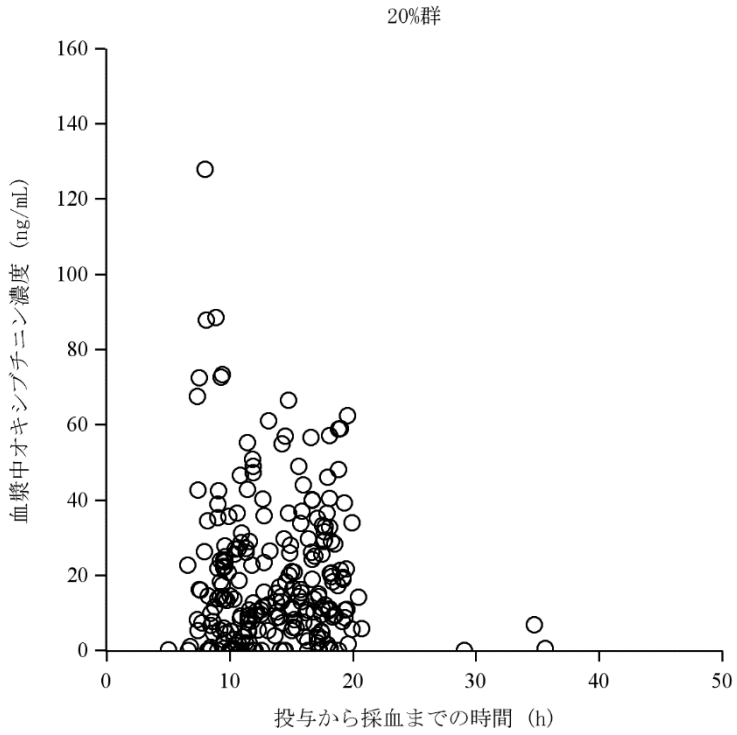
表 2.7.2.5-4　DEO の薬物動態パラメータ推定値（健康成人）

パラメータ 共変量	HP-5070 10%			HP-5070 20%		
	被験者数	サンプル数	推定値	被験者数	サンプル数	推定値
C_{max}、ng/mL						
01 試験（Part 1）						
男性	8	8	2.386 ± 1.008 [1.976]	-	-	-
女性	9	9	3.316 ± 2.109 [2.704]	-	-	-
01 試験（Part 2）						
2 時間投与	-	-	-	18	18	4.138 ± 3.112 [2.980]
8 時間投与	-	-	-	17	17	6.431 ± 4.598 [5.327]
24 時間投与	-	-	-	17	17	8.799 ± 6.291 [7.289]
02 試験						
男性	-	-	-	18	18	2.580 ± 1.223 [2.316]
AUC、ng·h/mL						
01 試験（Part 1）						
男性	8	8	54.939 ± 23.577 [45.503]	-	-	-
女性	9	9	76.197 ± 49.384 [59.735]	-	-	-
01 試験（Part 2）						
2 時間投与	-	-	-	18	18	95.979 ± 73.217 [69.771]
8 時間投与	-	-	-	17	17	149.217 ± 108.235 [124.660]
24 時間投与	-	-	-	17	17	204.157 ± 148.085 [170.560]
02 試験						
男性	-	-	-	18	18	59.567 ± 28.727 [53.139]

平均値 ± 標準偏差 [中央値]で示した。

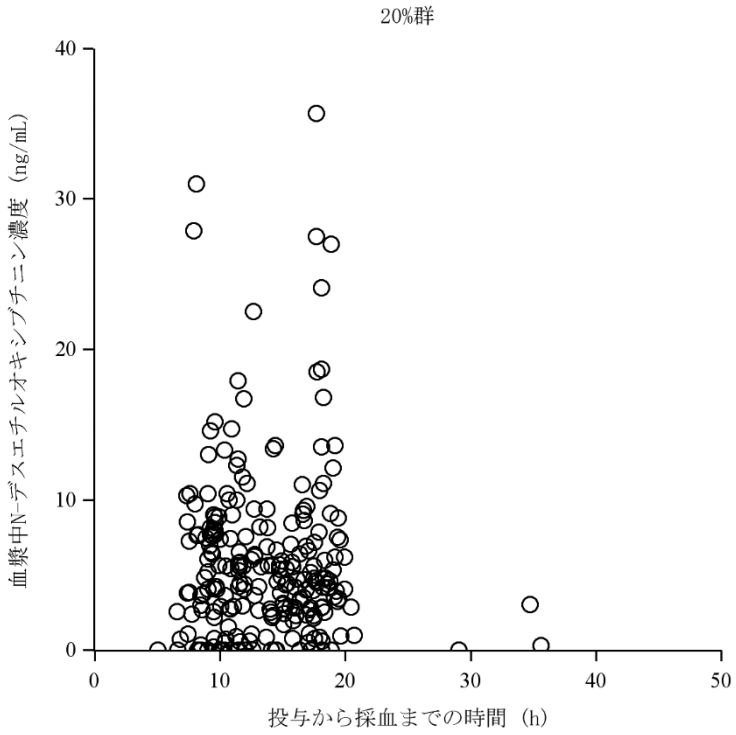
PPK 解析報告書付録表 6-1 より作成

図 2.7.2.5-1　03 試験の HP-5070 20%投与時の全時点における採血前直近の投与から採血までの時間に対する血漿中オキシブチニン濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）



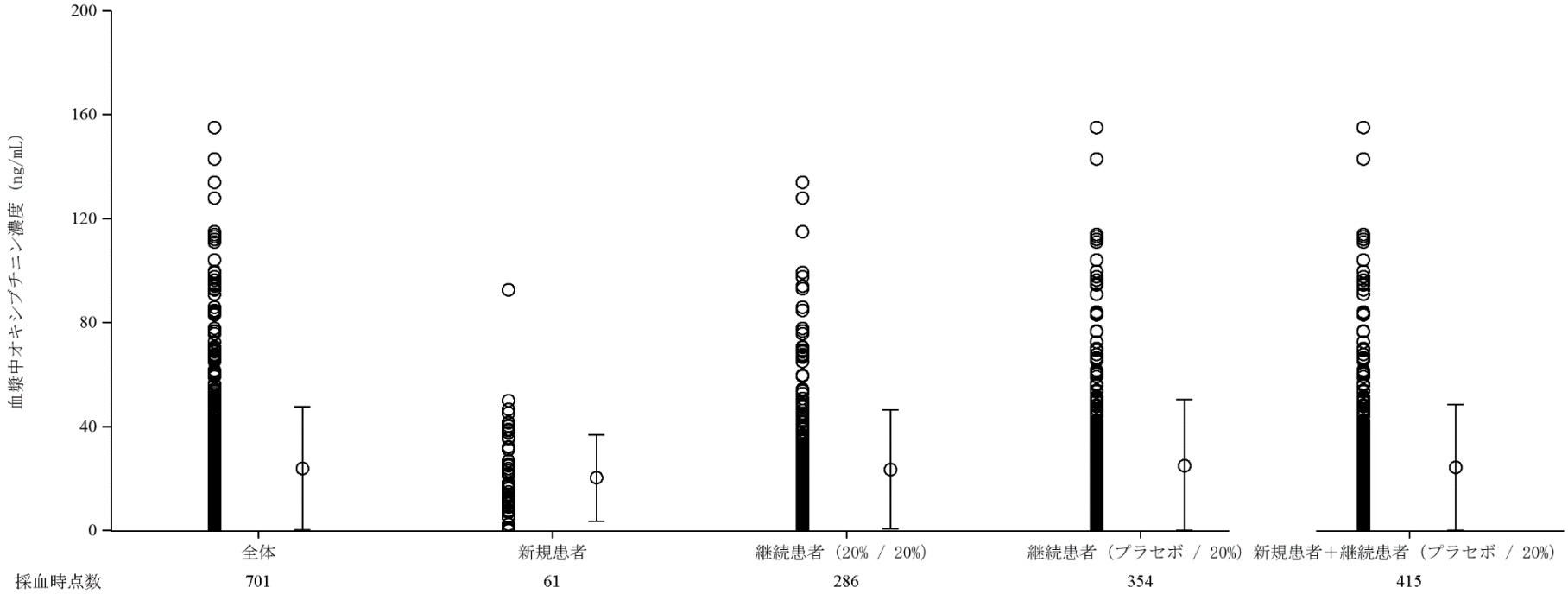
03 試験総括報告書図 14.2.7-3 から引用

図 2.7.2.5-2　03 試験の HP-5070 20%投与時の全時点における採血前直近の投与から採血までの時間に対する血漿中 DEO 濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）



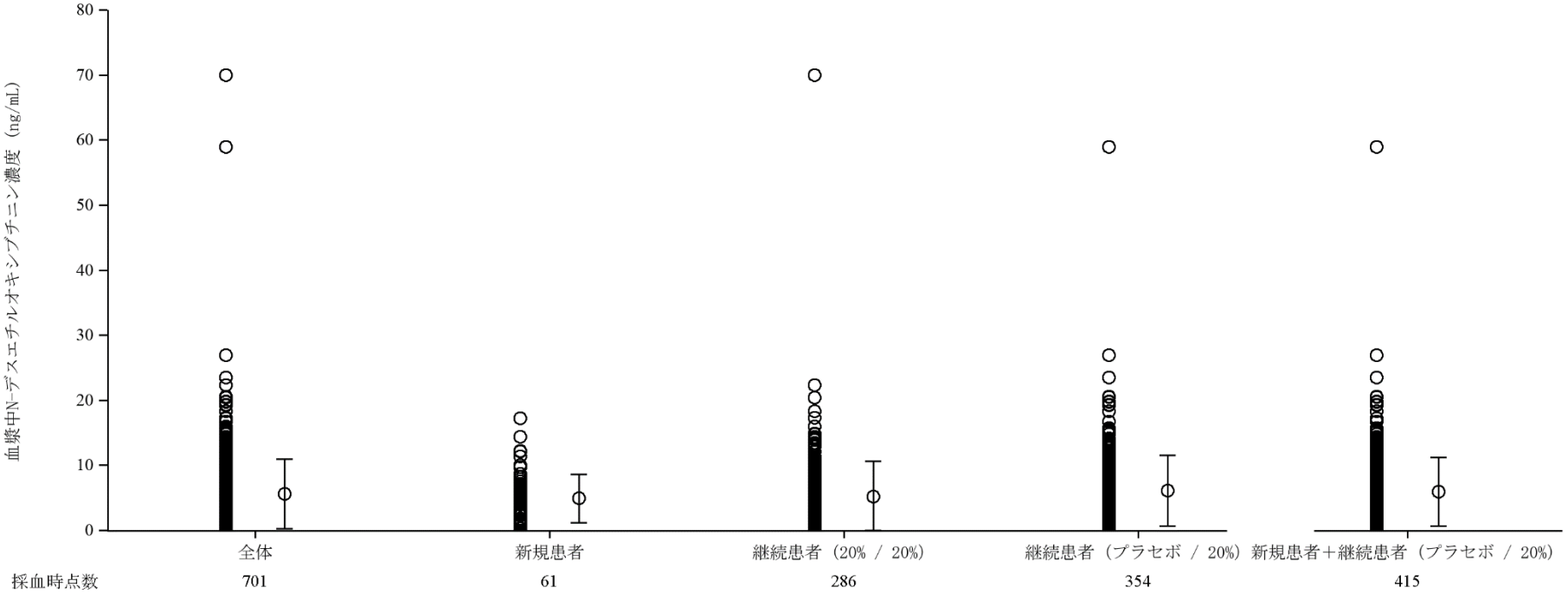
03 試験総括報告書図 14.2.8-3 から引用

図 2.7.2.5-3　05 試験の全時点における血漿中オキシブチニン濃度の散布図
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差
05 試験総括報告書図 14.2.8-3 から引用

図 2.7.2.5-4　05 試験の全時点における血漿中 DEO 濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差
05 試験総括報告書図 14.2.11-3 から引用

2.7.2.6 参考文献

1) 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.

2) 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.

3) 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.

アポハイドローション20%

2.7.3

臨床的有効性の概要

久光製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性を評価するために実施した試験の構成及び概観 4
2.7.3.1.2 試験デザインの概観 4
2.7.3.1.3 対象 5
2.7.3.1.3.1 主な選択基準 5
2.7.3.1.3.2 主な除外基準 6
2.7.3.1.4 用法・用量 7
2.7.3.1.5 治験期間及び評価時期 8
2.7.3.1.6 有効性の評価項目 8
2.7.3.1.7 統計解析方法及び解析上の論点 10
2.7.3.1.7.1 解析対象集団 10
2.7.3.1.7.2 統計解析方法 10
2.7.3.1.7.2.1 主要評価項目 10
2.7.3.1.7.2.2 副次評価項目 11
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.2.1 03 試験 12
2.7.3.2.2 04 試験 13
2.7.3.2.3 05 試験 14
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.3.3.1 試験対象集団 15
2.7.3.3.1.1 主な選択基準及び除外基準 15
2.7.3.3.1.2 患者の内訳 15
2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 17
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 19
2.7.3.3.2.1 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 19
2.7.3.3.2.2 発汗量の変化率 22
2.7.3.3.2.2.1 発汗量の変化率の群間比較（03 試験、04 試験のみ） 22
2.7.3.3.2.2.2 発汗量の変化率の記述統計量 23
2.7.3.3.2.3 発汗量の変化量 24
2.7.3.3.2.3.1 発汗量の変化量の群間比較（03 試験、04 試験のみ） 24
2.7.3.3.2.3.2 発汗量の変化量の記述統計量 26
2.7.3.3.2.4 HDSS 27
2.7.3.3.2.4.1 HDSS のカテゴリ別頻度集計 27
2.7.3.3.2.4.2 HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 又は 2Grade 以上改善）の割合 30

2.7.3.3.2.5 DLQI 35
2.7.3.3.2.5.1 DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量 35
2.7.3.3.2.5.2 DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合（04 試験、05 試験のみ） 38
2.7.3.3.2.6 患者の印象（05 試験のみ） 40
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 40
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 41
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 42
2.7.3.6 付録 42
2.7.3.7 参考文献 48

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）
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）

略号	省略していない表現又は定義
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale
MMRM	mixed modeling repeated measures：繰り返し測定値に関する混合効果モデル
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
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
SD	standard deviation：標準偏差

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）

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を評価するために実施した試験の構成及び概観

有効性を評価するために実施した治験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。また、これらの有効性試験の要約を付録　表 2.7.3.6-1 に示した。

表 2.7.3.1-1　有効性を評価するために実施した治験の一覧

開発相	対象	治験実施計画書番号	試験名	治験デザイン	試験番号
II 相	原発性手掌多汗症患者	HP-5070-JP-03	03 試験	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	5.3.5.1-1
III 相		HP-5070-JP-04	04 試験		5.3.5.1-2
		HP-5070-JP-05	05 試験	多施設共同、非盲検、非対照	5.3.5.2-1

2.7.3.1.2 試験デザインの概観

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。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。なお 03 試験では、治験薬の投与中止及び代替治療が有効性及び安全性に及ぼす影響を探索的に検討するため、治験薬の投与を中止した患者についても 8 週まで治験を継続した。

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。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。

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。

04 試験及び 05 試験の治験デザインは、以下に示す治験相談［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]と設定することに異論はない。
- 依頼者が提示した[redacted]について、[redacted]については[redacted]とすること。
- 依頼者が提示した[redacted]について、[redacted]については[redacted]とすること。
- [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。

2.7.3.1.3 対象

2.7.3.1.3.1 主な選択基準

03 試験、04 試験及び 05 試験の主な選択基準を表 2.7.3.1-2 に示した。

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。

表 2.7.3.1-2 主な選択基準

項目	比較対照試験		非対照試験（長期投与試験）	
	03 試験	04 試験	05 試験	
			新規患者	継続患者
対象疾患	原発性手掌多汗症患者			
年齢	18 歳以上	12 歳以上		
対象疾患に対する治療	治験責任医師又は治験分担医師が手掌部への外用液剤の投与を可能と判断した患者			

2.7.3.1.3.2 主な除外基準

03 試験、04 試験及び 05 試験の二重盲検期又は治療期への登録までの主な除外基準を表 2.7.3.1-3 に示した。

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、HDSS については、日常生活で全く発汗による支障がない患者を除き、治験薬投与後の改善判定が可能な患者を組み入れるため、登録時に Grade 1 の患者は除外した。発汗量については、日常生活で困らない程度の発汗量が 0.500mg/cm^2/min との報告を参考 [1)]に、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。

表 2.7.3.1-3　主な除外基準

<table>
<tr><td rowspan="3">項目</td><td colspan="2">比較対照試験</td><td colspan="2">非対照試験（長期投与試験）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">03 試験</td><td rowspan="2">04 試験</td><td colspan="2">05 試験</td></tr>
<tr><td>新規患者</td><td>継続患者</td></tr>
<tr><td>対象外疾患</td><td colspan="3">続発性多汗症の患者
更年期障害により多汗の症状が発現している患者</td><td>—</td></tr>
<tr><td rowspan="5">外科的治療、薬物療法、医療機器、医薬部外品</td><td colspan="3">多汗症（部位は問わない）に対し外科手術（交感神経遮断術、神経ブロック、レーザー手術等）を実施</td><td>—</td></tr>
<tr><td colspan="3">前観察期への登録前 1 年以内にボツリヌス毒素の局注療法を実施（03 試験及び 05 試験は手掌多汗症に対してのみ規定）</td><td>—</td></tr>
<tr><td colspan="3">前観察期への登録前 8 週以内に精神疾患治療薬を使用</td><td>—</td></tr>
<tr><td colspan="3">前観察期への登録前 4 週以内に以下のいずれかを使用又は実施
・塩化アルミニウム外用剤
・手掌多汗症に対する医療機器（イオントフォレーシス等）
・コリン作動薬、セロトニン拮抗薬又はドパミン作動薬
・クロニジン塩酸塩又は抗てんかん薬（04 試験、05 試験のみ）
・抗コリン薬（手掌多汗症の評価に影響を及ぼさない局所治療目的の抗コリン薬は除く）
・顕著な CYP3A4 阻害及び誘導作用を有する経口剤又は注射剤（03 試験のみ）</td><td>—</td></tr>
<tr><td colspan="3">前観察期への登録前 1 週以内に手掌多汗症に対し一般用医薬品又は医薬部外品（制汗剤等）を使用した患者</td><td colspan="2">—</td></tr>
</table>

表 2.7.3.1-3　主な除外基準（続き）

項目	比較対照試験		非対照試験（長期投与試験）	
	03 試験	04 試験	05 試験	
			新規患者	継続患者
皮膚状態	治験薬投与予定部位（手掌部）に皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）、皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）又は入れ墨を有する			—
HDSS	Grade 1			—
発汗量（片手掌）[a)]	ベースライン値が 0.500mg/cm^2/min 未満 ベースライン測定期間の各発汗量がベースライン値の±0.500mg/cm^2/min を超える			—
体重（前観察期）	—	28.5kg 未満		—
脈拍数（前観察期）	—	—	45beats/min 未満又は 90beats/min を超える	
心電図（前観察期）	—	—	QTcF 450msec 以上 心電図の波形の異常を有する	

—：設定なし

a：　測定期間［8 日間：評価時点を 0 日とし-7 日～0 日］で 3 回測定し、その平均値（小数点第四位を四捨五入）をベースライン値として用いた。

2.7.3.1.4　用法・用量

03 試験、04 試験及び 05 試験で使用した HP-5070 の用法・用量を表 2.7.3.1-4 に示した。

HP-5070 の用法は、塗布中（塗布から手を洗うまで）の行動制限を可能な限り少なくするため、日中の塗布を避け、就寝前（1 日 1 回）の塗布とした。なお、03 試験では、塗布後から就寝まで及び起床後から除去までの活動時間中に塗布中の薬剤が投与部位以外の箇所へ付着するのを防ぐために、就寝「直前」に塗布、起床「直後」に除去する用法としたが、04 試験及び 05 試験では治験相談における機構の助言を踏まえ就寝前の塗布のみ設定した。

HP-5070 の用量は、03 試験では、01 試験及び 02 試験で用いた用量（HP-5070 10%又は HP-5070 20%）のうち、高濃度である HP-5070 20%を高濃度群として設定した。また、より曝露量が低い製剤での有効性も合わせて評価するため、HP-5070 5%を低濃度群として設定した。03 試験の結果、HP-5070 5%はプラセボと比較して発汗量の変化量の改善がみられなかったが、HP-5070 20%は発汗量の変化量が大きく改善したため、HP-5070 20%が至適用量であると考え、04 試験及び 05 試験では HP-5070 20%を投与量として設定した。

また、HP-5070 の投与量は手掌部に 1 回に投与可能な量（容積）と考え、500μL と設定した。

表 2.7.3.1-4　HP-5070 の用法・用量

	比較対照試験		非対照試験（長期投与試験）
	03 試験	04 試験	05 試験
用法・用量	5%、20%又はプラセボ	20%又はプラセボ	20%
	1 日 1 回 500μL（5 プッシュ）		
	就寝直前に手掌部に噴射し、両手掌部全体に塗布する。起床直後に手洗いし治験薬を除去する。 なお、塗布から除去までの時間は 8 時間を目安に行う。	就寝前に手掌部に噴射し、両手掌部全体に塗布する。	

2.7.3.1.5 治験期間及び評価時期

03 試験、04 試験及び 05 試験における治験期間及び評価時点を表 2.7.3.1-5 に示した。

表 2.7.3.1-5 治験期間及び評価時点

		比較対照試験		非対照試験（長期投与試験）
		03 試験	04 試験	05 試験
治験期間				
前観察期		1 週間	1 週間	1 週間 [a)]
二重盲検期又は治療期		8 週間	4 週間	52 週間
評価時点 [b)]				
評価項目	発汗量 [c)]	二重盲検期開始時、4、8 週	二重盲検期開始時 [d)]、4 週	治療期開始時 [a)]、12、24、36、52 週
	HDSS	二重盲検期開始時、2、4、6、8 週	二重盲検期開始時 [d)]、2、4 週	治療期開始時 [a)]、4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週
	DLQI	二重盲検期開始時、4、8 週	二重盲検期開始時 [d)]、4 週	
	患者の印象	－	－	4 週

a： 新規患者のみ

b： 二重盲検期又は治療期を起点とした。

c： 評価時点に対する測定期間［8 日間：評価時点を 0 日とし-7 日～0 日］で 3 回測定し、その平均値（小数点第四位を四捨五入）を用いた。

d： 05 試験の継続患者におけるベースラインを兼ねる。

2.7.3.1.6 有効性の評価項目

03 試験、04 試験及び 05 試験における主要評価項目及び副次評価項目を表 2.7.3.1-6 に示した。また、主な評価項目の調査方法を以下に記載した。

主要評価項目は、03 試験では「発汗量の変化量」、04 試験及び 05 試験では「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」を設定した。

03 試験では、本邦にて唯一、原発性手掌多汗症患者に対するプラセボ対照二重盲検比較試験として報告のある塩化アルミニウム外用剤の臨床研究 [1)]を参考に、「発汗量の変化量」を主要評価項目として設定した。04 試験及び 05 試験では、以下の 03 試験の結果より、「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」を主要評価項目として設定することがより適切であると考え主要評価項目を変更した。

＜03 試験結果から得られた発汗量のレスポンダーに関する考察＞

- FAS について、治験薬投与 4 週の発汗量のレスポンダーにおける発汗量の平均値は 0.245mg/cm^2/min であり、Shimizu らの報告 [2)]にて設定されている発汗量の正常範囲に近い値である。
- 発汗量のレスポンダーにおける発汗量の平均値 + 2SD は 0.470mg/cm^2/min、95%点は 0.454mg/cm^2/min であり、これらの値は、藤本らの報告 [1)]にある日常生活で困らない程度の発汗量（< 0.5mg/cm^2/min）の範囲内である。

表 2.7.3.1-6　主要評価項目及び副次評価項目

評価項目	比較対照試験		非対照試験（長期投与試験）
	03 試験	04 試験	05 試験
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	○[a)]	◎	◎
発汗量の変化率	○	○	○
発汗量の変化量	◎	○	○
HDSS	○	○	○
DLQI 評価スコア	○	○	○
患者の印象	－	－	○

◎：主要評価項目、○：副次評価項目

a：　副次評価項目「発汗量の変化率」の一部として検討した。

(1)　発汗量

治験責任医師、治験分担医師又は治験協力者が、治験依頼者が指定する換気カプセル型発汗計（SKN-2000M）を用いて患者の発汗量を測定した。各評価時点の発汗量は、測定期間［8 日間：評価時点を 0 日とし-7 日～0 日］で 3 回測定し、その平均値（小数点第四位を四捨五入）を当該時点の発汗量として用いた。

発汗量の測定方法は以下のとおりとした。

- 測定前の激しい運動は不可とし、5 分間以上安静にした後に測定する。
- 測定時、患者の姿勢は「安静座位」とする。
- 発汗センサーの装着部位は「拇指基部」とする。
- 測定時間（解析対象時間）は、「3 分間」とし、その平均値を測定値とする。

(2)　HDSS

治験責任医師又は治験分担医師が、来院日から 1 週間を振り返って評価した HDSS（表 2.7.3.1-7 参照）について患者に問診し記録した。

表 2.7.3.1-7　HDSS 基準

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、日常生活には時々支障がある
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

(3)　DLQI

来院日から 1 週間を振り返った DLQI の評価を患者（患者に記入補助が必要な場合は代諾者も含む）が実施し、評価用紙に記録した。なお、本治験で使用した DLQI は、質問の「皮膚の状態」を「手掌多汗症」に改変し、手掌の多汗症が患者の生活にどのくらい影響を与えたかを評価した。

2.7.3.1.7 統計解析方法及び解析上の論点

2.7.3.1.7.1 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。

03 試験は治験薬の投与を中止した患者についても 8 週まで治験を継続しているため、FAS では投与中止までのデータを用いた解析（主要な解析）と投与中止後のデータを含めた解析（補足的解析）を行った。本概要では FAS（主要な解析）の結果を用いた。

各試験の解析対象集団の定義を表 2.7.3.1-8 に示した。

表 2.7.3.1-8　有効性解析対象集団の定義

試験名	解析対象集団	解析対象集団の定義
03 試験 04 試験	FAS[a)]	本登録された症例のうち、治験薬が 1 回でも投与され、ベースライン及びランダム化後の有効性の評価が 1 回でも行われた症例による集団
	PPS	FAS のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、主要評価項目の解析が可能な症例による集団
05 試験	FAS	治療期登録された症例のうち、治験薬が 1 回でも投与され、ベースライン（新規患者については本治験、継続患者については先行試験）及び治療期登録後の有効性の評価が 1 回でも行われた症例による集団
	PPS	FAS のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、主要評価項目の解析が可能な症例による集団

a：　03 試験は、主要な解析（投与中止までのデータを用いた解析）及び補足的解析（投与中止後のデータを含めた解析）を実施

2.7.3.1.7.2 統計解析方法

有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、主な統計解析方法を以下に示した。

各評価項目のベースラインは、03 試験及び 04 試験では二重盲検期開始時、05 試験では新規患者は治療期開始時、継続患者は 04 試験の二重盲検期開始時とした。

なお、各試験の評価項目に対する全ての解析方法は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.7.3.1.7.2.1 主要評価項目

(1)　03 試験：発汗量の変化量

主解析として、8 週における発汗量の変化量の群間比較を行った。投与群、ベースライン、時点及び投与群 × 時点の交互作用を固定効果とする、制限付き最尤法に基づく線形混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）を行った。MMRM により 8 週における発汗量の変化量の最小二乗平均値、標準誤差及び 95%信頼区間を算出した。また、プラセボ群に対する HP-5070 の各群（5%群及び 20%群）の最小二乗平均値の群間差、95%信頼区間及び p 値を算出した。

なお、副次解析として 4 週における発汗量の変化量の群間比較も行った。

(2)　04 試験：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

主解析として、4 週における発汗量のレスポンダーの例数及び割合並びにプラセボ群に対する 20%群の割合の差及び正確な検定に基づく 95%信頼区間を算出した。また、Fisher の直接確率法に

より投与群間の比較を行い、両側 p 値が 0.05 未満となった場合、プラセボ群に対する 20%群の優越性が検証されたと判断した。なお、4 週における発汗量が欠測の患者はノンレスポンダーとして取り扱った。

(3) 05 試験：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
主解析として、各時点における発汗量のレスポンダーの例数及び割合を算出した。

2.7.3.1.7.2.2 副次評価項目

(1) 発汗量の変化率

1) 群間比較（03 試験、04 試験のみ）

03 試験では、4 週及び 8 週における発汗量のベースラインからの変化率について、投与群、ベースライン、時点及び投与群 × 時点の交互作用を固定効果とする MMRM を行った。MMRM により各時点の発汗量の変化率の最小二乗平均値、標準誤差及び 95%信頼区間を算出した。また、プラセボ群に対する HP-5070 の各群（5%群及び 20%群）の最小二乗平均値の群間差、95%信頼区間及び p 値を算出した。

04 試験では、4 週における発汗量のベースラインからの変化率について、発汗量のベースライン値を説明変数とした共分散分析により各投与群の最小二乗平均値、標準誤差及び 95%信頼区間を算出した。また、プラセボ群に対する 20%群の最小二乗平均値の群間差、95%信頼区間及び p 値を算出した。なお、二重盲検期 4 週における発汗量が欠測の場合、ベースライン値にて補完を行った。

2) 記述統計量

各時点における発汗量のベースラインからの変化率の記述統計量を算出した。

3) 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（03 試験のみ）

03 試験では、発汗量がベースラインから 50%以上改善したレスポンダーについて、投与群ごとに各時点の割合及び 95%信頼区間を算出した。また、プラセボ群に対する HP-5070 の各群（5%群及び 20%群）の割合の差及び差の 95%信頼区間、割合の比及び比の 95%信頼区間を算出した。さらに、発汗量のベースラインを層別因子とした CMH 検定により各時点のプラセボ群に対する HP-5070 の各群（5%群及び 20%群）の比較を行った。

なお、04 試験及び 05 試験は、主要評価項目として評価した。

(2) 発汗量の変化量

1) 群間比較（04 試験のみ）

4 週における発汗量のベースラインからの変化量について、発汗量のベースライン値を説明変数とした共分散分析により各投与群の最小二乗平均値、標準誤差及び 95%信頼区間を算出した。また、プラセボ群に対する 20%群の最小二乗平均値の群間差、95%信頼区間及び p 値を算出した。なお、4 週における発汗量が欠測の場合、ベースライン値にて補完を行った。

なお、03 試験は、主要評価項目として評価した。

2) 記述統計量

各時点における発汗量及び発汗量のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(3) HDSS

1) カテゴリ別頻頻度

各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計を行った。

2) HDSS のレスポンダー（HDSS が 1Grade 又は 2Grade 以上改善した患者の割合）

03 試験では、レスポンダーについて、投与群ごとに各時点の割合及び 95%信頼区間を算出した。また、プラセボ群に対する HP-5070 の各群（5%群及び 20%群）の割合の差及び差の 95%信頼区間、割合の比及び比の 95%信頼区間を算出した。発汗量のベースラインを層別因子とした CMH 検定により各時点のプラセボ群に対する HP-5070 の各群（5%群及び 20%群）の比較を行った。

04 試験では、レスポンダーについて、投与群ごとに例数及び割合を算出した。また、プラセボ群に対する 20%群の割合の差及び正確な検定に基づく 95%信頼区間を算出した。加えて、Fisher の直接確率法により投与群間の比較を行った。

05 試験では、各時点におけるレスポンダーについて、例数及び割合を算出した。

(4) DLQI 評価スコア

1) 記述統計量

DLQI 評価スコア及びベースラインからの変化量について、各時点における記述統計量を算出した。

2) DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアが 4 以上改善した患者の割合）（04 試験、05 試験のみ）

04 試験では、レスポンダーについて、投与群ごとに例数及び割合を算出した。また、プラセボ群に対する 20%群の割合の差及び正確な検定に基づく 95%信頼区間を算出した。加えて、Fisher の直接確率法により投与群間の比較を行った。

05 試験では、各時点におけるレスポンダーについて、例数及び割合を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

各試験について、FAS を対象とした主な結果を以下に示した。また、各試験の有効性評価項目の主解析結果の要約を付録　表 2.7.3.6-2 に示した。

2.7.3.2.1 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 であり、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）。

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 であり、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）。

(2) 副次評価項目

4 週における発汗量の変化率の群間差（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-6.96（-17.47, 3.54）%、20%群で-18.43（-28.89, -7.96）%、8 週における変化率の群間差は、5%群で-7.04（-18.07, 3.99）%、20%群で-14.54（-25.53, -3.55）%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%群の発汗量の変化率は大きく、4 週及び 8 週で改善が認められた（20%群：4 週 p = 0.0006、8 週 p = 0.0098）。

4 週及び 8 週における発汗量のレスポンダー（発汗量が 50%以上改善した患者数の割合）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。

4 週及び 8 週における HDSS が Grade 1 の患者は、5%群で 19.0%及び 33.3%、20%群で 35.0%及び 43.1%、プラセボ群で 9.7%及び 16.7%であった。

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）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。

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 であり、20%群では 4 週から 4 以上の改善がみられた。

2.7.3.2.2 04 試験

(1) 主要評価項目

主解析として、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、20%群で 52.8%（76/144 例）、プラセボ群で 24.3%（34/140 例）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) 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）。

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。

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）。

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 週及び 4 週における HDSS が Grade 1 の患者の割合は、20%群で 14.7%及び 38.2%、プラセボ群で 4.3%及び 13.8%であった。

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 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）

2 週及び 4 週において 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）

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 であり、20%群では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。

2.7.3.2.3 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) 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。

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。

HDSS が Grade 1 の患者の割合は、4 週で 37.4%、8 週で 44.8%、12 週で 47.2%、24 週で 43.2%、28 週で 42.2%、32 週で 38.5%、36 週で 44.0%、40 週で 48.3%、44 週で 57.3%、48 週で 63.8%、52 週で 65.0%、最終評価時で 61.6%であった。Grade 1 の患者の割合は 4～52 週まで 37.4～65.0%の範囲で推移した。

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。

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 以上の改善が 4～52 週まで継続した。

DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合は、4 週で 77.4%、8 週で 84.9%、12 週で 83.3%、24 週で 81.5%、28 週で 83.3%、32 週で 82.5%、36 週で 88.6%、40 週で 85.0%、44 週で 90.0%、48 週で 91.3%、52 週で 92.5%、最終評価時で 90.7%であり、4～52 週まで 77.4～92.5%の範囲で推移した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 主な選択基準及び除外基準

有効性を評価するために実施した 3 試験の主な選択基準は表 2.7.3.1-2 に、主な除外基準は表 2.7.3.1-3 に示した。なお、各試験における全ての選択基準及び除外基準は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.7.3.3.1.2 患者の内訳

03 試験、04 試験及び 05 試験の患者の内訳を表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2 に示した。

表 2.7.3.3-1 03 試験及び 04 試験の患者の内訳（同意取得例）

	記述統計量	03 試験				04 試験		
		全体	5%群	20%群	プラセボ群	全体	20%群	プラセボ群
同意取得例	N	250	-	-	-	363	-	-
仮登録未登録例	n	3	-	-	-	21	-	-
仮登録例 a)	n	247	-	-	-	342	-	-
本登録前脱落例	n	65	-	-	-	57	-	-
本登録例 a)	n	182	60	60	62	285	144	141
投与中止例	n	10	4	3	3	-	-	-
治験中止例（中止例）	n	8	4	1	3	3 b)	0	3 b)
完了例	n	174	56	59	59	282	144	138

a： 仮登録は前観察期への登録、本登録は二重盲検期への登録

b： 治験薬未投与例 1 例を含む。

03 試験総括報告書表 10.1-1、04 試験総括報告書表 10.1-1 及び表 14.1.1-3 より作成

表 2.7.3.3-2　05 試験の患者の内訳（同意取得例）

	記述統計量	全体	新規患者	継続患者（20% / 20%）	継続患者（プラセボ / 20%）
同意取得例	N	130	15	54	61
前観察期登録前脱落例	n	1	1	-	-
前観察期登録例	n	129	14	-	-
治療期登録前脱落例	n	3	2	1	0
治療期登録例	n	126	12	53	61
中止例	n	9[a)]	2	5[a)]	2
完了例	n	117	10	48	59

a：　治験薬未投与例 1 例を含む。

05 試験総括報告書表 10 1-1 及び表 14.1.1-3 より作成

また、03 試験、04 試験及び 05 試験の中止例の内訳を表 2.7.3.3-3～表 2.7.3.3-5 に示した。

表 2.7.3.3-3　03 試験の中止の内訳（本登録例）

	記述統計量	全体	5%群	20%群	プラセボ群
二重盲検期完了例	n (%)	174 (95.6)	56 (93.3)	59 (98.3)	59 (95.2)
治験薬による治療を継続	n (%)	172 (94.5)	56 (93.3)	57 (95.0)	59 (95.2)
治験薬の投与中止以降も治験を継続	n (%)	2 (1.1)	0	2 (3.3)	0
二重盲検期投与中止例	n (%)	10 (5.5)	4 (6.7)	3 (5.0)	3 (4.8)
患者又は代諾者より投与中止の申し出があった	n (%)	7 (3.8)	3 (5.0)	1 (1.7)	3 (4.8)
有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	n (%)	2 (1.1)	0	2 (3.3)	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	n (%)	1 (0.5)	1 (1.7)	0	0
二重盲検期治験中止例	n (%)	8 (4.4)	4 (6.7)	1 (1.7)	3 (4.8)
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n (%)	7 (3.8)	3 (5.0)	1 (1.7)	3 (4.8)
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n (%)	1 (0.5)	1 (1.7)	0	0

03 試験総括報告書表 14.1.1-2 を一部改変

表 2.7.3.3-4　04 試験の中止の内訳（本登録例）

	記述統計量	全体	20%群	プラセボ群
完了例	n (%)	282 (98.9)	144 (100.0)	138 (97.9)
中止例	n (%)	3 (1.1)	0	3 (2.1)
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n (%)	2 (0.7)	0	2 (1.4)
対象外疾患であることが判明した	n (%)	0	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続を不適当と判断した	n (%)	0	0	0
有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n (%)	0	0	0
患者の状態（原疾患の経過等）から、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n (%)	0	0	0
患者の妊娠が判明した	n (%)	1 (0.4)	0	1 (0.7)
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n (%)	0	0	0

04 試験総括報告書表 14.1.1-3 を一部改変

表 2.7.3.3-5　05 試験の中止の内訳（治療期登録例）

	記述統計量	全体	新規患者	継続患者（20% / 20%）	継続患者（プラセボ/ 20%）
完了例	n (%)	117 (92.9)	10 (83.3)	48 (90.6)	59 (96.7)
中止例	n (%)	9 (7.1)	2 (16.7)	5 (9.4)	2 (3.3)
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n (%)	4 (3.2)	0	3 (5.7)	1 (1.6)
対象外疾患であることが判明した	n (%)	0	0	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続を不適当と判断した	n (%)	0	0	0	0
有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n (%)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
患者の状態（原疾患の経過等）から、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n (%)	0	0	0	0
患者の妊娠が判明した	n (%)	0	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n (%)	3 (2.4)	1 (8.3)	2 (3.8)	0

05 試験総括報告書表 14.1.1-3 を一部改変

2.7.3.3.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

03 試験、04 試験及び 05 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-7 に示した。

いずれの項目でも試験間における著しい差はみられなかった。

表 2.7.3.3-6　03 試験及び 04 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目 カテゴリ	記述統計量	03 試験			04 試験	
		5%群 (N = 60)	20%群 (N = 60)	プラセボ群 (N = 62)	20%群 (N = 144)	プラセボ群 (N = 140)
性別						
男性	n (%)	28 (46.7)	33 (55.0)	36 (58.1)	81 (56 3)	87 (62.1)
女性	n (%)	32 (53.3)	27 (45.0)	26 (41.9)	63 (43.8)	53 (37.9)
年齢 (歳)	n	60	60	62	144	140
	平均値	33.2	32.4	30.7	34.1	35.7
	標準偏差	11.4	11.0	10.7	13.8	14.2
	中央値	32.5	29.5	26.0	32.0	32.0
	最小値	18	19	18	12	12
	最大値	55	59	59	60	77
— (< 18)[a)]	n (%)	-	-	-	17 (11.8)	6 (4.3)
< 30 (18～< 30)[a)]	n (%)	29 (48.3)	30 (50.0)	34 (54.8)	47 (32.6)	53 (37.9)
30～< 40 (30～< 40)[a)]	n (%)	10 (16.7)	12 (20.0)	15 (24.2)	28 (19.4)	29 (20.7)
40～ (40～)[a)]	n (%)	21 (35.0)	18 (30.0)	13 (21.0)	52 (36 1)	52 (37.1)
体重 (kg)	n	60	60	62	144	140
	平均値	62.41	63.49	64.15	62.79	64.52
	標準偏差	16.03	11.42	13.44	13.61	14.81
	中央値	58.50	61.25	63.00	61.05	65.20
	最小値	41.0	38.6	42.1	36.8	37.9
	最大値	118.0	89.0	112.0	101.8	116.0
< 50	n (%)	12 (20.0)	5 (8.3)	6 (9.7)	24 (16.7)	25 (17.9)
50～< 70	n (%)	31 (51.7)	38 (63.3)	38 (61.3)	80 (55.6)	66 (47.1)
70～	n (%)	17 (28.3)	17 (28.3)	18 (29.0)	40 (27.8)	49 (35.0)

表 2.7.3.3-6　03 試験及び 04 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

項目 カテゴリ	記述統計量	03 試験			04 試験	
		5%群 (N = 60)	20%群 (N = 60)	プラセボ群 (N = 62)	20%群 (N = 144)	プラセボ群 (N = 140)
発汗量 (mg/cm^2/min)[b)]	n	60	60	62	144	140
	平均値	0.8598	0.8388	0.8663	0.8651	0.8803
	標準偏差	0.2998	0.2974	0.3815	0.3719	0.4536
	中央値	0.7603	0.7592	0.7288	0.7527	0.7465
	最小値	0.508	0.504	0.508	0 502	0.501
	最大値	1.666	1.620	2.656	2 277	3.623
0.5～< 1.0	n (%)	42 (70.0)	44 (73.3)	47 (75.8)	109 (75.7)	107 (76.4)
1.0～	n (%)	18 (30.0)	16 (26.7)	15 (24.2)	35 (24 3)	33 (23.6)
HDSS						
Grade 2	n (%)	19 (31.7)	23 (38.3)	20 (32.3)	74 (51.4)	64 (45.7)
Grade 3	n (%)	27 (45.0)	30 (50.0)	33 (53.2)	58 (40 3)	60 (42.9)
Grade 4	n (%)	14 (23.3)	7 (11.7)	9 (14.5)	12 (8.3)	16 (11.4)
DLQI 評価スコア	n	60	60	62	144	140
	平均値	6.1	6.9	6.8	6.1	6.4
	標準偏差	4.8	4.1	5.0	4.4	5.1
	中央値	5.0	6.0	5.0	5.0	5.0
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	19	18	21	23	26
0～1	n (%)	8 (13.3)	3 (5.0)	5 (8.1)	13 (9.0)	23 (16.4)
2～5	n (%)	25 (41.7)	19 (31.7)	28 (45.2)	62 (43 1)	52 (37.1)
6～10	n (%)	17 (28.3)	26 (43.3)	14 (22.6)	44 (30.6)	37 (26.4)
11～20	n (%)	10 (16.7)	12 (20.0)	14 (22.6)	24 (16.7)	25 (17.9)
21～30	n (%)	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)	3 (2.1)

a：　括弧内は 04 試験のカテゴリ

b：　ベースライン値（測定期間に測定された発汗量 3 回分の平均値）

03 試験総括報告書表 11.2-1、04 試験総括報告書表 11.2-1 より作成

表 2.7.3.3-7　05 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目 カテゴリ	記述統計量	全体 (N = 125)	新規患者 (N = 12)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61)
性別					
男性	n (%)	67 (53.6)	4 (33.3)	22 (42.3)	41 (67.2)
女性	n (%)	58 (46.4)	8 (66.7)	30 (57.7)	20 (32.8)
年齢 (歳)	n	125	12	52	61
	平均値	34.2	29.3	33.8	35.4
	標準偏差	14.7	12.8	15.2	14.6
	中央値	31.0	24.5	34.5	32.0
	最小値	12	12	12	12
	最大値	69	53	56	69
< 18	n (%)	17 (13.6)	2 (16.7)	10 (19.2)	5 (8.2)
18～< 30	n (%)	43 (34.4)	6 (50.0)	14 (26.9)	23 (37.7)
30～< 40	n (%)	15 (12.0)	0	7 (13.5)	8 (13 1)
40～	n (%)	50 (40.0)	4 (33.3)	21 (40.4)	25 (41.0)
体重 (kg)	n	125	12	52	61
	平均値	61.85	57.43	60.40	63.97
	標準偏差	13.24	16.16	13.00	12.67
	中央値	60.40	53.25	57.45	65.40
	最小値	29.7	29.7	39.2	41.4
	最大値	101.8	95.3	101.8	92.8
< 50	n (%)	20 (16.0)	2 (16.7)	7 (13.5)	11 (18.0)
50～< 70	n (%)	75 (60.0)	8 (66.7)	35 (67.3)	32 (52.5)
70～	n (%)	30 (24.0)	2 (16.7)	10 (19.2)	18 (29.5)

表 2.7.3.3-7　05 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

項目 カテゴリ	記述統計量	全体 (N = 125)	新規患者 (N = 12)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61)
発汗量 (mg/cm^2/min)[a)]	n	125	12	52	61
	平均値	0.9175	1.0130	0.8854	0 9261
	標準偏差	0.4003	0.4452	0.3597	0.4266
	中央値	0.8157	0.9597	0.8115	0.8133
	最小値	0 503	0.503	0.503	0 513
	最大値	2.744	1.793	2.036	2.744
0.500～< 1.000	n (%)	86 (68.8)	6 (50.0)	37 (71.2)	43 (70.5)
1.000～	n (%)	39 (31 2)	6 (50.0)	15 (28.8)	18 (29.5)
HDSS					
Grade 1	n (%)	-	-	-	-
Grade 2	n (%)	58 (46.4)	5 (41.7)	25 (48.1)	28 (45.9)
Grade 3	n (%)	55 (44.0)	6 (50.0)	21 (40.4)	28 (45.9)
Grade 4	n (%)	12 (9.6)	1 (8.3)	6 (11.5)	5 (8.2)
DLQI 評価スコア	n	125	12	52	61
	平均値	6.6	6.0	6.6	6.7
	標準偏差	4.8	5.6	4.5	4 9
	中央値	6.0	5.5	6.0	5.0
	最小値	0	0	1	0
	最大値	26	22	23	26
0～1	n (%)	9 (7.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	6 (9.8)
2～5	n (%)	52 (41.6)	5 (41.7)	22 (42.3)	25 (41.0)
6～10	n (%)	44 (35 2)	5 (41.7)	20 (38.5)	19 (31.1)
11～20	n (%)	17 (13.6)	0	7 (13.5)	10 (16.4)
21～30	n (%)	3 (2.4)	1 (8.3)	1 (1.9)	1 (1.6)

a：　ベースライン（測定期間に測定された発汗量 3 回分の平均値）

05 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

03 試験、04 試験及び 05 試験について、FAS（03 試験は FAS の主要な解析）を対象とした主な結果を以下に記載した。

03 試験の主要評価項目は「発汗量の変化量」としたが、04 試験及び 05 試験ではより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」を主要評価項目とした。

本項では各試験で共通の評価項目について、それぞれまとめて記載した。

2.7.3.3.2.1　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

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、03 試験では副次評価項目（発汗量の変化率）の一項目として、04 試験及び 05 試験では主要評価項目として設定した。

(1)　03 試験

各時点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）を表 2.7.3.3-8 に示した。

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）は、5%群で 32.2%（19/59 例）及び 37.9%（22/58 例）、20%群で 46.7%（28/60 例）及び 52.5%（31/59 例）、プラセボ群で 22.6%（14/62 例）及び 32.8%（20/61 例）であった。

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）の割合について、発汗量のベースライン値で層別した CMH 検定の共通オッズ比とその 95%信頼区間は、5%群で 1.62（0.73, 3.63）及び 1.25（0.59, 2.63）、20%群で 3.03（1.38, 6.62）及び 2.24（1.08, 4.64）であった。

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、5%群では改善が認められなかったが、20%群において 4 週及び 8 週で改善が認められた。

表 2.7.3.3-8　03 試験の各時点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（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	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)		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
5%群	4 週	59	19 (32.2)	20.6	45.6
	8 週	58	22 (37.9)	25.5	51.6
20%群	4 週	60	28 (46.7)	33.7	60.0
	8 週	59	31 (52.5)	39.1	65.7
プラセボ群	4 週	62	14 (22.6)	12.9	35.0
	8 週	61	20 (32.8)	21.3	46.0

時点	投与群	割合の群間差 (HP-5070 群 - プラセボ群)			割合の群間比 (HP-5070 群 / プラセボ群)			CMH 検定 層別因子：発汗量のベースライン値		
		割合、%	95%信頼区間		比	95%信頼区間		共通オッズ比	95%信頼区間	
			下限値	上限値		下限値	上限値		下限値	上限値
4 週	5%群	9.6	-8.0	27.3	1.43	0.79	2.58	1.62	0.73	3.63
	20%群	24.1	6.1	40.4	2.07	1.21	3.53	3.03	1.38	6.62
8 週	5%群	5.1	-13.0	22.9	1.16	0.71	1.88	1.25	0.59	2.63
	20%群	19.8	1.4	36.8	1.60	1.04	2.47	2.24	1.08	4.64

発汗量のベースラインの層別カテゴリは、「< 0.8mg/cm^2/min」、「0.8～< 1.1mg/cm^2/min」、「1.1～< 1.4mg/cm^2/min」、「1.4mg/cm^2/min～」とした。

03 試験総括報告書表 11.4-8 から引用

(2) 04 試験：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（主要評価項目、主解析）

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）の割合の群間比較を表 2.7.3.3-9 に示した。

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、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（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%群で有意に高かった（$p < 0.001$）。

Fisher の直接確率法により算出したプラセボ群に対する 20%群の両側 p 値が 0.05 未満となったことから、プラセボ群に対する 20%群の優越性が検証された。

表 2.7.3.3-9　04 試験の 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（FAS）

投与群	n	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）			割合の群間差 (20%群 - プラセボ群)			
		n (%)	95%信頼区間		割合、%	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
20%群	144	76 (52.8)	44.3	61.1	28.5	17.0	39.4	< 0.001
プラセボ群	140	34 (24.3)	17.4	32.2				

Fisher の直接確率法により解析

04 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

(3)　05 試験：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（主要評価項目）

各時点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）の割合を表 2.7.3.3-10 に示した。

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）であった。

表 2.7.3.3-10　05 試験の各時点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（FAS）

コホート	時点	n	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）
			n (%)
全体 (N = 125)	12 週	122	74 (60.7)
	24 週	118	85 (72.0)
	36 週	117	78 (66.7)
	52 週	117	85 (72.6)
	最終評価時	122	87 (71.3)
新規患者 (N = 12)	12 週	11	6 (54.5)
	24 週	11	6 (54.5)
	36 週	10	5 (50.0)
	52 週	10	5 (50.0)
	最終評価時	11	5 (45.5)
継続患者（20% / 20%） (N = 52)	12 週	50	31 (62.0)
	24 週	48	31 (64.6)
	36 週	48	33 (68.8)
	52 週	48	33 (68.8)
	最終評価時	50	34 (68.0)
継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61)	12 週	61	37 (60.7)
	24 週	59	48 (81.4)
	36 週	59	40 (67.8)
	52 週	59	47 (79.7)
	最終評価時	61	48 (78.7)

05 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

2.7.3.3.2.2 発汗量の変化率

発汗量の変化率は、いずれの試験においても副次評価項目として設定した。

2.7.3.3.2.2.1 発汗量の変化率の群間比較（03 試験、04 試験のみ）

(1) 03 試験

各時点における発汗量の変化率の群間比較を表 2.7.3.3-11 に示した。

4 週における発汗量の変化率（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、5%群で-35.85±3.81%、20%群で-47.31 ± 3.78%、プラセボ群で-28.89 ± 3.72%であり、変化率の群間差（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-6.96（-17.47, 3.54）%、20%群で-18.43（-28.89, -7.96）%であった。

8 週における発汗量の変化率（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、5%群で-40.05±4.00%、20%群で-47.55 ± 3.97%、プラセボ群で-33.01 ± 3.90%であり、変化率の群間差（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-7.04（-18.07, 3.99）%、20%群で-14.54（-25.53, -3.55）%であった。

発汗量の変化率は、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%群の発汗量の変化率は大きく、4 週及び 8 週で改善が認められた（20%群：4 週 p＝0.0006、8 週 p＝0.0098）。

表 2.7.3.3-11　03 試験の各時点における発汗量の変化率の群間比較（FAS、主要な解析）

時点	投与群	発汗量の変化率、%				変化率の群間差 (HP-5070 群 - プラセボ群)			
		最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
				下限値	上限値		下限値	上限値	
4 週	5%群	-35.85	3.81	-43.37	-28.33	-6.96	-17.47	3.54	0.1925
	20%群	-47.31	3.78	-54.77	-39.85	-18.43	-28.89	-7.96	0.0006
	プラセボ群	-28.89	3.72	-36.22	-21.55	-	-	-	-
8 週	5%群	-40.05	4.00	-47.95	-32.16	-7.04	-18.07	3.99	0.2093
	20%群	-47.55	3 97	-55.38	-39.72	-14.54	-25.53	-3.55	0.0098
	プラセボ群	-33.01	3 90	-40.71	-25.31	-	-	-	-

ベースラインから各時点における発汗量の変化率を従属変数、投与群、ベースライン値、時点、投与群 × 時点の交互作用を固定効果、患者及び誤差を変量効果とする、制限付き最尤法に基づく線形混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）により解析

03 試験総括報告書表 11.4-6 から引用

(2) 04 試験

4 週における発汗量の変化率の群間比較を表 2.7.3.3-12 に示した。

4 週における発汗量の変化率（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、20%群で-48.57±2.54%、プラセボ群で-26.60±2.58%であり、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）。

表 2.7.3.3-12　04 試験の 4 週における発汗量の変化率の群間比較（FAS）

投与群	n	発汗量の変化率、%				変化率の群間差 (20%群 - プラセボ群)			
		最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
				下限値	上限値		下限値	上限値	
20%群	144	-48.57	2 54	-53.57	-43.57	-21.97	-29.09	-14.85	< 0.001
プラセボ群	140	-26.60	2 58	-31.67	-21.53				

投与群、発汗量のベースライン値を説明変数とする、共分散分析により解析

04 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

2.7.3.3.2.2.2 発汗量の変化率の記述統計量

(1)　03 試験

各時点における発汗量の変化率の記述統計量を表 2.7.3.3-13 に示した。

4 週及び 8 週における発汗量の変化率（平均値 ± 標準偏差）は、5%群で-35.90 ± 26.51%及び-40.35 ± 27.66%、20%群で-47.22 ± 29.03%及び-47.40 ± 31.39%、プラセボ群で-28.95 ± 31.80%及び-33.23 ± 32.64%であった。

表 2.7.3.3-13　03 試験の各時点における発汗量の変化率の記述統計量（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	発汗量の変化率、%				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
5%群	4 週	59	-35.90	26.51	-37.91	-95.4	52.1
	8 週	58	-40.35	27.66	-44.31	-92.6	64.3
20%群	4 週	60	-47.22	29.03	-48.43	-94.2	31.1
	8 週	59	-47.40	31.39	-52.34	-95.8	64.0
プラセボ群	4 週	62	-28.95	31.80	-33.12	-84.1	60.0
	8 週	61	-33.23	32.64	-41.17	-86.8	58.2

03 試験総括報告書表 11.4-7 を一部改変

(2)　04 試験

4 週における発汗量の変化率の記述統計量を表 2.7.3.3-14 に示した。

4 週における発汗量の変化率（平均値 ± 標準偏差）は、20%群で-48.52 ± 31.12%、プラセボ群で-26.65 ± 29.92%であった。

表 2.7.3.3-14　04 試験の 4 週における発汗量の変化率の記述統計量（FAS）

投与群	時点	n	発汗量の変化率、%				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
20%群 (N = 144)	4 週	144	-48.52	31.12	-52.00	-93.0	83.9
プラセボ群 (N = 140)	4 週	140	-26.65	29.92	-29.26	-94.2	72.7

04 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

(3)　05 試験

各時点における発汗量の変化率を表 2.7.3.3-15 に示した。

発汗量の変化率（平均値 ± 標準偏差）は、12 週で-54.05 ± 30.29%、24 週で-60.47 ± 23.65%、36 週で-57.84 ± 24.91%、52 週で-58.22 ± 33.45%、最終評価時で-56.83 ± 34.38%であった。

表 2.7.3.3-15　05 試験の各時点における発汗量の変化率の記述統計量（FAS）

コホート	時点	n	発汗量の変化率 、%				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全体 (N = 125)	12 週	122	-54.05	30.29	-59.42	-95.2	69.2
	24 週	118	-60.47	23.65	-66.19	-93.6	18.3
	36 週	117	-57.84	24.91	-63.20	-95.4	12.9
	52 週	117	-58.22	33.45	-67.15	-96.3	97.8
	最終評価時	122	-56.83	34.38	-66.58	-96.3	97.8
新規患者 (N = 12)	12 週	11	-52.63	32.29	-51.25	-92.2	-9.7
	24 週	11	-49.54	33.59	-58.63	-93.5	-8.3
	36 週	10	-41.54	35.16	-44.49	-90.9	12.9
	52 週	10	-48.58	35.84	-44.25	-93.1	-4.7
	最終評価時	11	-46.01	35.05	-30.48	-93.1	-4.7
継続患者 (20% / 20%) (N = 52)	12 週	50	-56.76	27.57	-62.49	-91.3	11.5
	24 週	48	-57.78	24.26	-58.06	-91.7	18.3
	36 週	48	-56.98	24.42	-62.97	-90.3	2.4
	52 週	48	-54.62	41.20	-69.29	-96.3	97.8
	最終評価時	50	-54.06	41.32	-69.29	-96.3	97.8
継続患者 (プラセボ / 20%) (N = 61)	12 週	61	-52.09	32.34	-57.97	-95.2	69.2
	24 週	59	-64.70	20.24	-67.66	-93.6	0.4
	36 週	59	-61.31	22.52	-64.99	-95.4	-0.1
	52 週	59	-62.78	24.80	-66.32	-94.5	54.5
	最終評価時	61	-61.06	27.18	-64.04	-94.5	54.5

05 試験総括報告書表 11.4-2 から引用

2.7.3.3.2.3　発汗量の変化量

発汗量の変化量は、03 試験では主要評価項目、04 試験及び 05 試験では副次評価項目として設定した。

2.7.3.3.2.3.1　発汗量の変化量の群間比較（03 試験、04 試験のみ）

(1)　03 試験（主要評価項目）

1)　主解析：8 週における発汗量の変化量

8 週における発汗量の変化量の群間比較を表 2.7.3.3-16 に示した。

8 週における発汗量の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、5%群で-0.3397 ± 0.0353mg/cm^2/min、20%群で-0.4260 ± 0.0350mg/cm^2/min、プラセボ群で-0.2853 ± 0.0344mg/cm^2/min であり、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。

8 週における発汗量の変化量は、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）。

表 2.7.3.3-16　03 試験の 8 週における発汗量の変化量の群間比較（FAS、主要な解析）

投与群	発汗量の変化量、mg/cm²/min				変化量の群間差 (HP-5070 群 - プラセボ群)			
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
5%群	-0.3397	0.0353	-0.4093	-0.2701	-0.0544	-0.1516	0.0427	0.2704
20%群	-0.4260	0.0350	-0.4950	-0.3570	-0.1408	-0.2376	-0.0440	0.0046
プラセボ群	-0.2853	0.0344	-0.3531	-0.2174	-	-	-	-

ベースラインから各時点における発汗量の変化量を従属変数、投与群、ベースライン値、時点、投与群 × 時点の交互作用を固定効果、患者及び誤差を変量効果とする、制限付き最尤法に基づく線形混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）により解析

03 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

2)　副次解析：4 週における発汗量の変化量

4 週における発汗量の変化量の群間比較を表 2.7.3.3-17 に示した。

4 週における発汗量の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、5%群で-0.3003 ± 0.0362mg/cm²/min、20%群で-0.4174 ± 0.0359mg/cm²/min、プラセボ群で-0.2546 ± 0.0353mg/cm²/min であり、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/cm²/min、20%群で-0.1628（-0.2622, -0.0634）mg/cm²/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、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 = 0.0015）。

表 2.7.3.3-17　03 試験の 4 週における発汗量の変化量の群間比較（FAS、主要な解析）

投与群	発汗量の変化量、mg/cm²/min				変化量の群間差 (HP-5070 群 - プラセボ群)			
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
5%群	-0.3003	0.0362	-0.3717	-0.2288	-0.0456	-0.1454	0.0541	0.3678
20%群	-0.4174	0.0359	-0.4882	-0.3466	-0.1628	-0.2622	-0.0634	0.0015
プラセボ群	-0.2546	0.0353	-0.3243	-0.1849	-	-	-	-

ベースラインから各時点における発汗量の変化量を従属変数、投与群、ベースライン値、時点、投与群 × 時点の交互作用を固定効果、患者及び誤差を変量効果とする、制限付き最尤法に基づく線形混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）により解析

03 試験総括報告書表 11.4-2 から引用

(2)　04 試験

4 週における発汗量の変化量の群間比較を表 2.7.3.3-18 に示した。

4 週における発汗量の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、20%群で-0.4457 ± 0.0235mg/cm²/min、プラセボ群で-0.2306 ± 0.0238mg/cm²/min であり、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/cm²/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）。

表 2.7.3.3-18　04 試験の 4 週における発汗量の変化量の群間比較（FAS）

投与群	n	発汗量の変化量、mg/cm²/min				変化量の群間差 (20%群 - プラセボ群)			
		最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
				下限値	上限値		下限値	上限値	
20%群	144	-0.4457	0.0235	-0.4920	-0.3995	-0.2152	-0.2811	-0.1493	< 0.001
プラセボ群	140	-0.2306	0.0238	-0.2775	-0.1836				

投与群、発汗量のベースライン値を説明変数とする、共分散分析により解析

04 試験総括報告書表 11.4-5 から引用

2.7.3.3.2.3.2 発汗量の変化量の記述統計量

(1)　03 試験（主要評価項目）

各時点における発汗量の変化量の記述統計量を表 2.7.3.3-19 に示した。

4 週及び 8 週における発汗量の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、-0.3037 ± 0.2830mg/cm²/min 及び-0.3429 ± 0.2747mg/cm²/min、20%群で-0.4098 ± 0.3284mg/cm²/min 及び-0.4197 ± 0.3547mg/cm²/min、プラセボ群で-0.2591 ± 0.3139mg/cm²/min 及び-0.2924 ± 0.2954mg/cm²/min であった。

表 2.7.3.3-19　03 試験の各時点における発汗量の変化量の記述統計量（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	発汗量の変化量、mg/cm²/min				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
5%群	ベースライン [a)]	60	0.8598	0.2998	0.7603	0.508	1.666
	4 週	59	-0.3037	0.2830	-0.2763	-1.503	0.376
	8 週	58	-0.3429	0.2747	-0.3220	-1.232	0.387
20%群	ベースライン [a)]	60	0.8388	0.2974	0.7592	0.504	1.620
	4 週	60	-0.4098	0.3284	-0.3430	-1.463	0.196
	8 週	59	-0.4197	0.3547	-0.3507	-1.453	0.413
プラセボ群	ベースライン [a)]	62	0.8663	0.3815	0.7288	0.508	2.656
	4 週	62	-0.2591	0.3139	-0.2140	-1.309	0.504
	8 週	61	-0.2924	0.2954	-0.2997	-1.084	0.391

a：　測定値

03 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

(2)　04 試験

4 週における発汗量の変化量の記述統計量を表 2.7.3.3-20 に示した。

4 週における発汗量の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、20%群で-0.4429 ± 0.3642mg/cm²/min、プラセボ群で-0.2335 ± 0.2757mg/cm²/min であった。

表 2.7.3.3-20　04 試験の 4 週における発汗量の変化量の記述統計量（FAS）

投与群	時点	n	発汗量、mg/cm²/min				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
20%群 (N = 144)	ベースライン [a)]	144	0.8651	0.3719	0.7527	0.502	2.277
	4 週	144	-0.4429	0.3642	-0.3877	-1.822	0.451
プラセボ群 (N = 140)	ベースライン [a)]	140	0.8803	0.4536	0.7465	0.501	3.623
	4 週	140	-0.2335	0.2757	-0.2250	-1.394	0.483

a：　測定値

04 試験総括報告書表 11.4-6 から引用

(3) 05 試験

各時点における発汗量の変化量の記述統計量を表 2.7.3.3-21 に示した。

各時点における発汗量の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、12 週で-0.5183 ± 0.4070mg/cm^2/min、24 週で-0.5715 ± 0.3926mg/cm^2/min、36 週で-0.5378 ± 0.3584mg/cm^2/min、52 週で-0.5474 ± 0.3964mg/cm^2/min、最終評価時で-0.5404 ± 0.4006mg/cm^2/min であった。

表 2.7.3.3-21 05 試験の各時点における発汗量の変化量の記述統計量（FAS）

コホート	時点	n	発汗量の変化量、mg/cm^2/min				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全体 (N = 125)	ベースライン [a)]	125	0.9175	0.4003	0.8157	0.503	2.744
	12 週	122	-0.5183	0.4070	-0.4555	-2.611	0.364
	24 週	118	-0.5715	0.3926	-0.5095	-2.476	0.150
	36 週	117	-0.5378	0.3584	-0.4533	-1.823	0.066
	52 週	117	-0.5474	0.3964	-0.5163	-1.960	0.662
	最終評価時	122	-0.5404	0.4006	-0.5147	-1.960	0.662
新規患者 (N = 12)	ベースライン [a)]	12	1.0130	0.4452	0.9597	0.503	1.793
	12 週	11	-0.6066	0.5659	-0.3360	-1.654	-0.105
	24 週	11	-0.5748	0.5623	-0.3193	-1.677	-0.042
	36 週	10	-0.4722	0.4636	-0.4312	-1.457	0.066
	52 週	10	-0.5167	0.4871	-0.4113	-1.492	-0.024
	最終評価時	11	-0.4968	0.4668	-0.3160	-1.492	-0.024
継続患者 (20% / 20%) (N = 52)	ベースライン [a)]	52	0.8854	0.3597	0.8115	0.503	2.036
	12 週	50	-0.5218	0.3546	-0.4708	-1.859	0.097
	24 週	48	-0.5180	0.3344	-0.4445	-1.504	0.150
	36 週	48	-0.5148	0.3098	-0.4732	-1.472	0.019
	52 週	48	-0.5069	0.4341	-0.5035	-1.960	0.662
	最終評価時	50	-0.5085	0.4397	-0.5035	-1.960	0.662
継続患者 (プラセボ / 20%) (N = 61)	ベースライン [a)]	61	0.9261	0.4266	0.8133	0.513	2.744
	12 週	61	-0.4995	0.4199	-0.4293	-2.611	0.364
	24 週	59	-0.6145	0.4019	-0.5417	-2.476	0.003
	36 週	59	-0.5676	0.3790	-0.4533	-1.823	-0.002
	52 週	59	-0.5855	0.3489	-0.5237	-1.737	0.294
	最終評価時	61	-0.5745	0.3565	-0.5237	-1.737	0.294

a： 測定値

05 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

2.7.3.3.2.4 HDSS

HDSS は、いずれの試験においても副次評価項目として設定した。

2.7.3.3.2.4.1 HDSS のカテゴリ別頻度集計

(1) 03 試験

各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-22 に示した。

4 週及び 8 週における HDSS が Grade 1 の患者は、5%群で 19.0%（11/58 例）及び 33.3%（19/57 例）、20%群で 35.0%（21/60 例）及び 43.1%（25/58 例）、プラセボ群で 9.7%（6/62 例）及び 16.7%（10/60 例）であった。

表 2.7.3.3-22　03 試験の各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	HDSS、n (%)			
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
5%群	ベースライン	60	-	19 (31.7)	27 (45.0)	14 (23.3)
	2 週	60	2 (3.3)	34 (56.7)	20 (33.3)	4 (6.7)
	4 週	58	11 (19.0)	35 (60.3)	8 (13.8)	4 (6.9)
	6 週	58	13 (22.4)	33 (56.9)	9 (15.5)	3 (5.2)
	8 週	57	19 (33.3)	27 (47.4)	10 (17.5)	1 (1.8)
20%群	ベースライン	60	-	23 (38.3)	30 (50.0)	7 (11.7)
	2 週	60	12 (20.0)	30 (50.0)	15 (25.0)	3 (5.0)
	4 週	60	21 (35.0)	33 (55.0)	5 (8.3)	1 (1.7)
	6 週	60	26 (43.3)	27 (45.0)	6 (10.0)	1 (1.7)
	8 週	58	25 (43.1)	30 (51.7)	2 (3.4)	1 (1.7)
プラセボ群	ベースライン	62	-	20 (32.3)	33 (53.2)	9 (14.5)
	2 週	62	1 (1.6)	34 (54.8)	24 (38.7)	3 (4.8)
	4 週	62	6 (9.7)	35 (56.5)	19 (30.6)	2 (3.2)
	6 週	61	6 (9.8)	39 (63.9)	14 (23.0)	2 (3.3)
	8 週	60	10 (16.7)	38 (63.3)	8 (13.3)	4 (6.7)

03 試験総括報告書表 11.4-9 から引用

(2)　04 試験

各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-23 に示した。

2 週及び 4 週における HDSS が Grade 1 の患者の割合は、20%群で 14.7%（21/143 例）及び 38.2%（55/144 例）、プラセボ群で 4.3%（6/139 例）及び 13.8%（19/138 例）であった。

表 2.7.3.3-23　04 試験の各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	時点	n	HDSS、n (%)			
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
20%群 (N = 144)	ベースライン	144	-	74 (51.4)	58 (40.3)	12 (8.3)
	2 週	143	21 (14.7)	97 (67.8)	22 (15.4)	3 (2.1)
	4 週	144	55 (38.2)	76 (52.8)	12 (8.3)	1 (0.7)
プラセボ群 (N = 140)	ベースライン	140	-	64 (45.7)	60 (42.9)	16 (11.4)
	2 週	139	6 (4.3)	84 (60.4)	39 (28.1)	10 (7.2)
	4 週	138	19 (13.8)	86 (62.3)	26 (18.8)	7 (5.1)

04 試験総括報告書表 11.4-7 から引用

(3)　05 試験

各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-24 に示した。

各時点における HDSS が Grade 1 の患者の割合は、4 週で 37.4%（46/123 例）、8 週で 44.8%（56/125 例）、12 週で 47.2%（58/123 例）、16 週で 41.2%（49/119 例）、20 週で 41.0%（48/117 例）、24 週で 43.2%（51/118 例）、28 週で 42.2%（49/116 例）、32 週で 38.5%（45/117 例）、36 週で 44.0%（51/116 例）、40 週で 48.3%（56/116 例）、44 週で 57.3%（67/117 例）、48 週で 63.8%（74/116 例）、52 週で 65.0%（76/117 例）、最終評価時で 61.6%（77/125 例）であった。

表 2.7.3.3-24　05 試験の各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計（FAS）

コホート	時点	n	HDSS、n (%)			
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全体	ベースライン	125	-	58 (46.4)	55 (44.0)	12 (9.6)
(N = 125)	4 週	123	46 (37.4)	70 (56.9)	7 (5.7)	0
	8 週	125	56 (44.8)	64 (51.2)	5 (4.0)	0
	12 週	123	58 (47.2)	62 (50.4)	2 (1.6)	1 (0.8)
	16 週	119	49 (41.2)	66 (55.5)	4 (3.4)	0
	20 週	117	48 (41.0)	64 (54.7)	5 (4.3)	0
	24 週	118	51 (43.2)	62 (52.5)	4 (3.4)	1 (0.8)
	28 週	116	49 (42.2)	64 (55.2)	2 (1.7)	1 (0.9)
	32 週	117	45 (38.5)	66 (56.4)	5 (4.3)	1 (0.9)
	36 週	116	51 (44.0)	63 (54.3)	1 (0.9)	1 (0.9)
	40 週	116	56 (48.3)	58 (50.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
	44 週	117	67 (57.3)	48 (41.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
	48 週	116	74 (63.8)	40 (34.5)	1 (0.9)	1 (0.9)
	52 週	117	76 (65.0)	39 (33.3)	1 (0.9)	1 (0.9)
	最終評価時	125	77 (61.6)	44 (35.2)	2 (1.6)	2 (1.6)
新規患者	ベースライン	12	-	5 (41.7)	6 (50.0)	1 (8.3)
(N = 12)	4 週	12	1 (8.3)	10 (83.3)	1 (8.3)	0
	8 週	12	3 (25.0)	8 (66.7)	1 (8.3)	0
	12 週	12	2 (16.7)	9 (75.0)	0	1 (8.3)
	16 週	11	3 (27.3)	8 (72.7)	0	0
	20 週	10	2 (20.0)	8 (80.0)	0	0
	24 週	11	3 (27.3)	7 (63.6)	1 (9.1)	0
	28 週	11	3 (27.3)	7 (63.6)	1 (9.1)	0
	32 週	10	2 (20.0)	8 (80.0)	0	0
	36 週	10	2 (20.0)	8 (80.0)	0	0
	40 週	9	3 (33.3)	6 (66.7)	0	0
	44 週	10	5 (50.0)	5 (50.0)	0	0
	48 週	10	7 (70.0)	3 (30.0)	0	0
	52 週	10	5 (50.0)	5 (50.0)	0	0
	最終評価時	12	5 (41.7)	5 (41.7)	1 (8.3)	1 (8.3)
継続患者	ベースライン	52	-	25 (48.1)	21 (40.4)	6 (11 5)
(20% / 20%)	4 週	52	21 (40.4)	28 (53.8)	3 (5.8)	0
(N = 52)	8 週	52	24 (46.2)	26 (50.0)	2 (3.8)	0
	12 週	50	24 (48.0)	25 (50.0)	1 (2.0)	0
	16 週	49	22 (44.9)	26 (53.1)	1 (2.0)	0
	20 週	47	23 (48.9)	19 (40.4)	5 (10.6)	0
	24 週	48	22 (45.8)	23 (47.9)	2 (4.2)	1 (2.1)
	28 週	47	23 (48.9)	23 (48.9)	0	1 (2.1)
	32 週	48	21 (43.8)	23 (47.9)	3 (6.3)	1 (2.1)
	36 週	47	23 (48.9)	23 (48.9)	0	1 (2.1)
	40 週	48	22 (45.8)	25 (52.1)	0	1 (2.1)
	44 週	48	27 (56.3)	20 (41.7)	0	1 (2.1)
	48 週	48	32 (66.7)	15 (31.3)	0	1 (2.1)
	52 週	48	33 (68.8)	14 (29.2)	0	1 (2.1)
	最終評価時	52	33 (63.5)	18 (34.6)	0	1 (1.9)

表 2.7.3.3-24　05 試験の各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計（FAS）（続き）

コホート	時点	n	HDSS、n (%)			
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61)	ベースライン	61	-	28 (45.9)	28 (45.9)	5 (8.2)
	4 週	59	24 (40.7)	32 (54.2)	3 (5.1)	0
	8 週	61	29 (47.5)	30 (49.2)	2 (3.3)	0
	12 週	61	32 (52.5)	28 (45.9)	1 (1.6)	0
	16 週	59	24 (40.7)	32 (54.2)	3 (5.1)	0
	20 週	60	23 (38.3)	37 (61.7)	0	0
	24 週	59	26 (44.1)	32 (54.2)	1 (1.7)	0
	28 週	58	23 (39.7)	34 (58.6)	1 (1.7)	0
	32 週	59	22 (37.3)	35 (59.3)	2 (3.4)	0
	36 週	59	26 (44.1)	32 (54.2)	1 (1.7)	0
	40 週	59	31 (52.5)	27 (45.8)	1 (1.7)	0
	44 週	59	35 (59.3)	23 (39.0)	1 (1.7)	0
	48 週	58	35 (60.3)	22 (37.9)	1 (1.7)	0
	52 週	59	38 (64.4)	20 (33.9)	1 (1.7)	0
	最終評価時	61	39 (63.9)	21 (34.4)	1 (1.6)	0

05 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

2.7.3.3.2.4.2 HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 又は 2Grade 以上改善）の割合

(1)　03 試験

各時点における HDSS のレスポンダー(ベースラインから 1Grade 以上改善)を表 2.7.3.3-25 に、HDSS のレスポンダー（ベースラインから 2Grade 以上改善）を表 2.7.3.3-26 に示した。

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）は、5%群で 60.3%（35/58 例）及び 68.4%（39/57 例）、20%群で 63.3%（38/60 例）及び 75.9%（44/58 例）、プラセボ群で 41.9%（26/62 例）及び 55.0%（33/60 例）であった。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）の割合について、発汗量のベースライン値で層別した CMH 検定の共通オッズ比と 95%信頼区間は、5%群で 2.09（1.01, 4.33）及び 1.76（0.83, 3.71）、20%群で 2.52（1.19, 5.35）及び 2.60（1.17, 5.78）であった。

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 2Grade 以上改善）は、5%群で 33.3%（13/39 例）及び 39.5%（15/38 例）、20%群で 43.2%（16/37 例）及び 42.9%（15/35 例）、プラセボ群で 19.0%（8/42 例）及び 26.8%（11/41 例）であった。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 2Grade 以上改善）の割合について、発汗量のベースライン値で層別した CMH 検定の共通オッズ比と 95%信頼区間は、5%群で 2.25（0.80, 6.33）及び 1.83（0.70, 4.80）、20%群で 3.10（1.14, 8.40）及び 2.02（0.77, 5.28）であった。

表 2.7.3.3-25　03 試験の各時点における HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善）（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	HDSS のレスポンダー (ベースラインから 1Grade 以上改善)		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
5%群	2 週	60	25 (41.7)	29.1	55.1
	4 週	58	35 (60.3)	46.6	73.0
	6 週	58	36 (62.1)	48.4	74.5
	8 週	57	39 (68.4)	54.8	80.1
20%群	2 週	60	25 (41.7)	29.1	55.1
	4 週	60	38 (63.3)	49.9	75.4
	6 週	60	41 (68.3)	55.0	79.7
	8 週	58	44 (75.9)	62.8	86.1
プラセボ群	2 週	62	21 (33.9)	22.3	47.0
	4 週	62	26 (41.9)	29.5	55.2
	6 週	61	29 (47.5)	34.6	60.7
	8 週	60	33 (55.0)	41.6	67.9

時点	投与群	割合の群間差 （HP-5070 群 - プラセボ群）			割合の群間比 （HP-5070 群 / プラセボ群）			CMH 検定 層別因子：発汗量のベースライン値		
		割合、%	95%信頼区間		比	95%信頼区間		共通オッズ比	95%信頼区間	
			下限値	上限値		下限値	上限値		下限値	上限値
2 週	5%群	7.8	-10.4	24.9	1 23	0.78	1 95	1.38	0.67	2.86
	20%群	7.8	-10.4	24.9	1 23	0.78	1 95	1.41	0.67	2.95
4 週	5%群	18.4	0.3	35.7	1.44	1.00	2.06	2.09	1.01	4.33
	20%群	21.4	3.4	38.5	1 51	1.06	2 14	2.52	1.19	5.35
6 週	5%群	14.5	-3.6	32.2	1 31	0.94	1.82	1.78	0.86	3.68
	20%群	20.8	3.0	38.2	1.44	1.05	1 97	2.40	1.13	5.08
8 週	5%群	13.4	-4.6	31.2	1 24	0.93	1.66	1.76	0.83	3.71
	20%群	20.9	3.1	38.2	1 38	1.05	1.81	2.60	1.17	5.78

発汗量のベースラインの層別カテゴリは、「< 0.8mg/cm^2/min」、「0.8～< 1.1mg/cm^2/min」、「1.1～< 1.4mg/cm^2/min」、「1.4mg/cm^2/min～」とした。

03 試験総括報告書表 11.4-10 から引用

表 2.7.3.3-26　03 試験の各時点における HDSS のレスポンダー（ベースラインから 2Grade 以上改善）（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	HDSS のレスポンダー (ベースラインから 2Grade 以上改善)		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
5%群	2 週	41	5 (12.2)	4.1	26.2
	4 週	39	13 (33.3)	19.1	50.2
	6 週	39	13 (33.3)	19.1	50.2
	8 週	38	15 (39.5)	24.0	56.6
20%群	2 週	37	10 (27.0)	13.8	44.1
	4 週	37	16 (43.2)	27.1	60.5
	6 週	37	17 (45.9)	29.5	63.1
	8 週	35	15 (42.9)	26.3	60.6
プラセボ群	2 週	42	4 (9.5)	2.7	22.6
	4 週	42	8 (19.0)	8.6	34.1
	6 週	42	9 (21.4)	10.3	36.8
	8 週	41	11 (26.8)	14.2	42.9

表 2.7.3.3-26　03 試験の各時点における HDSS のレスポンダー（ベースラインから 2Grade 以上改善）（FAS、主要な解析）（続き）

時点	投与群	割合の群間差（HP-5070 群 - プラセボ群）			割合の群間比（HP-5070 群 / プラセボ群）			CMH 検定 層別因子：発汗量のベースライン値		
		割合、%	95%信頼区間		比	95%信頼区間		共通オッズ比	95%信頼区間	
			下限値	上限値		下限値	上限値		下限値	上限値
2 週	5%群	2.7	-18.9	23.6	1.28	0.37	4.44	1.40	0.34	5.70
	20%群	17.5	-4.6	38.4	2.84	0.97	8.29	3.48	0.97	12.48
4 週	5%群	14.3	-7.4	35.5	1.75	0.81	3.76	2.25	0.80	6.33
	20%群	24.2	2.1	44.7	2.27	1.10	4.69	3.10	1.14	8.40
6 週	5%群	11.9	-9.7	33.3	1.56	0.75	3.23	1.82	0.69	4.83
	20%群	24.5	2.5	45.0	2.14	1.09	4.22	2.99	1.13	7.94
8 週	5%群	12.6	-9.6	34.0	1.47	0.78	2.79	1.83	0.70	4.80
	20%群	16.0	-6.7	37.4	1.60	0.85	3.01	2.02	0.77	5.28

発汗量のベースラインの層別カテゴリは、「< 0.8mg/cm²/min」、「0.8～< 1.1mg/cm²/min」、「1.1～< 1.4mg/cm²/min」、「1.4mg/cm²/min～」とした。

ベースラインの HDSS が Grade 2 の症例は解析から除外した。

03 試験総括報告書表 14.2.3-4 から引用

(2)　04 試験

各時点における 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）の割合の群間比較を表 2.7.3.3-27 に、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）の割合の群間比較を表 2.7.3.3-28 に示した。

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 1Grade 以上改善した患者）の割合は、20%群で 42.4%（61/144 例）及び 67.4%（97/144 例）、プラセボ群で 25.7%（36/140 例）及び 42.9%（60/140 例）であった。2 週及び 4 週における割合の群間差（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）%であった。

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 週及び 4 週のいずれにおいてもプラセボ群と比較して 20%群において有意に高く、改善が認められた（2 週：$p = 0.0039$、4 週：$p < 0.001$、Fisher の直接確率法）。

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%（15/70 例）及び 32.9%（23/70 例）、プラセボ群で 7.9%（6/76 例）及び 13.2%（10/76 例）であった。2 週及び 4 週における割合の群間差（20%群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は、13.5（-2.8, 29.3）%及び 19.7（3.5, 35.2）%であった。

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、2 週及び 4 週のいずれにおいてもプラセボ群と比較して 20%群において有意に高く、改善が認められた（2 週：$p = 0.0319$、4 週：$p = 0.0055$、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.3.3-27　04 試験の各時点における 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）の割合の群間比較（FAS）

時点	投与群	n	HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善）			割合の群間差 (20%群 - プラセボ群)			
			n (%)	95%信頼区間		割合、%	95%信頼区間		p 値
				下限値	上限値		下限値	上限値	
2 週	20%群	144	61 (42.4)	34.2	50.9	16.6	4.9	27.9	0.0039
	プラセボ群	140	36 (25.7)	18.7	33.8				
4 週	20%群	144	97 (67.4)	59.1	74.9	24.5	12.8	35.5	< 0.001
	プラセボ群	140	60 (42 9)	34.5	51.5				

Fisher の直接確率法により解析

04 試験総括報告書表 11.4-8 から引用

表 2.7.3.3-28　04 試験の各時点における 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）の割合の群間比較（FAS）

時点	投与群	n[a)]	HDSS のレスポンダー（ベースラインから 2Grade 以上改善）			割合の群間差 (20%群 - プラセボ群)			
			n (%)	95%信頼区間		割合、%	95%信頼区間		p 値
				下限値	上限値		下限値	上限値	
2 週	20%群 (N = 144)	70	15 (21.4)	12.5	32.9	13.5	-2.8	29.3	0.0319
	プラセボ群 (N = 140)	76	6 (7.9)	3.0	16.4				
4 週	20%群 (N = 144)	70	23 (32 9)	22.1	45.1	19.7	3.5	35.2	0.0055
	プラセボ群 (N = 140)	76	10 (13 2)	6.5	22.9				

a：　ベースラインの HDSS が Grade 3 以上の集団を対象とした

Fisher の直接確率法により解析

04 試験総括報告書表 14.2.4-5 から引用

(3)　05 試験

各時点における HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 又は 2Grade 以上改善した患者）の割合を表 2.7.3.3-29 に示した。

各時点における 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、4 週で 70.7%（87/123 例）、8 週で 76.8%（96/125 例）、12 週で 79.7%（98/123 例）、16 週で 74.8%（89/119 例）、20 週で 78.6%（92/117 例）、24 週で 76.3%（90/118 例）、28 週で 80.2%（93/116 例）、32 週で 75.2%（88/117 例）、36 週で 78.4%（91/116 例）、40 週で 80.2%（93/116 例）、44 週で 84.6%（99/117 例）、48 週で 87.1%（101/116 例）、52 週で 86.3%（101/117 例）、最終評価時で 83.2%（104/125 例）であった。

各時点における 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、4 週で 38.5%（25/65 例）、8 週で 44.8%（30/67 例）、12 週で 51.5%（34/66 例）、16 週で 45.3%（29/64 例）、20 週で 38.1%（24/63 例）、24 週で 42.2%（27/64 例）、28 週で 41.3%（26/63 例）、32 週で 36.5%（23/63 例）、36 週で 43.5%（27/62 例）、40 週で 50.8%（32/63 例）、44 週で 58.7%（37/63 例）、48 週で 61.9%（39/63 例）、52 週で 63.5%（40/63 例）、最終評価時で 59.7%（40/67 例）であった。

表 2.7.3.3-29　05 試験の各時点における HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 又は 2Grade 以上改善した患者）の割合（FAS）

コホート	時点	HDSS のレスポンダー			
		n	ベースラインから 1Grade 以上改善	n[a)]	ベースラインから 2Grade 以上改善
			n (%)		n (%)
全体	4 週	123	87 (70.7)	65	25 (38 5)
(N = 125)	8 週	125	96 (76.8)	67	30 (44.8)
	12 週	123	98 (79.7)	66	34 (51 5)
	16 週	119	89 (74.8)	64	29 (45 3)
	20 週	117	92 (78.6)	63	24 (38 1)
	24 週	118	90 (76.3)	64	27 (42 2)
	28 週	116	93 (80.2)	63	26 (41 3)
	32 週	117	88 (75.2)	63	23 (36 5)
	36 週	116	91 (78.4)	62	27 (43 5)
	40 週	116	93 (80.2)	63	32 (50.8)
	44 週	117	99 (84.6)	63	37 (58.7)
	48 週	116	101 (87.1)	63	39 (61 9)
	52 週	117	101 (86.3)	63	40 (63 5)
	最終評価時	125	104 (83.2)	67	40 (59.7)
新規患者	4 週	12	8 (66.7)	7	0
(N = 12)	8 週	12	8 (66.7)	7	2 (28.6)
	12 週	12	8 (66.7)	7	1 (14 3)
	16 週	11	8 (72.7)	6	2 (33 3)
	20 週	10	7 (70.0)	5	1 (20.0)
	24 週	11	7 (63.6)	6	2 (33 3)
	28 週	11	8 (72.7)	6	1 (16.7)
	32 週	10	6 (60.0)	5	2 (40.0)
	36 週	10	6 (60.0)	5	2 (40.0)
	40 週	9	7 (77.8)	5	2 (40.0)
	44 週	10	8 (80.0)	5	3 (60.0)
	48 週	10	9 (90.0)	5	4 (80.0)
	52 週	10	8 (80.0)	5	3 (60.0)
	最終評価時	12	8 (66.7)	7	3 (42 9)
継続患者	4 週	52	36 (69.2)	27	12 (44.4)
(20% / 20%)	8 週	52	39 (75.0)	27	13 (48 1)
(N = 52)	12 週	50	39 (78.0)	26	16 (61 5)
	16 週	49	36 (73.5)	26	15 (57.7)
	20 週	47	36 (76.6)	25	12 (48.0)
	24 週	48	36 (75.0)	26	12 (46 2)
	28 週	47	40 (85.1)	26	13 (50.0)
	32 週	48	37 (77.1)	26	10 (38 5)
	36 週	47	38 (80.9)	25	12 (48.0)
	40 週	48	37 (77.1)	26	14 (53.8)
	44 週	48	41 (85.4)	26	15 (57.7)
	48 週	48	41 (85.4)	26	17 (65.4)
	52 週	48	41 (85.4)	26	18 (69 2)
	最終評価時	52	42 (80.8)	27	18 (66.7)

表 2.7.3.3-29　05 試験の各時点における HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 又は 2Grade 以上改善した患者）の割合（FAS）（続き）

コホート	時点	HDSS のレスポンダー			
		n	ベースラインから 1Grade 以上改善	n[a)]	ベースラインから 2Grade 以上改善
			n (%)		n (%)
継続患者（プラセボ / 20%）(N = 61)	4 週	59	43 (72.9)	31	13 (41 9)
	8 週	61	49 (80.3)	33	15 (45 5)
	12 週	61	51 (83.6)	33	17 (51 5)
	16 週	59	45 (76.3)	32	12 (37 5)
	20 週	60	49 (81.7)	33	11 (33.3)
	24 週	59	47 (79.7)	32	13 (40.6)
	28 週	58	45 (77.6)	31	12 (38.7)
	32 週	59	45 (76.3)	32	11 (34.4)
	36 週	59	47 (79.7)	32	13 (40.6)
	40 週	59	49 (83.1)	32	16 (50.0)
	44 週	59	50 (84.7)	32	19 (59.4)
	48 週	58	51 (87.9)	32	18 (56 3)
	52 週	59	52 (88.1)	32	19 (59.4)
	最終評価時	61	54 (88.5)	33	19 (57.6)

a：　ベースラインの HDSS が Grade 3 以上の集団を対象とした

05 試験総括報告書表 11.4-5 及び表 14.2.4-7 より作成

2.7.3.3.2.5　DLQI

DLQI は、いずれの試験においても副次評価項目として設定した。

2.7.3.3.2.5.1　DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量

(1)　03 試験

各時点における DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量を表 2.7.3.3-30 に示した。

4 週及び 8 週における DLQI 評価スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、5%群で-2.9±3.6 及び-3.3 ± 3.9、20%群で-4.7 ± 3.7 及び-5.0 ± 4.3、プラセボ群で-2.3 ± 4.1 及び-3.1 ± 4.6 であり、20%群では 4 週から 4 以上の改善がみられた。

表 2.7.3.3-30　03 試験の各時点における DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	DLQI 評価スコアの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
5%群	ベースライン[a)]	60	6 1	4.8	5.0	0	19
	4 週	58	-2.9	3.6	-2.0	-15	3
	8 週	57	-3.3	3.9	-2.0	-14	3
20%群	ベースライン[a)]	60	6 9	4.1	6.0	0	18
	4 週	60	-4.7	3.7	-4.0	-18	2
	8 週	58	-5.0	4.3	-5.0	-18	6
プラセボ群	ベースライン[a)]	62	6.8	5.0	5.0	0	21
	4 週	62	-2.3	4.1	-1.0	-14	5
	8 週	60	-3.1	4.6	-2.0	-17	8

a：　測定値

03 試験総括報告書表 11.4-11 から引用

(2) 04 試験

4 週における DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量を表 2.7.3.3-31 に示した。

4 週における DLQI 評価スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、20%群で-3.7 ± 3.8、プラセボ群で-2.2 ± 3.4 であった。

表 2.7.3.3-31 04 試験の 4 週における DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量（FAS）

投与群	時点	n	DLQI 評価スコアの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
20%群 (N = 144)	ベースライン a)	144	6 1	4.4	5.0	0	23
	4 週	144	-3.7	3.8	-3.0	-18	3
プラセボ群 (N = 140)	ベースライン a)	140	6.4	5.1	5.0	0	26
	4 週	138	-2.2	3.4	-2.0	-15	9

a： 測定値

04 試験総括報告書表 11.4-9 から引用

(3) 05 試験

各時点における DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量を表 2.7.3.3-32 に示した。

ベースラインの DLQI 評価スコアの測定値（平均値 ± 標準偏差）は 6.6 ± 4.8 であった。各時点における DLQI 評価スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、4 週で-4.4 ± 4.0、8 週で-4.9 ± 3.9、12 週で-5.0 ± 4.3、16 週で-5.0 ± 4.3、20 週で-5.0 ± 4.3、24 週で-4.9 ± 4.2、28 週で-4.9 ± 4.4、32 週で-4.7 ± 4.2、36 週で-5.1 ± 4.2、40 週で-5.2 ± 4.2、44 週で-5.2 ± 4.4、48 週で-5.5 ± 4.2、52 週で-5.5 ± 4.2、最終評価時で-5.3 ± 4.2 であった。

表 2.7.3.3-32 05 試験の各時点における DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量（FAS）

コホート	時点	n	DLQI 評価スコアの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全体 (N = 125)	ベースライン a)	125	6.6	4.8	6.0	0	26
	4 週	123	-4.4	4.0	-4.0	-22	6
	8 週	125	-4.9	3.9	-4.0	-16	4
	12 週	123	-5.0	4.3	-4.0	-19	4
	16 週	119	-5.0	4.3	-4.0	-20	5
	20 週	117	-5.0	4.3	-4.0	-17	5
	24 週	118	-4.9	4.2	-4.0	-17	4
	28 週	115	-4.9	4.4	-4.0	-17	7
	32 週	117	-4.7	4.2	-4.0	-16	8
	36 週	116	-5.1	4.2	-4.5	-17	7
	40 週	116	-5.2	4.2	-4.0	-18	3
	44 週	117	-5.2	4.4	-5.0	-18	4
	48 週	116	-5.5	4.2	-5.0	-18	2
	52 週	117	-5.5	4.2	-5.0	-20	1
	最終評価時	125	-5.3	4.2	-5.0	-20	2

表 2.7.3.3-32　05 試験の各時点における DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量（FAS）（続き）

コホート	時点	n	DLQI 評価スコアの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
新規患者	ベースライン a)	12	6.0	5.6	5.5	0	22
(N = 12)	4 週	12	-3.4	3.8	-2.5	-13	1
	8 週	12	-3.8	3.8	-3.0	-13	1
	12 週	12	-3.7	4.1	-2.5	-13	2
	16 週	11	-4.0	4.1	-2.0	-14	0
	20 週	10	-3.9	4.1	-3.0	-13	0
	24 週	11	-3.7	4.8	-4.0	-15	3
	28 週	11	-4.1	5.2	-4.0	-17	2
	32 週	10	-4.2	4.7	-3.0	-15	1
	36 週	10	-4.3	5.4	-3.5	-17	1
	40 週	9	-4.7	5.9	-5.0	-18	2
	44 週	10	-4.9	5.3	-3.5	-18	0
	48 週	10	-5.0	5.3	-4.0	-18	1
	52 週	10	-5.1	5.9	-4.0	-20	1
	最終評価時	12	-4.6	5.8	-4.0	-20	2
継続患者	ベースライン a)	52	6.6	4.5	6.0	1	23
（20% / 20%）	4 週	52	-4.6	4.3	-4.0	-22	5
(N = 52)	8 週	52	-4.9	3.8	-4.0	-16	0
	12 週	50	-5.0	4.5	-3.5	-19	2
	16 週	49	-5.1	4.6	-4.0	-20	5
	20 週	47	-4.8	4.5	-4.0	-17	5
	24 週	48	-4.7	4.1	-3.0	-17	4
	28 週	47	-5.1	3.9	-5.0	-16	0
	32 週	48	-4.6	3.8	-4.0	-16	1
	36 週	47	-5.0	3.7	-4.0	-16	1
	40 週	48	-5.2	3.8	-4.5	-16	0
	44 週	48	-5.2	4.4	-4.5	-18	1
	48 週	48	-5.4	4.1	-5.0	-17	2
	52 週	48	-5.5	4.0	-5.0	-17	1
	最終評価時	52	-5.3	4.0	-4.5	-17	1
継続患者	ベースライン a)	61	6.7	4.9	5.0	0	26
（プラセボ / 20%）	4 週	59	-4.5	3.9	-4.0	-15	6
(N = 61)	8 週	61	-5.0	4.0	-5.0	-15	4
	12 週	61	-5.2	4.1	-5.0	-15	4
	16 週	59	-5.1	4.0	-4.0	-16	1
	20 週	60	-5.3	4.2	-4.0	-16	1
	24 週	59	-5.2	4.2	-5.0	-16	1
	28 週	57	-4.9	4.6	-4.0	-17	7
	32 週	59	-4.9	4.5	-4.0	-16	8
	36 週	59	-5.3	4.5	-5.0	-17	7
	40 週	59	-5.3	4.3	-4.0	-17	3
	44 週	59	-5.4	4.3	-5.0	-16	4
	48 週	58	-5.6	4.2	-5.0	-16	2
	52 週	59	-5.5	4.1	-5.0	-16	1
	最終評価時	61	-5.5	4.2	-5.0	-16	1

a：　測定値

05 試験総括報告書表 11.4-6 から引用

2.7.3.3.2.5.2 DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合（04 試験、05 試験のみ）

(1) 04 試験

4 週における DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合の群間比較を表 2.7.3.3-33 に示した。

4 週における DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合は、20%群で 57.7%（56/97 例）、プラセボ群で 44.9%（40/89 例）であり、割合の群間差（20%群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は、12.8（-1.7, 26.9）%であった。

4 週における DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合は、プラセボ群と比較して 20%群で高かった（p = 0.1060、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.3.3-33　04 試験の 4 週における DLQI 評価スコアのレスポンダー（ベースラインから 4 以上改善した患者）の割合の群間比較（FAS）

投与群	n[a)]	DLQI 評価スコアのレスポンダー（ベースラインから 4 以上改善）			割合の群間差 (20%群 - プラセボ群)			
		n (%)	95%信頼区間		割合、%	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
20%群 (N = 144)	97	56 (57.7)	47.3	67.7	12.8	-1.7	26.9	0.1060
プラセボ群 (N = 140)	89	40 (44.9)	34.4	55.9				

a : ベースラインの DLQI 評価スコアが 4 以上の集団を対象とした。

Fisher の直接確率法により解析

04 試験総括報告書表 11.4-10 から引用

(2) 05 試験

各時点における DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合を表 2.7.3.3-34 に示した。

各時点における DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合は、4 週で 77.4%（65/84 例）、8 週で 84.9%（73/86 例）、12 週で 83.3%（70/84 例）、16 週で 81.7%（67/82 例）、20 週で 83.8%（67/80 例）、24 週で 81.5%（66/81 例）、28 週で 83.3%（65/78 例）、32 週で 82.5%（66/80 例）、36 週で 88.6%（70/79 例）、40 週で 85.0%（68/80 例）、44 週で 90.0%（72/80 例）、48 週で 91.3%（73/80 例）、52 週で 92.5%（74/80 例）、最終評価時で 90.7%（78/86 例）であった。

表 2.7.3.3-34　05 試験の各時点における DLQI 評価スコアのレスポンダー（ベースラインから 4 以上改善した患者）の割合（FAS）

コホート	時点	n[a)]	DLQI 評価スコアのレスポンダー（ベースラインから 4 以上改善）
			n (%)
全体 (N = 125)	4 週	84	65 (77.4)
	8 週	86	73 (84.9)
	12 週	84	70 (83.3)
	16 週	82	67 (81.7)
	20 週	80	67 (83.8)
	24 週	81	66 (81.5)
	28 週	78	65 (83.3)
	32 週	80	66 (82.5)
	36 週	79	70 (88.6)
	40 週	80	68 (85.0)
	44 週	80	72 (90.0)
	48 週	80	73 (91.3)
	52 週	80	74 (92.5)
	最終評価時	86	78 (90.7)
新規患者 (N = 12)	4 週	8	5 (62.5)
	8 週	8	6 (75.0)
	12 週	8	5 (62.5)
	16 週	7	5 (71.4)
	20 週	6	5 (83.3)
	24 週	7	6 (85.7)
	28 週	7	6 (85.7)
	32 週	6	5 (83.3)
	36 週	6	5 (83.3)
	40 週	6	5 (83.3)
	44 週	6	5 (83.3)
	48 週	6	5 (83.3)
	52 週	6	5 (83.3)
	最終評価時	8	6 (75.0)
継続患者（20% / 20%） (N = 52)	4 週	35	27 (77.1)
	8 週	35	28 (80.0)
	12 週	33	25 (75.8)
	16 週	33	26 (78.8)
	20 週	31	25 (80.6)
	24 週	32	23 (71.9)
	28 週	31	25 (80.6)
	32 週	32	25 (78.1)
	36 週	31	26 (83.9)
	40 週	32	27 (84.4)
	44 週	32	27 (84.4)
	48 週	32	28 (87.5)
	52 週	32	29 (90.6)
	最終評価時	35	31 (88.6)

表 2.7.3.3-34　05 試験の各時点における DLQI 評価スコアのレスポンダー（ベースラインから 4 以上改善した患者）の割合（FAS）（続き）

コホート	時点	n[a)]	DLQI 評価スコアのレスポンダー（ベースラインから 4 以上改善）
			n (%)
継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61)	4 週	41	33 (80.5)
	8 週	43	39 (90.7)
	12 週	43	40 (93.0)
	16 週	42	36 (85.7)
	20 週	43	37 (86.0)
	24 週	42	37 (88.1)
	28 週	40	34 (85.0)
	32 週	42	36 (85.7)
	36 週	42	39 (92.9)
	40 週	42	36 (85.7)
	44 週	42	40 (95.2)
	48 週	42	40 (95.2)
	52 週	42	40 (95.2)
	最終評価時	43	41 (95.3)

a：　ベースラインの DLQI 評価スコアが 4 以上の集団を対象とした。

05 試験総括報告書表 11.4-7 から引用

2.7.3.3.2.6　患者の印象（05 試験のみ）

4 週における HP-5070 に対する患者の印象のカテゴリ別頻度集計結果を付録　表 2.7.3.6-5 に示した。

質問 1-1 の「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%（25/125 例）、「良くなった」が 24.8%（31/125 例）、「少し良くなった」が 42.4%（53/125 例）]、「変わらなかった」が 11.2%（14/125 例）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。

質問 1-3 の「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%（16/125 例）、「良くなった」が 26.4%（33/125 例）、「少し良くなった」が 36.0%（45/125 例）、「変わらなかった」が 23.2%（29/125 例）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。

2.7.3.3.3　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。

(1)　04 試験

背景因子別にみた 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）の割合を付録　表 2.7.3.6-3 に示した。

「性別」、「年齢」、「体重」、「発汗量」、「HDSS」、「DLQI 評価スコア」では各背景因子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（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) 05 試験

背景因子別にみた最終評価時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）の割合を付録　表 2.7.3.6-4 に示した。

年齢別のレスポンダーの割合は、「＜18 歳」81.3%（13/16 例）、「18～＜30 歳」56.1%（23/41 例）、「30～＜40 歳」73.3%（11/15 例）、「40 歳～」80.0%（40/50 例）であった。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。

ベースラインの発汗量別のレスポンダーの割合は、「＜0.600mg/cm^2/min」50.0%（14/28 例）、「0.600～＜ 0.750mg/cm^2/min」 84.0%（21/25 例）、「0.750～＜ 1.000mg/cm^2/min」 80.6%（25/31 例）、「1.000mg/cm^2/min～」71.1%（27/38 例）であった。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 評価スコア別のレスポンダーの割合は、「2～5」57.7%（30/52 例）、「6～10」78.0%（32/41 例）、「11～20」82.4%（14/17 例）であった。「2～5」の発汗量のレスポンダーの割合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。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の用法及び用量は、04 試験及び 05 試験の臨床試験成績に基づき設定した。

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（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（p＜0.001、Fisher の直接確率法）（2.7.3.3.2.1 (2)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。死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象はみられなかった。

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%（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）であった（2.7.3.3.2.1 (3)参照）。有害事象発現率は 79.2%であった。発現時期別の有害事象発現率の結果から、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。死亡例はみられなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 2 例（白内障、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）みられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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、05 試験の結果から本剤を長期投与した際の有効性が確認された。また、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みられなかった。

以上のことから、本剤の原発性手掌多汗症に対する用法・用量は、1 日 1 回就寝前に 5 プッシュ（500μL）が適切と考えた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

長期投与試験として実施した 05 試験において、主要評価項目であ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、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）であった（2.7.3.3.2.1 (3)参照）。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%（76/144 例）］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。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性試験の要約
表 2.7.3.6-2 有効性試験の結果の要約
表 2.7.3.6-3 04 試験の背景因子別にみた 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（FAS）
表 2.7.3.6-4 05 試験の背景因子別にみた最終評価時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（FAS）
表 2.7.3.6-5 05 試験における患者の印象のカテゴリ別頻度集計（FAS）

表 2.7.3.6-1　有効性試験の要約

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	治験期間 目標症例数（計画時）	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	登録例数 [a] / 完了例数 （解析時）	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値, 最大値）	対象及び主な選択基準	主たるエンドポイント
03 試験 HP-5070-JP-03 5.3.5.1-1	20[redacted] 年[redacted] 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月 本登録例数：180 例 解析対象例数：171 例 （各群 57 例）	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	有効性、安全性及び薬物動態	HP-5070 5% HP-5070 20% HP-5070 プラセボ 1 日 1 回 500μL 就寝直前投与（両手掌部） 8 週間	5%群：60 / 56 20%群：60 / 59[b] プラセボ群：62 / 59	5%群：28 / 32、32.5（18, 55）歳 20%群：33 / 27、29.5（19, 59）歳 プラセボ群：36 / 26、26.0（18, 59）歳	対象：原発性手掌多汗症患者 基準：18 歳以上、HDSS のベースラインが Grade 2 以上かつ片手掌の発汗量のベースライン値が 0.500mg/cm^2/min 以上	発汗量の変化量
04 試験 HP-5070-JP-04 5.3.5.1-2	2020 年 10 月 ～ 2021 年 2 月 本登録例数：260 例 解析対象例数：256 例 （各群 128 例）	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	有効性（プラセボに対する優越性）及び安全性	HP-5070 20% HP-5070 プラセボ 1 日 1 回 500μL 就寝前投与（両手掌部） 4 週間	20%群：144 / 144 プラセボ群：141 / 138	20%群：81 / 63、32.0（12, 60）歳 プラセボ群：87 / 53、32.0（12, 77）歳	対象：原発性手掌多汗症患者 基準：12 歳以上、HDSS のベースラインが Grade 2 以上かつ片手掌の発汗量のベースライン値が 0.500mg/cm^2/min 以上	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
05 試験 HP-5070-JP-05 5.3.5.2-1	2020 年 11 月 ～ 2022 年 2 月 治療期登録例数：120 例	多施設共同、非盲検、非対照	長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態	HP-5070 20% 1 日 1 回 500μL 就寝前投与（両手掌部） 52 週間	126 / 117	67 / 58、31.0（12, 69）歳	対象：原発性手掌多汗症患者（新規患者、継続患者） 基準： ・新規患者：12 歳以上で、HDSS のベースラインが Grade 2 以上かつ片手掌の発汗量のベースライン値が 0.500mg/cm^2/min 以上の患者 ・継続患者：先行試験を完了し、本治験に継続して参加する患者	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

a：　03 試験及び 04 試験は本登録例数、05 試験は治療期登録例数

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果の要約

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	投与期間	主要解析対象集団	投与群又は対象患者	解析対象例数	主たるエンドポイント	評価結果
03 試験 HP-5070-JP-03 5.3.5.1-1	8 週間（二重盲検期）	FAS（主要な解析）	5%群	60	発汗量の変化量	8 週における発汗量の変化量の群間差の最小二乗平均値（95%信頼区間） 5%群：-0.0544（-0.1516, 0.0427）mg/cm^2/min（p = 0.2704、MMRM） 20%群：-0.1408（-0.2376, -0.0440）mg/cm^2/min（p = 0.0046、MMRM）
			20%群	60		
			プラセボ群	62		
04 試験 HP-5070-JP-04 5.3.5.1-2	4 週間（二重盲検期）	FAS	20%群	144	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	4 週における発汗量のレスポンダーの割合：20%群で 52.8%（76/144 例）、プラセボ群で 24 3%（34/140 例） 割合の群間差（95%信頼区間）：28.5（17.0, 39.4）%（p < 0.001、Fisher の直接確率法）
			プラセボ群	140		
05 試験 HP-5070-JP-05 5.3.5.2-1	52 週間	FAS	全体	125		12 週：60.7%（74/122 例）、24 週：72.0%（85/118 例）、36 週：66.7%（78/117 例）、52 週：72.6%（85/117 例）、最終評価時：71.3%（87/122 例）

表 2.7.3.6-3　04 試験の背景因子別にみた 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（FAS）

項目	カテゴリ	投与群	n	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）
				n (%)
性別	男性	20%群	81	34 (42.0)
		プラセボ群	87	19 (21.8)
	女性	20%群	63	42 (66.7)
		プラセボ群	53	15 (28 3)
年齢 (歳)	< 18	20%群	17	10 (58.8)
		プラセボ群	6	1 (16.7)
	18～< 30	20%群	47	23 (48 9)
		プラセボ群	53	12 (22.6)
	30～< 40	20%群	28	18 (64 3)
		プラセボ群	29	8 (27.6)
	40～	20%群	52	25 (48 1)
		プラセボ群	52	13 (25.0)
体重 (kg)	< 50	20%群	24	18 (75.0)
		プラセボ群	25	8 (32.0)
	50～< 70	20%群	80	41 (51 3)
		プラセボ群	66	17 (25.8)
	70～	20%群	40	17 (42 5)
		プラセボ群	49	9 (18.4)
発汗量 ($mg/cm^2/min$)[a)]	< 0.600	20%群	39	16 (41.0)
		プラセボ群	38	10 (26 3)
	0.600～< 0.750	20%群	33	18 (54 5)
		プラセボ群	33	7 (21 2)
	0.750～< 1.000	20%群	37	21 (56.8)
		プラセボ群	36	8 (22 2)
	1.000～	20%群	35	21 (60.0)
		プラセボ群	33	9 (27 3)
HDSS	Grade 1	20%群	-	-
		プラセボ群	-	-
	Grade 2	20%群	74	39 (52.7)
		プラセボ群	64	11 (17.2)
	Grade 3	20%群	58	28 (48 3)
		プラセボ群	60	19 (31.7)
	Grade 4	20%群	12	9 (75.0)
		プラセボ群	16	4 (25.0)
DLQI 評価スコア	0～1	20%群	13	6 (46 2)
		プラセボ群	23	4 (17.4)
	2～5	20%群	62	32 (51.6)
		プラセボ群	52	12 (23 1)
	6～10	20%群	44	23 (52 3)
		プラセボ群	37	14 (37.8)
	11～20	20%群	24	14 (58 3)
		プラセボ群	25	4 (16.0)
	21～30	20%群	1	1 (100.0)
		プラセボ群	3	0

a：　測定期間に測定された発汗量 3 回分の平均値

04 試験総括報告書表 14.2.6-2 を一部改変

表 2.7.3.6-4　05 試験の背景因子別にみた最終評価時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（FAS）

コホート	項目	カテゴリ	n	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）
				n (%)
全体 (N = 125)	性別	男性	66	46 (69.7)
		女性	56	41 (73.2)
	年齢 (歳)	< 18	16	13 (81.3)
		18～< 30	41	23 (56.1)
		30～< 40	15	11 (73.3)
		40～	50	40 (80.0)
	体重 (kg)	< 50	19	15 (78.9)
		50～< 70	73	51 (69.9)
		70～	30	21 (70.0)
	発汗量 ($mg/cm^2/min$)[a)]	< 0.600	28	14 (50.0)
		0.600～< 0.750	25	21 (84.0)
		0.750～< 1.000	31	25 (80.6)
		1.000～	38	27 (71.1)
	HDSS	Grade 1	-	-
		Grade 2	57	39 (68.4)
		Grade 3	53	39 (73.6)
		Grade 4	12	9 (75.0)
	DLQI 評価スコア	0～1	9	9 (100.0)
		2～5	52	30 (57.7)
		6～10	41	32 (78.0)
		11～20	17	14 (82.4)
		21～30	3	2 (66.7)

a :　ベースライン（測定期間に測定された発汗量 3 回分の平均値）

05 試験総括報告書表 14.2.7-1 を一部改変

表 2.7.3.6-5　05 試験における患者の印象のカテゴリ別頻度集計（FAS）

質問	カテゴリ	全体 (N = 125)	新規患者 (N = 12)	継続患者（20% / 20%） (N = 52)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61)
1-1	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。				
	非常に良くなった	25 (20.0)	1 (8.3)	13 (25.0)	11 (18.0)
	良くなった	31 (24.8)	1 (8.3)	13 (25.0)	17 (27.9)
	少し良くなった	53 (42.4)	9 (75.0)	19 (36.5)	25 (41.0)
	変わらなかった	14 (11.2)	1 (8.3)	7 (13.5)	6 (9.8)
	少し悪くなった	0	0	0	0
	悪くなった	0	0	0	0
	非常に悪くなった	0	0	0	0
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。				
	非常に良くなった	16 (12.8)	1 (8.3)	9 (17.3)	6 (9.8)
	良くなった	33 (26.4)	1 (8.3)	15 (28.8)	17 (27.9)
	少し良くなった	45 (36.0)	7 (58 3)	16 (30.8)	22 (36.1)
	変わらなかった	29 (23.2)	3 (25.0)	12 (23.1)	14 (23.0)
	少し悪くなった	0	0	0	0
	悪くなった	0	0	0	0
	非常に悪くなった	0	0	0	0
2	これまでに「手」の汗に対して、治療をしたことがあるか教えてください。				
	塩化アルミの塗り薬（塩化アルミニウム外用療法）	13[a] (10.4)	2[a] (16.7)	7 (13.5)	4 (6.6)
	イオントフォレーシス	2[a] (1.6)	1[a] (8.3)	0	1 (1.6)
	ない（どれも使ったことがない）	109 (87.2)	10 (83.3)	45 (86.5)	54 (88.5)
3	このおくすり（HP-5070 20%）が塩化アルミの塗り薬と比べてどうかを質問します。				
3-1	このおくすり（HP-5070 20%）の「手」の汗を抑える効果はどうでしたか。				
	強かった（HP-5070 20%のほうが、汗を抑える効果が強かった）	6 (4.8)	1 (8.3)	3 (5.8)	2 (3.3)
	少し強かった	4 (3.2)	1 (8.3)	1 (1.9)	2 (3.3)
	変わらない	0	0	0	0
	少し弱かった	0	0	0	0
	弱かった（塩化アルミの塗り薬のほうが、汗を抑える効果が強かった）	3 (2.4)	0	3 (5.8)	0
3-2	このおくすり（HP-5070 20%）を塗った時の刺激（ぴりぴり感や痛み）はどうでしたか。				
	少なかった（HP-5070 20%のほうが、刺激が少なかった）	9 (7.2)	1 (8.3)	5 (9.6)	3 (4.9)
	やや少なかった	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	変わらない	3 (2.4)	1 (8.3)	2 (3.8)	0
	やや多かった	0	0	0	0
	多かった（塩化アルミの塗り薬のほうが、刺激が少なかった）	0	0	0	0
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。				
	少なかった（HP-5070 20%のほうが、副作用が少なかった）	9 (7.2)	1 (8.3)	5 (9.6)	3 (4.9)
	やや少なかった	0	0	0	0
	変わらない	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)
	やや多かった	0	0	0	0
	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）	0	0	0	0
3-4	このおくすり（HP-5070 20%）の使いやすさはどうでしたか。				
	使いやすかった	6 (4.8)	0	4 (7.7)	2 (3.3)
	やや使いやすかった	3 (2.4)	1 (8.3)	0	2 (3.3)
	変わらない	4 (3.2)	1 (8.3)	3 (5.8)	0
	やや使いにくかった	0	0	0	0
	使いにくかった	0	0	0	0
3-5	このおくすり（HP-5070 20%）を使いやすいと感じた理由は何ですか。				
	1 日 1 回塗るだけでよいから	3[a] (2.4)	1[a] (8.3)	1 (1.9)	1[a] (1.6)
	寝る前に塗るだけでよいから	4[a] (3.2)	1[a] (8.3)	1 (1.9)	2[a] (3.3)
	塗ってから手袋をつける必要がないから	5[a] (4.0)	1[a] (8.3)	1 (1.9)	3[a] (4.9)
	その他	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0

表 2.7.3.6-5　05 試験における患者の印象のカテゴリ別頻度集計（FAS）（続き）

質問	カテゴリ	全体 (N = 125)	新規患者 (N = 12)	継続患者（20% / 20%） (N = 52)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61)
4	このおくすり（HP-5070 20%）がイオントフォレーシスと比べてどうかを質問します。				
4-1	このおくすり（HP-5070 20%）の「手」の汗を抑える効果はどうでしたか。				
	強かった（HP-5070 20%のほうが、汗を抑える効果が強かった）	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	少し強かった	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0
	変わらない	0	0	0	0
	少し弱かった	0	0	0	0
	弱かった（イオントフォレーシスのほうが、汗を抑える効果が強かった）	0	0	0	0
4-2	このおくすり（HP-5070 20%）を塗った時の刺激（ぴりぴり感や痛み）はどうでしたか。 ※イオントフォレーシスの治療時（手を水につけている時）の刺激と比べてください。				
	少なかった（HP-5070 20%のほうが、刺激が少なかった）	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
	やや少なかった	0	0	0	0
	変わらない	0	0	0	0
	やや多かった	0	0	0	0
	多かった（イオントフォレーシスのほうが、刺激が少なかった）	0	0	0	0
4-3	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。				
	少なかった（HP-5070 20%のほうが、副作用が少なかった）	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0
	やや少なかった	0	0	0	0
	変わらない	0	0	0	0
	やや多かった	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	多かった（イオントフォレーシスのほうが、副作用が少なかった）	0	0	0	0
4-4	このおくすり（HP-5070 20%）の使いやすさはどうでしたか。				
	使いやすかった	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
	やや使いやすかった	0	0	0	0
	変わらない	0	0	0	0
	やや使いにくかった	0	0	0	0
	使いにくかった	0	0	0	0
4-5	このおくすり（HP-5070 20%）を使いやすいと感じた理由は何ですか。				
	1 日 1 回塗るだけでよいから	2[a] (1.6)	1[a] (8.3)	0	1[a] (1.6)
	寝る前に塗るだけでよいから	2[a] (1.6)	1[a] (8.3)	0	1[a] (1.6)
	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	2[a] (1.6)	1[a] (8.3)	0	1[a] (1.6)
	イオントフォレーシスのための機器を購入しなくてよいから	0	0	0	0
	その他	0	0	0	0
5	今までに、塩化アルミの塗り薬やイオントフォレーシスなどの手の汗の治療をしなかった理由は何ですか。				
	治療する程度の症状ではないと思っていたから	46[a] (36.8)	3[a] (25.0)	23[a] (44.2)	20[a] (32.8)
	どこで治療できるか分からなかったから	39[a] (31.2)	5[a] (41.7)	14[a] (26.9)	20[a] (32.8)
	治療効果があるかどうか分からなかったから	31[a] (24.8)	2[a] (16.7)	10[a] (19.2)	19[a] (31.1)
	治療による副作用が心配だったから	6[a] (4.8)	0	3[a] (5.8)	3[a] (4.9)
	治療にお金がかかるから	19[a] (15.2)	0	5[a] (9.6)	14[a] (23.0)
	その他	18[a] (14.4)	3 (25.0)	8[a] (15.4)	7[a] (11.5)

a：　重複あり

05 試験総括報告書表 14.2.6-1 より作成

2.7.3.7　参考文献

1) 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.

2) Shimizu H, Tamada Y, Shimizu J, Ohshima Y, Matsumoto Y, Sugenoya J. Effectiveness of iontophoresis with alternating current (AC) in the treatment of patients with palmoplantar hyperhidrosis. J Dermatol 2003; 30: 444-9.

アポハイドローション20%

2.7.4

臨床的安全性の概要

久光製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性に関する治験及び情報源の外観 5
2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の評価方法 5
2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の解析 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.2.1 投与期間 10
2.7.4.1.2.2 投与時間 11
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 13
2.7.4.2 有害事象 15
2.7.4.2.1 有害事象の解析 15
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 17
2.7.4.2.1.1.1 事象別有害事象 17
2.7.4.2.1.1.2 長期投与における安全性 21
2.7.4.2.1.2 死亡 27
2.7.4.2.1.3 死亡以外の重篤な有害事象 28
2.7.4.2.1.4 投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象 28
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 28
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 35
2.7.4.3 臨床検査値の評価 35
2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動 35
2.7.4.3.2 臨床検査値の推移 37
2.7.4.4 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 38
2.7.4.4.1 バイタルサイン 38
2.7.4.4.1.1 バイタルサインの異常変動 38
2.7.4.4.1.2 バイタルサインの推移 38
2.7.4.4.2 12 誘導心電図（04 試験、05 試験のみ） 38
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 38
2.7.4.5.1 内因性要因 38
2.7.4.5.2 外因性要因 43
2.7.4.5.3 薬物相互作用 43
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 44
2.7.4.5.5 過量投与 44
2.7.4.5.6 薬物乱用 44
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 44
2.7.4.5.8 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 44

2.7.4.6 市販後データ 46
2.7.4.7 付録 46
2.7.4.8 参考文献 52

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 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）
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
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
Cl	Chloride：クロール
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
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
FDA	U.S. Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
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
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
K	Kalium（Potassium）：カリウム
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/J：ICH 国際医薬用語集日本語版
Na	Natrium（Sodium）：ナトリウム
PT	preferred term：基本語
SOC	system organ class：器官別大分類

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）

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性に関する治験及び情報源の外観

HP-5070 の安全性に関する治験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。また、これらの安全性に関する治験の要約を付録　表 2.7.4.7-1 及び付録　表 2.7.4.7-2 に示した。

HP-5070 の安全性に関する治験は、国内で実施した健康成人を対象とした 2 試験（01 試験及び 02 試験）及び原発性手掌多汗症患者を対象とした 3 試験（03 試験、04 試験及び 05 試験）であった。原発性手掌多汗症患者を対象とした 3 試験のうち、03 試験及び 04 試験はプラセボ対照ランダム化比較試験、05 試験は非盲検非対照試験の長期投与試験であった。なお、05 試験については、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。

本臨床概要では、原発性手掌多汗症を対象とした 3 試験（03 試験、04 試験及び 05 試験）における安全性の概要を示した。

各試験の詳細については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部に添付した総括報告書に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性に関する治験の一覧

対象	治験実施計画書番号	試験名	治験デザイン	資料番号
健康成人	HP-5070-JP-01	01 試験	3 群 3 期クロスオーバー、非盲検	5.3.3.1-1
	HP-5070-JP-02	02 試験	非盲検	5.3.3.1-2
原発性手掌多汗症患者	HP-5070-JP-03	03 試験	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	5.3.5.1-1
	HP-5070-JP-04	04 試験		5.3.5.1-2
	HP-5070-JP-05	05 試験	多施設共同、非盲検、非対照	5.3.5.2-1

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の評価方法

03 試験、04 試験及び 05 試験の安全性の評価項目は、以下のとおりとした。

- 有害事象
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
- バイタルサイン（血圧、脈拍数）
- 12 誘導心電図（04 試験及び 05 試験のみ）

(1)　有害事象

治験薬が投与された患者に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値等の異常を含む）、症状又は疾病を有害事象と定義し、治験薬との因果関係の有無は問わなかった。ただし、治験薬の効果が認められない等により発現した対象疾患の症状や定期的に繰り返されている症状（例えば月経痛、肩こり、パソコン等の使用による目の疲れ）が同程度であった場合は有害事象として取り扱わないこととした。加えて、04 試験及び 05 試験では患者又はパートナーの妊娠は有害事象として取り扱わないこととした。

また、05 試験の継続患者では、先行試験（04 試験）で発現した有害事象が 05 試験の治験薬投与開始後も継続している場合は、05 試験で発現した有害事象としても取り扱うこととした。

有害事象の評価時期は、治験薬投与開始から治験薬投与終了日の調査・検査終了までとした。なお、いずれの試験においても、評価期間以降の自覚症状及び他覚所見については、治験薬との因果関係が否定できないものを有害事象として評価した。

1) 重症度

有害事象のうち、自覚症状及び他覚所見については、以下の 3 段階で評価した。

軽　度：通常の活動に支障をきたさない程度
中等度：通常の活動に支障をきたす程度
高　度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

2) グレード

有害事象のうち、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動については、03 試験は CTCAE Ver. [redacted] 日本語訳 JCOG 版、04 試験及び 05 試験は CTCAE Ver. [redacted] 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して 4 段階（Grade 1～4）で評価した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

3) 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は以下の 4 段階で評価した。治験薬との因果関係が完全に否定されない有害事象（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用とした。

明らかに関連あり　：臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が完全に否定される場合
おそらく関連あり　：臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合
関連あるかもしれない：臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が推定される場合
関連なし　：臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は原疾患、合併症、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

4) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、以下の 6 つの基準のいずれかに該当するものとした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は重大な障害、機能不全に陥るもの
- 先天性異常をきたすもの
- その他の重大な医学的事象（例えば上記 5 つの基準に至らないように処置を必要とする有害事象）

5) 重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されているもの以外で、以下に該当する事象をその他の重要な有害事象とした。

- 著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（重症度が「高度」）
- 治験薬投与の中止
- 重要な併用治療の追加を含む処置をせざるを得なかった有害事象（治療の有無が「あり」かつ重症度が「高度」）

6) 使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）を用いた。有害事象の標準化に用いた MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1-2 に示した。

なお、有害事象の集計では特に断りのない限り、基本語（PT）を用いた。また、有害事象の器官別の集計では器官別大分類（SOC）を用いた。

表 2.7.4.1-2 有害事象の標準化に使用した辞書

試験名	使用した有害事象の辞書（MedDRA/J） 第 5 部（総括報告書）、2.7.6 項、2.7.4 項、2.5.5 項
03 試験	Ver. [redacted]
04 試験	Ver. [redacted]
05 試験	

(2) 臨床検査

1) 検査項目

臨床検査項目を表 2.7.4.1-3 に示した。

03 試験、04 試験及び 05 試験では、全ての検査項目を臨床検査の集中測定機関にて測定した。

表 2.7.4.1-3 臨床検査項目一覧

検査区分	検査項目
血液学的検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）
血液生化学検査	総コレステロール、BUN、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、ALP、LDH、γ-GTP、AST、ALT、クレアチニン、尿酸、Na、Cl、K
尿検査	定性（糖、蛋白、潜血反応、ウロビリノーゲン）

2) ベースライン

臨床検査値のベースラインは、03 試験及び 04 試験は本登録時、05 試験の新規患者は治療期登録時、05 試験の継続患者は 04 試験の本登録時の検査値とした。

3) 投与後の測定時期

治験薬投与後の臨床検査の測定時期は、03 試験は 8 週後又は投与中止時、04 試験は 4 週後又は中止時、05 試験は 12、24、36、52 週後又は中止時とした。

4) 異常変動の定義

03 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、検査項目ごとにベースラインの検査値と比較し、以下の判定基準に従って異常変動の有無を判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。

(a) 変動係数の比較的大きいとされている項目（総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、ALP、BUN）

- 基準範囲内→異常値
  後値が、基準上限値の 120%以上となった場合、異常変動とした。
- 異常値→異常値
  後値が、ベースラインの 200%以上となった場合、異常変動とした。

(b) (a) 以外の項目

- 基準範囲内→異常値
  後値が、ベースラインの 120%以上又は 80%以下となった場合、異常変動とした。なお、尿検査（定性）については、2 段階以上の変動を異常変動とした。
- 異常値→異常値
  後値が、ベースラインの 200%以上又は 50%以下となった場合、異常変動とした。なお、尿検査（定性）については、2 段階以上の変動を異常変動とした。

04 試験及び 05 試験では、治験責任医師又は治験分担医師は、検査項目ごとにベースラインの検査値と比較して、患者背景、検査値の生理的変動、関連する検査値の変動等から総合的に異常変動の有無を判定した。異常変動と判定された場合には有害事象として取り扱った。

(3) バイタルサイン

1) 測定項目

バイタルサインの測定項目は、いずれの試験においても安静時座位血圧及び脈拍数とした。

2) ベースライン

バイタルサインのベースラインは、03 試験及び 04 試験は本登録時、05 試験の新規患者は治療期登録時、05 試験の継続患者は 04 試験の本登録時の検査値とした。

3) 投与後の測定時期

治験薬投与後のバイタルサインの測定時期は、03 試験は 2、4、6、8 週後又は投与中止時、04 試験は 2、4 週後又は中止時、05 試験では 4、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52 週後又は中止時とした。

4) 異常変動の定義

治験責任医師又は治験分担医師は、ベースラインの測定値と比較し患者背景等から総合的に異常変動の有無を判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。

(4) 12 誘導心電図検査（04 試験及び 05 試験）

1) 実施項目

いずれの試験においても安静時の 12 誘導心電図検査を実施した。

2) ベースライン

12 誘導心電図のベースラインは、04 試験では本登録前までに実施した検査データ、05 試験の新規患者は治療期登録前までに実施した検査データ、05 試験の継続患者は 04 試験の本登録前までに実施した検査データとした。

3) 投与後の実施時期

治験薬投与後の 12 誘導心電図検査の実施時期は、04 試験では 4 週後又は中止時、05 試験では 4、24、52 週後又は中止時とした。

4) 異常変動の定義

治験責任医師又は治験分担医師は、ベースラインの検査データと比較し異常変動の有無を総合的に判定した。異常変動と判定された場合は有害事象として取り扱った。

(5) 人口統計学的特性等の検討における分類

以下の基準を人口統計学的特性等の検討における分類に用いた。

1) 肝障害

ベースラインの臨床検査値及び合併症データを使用して、「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「肝臓」のグレードに基づき肝障害を分類した。グレード 1 以上に該当しないものはグレード 0 とした。なお、同一患者において、複数のグレードに評価された場合は、最も重いグレードに分類した。また、一部の臨床検査値に欠測があった場合は、判定可能なデータを使用して肝障害を分類した。肝障害の重症度分類基準のうち、臨床検査項目としていない「プロトロンビン時間」は考慮しないこととした。また、グレード 2 の症状としてあげられている「右季肋部痛」は、肝障害以外の疾患においても発症することがあるため考慮しないこととした。

2) 腎機能障害

Cockcroft-Gault の式を用いてベースラインの血清中クレアチニン値より算出されるクレアチニンクリアランス（eCL_{CR}）を指標に、腎機能を表 2.7.4.1-4 に従い分類した。

eCL_{CR}（mL/min）＝（140 – 年齢）× 体重 /（72 × Scr）（女性の場合は × 0.85）

Scr：血清中クレアチニン値（mg/dL）

表 2.7.4.1-4 腎機能分類表

分類 a)	eCL_{CR}（mL/min）
正常者	90 ≦ eCL_{CR}
軽度腎機能低下	60 ≦ eCL_{CR} < 90
中等度腎機能低下	30 ≦ eCL_{CR} < 60
高度腎機能低下	eCL_{CR} < 30

a： FDA のドラフトガイダンス [1)]に基づき、分類した。なお、Severe decrease in GFR 及び End Stage Renal Disease (ESRD)を併せて高度腎機能低下とした。

2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の解析

(1) 安全性の解析対象集団

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。03 試験は治験薬の投与を中止した患者についても 8 週まで治験を継続したため、有害事象等の解析では、投与中止までのデータを用いた解析（主要な解析）と投与中止後のデータを含めた解析（補足的解析）を行った。本概要では主要な解析の結果を用いた。

各試験の安全性解析対象集団を表 2.7.4.1-5 に示した。

表 2.7.4.1-5 安全性解析対象集団

試験名	5%群	20%群	プラセボ群	合計
03 試験	60	60	62	182
04 試験		144	140	284
05 試験		125		125

例数

(2) 有害事象の集計

同一患者で複数の有害事象が発現した場合、発現例数は 1 例と集計した。なお、重症度が異なる場合には、最も重い重症度で 1 例として集計した。

05 試験の発現時期別の集計では、同一患者で同一有害事象が複数の時期で発現した場合には、最も早い発現時期で 1 例として集計した。

また、SOC 又は PT 別の集計においても上述と同様に集計した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 投与期間

03 試験、04 試験及び 05 試験の投与状況を表 2.7.4.1-6、表 2.7.4.1-7 及び表 2.7.4.1-8 に示した。

表 2.7.4.1-6 03 試験における治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）

投与状況 カテゴリ	記述統計量	5%群 (N = 60)	20%群 (N = 60)	プラセボ群 (N = 62)
治験薬投与期間 (d)	n	60	60	62
	平均値	54.2	55.4	54.5
	標準偏差	4.5	3.1	4.7
	中央値	55.0	56.0	56.0
	最小値	28	42	27
	最大値	59	60	60
＜2 週	n (%)	0	0	0
2～＜4 週	n (%)	0	0	1 (1.6)
4～＜6 週	n (%)	1 (1.7)	0	0
6～＜8 週	n (%)	30 (50.0)	23 (38.3)	28 (45.2)
8 週～	n (%)	29 (48 3)	37 (61.7)	33 (53.2)

03 試験総括報告書表 11.3-2 から引用

表 2.7.4.1-7　04 試験における治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）

投与状況 カテゴリ	記述統計量	20%群 (N = 144)	プラセボ群 (N = 140)
治験薬投与期間 (d)	n 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	144 26.8 2.6 27.5 20 31	140 26.4 3 2 27.0 21 34
＜2 週 2～＜4 週 4 週～	n (%) n (%) n (%)	0 72 (50.0) 72 (50.0)	0 72 (51.4) 68 (48.6)

04 試験総括報告書表 11.3-2 を一部改変

表 2.7.4.1-8　05 試験における治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）

投与状況 カテゴリ	記述統計量	全体 (N = 125)	新規患者 (N = 12)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61)
治験薬投与期間 (d)	n 平均値 標準偏差 中央値 最小値 最大値	125 347.5 63.8 364.0 49 371	12 325.8 91.2 364.0 80 371	52 342.8 74.6 364.0 49 371	61 355.8 44.4 364.0 75 371
＜4 週 4～＜8 週 8～＜12 週 12～＜24 週 24～＜36 週 36～＜52 週 52 週～	n (%) n (%) n (%) n (%) n (%) n (%) n (%)	0 1 (0.8) 3 (2.4) 2 (1.6) 2 (1.6) 44 (35.2) 73 (58.4)	0 0 1 (8.3) 0 1 (8.3) 3 (25.0) 7 (58.3)	0 1 (1.9) 1 (1.9) 2 (3.8) 0 16 (30.8) 32 (61 5)	0 0 1 (1.6) 0 1 (1.6) 25 (41.0) 34 (55.7)

05 試験総括報告書表 11.3-2 から引用

2.7.4.1.2.2　投与時間

03 試験及び 04 試験では、治験薬の投与日時及び除去日時（手洗い日時）について患者が記録した。05 試験では、治験薬の塗布時間（投与から投与後最初に手洗いを行うまでの時間）について患者が 8 つのカテゴリ（「< 4h」、「4～< 6h」、「6～< 7h」、「7～< 8h」、「8～< 10h」、「10～< 12h」、「12h～」、「無」）から選択して記録した。

03 試験における初回投与日から各時点までの 1 日あたりの治験薬の平均投与時間の記述統計量及びカテゴリ別頻度集計を表 2.7.4.1-9 及び表 2.7.4.1-10、04 試験における治験薬投与期間の 1 日あたりの治験薬の平均投与時間の記述統計量及びカテゴリ別頻度集計を表 2.7.4.1-11 及び表 2.7.4.1-12 に、05 試験における治験薬の投与時間のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.4.1-13 に示した。

03 試験の 8 週までにおける治験薬の平均投与時間（平均値 ± 標準偏差）は、5%群 7.41 ± 0.97h、20%群 7.28 ± 0.89h、プラセボ群 7.26 ± 0.85h であり、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 ± 標準偏差）は、20%群 7.36 ± 1.04h、プラセボ群 7.25±0.93h 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。

表 2.7.4.1-9　03 試験における各時点までの治験薬の平均投与時間（安全性解析対象集団）

投与群	時点	n	平均投与時間 (h)				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
5%群	2 週	60	7.25	1.05	7.27	4.8	9.8
	4 週	60	7.34	0.97	7.33	5.3	10.0
	6 週	58	7.39	0.95	7.48	5.4	9.8
	8 週	58	7.41	0.97	7.47	5.4	10.0
20%群	2 週	60	7.25	1.03	7.22	5.3	9.8
	4 週	60	7.29	0.98	7.28	5.4	9.9
	6 週	60	7.34	0.93	7.30	5.4	9.7
	8 週	59	7.28	0.89	7.22	5.3	9.5
プラセボ群	2 週	62	7.21	0.88	7.10	5.2	9.3
	4 週	62	7.25	0.87	7.28	4.8	9.2
	6 週	61	7.24	0.86	7.25	4.7	9.3
	8 週	60	7.26	0.85	7.27	4.6	9.3

03 試験総括報告書表 11.3-3 から引用

表 2.7.4.1-10　03 試験における各時点までの治験薬の平均投与時間のカテゴリ別頻度集計（安全性解析対象集団）

投与群	時点	n	平均投与時間、n (%)				
			< 2h	2～< 4h	4～< 6h	6～< 8h	8h～
5%群	2 週	60	0	0	8 (13 3)	40 (66.7)	12 (20.0)
	4 週	60	0	0	7 (11.7)	39 (65.0)	14 (23.3)
	6 週	58	0	0	7 (12 1)	37 (63.8)	14 (24.1)
	8 週	58	0	0	6 (10 3)	39 (67.2)	13 (22.4)
20%群	2 週	60	0	0	6 (10.0)	41 (68.3)	13 (21.7)
	4 週	60	0	0	4 (6.7)	40 (66.7)	16 (26.7)
	6 週	60	0	0	3 (5.0)	43 (71.7)	14 (23.3)
	8 週	59	0	0	3 (5.1)	42 (71.2)	14 (23.7)
プラセボ群	2 週	62	0	0	3 (4.8)	48 (77.4)	11 (17.7)
	4 週	62	0	0	3 (4.8)	49 (79.0)	10 (16.1)
	6 週	61	0	0	4 (6.6)	50 (82.0)	7 (11.5)
	8 週	60	0	0	4 (6.7)	47 (78.3)	9 (15.0)

03 試験総括報告書表 14.1.5-16 から引用

表 2.7.4.1-11　04 試験における治験薬の平均投与時間（安全性解析対象集団）

投与状況	記述統計量	全体 (N = 284)	20%群 (N = 144)	プラセボ群 (N = 140)
平均投与時間 (h)	n	284	144	140
	平均値	7.31	7.36	7.25
	標準偏差	0.99	1.04	0.93
	中央値	7.28	7.33	7.26
	最小値	4.0	4.2	4.0
	最大値	10.6	10.6	9.7

04 試験総括報告書表 14.1.6-3 から引用

表 2.7.4.1-12　04 試験における治験薬の平均投与時間のカテゴリ別頻度集計
（安全性解析対象集団）

投与群	平均投与時間、n (%)						
	< 4h	4～< 6h	6～< 7h	7～< 8h	8～< 10h	10～< 12h	12h～
全体 (N = 284)	0	23 (8.1)	86 (30.3)	110 (38.7)	62 (21.8)	3 (1.1)	0
20%群 (N = 144)	0	10 (6.9)	45 (31.3)	52 (36.1)	34 (23.6)	3 (2.1)	0
プラセボ群 (N = 140)	0	13 (9.3)	41 (29.3)	58 (41.4)	28 (20.0)	0	0

04 試験総括報告書表 11.3-3 から引用

表 2.7.4.1-13　05 試験における治験薬の投与時間のカテゴリ別頻度集計（安全性解析対象集団）

コホート	投与件数	投与時間、n (%)						
		< 4h	4～< 6h	6～< 7h	7～< 8h	8～< 10h	10～< 12h	12h～
全体 (N = 125)	41972	3330 (7.9)	8614 (20.5)	14463 (34.5)	10253 (24.4)	4708 (11.2)	535 (1.3)	69 (0.2)
新規患者 (N = 12)	3625	353 (9.7)	526 (14.5)	852 (23.5)	1220 (33.7)	545 (15.0)	126 (3.5)	3 (0.1)
継続患者（20% / 20%） (N = 52)	17148	1367 (8.0)	3548 (20.7)	5994 (35.0)	4180 (24.4)	1841 (10.7)	210 (1.2)	8 (0.0)
継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61)	21199	1610 (7.6)	4540 (21.4)	7617 (35.9)	4853 (22.9)	2322 (11.0)	199 (0.9)	58 (0.3)

05 試験総括報告書表 11.3-3 から引用

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

03 試験、04 試験及び 05 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-14 及び表 2.7.4.1-15 に示した。

いずれの項目でも試験間における著しい差はみられなかった。

表 2.7.4.1-14　03 試験及び 04 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性
（安全性解析対象集団）

項目 カテゴリ		記述統計量	03 試験			04 試験	
			5%群 (N = 60)	20%群 (N = 60)	プラセボ群 (N = 62)	20%群 (N = 144)	プラセボ群 (N = 140)
性別							
男性		n (%)	28 (46.7)	33 (55.0)	36 (58.1)	81 (56 3)	87 (62.1)
女性		n (%)	32 (53.3)	27 (45.0)	26 (41.9)	63 (43.8)	53 (37.9)
年齢 (歳)		n	60	60	62	144	140
		平均値	33.2	32.4	30.7	34.1	35.7
		標準偏差	11.4	11.0	10.7	13.8	14.2
		中央値	32.5	29.5	26.0	32.0	32.0
		最小値	18	19	18	12	12
		最大値	55	59	59	60	77
―	(< 18)[a)]	n (%)	-	-	-	17 (11.8)	6 (4.3)
< 30	(18～< 30)[a)]	n (%)	29 (48.3)	30 (50.0)	34 (54.8)	47 (32.6)	53 (37.9)
30～< 40	(30～< 40)[a)]	n (%)	10 (16.7)	12 (20.0)	15 (24.2)	28 (19.4)	29 (20.7)
40～	(40～)[a)]	n (%)	21 (35.0)	18 (30.0)	13 (21.0)	52 (36 1)	52 (37.1)
体重 (kg)		n	60	60	62	144	140
		平均値	62.41	63.49	64.15	62.79	64.52
		標準偏差	16.03	11.42	13.44	13.61	14.81
		中央値	58.50	61.25	63.00	61.05	65.20
		最小値	41.0	38.6	42.1	36.8	37.9
		最大値	118.0	89.0	112.0	101.8	116.0
< 50		n (%)	12 (20.0)	5 (8.3)	6 (9.7)	24 (16.7)	25 (17.9)
50～< 70		n (%)	31 (51.7)	38 (63.3)	38 (61.3)	80 (55.6)	66 (47.1)
70～		n (%)	17 (28.3)	17 (28.3)	18 (29.0)	40 (27.8)	49 (35.0)

表 2.7.4.1-14　03 試験及び 04 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（続き）

項目 カテゴリ	記述統計量	03 試験			04 試験	
		5%群 (N = 60)	20%群 (N = 60)	プラセボ群 (N = 62)	20%群 (N = 144)	プラセボ群 (N = 140)
発汗量 (mg/cm^2/min)[b)]	n	60	60	62	144	140
	平均値	0.8598	0.8388	0.8663	0.8651	0.8803
	標準偏差	0.2998	0.2974	0.3815	0.3719	0.4536
	中央値	0.7603	0.7592	0.7288	0.7527	0.7465
	最小値	0.508	0.504	0.508	0 502	0.501
	最大値	1.666	1.620	2.656	2 277	3.623
0.5～< 1.0	n (%)	42 (70.0)	44 (73.3)	47 (75.8)	109 (75.7)	107 (76.4)
1.0～	n (%)	18 (30.0)	16 (26.7)	15 (24.2)	35 (24 3)	33 (23.6)
HDSS						
Grade 1	n (%)	-	-	-	-	-
Grade 2	n (%)	19 (31.7)	23 (38.3)	20 (32.3)	74 (51.4)	64 (45.7)
Grade 3	n (%)	27 (45.0)	30 (50.0)	33 (53.2)	58 (40 3)	60 (42.9)
Grade 4	n (%)	14 (23.3)	7 (11.7)	9 (14.5)	12 (8.3)	16 (11.4)
DLQI 評価スコア	n	60	60	62	144	140
	平均値	6.1	6.9	6.8	6.1	6.4
	標準偏差	4.8	4.1	5.0	4.4	5.1
	中央値	5.0	6.0	5.0	5.0	5.0
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	19	18	21	23	26
0～1	n (%)	8 (13.3)	3 (5.0)	5 (8.1)	13 (9.0)	23 (16.4)
2～5	n (%)	25 (41.7)	19 (31.7)	28 (45.2)	62 (43 1)	52 (37.1)
6～10	n (%)	17 (28.3)	26 (43.3)	14 (22.6)	44 (30.6)	37 (26.4)
11～20	n (%)	10 (16.7)	12 (20.0)	14 (22.6)	24 (16.7)	25 (17.9)
21～30	n (%)	0	0	1 (1.6)	1 (0.7)	3 (2.1)

a：　括弧内は 04 試験のカテゴリ

b：　ベースライン値（測定期間に測定された発汗量 3 回分の平均値）

03 試験総括報告書表 14.1.4-4、04 試験総括報告書表 14.1.4-5 より作成

表 2.7.4.1-15　05 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

項目 カテゴリ	記述統計量	全体 (N = 125)	新規患者 (N = 12)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61)
性別					
男性	n (%)	67 (53.6)	4 (33.3)	22 (42.3)	41 (67.2)
女性	n (%)	58 (46.4)	8 (66.7)	30 (57.7)	20 (32.8)
年齢 (歳)	n	125	12	52	61
	平均値	34.2	29.3	33.8	35.4
	標準偏差	14.7	12.8	15.2	14.6
	中央値	31.0	24.5	34.5	32.0
	最小値	12	12	12	12
	最大値	69	53	56	69
< 18	n (%)	17 (13.6)	2 (16.7)	10 (19.2)	5 (8.2)
18～< 30	n (%)	43 (34.4)	6 (50.0)	14 (26.9)	23 (37.7)
30～< 40	n (%)	15 (12.0)	0	7 (13.5)	8 (13 1)
40～	n (%)	50 (40.0)	4 (33.3)	21 (40.4)	25 (41.0)

表 2.7.4.1-15　05 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（続き）

項目 カテゴリ	記述統計量	全体 (N = 125)	新規患者 (N = 12)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61)
体重 (kg)	n	125	12	52	61
	平均値	61.85	57.43	60.40	63.97
	標準偏差	13.24	16.16	13.00	12.67
	中央値	60.40	53.25	57.45	65.40
	最小値	29.7	29.7	39.2	41.4
	最大値	101.8	95.3	101.8	92.8
< 50	n (%)	20 (16.0)	2 (16.7)	7 (13.5)	11 (18.0)
50～< 70	n (%)	75 (60.0)	8 (66.7)	35 (67.3)	32 (52.5)
70～	n (%)	30 (24.0)	2 (16.7)	10 (19.2)	18 (29.5)
発汗量 (mg/cm^2/min)[a)]	n	125	12	52	61
	平均値	0.9175	1.0130	0.8854	0 9261
	標準偏差	0.4003	0.4452	0.3597	0.4266
	中央値	0.8157	0.9597	0.8115	0.8133
	最小値	0 503	0.503	0.503	0 513
	最大値	2.744	1.793	2.036	2.744
0.500～< 1.000	n (%)	86 (68.8)	6 (50.0)	37 (71.2)	43 (70.5)
1.000～	n (%)	39 (31 2)	6 (50.0)	15 (28.8)	18 (29.5)
HDSS					
Grade 1	n (%)	-	-	-	-
Grade 2	n (%)	58 (46.4)	5 (41.7)	25 (48.1)	28 (45.9)
Grade 3	n (%)	55 (44.0)	6 (50.0)	21 (40.4)	28 (45.9)
Grade 4	n (%)	12 (9.6)	1 (8.3)	6 (11.5)	5 (8.2)
DLQI 評価スコア	n	125	12	52	61
	平均値	6.6	6.0	6.6	6.7
	標準偏差	4.8	5.6	4.5	4 9
	中央値	6.0	5.5	6.0	5.0
	最小値	0	0	1	0
	最大値	26	22	23	26
0～1	n (%)	9 (7.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	6 (9.8)
2～5	n (%)	52 (41.6)	5 (41.7)	22 (42.3)	25 (41.0)
6～10	n (%)	44 (35 2)	5 (41.7)	20 (38.5)	19 (31.1)
11～20	n (%)	17 (13.6)	0	7 (13.5)	10 (16.4)
21～30	n (%)	3 (2.4)	1 (8.3)	1 (1.9)	1 (1.6)

a：　ベースライン（測定期間に測定された発汗量 3 回分の平均値）

05 試験総括報告書表 14.1.4-7 を一部改変

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

03 試験、04 試験及び 05 試験の有害事象の要約を以下に記載した。

(1)　03 試験

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。

03 試験に発現した有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。

03 試験の有害事象発現率は、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。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は、いずれの群にもみられなかった。

表 2.7.4.2-1　03 試験で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団、主要な解析）

		5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)
有害事象 （因果関係を問わない）	全ての有害事象	21 (35.0)	28 (46.7)	25 (40.3)
	治験薬投与部位の有害事象	3 (5.0)	10 (16.7)	8 (12.9)
	臨床検査値の異常変動	3 (5.0)	5 (8.3)	3 (4.8)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （副作用）	全ての有害事象	4 (6.7)	9 (15.0)	6 (9.7)
	治験薬投与部位の有害事象	2 (3.3)	8 (13.3)	4 (6.5)
	臨床検査値の異常変動	2 (3.3)	0	2 (3.2)
死亡		0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象		0	2 (3.3)	0

03 試験総括報告書表 12.2-1、表 12.2-2、表 12 3-2 及び表 14.3.4-2 より作成

(2)　04 試験

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。

04 試験に発現した有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。

04 試験の有害事象発現率は、20%群で 22.9%（33/144 例）、プラセボ群で 14.3%（20/140 例）であった。死亡及び死亡以外の重篤な有害事象は、いずれの群にもみられなかった。

表 2.7.4.2-2　04 試験で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)
有害事象 （因果関係を問わない）	全ての有害事象	33 (22 9)	20 (14.3)
	治験薬投与部位の有害事象	13 (9.0)	5 (3.6)
	臨床検査値の異常変動	2 (1.4)	5 (3.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （副作用）	全ての有害事象	18 (12 5)	12 (8.6)
	治験薬投与部位の有害事象	13 (9.0)	5 (3.6)
	臨床検査値の異常変動	1 (0.7)	2 (1.4)
死亡		0	0
死亡以外の重篤な有害事象		0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象		0	0

04 試験総括報告書表 12.2-1、表 12.2-3 及び表 14.3.4-2 より作成

(3)　05 試験

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。

05 試験に発現した有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。

05 試験の有害事象発現率は、79.2%（99/125 例）であった。

死亡例はみられなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現率は 1.6%（2/125 例）であった。

表 2.7.4.2-3　05 試験で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
有害事象 （因果関係を問わない）	全ての有害事象	99 (79.2)	10 (83.3)	42 (80.8)	47 (77.0)
	治験薬投与部位の有害事象	44 (35.2)	5 (41.7)	19 (36.5)	20 (32.8)
	臨床検査値の異常変動	22 (17.6)	2 (16.7)	6 (11.5)	14 (23.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （副作用）	全ての有害事象	45 (36.0)	5 (41.7)	17 (32.7)	23 (37.7)
	治験薬投与部位の有害事象	33 (26.4)	2 (16.7)	15 (28.8)	16 (26.2)
	臨床検査値の異常変動	9 (7.2)	2 (16.7)	0	7 (11.5)
死亡		0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象		2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)

05 試験総括報告書表 12.2-1、表 12.2-2、表 14 3 2-1、表 14.3.2-3 及び表 14.3.4-2 より作成

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　事象別有害事象

(1)　03 試験

03 試験における 2%以上の有害事象発現率を表 2.7.4.2-4 に示した。

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（PT）は、5%群で上咽頭炎が 8.3%（5/60 例）、インフルエンザが 6.7%（4/60 例）、頭痛が 3.3%（2/60 例）、20%群で上咽頭炎が 6.7%（4/60 例）、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%（3/60 例）、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%（2/60 例）、プラセボ群で上咽頭炎が 9.7%（6/62 例）、インフルエンザ、胃腸炎、異汗性湿疹が各 4.8%（3/62 例）、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%（2/62 例）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。

発現率 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、20%群で口渇、適用部位皮膚剥脱、異汗性湿疹が各 3.3%（2/60 例）、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%（2/62 例）であり、5%群ではみられなかった。

プラセボ群に対して発現率が 2%以上高かった因果関係が否定できない有害事象は、20%群で口渇、適用部位皮膚剥脱であり、5%群ではみられなかった。

表 2.7.4.2-4　03 試験の発現率 2%以上の有害事象における有害事象発現率
（安全性解析対象集団、主要な解析）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)
有害事象全体	21 (35.0)	28 (46.7)	25 (40.3)	4 (6.7)	9 (15.0)	6 (9.7)
一般・全身障害および投与部位の状態						
口渇	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)	0
適用部位皮膚剥脱	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)	0
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎	5 (8.3)	4 (6.7)	6 (9.7)	0	0	0
インフルエンザ	4 (6.7)	3 (5.0)	3 (4.8)	0	0	0
胃腸炎	0	2 (3.3)	3 (4.8)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症						
熱傷	0	2 (3.3)	0	0	0	0
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (5.0)	2 (3.2)	0	0	2 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.3)	0	0	0	0
好酸球百分率増加	0	2 (3.3)	0	0	0	0
神経系障害						
頭痛	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
異汗性湿疹	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (4.8)	0	2 (3.3)	1 (1.6)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.7)	2 (3.3)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0
皮膚剥脱	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.2)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)
湿疹	0	2 (3.3)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

(2)　04 試験

04 試験における 2%以上の有害事象発現率を表 2.7.4.2-5 に示した。

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（PT）は、20%群で適用部位皮膚炎が 4.2%（6/144 例）、口渇、上咽頭炎が各 3.5%（5/144 例）、適用部位そう痒感が 2.1%（3/144 例）、プラセボ群で尿中ブドウ糖陽性が 2.9%（4/140 例）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。

発現率 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、20%群で適用部位皮膚炎が 4.2%（6/144 例）、口渇が 3.5%（5/144 例）、適用部位そう痒感が 2.1%（3/144 例）であった。プラセボ群では発現率 2%以上の因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

プラセボ群に対して発現率が 2%以上高かった 20%群の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位皮膚炎、口渇であった。

表 2.7.4.2-5　04 試験の発現率 2%以上の有害事象における有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)
有害事象全体	33 (22.9)	20 (14.3)	18 (12.5)	12 (8.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位皮膚炎	6 (4.2)	0	6 (4.2)	0
口渇	5 (3.5)	1 (0.7)	5 (3.5)	1 (0.7)
適用部位そう痒感	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	5 (3.5)	0	0	0
臨床検査				
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	4 (2.9)	1 (0.7)	2 (1.4)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-4 から引用

(3)　05 試験

05 試験における 2%以上の有害事象発現率を表 2.7.4.2-6 に示した。

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（PT）は、発熱が 29.6%（37/125 例）、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、異汗性湿疹が各 8.8%（11/125 例）、湿疹が 8.0%（10/125 例）、ワクチン接種部位疼痛が 7.2%（9/125 例）、上咽頭炎、ざ瘡が各 6.4%（8/125 例）、血中尿酸増加、背部痛、接触皮膚炎が各 5.6%（7/125 例）、頭痛が 4.8%（6/125 例）、蕁麻疹、皮脂欠乏症が各 4.0%（5/125 例）、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%（4/125 例）、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%（3/125 例）であった。

発現率 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位皮膚炎が 8.8%（11/125 例）、適用部位湿疹が 6.4%（8/125 例）、口渇、皮脂欠乏症が各 3.2%（4/125 例）、血中尿酸増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 2.4%（3/125 例）であった。

表 2.7.4.2-6　05 試験の発現率 2%以上の有害事象における有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
有害事象全体	99 (79.2)	10 (83.3)	42 (80.8)	47 (77.0)	45 (36.0)	5 (41.7)	17 (32.7)	23 (37.7)
眼障害								
アレルギー性結膜炎	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
ドライアイ	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
胃腸障害								
腹部不快感	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
悪心	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
発熱	37 (29.6)	3 (25.0)	16 (30.8)	18 (29.5)	0	0	0	0
適用部位皮膚炎	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)
適用部位湿疹	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	8 (6.4)	0	4 (7.7)	4 (6.6)
ワクチン接種部位疼痛	9 (7.2)	0	4 (7.7)	5 (8.2)	0	0	0	0
注射部位疼痛	4 (3.2)	0	2 (3.8)	2 (3.3)	0	0	0	0
倦怠感	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
口渇	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)
適用部位そう痒感	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
免疫系障害								
季節性アレルギー	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	8 (6.4)	1 (8.3)	1 (1.9)	6 (9.8)	0	0	0	0
咽頭炎	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
COVID-19	3 (2.4)	1 (8.3)	0	2 (3.3)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症								
節足動物刺傷	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
皮膚擦過傷	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
臨床検査								
血中尿酸増加	7 (5.6)	2 (16.7)	2 (3.8)	3 (4.9)	3 (2.4)	2 (16.7)	0	1 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)
尿中ブドウ糖陽性	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
尿中血陽性	3 (2.4)	1 (8.3)	1 (1.9)	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	7 (5.6)	0	5 (9.6)	2 (3.3)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
皮膚乳頭腫	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
神経系障害								
頭痛	6 (4.8)	0	3 (5.8)	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)

表 2.7.4.2-6　05 試験の発現率 2%以上の有害事象における有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
皮膚および皮下組織障害								
異汗性湿疹	11 (8.8)	1 (8.3)	4 (7.7)	6 (9.8)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
湿疹	10 (8.0)	1 (8.3)	4 (7.7)	5 (8.2)	0	0	0	0
ざ瘡	8 (6.4)	1 (8.3)	6 (11.5)	1 (1.6)	0	0	0	0
接触皮膚炎	7 (5.6)	1 (8.3)	4 (7.7)	2 (3.3)	0	0	0	0
蕁麻疹	5 (4.0)	1 (8.3)	2 (3.8)	2 (3.3)	0	0	0	0
皮脂欠乏症	5 (4.0)	0	4 (7.7)	1 (1.6)	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)
肝斑	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

05 試験総括報告書表 14 3 1-4 を一部改変

2.7.4.2.1.1.2 長期投与における安全性

05 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-7 に示した。

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。

表 2.7.4.2-7　05 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
解析対象例数	全体	125	12	52	61	125	12	52	61
	< 4 週	125	12	52	61	125	12	52	61
	4～< 8 週	125	12	52	61	125	12	52	61
	8～< 12 週	124	12	51	61	124	12	51	61
	12～< 24 週	121	11	50	60	121	11	50	60
	24～< 36 週	119	11	48	60	119	11	48	60
	36～< 52 週	118	11	48	59	118	11	48	59
	52 週～	79	7	35	37	79	7	35	37

表 2.7.4.2-7　05 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
有害事象全体	全体	99 (79.2)	10 (83.3)	42 (80.8)	47 (77.0)	45 (36.0)	5 (41.7)	17 (32.7)	23 (37.7)
	< 4 週	37 (29.6)	4 (33.3)	12 (23.1)	21 (34.4)	16 (12.8)	2 (16.7)	5 (9.6)	9 (14.8)
	4～< 8 週	12 (9.6)	0	6 (11.5)	6 (9.8)	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)
	8～< 12 週	14 (11.3)	0	9 (17.6)	5 (8.2)	6 (4.8)	0	2 (3.9)	4 (6.6)
	12～< 24 週	18 (14.9)	4 (36.4)	7 (14.0)	7 (11.7)	9 (7.4)	1 (9.1)	5 (10.0)	3 (5.0)
	24～< 36 週	7 (5.9)	1 (9.1)	1 (2.1)	5 (8.3)	4 (3.4)	0	2 (4.2)	2 (3.3)
	36～< 52 週	10 (8.5)	1 (9.1)	6 (12.5)	3 (5.1)	5 (4.2)	2 (18 2)	1 (2.1)	2 (3.4)
	52 週～	1 (1.3)	0	1 (2.9)	0	2 (2.5)	0	1 (2.9)	1 (2.7)
眼障害									
アレルギー性結膜炎	全体	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	2 (1.6)	0	1 (2.0)	1 (1.6)	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	全体	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	< 4 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害									
腹部不快感	全体	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	全体	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	3 (2.5)	0	2 (4.2)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	全体	37 (29.6)	3 (25.0)	16 (30.8)	18 (29.5)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	24～< 36 週	17 (14.3)	0	6 (12.5)	11 (18.3)	0	0	0	0
	36～< 52 週	19 (16.1)	3 (27.3)	10 (20.8)	6 (10.2)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-7　05 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
適用部位皮膚炎	全体	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)
	< 4 週	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
	4～< 8 週	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)
	8～< 12 週	2 (1.6)	0	2 (3.9)	0	2 (1.6)	0	2 (3.9)	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	0	2 (4.0)	0	2 (1.7)	0	2 (4.0)	0
	24～< 36 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
適用部位湿疹	全体	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	8 (6.4)	0	4 (7.7)	4 (6.6)
	< 4 週	4 (3.2)	1 (8.3)	1 (1.9)	2 (3.3)	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	2 (1.6)	0	2 (3.9)	0	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	0	1 (2.0)	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	3 (2.5)	0	1 (2.1)	2 (3.4)	3 (2.5)	0	1 (2.1)	2 (3.4)
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位疼痛	全体	9 (7.2)	0	4 (7.7)	5 (8.2)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	6 (5.0)	0	3 (6.3)	3 (5.0)	0	0	0	0
	36～< 52 週	3 (2.5)	0	1 (2.1)	2 (3.4)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	全体	4 (3.2)	0	2 (3.8)	2 (3.3)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	4 (3.4)	0	2 (4.2)	2 (3.4)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	全体	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	0	2 (4.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	全体	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)
	< 4 週	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-7　05 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
適用部位そう痒感	全体	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
	< 4 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害									
季節性アレルギー	全体	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	0	2 (4.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症									
上咽頭炎	全体	8 (6.4)	1 (8.3)	1 (1.9)	6 (9.8)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	1 (9.1)	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	4 (3.4)	0	1 (2.1)	3 (5.1)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	全体	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	2 (1.7)	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
COVID-19	全体	3 (2.4)	1 (8.3)	0	2 (3.3)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	2 (1.7)	1 (9.1)	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症									
節足動物刺傷	全体	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-7　05 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
皮膚擦過傷	全体	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査									
血中尿酸増加	全体	7 (5.6)	2 (16.7)	2 (3.8)	3 (4.9)	3 (2.4)	2 (16.7)	0	1 (1.6)
	< 4 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	1 (9.1)	0	1 (1.7)	2 (1.7)	1 (9.1)	0	1 (1.7)
	24～< 36 週	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	2 (1.7)	1 (9.1)	1 (2.1)	0	1 (0.8)	1 (9.1)	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	全体	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)
	24～< 36 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	52 週～	1 (1.3)	0	0	1 (2.7)	1 (1.3)	0	0	1 (2.7)
尿中ブドウ糖陽性	全体	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	< 4 週	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	全体	3 (2.4)	1 (8.3)	1 (1.9)	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	2 (2.5)	1 (14.3)	0	1 (2.7)	2 (2.5)	1 (14 3)	0	1 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	全体	7 (5.6)	0	5 (9.6)	2 (3.3)	0	0	0	0
	< 4 週	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	2 (1.6)	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-7　05 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
皮膚乳頭腫	全体	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害									
頭痛	全体	6 (4.8)	0	3 (5.8)	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	< 4 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	3 (2.5)	0	2 (4.2)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害									
異汗性湿疹	全体	11 (8.8)	1 (8.3)	4 (7.7)	6 (9.8)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
	< 4 週	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
	4～< 8 週	4 (3.2)	0	2 (3.8)	2 (3.3)	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	4 (3.4)	1 (9.1)	1 (2.1)	2 (3.3)	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	全体	10 (8.0)	1 (8.3)	4 (7.7)	5 (8.2)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	1 (9.1)	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	24～< 36 週	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	3 (2.5)	0	1 (2.1)	2 (3.4)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	全体	8 (6.4)	1 (8.3)	6 (11.5)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	3 (2.5)	0	3 (6.3)	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	2 (1.7)	1 (9.1)	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-7　05 試験の発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
接触皮膚炎	全体	7 (5.6)	1 (8.3)	4 (7.7)	2 (3.3)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	1 (9.1)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	2 (1.7)	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0
	52 週～	1 (1.3)	0	0	1 (2.7)	0	0	0	0
蕁麻疹	全体	5 (4.0)	1 (8.3)	2 (3.8)	2 (3.3)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	24～< 36 週	3 (2.5)	1 (9.1)	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	全体	5 (4.0)	0	4 (7.7)	1 (1.6)	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)
	< 4 週	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
肝斑	全体	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	全体	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	8～< 12 週	2 (1.6)	0	2 (3.9)	0	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

a：　先行試験にて発現し本治験の治験薬投与開始後も継続している有害事象は、「< 4 週」にカウントした。

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

05 試験総括報告書表 14.3.1-9 を一部改変

2.7.4.2.1.2　死亡

いずれの試験においても死亡例はみられなかった。

2.7.4.2.1.3 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。

05 試験の死亡以外の重篤な有害事象の一覧を付録　表 2.7.4.7-3 に示した。

2.7.4.2.1.4 投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象

(1) 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。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。

03 試験及び 05 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を付録　表 2.7.4.7-4 及び付録　表 2.7.4.7-5 に示した。

(2) 休薬に至った有害事象（05 試験のみ）

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治験薬の使用を一時中断（休薬）することを許容した。

05 試験における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。

05 試験における治験薬の休薬に至った有害事象の一覧を付録　表 2.7.4.7-6 に示した

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 器官別大分類（SOC）別の有害事象

1) 03 試験

03 試験における SOC 別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-8 に示した。

発現率が 5%以上の SOC 別の有害事象は、5%群で「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「皮膚および皮下組織障害」、20%群で「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「皮膚および皮下組織障害」であった。このうちプラセボ群と比較して 5%以上発現率が高かった有害事象（SOC）は、5%群で「傷害、中毒および処置合併症」、20%群で「一般・全身障害および投与部位の状態」、「傷害、中毒および処置合併症」であった。

表 2.7.4.2-8　03 試験における SOC 別の有害事象発現率（安全性解析対象集団、主要な解析）

SOC	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)
有害事象全体	21 (35.0)	28 (46.7)	25 (40.3)	4 (6.7)	9 (15.0)	6 (9.7)
耳および迷路障害	1 (1.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (3.3)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	5 (8.3)	1 (1.6)	0	5 (8.3)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	13 (21.7)	11 (18.3)	12 (19.4)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.0)	5 (8.3)	0	0	0	0
臨床検査	2 (3.3)	5 (8.3)	3 (4.8)	1 (1.7)	0	2 (3.2)
代謝および栄養障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	0	1 (1.6)	0	0	0
神経系障害	2 (3.3)	1 (1.7)	2 (3.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.7)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (8.3)	8 (13.3)	9 (14.5)	2 (3.3)	4 (6.7)	3 (4.8)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

2)　04 試験

04 試験における SOC 別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-9 に示した。

発現率が 5%以上の SOC 別の有害事象は、20%群で「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」はプラセボ群と比較して 5%以上発現率が高かった。

表 2.7.4.2-9　04 試験における SOC 別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)
有害事象全体	33 (22.9)	20 (14.3)	18 (12.5)	12 (8.6)
心臓障害	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
眼障害	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (10.4)	5 (3.6)	14 (9.7)	5 (3.6)
肝胆道系障害	1 (0.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (3.5)	1 (0.7)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
臨床検査	2 (1.4)	7 (5.0)	1 (0.7)	4 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.7)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	0	0	0
神経系障害	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (4.9)	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

3) 05 試験

05 試験における SOC 別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-10 に示した。

発現率が 5%以上の SOC 別の有害事象は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「皮膚および皮下組織障害」、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」、「傷害、中毒および処置合併症」、「眼障害」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」であった。

表 2.7.4.2-10 05 試験における SOC 別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
有害事象全体	99 (79.2)	10 (83.3)	42 (80.8)	47 (77.0)	45 (36.0)	5 (41.7)	17 (32.7)	23 (37.7)
血液およびリンパ系障害	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
心臓障害	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
耳および迷路障害	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
眼障害	13 (10.4)	1 (8.3)	7 (13 5)	5 (8.2)	4 (3.2)	1 (8.3)	1 (1.9)	2 (3.3)
胃腸障害	12 (9.6)	1 (8.3)	7 (13 5)	4 (6.6)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (51.2)	6 (50.0)	25 (48.1)	33 (54.1)	28 (22.4)	2 (16.7)	11 (21.2)	15 (24.6)
肝胆道系障害	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
免疫系障害	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	29 (23.2)	3 (25.0)	12 (23.1)	14 (23.0)	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	18 (14.4)	4 (33.3)	7 (13 5)	7 (11.5)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
臨床検査	25 (20.0)	2 (16.7)	9 (17 3)	14 (23.0)	10 (8.0)	2 (16.7)	1 (1.9)	7 (11.5)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (9.6)	0	9 (17 3)	3 (4.9)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
神経系障害	8 (6.4)	0	3 (5.8)	5 (8.2)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
生殖系および乳房障害	3 (2.4)	0	3 (5.8)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.8)	0	2 (3.8)	4 (6.6)	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	48 (38.4)	4 (33.3)	24 (46.2)	20 (32.8)	8 (6.4)	0	4 (7.7)	4 (6.6)
外科および内科処置	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
血管障害	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

05 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

(2) 注目すべき有害事象

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。抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象は、治験責任医師の見解も参考にして治験依頼者が抗コリン作用によるものと判断し、医学専門家と合意した事象を用いた。

1) 03 試験

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を表 2.7.4.2-11 に示した。

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。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%群で頭痛、20%群で口渇であり、プラセボ群ではみられなかった。

表 2.7.4.2-11 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
（安全性解析対象集団、主要な解析）

PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)
抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象全体	2 (3.3)	3 (5.0)	1 (1.6)	0	2 (3.3)	0
口渇	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)	0
頭痛	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

追加解析報告書表 3.2.1 を一部改変

2) 04 試験

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を表 2.7.4.2-12 に示した。

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。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%群で口渇であり、プラセボ群ではみられなかった。

表 2.7.4.2-12 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
（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)
抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象全体	6 (4.2)	5 (3.6)	5 (3.5)	5 (3.6)
頻脈	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
ドライアイ	1 (0.7)	0	0	0
口渇	5 (3.5)	1 (0.7)	5 (3.5)	1 (0.7)
血圧上昇	0	2 (1.4)	0	2 (1.4)
頭痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

追加解析報告書表 3.2.2 を一部改変

3) 05 試験

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を表 2.7.4.2-13 に示した。

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。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。

表 2.7.4.2-13 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

PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ /20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
抗コリン作用に関連すると考えられる有害事象全体	17 (13.6)	2 (16.7)	6 (11.5)	9 (14.8)	8 (6.4)	2 (16.7)	0	6 (9.8)
ドライアイ	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
羞明	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0
腹痛	2 (1.6)	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0
口渇	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)
代償性発汗	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
血圧上昇	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
頭痛	6 (4.8)	0	3 (5.8)	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
傾眠	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

追加解析報告書表 3.2.3 を一部改変

(3) 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。

1) 03 試験

03 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.4.2-14 に示した。

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、20%群で適用部位皮膚剥脱、異汗性湿疹が各 3.3%（2/60 例）であり、5%群ではみられなかった。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%（1/60 例）を除き、全て軽度であった。

治験薬投与部位の因果関係が否定できない有害事象発現率は、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。

発現率 2%以上の治験薬投与部位の因果関係が否定できない有害事象は、20%群で適用部位皮膚剥脱、異汗性湿疹が各 3.3%（2/60 例）であった。

表 2.7.4.2-14　03 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率
（安全性解析対象集団、主要な解析）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	3 (5.0)	10 (16.7)	8 (12.9)	2 (3.3)	8 (13.3)	4 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位皮膚炎	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
適用部位小水疱	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
適用部位乾燥	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
適用部位湿疹	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
適用部位皮膚剥脱	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)	0
傷害、中毒および処置合併症						
熱傷	0	1 (1.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
異汗性湿疹	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (4.8)	0	2 (3.3)	1 (1.6)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0
皮膚剥脱	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.2)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)
血性水疱	0	0	1 (1.6)	0	0	0
湿疹	0	1 (1.7)	0	0	0	0
多形紅斑	0	1 (1.7)	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 12.2-2 を一部改変

2)　04 試験

04 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.4.2-15 に示した。

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%（6/144 例）、適用部位そう痒感が 2.1%（3/144 例）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%（1/144 例）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。

表 2.7.4.2-15　04 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	13 (9.0)	5 (3.6)	13 (9.0)	5 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位皮膚炎	6 (4.2)	0	6 (4.2)	0
適用部位そう痒感	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)
適用部位湿疹	2 (1.4)	0	2 (1.4)	0
適用部位紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
適用部位刺激感	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
適用部位皮膚剥脱	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
適用部位冷感	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

表 2.7.4.2-15　04 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)
皮膚および皮下組織障害				
皮脂欠乏症	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)
皮膚剥脱	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 12.2-3 を一部改変

3)　05 試験

05 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.4.2-16 に示した。

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%（11/125 例）、異汗性湿疹が 7.2%（9/125 例）、皮脂欠乏症が 3.2%（4/125 例）、適用部位そう痒感が 2.4%（3/125 例）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%（1/125 例）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。

発現率 2%以上の治験薬投与部位の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位皮膚炎が 8.8%（11/125 例）、適用部位湿疹が 6.4%（8/125 例）、皮脂欠乏症が 3.2%（4/125 例）であった。

表 2.7.4.2-16　05 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	44 (35.2)	5 (41.7)	19 (36.5)	20 (32.8)	33 (26.4)	2 (16.7)	15 (28.8)	16 (26.2)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位皮膚炎	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)
適用部位湿疹	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	8 (6.4)	0	4 (7.7)	4 (6.6)
適用部位そう痒感	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
適用部位刺激感	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
適用部位小水疱	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
適用部位乾燥	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
適用部位丘疹	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
適用部位蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
適用部位知覚低下	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
適用部位冷感	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症								
第 2 度熱傷	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
手骨折	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-16　05 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
皮膚および皮下組織障害								
異汗性湿疹	9 (7.2)	1 (8.3)	3 (5.8)	5 (8.2)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
皮脂欠乏症	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)
皮膚亀裂	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
乾皮症	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

05 試験総括報告書表 12.2-2 を一部改変

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象については、「2.7.4.2.1.2 死亡」及び「2.7.4.2.1.3 死亡以外の重篤な有害事象」の項で記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の異常変動

(1) 03 試験

03 試験における臨床検査値の異常変動発現率を表 2.7.4.3-1 に示した。

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%群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 5.0%（3/60 例）、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%（2/60 例）であり、プラセボ群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3.2%（2/62 例）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。

表 2.7.4.3-1　03 試験における臨床検査値の異常変動発現率
（安全性解析対象集団、主要な解析）

PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)
臨床検査値の異常変動全体	3 (5.0)	5 (8.3)	3 (4.8)	2 (3.3)	0	2 (3.2)
血中コレステロール増加	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0
血中尿酸増加	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0
単球百分率増加	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (5.0)	2 (3.2)	0	0	2 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.3)	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	1 (1.6)	0	0	0
好酸球百分率増加	0	2 (3.3)	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 14.3.4-2 を一部改変

(2)　04 試験

04 試験における臨床検査値の異常変動発現率を表 2.7.4.3-2 に示した。

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、プラセボ群では尿中ブドウ糖陽性が 2.9%（4/140 例）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。

表 2.7.4.3-2　04 試験における臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)
臨床検査値の異常変動全体	2 (1.4)	5 (3.6)	1 (0.7)	2 (1.4)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	4 (2.9)	1 (0.7)	2 (1.4)
尿潜血陽性	1 (0.7)	0	0	0
血中尿酸増加	0	1 (0.7)	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.4-2 を一部改変

(3)　05 試験

05 試験における臨床検査値の異常変動発現率を表 2.7.4.3-3 に示した。

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%（7/125 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3.2%（4/125 例）、尿中ブドウ糖陽性、尿中血陽性が各 2.4%（3/125 例）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。

表 2.7.4.3-3　05 試験における臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
臨床検査値の異常変動全体	22 (17.6)	2 (16.7)	6 (11.5)	14 (23.0)	9 (7.2)	2 (16.7)	0	7 (11 5)
血中尿酸増加	7 (5.6)	2 (16.7)	2 (3.8)	3 (4.9)	3 (2.4)	2 (16.7)	0	1 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)
尿中ブドウ糖陽性	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
尿中血陽性	3 (2.4)	1 (8.3)	1 (1.9)	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)
尿潜血陽性	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
好酸球百分率増加	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
好中球百分率減少	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
肝酵素異常	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

05 試験総括報告書表 14.3.4-2 を一部改変

2.7.4.3.2 臨床検査値の推移

(1) 血液学的検査及び血液生化学検査の推移

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。

なお、各試験における治験薬投与前後の臨床検査値の記述統計量については、第 5 部に添付した総括報告書に示した。

(2) 尿検査の推移

03 試験、04 試験及び 05 試験のいずれにおいても、尿検査の各検査項目について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。

なお、各試験における治験薬投与前後の尿検査の集計結果は、第 5 部に添付した総括報告書に示した。

2.7.4.4 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

2.7.4.4.1 バイタルサイン

2.7.4.4.1.1 バイタルサインの異常変動

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、その内訳は、頻脈 0.7%（1/140 例）、血圧上昇 1.4%（2/140 例）であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。20%群ではバイタルサインの異常変動はみられなかった。

バイタルサインの異常変動のうち、重症度が高度の異常変動は、プラセボ群の血圧上昇 0.7%（1/140 例）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）であり、発現した事象は血圧上昇、白衣性高血圧であった。血圧上昇の重症度は軽度、白衣性高血圧の重症度は高度であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.4.1.2 バイタルサインの推移

03 試験、04 試験及び 05 試験のいずれにおいても、血圧及び脈拍数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。

なお、各試験における治験薬投与前後のバイタルサインの記述統計量は、第 5 部に添付した総括報告書に示した。

2.7.4.4.2 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。発現した事象の内訳は不整脈、左脚ブロック、洞性不整脈、心電図異常、心電図異常 T 波が各 0.8%（1/125 例）であり、そのうち左脚ブロック、心電図異常 T 波を除き治験薬との因果関係は否定された。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。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

03 試験、04 試験及び 05 試験における HP-5070 20%投与時の有害事象発現率について、内因性要因として年齢、性別、体重、肝障害、腎機能障害別に検討した。

(1) 年齢

03 試験、04 試験及び 05 試験における年齢別の有害事象発現率を表 2.7.4.5-1 に示した。

03 試験における 20%群の年齢別の有害事象発現率は、「< 30 歳」43.3%（13/30 例）、「30～< 40 歳」58.3%（7/12 例）、「40 歳～」44.4%（8/18 例）であった。「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 試験における 20%群の年齢別の有害事象発現率は、「＜18 歳」41.2%（7/17 例）、「18～＜30 歳」21.3%（10/47 例）、「30～＜40 歳」28.6%（8/28 例）、「40 歳～」15.4%（8/52 例）であった。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 試験における年齢別の有害事象発現率は、「＜18 歳」94.1%（16/17 例）、「18～＜30 歳」76.7%（33/43 例）、「30～＜40 歳」80.0%（12/15 例）、「40 歳～」76.0%（38/50 例）であった。「＜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。

表 2.7.4.5-1　03 試験、04 試験及び 05 試験における年齢別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

試験名	投与群（投与量）	年齢 (歳)	N	因果関係を問わない n (%)	因果関係が否定できない n (%)
03 試験	5%群	＜30	29	6 (20.7)	1 (3.4)
		30～＜40	10	7 (70.0)	2 (20.0)
		40～	21	8 (38.1)	1 (4.8)
	20%群	＜30	30	13 (43.3)	5 (16.7)
		30～＜40	12	7 (58.3)	2 (16.7)
		40～	18	8 (44.4)	2 (11.1)
	プラセボ群	＜30	34	14 (41.2)	1 (2.9)
		30～＜40	15	5 (33.3)	3 (20.0)
		40～	13	6 (46.2)	2 (15.4)
04 試験	20%群	＜18	17	7 (41.2)	3 (17.6)
		18～＜30	47	10 (21.3)	6 (12.8)
		30～＜40	28	8 (28.6)	3 (10.7)
		40～	52	8 (15.4)	6 (11.5)
	プラセボ群	＜18	6	0	0
		18～＜30	53	10 (18.9)	6 (11.3)
		30～＜40	29	0	0
		40～	52	10 (19.2)	6 (11.5)
05 試験	20%	＜18	17	16 (94.1)	6 (35.3)
		18～＜30	43	33 (76.7)	14 (32.6)
		30～＜40	15	12 (80.0)	6 (40.0)
		40～	50	38 (76.0)	19 (38.0)

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 14.3.1-15、04 試験総括報告書表 14.3.1-12、05 試験総括報告書表 14.3.1-14、追加解析報告書表 3.6.2 より作成

(2)　性別

03 試験、04 試験及び 05 試験における性別の有害事象発現率を表 2.7.4.5-2 に示した。

03 試験における 20%群の性別の有害事象発現率は、カテゴリ間で大きな差はみられなかった。

04 試験における 20%群の性別の有害事象発現率は、「男性」14.8%（12/81 例）、「女性」33.3%（21/63 例）であった。「女性」の有害事象発現率が「男性」に比べ高かった。

05 試験における性別の有害事象発現率は、「男性」73.1%（49/67 例）、「女性」86.2%（50/58 例）であった。「女性」の有害事象発現率が「男性」に比べ高かった。

表 2.7.4.5-2　03 試験、04 試験及び 05 試験における性別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

試験名	投与群（投与量）	性別	N	因果関係を問わない n (%)	因果関係が否定できない n (%)
03 試験	5%群	男性	28	10 (35.7)	3 (10.7)
		女性	32	11 (34.4)	1 (3.1)
	20%群	男性	33	16 (48.5)	6 (18.2)
		女性	27	12 (44.4)	3 (11.1)
	プラセボ群	男性	36	14 (38.9)	3 (8.3)
		女性	26	11 (42.3)	3 (11.5)
04 試験	20%群	男性	81	12 (14.8)	8 (9.9)
		女性	63	21 (33.3)	10 (15.9)
	プラセボ群	男性	87	12 (13.8)	7 (8.0)
		女性	53	8 (15.1)	5 (9.4)
05 試験	20%	男性	67	49 (73.1)	22 (32.8)
		女性	58	50 (86.2)	23 (39.7)

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 14.3.1-14、04 試験総括報告書表 14.3.1-11、05 試験総括報告書表 14.3.1-13、追加解析報告書表 3.6.1 より作成

(3)　体重

03 試験、04 試験及び 05 試験における体重別の有害事象発現率を表 2.7.4.5-3 に示した。

03 試験における 20%群の体重別の有害事象発現率は、「< 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 試験における 20%群の体重別の有害事象発現率は、「< 50kg」41.7%（10/24 例）、「50～< 70kg」18.8%（15/80 例）、「70kg～」20.0%（8/40 例）であった。「< 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 試験における体重別の有害事象発現率は、「< 50kg」95.0%（19/20 例）、「50～< 70kg」76.0%（57/75 例）、「70kg～」76.7%（23/30 例）であった。「< 50kg」の有害事象発現率が他のカテゴリと比べて高かったが、体重に応じた特定の傾向はみられなかった。

表 2.7.4.5-3　03 試験、04 試験及び 05 試験における体重別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

試験名	投与群（投与量）	体重 (kg)	N	因果関係を問わない n (%)	因果関係が否定できない n (%)
03 試験	5%群	< 50	12	4 (33.3)	0
		50～< 70	31	10 (32.3)	2 (6.5)
		70～	17	7 (41.2)	2 (11.8)
	20%群	< 50	5	4 (80.0)	1 (20.0)
		50～< 70	38	16 (42.1)	5 (13.2)
		70～	17	8 (47.1)	3 (17.6)
	プラセボ群	< 50	6	1 (16.7)	0
		50～< 70	38	17 (44.7)	3 (7.9)
		70～	18	7 (38.9)	3 (16.7)

表 2.7.4.5-3　03 試験、04 試験及び 05 試験における体重別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）（続き）

試験名	投与群（投与量）	体重 (kg)	N	因果関係を問わない n (%)	因果関係が否定できない n (%)
04 試験	20%群	< 50	24	10 (41.7)	5 (20.8)
		50～< 70	80	15 (18.8)	8 (10.0)
		70～	40	8 (20.0)	5 (12.5)
	プラセボ群	< 50	25	4 (16.0)	2 (8.0)
		50～< 70	66	9 (13.6)	6 (9.1)
		70～	49	7 (14.3)	4 (8.2)
05 試験	20%	< 50	20	19 (95.0)	10 (50.0)
		50～< 70	75	57 (76.0)	24 (32.0)
		70～	30	23 (76.7)	11 (36.7)

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 14.3.1-16、04 試験総括報告書表 14.3.1-13、05 試験総括報告書表 14.3.1-15、追加解析報告書表 3.6.3 より作成

(4)　肝障害

03 試験、04 試験及び 05 試験における肝障害のグレード別の有害事象発現率を表 2.7.4.5-4 に示した。

03 試験における 20%群の肝障害のグレード別の有害事象発率は、「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 試験における 20%群の肝障害のグレード別の有害事象発現率は、「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」21.1%（26/123 例）、「グレード 1」31.3%（5/16 例）であり、「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 試験における肝障害のグレード別の有害事象発現率は、「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。

表 2.7.4.5-4　03 試験、04 試験及び 05 試験における肝障害のグレード別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

試験名	投与群（投与量）	肝障害	N	因果関係を問わない n (%)	因果関係が否定できない n (%)
03 試験	5%群	グレード 0	51	19 (37.3)	3 (5.9)
		グレード 1	7	2 (28.6)	1 (14.3)
		グレード 2	2	0	0
		グレード 3	0	0	0
	20%群	グレード 0	52	24 (46.2)	8 (15.4)
		グレード 1	8	4 (50.0)	1 (12.5)
		グレード 2	0	0	0
		グレード 3	0	0	0
	プラセボ群	グレード 0	56	22 (39.3)	4 (7.1)
		グレード 1	5	2 (40.0)	1 (20.0)
		グレード 2	1	1 (100.0)	1 (100.0)
		グレード 3	0	0	0

表 2.7.4.5-4　03 試験、04 試験及び 05 試験における肝障害のグレード別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

試験名	投与群（投与量）	肝障害	N	因果関係を問わない n (%)	因果関係が否定できない n (%)
04 試験	20%群	グレード 0	123	26 (21.1)	14 (11.4)
		グレード 1	16	5 (31.3)	3 (18.8)
		グレード 2	5	2 (40.0)	1 (20.0)
		グレード 3	0	0	0
	プラセボ群	グレード 0	116	16 (13.8)	9 (7.8)
		グレード 1	22	4 (18.2)	3 (13.6)
		グレード 2	2	0	0
		グレード 3	0	0	0
05 試験	20%	グレード 0	107	84 (78.5)	37 (34.6)
		グレード 1	15	12 (80.0)	6 (40.0)
		グレード 2	3	3 (100.0)	2 (66.7)
		グレード 3	0	0	0

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 14.3.1-17、04 試験総括報告書表 14.3.1-14、05 試験総括報告書表 14.3.1-16、追加解析報告書表 3.6.4 より作成

(5)　腎機能障害

03 試験、04 試験及び 05 試験における eCL_{CR} 別の有害事象発現率を表 2.7.4.5-5 に示した。

03 試験における 20%群の eCL_{CR} 別の有害事象発率は、「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 試験における 20%群の eCL_{CR} 別の有害事象発現率は、「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 試験における eCL_{CR} 別の有害事象発現率は、「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～」80.6%（87/108 例）、「60～< 90mL/min」70.6%（12/17 例）であり、「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。

表 2.7.4.5-5　03 試験、04 試験及び 05 試験における eCL_{CR} 別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

試験名	投与群（投与量）	eCL_{CR} (mL/min)	N	因果関係を問わない n (%)	因果関係が否定できない n (%)
03 試験	5%群	90～	53	21 (39.6)	4 (7.5)
		60～< 90	7	0	0
		30～< 60	0	0	0
		< 30	0	0	0
	20%群	90～	58	27 (46.6)	9 (15.5)
		60～< 90	2	1 (50.0)	0
		30～< 60	0	0	0
		< 30	0	0	0
	プラセボ群	90～	59	24 (40.7)	6 (10.2)
		60～< 90	3	1 (33.3)	0
		30～< 60	0	0	0
		< 30	0	0	0

表 2.7.4.5-5　03 試験、04 試験及び 05 試験における eCL_{CR} 別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

試験名	投与群（投与量）	eCL_{CR} (mL/min)	N	因果関係を問わない n (%)	因果関係が否定できない n (%)
04 試験	20%群	90～	126	28 (22.2)	15 (11.9)
		60～< 90	18	5 (27.8)	3 (16.7)
		30～< 60	0	0	0
		< 30	0	0	0
	プラセボ群	90～	126	17 (13.5)	11 (8.7)
		60～< 90	13	3 (23.1)	1 (7.7)
		30～< 60	1	0	0
		< 30	0	0	0
05 試験	20%	90～	108	87 (80.6)	41 (38.0)
		60～< 90	17	12 (70.6)	4 (23.5)
		30～< 60	0	0	0
		< 30	0	0	0

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 14.3.1-18、04 試験総括報告書表 14.3.1-15、05 試験総括報告書表 14.3.1-17、追加解析報告書表 3.6.5 より作成

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因は検討していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

(1) CYP3A4 阻害薬併用の有無

03 試験、04 試験及び 05 試験における CYP3A4 阻害薬併用の有無別の有害事象発現率を表 2.7.4.5-6 に示した。

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 試験における CYP3A4 阻害薬併用の有無別の有害事象発現率は、「あり」のカテゴリの例数が 10 例とやや少数であったが、「なし」77.4%（89/115 例）、「あり」100.0%（10/10 例）であり、「あり」の有害事象発現率が高かった。

表 2.7.4.5-6　03 試験、04 試験及び 05 試験における CYP3A4 阻害薬併用の有無別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

試験名	投与群（投与量）	CYP3A4 阻害薬併用の有無	N	因果関係を問わない n (%)	因果関係が否定できない n (%)
03 試験	5%群	なし	59	20 (33.9)	4 (6.8)
		あり	1	1 (100.0)	0
	20%群	なし	60	28 (46.7)	9 (15.0)
		あり	0	0	0
	プラセボ群	なし	61	25 (41.0)	6 (9.8)
		あり	1	0	0

表 2.7.4.5-6　03 試験、04 試験及び 05 試験における CYP3A4 阻害薬併用の有無別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

試験名	投与群（投与量）	CYP3A4 阻害薬併用の有無	N	因果関係を問わない n (%)	因果関係が否定できない n (%)
04 試験	20%群	なし	143	33 (23.1)	18 (12.6)
		あり	1	0	0
	プラセボ群	なし	139	20 (14.4)	12 (8.6)
		あり	1	0	0
05 試験	20%	なし	115	89 (77.4)	39 (33.9)
		あり	10	10 (100.0)	6 (60.0)

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 14.3.1-20、04 試験総括報告書表 14.3.1-17、05 試験総括報告書表 14.3.1-19、追加解析報告書表 3.6.7 より作成

(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。

2.7.4.5.4　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。

なお、04 試験では本登録後に妊娠が判明した症例が 1 例みられたが、治験薬投与前に治験を中止しており治験薬は未投与であった。03 試験及び 05 試験では治験期間中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。

2.7.4.5.5　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。

2.7.4.5.6　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。

2.7.4.5.7　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。

2.7.4.5.8　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。

(1) 03 試験

03 試験における、SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象の発現率を表 2.7.4.5-7 に示した。

03 試験において、「眼障害」及び「精神障害」に属する有害事象はみられなかった。発現率 2%以上の有害事象は、5%群の頭痛 3.3%（2/60 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。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。

表 2.7.4.5-7 03 試験における SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)
耳および迷路障害	1 (1.7)	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (1.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (3.3)	1 (1.7)	2 (3.2)	0	0	0
頭痛	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	0	0	0
体位性めまい	0	0	1 (1.6)	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

(2) 04 試験

04 試験における、SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象の発現率を表 2.7.4.5-8 に示した。

04 試験において、「耳および迷路障害」及び「精神障害」に属する有害事象はみられなかった。また、発現率 2%以上の有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.5-8 04 試験における SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)
眼障害	1 (0.7)	0	0	0
ドライアイ	1 (0.7)	0	0	0
神経系障害	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
頭痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 12 2-1 を一部改変

(3) 05 試験

05 試験における、SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象の発現率を表 2.7.4.5-9 に示した。

05 試験において、「精神障害」に属する有害事象はみられなかった。発現率 2%以上の有害事象は、頭痛が 4.8%（6/125 例）、アレルギー性結膜炎、ドライアイが各 2.4%（3/125 例）であった。そのうち、頭痛 1 例、ドライアイ 1 例を除き、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

表 2.7.4.5-9 05 試験における SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
耳および迷路障害	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
耳不快感	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
眼障害	13 (10.4)	1 (8.3)	7 (13.5)	5 (8.2)	4 (3.2)	1 (8.3)	1 (1.9)	2 (3.3)
アレルギー性結膜炎	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
ドライアイ	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
眼精疲労	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0
白内障	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
眼瞼痙攣	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
霰粒腫	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
羞明	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0
神経系障害	8 (6.4)	0	3 (5.8)	5 (8.2)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
頭痛	6 (4.8)	0	3 (5.8)	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
頚腕症候群	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
傾眠	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

05 試験総括報告書表 12.2-1 を一部改変

2.7.4.6 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。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 安全性試験の要約
表 2.7.4.7-2 安全性試験の結果の要約
表 2.7.4.7-3 05 試験における死亡以外の重篤な有害事象の一覧
表 2.7.4.7-4 03 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧
表 2.7.4.7-5 05 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧
表 2.7.4.7-6 05 試験における治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

表 2.7.4.7-1　安全性試験の要約

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	治験期間	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	登録（ランダム化）例数 a) / 治験薬が投与された例数	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値, 最大値）	安全性の 評価項目
01 試験 HP-5070-JP-01 5.3.3.1-1	Part 1： 健康成人 男女	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	3 群 3 期クロスオーバー、非盲検	薬物動態及び安全性	Part 1： HP-5070 10% 単回投与 500μL 8 時間（両手掌部） 24 時間（両腋窩部） HOB-294 単回投与 24 時間（下腹部）	Part 1： HP-5070 10%（両手掌部）： 18 / 17 HP-5070 10%（両腋窩部）： 18 / 18 HOB-294（下腹部）：18 / 18	Part 1： 9 / 9、25.0（20, 36）歳 （3 群 3 期クロスオーバーのため、各投与時とも同一被験者）	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図 眼検査 皮膚所見
	Part 2： 健康成人 男性				Part 2： HP-5070 20% 単回投与 500μL 2、8 又は 24 時間（両手掌部）	Part 2： 2 時間：18 / 18 8 時間：18 / 17 24 時間：18 / 17	Part 2： 18 / 0、25.0（21, 37）歳 （3 群 3 期クロスオーバーのため、各投与時とも同一被験者）	
02 試験 HP-5070-JP-02 5.3.3.1-2	健康成人 男性	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	非盲検	薬物動態及び安全性	HP-5070 20% 1 日 1 回 500μL（両手掌部） 14 日間（1 回 8 時間投与）	18 / 18	18 / 0、26.0（21, 34）歳	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図 眼検査 皮膚所見
03 試験 HP-5070-JP-03 5.3.5.1-1	原発性手掌多汗症患者	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	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	有効性、安全性及び薬物動態	HP-5070 5% HP-5070 20% HP-5070 プラセボ 1 日 1 回 500μL 就寝直前投与（両手掌部） 8 週間	5%群：60 / 60 20%群：60 / 60 プラセボ群：62 / 62	5%群：28 / 32、32.5（18, 55）歳 20%群：33 / 27、29.5（19, 59）歳 プラセボ群：36 / 26、26.0（18, 59）歳	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン
04 試験 HP-5070-JP-04 5.3.5.1-2	原発性手掌多汗症患者	2020 年 10 月 ～ 2021 年 2 月	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	有効性（プラセボに対する優越性）及び安全性	HP-5070 20% HP-5070 プラセボ 1 日 1 回 500μL 就寝前投与（両手掌部） 4 週間	20%群：144 / 144 プラセボ群：141 / 140	20%群：81 / 63、32.0（12, 60）歳 プラセボ群：87 / 53、32.0（12, 77）歳	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図
05 試験 HP-5070-JP-05 5.3.5.2-1	原発性手掌多汗症患者	2020 年 11 月 ～ 2022 年 2 月	多施設共同、非盲検、非対照	長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態	HP-5070 20% 1 日 1 回 500μL 就寝前投与（両手掌部） 52 週間	126 / 125	67 / 58、31.0（12, 69）歳	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図

a：　03 試験及び 04 試験は本登録時、05 試験は治療期登録時

表 2.7.4.7-2　安全性試験の結果の要約

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	用法・用量 投与期間	投与群 （用量）	登録（ランダム化）例数 a) /治験薬が投与された例数	安全性解析対象例数	結果 b)
01 試験 HP-5070-JP-01 5.3.3.1-1	Part 1： 健康成人 男女	HP-5070 10% 単回投与 500μL 8 時間（両手掌部）、24 時間（両腋窩部） HOB-294 単回投与 24 時間（下腹部）	HP-5070 10% （両手掌部）	18 / 17	17	有害事象：0%、副作用：0%、 死亡以外の重篤な有害事象：0%、重要な有害事象：0%
			HP-5070 10% （両腋窩部）	18 / 18	18	有害事象：5.6%（1/18 例）、副作用：5.6%（1/18 例）、 死亡以外の重篤な有害事象：0%、重要な有害事象：0%
			HOB-294 （下腹部）	18 / 18	18	有害事象：16.7%（3/18 例）、副作用：11.1%（2/18 例）、 死亡以外の重篤な有害事象：0%、重要な有害事象：0%
	Part 2： 健康成人 男性	HP-5070 20% 単回投与 500μL 2、8 又は 24 時間（両手掌部）	2 時間	18 / 18	18	有害事象：5.6%（1/18 例）、副作用：0%、 死亡以外の重篤な有害事象：0%、重要な有害事象：0%
			8 時間	18 / 17	17	有害事象：0%、副作用：0%、 死亡以外の重篤な有害事象：0%、重要な有害事象：0%
			24 時間	18 / 17	17	有害事象：0%、副作用：0%、 死亡以外の重篤な有害事象：0%、重要な有害事象：0%
02 試験 HP-5070-JP-02 5.3.3.1-2	健康成人 男性	HP-5070 20% 1 日 1 回 500μL（両手掌部） 14 日間（1 回 8 時間投与）	HP-5070 20%	18 / 18	18	有害事象：77.8%（14/18 例）、副作用：11.1%（2/18 例）、 死亡以外の重篤な有害事象：0%、重要な有害事象：0%
03 試験 HP-5070-JP-03 5.3.5.1-1	原発性手掌多汗症患者	HP-5070 5% HP-5070 20% HP-5070 プラセボ 1 日 1 回 500μL 就寝直前投与（両手掌部） 8 週間	5%群	60 / 60	60	有害事象：35.0%（21/60 例）、副作用：6.7%（4/60 例）、 死亡以外の重篤な有害事象：0%、重要な有害事象：0%
			20%群	60 / 60	60	有害事象：46.7%（28/60 例）、副作用：15.0%（9/60 例）、 死亡以外の重篤な有害事象：0%、重要な有害事象：3.3%（2/60 例）
			プラセボ群	62 / 62	62	有害事象：40.3%（25/62 例）、副作用：9.7%（6/62 例）、 死亡以外の重篤な有害事象：0%、重要な有害事象：0%
04 試験 HP-5070-JP-04 5.3.5.1-2	原発性手掌多汗症患者	HP-5070 20% HP-5070 プラセボ 1 日 1 回 500μL 就寝前投与（両手掌部） 4 週間	20%群	144 / 144	144	有害事象：22.9%（33/144 例）、副作用：12.5%（18/144 例）、 死亡以外の重篤な有害事象：0%、重要な有害事象：0%
			プラセボ群	141 / 140	140	有害事象：14.3%（20/140 例）、副作用：8.6%（12/140 例）、 死亡以外の重篤な有害事象：0%、重要な有害事象：0%
05 試験 HP-5070-JP-05 5.3.5.2-1	原発性手掌多汗症患者	HP-5070 20% 1 日 1 回 500μL 就寝前投与（両手掌部） 52 週間	20%	126 / 125	125	有害事象：79.2%（99/125 例）、副作用：36.0%（45/125 例）、 死亡以外の重篤な有害事象：1.6%（2/125 例）、 重要な有害事象：3.2%（4/125 例）

a：　03 試験及び 04 試験は本登録時、05 試験は治療期登録時

b：　重要な有害事象；重篤な有害事象として報告されているもの以外で、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（重症度が「高度」）、治験薬投与の中止、又は重要な併用治療の追加を含む処置をせざるを得なかった（治療の有無が「あり」かつ重症度が「高度」）有害事象とした。

表 2.7.4.7-3　05 試験における死亡以外の重篤な有害事象の一覧

被験者識別コード［コホート］	年齢 a)（歳）	性別	有害事象名（PT） b)	発現部位	発現日 c)（日目）	持続期間 d)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
5070-[redacted]［継続患者（20% / 20%）］	2[redacted]	男性	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	治験薬投与部位以外	115	15	関連なし	高度	重篤	休薬	軽快
5070-[redacted]［継続患者（プラセボ / 20%）］	5[redacted]	男性	白内障	治験薬投与部位以外	202	153	関連なし	中等度	重篤	継続	回復

a：　同意取得日 - 生年月日

b：　MedDRA/J Ver.[redacted]

c：　治験薬投与開始日を 1 日目とした日数（発現日 - 治験薬投与開始日 + 1 日）

d：　発現日を 1 日とした転帰日までの日数（転帰日 - 発現日 + 1 日）

05 試験総括報告書表 14 3 2b を一部改変

表 2.7.4.7-4　03 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

投与群	薬剤番号	年齢 a)（歳）	性別	有害事象名（PT） b)	発現部位	発現日 c)（日目）	持続期間 d)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
20%群	[redacted]	4[redacted]	女性	湿疹	治験薬投与部位	30	31	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	軽快
	[redacted]	2[redacted]	女性	皮脂欠乏性湿疹	治験薬投与部位	16	45	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	軽快

a：　初回同意取得日 - 生年月日

b：　MedDRA/J Ver.[redacted]

c：　治験薬投与開始日を 1 日目とした日数（発現日 - 治験薬投与開始日 + 1 日）

d：　発現日を 1 日とした転帰日までの日数（転帰日 - 発現日 + 1 日）

03 試験総括報告書表 14.3.2d より作成

表 2.7.4.7-5　05 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

被験者識別コード［コホート］	年齢 a)（歳）	性別	有害事象名（PT） b)	発現部位	発現日 c)（日目）	持続期間 d)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
5070-[redacted]［新規患者］	2[redacted]	女性	適用部位皮膚炎	治験薬投与部位	79	25	明らかに関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
5070-[redacted]［継続患者（プラセボ / 20%）］	4[redacted]	女性	適用部位皮膚炎	治験薬投与部位	75	47	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止	軽快

a：　同意取得日 - 生年月日

b：　MedDRA/J Ver.[redacted]

c：　治験薬投与開始日を 1 日目とした日数（発現日 - 治験薬投与開始日 + 1 日）

d：　発現日を 1 日とした転帰日までの日数（転帰日 - 発現日 + 1 日）

05 試験総括報告書表 14 3 2d より作成

表 2.7.4.7-6　05 試験における治験薬の休薬に至った有害事象の一覧

被験者識別コード［コホート］	年齢 a)（歳）	性別	有害事象名（PT） b)	発現部位	発現日 c)（日目）	持続期間 d)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	休薬期間（日目）	転帰
5070-[redacted]［新規患者］	2[redacted]	女性	適用部位皮膚炎	治験薬投与部位	5	73	明らかに関連あり	中等度	非重篤	休薬	17～76	回復
5070-[redacted]［継続患者（20% / 20%）］	3[redacted]	女性	適用部位湿疹	治験薬投与部位	285	87	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	休薬	351～370	回復
5070-[redacted]［継続患者（20% / 20%）］	2[redacted]	男性	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	治験薬投与部位以外	115	15	関連なし	高度	重篤	休薬	115～145	軽快
5070-[redacted]［継続患者（20% / 20%）］	3[redacted]	女性	適用部位皮膚炎	治験薬投与部位	122	265	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	休薬	155～156	回復
5070-[redacted]［継続患者（20% / 20%）］	1[redacted]	女性	異汗性湿疹	治験薬投与部位	7	72	おそらく関連あり	軽度	非重篤	休薬	36～37	回復
5070-[redacted]［継続患者（20% / 20%）］	5[redacted]	男性	適用部位湿疹	治験薬投与部位	98	29	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	休薬	102～125	回復
			適用部位湿疹	治験薬投与部位	130	227	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	休薬	133～164、178～355	回復
5070-[redacted]［継続患者（20% / 20%）］	5[redacted]	男性	適用部位湿疹	治験薬投与部位	80	28	おそらく関連あり	軽度	非重篤	休薬	85～106	回復
			適用部位湿疹	治験薬投与部位	156	50	おそらく関連あり	軽度	非重篤	休薬	163～204	回復
			適用部位湿疹	治験薬投与部位	208	19	おそらく関連あり	軽度	非重篤	休薬	212～225	回復
5070-[redacted]［継続患者（プラセボ / 20%）］	5[redacted]	男性	適用部位皮膚炎	治験薬投与部位	44	354	おそらく関連あり	軽度	非重篤	休薬	71～77、169～180	回復
5070-[redacted]［継続患者（プラセボ / 20%）］	4[redacted]	女性	適用部位皮膚炎	治験薬投与部位	43	32	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	休薬	55～73	回復
5070-[redacted]［継続患者（プラセボ / 20%）］	2[redacted]	女性	異汗性湿疹	治験薬投与部位以外	40	51	関連なし	軽度	非重篤	休薬	48～60	回復

a：　同意取得日 - 生年月日

b：　MedDRA/J Ver.[redacted]

c：　治験薬投与開始日を 1 日目とした日数（発現日 - 治験薬投与開始日 + 1 日）

d：　発現日を 1 日とした転帰日までの日数（転帰日 - 発現日 + 1 日）

2.7.4.8 参考文献

1) 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.

アポハイドローション20%

2.7.5

参考文献

久光製薬株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

該当資料なし

2.7.2 臨床薬理の概要

「2.7.2.6 参考文献」参照

2.7.3 臨床的有効性の概要

「2.7.3.7 参考文献」参照

2.7.4 臨床的安全性の概要

「2.7.4.8 参考文献」参照

アポハイドローション20%

2.7.6

個々の試験のまとめ

久光製薬株式会社

目次

2.7.6.1 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、資料番号：5.3.3.1-1） 7
2.7.6.1.1 被験者の内訳 17
2.7.6.1.1.1 Part 1 17
2.7.6.1.1.2 Part 2 17
2.7.6.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 18
2.7.6.1.2.1 Part 1 18
2.7.6.1.2.2 Part 2 18
2.7.6.1.3 薬物動態 19
2.7.6.1.3.1 Part 1 19
2.7.6.1.3.1.1 血漿中薬物濃度 19
2.7.6.1.3.1.2 薬物動態パラメータ 20
2.7.6.1.3.1.3 薬物動態パラメータにおける代謝物 / 未変化体比 21
2.7.6.1.3.1.4 相対的バイオアベイラビリティ 22
2.7.6.1.3.2 Part 2 23
2.7.6.1.3.2.1 血漿中薬物濃度 23
2.7.6.1.3.2.2 薬物動態パラメータ 24
2.7.6.1.3.2.3 薬物動態パラメータにおける代謝物 / 未変化体比 25
2.7.6.1.3.2.4 相対的バイオアベイラビリティ 26
2.7.6.1.4 安全性 26
2.7.6.1.4.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 26
2.7.6.1.4.1.1 Part 1 26
2.7.6.1.4.1.2 Part 2 27
2.7.6.1.4.2 治験薬投与部位の有害事象 27
2.7.6.1.4.2.1 Part 1 27
2.7.6.1.4.2.2 Part 2 28
2.7.6.1.4.3 死亡及びその他の重篤な有害事象 28
2.7.6.1.4.4 その他の重要な有害事象 28
2.7.6.1.4.5 臨床検査値の評価 28
2.7.6.1.4.6 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 28
2.7.6.1.5 結論 29
2.7.6.1.5.1 Part 1 29
2.7.6.1.5.2 Part 2 30
2.7.6.1.6 付録 31
2.7.6.2 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、資料番号：5.3.3.1-2） 32
2.7.6.2.1 被験者の内訳 39

2.7.6.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 39
2.7.6.2.3 薬物動態 39
2.7.6.2.3.1 血漿中薬物濃度 39
2.7.6.2.3.2 薬物動態パラメータ 41
2.7.6.2.3.3 薬物動態パラメータにおける代謝物 / 未変化体比 43
2.7.6.2.3.4 初回投与後 24 時間に対する各時点の血漿中薬物濃度の比 43
2.7.6.2.3.5 血漿中薬物濃度の累積係数 44
2.7.6.2.4 安全性 45
2.7.6.2.4.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 45
2.7.6.2.4.2 治験薬投与部位の有害事象 45
2.7.6.2.4.3 死亡及びその他の重篤な有害事象 45
2.7.6.2.4.4 その他の重要な有害事象 45
2.7.6.2.4.5 臨床検査値の評価 46
2.7.6.2.4.6 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 46
2.7.6.2.5 結論 46
2.7.6.2.6 付録 47
2.7.6.3 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、資料番号：5.3.5.1-1） 48
2.7.6.3.1 患者の内訳 56
2.7.6.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 57
2.7.6.3.3 有効性 58
2.7.6.3.3.1 主要評価項目：発汗量の変化量 58
2.7.6.3.3.2 副次評価項目 60
2.7.6.3.3.2.1 発汗量の変化率 60
2.7.6.3.3.2.2 HDSS 62
2.7.6.3.3.2.3 DLQI 評価スコア 64
2.7.6.3.4 薬物動態（血漿中薬物濃度） 64
2.7.6.3.5 安全性 66
2.7.6.3.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 66
2.7.6.3.5.2 治験薬投与部位の有害事象 68
2.7.6.3.5.3 死亡、死亡以外の重篤な有害事象 69
2.7.6.3.5.4 その他の重要な有害事象 69
2.7.6.3.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 70
2.7.6.3.5.6 臨床検査値の評価 70
2.7.6.3.5.7 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 70
2.7.6.3.6 結論 70
2.7.6.3.7 付録 71
2.7.6.4 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、資料番号：5.3.5.1-2） 72

2.7.6.4.1 患者の内訳 80
2.7.6.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 82
2.7.6.4.3 有効性 83
2.7.6.4.3.1 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 83
2.7.6.4.3.2 副次評価項目 84
2.7.6.4.3.2.1 発汗量の変化率 84
2.7.6.4.3.2.2 発汗量の変化量 85
2.7.6.4.3.2.3 HDSS 85
2.7.6.4.3.2.4 DLQI 評価スコア 87
2.7.6.4.4 安全性 88
2.7.6.4.4.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 88
2.7.6.4.4.2 年齢別 90
2.7.6.4.4.3 治験薬投与部位の有害事象 90
2.7.6.4.4.4 死亡、死亡以外の重篤な有害事象 91
2.7.6.4.4.5 その他の重要な有害事象 91
2.7.6.4.4.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 91
2.7.6.4.4.7 臨床検査値の評価 91
2.7.6.4.4.8 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 91
2.7.6.4.5 結論 92
2.7.6.4.6 付録 92
2.7.6.5 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、資料番号：5.3.5.2-1） 93
2.7.6.5.1 患者の内訳 103
2.7.6.5.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 105
2.7.6.5.3 有効性 107
2.7.6.5.3.1 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 107
2.7.6.5.3.2 副次評価項目 108
2.7.6.5.3.2.1 発汗量の変化率 108
2.7.6.5.3.2.2 発汗量の変化量 109
2.7.6.5.3.2.3 HDSS 109
2.7.6.5.3.2.4 DLQI 評価スコア 113
2.7.6.5.3.2.5 患者の印象 116
2.7.6.5.4 薬物動態 116
2.7.6.5.5 安全性 119
2.7.6.5.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 119
2.7.6.5.5.2 年齢別の有害事象発現率 125
2.7.6.5.5.3 発現時期別の有害事象発現率 125

2.7.6.5.5.4 最頻投与時間別発現率 125
2.7.6.5.5.5 治験薬投与部位の有害事象 125
2.7.6.5.5.6 死亡、死亡以外の重篤な有害事象 125
2.7.6.5.5.7 その他の重要な有害事象 126
2.7.6.5.5.8 治験薬の投与中止に至った有害事象 126
2.7.6.5.5.9 臨床検査値の評価 126
2.7.6.5.5.10 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 126
2.7.6.5.6 結論 126
2.7.6.5.7 付録 127
2.7.6.6 参考文献 141

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% 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% 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）
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
$AUC_{0\text{-}t}$	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	0～24 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
$\%AUC_{extra}$	$AUC_{0\text{-}inf}$ の推定部分の割合
BMI	body mass index：肥満指数
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_{24}	投与後 24 時間における血中濃度
C_{av}	反復投与後の平均血中濃度
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
C_{min}	反復投与時における最小血中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
COVID-19	Coronavirus Disease 2019：新型コロナウイルス感染症
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice：平成 9 年 3 月 27 日付「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、改正 GCP 省令及び関連通知
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/J：ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	mixed modeling repeated measures：繰り返し測定値に関する混合効果モデル
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PR	心電図の P 波の開始から QRS 波の開始までの時間
PT	preferred term：基本語
QRS	心電図の QRS 波の時間
QT	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
QTcF	QT interval corrected using Fridericia’s correction method：Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔

略号	省略していない表現又は定義
R_{obs}	実際に薬物を反復投与した結果として得られた薬物動態パラメータから計算された累積係数
RR	心電図の QRS 波から次の QRS 波までの時間
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

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）

2.7.6.1 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、資料番号：5.3.3.1-1）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：HP-5070 の薬物動態試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：計 1 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間：
治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験終了日［最後の被験者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相
臨床試験の種類：
臨床薬理試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
HP-5070-10（オキシブチニン塩酸塩 10%含有液剤）又は HP-5070-20（オキシブチニン塩酸塩 20%含有液剤）を健康成人に 500μL 単回投与した際の薬物動態及び安全性を検討した。
本治験は、Part 1 及び Part 2 の 2 部から構成され、Part 1 では、健康成人男女を対象に HP-5070-10 を同一被験者の手掌部又は腋窩部にそれぞれ 500μL 単回投与した際の薬物動態及び安全性について、HOB-294（オキシブチニン塩酸塩 73.5mg 含有テープ剤）を対照に 3 群 3 期クロスオーバー法により検討した。
Part 2 では、健康成人男性を対象に、HP-5070-20 を手掌部に 500μL 単回投与し 2、8 又は 24 時間後に手洗いを実施した際の薬物動態及び安全性について 3 群 3 期クロスオーバー法により検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
＜Part 1＞
非盲検、3 群 3 期クロスオーバー法により実施した。
登録した被験者 18 例を 6 例（男女各 3 例）ずつの 3 群に割り付け、第 I～III 期のそれぞれに HP-5070-10 を手掌部に 8 時間、HP-5070-10 を腋窩部に 24 時間、又は HOB-294 を下腹部に 24 時間単回投与した。休薬期間（治験薬投与部位洗い流し又は治験薬剥離から次回治験薬投与までの期間）は各期 6 日間とした。
観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.1-1 に示した。
＜Part 2＞
非盲検、3 群 3 期クロスオーバー法により実施した。
登録した被験者 18 例を 6 例ずつの 3 群に割り付け、第 I～III 期のそれぞれに HP-5070-20 を手掌部に 2、8 又は 24 時間単回投与した。休薬期間（治験薬投与部位洗い流しから次回治験薬投与までの期間）は各期 6 日間とした。
観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
［計画時］
＜Part 1＞健康成人男女 18 例（男女各 9 例）
＜Part 2＞健康成人男性 18 例
［解析時］
＜Part 1＞</td></tr>
</table>

登録された被験者：18 例
治験薬が投与された被験者：18 例
薬物動態解析対象集団：18 例
オキシブチニンの解析時：HP-5070-10 手掌部（16 例）、HP-5070-10 腋窩部（16 例）、HOB-294 下腹部（14 例）
N-デスエチルオキシブチニンの解析時：HP-5070-10 手掌部（17 例）、HP-5070-10 腋窩部（18 例）、HOB-294 下腹部（18 例）
安全性解析対象集団：18 例
HP-5070-10 手掌部（17 例）、HP-5070-10 腋窩部（18 例）、HOB-294 下腹部（18 例）
＜Part 2＞
登録された被験者：18 例
治験薬が投与された被験者：18 例
薬物動態解析対象集団：18 例
オキシブチニンの解析時：2 時間後手洗い（9 例）、8 時間後手洗い（16 例）、24 時間後手洗い（15 例）
N-デスエチルオキシブチニンの解析時：2 時間後手洗い（13 例）、8 時間後手洗い（17 例）、24 時間後手洗い（16 例）
安全性解析対象集団：18 例
2 時間後手洗い（18 例）、8 時間後手洗い（17 例）、24 時間後手洗い（17 例）
［目標被験者数の設定根拠］
薬物動態及び安全性の検討に必要な例数として設定した。

診断及び主要な組入れ基準：
［対象］
＜Part 1＞健康成人男女
＜Part 2＞健康成人男性
［選択基準］
以下の全ての条件を満たす被験者を対象とした。
(1) Part 1：同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男女
Part 2：同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性
(2) BMI（肥満指数）[a)]が 18.5 以上 25.0 未満の者
a：BMI（kg/m^2）＝ 体重（kg）/［身長（m）］^{2}
(3) 体重が 45kg 以上 75kg 以下の者
(4) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書で同意した者
ただし、(2)及び(3)はスクリーニング検査時に再確認した。
［除外基準］
以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

(1) 治験薬投与予定部位（手掌部、腋窩部及び下腹部）に評価を妨げる皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する者
(2) 治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑がある者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている者
(3) アトピー性皮膚炎を罹患している者、又は既往歴を有する者
(4) 腋毛の永久脱毛処置を施した者（Part 1 のみ）
(5) 手掌部に肉刺（まめ）がある者、又は頻繁に肉刺ができる者
(6) 外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている者
(7) 重篤な心臓、血管系、腎臓、肝臓、泌尿器系、消化器系、内分泌系、精神神経系、皮膚、代謝系又は免疫系の疾患の既往歴を有する者
(8) 尿閉を罹患している者、又は既往歴を有する者
(9) 閉塞隅角緑内障を罹患している者、又は既往歴を有する者
(10) 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している者及び麻痺性イレウスのある者
(11) 胃アトニー又は腸アトニーを罹患している者、又は既往歴を有する者
(12) 重症筋無力症を罹患している者、又は既往歴を有する者
(13) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を罹患している者、又は既往歴を有する者
(14) 甲状腺機能亢進症を罹患している者、又は既往歴を有する者
(15) 潰瘍性大腸炎を罹患している者、又は既往歴を有する者
(16) パーキンソン症候群又は認知症・認知機能障害を罹患している者、又は既往歴を有する者
(17) オキシブチニン塩酸塩による過敏症の既往歴を有する者
(18) エタノールによる皮膚刺激の既往歴のある者
(19) 妊婦、授乳婦又は妊娠している可能性のある者（Part 1 のみ）
(20) 同意取得時から治験終了まで適切な避妊を行うことに同意しない者
(21) 治験期間中に被験者又はそのパートナーの妊娠が判明した場合、実施医療機関へ速やかにその旨を報告すること及び原則出産 1 ヵ月後までの母子に対する追跡調査実施に同意しない者
(22) 治験薬投与開始前 1 週間以内に薬剤を投与した者
(23) 治験薬投与開始前 4 週間以内に以下の薬剤を服用した者、又はこれらの薬剤を治験薬投与開始後から退院時までの期間中に服用する必要のある者
1) 抗コリン作用を有する薬剤（抗コリン剤、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等）
2) 薬物代謝に影響を及ぼす薬剤（シメチジン、アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質等 CYP3A4 の活性に影響を及ぼす薬剤）
(24) 治験薬投与開始前 2 週間以内にセント・ジョーンズワートを含有する食品・健康維持食品を摂取した者
(25) 治験薬投与開始前 16 週間以内に他の治験に参加した者

(26) 治験薬投与開始前 12 週間（女性は 16 週間）以内に 400mL 以上、又は 4 週間以内に 200mL 以上の採血又は失血をした者
(27) 治験薬投与開始前 2 週間以内に成分献血（血漿成分及び血小板成分献血）を実施した者
(28) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒又は HIV 検査の結果が陽性であった者
(29) 治験参加期間中の禁酒・禁煙を保てない者
(30) 事前検査（スクリーニング検査、入院時検査又は治験薬投与前検査）[a]において、治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加が不適格と判定された者
a：被験者背景、診察、バイタルサイン、皮膚所見、12 誘導心電図検査、眼検査、臨床検査
(31) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：
(1) 被験薬
HP-5070-10：オキシブチニン塩酸塩を 1g 中に 100mg（10%）含有する外用液剤
HP-5070-20：オキシブチニン塩酸塩を 1g 中に 200mg（20%）含有する外用液剤
(2) 用法・用量
＜Part 1＞HP-5070-10 500μL を手掌部に 8 時間又は腋窩部に 24 時間単回投与した。
＜Part 2＞HP-5070-20 500μL を手掌部に 2、8 又は 24 時間単回投与した。
(3) 製造番号
HP-5070-10：[redacted]
HP-5070-20：[redacted]

対照薬、用量及び投与方法、製造番号（Part 1 のみ）：
(1) 対照薬
HOB-294：オキシブチニン塩酸塩を 1 枚中に 73.5mg 含有する 35cm^2 のテープ剤
(2) 用法・用量
HOB-294 を下腹部に 24 時間単回投与した。
(3) 製造番号
[redacted]

投与期間：
＜Part 1＞HP-5070-10：手掌部に 8 時間又は腋窩部に 24 時間単回投与
HOB-294：下腹部に 24 時間単回投与
＜Part 2＞HP-5070-20：手掌部に 2、8 又は 24 時間単回投与

評価基準：
［薬物動態］
(1) 血漿中薬物濃度
＜Part 1＞
1) 血漿中オキシブチニン濃度[a]及び *N*-デスエチルオキシブチニン濃度[b]より算出する以下の薬物動態パラメータ
• C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$\%AUC_{extra}$、CL/F（オキシブチニンのみ）
a：R-オキシブチニン濃度と S-オキシブチニン濃度の合算値

b：R-*N*-デスエチルオキシブチニン濃度と S-*N*-デスエチルオキシブチニン濃度の合算値

2) 薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニンの比

3) 血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）について、HP-5070-10 の手掌部への投与に対する腋窩部への投与及び HOB-294 に対する HP-5070-10（手掌部、腋窩部）の相対的バイオアベイラビリティ

＜Part 2＞

1) 血漿中オキシブチニン濃度 a)及び *N*-デスエチルオキシブチニン濃度 b)より算出する以下の薬物動態パラメータ

• C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$\%AUC_{extra}$、CL/F（オキシブチニンのみ）

a：R-オキシブチニン濃度と S-オキシブチニン濃度の合算値

b：R-*N*-デスエチルオキシブチニン濃度と S-*N*-デスエチルオキシブチニン濃度の合算値

2) 薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニンの比

3) 血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）について、HP-5070-20 投与後 8 時間手洗いに対する投与後 2 時間手洗い及び投与後 24 時間手洗いの相対的バイオアベイラビリティ

［皮膚所見］

皮膚所見判定医師は、本邦パッチテスト研究班による判定基準（本邦基準）を用いて、HP-5070 投与箇所の皮膚所見を判定した。

【本邦基準】

－：反応なし

±：軽度の紅斑

＋：紅斑

＋＋：紅斑 + 浮腫、丘疹

＋＋＋：紅斑 + 浮腫 + 丘疹 + 小水疱

＋＋＋＋：大水疱

［安全性］

(1) 治験中に発現した全ての有害事象の内容及び頻度

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。

【重症度の分類及び判定基準】

• 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
• 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
• 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び眼検査の異常変動のグレードは、CTCAE v[redacted] 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。

【治験薬との因果関係の分類及び判定基準】

- 明らかに関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因がほぼ除外される場合
- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ併用薬、併用療法等他の要因が推定される場合
- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は併用薬、併用療法等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 治験中に発現した全ての副作用の内容及び頻度

有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を副作用として取り扱った。

なお、本治験では、保護材（ガーゼ及びサージカルテープ）によることが明らかな自覚症状及び他覚所見は、有害事象とするが副作用とはしなかった。

統計手法：

［薬物動態］

各 Part の薬物動態解析対象集団について、以下の解析を行った。

＜Part 1＞

(1) 血漿中薬物濃度

1) 各被験者の血漿中オキシブチニン濃度 a)の経時的推移図を作成した。また、介入ごとに各採血時点のそれぞれの血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量を算出し、その経時的推移図を作成した。血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度 b)についても同様に作成した。
   a：R-オキシブチニン濃度と S-オキシブチニン濃度の合算値
   b：R-*N*-デスエチルオキシブチニン濃度と S-*N*-デスエチルオキシブチニン濃度の合算値
2) 各被験者の血漿中オキシブチニン濃度及び *N*-デスエチルオキシブチニン濃度より以下の薬物動態パラメータを算出した。また、介入ごとに各薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。なお、t_{max} については最頻値も算出した。
   - C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、$\%AUC_{extra}$、CL/F（オキシブチニンのみ）
3) 各被験者の薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）について、*N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニンの比を算出した。また、介入ごとにこれらの記述統計量を算出した。

4) 血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）について、HP-5070-10 の手掌部投与に対する腋窩部投与の幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。

5) 血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）について、HOB-294 に対する HP-5070-10 の手掌部投与又は腋窩部投与の幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。

＜Part 2＞

(1) 血漿中薬物濃度

1) 各被験者の血漿中オキシブチニン濃度 a)の経時的推移図を作成した。また、介入ごとに各採血時点のそれぞれの血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量を算出し、その経時的推移図を作成した。血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度 b)についても同様に作成した。

a：R-オキシブチニン濃度と S-オキシブチニン濃度の合算値

b：R-*N*-デスエチルオキシブチニン濃度と S-*N*-デスエチルオキシブチニン濃度の合算値

2) 各被験者の血漿中オキシブチニン濃度及び *N*-デスエチルオキシブチニン濃度より以下の薬物動態パラメータを算出した。また、介入ごとに各薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。なお、t_{max} については最頻値も算出した。

- C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、$\%AUC_{extra}$、CL/F（オキシブチニンのみ）

3) 各被験者の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）について、*N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニンの比を算出した。また、介入ごとにこれらの記述統計量を算出した。

4) 血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）について、HP-5070-20 投与後 8 時間手洗い時に対する投与後 2 時間手洗い時及び投与後 24 時間手洗い時の幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出した。

［安全性］

各 Part の安全性解析対象集団について、以下の解析を行った。

(1) 有害事象（因果関係を問わない）

介入ごとに有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 有害事象（因果関係が否定できない）

(1) と同様の解析を行った。

(3) 臨床検査値

介入ごとに各評価時点の臨床検査カテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン

介入ごとに各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

(5) 12 誘導心電図

介入ごとに各評価時点の 12 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

(6) 眼検査（眼圧及び瞳孔径測定）

介入ごとに各評価時点の眼圧及び瞳孔径の記述統計量を算出した。また、介入ごとに各評価時点の瞳孔径の「正常」、「異常」を集計した。

(7) 皮膚所見

介入ごとに各評価時点の皮膚所見判定結果を集計した。

［信頼係数］

区間推定を行う際の信頼係数は両側 90%とした。

表 2.7.6.1-1　観察、検査、調査スケジュール（Part 1）

項目		説明会	スクリーニング検査	入院期間							退院期間	中止時	追跡調査時
				入院時検査（各期開始時）	治験薬投与前検査（各期開始時）	第 I 期							
						1 日目	2 日目		3 日目	4 日目	5～7 日目		
						第 II 期							
						8 日目	9 日目		10 日目	11 日目	12～14 日目		
						第 III 期							
						15 日目	16 日目		17 日目	18 日目	－		
時刻		－	－	入院時	投与前	21:00	5:00	21:00	21:00	21:00	退院期間	－	－
投与後時間		－	－	－	－	0	8	24	48	72		－	－
同意取得		○											
適格性の判断			○										
被験者背景			○										
治験薬投与	HP-5070-10					○							
	HOB-294					投与	←	→ 剥離				○[i]（剥離）	
HP-5070-10 の洗い流し	手洗い[a]						○					○[i]	
	シャワー[a]							○				○[i]	
治験薬付着状態（HOB-294 投与時）								○					
薬物濃度測定用採血[b]						←	―	―	―	→			
検査・観察項目	有害事象			←							→		
	自覚症状及び他覚所見（診察）		○	○	○			○	○	○		○[j]	○[k]
	皮膚所見[c]					←	―	→					
	身長・体重		○										
	両手掌部写真撮影[d]				○								
	バイタルサイン[e]		○	○	○			○	○	○		○[j]	○[k]
	12 誘導心電図検査		○	○						○		○[j]	○[k]
	眼検査（眼圧、瞳孔径測定）		○	○						○		○[j]	○[k]
	妊娠検査（尿）[f]		○										
	臨床検査 血液学的検査[g]		○	○						○		○[j]	○[k]
	臨床検査 血液生化学検査[g]		○	○						○		○[j]	○[k]
	臨床検査 尿検査		○	○						○		○[j]	○[k]
	臨床検査 免疫学的検査[h]		○										

※本スケジュール表は 21:00（就寝前）の投与開始を前提として作成した。

a：　HP-5070-10 手掌部投与時：投与後 8 時間に手洗いをした（投与後 8 時間に手洗い後、その後の手洗いは自由とした）。
HP-5070-10 腋窩部投与時：投与後 24 時間にシャワーを浴びた（投与後 24 時間にシャワー後、その後のシャワーは自由とした）。

b：　薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 7mL とし、採血時間は以下のとおりとした。
HP-5070-10 手掌部投与：投与直前（0 時間）、投与後 1、2、4、6、8（手洗い前）、10、12、16、20、24、28、36、48、60 及び 72 時間
HP-5070-10 腋窩部投与：投与直前（0 時間）、投与後 1、2、4、8、12、16、20、24（シャワー前）、26、28、32、36、48、60 及び 72 時間
HOB-294 投与：投与直前（0 時間）、投与後 4、8、12、18、24（剥離前）、30、36、48、60 及び 72 時間
採血時間の許容範囲は、投与開始前は-30 分、投与開始後は±5 分とした。

c：　HP-5070-10：皮膚所見を投与後 1 及び 24 時間に確認した。

d：　第 I 期のみ実施した。

e：　血圧・脈拍数の測定は、座位 5 分の安静後に行った。体温の測定は腋窩にて行った。

f：　閉経後 1 年以上経過、人工閉経（子宮、両側卵巣摘出等）が明らかであり、妊娠の可能性が否定できる女性は実施不要。

g：　臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL 及び血液生化学検査用約 6mL とした。

h：　スクリーニング検査時のみ実施した（採血量約 6mL）。

i：　未実施の場合のみ実施することとした。

j：　被験者の協力が得られない場合を除き実施することとした。

k：　有害事象が認められた場合に追跡調査を実施した。

01 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

表 2.7.6.1-2　観察、検査、調査スケジュール（Part 2）

項目			説明会	スクリーニング検査	入院期間								退院期間	中止時	追跡調査時
					入院時検査（各期開始時）	治験薬投与前検査（各期開始時）	第 I 期								
							1 日目		2 日目		3 日目	4 日目	5～7 日目		
							第 II 期								
							8 日目		9 日目		10 日目	11 日目	12～14 日目		
							第 III 期								
							15 日目		16 日目		17 日目	18 日目	－		
時刻			－	－	入院時	投与前	21:00	23:00	5:00	21:00	21:00	21:00		－	－
投与後時間			－	－	－	－	0	2	8	24	48	72		－	－
同意取得			○												
適格性の判断				○											
被験者背景				○											
治験薬投与							○								
手洗い [a)]								○	○	○				○[h)]	
薬物濃度測定用採血 [b)]							←					→			
検査・観察項目	有害事象				←								→		
	自覚症状及び他覚所見（診察）			○	○	○				○	○	○	退院期間	○[i)]	○[j)]
	皮膚所見 [c)]						←			→					
	身長・体重			○											
	両手掌部写真撮影 [d)]					○									
	バイタルサイン [e)]			○	○	○				○	○	○		○[i)]	○[j)]
	12 誘導心電図検査			○	○							○		○[i)]	○[j)]
	眼検査（眼圧、瞳孔径測定）			○	○							○		○[i)]	○[j)]
	臨床検査	血液学的検査 [f)]		○	○							○		○[i)]	○[j)]
		血液生化学検査 [f)]		○	○							○		○[i)]	○[j)]
		尿検査		○	○							○		○[i)]	○[j)]
		免疫学的検査 [g)]		○											

※本スケジュール表は 21:00（就寝前）の投与開始を前提として作成した。

a：　各群で規定した時間（投与後 2、8 又は 24 時間）に手洗いをした（規定時間に手洗い後、その後の手洗いは自由とした）。

b：　薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 7mL とし、採血時間は以下のとおりとした。
2 時間投与：投与直前（0 時間）、投与後 1、2（手洗い前）、3、4、6、8、12、16、20、24、28、36、48、60 及び 72 時間
8 時間投与：投与直前（0 時間）、投与後 1、2、4、6、8（手洗い前）、10、12、16、20、24、28、36、48、60 及び 72 時間
24 時間投与：投与直前（0 時間）、投与後 1、2、4、8、12、16、20、24（手洗い前）、26、28、32、36、48、60 及び 72 時間
採血時間の許容範囲は、投与開始前は-30 分、投与開始後は±5 分とした。

c：　皮膚所見を投与後 1 及び 24 時間に確認した。

d：　第 I 期のみ実施した。

e：　血圧・脈拍数の測定は、座位 5 分の安静後に行った。体温の測定は腋窩にて行った。

f：　臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL 及び血液生化学検査用約 6mL とした。

g：　スクリーニング検査時のみ実施した（採血量約 6mL）。

h：　未実施の場合のみ実施することとした。

i：　被験者の協力が得られない場合を除き実施することとした。

j：　有害事象が認められた場合に追跡調査を実施した。

01 試験総括報告書表 9.5-2 から引用

2.7.6.1.1 被験者の内訳

2.7.6.1.1.1 Part 1

本治験の参加予定の被験者 50 例から自由意思による同意を文書により得た。スクリーニングの結果 18 例が登録され、全ての被験者において治験薬が投与された。第 II 期終了後の退院期間中に被験者より治験中止の申し出があった 1 例を除き、17 例が治験を完了した。

登録された被験者 18 例全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用された。

なお、薬物動態解析対象集団における介入ごとの解析及び集計において、治験薬未投与であった期、投与直前時点（0 時間）の血漿中薬物濃度が同じ期の C_{max} の 5%以上であった期については、解析及び集計の対象から除外した。そのため、オキシブチニンの解析時の対象例数は、HP-5070-10 手掌部投与時が 16 例、HP-5070-10 腋窩部投与時が 16 例、HOB-294 下腹部投与時が 14 例であった。*N*-デスエチルオキシブチニンの解析時の対象例数は、HP-5070-10 手掌部投与時が 17 例、HP-5070-10 腋窩部投与時が 18 例、HOB-294 下腹部投与時が 18 例であった。

また、安全性解析対象集団における介入ごとの解析及び集計においては、治験薬未投与であった期を対象から除外した。そのため、各介入の解析対象例数は、HP-5070-10 手掌部投与時が 17 例、HP-5070-10 腋窩部投与時が 18 例、HOB-294 下腹部投与時が 18 例であった。

2.7.6.1.1.2 Part 2

本治験の参加予定の被験者 56 例から自由意思による同意を文書により得た。スクリーニングの結果 18 例が登録され、全ての被験者において治験薬が投与された。第 I 期終了後の退院期間中に被験者より治験中止の申し出があった 1 例を除き、17 例が治験を完了した。

登録された被験者 18 例全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用された。

なお、薬物動態解析対象集団における介入ごとの解析及び集計において、治験薬未投与であった期、投与直前時点（0 時間）の血漿中薬物濃度が同じ期の C_{max} の 5%以上であった期については、解析及び集計の対象から除外した。そのため、オキシブチニンの解析時の対象例数は、2 時間後手洗い時が 9 例、8 時間後手洗い時が 16 例、24 時間後手洗い時が 15 例であった。*N*-デスエチルオキシブチニンの解析時の対象例数は、2 時間後手洗い時が 13 例、8 時間後手洗い時が 17 例、24 時間後手洗い時が 16 例であった。

また、安全性解析対象集団における介入ごとの解析及び集計においては、治験薬未投与であった期を対象から除外した。そのため、各介入の解析対象例数は、2 時間後手洗い時が 18 例、8 時間後手洗い時が 17 例、24 時間後手洗い時が 17 例であった。

2.7.6.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.6.1.2.1 Part 1

Part 1 における薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.1-3 に示した。

表 2.7.6.1-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	n = 18
性別、n (%)	男性	9 (50.0)
	女性	9 (50.0)
年齢、歳	例数	18
	平均値	26.1
	標準偏差	4.3
	中央値	25.0
	最小値	20
	最大値	36
身長、cm	例数	18
	平均値	166.44
	標準偏差	9.02
	中央値	167.55
	最小値	151.7
	最大値	178.7
体重、kg	例数	18
	平均値	57.99
	標準偏差	7.80
	中央値	56.75
	最小値	46.6
	最大値	73.1
BMI、kg/m^2	例数	18
	平均値	20.87
	標準偏差	1.64
	中央値	20.40
	最小値	18.8
	最大値	24.0

01 試験総括報告書表 11.2-1 から引用

2.7.6.1.2.2 Part 2

Part 2 における薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.1-4 に示した。

表 2.7.6.1-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	n = 18
性別、n (%)	男性	18 (100.0)
	女性	0 (0.0)
年齢、歳	例数	18
	平均値	26.0
	標準偏差	4.5
	中央値	25.0
	最小値	21
	最大値	37

表 2.7.6.1-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（Part 2）（薬物動態解析対象集団）（続き）

背景因子	カテゴリ	n = 18
身長、cm	例数	18
	平均値	169.98
	標準偏差	4.66
	中央値	169.25
	最小値	163 1
	最大値	178 9
体重、kg	例数	18
	平均値	60.83
	標準偏差	4.41
	中央値	61.10
	最小値	54.6
	最大値	73.4
BMI、kg/m^2	例数	18
	平均値	21.07
	標準偏差	1 35
	中央値	20.70
	最小値	18.9
	最大値	23.9

01 試験総括報告書表 11.2-2 から引用

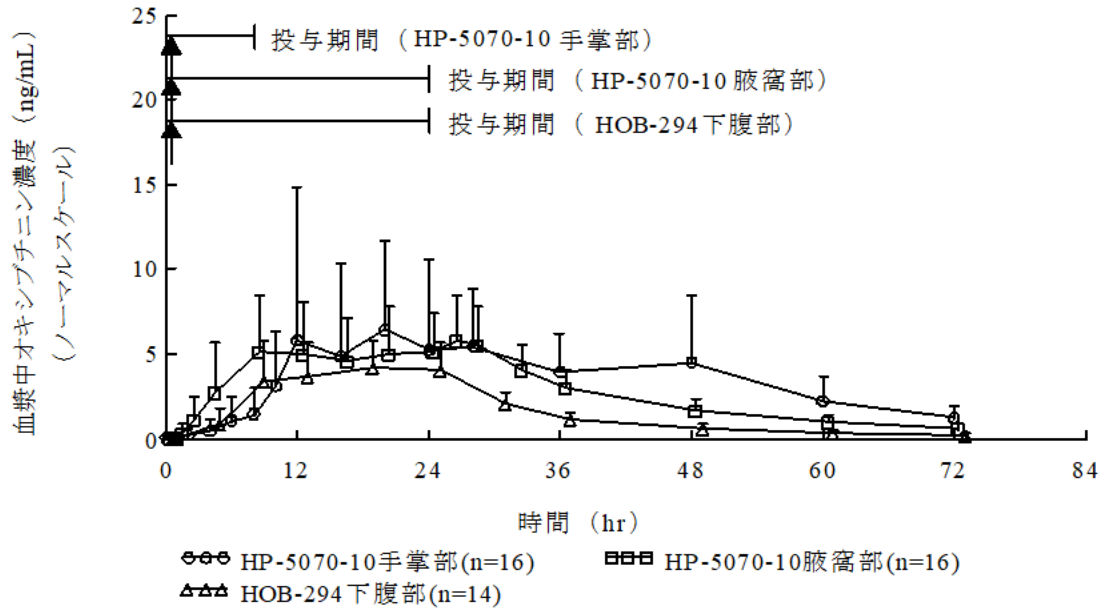
2.7.6.1.3 薬物動態

2.7.6.1.3.1 Part 1

2.7.6.1.3.1.1 血漿中薬物濃度

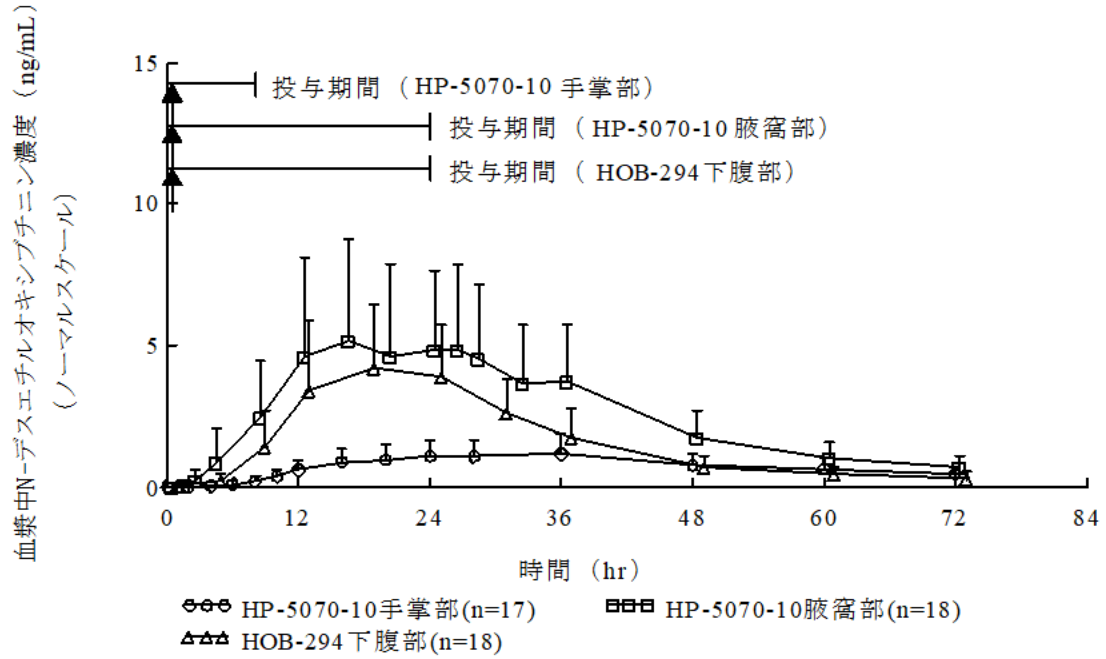
血漿中オキシブチニン濃度及び血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の経時的推移図をそれぞれ図 2.7.6.1-1 及び図 2.7.6.1-2 に示した。

図 2.7.6.1-1　血漿中オキシブチニン濃度の経時的推移図（Part 1）（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
01 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

図 2.7.6.1-2　血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の経時的推移図（Part 1）
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
01 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

2.7.6.1.3.1.2 薬物動態パラメータ

血漿中オキシブチニン及び血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニンの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示した。

なお、薬物動態パラメータ算出にあたり、薬物動態学的に消失相をよく反映している遡点数が確保できなかった被験者における当該投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$、$\%AUC_{extra}$、$t_{1/2}$ 及び CL/F については、記述統計量の算出から除外した。

表 2.7.6.1-5　血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

介入	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
HP-5070-10 手掌部	例数	16	16	16	11	11	11	11
	平均値	10.3	25.8	247	303	12.5	17.1	199
	標準偏差	9.00	13.4	151	180	10.6	8.40	125
	変動係数	87.1	52.0	61.2	59.6	84.7	49.1	62.8
	中央値	7.75	22.0	257	284	7.8	13.4	152
	最小値	2.16	12	66.3	96.8	2.2	6.98	60.8
	最大値	36.0	60	696	712	31.1	31.2	447
	最頻値	-	20	-	-	-	-	-
HP-5070-10 腋窩部	例数	16	16	16	16	16	16	16
	平均値	7.08	21.3	207	220	6.2	15.1	261
	標準偏差	3.28	8.7	88.0	92.4	2.7	2.16	209
	変動係数	46.3	40.8	42.5	41.9	42.5	14.3	80.2
	中央値	6.70	26.0	206	218	5.8	15.0	198
	最小値	1.40	4	39.3	44.5	2.3	11.1	100
	最大値	13.7	28	415	431	11.6	19.8	973
	最頻値	-	28	-	-	-	-	-

表 2.7.6.1-5　血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（Part 1）（薬物動態解析対象集団）（続き）

介入	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
HOB-294 下腹部	例数	14	14	14	14	14	14	14
	平均値	4.74	18.7	121	128	5.7	17.4	622
	標準偏差	2.02	6.3	48.2	49.9	2.5	4.74	295
	変動係数	42.6	33.7	39.7	38.9	43.1	27.2	47.5
	中央値	4.40	21.0	110	116	5.2	16.2	582
	最小値	1.89	8	49.4	51.1	1.9	10.6	322
	最大値	9.08	24	204	210	9.6	26.5	1320
	最頻値	-	24	-	-	-	-	-

01 試験総括報告書表 11.4-1 を一部改変

表 2.7.6.1-6　血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニンの薬物動態パラメータ（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

介入	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)
HP-5070-10 手掌部	例数	17	17	17	14	14	14
	平均値	1.25	30.1	51.1	73.7	24.4	27.8
	標準偏差	0.739	7.8	28.8	42.3	9.1	7.48
	変動係数	59.2	25.8	56.3	57.4	37.5	26.9
	中央値	1.08	36.0	44.1	59.3	24.0	27.4
	最小値	0.411	16	14.7	23.1	9.7	16.5
	最大値	3.55	36	138	193	39.4	40.3
	最頻値	-	36	-	-	-	-
HP-5070-10 腋窩部	例数	18	18	18	18	18	18
	平均値	5.71	18.4	187	204	8.7	17.3
	標準偏差	3.50	5.8	109	116	4.5	5 14
	変動係数	61.4	31.5	58.4	57.1	51.8	29.8
	中央値	5.02	16.0	163	178	7.8	16.1
	最小値	1.42	12	46.5	53.6	2.4	10.6
	最大値	16.1	28	498	526	19.5	30.6
	最頻値	-	16	-	-	-	-
HOB-294 下腹部	例数	18	18	18	18	18	18
	平均値	4.49	20.3	117	124	6.0	15.9
	標準偏差	2.35	5.1	60.9	64.1	3.1	3 90
	変動係数	52.3	25.1	52.0	51.5	52.0	24.6
	中央値	4.07	21.0	108	115	4.8	15.1
	最小値	1.93	12	53.0	55.6	2.3	8.67
	最大値	9.96	30	263	274	14.2	22.4
	最頻値	-	24	-	-	-	-

01 試験総括報告書表 11.4-2 を一部改変

2.7.6.1.3.1.3 薬物動態パラメータにおける代謝物 / 未変化体比

分子量補正した薬物動態パラメータの *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比を表 2.7.6.1-7 に示した。

分子量補正した薬物動態パラメータにおける *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比について、C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、HP-5070-10 手掌部投与時で 0.181 ± 0.087、HP-5070-10 腋窩部投与時で 0.927 ± 0.231、HOB-294 下腹部投与時で 1.045 ± 0.290 であった。

$AUC_{0\text{-}t}$（平均値 ± 標準偏差）は、HP-5070-10 手掌部投与時で 0.250 ± 0.082、HP-5070-10 腋窩部投与時で 1.024 ± 0.214、HOB-294 下腹部投与時で 1.036 ± 0.305 であった。

$AUC_{0\text{-}inf}$（平均値 ± 標準偏差）は、HP-5070-10 手掌部投与時で 0.289 ± 0.115、HP-5070-10 腋窩部投与時で 1.045 ± 0.216、HOB-294 下腹部投与時で 1.028 ± 0.302 であった。

表 2.7.6.1-7　分子量補正した薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$）の *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比（Part 1）（薬物動態解析対象集団）

介入	記述統計量	*N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比		
		C_{max}	$AUC_{0\text{-}t}$	$AUC_{0\text{-}inf}$
HP-5070-10 手掌部	例数	16	16	11
	平均値	0.181	0 250	0.289
	標準偏差	0.087	0.082	0.115
	変動係数	48.2	32.9	39.8
	中央値	0.180	0 238	0.260
	最小値	0.031	0.066	0.073
	最大値	0.376	0 385	0.472
HP-5070-10 腋窩部	例数	16	16	16
	平均値	0.927	1.024	1.045
	標準偏差	0.231	0 214	0.216
	変動係数	24.9	20.8	20.7
	中央値	0.853	0 986	1.011
	最小値	0.567	0.686	0.707
	最大値	1.429	1 364	1.407
HOB-294 下腹部	例数	14	14	14
	平均値	1.045	1.036	1.028
	標準偏差	0.290	0 305	0.302
	変動係数	27.8	29.4	29.3
	中央値	1.037	1.071	1.062
	最小値	0.545	0 550	0.528
	最大値	1.450	1.467	1.453

01 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

2.7.6.1.3.1.4 相対的バイオアベイラビリティ

(1) HP-5070-10 手掌部投与時に対する HP-5070-10 腋窩部投与時

HP-5070-10 手掌部投与時に対する HP-5070-10 腋窩部投与時における薬物動態パラメータの GMR の推定値（90%信頼区間）は、C_{max} が 0.794（0.538, 1.173）、$AUC_{0\text{-}t}$ が 0.852（0.620, 1.171）、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 0.703（0.503, 0.982）であった。

(2) HOB-294 に対する HP-5070-10 手掌部投与時又は HP-5070-10 腋窩部投与時

HOB-294 下腹部投与時に対する HP-5070-10 手掌部投与時における薬物動態パラメータの GMR の推定値（90%信頼区間）は、C_{max} が 1.740（1.252, 2.419）、$AUC_{0\text{-}t}$ が 1.865（1.434, 2.426）、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 2.124（1.674, 2.696）であった。

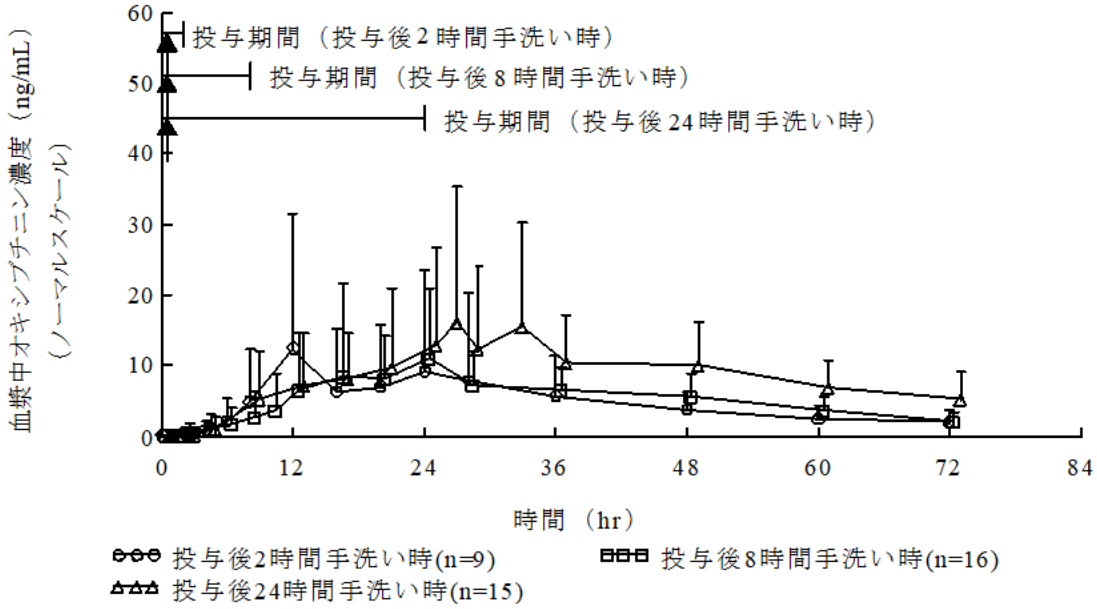
HOB-294 下腹部投与時に対する HP-5070-10 腋窩部投与時における薬物動態パラメータの GMR の推定値（90%信頼区間）は、C_{max} が 1.356（0.977, 1.881）、$AUC_{0\text{-}t}$ が 1.551（1.195, 2.015）、$AUC_{0\text{-}inf}$ が 1.521（1.227, 1.885）であった。

2.7.6.1.3.2 Part 2

2.7.6.1.3.2.1 血漿中薬物濃度

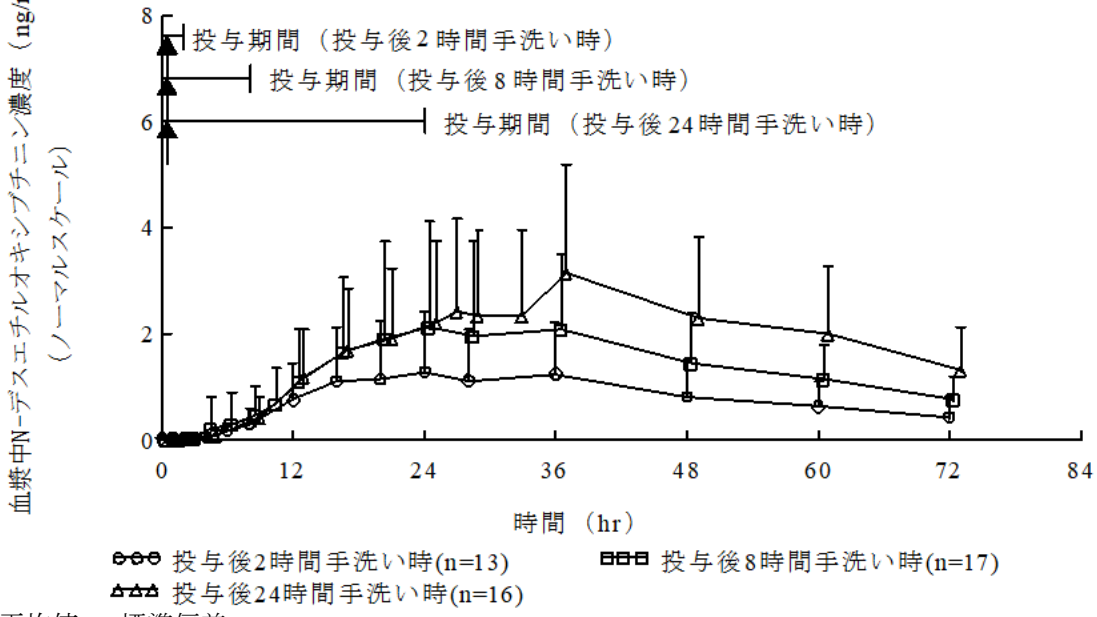
血漿中オキシブチニン濃度及び血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の経時的推移図をそれぞれ図 2.7.6.1-3 及び図 2.7.6.1-4 に示した。

図 2.7.6.1-3　血漿中オキシブチニン濃度の経時的推移図（Part 2）（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
01 試験総括報告書図 11.4-3 から引用

図 2.7.6.1-4　血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の経時的推移図（Part 2）
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
01 試験総括報告書図 11.4-4 から引用

2.7.6.1.3.2.2 薬物動態パラメータ

血漿中オキシブチニン及び血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニンの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.1-8 及び表 2.7.6.1-9 に示した。

なお、薬物動態パラメータ算出にあたり、薬物動態学的に消失相をよく反映している遡点数が確保できなかった被験者における当該投与時の $AUC_{0\text{-}inf}$、$\%AUC_{extra}$、$t_{1/2}$ 及び CL/F については、記述統計量の算出からは除外した。

表 2.7.6.1-8　血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

介入	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
投与後 2 時間手洗い時	例数	9	9	9	6	6	6	6
	平均値	14.9	24.0	340	480	12.3	17.6	338
	標準偏差	17.8	13.6	351	464	6.7	5.65	235
	変動係数	119.2	56.5	103.0	96.8	54.4	32.2	69.5
	中央値	7.53	20.0	231	300	12.2	18.0	297
	最小値	3.07	12	108	138	4.7	10.8	65.1
	最大値	50.6	48	1180	1350	22.0	24.2	634
	最頻値	-	12	-	-	-	-	-
投与後 8 時間手洗い時	例数	16	16	16	10	10	10	10
	平均値	15.5	23.8	373	468	11.9	17.2	233
	標準偏差	12.7	11.1	185	224	7.1	5.28	118
	変動係数	82.1	46.6	49.5	47.8	60.0	30.7	50.7
	中央値	13.8	24.0	338	407	11.3	18.1	218
	最小値	4.30	8	154	178	2.0	9.70	101
	最大値	55.9	48	856	873	23.0	23.7	494
	最頻値	-	24	-	-	-	-	-
投与後 24 時間手洗い時	例数	15	15	15	8	8	8	8
	平均値	22.1	30.4	600	695	21.3	28.8	201
	標準偏差	19.8	6.1	387	411	19.6	30.3	188
	変動係数	89.4	20.1	64.4	59.1	92.1	105 3	93.5
	中央値	16.4	28.0	471	568	17.7	18.7	156
	最小値	2.46	24	102	136	4.5	9.43	67.1
	最大値	73.0	48	1440	1310	64.5	102	644
	最頻値	-	26、28	-	-	-	-	-

01 試験総括報告書表 11.4-4 を一部改変

表 2.7.6.1-9　血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニンの薬物動態パラメータ（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

介入	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)
投与後 2 時間手洗い時	例数	13	13	13	13	13	13
	平均値	1.34	29.2	56.1	75.5	24.5	29.6
	標準偏差	1.13	6.6	47.9	62.1	12.7	16.3
	変動係数	84.7	22.6	85.4	82.2	51.8	55.2
	中央値	0.850	24.0	33.0	44.0	24.0	26.1
	最小値	0.372	20	14.9	21.3	9.9	15.7
	最大値	3.79	36	169	217	60.6	80.6
	最頻値	-	24、36	-	-	-	-

表 2.7.6.1-9　血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニンの薬物動態パラメータ（Part 2）（薬物動態解析対象集団）（続き）

介入	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)
投与後 8 時間手洗い時	例数	17	17	17	15	15	15
	平均値	2.35	30.5	96.4	136	25.8	29.4
	標準偏差	1.92	8.9	67.9	81.3	10.8	11.2
	変動係数	81.5	29.3	70.5	59.9	42.0	38.2
	中央値	1.62	36.0	79.8	118	26.7	28.2
	最小値	0.599	6	29.3	35.7	10.0	16.6
	最大値	9.04	36	323	369	51.0	58.3
	最頻値	-	36	-	-	-	-
投与後 24 時間手洗い時	例数	16	16	16	10	10	10
	平均値	3.15	35.5	133	195	28.6	29.7
	標準偏差	2.01	6.0	83.2	112	6.4	5.44
	変動係数	63.8	16.9	62.7	57.1	22.5	18.3
	中央値	1.98	36.0	81.8	162	29.5	31.2
	最小値	0.871	16	37.1	52.2	19.2	20.1
	最大値	7.32	48	302	374	38.0	35.6
	最頻値	-	36	-	-	-	-

01 試験総括報告書表 11.4-5 を一部改変

2.7.6.1.3.2.3 薬物動態パラメータにおける代謝物 / 未変化体比

分子量補正した薬物動態パラメータの *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比を表 2.7.6.1-10 に示した。

分子量補正した薬物動態パラメータにおける *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比について、C_{max}（平均値 ± 標準偏差）は、2 時間後手洗い時で 0.185 ± 0.114、8 時間後手洗い時で 0.199 ± 0.097、24 時間後手洗い時で 0.237 ± 0.171 であった。

AUC_{0-t}（平均値 ± 標準偏差）は、2 時間後手洗い時で 0.266 ± 0.146、8 時間後手洗い時で 0.299 ± 0.139、24 時間後手洗い時で 0.303 ± 0.179 であった。

AUC_{0-inf}（平均値 ± 標準偏差）は、2 時間後手洗い時で 0.325 ± 0.192、8 時間後手洗い時で 0.392 ± 0.180、24 時間後手洗い時で 0.335 ± 0.173 であった。

表 2.7.6.1-10　分子量補正した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比（Part 2）（薬物動態解析対象集団）

介入	記述統計量	*N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比		
		C_{max}	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}
投与後 2 時間手洗い時	例数	9	9	6
	平均値	0.185	0 266	0.325
	標準偏差	0.114	0 146	0.192
	変動係数	61.7	54.7	59.0
	中央値	0.137	0 213	0.275
	最小値	0.070	0 121	0.133
	最大値	0.353	0 529	0.561
投与後 8 時間手洗い時	例数	16	16	9
	平均値	0.199	0 299	0.392
	標準偏差	0.097	0 139	0.180
	変動係数	48.9	46.5	46.0
	中央値	0.163	0 275	0.393
	最小値	0.088	0 145	0.185
	最大値	0.384	0.621	0.695

表 2.7.6.1-10　分子量補正した薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}）の *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比（Part 2）（薬物動態解析対象集団）（続き）

介入	記述統計量	*N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比		
		C_{max}	AUC_{0-t}	AUC_{0-inf}
投与後 24 時間手洗い時	例数	14	14	6
	平均値	0.237	0 303	0.335
	標準偏差	0.171	0 179	0.173
	変動係数	72.1	59.2	51.6
	中央値	0.219	0 255	0.291
	最小値	0.077	0.095	0.104
	最大値	0.754	0.806	0.598

01 試験総括報告書表 11.4-6 から引用

2.7.6.1.3.2.4 相対的バイオアベイラビリティ

8 時間後手洗い時に対する 2 時間後手洗い時における薬物動態パラメータの GMR の推定値（90%信頼区間）は、C_{max} が 0.746（0.583, 0.956）、AUC_{0-t} が 0.758（0.632, 0.909）、AUC_{0-inf} が 0.947（0.608, 1.474）であった。

8 時間後手洗い時に対する 24 時間後手洗い時における薬物動態パラメータの GMR の推定値（90%信頼区間）は、C_{max} が 1.333（1.107, 1.604）、AUC_{0-t} が 1.513（1.320, 1.734）、AUC_{0-inf} が 1.700（1.152, 2.509）であった。

2.7.6.1.4 安全性

2.7.6.1.4.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

2.7.6.1.4.1.1 Part 1

有害事象発現率を表 2.7.6.1-11 に示した。

有害事象発現率は、HP-5070-10 腋窩部投与時で 5.6%（1/18 例）、HOB-294 下腹部投与時で 16.7%（3/18 例）であった。HP-5070-10 手掌部投与時では有害事象はみられなかった。

事象別の有害事象発現率は、HP-5070-10 腋窩部投与時で白血球数増加、好中球百分率増加が各 5.6%（1/18 例）、HOB-294 下腹部投与時で適用部位紅斑、適用部位そう痒感、鼻咽頭炎が各 5.6%（1/18 例）であった。発現した有害事象は、HOB-294 下腹部投与時で発現した鼻咽頭炎の重症度が中等度であった以外は全て軽度であった。

これらの有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、HP-5070-10 腋窩部投与時で白血球数増加、好中球百分率増加が各 5.6%（1/18 例）、HOB-294 下腹部投与時で適用部位紅斑、適用部位そう痒感が各 5.6%（1/18 例）であった。

表 2.7.6.1-11　有害事象発現率（Part 1）（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	HP-5070-10 手掌部 (n = 17) n (%)	HP-5070-10 腋窩部 (n = 18) n (%)	HOB-294 下腹部 (n = 18) n (%)	HP-5070-10 手掌部 (n = 17) n (%)	HP-5070-10 腋窩部 (n = 18) n (%)	HOB-294 下腹部 (n = 18) n (%)
有害事象全体	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11 1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
適用部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

01 試験総括報告書表 12.2-1 から引用

2.7.6.1.4.1.2 Part 2

有害事象発現率を表 2.7.6.1-12 に示した。

有害事象発現率は、2 時間後手洗い時で 5.6%（1/18 例）であった。8 時間後手洗い時及び 24 時間後手洗い時では有害事象はみられなかった。

事象別の有害事象発現率は、2 時間後手洗い時で鼻咽頭炎が 5.6%（1/18 例）であった。鼻咽頭炎の重症度は中等度であった。治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。

表 2.7.6.1-12　有害事象発現率（Part 2）（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	投与後 2 時間 手洗い時 (n = 18) n (%)	投与後 8 時間 手洗い時 (n = 17) n (%)	投与後 24 時間 手洗い時 (n = 17) n (%)	投与後 2 時間 手洗い時 (n = 18) n (%)	投与後 8 時間 手洗い時 (n = 17) n (%)	投与後 24 時間 手洗い時 (n = 17) n (%)
有害事象全体	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

01 試験総括報告書表 12.2-2 から引用

2.7.6.1.4.2 治験薬投与部位の有害事象

2.7.6.1.4.2.1 Part 1

治験薬投与部位の有害事象発現率は、HOB-294 下腹部投与時で 11.1%（2/18 例）であった。HP-5070-10 手掌部投与時及び HP-5070-10 腋窩部投与時では治験薬投与部位の有害事象は認められなかった。

HOB-294 下腹部投与時でみられた有害事象は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感が各 5.6%（1/18 例）であった。いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）と判定されたものの、軽度であり、無治療で消失した。

2.7.6.1.4.2.2 Part 2

治験薬投与部位において、有害事象はみられなかった。

2.7.6.1.4.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験において、死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.6.1.4.4 その他の重要な有害事象

本治験において、重篤な有害事象として報告されているもの以外のその他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用療法の追加が行われた有害事象）はみられなかった。

2.7.6.1.4.5 臨床検査値の評価

(1) Part 1

血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目において、いずれの投与部位においても治験薬投与前（入院時検査）から投与後 72 時間の検査結果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おいて、いずれの投与部位においても治験薬投与前（入院時検査）から投与後 72 時間の検査結果に大きな変動はみられなかった。

(2) Part 2

血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目において、いずれの手洗い時においても治験薬投与前（入院時検査）から投与後 72 時間の検査結果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おいて、いずれの手洗い時においても治験薬投与前（入院時検査）から投与後 72 時間の検査結果に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.1.4.6 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

(1) バイタルサイン

1) Part 1

バイタルサインの各検査項目（体温、血圧、脈拍数）において、いずれの投与部位においても治験薬投与前から投与後の各評価時点の検査結果に大きな変動はみられなかった。

2) Part 2

バイタルサインの各検査項目（体温、血圧、脈拍数）において、いずれの手洗い時においても治験薬投与前から投与後の各評価時点の検査結果に大きな変動はみられなかった。

(2) 12 誘導心電図

1) Part 1

12 誘導心電図検査において、いずれの投与部位においても治験薬投与前（入院時検査）及び投与後 72 時間の検査結果に異常所見はみられず、全て正常であった。

2) Part 2

12 誘導心電図検査において、いずれの手洗い時においても治験薬投与前（入院時検査）及び投与後 72 時間の検査結果に異常所見はみられず、全て正常であった。

(3) 眼検査

1) Part 1

眼検査の各検査項目（眼圧、瞳孔径）において、いずれの投与部位においても治験薬投与前（入院時検査）から投与後 72 時間の検査結果に大きな変動はみられなかった。

2) Part 2

眼検査の各検査項目（眼圧、瞳孔径）において、いずれの手洗い時においても治験薬投与前（入院時検査）から投与後 72 時間の検査結果に大きな変動はみられなかった。

(4) 皮膚所見

1) Part 1

HP-5070-10 手掌部投与時及び HP-5070-10 腋窩部投与時において、投与後 1 時間及び投与後 24 時間の皮膚所見はいずれも「－」であった。

2) Part 2

2、8、24 時間後手洗い時のいずれにおいても、投与後 1 時間及び投与後 24 時間の皮膚所見はいずれも「－」であった。

2.7.6.1.5 結論

2.7.6.1.5.1 Part 1

(1) 薬物動態

- HP-5070-10 手掌部投与時及び HP-5070-10 腋窩部投与時では、手洗い又はシャワーによる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、その後低下した。持続の程度は HP-5070-10 腋窩部投与時と比較して HP-5070-10 手掌部投与時で長かった。HOB-294 下腹部投与時の血漿中オキシブチニン濃度は、治験薬剥離後速やかに低下を開始した。血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニンの濃度推移についても血漿中オキシブチニンの濃度推移と同様の傾向を示した。
- 血漿中オキシブチニンの C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$（平均値）は、HOB-294 下腹部投与時と比較して HP-5070-10 手掌部投与時及び HP-5070-10 腋窩部投与時でいずれも高かった。t_{max}（最頻値）は、HP-5070-10 手掌部投与時、HOB-294 下腹部投与時、HP-5070-10 腋窩部投与時の順で遅くなる傾向がみられた。$t_{1/2}$（平均値）は、いずれの投与時においても同程度であった。

- 血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニンの C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}（平均値）は、HOB-294 下腹部投与時と比較して HP-5070-10 手掌部投与時では低く、HP-5070-10 腋窩部投与時では高かった。t_{max}（最頻値）は、HP-5070-10 腋窩部投与時、HOB-294 下腹部投与時、HP-5070-10 手掌部投与時の順で遅くなる傾向がみられた。$t_{1/2}$（平均値）は、HOB-294 下腹部投与時と HP-5070-10 腋窩部投与時で同程度であったが、HP-5070-10 手掌部投与時では他の投与時と比較して長かった。
- C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比（平均値）は、HP-5070-10 腋窩部投与時と HOB-294 下腹部投与時で同程度であったが、HP-5070-10 手掌部投与時は他の投与時と比較して低かった。
- 算出した薬物動態パラメータの幾何平均値の比（GMR）の推定値（90%信頼区間）から、血漿中オキシブチニンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、HP-5070-10 手掌部投与時と比較して HP-5070-10 腋窩部投与時で低かった。また、HP-5070-10 手掌部投与時及び HP-5070-10 腋窩部投与時における血漿中オキシブチニンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、HOB-294 下腹部投与時と比較していずれも高かった。

(2) 安全性

- 有害事象発現率は、HP-5070-10 腋窩部投与時で 5.6%（1/18 例）、HOB-294 下腹部投与時で 16.7%（3/18 例）であった。HP-5070-10 手掌部投与時では有害事象はみられなかった。発現した有害事象は、HOB-294 下腹部投与時で発現した鼻咽頭炎の重症度が中等度であった以外は全て軽度であった。また、HOB-294 下腹部投与時で発現した鼻咽頭炎以外はいずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）と判定された。
- 死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。
- HP-5070-10 手掌部投与時及び HP-5070-10 腋窩部投与時において、投与後 1 時間及び投与後 24 時間の皮膚所見はいずれも「－」であった。

以上のことから、HP-5070-10 を手掌部に 8 時間又は腋窩部に 24 時間単回投与した際の安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.1.5.2 Part 2

(1) 薬物動態

- HP-5070-20 手掌部投与時の血漿中オキシブチニン濃度は、手洗いまでの時間によらず、手洗いによる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、その後低下した。HP-5070-20 手掌部投与時の血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度推移についても血漿中オキシブチニンの濃度推移と同様の傾向を示した。
- 血漿中オキシブチニンの C_{max}、AUC_{0-t}（平均値）は、2 時間後手洗い時、8 時間後手洗い時、24 時間後手洗い時と手洗いまでの時間が長くなるにつれて高くなった。AUC_{0-inf}（平均値）は、2 時間後手洗い時と 8 時間後手洗い時は同程度であったが、24 時間後手洗い時では他の手洗い条件時と比較して高かった。t_{max}（最頻値）は、2 時間後手洗い時、8 時間後手洗い時、24 時間後手洗い時と手洗いまでの時間が長くなるにつれて遅くなる傾向がみられた。$t_{1/2}$（平均値）は、2 時

間後手洗い時と 8 時間後手洗い時では同程度であったが、24 時間後手洗い時では他の手洗い条件時と比較して長かった。

- 血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニンの C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}（平均値）は、2 時間後手洗い時、8 時間後手洗い時、24 時間後手洗い時と手洗いまでの時間が長くなるにつれて高くなった。t_{max}（最頻値）及び $t_{1/2}$（平均値）については、手洗いまでの時間によらず同程度であった。
- C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比（平均値）は、手洗いまでの時間によらず、それぞれ同程度であった。よって、手掌部投与時の手洗いまでの時間は代謝物比に影響しないと考えられた。
- 算出した薬物動態パラメータの幾何平均値の比（GMR）の推定値（90%信頼区間）から、血漿中オキシブチニンの C_{max}、AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は、手洗いまでの時間が長くなるにつれて高くなる傾向がみられた。

(2) 安全性

- 有害事象発現率は、2 時間後手洗い時で 5.6%（1/18 例）であった。8 時間後手洗い時及び 24 時間後手洗い時では有害事象はみられなかった。事象別の有害事象発現率は、2 時間後手洗い時で鼻咽頭炎が 5.6%（1/18 例）であった。重症度は中等度であったが、治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。
- 死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。
- 2、8、24 時間後手洗い時のいずれにおいても、投与後 1 時間及び投与後 24 時間の皮膚所見は全て「－」であった。

以上のことから、HP-5070-20 を手掌部に投与し、投与後 2、8、24 時間時点で手洗いした際の安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.1.6 付録

該当なし

2.7.6.2 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、資料番号：5.3.3.1-2）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：HP-5070 の薬物動態試験 - 健康成人男性を対象とした反復投与試験 -</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：計 1 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間：
治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験終了日［最後の被験者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相
臨床試験の種類：
臨床薬理試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
健康成人男性を対象に、HP-5070-20（オキシブチニン塩酸塩 20%含有液剤）500μL を 1 日 1 回 8 時間、14 日間手掌部に反復投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
非盲検にて治験を実施した。
登録した健康成人男性被験者 18 例に HP-5070-20 500μL を 1 日 1 回 8 時間、14 日間手掌部（両手掌）に反復投与した。治験薬の投与間隔は 24 時間ごととした。
観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.2-1 に示した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
［計画時］
18 例
［解析時］
登録された被験者：18 例
治験薬が投与された被験者：18 例
薬物動態解析対象集団：18 例
安全性解析対象集団：18 例
［目標被験者数の設定根拠］
薬物動態及び安全性の検討に必要な例数として設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">診断及び主要な組入れ基準：
［対象］
健康成人男性
［選択基準］
以下の全ての条件を満たす被験者を対象とした。
(1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性
(2) BMI（肥満指数）[a)]が 18.5 以上 25.0 未満の者
a：BMI（kg/m^2）＝ 体重（kg）/［身長（m）］^{2}（小数点以下 2 位を四捨五入）
(3) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書で同意した者
ただし、(2) はスクリーニング検査時に再確認した。</td></tr>
</table>

［除外基準］

以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

(1) 治験薬投与予定部位（手掌部）に評価を妨げる皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）及び皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する者
(2) 治験薬投与予定部位に入れ墨や母斑がある者
(3) アトピー性皮膚炎を罹患している者又は既往歴を有する者
(4) 手掌部に肉刺（まめ）がある者、又は頻繁に肉刺ができる者
(5) 外用剤（市販薬を含む）に対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている者
(6) 重篤な心臓、血管系、腎臓、肝臓、泌尿器系、消化器系、内分泌系、精神神経系、皮膚、代謝系又は免疫系の疾患の既往歴を有する者
(7) 尿閉を罹患している者、又は既往歴を有する者
(8) 閉塞隅角緑内障を罹患している者、又は既往歴を有する者
(9) 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している者及び麻痺性イレウスのある者
(10) 胃アトニー又は腸アトニーを罹患している者、又は既往歴を有する者
(11) 重症筋無力症を罹患している者、又は既往歴を有する者
(12) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を罹患している者、又は既往歴を有する者
(13) 甲状腺機能亢進症を罹患している者、又は既往歴を有する者
(14) うっ血性心不全を罹患している者、又は既往歴を有する者
(15) 頻脈性の不整脈を罹患している者、又は既往歴を有する者
(16) 潰瘍性大腸炎を罹患している者、又は既往歴を有する者
(17) パーキンソン症候群又は認知症・認知機能障害を罹患している者、又は既往歴を有する者
(18) オキシブチニン塩酸塩による過敏症の既往歴を有する者
(19) エタノールによる皮膚刺激の既往歴のある者
(20) 同意取得後から治験終了まで適切な避妊を行うことに同意しない者
(21) 治験期間中に被験者のパートナーの妊娠が判明した場合、実施医療機関へ速やかにその旨を報告すること及び原則出産 1 ヵ月後までの母子に対する追跡調査実施に同意しない者
(22) 治験薬の初回投与前 1 週間以内に薬剤を投与した者
(23) 治験薬の初回投与前 4 週間以内に以下の薬剤を服用した者、又はこれらの薬剤を治験薬の初回投与後から退院時までの期間中に服用する必要のある者
1) 抗コリン作用を有する薬剤（抗コリン剤、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等）
2) 薬物代謝に影響を及ぼす薬剤（シメチジン、アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質等 CYP3A4 の活性に影響を及ぼす薬剤）
(24) 治験薬の初回投与前 2 週間以内にセント・ジョーンズワートを含有する食品・健康維持食品を摂取した者
(25) 治験薬の初回投与前 16 週間以内に他の治験に参加した者
(26) 治験薬の初回投与前 12 週間以内に 400mL 以上又は 4 週間以内に 200mL 以上の採血又は失血をした者

(27) 治験薬の初回投与前 2 週間以内に成分献血（血漿成分及び血小板成分献血）を実施した者
(28) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒又は HIV 検査の結果が陽性であった者
(29) 治験期間中の禁酒・禁煙を保てない者
(30) 過去に HP-5070 の治験薬が投与された者
(31) 事前の検査（スクリーニング検査、入院時検査又は治験薬投与前検査）[a)]において、治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加が不適格と判定された者
a：被験者背景、診察、バイタルサイン、皮膚所見、12 誘導心電図検査、眼検査、臨床検査
(32) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：
(1) 被験薬
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
(2) 用法・用量
HP-5070-20 500μL を手掌部（両手掌）に 1 日 1 回 8 時間、14 日間反復投与した。
治験薬の投与間隔は 24 時間ごととした。
(3) 製造番号：
HP-5070-20：[redacted]

投与期間：1 日 1 回 8 時間、14 日間反復投与

評価基準：
［薬物動態］
(1) 血漿中オキシブチニン濃度及び *N*-デスエチルオキシブチニン濃度より算出した以下の薬物動態パラメータ
- 治験薬投与 1 回目、10 回目及び 14 回目の AUC_{0-24}
- 治験薬投与 1 回目、10 回目及び 14 回目の C_{max}
- 治験薬投与 10 回目及び 14 回目の C_{min}
- 治験薬投与 10 回目及び 14 回目の C_{av}
- 治験薬投与 1 回目、10 回目及び 14 回目の C_{24}
- 治験薬投与 1 回目、10 回目及び 14 回目の t_{max}
- 治験薬最終除去後の $t_{1/2}$
- 治験薬投与 10 回目及び 14 回目の AUC_{0-24} から算出する CL/F（オキシブチニンのみ）

(2) 治験薬投与 1 回目、10 回目及び 14 回目の薬物動態パラメータ（AUC_{0-24}、C_{max}、C_{24}）について、*N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニンの比
(3) 治験薬初回投与後 24 時間に対する各時点（48、72、96、120、144、168、192、216、240、264、288、312 及び 336 時間）の血漿中オキシブチニン濃度及び血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の比
(4) 血漿中オキシブチニン濃度及び血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の累積係数（R_{obs}：治験薬投与 1 回目に対する治験薬投与 10 回目及び 14 回目投与時の AUC_{0-24} 及び C_{max} の比）

［安全性］

(1) 有害事象

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。

【重症度の分類及び判定基準】

- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図検査及び眼検査の異常変動のグレードは、CTCAE v[redacted] 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。

【治験薬との因果関係の分類及び判定基準】

- 明らかに関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因がほぼ除外される場合
- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ併用薬、併用療法等他の要因が推定される場合
- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は併用薬、併用療法等他の要因が原因と考えられる場合

有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

(2) 臨床検査値

(3) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）

(4) 12 誘導心電図検査

(5) 眼検査

(6) 皮膚所見

統計手法：

［薬物動態］

薬物動態解析対象集団について、以下の解析を行った。

(1) 血漿中濃度

各被験者の血漿中オキシブチニン濃度の経時的推移図を作成した。また、各採血時点のそれぞれの血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量を算出し、その経時的推移図を作成した。血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度についても同様に作成した。

(2) 薬物動態パラメータ

各被験者の血漿中オキシブチニン濃度及び *N*-デスエチルオキシブチニン濃度より以下の薬物動態パラメータを算出した。また、各薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。なお、t_{max} については最頻値も算出した。

- 治験薬投与 1 回目、10 回目及び 14 回目の AUC_{0-24}
- 治験薬投与 1 回目、10 回目及び 14 回目の C_{max}
- 治験薬投与 10 回目及び 14 回目の C_{min}
- 治験薬投与 10 回目及び 14 回目の C_{av}
- 治験薬投与 1 回目、10 回目及び 14 回目の C_{24}
- 治験薬投与 1 回目、10 回目及び 14 回目の t_{max}
- 治験薬最終除去後の $t_{1/2}$
- 治験薬投与 10 回目及び 14 回目の AUC_{0-24} から算出する CL/F（オキシブチニンのみ）

(3) 代謝物比

各被験者の治験薬投与 1 回目、10 回目及び 14 回目の薬物動態パラメータ（AUC_{0-24}、C_{max}、C_{24}）について、*N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニンの比を算出した。また、これらの記述統計量を算出した。

(4) 治験薬初回投与後 24 時間に対する各時点の血漿中薬物濃度比

各被験者における治験薬初回投与後 24 時間に対する各時点（48、72、96、120、144、168、192、216、240、264、288、312 及び 336 時間）の血漿中オキシブチニン濃度の比を算出した。また、これらの記述統計量を算出した。血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度についても同様に算出した。

(5) 累積係数

各被験者の血漿中オキシブチニン濃度の累積係数（R_{obs}：治験薬投与 1 回目に対する治験薬投与 10 回目及び 14 回目投与時の AUC_{0-24} 及び C_{max} の比）を算出した。また、これらの記述統計量を算出した。血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度についても同様に算出した。

［安全性］

安全性解析対象集団について、以下の解析を行った。事象名の集計においては、症例報告書に記載された事象名を MedDRA/J Ver. [redacted] に従って SOC 及び PT で読み替えた事象名を用いた。

(1) 有害事象（因果関係を問わない）

有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。

なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 有害事象（因果関係が否定できない）

(1) と同様の解析を行った。

(3) 臨床検査値

各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン

各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

(5) 12 誘導心電図

各評価時点の 12 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

(6) 眼検査（眼圧及び瞳孔径測定）

各評価時点の眼圧及び瞳孔径の記述統計量を算出した。また、各評価時点の瞳孔径の「正常」、「異常」を集計した。

(7) 皮膚所見

各評価時点の皮膚所見判定結果を集計した。

表 2.7.6.2-1　観察、検査、調査スケジュール

			開始前		投与前日	（投与起点）1 日目			2～6 日目		7 日目		8～14 日目		15 日目		16 17 18 日目	19 日目	b) 中止時
			説明会	スクリーニング検査	入院時検査	治験薬投与前検査	－	－											
初回投与後時間（時間）			－	－	－	－	0	8	24 48 72 96 120	32 56 80 104 128	144	152	168 192 216 240 264 288 312	176 200 224 248 272 296 320	336	344	360 384 408	432	
時刻（例示）			－	－	－	－	10:00	18:00	10:00	18:00	10:00	18:00	10:00	18:00	10:00	18:00	10:00	10:00	－
同意取得			○																
適格性の判断				○															
被験者背景				○															
入院 a)					◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶	
治験薬投与							○		○		○		○						
治験薬除去（手洗い）								○		○		○		○					○
検査・観察項目	身長・体重			○															
	12 誘導心電図検査			○	○													○	○
	両手掌部写真撮影					○													
	有害事象						◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶	
	自覚・他覚（診察）			○	○	○			○		○		○		○		○	○	○
	皮膚所見															○			
	バイタルサイン c)			○	○	○			○		○		○		○		○	○	○
	眼検査			○	○													○	○
	臨床検査	血液学的検査 d)		○	○													○	○
		血液生化学検査 d)		○	○													○	○
		尿検査		○	○													○	○
		免疫学的検査 e)		○															
薬物濃度測定用採血 f)						◀	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	―	▶	○

※本スケジュール表は 10 時投与開始を前提として作成した。

a： 被験者は初回投与後 432 時間（初回投与後 19 日目）の採血・検査（退院時検査）が終了後、退院した。

b： 被験者の協力が得られない場合を除き実施することとした。ただし、投与中に中止した場合、治験薬除去は必須とした。

c： 血圧・脈拍数の測定は、座位 5 分の安静後に行った。体温の測定は腋窩にて行った。

d： 臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL 及び血液生化学検査用約 6mL とした。

e： スクリーニング検査時のみ実施した（採血量約 6mL）。

f： 薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 4mL とした
採血時間は、初回投与開始直前（0 時間）、初回投与後 1、2、4、6、8（治験薬除去前）、10、12、16、20、24、48、72、96、120、144、168、192、216、217、218、220、222、224（治験薬除去前）、226、228、232、236、240、264、288、312、313、314、316、318、320（治験薬除去前）、322、324、328、332、336、340、348、360、372、384、396、408 及び 432 時間（又は中止時）
採血時間の許容範囲は、治験薬の初回投与開始前は-120 分、初回投与後は±5 分とした。
投与と採血時間が重なる場合は、採血を優先して行った。

02 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

2.7.6.2.1 被験者の内訳

本治験に参加予定の被験者 60 例から自由意思による同意を文書により得た。登録された被験者は 18 例であり、全例に治験薬が投与された。中止例はなく 18 例全例が治験を完了した。

薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団のいずれにおいても除外例はなく、登録された被験者 18 例全例が薬物動態解析対象例及び安全性解析対象例として採用された。

2.7.6.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	n = 18
年齢、歳	例数	18
	平均値	26.8
	標準偏差	3.9
	中央値	26.0
	最小値	21
	最大値	34
身長、cm	例数	18
	平均値	171.29
	標準偏差	5.23
	中央値	170.85
	最小値	160.4
	最大値	181.2
体重、kg	例数	18
	平均値	62.55
	標準偏差	6.85
	中央値	61.05
	最小値	53.5
	最大値	76.4
BMI、kg/m^2	例数	18
	平均値	21.27
	標準偏差	1.47
	中央値	21.10
	最小値	18.6
	最大値	24.7
両手掌面積、cm^2	例数	18
	平均値	284.42
	標準偏差	22.91
	中央値	281.00
	最小値	246.5
	最大値	331.9

02 試験総括報告書表 11.2-1 から引用

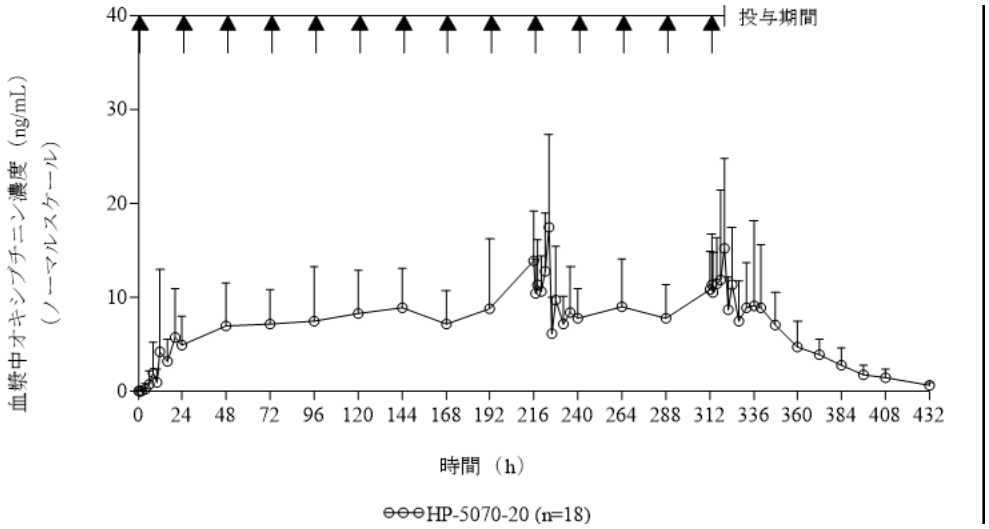
2.7.6.2.3 薬物動態

2.7.6.2.3.1 血漿中薬物濃度

(1) 血漿中薬物濃度の経時的推移

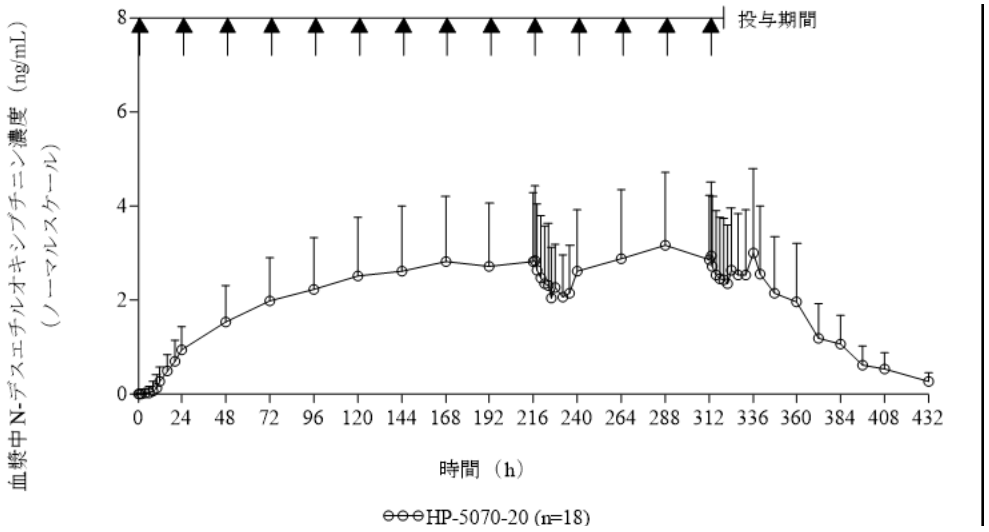
血漿中オキシブチニン濃度及び血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の経時的推移図をそれぞれ図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に示した。

図 2.7.6.2-1　血漿中オキシブチニン濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
02 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

図 2.7.6.2-2　血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）

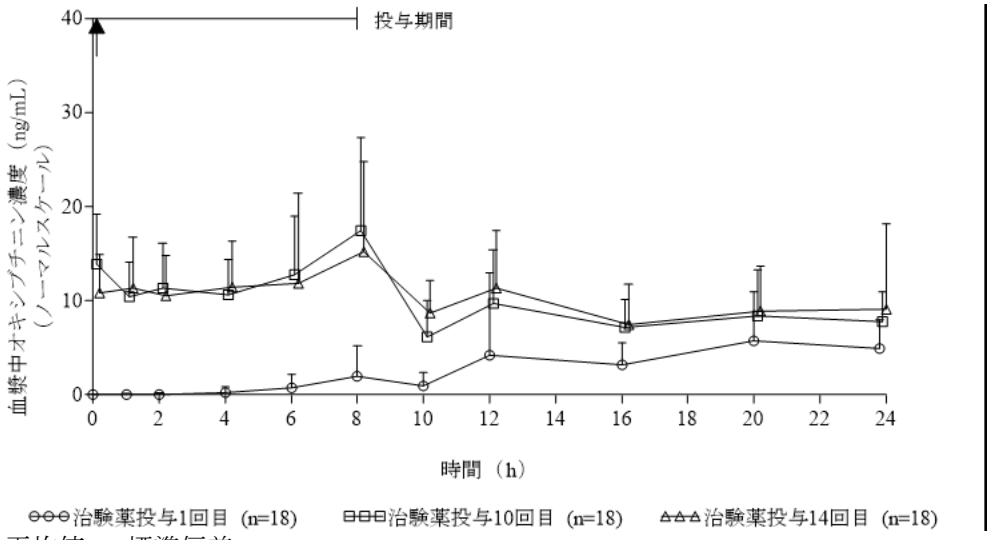


平均値 ＋ 標準偏差
02 試験総括報告書図 11.4-3 から引用

(2)　各日（投与 1、10 及び 14 回目）の投与開始直前時点を 0 時間とした血漿中薬物濃度の経時的推移

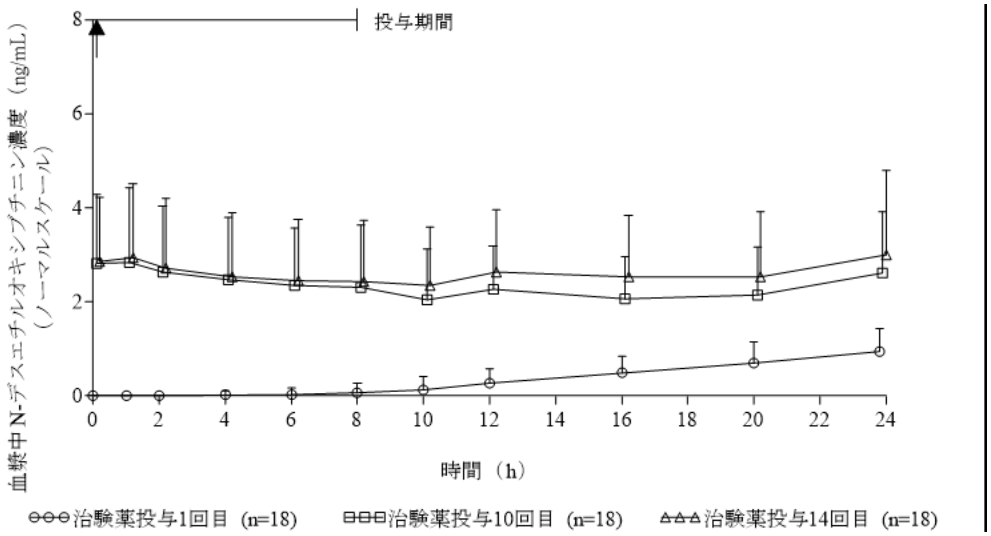
各日の投与開始直前時点を 0 時間とした血漿中オキシブチニン濃度及び血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の経時的推移図をそれぞれ図 2.7.6.2-3 及び図 2.7.6.2-4 に示した。

図 2.7.6.2-3　各日（投与 1、10 及び 14 回目）の投与開始直前時点を 0 時間とした
血漿中オキシブチニン濃度の経時的推移図（重ね書き）（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
02 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

図 2.7.6.2-4　各日（投与 1、10 及び 14 回目）の投与開始直前時点を 0 時間とした
血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の経時的推移図（重ね書き）（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
02 試験総括報告書図 11.4-4 から引用

2.7.6.2.3.2　薬物動態パラメータ

血漿中オキシブチニン及び血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニンの薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-4 に示した。

なお、血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ算出にあたり、薬物動態学的に消失相をよく反映している遡点数が確保できなかった 1 例については、治験薬最終除去後の $t_{1/2}$ の算出から除外した。

表 2.7.6.2-3　血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータの記述統計量（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	C_{24}（ng/mL）			C_{max}（ng/mL）			t_{max}（h）			AUC_{0-24}（ng·h/mL）			C_{min}（ng/mL）		C_{av}（ng/mL）		$t_{1/2}$（h）	CL/F（L/h）	
	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	最終除去後	投与 10 回目	投与 14 回目
例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	17	18	18
平均値	4.97	7.74	9.14	8.11	18.6	17.5	20.2	8.1	8.5	64.8	230	241	4.94	5.64	9.58	10.1	27.2	443	437
標準偏差	3.04	3.15	9.05	8.55	9.44	8.98	4.0	4.9	4.1	64.2	84.7	115	2.40	3.29	3.53	4.80	18.0	195	209
変動係数（%）	61.2	40.6	99.0	105.4	50.8	51.3	19.7	60.9	48.1	99.1	36.8	47.8	48.7	58.4	36.8	47.8	66.2	44.0	47.8
中央値	4.68	7.65	6.26	4.88	18.4	15.0	20.0	8.0	8.0	41.6	208	224	4.43	5.59	8.67	9 34	23.6	424	394
最小値	0.730	2.08	3.02	0.814	7.59	5.92	12	1	1	9.79	86.6	79.6	2.08	2.09	3.61	3 32	10.2	221	145
最大値	11.8	15.6	43.4	38.9	42.7	45.5	24	20	20	291	397	606	9.87	16.1	16.5	25.2	89.4	1010	1100
最頻値	-	-	-	-	-	-	20, 24	8	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

02 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

表 2.7.6.2-4　血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニンの薬物動態パラメータの記述統計量（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	C_{24}（ng/mL）			C_{max}（ng/mL）			t_{max}（h）			AUC_{0-24}（ng·h/mL）			C_{min}（ng/mL）		C_{av}（ng/mL）		$t_{1/2}$（h）
	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	最終除去後
例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0 942	2.61	3.01	0.945	2.98	3.27	23.2	7.6	11.2	8.06	55.3	62.0	1.83	2.16	2.30	2.59	27.4
標準偏差	0.494	1.30	1.78	0.493	1.57	1.83	3.3	9.5	10.3	5.42	26.6	32.5	0.865	1.21	1.11	1.35	4.48
変動係数（%）	52.4	49.8	59.1	52.1	52.8	55.9	14.2	125.3	91.6	67.3	48.2	52.3	47.3	56.0	48.2	52.3	16.4
中央値	0.763	2.26	2.37	0.793	2.65	2.44	24.0	1.0	9.0	5.94	50.1	46.6	1.71	1.61	2.09	1.94	26.4
最小値	0 365	1.08	1.19	0.365	1.13	1.28	10	1	1	2.36	24.4	26.5	0.857	0.977	1.02	1.10	20.7
最大値	1.76	5.62	7.34	1.76	6.93	7.34	24	24	24	21.0	114	137	3.68	5.21	4.73	5.71	37.4
最頻値	-	-	-	-	-	-	24	1	1, 24	-	-	-	-	-	-	-	-

02 試験総括報告書表 11.4-2 から引用

2.7.6.2.3.3 薬物動態パラメータにおける代謝物 / 未変化体比

分子量補正した薬物動態パラメータの *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比を表 2.7.6.2-5 に示した。

分子量補正した薬物動態パラメータの *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比［投与 1 回目、投与 10 回目、投与 14 回目（平均値）、以下同様］は、C_{24} で 0.246、0.389、0.453、C_{max} で 0.174、0.184、0.213、AUC_{0-24} で 0.163、0.266、0.291 であった。

表 2.7.6.2-5 分子量補正した薬物動態パラメータ（C_{24}、C_{max} 及び AUC_{0-24}）の *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	C_{24}			C_{max}			AUC_{0-24}		
	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 10 回目	投与 14 回目
例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	0.246	0.389	0.453	0.174	0.184	0.213	0.163	0.266	0.291
標準偏差	0.128	0.168	0.305	0.102	0.064	0.097	0.067	0.095	0.121
変動係数（%）	52.1	43.1	67.4	58.8	35.1	45.6	41.0	35.8	41.6
中央値	0.208	0.337	0.395	0.148	0.193	0.187	0.140	0.232	0.242
最小値	0.104	0.193	0.184	0.049	0.084	0.112	0.062	0.160	0.194
最大値	0.586	0.783	1.498	0.525	0.333	0.459	0.303	0.552	0.607

02 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

2.7.6.2.3.4 初回投与後 24 時間に対する各時点の血漿中薬物濃度の比

初回投与後 24 時間に対する各時点のオキシブチニン濃度の比を表 2.7.6.2-6 に、初回投与後 24 時間に対する各時点の *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の比を表 2.7.6.2-7 に示した。

表 2.7.6.2-6 初回投与後 24 時間に対する各時点のオキシブチニン濃度の比の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	時間（h）[a)]												
	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336
例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	1.744	2.062	1.740	2.059	2.317	1.945	2 231	3.759	2.152	2 294	2.132	2.906	2.755
標準偏差	1.528	1.680	1.068	1.177	1.689	1.475	2 310	2.616	1.653	1.768	1.541	1.867	3.130
変動係数（%）	87.6	81.4	61.4	57.2	72.9	75.8	103.6	69.6	76.8	77.1	72.3	64.2	113.6
中央値	1.325	1.441	1.228	1.658	1.879	1.376	1 385	2.968	1.607	1.787	1.552	2.211	1.490
最小値	0.301	0.363	0.567	0.747	0.910	0.751	0.449	1.137	0.685	0.781	0.661	1.000	0.496
最大値	7.230	7.096	4.730	4.307	8.025	6.082	10.574	11.475	7.664	8.443	6.096	7.041	12.802

a： 初回投与開始時を 0h とし、その後の経過時間を示した。

02 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

表 2.7.6.2-7　初回投与後 24 時間に対する各時点の *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の比の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	時間（h）[a)]												
	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312	336
例数	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値	1.712	2.281	2.689	2.966	3.134	3.388	3 195	3.267	3.064	3 337	3.798	3.533	3.828
標準偏差	0.332	0.695	1.568	1.437	1.641	1.470	1 292	1.256	1.166	1 353	1.756	1.994	3.389
変動係数（%）	19.4	30.5	58.3	48.4	52.4	43.4	40.4	38.4	38.1	40.5	46.2	56.4	88.5
中央値	1.667	2.247	2.273	2.809	2.782	3.235	2 983	3.162	3.074	3 245	3.671	3.211	3.223
最小値	1.227	1.310	1.262	1.372	1.545	1.800	1.784	1.841	1.517	1.671	1.586	1.414	1.448
最大値	2.373	3.863	8.250	7.864	8.659	7.341	6 500	6.219	5.479	6.438	8.977	9.886	16.682

a：　初回投与開始時を 0h とし、その後の経過時間を示した。

02 試験総括報告書表 11.4-5 から引用

2.7.6.2.3.5　血漿中薬物濃度の累積係数

オキシブチニン濃度及び *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の累積係数をそれぞれ表 2.7.6.2-8 及び表 2.7.6.2-9 に示した。

血漿中オキシブチニン濃度の累積係数（平均値）は、C_{max} の投与 10 回目及び投与 14 回目では 3.555 及び 3.628、AUC_{0-24} の投与 10 回目及び投与 14 回目では 5.528 及び 6.444 であった。血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の累積係数（平均値）は、C_{max} の投与 10 回目及び投与 14 回目では 3.434 及び 4.113、AUC_{0-24} の投与 10 回目及び投与 14 回目では 9.000 及び 10.752 であった。

表 2.7.6.2-8　オキシブチニン濃度の累積係数の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	R_{obs} [a)]			
	C_{max}		AUC_{0-24}	
	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 10 回目	投与 14 回目
例数	18	18	18	18
平均値	3.555	3.628	5.528	6.444
標準偏差	2.423	3.062	3.465	6.861
変動係数（%）	68.2	84.4	62.7	106.5
中央値	2.889	2.866	4.717	5.002
最小値	0.542	0.509	1.053	1.013
最大値	9.324	13.422	14.722	31.909

a：　投与 10 及び 14 回目投与時の C_{max} 又は AUC_{0-24} / 投与 1 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24}

02 試験総括報告書表 11.4-6 から引用

表 2.7.6.2-9　*N*-デスエチルオキシブチニン濃度の累積係数の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	R_{obs} [a)]			
	C_{max}		AUC_{0-24}	
	投与 10 回目	投与 14 回目	投与 10 回目	投与 14 回目
例数	18	18	18	18
平均値	3.434	4.113	9.000	10.752
標準偏差	1.327	3.351	5.118	9.310
変動係数（%）	38.6	81.5	56.9	86.6
中央値	3.239	3.495	7.515	8.846
最小値	1.795	1.448	2.088	2.203
最大値	6.301	16.682	21.198	43.868

a：　投与 10 及び 14 回目投与時の C_{max} 又は AUC_{0-24} / 投与 1 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24}

02 試験総括報告書表 11.4-7 から引用

2.7.6.2.4 安全性

2.7.6.2.4.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

有害事象発現率を表 2.7.6.2-10 に示した。

有害事象発現率は 77.8%（14/18 例）であった。発現した有害事象は全て重症度が軽度であった。発現した有害事象の大部分（そう痒症、紅斑）は、血漿検体への薬物混入を防止するため採血部位に施したカバー材によるものであった。

因果関係が否定できない有害事象（副作用）発現率は 11.1%（2/18 例）であった。

表 2.7.6.2-10 有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない (n = 18) n (%)	因果関係が否定できない (n = 18) n (%)
有害事象全体	14 (77.8)	2 (11.1)
胃腸障害	1 (5.6)	0 (0.0)
下腹部痛	1 (5.6)	0 (0.0)
下痢	1 (5.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (5.6)	0 (0.0)
上咽頭炎	1 (5.6)	0 (0.0)
臨床検査	2 (11 1)	2 (11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11 1)	2 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.6)	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	14 (77.8)	0 (0.0)
そう痒症	13 (72.2)	0 (0.0)
紅斑	10 (55.6)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

02 試験総括報告書表 12.2-1 から引用

2.7.6.2.4.2 治験薬投与部位の有害事象

本治験において、治験薬投与部位（手掌部）の有害事象はみられなかった。

2.7.6.2.4.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験において、死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.6.2.4.4 その他の重要な有害事象

本治験において、重篤な有害事象として報告されているもの以外のその他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用治療の追加が行われた有害事象）はみられなかった。

2.7.6.2.4.5 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学検査の各検査項目について、いずれの治験薬投与時においても投与前後の平均値に臨床的に問題となる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おいても投与前後の集計結果に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.2.4.6 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

(1) バイタルサイン

バイタルサインの各検査項目（体温、血圧、脈拍数）において、いずれの評価時点においても投与前後の平均値に大きな変動はみられなかった。

(2) 12 誘導心電図

12 誘導心電図において、治験薬投与前後ともに異常所見はみられず、全て正常であった。

(3) 眼検査

眼検査の各検査項目（眼圧、瞳孔径）において、治験薬投与前後の検査結果に大きな変動はみられなかった。

(4) 皮膚所見

初回投与後 344 時間（14 回目治験薬除去後 24 時間）の皮膚所見は左手掌及び右手掌のいずれも「－（反応なし）」であった。

2.7.6.2.5 結論

(1) 薬物動態

- 投与 1 回目（初回投与開始後）の血漿中オキシブチニン濃度は投与後 24 時間にかけて緩やかに立ち上がった。投与 10 回目（初回投与後 216 時間に投与）及び投与 14 回目（初回投与後 312 時間に投与）の血漿中オキシブチニン濃度は、各回治験薬投与後 8 時間にかけて緩やかに上昇し、治験薬除去（投与後 8 時間時点）後 2 時間は速やかに低下するものの、以降 14 時間（治験薬投与後 24 時間まで）は安定して推移した。また、投与 14 回目の治験薬除去後の血漿中オキシブチニン濃度は、治験薬除去後 16 時間以降（投与後 24 時間以降）緩やかに消失した。投与 10 回目と投与 14 回目の血漿中オキシブチニン濃度はほぼ同様の推移を示した。
- 投与 1 回目（初回投与開始後）の血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度は治験薬除去（投与後 8 時間時点）に関わらず投与後 24 時間にかけて緩やかに立ち上がった。投与 10 回目と投与 14 回目の血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度は、治験薬除去に関わらず投与後 24 時間まで安定して推移した。また、投与 14 回目の治験薬除去後の血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度は、投与後 24 時間以降緩やかに消失した。投与 10 回目と投与 14 回目の血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度はほぼ同様の推移を示した。
- 血漿中オキシブチニンの薬物動態パラメータ（C_{24}、C_{max}、AUC_{0-24}、t_{max}、C_{min} 及び C_{av}）の平均値はいずれも、投与 10 回目と投与 14 回目で同程度の値であった。また、血漿中 *N*-デスエチル

オキシブチニンの薬物動態パラメータ（C_{24}、C_{max}、AUC_{0-24}、t_{max}、C_{min} 及び C_{av}）の平均値についても同様に、投与 10 回目と投与 14 回目で同程度の値であった。治験薬最終除去後の $t_{1/2}$ の平均値は、血漿中オキシブチニンと血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニンで同程度であった。

- 分子量補正したいずれの薬物動態パラメータ（C_{24}、C_{max} 及び AUC_{0-24}）においても、投与 10 回目と投与 14 回目の *N*-デスエチルオキシブチニン / オキシブチニン比は同程度の値であった。
- 治験薬初回投与後 24 時間に対する各時点の血漿中オキシブチニン濃度の比は、72 時間以降（投与 3 回目以降）は同程度であった。また、血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の比については、168 時間以降（投与 7 回目以降）は同程度であった。
- 血漿中オキシブチニン濃度の累積係数は、いずれの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-24}）においても投与 10 回目と 14 回目では同程度であった。また、血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の累積係数についても同様に、いずれの薬物動態パラメータにおいても投与 10 回目と 14 回目では同程度であった。

(2) 安全性

- 有害事象発現率は 77.8%（14/18 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 11.1%（2/18 例）であった。発現した有害事象は全て重症度が軽度であった。また、発現した有害事象の大部分（そう痒症、紅斑）は、血漿検体への薬物混入を防止するため採血部位に施したカバー材によるものであった。
- 死亡、死亡以外の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象はみられなかった。
- 初回投与後 344 時間（14 回目治験薬除去後 24 時間）の皮膚所見は左手掌及び右手掌のいずれも「－」であった。

以上のことから、HP-5070-20 500μL を 1 日 1 回 8 時間、14 日間手掌部に反復投与した際、血漿中オキシブチニン濃度は投与 72 時間以降（投与 3 回目以降）、血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度は、投与 168 時間以降（投与 7 回目以降）定常状態に達していると考えられた。また、安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.2.6 付録

該当なし

2.7.6.3 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、資料番号：5.3.5.1-1）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：原発性多汗症患者を対象とした HP-5070 の二重盲検比較試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：計 14 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間：
治験開始日（最初の患者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験終了日［最後の患者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日</td><td>開発のフェーズ：
第 II 相
臨床試験の種類：
探索的試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
原発性局所多汗症患者（手掌部）を対象に、HP-5070 5%、HP-5070 20%又はプラセボを 1 日 1 回 500μL、8 週間投与（両手掌部）した際の有効性及び安全性を検討した。有効性は換気カプセル法にて測定する発汗量の変化量、安全性は治験中に発現した有害事象の内容及び発現率により検討した。また、HP-5070 の血漿中薬物濃度を確認した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
同意取得後、仮登録された患者に対し 1 週間の前観察期（無治療）を設定した。前観察期終了後、二重盲検期へ登録された患者は 5%群、20%群又はプラセボ群のいずれかに割り付けられた。二重盲検期では HP-5070-5、HP-5070-20 又は HP-5070 プラセボを 1 回あたり 500μL（5 プッシュ）、1 日 1 回 8 週間投与した。治験薬は就寝直前に手掌部に噴射し、両手掌部全体に塗布した。起床直後に手洗いし治験薬を除去した。なお、塗布から除去までの時間は 8 時間を目安に行った。
また、本試験では、治験薬の投与中止及び代替治療が有効性及び安全性に及ぼす影響を探索的に検討するため、治験薬の投与中止例についても二重盲検期 8 週目まで治験を継続した。
観察、検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.3-1 に示した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">患者数（計画時及び解析時）：
［計画時］
本登録例数：180 例
解析対象例数：171 例（57 例/群）
［解析時］
本登録例：182 例（5%群 60 例、20%群 60 例、プラセボ群 62 例）
治験薬投与例：182 例（5%群 60 例、20%群 60 例、プラセボ群 62 例）
有効性解析対象集団
FAS：182 例（5%群 60 例、20%群 60 例、プラセボ群 62 例）
PPS：180 例（5%群 59 例、20%群 59 例、プラセボ群 62 例）
薬物動態解析対象集団：182 例（5%群 60 例、20%群 60 例、プラセボ群 62 例）
安全性解析対象集団：182 例（5%群 60 例、20%群 60 例、プラセボ群 62 例）
［症例数の設定根拠］
塩化アルミニウム外用療法のランダム化比較試験 [1)]の成績を参考に、HP-5070 とプラセボの発汗量の変化量の差を-0.4、各群の標準偏差を 0.75 と設定した。有意水準両側 5%、検出力 80%と</td></tr>
</table>

して 2 群の比較に必要な症例数を計算すると 1 群あたり 57 例となるため、目標症例数を各群 60 例、合計 180 例とした。

診断及び主要な組入れ基準：

［対象疾患］

原発性局所多汗症

［選択基準］

以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。

(1) 同意取得時 a)の年齢が 18 歳以上の日本人患者

a：代諾者（親権者又は後見人である法定代理人）による同意取得がある場合は、その同意取得日

(2) 同意取得時に原発性局所多汗症と診断されている患者

(3) 原発性局所多汗症の罹患部位が手掌部である患者

(4) 治験責任医師又は治験分担医師が手掌部への外用液剤の投与を可能と判断した患者

(5) 本人（患者が未成年の場合は代諾者）が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に関する文書同意が得られた患者

なお、患者が未成年（18 歳以上 20 歳未満）の場合は、本人からも治験への参加について文書による承諾を得る。

［除外基準］

(1) 同意取得時、仮登録時（前観察期開始時）

同意取得時又は仮登録時に以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

1) 続発性多汗症の患者

2) 更年期障害により多汗の症状が発現している患者

3) 多汗症（部位は問わない）に対し外科手術（交感神経遮断術、神経ブロック、レーザー手術等）を実施したことのある患者

4) 仮登録前 1 年以内に手掌多汗症に対しボツリヌス毒素の局注療法を実施した患者

5) 仮登録前 8 週以内に精神疾患治療薬を使用した患者

6) 仮登録前 4 週以内に塩化アルミニウム外用剤を使用した患者

7) 仮登録前 4 週以内に手掌多汗症に対し医療機器（イオントフォレーシス等）による治療を実施した患者

8) 仮登録前 4 週以内にコリン作動薬、セロトニン拮抗薬又はドパミン作動薬を使用した患者

9) 仮登録前 4 週以内に抗コリン薬を使用した患者

ただし、手掌多汗症の評価に影響を及ぼさない局所治療目的の抗コリン薬は除く

10) 仮登録前 1 週以内に手掌多汗症に対し一般用医薬品又は医薬部外品（制汗剤等）を使用した患者

11) 悪性腫瘍や臨床的に問題となる重篤な合併症（腎障害、肝障害又は心疾患を含む）を有する患者（悪性腫瘍は仮登録前 5 年以上再発していないと判断された者は組入れ可とする。重篤であると判断する場合の目安は「CTCAE v[redacted] 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とする）

12) 尿閉を罹患している患者、又は既往歴を有する患者

13) 閉塞隅角緑内障を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
14) 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者、麻痺性イレウスのある患者、もしくは既往歴を有する患者
15) 胃アトニー又は腸アトニーを罹患している患者、もしくは既往歴を有する患者
16) 重症筋無力症を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
17) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
18) 甲状腺機能亢進症を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
19) うっ血性心不全を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
20) 頻脈性の不整脈を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
21) 炎症性大腸炎を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
22) パーキンソン症候群、認知症又は認知機能障害等の神経性疾患を罹患している患者、もしくは既往歴を有する患者
23) オキシブチニン塩酸塩に対して過敏症のある患者、又は既往歴を有する患者
24) 外用剤又はエタノールに対し皮膚が過敏性を示すことが明らかな患者
25) 治験薬投与予定部位（手掌部）に皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）、皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）又は入れ墨を有する患者
26) 仮登録前 4 週間以内に顕著な CYP3A4 阻害及び誘導作用を有する経口剤又は注射剤を使用した患者
27) 妊婦、産婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者
28) 治験期間中に適切な避妊を行うこと（コンドーム、ペッサリー、殺精子剤、子宮内避妊器具、経口避妊薬等の使用）に同意しない患者
29) 治験期間中に患者又はそのパートナーの妊娠が判明した場合、実施医療機関へ速やかにその旨を報告すること及び原則出産 1 ヵ月後までの母子に対する追跡調査実施に同意しない患者
30) 仮登録前 16 週間以内に他の治験薬が投与された患者
31) 過去に HP-5070 の治験薬が投与された患者
32) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者

(2) 本登録時

本登録時に以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

33) 本登録前 1 週間を振り返って評価した HDSS（ベースライン）が Grade 1 の患者
34) 片手掌の発汗量（換気カプセル法にて測定）のベースライン（V1、V2、V3 時点の平均値）が 0.500mg/cm^2/min 未満の患者 a)

a：平均値は小数点第四位を四捨五入し算出する。

35) 片手掌のベースライン発汗量測定期間の各発汗量（V1、V2、V3 時点の各発汗量）がベースライン（V1、V2、V3 時点の平均値）の±0.500mg/cm^2/min を超える患者

なお、本登録時においては、「選択基準」及び「除外基準 1)～32)」について再確認した。

治験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 治験薬

被験薬名：

- 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-5070-20：1g 中にオキシブチニン塩酸塩を 200mg 含有する外用液剤

対照薬名：

- HP-5070 プラセボ

(2) 用法・用量及び投与方法

1) 前観察期

無治療期間であるため HP-5070 を投与しなかった。

2) 二重盲検期

HP-5070-5、HP-5070-20 又は HP-5070 プラセボを 1 回あたり 500μL（5 プッシュ）、1 日 1 回就寝直前に手掌部に噴射し、両手掌部全体に塗布した。起床直後に手洗いし治験薬を除去した。

なお、塗布から除去までの時間は 8 時間を目安に行った。

(3) 製造番号：

HP-5070-5：[redacted]

HP-5070-20：[redacted]

HP-5070 プラセボ：[redacted]

投与期間：治験薬による治療期間　8 週間（二重盲検期）

評価基準：

［有効性］

(1) 主要評価項目

発汗量の変化量

(2) 副次評価項目

1) 発汗量の変化率

2) HDSS

3) DLQI 評価スコア

［安全性］

(1) 有害事象

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判定した。

【重症度の分類及び判定基準】

- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値及びバイタルサインの異常変動のグレードは、CTCAE v[redacted] 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係については、以下の判定基準に従って判定した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

【治験薬との因果関係の分類及び判定基準】

- 明らかに関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合
- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除去できない、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が推定される場合
- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は原疾患、合併症、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 臨床検査値

(3) バイタルサイン（血圧、脈拍数）

［薬物動態］

(1) 血漿中オキシブチニン濃度

(2) 血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度

統計手法：

［主要な解析及び補足的解析］

(1) 主要な解析

治験薬を投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的に、FAS、PPS、安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団について、投与中止までのデータを用いた解析を行った。

(2) 補足的解析

主要な解析から投与中止後のデータの取扱いを変更し、投与中止及び代替治療が有効性及び安全性に及ぼす影響を探索的に検討することを目的に、FAS 及び安全性解析対象集団について、投与中止後のデータを含めた補足的解析を行った。

［有効性］

有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。

(1) 主要な解析における有効性の評価

FAS について、以下の解析を行った。必要に応じて PPS を対象とした解析を実施した。

1) 主要評価項目

発汗量の変化量

(a) 主解析

• 8 週における発汗量の変化量の群間比較

二重盲検期 8 週目における発汗量のベースラインからの変化量について、投与群、ベースライン、時点及び投与群 × 時点の交互作用を固定効果とする、制限付き最尤法に基づく線形混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）を行った。MMRM により 8 週における発汗量の変化量の最小二乗平均値、標準誤差及び 95%信頼区間を算出した。また、プラセボ群に対する HP-5070 の各群（5%群及び 20%群）の最小二乗平均値の群間差、95%信頼区間及び p 値を算出した。なお、MMRM に用いる分散共分散構造は Unstructured（UN）とした。分散共分散構造を Unstructured（UN）として収束しない場合は、Toeplitz（TOEP）、Heterogeneous CS（CSH）、Autoregressive (1)［AR (1)］、Compound Symmetry（CS）、Variance Components（VC）の順で分散共分散構造を設定することとした。

(b) 副次解析

• 4 週における発汗量の変化量の群間比較

二重盲検期 4 週目における発汗量のベースラインからの変化量について、主解析と同様の解析を行った。

• 各時点における発汗量及び変化量の記述統計量の算出

投与群ごとに各時点における発汗量及び発汗量のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

2) 副次評価項目

(a) 発汗量の変化率

• 発汗量の変化率の群間比較

発汗量のベースラインからの変化率について、投与群、ベースライン、時点及び投与群 × 時点の交互作用を固定効果とする MMRM を行った。MMRM により各時点の発汗量の変化率の最小二乗平均値、標準誤差及び 95%信頼区間を算出した。また、プラセボ群に対する HP-5070 の各群（5%群及び 20%群）の最小二乗平均値の群間差、95%信頼区間及び p 値を算出した。なお、MMRM に用いる分散共分散構造の選択は主解析と同様とした。

• 各時点における発汗量の変化率の記述統計量の算出

投与群ごとに各時点における発汗量のベースラインからの変化率の記述統計量を算出した。

• 発汗量の変化率のレスポンダー（発汗量が 50%以上改善した患者数の割合）

発汗量がベースラインから 50%以上改善したレスポンダーについて、投与群ごとに各時点の割合及び 95%信頼区間を算出した。また、プラセボ群に対する HP-5070 の各群（5%群及び 20%群）の割合の差及び差の 95%信頼区間、割合の比及び比の 95%信頼区間を算出した。さらに、発汗量のベースラインを層別因子とした CMH（Cochran-Mantel-Haenszel）検定により各時点のプラセボ群に対する HP-5070 の各群（5%群及び 20%群）の比較を行った。

(b) HDSS

• 各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計

投与群ごとに各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計を行った。

• 各時点における HDSS のシフトテーブル

投与群ごとにベースラインと各時点のシフトテーブルを作成した。

- HDSS のレスポンダー（HDSS が 1Grade 又は 2Grade 以上改善した患者数の割合）

HDSS が 1Grade 以上改善したレスポンダーについて、投与群ごとに各時点の割合及び 95%信頼区間を算出した。また、プラセボ群に対する HP-5070 の各群（5%群及び 20%群）の割合の差及び差の 95%信頼区間、割合の比及び比の 95%信頼区間を算出した。さらに、発汗量のベースラインを層別因子とした CMH 検定により各時点のプラセボ群に対する HP-5070 の各群（5%群及び 20%群）の比較を行った。

HDSS が 2Grade 以上改善したレスポンダーについても同様の解析を行った。

(c) DLQI 評価スコア

DLQI 評価スコア及びベースラインからの変化量について、投与群ごとに各時点における記述統計量を算出した。

(2) 補足的解析における有効性の評価

FAS について「(1) 主要な解析における有効性の評価」と同様の解析を行った。

［安全性］

(1) 主要な解析における安全性の評価

安全性解析対象集団について、以下の解析を行った。

1) 有害事象（因果関係を問わない）

有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。SOC、PT への読替えには MedDRA/J Ver. [redacted] を用いた。

なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

2) 有害事象（因果関係が否定できない）

1)と同様の解析を行った。

3) 臨床検査値

各時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

4) バイタルサイン

各時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

(2) 補足的解析における安全性の評価

安全性解析対象集団について、「(1) 主要な解析における安全性の評価」と同様の解析を行った。

［薬物動態］

薬物動態解析対象集団について以下の評価を行った。

(1) 血漿中オキシブチニン濃度

オキシブチニンの血漿中薬物濃度について、時点、用量別に記述統計量を算出した。また、各時点のオキシブチニンの血漿中濃度の平均値 ± 標準偏差の散布図を作成した。

採血前直近の投与時間から採血時までの時間に対するオキシブチニンの血漿中濃度の散布図を用量別に作成した。

(2) 血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度

N-デスエチルオキシブチニンの血漿中薬物濃度について、時点、用量別に記述統計量を算出した。また、各時点の *N*-デスエチルオキシブチニンの血漿中濃度の平均値 ± 標準偏差の散布図を作成した。

採血前直近の投与時間から採血時までの時間に対する *N*-デスエチルオキシブチニンの血漿中濃度の散布図を用量別に作成した。

［部分集団の検討］

必要に応じて、有効性の評価及び安全性の評価について、患者背景因子で構成する部分集団での検討を行った。部分集団の検討対象とする患者背景因子は、統計解析計画書に定めた。

［有意水準及び信頼係数］

有意水準は両側 5%とした。また、信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.3-1　観察、検査及び評価スケジュール

	同意取得	前観察期			二重盲検期 [a]									投与中止来院日	治験中止来院日
		ベースライン発汗量測定期間			—	—	4 週発汗量測定期間			—	8 週発汗量測定期間				
		3Visit／8 日間			—	—	3Visit／8 日間			—	3Visit／8 日間				
週		ベースライン（下記期間内に 3 回来院）			2 週目	4 週目（下記期間内に 3 回来院）			6 週目	8 週目（下記期間内に 3 回来院）					
日程		-7 日 ～ 0 日（起点）			14 日	21 日	～	28 日	42 日	49 日	～	56 日			
許容範囲（日）		-3	～	—	±3	-3	～	+3	±3	-3	～	+3			
Visit		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11			
同意取得 [b]	○														
患者背景（身長・体重含む）		○		○											
適格性確認	○	○		○											
仮登録		○													
本登録					○										
治験薬投与					○										
有害事象					○									○[c]	○
自覚症状、他覚所見（診察）		○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○[c]	○
バイタルサイン（血圧・脈拍数）[d]				○		○			○	○			○	○[c]	
臨床検査（血液・尿）				○									○	○[c]	
妊娠検査（尿）[e]		○													
血漿中薬物濃度採血 [f]						○			○	○			○	○[c]	
発汗量測定		○	○	○			○	○	○		○	○	○	○[c]	
HDSS				○		○			○	○			○	○[c]	
DLQI				○					○				○	○[c]	
患者日誌					交付	確認	確認	確認	確認	確認	確認	確認	回収	回収	

a： 治験薬の投与を中止した後も、治験実施計画書に従い二重盲検期 8 週目まで治験を継続した。

b： 同意取得と前観察開始日（V1）は同日とすることも可とした。

c： 投与中止来院日が規定来院日と重複した場合は、規定来院日を投与中止来院日とした。

d： 座位血圧、脈拍数の測定は 5 分間の安静後に測定した。

e： 男性患者は実施不要。女性患者でも閉経（12 ヵ月以上の無月経）又は人工閉経（子宮、両側卵巣摘出等）が明らかであり、妊娠の可能性が否定できる場合は実施不要。

f： 投与中止来院日より後の来院日では実施不要とした。

03 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

2.7.6.3.1 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した。また、解析対象集団の構成を表 2.7.6.3-3 に示した。

文書による同意取得例 250 例のうち、247 例が仮登録された。

仮登録後、本登録前脱落例 65 例を除く 182 例が本登録され、5%群 60 例、20%群 60 例、プラセボ群 62 例にランダム化された。

本登録された患者のうち二重盲検期投与中止例は 10 例（5%群 4 例、20%群 3 例、プラセボ群 3 例）であり、そのうち二重盲検期治験中止例は 8 例（5%群 4 例、20%群 1 例、プラセボ群 3 例）であった。

本登録された患者のうち、二重盲検期治験中止例 8 例を除いた、治験薬による治療を継続した 172 例と治験薬の投与中止以降も治験を継続した 2 例の計 174 例（5%群 56 例、20%群 59 例、プラセボ群 59 例）が二重盲検期を完了した。

FAS、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団では、いずれも解析対象除外例はなく、本登録例の全例 182 例（5%群 60 例、20%群 60 例、プラセボ群 62 例）が採用された。

PPS は、FAS から PPS 不採用 2 例（5%群 1 例、20%群 1 例）を除いた 180 例（5%群 59 例、20%群 59 例、プラセボ群 62 例）であった。

表 2.7.6.3-2　患者の内訳（同意取得例）

	記述統計量	全体	5%群	20%群	プラセボ群
同意取得例	N	250	-	-	-
同意取得後の仮登録未登録例	n	3	-	-	-
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n	1	-	-	-
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	n	2	-	-	-
除外基準 (25)	n	2	-	-	-
仮登録例	n	247	-	-	-
本登録前脱落例	n	65	-	-	-
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n	3	-	-	-
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	n	62	-	-	-
除外基準 (8)	n	1	-	-	-
除外基準 (32)	n	37	-	-	-
除外基準 (34)	n	23	-	-	-
除外基準 (35)	n	1	-	-	-
本登録例	n	182	60	60	62
二重盲検期投与中止例	n	10	4	3	3
患者又は代諾者より投与中止の申し出があった	n	7	3	1	3
その他	n	7	3	1	3
有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	n	2	0	2	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	n	1	1	0	0
二重盲検期治験中止例	n	8	4	1	3
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n	7	3	1	3
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n	1	1	0	0
二重盲検期完了例	n	174	56	59	59
治験薬による治療を継続	n	172	56	57	59
治験薬の投与中止以降も治験を継続	n	2	0	2	0

03 試験総括報告書表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.3-3　解析対象集団の構成（本登録例）

	記述統計量	全体	5%群	20%群	プラセボ群
本登録例	N	182	60	60	62
FAS					
採用	n	182	60	60	62
不採用	n	0	0	0	0
重大な GCP 不遵守	n	0	0	0	0
治験薬未投与	n	0	0	0	0
対象外疾患	n	0	0	0	0
有効性評価データなし	n	0	0	0	0
PPS					
採用	n	180	59	59	62
不採用	n	2	1	1	0
不適格	n	0	0	0	0
割付違反	n	0	0	0	0
用法・用量違反	n	1	0	1	0
併用薬剤・併用療法違反	n	0	0	0	0
観察・検査・評価方法、時期違反	n	1	1	0	0
その他	n	0	0	0	0
薬物動態解析対象集団					
採用	n	182	60	60	62
不採用	n	0	0	0	0
重大な GCP 不遵守	n	0	0	0	0
治験薬未投与	n	0	0	0	0
血漿中薬物濃度未測定	n	0	0	0	0
不適格	n	0	0	0	0
用法・用量違反	n	0	0	0	0
併用薬剤・併用療法使用	n	0	0	0	0
観察・検査・評価方法、時期違反	n	0	0	0	0
安全性解析対象集団					
採用	n	182	60	60	62
不採用	n	0	0	0	0
重大な GCP 不遵守	n	0	0	0	0
治験薬未投与	n	0	0	0	0

03 試験総括報告書表 11.1-1 から引用

2.7.6.3.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3-4 に示した。

表 2.7.6.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目 カテゴリ	記述統計量	5%群 (N = 60)	20%群 (N = 60)	プラセボ群 (N = 62)
性別				
男性	n (%)	28 (46.7)	33 (55.0)	36 (58.1)
女性	n (%)	32 (53.3)	27 (45.0)	26 (41.9)
年齢 (歳)	n	60	60	62
	平均値	33.2	32.4	30.7
	標準偏差	11.4	11.0	10.7
	中央値	32.5	29.5	26.0
	最小値	18	19	18
	最大値	55	59	59
< 30	n (%)	29 (48.3)	30 (50.0)	34 (54.8)
30～< 40	n (%)	10 (16.7)	12 (20.0)	15 (24.2)
40～	n (%)	21 (35.0)	18 (30.0)	13 (21.0)

表 2.7.6.3-4　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

項目 カテゴリ	記述統計量	5%群 (N = 60)	20%群 (N = 60)	プラセボ群 (N = 62)
体重 (kg)	n	60	60	62
	平均値	62.41	63.49	64.15
	標準偏差	16.03	11.42	13.44
	中央値	58.50	61.25	63.00
	最小値	41.0	38.6	42.1
	最大値	118.0	89.0	112.0
< 50	n (%)	12 (20.0)	5 (8.3)	6 (9.7)
50～< 70	n (%)	31 (51.7)	38 (63.3)	38 (61.3)
70～	n (%)	17 (28.3)	17 (28.3)	18 (29.0)
発汗量 (mg/cm^2/min)	n	60	60	62
	平均値	0.8598	0.8388	0.8663
	標準偏差	0.2998	0.2974	0.3815
	中央値	0.7603	0.7592	0.7288
	最小値	0.508	0.504	0.508
	最大値	1.666	1.620	2.656
0.5～< 1.0	n (%)	42 (70.0)	44 (73.3)	47 (75.8)
1.0～	n (%)	18 (30.0)	16 (26.7)	15 (24.2)
HDSS				
Grade 2	n (%)	19 (31.7)	23 (38.3)	20 (32.3)
Grade 3	n (%)	27 (45.0)	30 (50.0)	33 (53.2)
Grade 4	n (%)	14 (23.3)	7 (11.7)	9 (14.5)
DLQI 評価スコア	n	60	60	62
	平均値	6.1	6.9	6.8
	標準偏差	4.8	4.1	5.0
	中央値	5.0	6.0	5.0
	最小値	0	0	0
	最大値	19	18	21
0～1	n (%)	8 (13.3)	3 (5.0)	5 (8.1)
2～5	n (%)	25 (41.7)	19 (31.7)	28 (45.2)
6～10	n (%)	17 (28.3)	26 (43.3)	14 (22.6)
11～20	n (%)	10 (16.7)	12 (20.0)	14 (22.6)
21～30	n (%)	0	0	1 (1.6)

03 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

2.7.6.3.3　有効性

FAS の主要な解析における主な結果を以下に示した。

2.7.6.3.3.1　主要評価項目：発汗量の変化量

(1)　主解析（8 週における発汗量の変化量）

8 週における発汗量の変化量の群間比較を表 2.7.6.3-5 に示した。

FAS において、投与群、ベースライン値、時点、投与群 × 時点の交互作用を固定効果とした MMRM の結果、8 週における発汗量の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、5%群で-0.3397 ± 0.0353mg/cm^2/min、20%群で-0.4260 ± 0.0350mg/cm^2/min、プラセボ群で-0.2853 ± 0.0344mg/cm^2/min であり、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。

8 週における発汗量の変化量は、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）。

表 2.7.6.3-5　8 週における発汗量の変化量の群間比較（FAS、主要な解析）

投与群	変化量、mg/cm²/min				変化量の群間差 (HP-5070 群 - プラセボ群)			
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
5%群	-0.3397	0.0353	-0.4093	-0.2701	-0.0544	-0.1516	0.0427	0.2704
20%群	-0.4260	0.0350	-0.4950	-0.3570	-0.1408	-0.2376	-0.0440	0.0046
プラセボ群	-0.2853	0.0344	-0.3531	-0.2174	-	-	-	-

ベースラインから各時点における発汗量の変化量を従属変数、投与群、ベースライン値、時点、投与群 × 時点の交互作用を固定効果、患者及び誤差を変量効果とする、制限付き最尤法に基づく線形混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）により解析

03 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

(2)　副次解析

1)　4 週における発汗量の変化量

4 週における発汗量の変化量の群間比較を表 2.7.6.3-6 に示した。

FAS において、投与群、ベースライン値、時点、投与群 × 時点の交互作用を固定効果とした MMRM の結果、4 週における発汗量の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、5%群で-0.3003 ± 0.0362mg/cm²/min、20%群で-0.4174 ± 0.0359mg/cm²/min、プラセボ群で-0.2546 ± 0.0353mg/cm²/min であり、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/cm²/min、20%群で-0.1628（-0.2622, -0.0634）mg/cm²/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、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 = 0.0015）。

表 2.7.6.3-6　4 週における発汗量の変化量の群間比較（FAS、主要な解析）

投与群	変化量、mg/cm²/min				変化量の群間差 (HP-5070 群 - プラセボ群)			
	最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
5%群	-0.3003	0.0362	-0.3717	-0.2288	-0.0456	-0.1454	0.0541	0.3678
20%群	-0.4174	0.0359	-0.4882	-0.3466	-0.1628	-0.2622	-0.0634	0.0015
プラセボ群	-0.2546	0.0353	-0.3243	-0.1849	-	-	-	-

ベースラインから各時点における発汗量の変化量を従属変数、投与群、ベースライン値、時点、投与群 × 時点の交互作用を固定効果、患者及び誤差を変量効果とする、制限付き最尤法に基づく線形混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）により解析

03 試験総括報告書表 11.4-2 から引用

2)　各時点における発汗量の変化量

各時点における発汗量の記述統計量及び各時点における発汗量の変化量の記述統計量を表 2.7.6.3-7 及び表 2.7.6.3-8 にそれぞれ示した。

4 週及び 8 週における発汗量の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、5%群で-0.3037 ± 0.2830mg/cm²/min 及び-0.3429 ± 0.2747mg/cm²/min、20%群で-0.4098 ± 0.3284mg/cm²/min 及び-0.4197 ± 0.3547mg/cm²/min、プラセボ群で-0.2591 ± 0.3139mg/cm²/min 及び-0.2924 ± 0.2954mg/cm²/min であった。

表 2.7.6.3-7　各時点における発汗量の記述統計量（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	発汗量、mg/cm²/min				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
5%群	ベースライン	60	0.8598	0.2998	0.7603	0.508	1.666
	4 週	59	0.5603	0.3482	0.4730	0.073	1.912
	8 週	58	0.5102	0.2970	0.4457	0.099	1.524
20%群	ベースライン	60	0.8388	0.2974	0.7592	0.504	1.620
	4 週	60	0.4290	0.2671	0.3795	0.083	1.305
	8 週	59	0.4224	0.2696	0.3563	0.063	1.115
プラセボ群	ベースライン	62	0.8663	0.3815	0.7288	0.508	2.656
	4 週	62	0.6072	0.3849	0.5098	0.140	2.535
	8 週	61	0.5793	0.3812	0.4940	0.106	2.162

03 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

表 2.7.6.3-8　各時点における発汗量の変化量の記述統計量（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	発汗量、mg/cm²/min				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
5%群	ベースライン [a)]	60	0.8598	0.2998	0.7603	0.508	1.666
	4 週	59	-0.3037	0.2830	-0.2763	-1.503	0.376
	8 週	58	-0.3429	0.2747	-0.3220	-1.232	0.387
20%群	ベースライン [a)]	60	0.8388	0.2974	0.7592	0.504	1.620
	4 週	60	-0.4098	0.3284	-0.3430	-1.463	0.196
	8 週	59	-0.4197	0.3547	-0.3507	-1.453	0.413
プラセボ群	ベースライン [a)]	62	0.8663	0.3815	0.7288	0.508	2.656
	4 週	62	-0.2591	0.3139	-0.2140	-1.309	0.504
	8 週	61	-0.2924	0.2954	-0.2997	-1.084	0.391

a：　測定値

03 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

2.7.6.3.3.2　副次評価項目

2.7.6.3.3.2.1　発汗量の変化率

(1)　各時点における発汗量の変化率の群間比較

各時点における発汗量の変化率の群間比較を表 2.7.6.3-9 に示した。

投与群、ベースライン値、時点、投与群 × 時点の交互作用を固定効果とした MMRM の結果、4 週における発汗量の変化率（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、5%群で-35.85 ± 3.81%、20%群で-47.31 ± 3.78%、プラセボ群で-28.89 ± 3.72%であり、変化率の群間差（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-6.96（-17.47, 3.54）%、20%群で-18.43（-28.89, - 7.96）%であった。

8 週における発汗量の変化率（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、5%群で-40.05 ± 4.00%、20%群で-47.55 ± 3.97%、プラセボ群で-33.01 ± 3.90%であり、変化率の群間差（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-7.04（-18.07, 3.99）%、20%群で-14.54（-25.53, -3.55）%であった。

発汗量の変化率は、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%群の発汗量の変化率は大きく、4 週及び 8 週で改善が認められた（20%群 : 4 週 p = 0.0006、8 週 p = 0.0098）。

表 2.7.6.3-9　各時点における発汗量の変化率の群間比較（FAS、主要な解析）

時点	投与群	変化率、%				変化率の群間差 (HP-5070 群 - プラセボ群)			
		最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
				下限値	上限値		下限値	上限値	
4 週	5%群	-35.85	3.81	-43.37	-28.33	-6.96	-17.47	3.54	0.1925
	20%群	-47.31	3.78	-54.77	-39.85	-18.43	-28.89	-7.96	0.0006
	プラセボ群	-28.89	3.72	-36.22	-21.55	-	-	-	-
8 週	5%群	-40.05	4.00	-47.95	-32.16	-7.04	-18.07	3.99	0.2093
	20%群	-47.55	3 97	-55.38	-39.72	-14.54	-25 53	-3.55	0.0098
	プラセボ群	-33.01	3 90	-40.71	-25.31	-	-	-	-

ベースラインから各時点における発汗量の変化率を従属変数、投与群、ベースライン値、時点、投与群 × 時点の交互作用を固定効果、患者及び誤差を変量効果とする、制限付き最尤法に基づく線形混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM）により解析

03 試験総括報告書表 11.4-6 から引用

(2)　各時点における発汗量の変化率

各時点における発汗量の変化率の記述統計量を表 2.7.6.3-10 に示した。

4 週及び 8 週における発汗量の変化率（平均値 ± 標準偏差）は、5%群で-35.90 ± 26.51%及び-40.35 ± 27.66%、20%群で-47.22 ± 29.03%及び-47.40 ± 31.39%、プラセボ群で-28.95 ± 31.80%及び-33.23 ± 32.64%であった。

表 2.7.6.3-10　各時点における発汗量の変化率の記述統計量（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	発汗量、%				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
5%群	ベースライン [a)]	60	0.8598	0.2998	0.7603	0.508	1.666
	4 週	59	-35.90	26.51	-37.91	-95.4	52.1
	8 週	58	-40.35	27.66	-44.31	-92.6	64.3
20%群	ベースライン [a)]	60	0.8388	0.2974	0.7592	0.504	1.620
	4 週	60	-47.22	29.03	-48.43	-94.2	31.1
	8 週	59	-47.40	31.39	-52.34	-95.8	64.0
プラセボ群	ベースライン [a)]	62	0.8663	0.3815	0.7288	0.508	2.656
	4 週	62	-28.95	31.80	-33.12	-84.1	60.0
	8 週	61	-33.23	32.64	-41.17	-86.8	58.2

a：　測定値、$mg/cm^2/min$

03 試験総括報告書表 11.4-7 から引用

(3)　発汗量のレスポンダー

各時点における発汗量のレスポンダー（ベースラインから 50%以上改善）を表 2.7.6.3-11 に示した。

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 50%以上改善）は、5%群で 32.2%（19/59 例）及び 37.9%（22/58 例）、20%群で 46.7%（28/60 例）及び 52.5%（31/59 例）、プラセボ群で 22.6%（14/62 例）及び 32.8%（20/61 例）であった。

4 週及び 8 週における改善割合の群間差（HP-5070 群 - プラセボ群）とその 95%信頼区間は、5%群で 9.6（-8.0, 27.3）%及び 5.1（-13.0, 22.9）%、20%群で 24.1（6.1, 40.4）%及び 19.8（1.4, 36.8）%であり、改善割合の群間比（HP-5070 群 / プラセボ群）とその 95%信頼区間は、5%群で 1.43（0.79, 2.58）及び 1.16（0.71, 1.88）、20%群で 2.07（1.21, 3.53）及び 1.60（1.04, 2.47）であり、発汗量の

ベースライン値で層別した CMH 検定の共通オッズ比とその 95%信頼区間は、5%群で 1.62（0.73, 3.63）及び 1.25（0.59, 2.63）、20%群で 3.03（1.38, 6.62）及び 2.24（1.08, 4.64）であった。

発汗量のレスポンダーの割合は、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 週及び 8 週で改善が認められた。

表 2.7.6.3-11　各時点における発汗量のレスポンダー（ベースラインから 50%以上改善）（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	発汗量のレスポンダー (ベースラインから 50%以上改善)		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
5%群	4 週	59	19 (32.2)	20.6	45.6
	8 週	58	22 (37.9)	25.5	51.6
20%群	4 週	60	28 (46.7)	33.7	60.0
	8 週	59	31 (52.5)	39.1	65.7
プラセボ群	4 週	62	14 (22.6)	12.9	35.0
	8 週	61	20 (32.8)	21.3	46.0

時点	投与群	改善割合の群間差（HP-5070 群 - プラセボ群）			改善割合の群間比（HP-5070 群 / プラセボ群）			CMH 検定 層別因子：発汗量のベースライン値		
		割合、%	95%信頼区間		比	95%信頼区間		共通オッズ比	95%信頼区間	
			下限値	上限値		下限値	上限値		下限値	上限値
4 週	5%群	9.6	-8.0	27.3	1.43	0.79	2.58	1.62	0.73	3.63
	20%群	24.1	6.1	40.4	2.07	1 21	3.53	3.03	1.38	6.62
8 週	5%群	5.1	-13.0	22.9	1.16	0.71	1.88	1.25	0.59	2.63
	20%群	19.8	1.4	36.8	1.60	1.04	2.47	2.24	1.08	4.64

発汗量のベースラインの層別カテゴリは、「< 0.8mg/cm^2/min」、「0.8～< 1.1mg/cm^2/min」、「1.1～< 1.4mg/cm^2/min」、「1.4mg/cm^2/min～」とした。

03 試験総括報告書表 11.4-8 から引用

2.7.6.3.3.2.2 HDSS

(1) 各時点における HDSS

各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.3-12 に示した。

4 週及び 8 週における HDSS が Grade 1 の患者は、5%群で 19.0%（11/58 例）及び 33.3%（19/57 例）、20%群で 35.0%（21/60 例）及び 43.1%（25/58 例）、プラセボ群で 9.7%（6/62 例）及び 16.7%（10/60 例）であった。

表 2.7.6.3-12　各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	HDSS、n (%)			
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
5%群	ベースライン	60	-	19 (31.7)	27 (45.0)	14 (23.3)
	2 週	60	2 (3.3)	34 (56.7)	20 (33.3)	4 (6.7)
	4 週	58	11 (19.0)	35 (60.3)	8 (13.8)	4 (6.9)
	6 週	58	13 (22.4)	33 (56.9)	9 (15.5)	3 (5.2)
	8 週	57	19 (33.3)	27 (47.4)	10 (17.5)	1 (1.8)

表 2.7.6.3-12　各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計（FAS、主要な解析）（続き）

投与群	時点	n	HDSS、n (%)			
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
20%群	ベースライン	60	-	23 (38.3)	30 (50.0)	7 (11.7)
	2 週	60	12 (20.0)	30 (50.0)	15 (25.0)	3 (5.0)
	4 週	60	21 (35.0)	33 (55.0)	5 (8.3)	1 (1.7)
	6 週	60	26 (43.3)	27 (45.0)	6 (10.0)	1 (1.7)
	8 週	58	25 (43.1)	30 (51.7)	2 (3.4)	1 (1.7)
プラセボ群	ベースライン	62	-	20 (32.3)	33 (53.2)	9 (14.5)
	2 週	62	1 (1.6)	34 (54.8)	24 (38.7)	3 (4.8)
	4 週	62	6 (9.7)	35 (56.5)	19 (30.6)	2 (3.2)
	6 週	61	6 (9.8)	39 (63.9)	14 (23.0)	2 (3.3)
	8 週	60	10 (16.7)	38 (63.3)	8 (13.3)	4 (6.7)

03 試験総括報告書表 11.4-9 から引用

(2)　HDSS のレスポンダー

各時点における HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善）を表 2.7.6.3-13 に示した。

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）は、5%群で 60.3%（35/58 例）及び 68.4%（39/57 例）、20%群で 63.3%（38/60 例）及び 75.9%（44/58 例）、プラセボ群で 41.9%（26/62 例）及び 55.0%（33/60 例）であった。

4 週及び 8 週における改善割合の群間差（HP-5070 群 - プラセボ群）とその 95%信頼区間は、5%群で 18.4 (0.3, 35.7) %及び 13.4 (-4.6, 31.2) %、20%群で 21.4 (3.4, 38.5) %及び 20.9 (3.1, 38.2) %であり、改善割合の群間比（HP-5070 群 / プラセボ群）とその 95%信頼区間は、5%群で 1.44 (1.00, 2.06) 及び 1.24 (0.93, 1.66)、20%群で 1.51 (1.06, 2.14) 及び 1.38 (1.05, 1.81) であり、発汗量のベースライン値で層別した CMH 検定の共通オッズ比と 95%信頼区間は、5%群で 2.09 (1.01, 4.33) 及び 1.76 (0.83, 3.71)、20%群で 2.52 (1.19, 5.35) 及び 2.60 (1.17, 5.78) であった。

HDSS のレスポンダーの割合は、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。

表 2.7.6.3-13　各時点における HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善）（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	HDSS のレスポンダー (ベースラインから 1Grade 以上改善)		
			n (%)	95%信頼区間	
				下限値	上限値
5%群	2 週	60	25 (41.7)	29.1	55.1
	4 週	58	35 (60.3)	46.6	73.0
	6 週	58	36 (62.1)	48.4	74.5
	8 週	57	39 (68.4)	54.8	80.1
20%群	2 週	60	25 (41.7)	29.1	55.1
	4 週	60	38 (63.3)	49.9	75.4
	6 週	60	41 (68.3)	55.0	79.7
	8 週	58	44 (75.9)	62.8	86.1
プラセボ群	2 週	62	21 (33.9)	22.3	47.0
	4 週	62	26 (41.9)	29.5	55.2
	6 週	61	29 (47.5)	34.6	60.7
	8 週	60	33 (55.0)	41.6	67.9

表 2.7.6.3-13　各時点における HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善）（FAS、主要な解析）（続き）

時点	投与群	改善割合の群間差（HP-5070 群 - プラセボ群）			改善割合の群間比（HP-5070 群 / プラセボ群）			CMH 検定 層別因子：発汗量のベースライン値		
		割合、%	95%信頼区間		比	95%信頼区間		共通オッズ比	95%信頼区間	
			下限値	上限値		下限値	上限値		下限値	上限値
2 週	5%群	7.8	-10.4	24.9	1 23	0.78	1.95	1.38	0.67	2.86
	20%群	7.8	-10.4	24.9	1 23	0.78	1.95	1.41	0.67	2.95
4 週	5%群	18.4	0.3	35.7	1.44	1.00	2.06	2.09	1.01	4.33
	20%群	21.4	3.4	38.5	1 51	1.06	2.14	2.52	1.19	5.35
6 週	5%群	14.5	-3.6	32.2	1 31	0.94	1.82	1.78	0.86	3.68
	20%群	20.8	3.0	38.2	1.44	1.05	1.97	2.40	1.13	5.08
8 週	5%群	13.4	-4.6	31.2	1 24	0.93	1.66	1.76	0.83	3.71
	20%群	20.9	3.1	38.2	1 38	1.05	1.81	2.60	1.17	5.78

発汗量のベースラインの層別カテゴリは、「< 0.8mg/cm²/min」、「0.8～< 1.1mg/cm²/min」、「1.1～< 1.4mg/cm²/min」、「1.4mg/cm²/min～」とした。

03 試験総括報告書表 11.4-10 から引用

2.7.6.3.3.2.3 DLQI 評価スコア

各時点における DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量を表 2.7.6.3-14 に示した。

4 週及び 8 週における DLQI 評価スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、5%群で-2.9 ± 3.6 及び-3.3 ± 3.9、20%群で-4.7 ± 3.7 及び-5.0 ± 4.3、プラセボ群で-2.3 ± 4.1 及び-3.1 ± 4.6 であり、20%群では 4 週から 4 以上の改善がみられた。

表 2.7.6.3-14　各時点における DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量（FAS、主要な解析）

投与群	時点	n	DLQI 評価スコア				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
5%群	ベースライン a)	60	6.1	4.8	5.0	0	19
	4 週	58	-2.9	3.6	-2.0	-15	3
	8 週	57	-3.3	3.9	-2.0	-14	3
20%群	ベースライン a)	60	6.9	4.1	6.0	0	18
	4 週	60	-4.7	3.7	-4.0	-18	2
	8 週	58	-5.0	4.3	-5.0	-18	6
プラセボ群	ベースライン a)	62	6.8	5.0	5.0	0	21
	4 週	62	-2.3	4.1	-1.0	-14	5
	8 週	60	-3.1	4.6	-2.0	-17	8

a：　測定値

03 試験総括報告書表 11.4-11 から引用

2.7.6.3.4 薬物動態（血漿中薬物濃度）

(1)　血漿中オキシブチニン濃度

各時点における血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量を表 2.7.6.3-15 に、全採血時点の血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量を表 2.7.6.3-16 に示した。

表 2.7.6.3-15　各時点における血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

投与群	時点	n	血漿中オキシブチニン濃度、ng/mL					
			平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
5%群	2 週	60	9 96	10.99	110.4	5.87	0.00	47.9
	4 週	58	11.2	17.3	155.0	6.04	0.00	115
	6 週	58	6.80	7.98	117.5	4.37	0.00	43.3
	8 週	57	6.78	9.15	135.0	3.72	0.00	54.3
20%群	2 週	60	20.2	21.7	107.3	13.7	0.00	128
	4 週	60	20.3	19.8	97.5	16.0	0.00	88.5
	6 週	59	20.5	19.4	94.6	12.9	0.00	73.3
	8 週	57	17.7	16.3	91.8	14.5	0.00	67.6

03 試験総括報告書表 11.4-12 から引用

表 2.7.6.3-16　全採血時点の血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

投与群	N	血漿中オキシブチニン濃度、ng/mL						
		採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
5%群	60	233	8.69	11.99	138.0	4.91	0.00	115
20%群	60	236	19.7	19.3	98.1	14.1	0.00	128

03 試験総括報告書表 11.4-13 から引用

(2)　血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度

各時点における血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の記述統計量を表 2.7.6.3-17 に、全採血時点の血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の記述統計量を表 2.7.6.3-18 に示した。

表 2.7.6.3-17　各時点における血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

投与群	時点	n	血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度、ng/mL					
			平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
5%群	2 週	60	2.73	2.71	99.4	1.73	0.00	11.6
	4 週	58	2.82	2.83	100.4	2.04	0.00	15.3
	6 週	58	1.86	1.65	89.1	1.57	0.00	6.83
	8 週	57	1 94	2.45	126.2	1.19	0.00	13.9
20%群	2 週	60	6 10	5.83	95.5	5.38	0.00	35.7
	4 週	60	6.41	6.56	102.3	4.43	0.00	31.0
	6 週	59	5 52	4.85	87.9	4.41	0.00	24.1
	8 週	57	5 36	5.06	94.4	4.17	0.00	27.5

03 試験総括報告書表 11.4-14 から引用

表 2.7.6.3-18　全採血時点の血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

投与群	N	血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度、ng/mL						
		採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
5%群	60	233	2 34	2.48	105.9	1.60	0.00	15.3
20%群	60	236	5.86	5.61	95.8	4.60	0.00	35.7

03 試験総括報告書表 11.4-15 から引用

2.7.6.3.5 安全性

2.7.6.3.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

有害事象発現率を表 2.7.6.3-19 に示した。

(1) 事象別

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（PT）は、5%群で上咽頭炎が 8.3%（5/60 例）、インフルエンザが 6.7%（4/60 例）、頭痛が 3.3%（2/60 例）、20%群で上咽頭炎が 6.7%（4/60 例）、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%（3/60 例）、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%（2/60 例）、プラセボ群で上咽頭炎が 9.7%（6/62 例）、インフルエンザ、胃腸炎、異汗性湿疹が各 4.8%（3/62 例）、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%（2/62 例）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［20%群各 3.3%（2/60 例）、プラセボ群各 0%（0/62 例）］であり、5%群ではみられなかった。

発現率 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、20%群で口渇、適用部位皮膚剥脱、異汗性湿疹が各 3.3%（2/60 例）、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%（2/62 例）であり、5%群ではみられなかった。

プラセボ群に対して発現率が 2%以上高かった因果関係が否定できない有害事象は、20%群で口渇、適用部位皮膚剥脱［20%群各 3.3%（2/60 例）、プラセボ群各 0%（0/62 例）］であり、5%群ではみられなかった。

(2) 重症度別

重症度別の有害事象発現率は、5%群で軽度が 33.3%（20/60 例）、中等度が 1.7%（1/60 例）、20%群で軽度が 40%（24/60 例）、中等度が 6.7%（4/60 例）、プラセボ群で軽度が 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%群で軽度が 6.7%（4/60 例）、20%群で軽度が 13.3%（8/60 例）、中等度が 1.7%（1/60 例）、プラセボ群で軽度が 9.7%（6/62 例）であった。

中等度の有害事象は、5%群で悪心、嘔吐が各 1.7%（1/60 例）、20%群でインフルエンザが 3.3%（2/60 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、皮脂欠乏性湿疹、多形紅斑が各 1.7%（1/60 例）であった。20%群の皮脂欠乏性湿疹 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.3-19　有害事象発現率（安全性解析対象集団、主要な解析）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)
有害事象全体	21 (35.0)	28 (46.7)	25 (40.3)	4 (6.7)	9 (15.0)	6 (9.7)
耳および迷路障害	1 (1.7)	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (1.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (3.3)	0	0	0	0	0
舌炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0
悪心	1 (1.7)	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (1.7)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	5 (8.3)	1 (1.6)	0	5 (8.3)	1 (1.6)
適用部位皮膚炎	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
口渇	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)	0
適用部位小水疱	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
適用部位乾燥	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
適用部位湿疹	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
適用部位皮膚剥脱	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)	0
感染症および寄生虫症	13 (21.7)	11 (18.3)	12 (19.4)	0	0	0
上咽頭炎	5 (8.3)	4 (6.7)	6 (9.7)	0	0	0
インフルエンザ	4 (6.7)	3 (5.0)	3 (4.8)	0	0	0
気管支炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0
毛包炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0
上気道感染	1 (1.7)	0	0	0	0	0
ウイルス性腸炎	1 (1.7)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (1.7)	0	1 (1.6)	0	0	0
胃腸炎	0	2 (3.3)	3 (4.8)	0	0	0
歯肉炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.0)	5 (8.3)	0	0	0	0
第 2 度熱傷	1 (1.7)	0	0	0	0	0
転倒	1 (1.7)	0	0	0	0	0
四肢損傷	1 (1.7)	0	0	0	0	0
凍傷	0	1 (1.7)	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	1 (1.7)	0	0	0	0
熱傷	0	2 (3.3)	0	0	0	0
皮膚擦過傷	0	1 (1.7)	0	0	0	0
臨床検査	2 (3.3)	5 (8.3)	3 (4.8)	1 (1.7)	0	2 (3.2)
血中コレステロール増加	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0
血中尿酸増加	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0
単球百分率増加	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (5.0)	2 (3.2)	0	0	2 (3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.3)	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	1 (1.6)	0	0	0
好酸球百分率増加	0	2 (3.3)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0
高カリウム血症	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.7)	0	1 (1.6)	0	0	0
関節痛	1 (1.7)	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	1 (1.6)	0	0	0
神経系障害	2 (3.3)	1 (1.7)	2 (3.2)	0	0	0
頭痛	2 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.6)	0	0	0
体位性めまい	0	0	1 (1.6)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.7)	0	0	0	0	0
不規則月経	1 (1.7)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0

表 2.7.6.3-19　有害事象発現率（安全性解析対象集団、主要な解析）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)
皮膚および皮下組織障害	5 (8.3)	8 (13.3)	9 (14.5)	2 (3.3)	4 (6.7)	3 (4.8)
接触皮膚炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	0	0
異汗性湿疹	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (4.8)	0	2 (3.3)	1 (1.6)
皮脂欠乏性湿疹	1 (1.7)	2 (3.3)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.2)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)
血性水疱	0	0	1 (1.6)	0	0	0
皮膚炎	0	0	1 (1.6)	0	0	0
湿疹	0	2 (3.3)	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	1 (1.6)	0	0	0
多形紅斑	0	1 (1.7)	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 12.2-1 から引用

2.7.6.3.5.2　治験薬投与部位の有害事象

重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.6.3-20 に示した。

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。

主な（発現率 2%以上）治験薬投与部位の有害事象は、20%群で適用部位皮膚剥脱、異汗性湿疹が各 3.3%（2/60 例）、プラセボ群で異汗性湿疹が 4.8%（3/62 例）、皮膚剥脱が 3.2%（2/62 例）であった。重症度は、20%群における中等度の皮脂欠乏性湿疹、多形紅斑の各 1.7%（1/60 例）を除き、全て軽度であった。

治験薬投与部位の因果関係が否定できない有害事象発現率は、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。

主な（発現率 2%以上）治験薬投与部位の因果関係が否定できない有害事象は、20%群で適用部位皮膚剥脱、異汗性湿疹が各 3.3%（2/60 例）であった。重症度は、20%群における中等度の皮脂欠乏性湿疹 1.7%（1/60 例）を除き、全て軽度であった。

表 2.7.6.3-20　重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率
（安全性解析対象集団、主要な解析）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)	5%群 (N = 60) n (%)	20%群 (N = 60) n (%)	プラセボ群 (N = 62) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	全体	3 (5.0)	10 (16.7)	8 (12.9)	2 (3.3)	8 (13.3)	4 (6.5)
	軽度	3 (5.0)	9 (15.0)	8 (12.9)	2 (3.3)	7 (11.7)	4 (6.5)
	中等度	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
	高度	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態							
適用部位皮膚炎	全体	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
適用部位小水疱	全体	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
	軽度	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
適用部位乾燥	全体	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
	軽度	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
適用部位湿疹	全体	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
	軽度	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
適用部位皮膚剥脱	全体	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)	0
	軽度	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.3)	0
傷害、中毒および処置合併症							
熱傷	全体	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害							
異汗性湿疹	全体	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (4.8)	0	2 (3.3)	1 (1.6)
	軽度	1 (1.7)	2 (3.3)	3 (4.8)	0	2 (3.3)	1 (1.6)
皮脂欠乏性湿疹	全体	1 (1.7)	1 (1.7)	0	1 (1.7)	1 (1.7)	0
	軽度	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0	0
	中等度	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.7)	0
皮膚剥脱	全体	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.2)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)
	軽度	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.2)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.6)
血性水疱	全体	0	0	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	0	0	1 (1.6)	0	0	0
湿疹	全体	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	軽度	0	1 (1.7)	0	0	0	0
多形紅斑	全体	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	中等度	0	1 (1.7)	0	0	0	0
皮脂欠乏症	全体	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
	軽度	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 12.2-2 から引用

2.7.6.3.5.3　死亡、死亡以外の重篤な有害事象

本治験では、死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.6.3.5.4　その他の重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されているもの以外のその他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用治療の追加が行われた有害事象）の発現率は、20%群において 3.3%（2/60 例）であり、5%群、プラセボ群ではその他の重要な有害事象はみ

られなかった。その他の重要な有害事象の内訳は、20%群で湿疹、皮脂欠乏性湿疹が各 1.7%（1/60 例）であった。

2.7.6.3.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、20%群において 3.3%（2/60 例）であり、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。治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、20%群で湿疹、皮脂欠乏性湿疹が各 1.7%（1/60 例）であった。

2.7.6.3.5.6 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の各検査項目において、いずれの投与群でもベースラインから各評価時点までに大きな変動はみられなかった。

2.7.6.3.5.7 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

血圧及び脈拍数において、いずれの投与群でもベースラインから各評価時点までに大きな変動はみられなかった。

2.7.6.3.6 結論

- 主要評価項目である発汗量の変化量において、20%群の変化量はプラセボ群に比べ大きく、改善が認められた。
- 発汗量の変化率において、20%群の変化率はプラセボ群に比べ大きく、改善が認められた。
- 発汗量のレスポンダー（発汗量が 50%以上改善した患者数の割合）において、改善割合の群間差、群間比、CMH 検定のいずれにおいても、20%群はプラセボ群に対して改善が認められた。
- HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善）において、改善割合の群間差、群間比、CMH 検定のいずれにおいても、20%群はプラセボ群に対して改善が認められた。
- DLQI 評価スコアの変化量は、20%群で 4 週から 4 以上の改善がみられた。
- 有効性の評価項目において、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。
- 血漿中オキシブチニン濃度及び血漿中 *N*-デスエチル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が、20%群ではいずれの時点も大きな違いはみられなかった。
- 5%群、20%群ともに、血漿中オキシブチニン濃度及び血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度のいずれも 2 週の時点で定常に達していると考えられた。
- 有害事象の発現率は、5%群で 35.0%、20%群で 46.7%、プラセボ群で 40.3%であった。
- プラセボ群に対し発現率が 2%以上高かった有害事象は、20%群の口渇、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。
- 有害事象の重症度は、5%群の中等度 1 例、20%群の中等度 4 例を除き軽度であった。
- 死亡例、死亡以外の重篤な有害事象はみられなかった。

以上より、HP-5070 の 8 週間投与は、原発性局所多汗症患者（手掌部）に対して 20%群で有効であり、安全性は 5%群、20%群ともに大きな問題はないと考えられた。また、血漿中薬物濃度は 5%群、20%群ともに 2 週の時点で定常に達しており、5%群は 6 週、8 週で低い傾向がみられたが、20%群は 8 週投与においておおむね維持されていると考えられた。

2.7.6.3.7 付録

該当資料なし

2.7.6.4 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、資料番号：5.3.5.1-2）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：原発性多汗症患者を対象とした HP-5070 のプラセボ対照二重盲検比較試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：計 21 施設</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治験期間：
治験開始日（最初の患者の同意取得日）：2020 年 10 月 19 日
治験終了日［最後の患者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：
2021 年 2 月 13 日</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相</td></tr>
<tr><td>臨床試験の種類：
検証的試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
原発性局所多汗症患者（手掌部）を対象に、HP-5070 20%又はプラセボを 1 日 1 回 500μL、4 週間投与（両手掌部）し、換気カプセル法にて測定する発汗量のレスポンダーの割合を指標に HP-5070 20%の有効性（プラセボに対する優越性）を検証した。また、治験中に発現した有害事象の内容及び発現率により安全性を検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
同意取得後、仮登録された患者に対し 1 週間の前観察期（無治療期間）を設定した。前観察期終了後、4 週間の二重盲検期へ本登録された患者は、20%群又はプラセボ群のいずれかに割り付けられた。二重盲検期では、HP-5070-20 又は HP-5070 プラセボを 1 回あたり 500μL（5 プッシュ）、1 日 1 回就寝前に手掌部に噴射し、両手掌部全体に塗布した（二重盲検法）。
観察、検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">患者数（計画時及び解析時）：
［計画時］
本登録例数：260 例
解析対象例数：256 例（各群 128 例）
［解析時］
本登録例：285 例（20%群 144 例、プラセボ群 141 例）
治験薬投与例：284 例（20%群 144 例、プラセボ群 140 例）
有効性解析対象集団
FAS：284 例（20%群 144 例、プラセボ群 140 例）
PPS：281 例（20%群 144 例、プラセボ群 137 例）
安全性解析対象集団：284 例（20%群 144 例、プラセボ群 140 例）
［症例数の設定根拠］
03 試験の FAS における治験薬投与 4 週の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 46.7%（28/60 例）、プラセボ群で 22.6%（14/62 例）であった。
03 試験の結果を参考に、04 試験における発汗量のレスポンダーの割合を 20%群で 45%、プラセボ群で 25%と仮定し、有意水準を両側 5%としたときに、Fisher の直接確率法で検出力を 90%以上確保する例数は 256 例（各群 128 例）となる。FAS からの除外を 4 例想定して目標本登録例数を 260 例と設定した。</td></tr>
</table>

診断及び主要な組入れ基準：

［対象疾患］

原発性局所多汗症

［選択基準］

以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。

(1) 同意取得時 a)の年齢が 12 歳以上の日本人患者

a : 代諾者（親権者又は後見人である法定代理人）による同意取得がある場合は、その同意取得日

(2) 同意取得時に原発性局所多汗症と診断されている患者

(3) 原発性局所多汗症の罹患部位が手掌部である患者

(4) 治験責任医師又は治験分担医師が手掌部への外用液剤の投与を可能と判断した患者

(5) 本人（患者が未成年の場合は代諾者）が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に関する文書同意が得られた患者

なお、患者が未成年（12 歳以上 20 歳未満）の場合は、本人からも治験への参加について文書による承諾又はアセントを得る。

［除外基準］

(1) 同意取得時、仮登録時（前観察期開始時）

同意取得時又は仮登録時に以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

1) 続発性多汗症の患者
2) 更年期障害により多汗の症状が発現している患者
3) 多汗症（部位は問わない）に対し外科手術（交感神経遮断術、神経ブロック、レーザー手術等）を実施したことのある患者
4) 仮登録前 1 年以内にボツリヌス毒素の局注療法を実施した患者
5) 仮登録前 8 週以内に精神疾患治療薬を使用した患者
6) 仮登録前 4 週以内に塩化アルミニウム外用剤を使用した患者
7) 仮登録前 4 週以内に手掌多汗症に対し医療機器（イオントフォレーシス等）による治療を実施した患者
8) 仮登録前 4 週以内にクロニジン塩酸塩、コリン作動薬、セロトニン拮抗薬、ドパミン作動薬又は抗てんかん薬を使用した患者
9) 仮登録前 4 週以内に抗コリン薬を使用した患者

ただし、手掌多汗症の評価に影響を及ぼさない局所治療目的の抗コリン薬は除く

10) 仮登録前 1 週以内に手掌多汗症に対し一般用医薬品又は医薬部外品（制汗剤等）を使用した患者
11) 前観察期に測定した体重（複数測定している場合は最新の体重）が 28.5kg 未満である患者
12) 悪性腫瘍や臨床的に問題となる重篤な合併症（腎障害、肝障害又は心疾患を含む）を有する患者（悪性腫瘍は仮登録前 5 年以上再発していないと判断された者は組入れ可とする。重篤であると判断する場合の目安は「CTCAE v[redacted] 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とする）
13) 尿閉を罹患している患者、又は既往歴を有する患者

14) 閉塞隅角緑内障を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
15) 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者、麻痺性イレウスのある患者、もしくは既往歴を有する患者
16) 胃アトニー又は腸アトニーを罹患している患者、もしくは既往歴を有する患者
17) 重症筋無力症を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
18) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
19) 甲状腺機能亢進症を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
20) うっ血性心不全を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
21) 頻脈性の不整脈を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
22) 炎症性大腸炎を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
23) パーキンソン症候群、認知症又は認知機能障害等の神経性疾患を罹患している患者、もしくは既往歴を有する患者
24) オキシブチニン塩酸塩に対して過敏症のある患者、又は既往歴を有する患者
25) 外用剤又はエタノールに対し皮膚が過敏性を示すことが明らかな患者
26) 治験薬投与予定部位（手掌部）に皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）、皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）又は入れ墨を有する患者
27) 妊婦、産婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者
28) 治験期間中に適切な避妊を行うこと（コンドーム、ペッサリー、殺精子剤、子宮内避妊器具、経口避妊薬等の使用）に同意しない患者
29) 治験期間中に患者又はそのパートナーの妊娠が判明した場合、実施医療機関へ速やかにその旨を報告すること及び原則出産後 1 ヵ月までの母子に対する追跡調査実施に同意しない患者
30) 仮登録前 16 週間以内に他の治験薬が投与された患者
31) 過去に HP-5070 の治験薬が投与された患者
32) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者

(2) 本登録時（二重盲検期開始時）

本登録時に以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

33) 本登録前 1 週間を振り返って評価した HDSS（ベースライン）が Grade 1 の患者
34) 片手掌の発汗量（換気カプセル法にて測定）のベースライン値（V1、V2、V3 時点の平均値[a)]）が 0.500mg/cm^2/min 未満の患者
35) 片手掌のベースライン発汗量測定期間の各発汗量（V1、V2、V3 時点の各発汗量）がベースライン値（V1、V2、V3 時点の平均値[a)]）の±0.500mg/cm^2/min を超える患者

a：平均値は小数点第四位を四捨五入し算出する。

なお、本登録時においては、「選択基準」及び「同意取得時、仮登録時の除外基準」について再確認した。

治験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 治験薬

被験薬名：

- 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

対照薬名：

- HP-5070 プラセボ

(2) 用法・用量及び投与方法

1) 前観察期

無治療期間であるため HP-5070 を投与しなかった。

2) 二重盲検期

HP-5070-20 又は HP-5070 プラセボを 1 回あたり 500μL（5 プッシュ）、1 日 1 回就寝前に手掌部に噴射し、両手掌部全体に塗布した。

(3) 製造番号：

HP-5070-20：[redacted]

HP-5070 プラセボ：[redacted]

投与期間：治験薬による治療期間　4 週間（二重盲検期）

評価基準：

［有効性］

(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

(2) 副次評価項目

1) 発汗量の変化率

2) 発汗量の変化量

3) HDSS

4) DLQI 評価スコア

［安全性］

(1) 有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図）

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判定した。

【重症度の分類及び判定基準】

- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動のグレードは、CTCAE v[redacted] 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係については、以下の判定基準に従って判定した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

【治験薬との因果関係の分類及び判定基準】

- 明らかに関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合
- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除去できない、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が推定される場合
- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は原疾患、合併症、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 臨床検査値

(3) バイタルサイン（血圧、脈拍数）

(4) 12 誘導心電図

統計手法：

［有効性］

FAS について、以下の解析を行った。必要に応じて、PPS を対象とした解析も実施した。

(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

1) 主解析

- 4 週における発汗量のレスポンダーの割合の群間比較

二重盲検期 4 週目の発汗量のレスポンダーの例数及び割合並びにプラセボ群に対する 20%群の割合の差及び正確な検定に基づく 95%信頼区間を算出した。また、Fisher の直接確率法により投与群間の比較を行い、両側 p 値が 0.05 未満となった場合、プラセボ群に対する 20%群の優越性が検証されたと判断した。なお、二重盲検期 4 週目の発汗量が欠測の患者はノンレスポンダーとして取り扱った。

2) 副次解析

- PPS の解析

PPS について「1) 主解析」と同様の解析を行った。

- 年齢別の解析

FAS について年齢別（同意取得時年齢 18 歳未満、18 歳以上）に同様の解析を行った。

3) 感度分析

発汗量のレスポンダーのカットオフ値を変更し、各カットオフ値に対するレスポンダーの例数及び割合並びにプラセボ群に対する 20%群の割合の差及び正確な検定に基づく 95%信頼区間を算出した。また、Fisher の直接確率法により投与群間の比較を行った。カットオフ値の変動幅は統計解析計画書に定めた。

(2) 副次評価項目

FAS について、以下の解析を行った。また、年齢別（同意取得時年齢 18 歳未満、18 歳以上）に同様の解析を行った。

1) 発汗量の変化率

• 発汗量の変化率の群間比較

二重盲検期 4 週目の発汗量のベースラインからの変化率について、発汗量のベースライン値を説明変数とした共分散分析により各投与群の最小二乗平均値、標準誤差及び 95%信頼区間を算出した。また、プラセボ群に対する 20%群の最小二乗平均値の群間差、95%信頼区間及び p 値を算出した。なお、二重盲検期 4 週目の発汗量が欠測の場合、ベースライン値にて補完を行った。

• 発汗量の変化率の記述統計量

投与群ごとに、発汗量のベースラインからの変化率の記述統計量を算出した。

• 発汗量の変化率と両手掌部面積の散布図

投与群ごとに、縦軸を発汗量の変化率、横軸を両手掌部面積とした散布図を作成した。

2) 発汗量の変化量

• 発汗量の変化量の群間比較

二重盲検期 4 週目の発汗量のベースラインからの変化量について、発汗量のベースライン値を説明変数とした共分散分析により各投与群の最小二乗平均値、標準誤差及び 95%信頼区間を算出した。また、プラセボ群に対する 20%群の最小二乗平均値の群間差、95%信頼区間及び p 値を算出した。なお、二重盲検期 4 週目の発汗量が欠測の場合、ベースライン値にて補完を行った。

• 発汗量の変化量の記述統計量

投与群ごとに、発汗量及び発汗量のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

• 発汗量の変化量と両手掌部面積の散布図

投与群ごとに、縦軸を発汗量の変化量、横軸を両手掌部面積とした散布図を作成した。

3) HDSS

• 各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計

投与群ごとに、各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計を行った。

• HDSS のレスポンダー（HDSS が 1Grade 又は 2Grade 以上改善した患者）の割合

投与群ごとに、HDSS が 1Grade 以上改善したレスポンダーについて、例数及び割合並びにプラセボ群に対する 20%群の割合の差及び正確な検定に基づく 95%信頼区間を算出した。また、Fisher の直接確率法により投与群間の比較を行った。

HDSS が 2Grade 以上改善したレスポンダーについても同様の解析を行った。なお、2Grade 以上改善の解析はベースラインの HDSS が Grade 3 以上の集団を対象とした。

4) DLQI 評価スコア

• 各時点における DLQI 評価スコアの記述統計量

投与群ごとに、各時点における DLQI 評価スコア及び DLQI 評価スコアのベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

• DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアが 4 以上改善した患者）の割合

投与群ごとに、二重盲検期 4 週目の DLQI 評価スコアが 4 以上改善したレスポンダーについて、例数及び割合並びにプラセボ群に対する 20%群の割合の差及び正確な検定に基づく 95%信頼区間を算出した。また、Fisher の直接確率法により投与群間の比較を行った。なお、ベースラインの DLQI 評価スコアが 4 以上の集団を対象とした。

［安全性］

安全性解析対象集団について、投与群ごとに以下の解析を行った。また、必要に応じて年齢別（同意取得時年齢 18 歳未満、18 歳以上）に同様の解析を行った。解析対象範囲は統計解析計画書に定めた。

(1) 有害事象（因果関係を問わない）

有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。SOC 及び PT への読替えには MedDRA/J Ver. [redacted] を用いた。なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 有害事象（因果関係が否定できない）

(1)と同様の解析を行った。

(3) 臨床検査値

各時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン（血圧、脈拍数）

各時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

(5) 12 誘導心電図

12 誘導心電図の判定結果（「正常」、「異常」）を集計した。

［部分集団の検討］

必要に応じて、有効性の評価及び安全性の評価について、患者背景因子で構成する部分集団での検討を行った。部分集団の検討対象とする患者背景因子は、統計解析計画書に定めた。

［有意水準及び信頼係数］

有意水準は両側 5%とした。また、信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.4-1　観察、検査及び評価スケジュール

	同意取得	前観察期			二重盲検期					f) 中止来院日
		ベースライン 発汗量測定期間			―	―	4 週 発汗量測定期間			
		3Visit／8 日間			―	―	3Visit／8 日間			
週		ベースライン （下記期間内に 3 回来院）				2 週目	4 週目 （下記期間内に 3 回来院）			
日程		-7 日	～	0 日（起点）		14 日	21 日	～	28 日	
許容範囲（日）		-3	～	―		±3	-3	～	+3	
Visit		V1	V2	V3		V4	V5	V6	V7	
同意取得 a)	○									
患者背景（身長・体重含む）		○c)	○c)	○c)						
適格性確認	○	○	○	○						
仮登録		○								
本登録					○					
治験薬投与					○					
有害事象					○					○
自覚症状、他覚所見						○	○	○	○	○
バイタルサイン（血圧・脈拍数）b)				○		○			○	○g)
臨床検査（血液・尿）				○					○	○g)
12 誘導心電図検査		○d)							○	○g)
妊娠検査（尿）		○d),e)								
発汗量測定		○	○	○			○	○	○	○g),h)
HDSS				○		○			○	○g),h)
DLQI				○					○	○g),h)
治験のきろく					交付	確認	確認	確認	回収	回収

a： 同意取得と前観察期開始日（V1）は同日とすることも可とした。

b： 座位血圧、脈拍数の測定は 5 分間の安静後に測定した。

c： 身長及び体重については、V1～V3 のうち、少なくとも 1 回は測定した。測定値が複数ある場合は、V3 までの最新の測定値を用いた。

d： V1～V3 間に検査を 1 回実施した。

e： 男性患者は実施不要とした。女性患者のうち初潮前、閉経（12 ヵ月以上の無月経）又は人工閉経（子宮、両側卵巣摘出等）が明らかで妊娠の可能性が否定できる場合は実施不要とした。

f： 患者の協力が得られない場合を除いて実施した。

g： 中止来院日が他の規定来院日と同日の場合には実施不要とした。

h： 中止と判断した日と中止時検査日が異なる場合は実施不要とした。

04 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

2.7.6.4.1 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した。また、解析対象集団の構成を表 2.7.6.4-3 に示した。

文書による同意取得例 363 例のうち、342 例が仮登録された。

仮登録後、本登録前脱落例 57 例を除く 285 例が本登録され、20%群 144 例、プラセボ群 141 例にランダム化された。

本登録された患者のうち、治験薬未投与例 1 例（プラセボ群）を除く 284 例（20%群 144 例、プラセボ群 140 例）に治験薬が投与された。

治験薬が投与された患者 284 例のうち、中止例 2 例（プラセボ群）を除く 282 例（20%群 144 例、プラセボ群 138 例）が治験を完了した。

FAS は、本登録例から FAS 不採用 1 例（プラセボ群）を除いた 284 例（20%群 144 例、プラセボ群 140 例）であった。

PPS は、FAS から PPS 不採用 3 例（プラセボ群）を除いた 281 例（20%群 144 例、プラセボ群 137 例）であった。

安全性解析対象集団は、本登録例から安全性解析対象集団不採用 1 例（プラセボ群）を除いた 284 例（20%群 144 例、プラセボ群 140 例）であった。

表 2.7.6.4-2　患者の内訳（同意取得例）

	記述統計量	全体	20%群	プラセボ群
同意取得例	N	363	-	-
同意取得後の仮登録前脱落例	n	21	-	-
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n	0	-	-
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	n	19	-	-
選択基準 (2)	n	1[a)]	-	-
選択基準 (3)	n	1[a)]	-	-
除外基準 (32)	n	19	-	-
その他	n	0	-	-
仮登録例	n	342	-	-
本登録前脱落例	n	57	-	-
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n	2	-	-
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	n	55	-	-
除外基準 (32)	n	27	-	-
除外基準 (34)	n	27	-	-
除外基準 (35)	n	1	-	-
その他	n	0	-	-
本登録例	n	285	144	141
治験薬未投与例	n	1	0	1
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n	0	0	0
治験薬の有効性が不十分	n	-	-	-
その他	n	0	0	0
対象外疾患であることが判明した	n	0	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験薬投与の継続を不適当と判断した	n	0	0	0
有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	n	-	-	-
患者の状態（原疾患の経過等）から、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	n	0	0	0
患者の妊娠が判明した	n	1	0	1
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	n	0	0	0

表 2.7.6.4-2　患者の内訳（同意取得例）（続き）

	記述統計量	全体	20%群	プラセボ群
治験薬投与例	n	284	144	140
中止例	n	2	0	2
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n	2	0	2
治験薬の有効性が不十分	n	0	0	0
その他	n	2	0	2
対象外疾患であることが判明した	n	0	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続を不適当と判断した	n	0	0	0
有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n	0	0	0
患者の状態（原疾患の経過等）から、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n	0	0	0
患者の妊娠が判明した	n	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n	0	0	0
完了例	n	282	144	138

a：　重複あり

04 試験総括報告書表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.4-3　解析対象集団の構成（本登録例）

	記述統計量	全体	20%群	プラセボ群
本登録例	N	285	144	141
FAS				
採用	n	284	144	140
不採用	n	1	0	1
重大な GCP 不遵守	n	0	0	0
治験薬未投与	n	1[a)]	0	1[a)]
対象外疾患	n	0	0	0
有効性評価データなし	n	1[a)]	0	1[a)]
PPS				
採用	n	281	144	137
不採用	n	3	0	3
不適格	n	0	0	0
割付違反	n	0	0	0
用法・用量違反	n	3[a)]	0	3[a)]
併用薬剤・併用療法違反	n	0	0	0
観察・検査・評価方法、時期違反	n	2[a)]	0	2[a)]
その他	n	0	0	0
安全性解析対象集団				
採用	n	284	144	140
不採用	n	1	0	1
重大な GCP 不遵守	n	0	0	0
治験薬未投与	n	1	0	1

a：　重複あり

04 試験総括報告書表 11.1-1 から引用

2.7.6.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-4 に示した。

表 2.7.6.4-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目 カテゴリ	記述統計量	全体 (N = 284)	20%群 (N = 144)	プラセボ群 (N = 140)
性別				
男性	n (%)	168 (59.2)	81 (56.3)	87 (62.1)
女性	n (%)	116 (40.8)	63 (43.8)	53 (37.9)
年齢 (歳)	n	284	144	140
	平均値	34.9	34.1	35.7
	標準偏差	14.0	13.8	14.2
	中央値	32.0	32.0	32.0
	最小値	12	12	12
	最大値	77	60	77
< 18	n (%)	23 (8.1)	17 (11.8)	6 (4.3)
18～< 30	n (%)	100 (35.2)	47 (32.6)	53 (37.9)
30～< 40	n (%)	57 (20.1)	28 (19.4)	29 (20.7)
40～	n (%)	104 (36.6)	52 (36.1)	52 (37.1)
体重 (kg)	n	284	144	140
	平均値	63.64	62.79	64.52
	標準偏差	14.22	13.61	14.81
	中央値	62.45	61.05	65.20
	最小値	36.8	36.8	37.9
	最大値	116.0	101.8	116.0
< 50	n (%)	49 (17.3)	24 (16.7)	25 (17.9)
50～< 70	n (%)	146 (51.4)	80 (55.6)	66 (47.1)
70～	n (%)	89 (31.3)	40 (27.8)	49 (35.0)
発汗量 ($mg/cm^2/min$)[a)]	n	284	144	140
	平均値	0.8726	0.8651	0.8803
	標準偏差	0.4135	0.3719	0.4536
	中央値	0.7485	0.7527	0.7465
	最小値	0.501	0.502	0.501
	最大値	3.623	2.277	3.623
0.500～< 1.000	n (%)	216 (76.1)	109 (75.7)	107 (76.4)
1.000～	n (%)	68 (23.9)	35 (24.3)	33 (23.6)
HDSS				
Grade 1	n (%)	-	-	-
Grade 2	n (%)	138 (48.6)	74 (51.4)	64 (45.7)
Grade 3	n (%)	118 (41.5)	58 (40.3)	60 (42.9)
Grade 4	n (%)	28 (9.9)	12 (8.3)	16 (11.4)
DLQI 評価スコア	n	284	144	140
	平均値	6.2	6.1	6.4
	標準偏差	4.7	4.4	5.1
	中央値	5.0	5.0	5.0
	最小値	0	0	0
	最大値	26	23	26
0～1	n (%)	36 (12.7)	13 (9.0)	23 (16.4)
2～5	n (%)	114 (40.1)	62 (43.1)	52 (37.1)
6～10	n (%)	81 (28.5)	44 (30.6)	37 (26.4)
11～20	n (%)	49 (17.3)	24 (16.7)	25 (17.9)
21～30	n (%)	4 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)

a： V1、V2 及び V3 の平均値

04 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

2.7.6.4.3 有効性

有効性の主な結果を以下に示した。

2.7.6.4.3.1 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

(1) 主解析［4 週における発汗量のレスポンダーの割合の群間比較（FAS)］

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）の割合の群間比較を表 2.7.6.4-5 に示した。

FAS 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、20%群で 52.8%（76/144 例)、プラセボ群で 24.3%（34/140 例）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%群で有意に高かった（p＜0.001)。

Fisher の直接確率法により算出したプラセボ群に対する 20%群の両側 p 値が 0.05 未満となったことから、プラセボ群に対する 20%群の優越性が検証された。

表 2.7.6.4-5 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（FAS）

投与群	n	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）			割合の群間差 (20%群 - プラセボ群)			
		n (%)	95%信頼区間		割合、%	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
20%群	144	76 (52.8)	44.3	61.1	28.5	17.0	39.4	< 0.001
プラセボ群	140	34 (24.3)	17.4	32.2				

Fisher の直接確率法により解析

04 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

(2) 副次解析

1) 4 週における発汗量のレスポンダーの割合の群間比較（PPS）

PPS 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、20%群で 52.8%（76/144 例)、プラセボ群で 24.1%（33/137 例）であり、割合の群間差（20%群 - プラセボ群）(95%信頼区間）は、28.7（17.1, 39.6）%であった。

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、改善が認められた（p＜0.001、Fisher の直接確率法)。

2) 年齢別にみた 4 週における発汗量のレスポンダーの割合の群間比較（FAS）

FAS において、「< 18 歳」の 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 58.8%（10/17 例)、プラセボ群で 16.7%（1/6 例）であり、割合の群間差（20%群 - プラセボ群）(95%信頼区間）は、42.2（-6.7, 77.7）%であった。「＜18

歳」の 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%群で高かった（p = 0.1550、Fisher の直接確率法）。

FAS において、「18 歳～」の 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 52.0%（66/127 例）、プラセボ群で 24.6%（33/134 例）であり、割合の群間差（20%群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は、27.3（15.4, 38.8）%であった。「18 歳～」の 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、改善が認められた（p < 0.001、Fisher の直接確率法）。

2.7.6.4.3.2 副次評価項目

2.7.6.4.3.2.1 発汗量の変化率

(1) 4 週における発汗量の変化率の群間比較

FAS の 4 週における発汗量の変化率の群間比較を表 2.7.6.4-6 に示した。

投与群、発汗量のベースライン値を説明変数とする共分散分析により解析した結果、4 週における発汗量の変化率（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、20%群で-48.57 ± 2.54%、プラセボ群で-26.60 ± 2.58%であり、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）。

表 2.7.6.4-6 4 週における発汗量の変化率の群間比較（FAS）

投与群	n	変化率、%				変化率の群間差 (20%群 - プラセボ群)			
		最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
				下限値	上限値		下限値	上限値	
20%群	144	-48.57	2.54	-53.57	-43.57	-21.97	-29.09	-14.85	< 0.001
プラセボ群	140	-26.60	2.58	-31.67	-21.53				

投与群、発汗量のベースライン値を説明変数とする、共分散分析により解析

04 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

(2) 4 週における発汗量の変化率の記述統計量

FAS の 4 週における発汗量の変化率の記述統計量を表 2.7.6.4-7 に示した。

4 週における発汗量の変化率（平均値 ± 標準偏差）は、20%群で-48.52 ± 31.12%、プラセボ群で-26.65 ± 29.92%であった。

表 2.7.6.4-7 4 週における発汗量の変化率の記述統計量（FAS）

投与群	時点	n	発汗量、%				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
20%群 (N = 144)	4 週	144	-48.52	31.12	-52.00	-93.0	83.9
プラセボ群 (N = 140)	4 週	140	-26.65	29.92	-29.26	-94.2	72.7

04 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

2.7.6.4.3.2.2 発汗量の変化量

(1) 4 週における発汗量の変化量の群間比較

FAS の 4 週における発汗量の変化量の群間比較を表 2.7.6.4-8 に示した。

投与群、発汗量のベースライン値を説明変数とする共分散分析により解析した結果、4 週における発汗量の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、20%群で-0.4457 ± 0.0235mg/cm^2/min、プラセボ群で-0.2306 ± 0.0238mg/cm^2/min であり、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（$p < 0.001$）。

表 2.7.6.4-8 4 週における発汗量の変化量の群間比較（FAS）

投与群	n	発汗量、mg/cm^2/min				変化量の群間差 (20%群 - プラセボ群)			
		最小二乗平均値	標準誤差	95%信頼区間		最小二乗平均値	95%信頼区間		p 値
				下限値	上限値		下限値	上限値	
20%群	144	-0.4457	0.0235	-0.4920	-0.3995	-0.2152	-0.2811	-0.1493	< 0.001
プラセボ群	140	-0.2306	0.0238	-0.2775	-0.1836				

投与群、発汗量のベースライン値を説明変数とする、共分散分析により解析

04 試験総括報告書表 11.4-5 から引用

(2) 4 週における発汗量の変化量の記述統計量

FAS の 4 週における発汗量の変化量の記述統計量を表 2.7.6.4-9 に示した。

4 週における発汗量の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、20%群で-0.4429 ± 0.3642mg/cm^2/min、プラセボ群で-0.2335 ± 0.2757mg/cm^2/min であった。

表 2.7.6.4-9 4 週における発汗量の変化量の記述統計量（FAS）

投与群	時点	n	発汗量、mg/cm^2/min				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
20%群 (N = 144)	ベースライン [a)]	144	0.8651	0 3719	0.7527	0.502	2.277
	4 週	144	-0.4429	0 3642	-0.3877	-1.822	0.451
プラセボ群 (N = 140)	ベースライン [a)]	140	0.8803	0.4536	0.7465	0.501	3.623
	4 週	140	-0.2335	0 2757	-0.2250	-1.394	0.483

a： 測定値

04 試験総括報告書表 11.4-6 から引用

2.7.6.4.3.2.3 HDSS

(1) 各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計

FAS の各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-10 に示した。

2 週及び 4 週における HDSS が Grade 1 の患者の割合は、20%群で 14.7%（21/143 例）及び 38.2%（55/144 例）、プラセボ群で 4.3%（6/139 例）及び 13.8%（19/138 例）であった。

表 2.7.6.4-10　各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	時点	n	HDSS、n (%)			
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
20%群 (N = 144)	ベースライン	144	-	74 (51.4)	58 (40.3)	12 (8.3)
	2 週	143	21 (14.7)	97 (67.8)	22 (15.4)	3 (2.1)
	4 週	144	55 (38.2)	76 (52.8)	12 (8.3)	1 (0.7)
プラセボ群 (N = 140)	ベースライン	140	-	64 (45.7)	60 (42.9)	16 (11.4)
	2 週	139	6 (4.3)	84 (60.4)	39 (28.1)	10 (7.2)
	4 週	138	19 (13.8)	86 (62.3)	26 (18.8)	7 (5.1)

04 試験総括報告書表 11.4-7 から引用

(2)　各時点における HDSS のレスポンダー

FAS の各時点における 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）の割合の群間比較を表 2.7.6.4-11 に示した。

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 1Grade 以上改善した患者）の割合は、20%群で 42.4%（61/144 例）及び 67.4%（97/144 例）、プラセボ群で 25.7%（36/140 例）及び 42.9%（60/140 例）であった。2 週及び 4 週における割合の群間差（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）%であった。

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 週及び 4 週のいずれにおいてもプラセボ群と比較して 20%群において有意に高く、改善が認められた（2 週：$p = 0.0039$、4 週：$p < 0.001$、Fisher の直接確率法）。

FAS のうちベースラインの HDSS が Grade 3 以上の集団を対象とした際の、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%（15/70 例）及び 32.9%（23/70 例）、プラセボ群で 7.9%（6/76 例）及び 13.2%（10/76 例）であった。2 週及び 4 週における割合の群間差（20%群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は、13.5（-2.8, 29.3）%及び 19.7（3.5, 35.2）%であった。

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、2 週及び 4 週のいずれにおいてもプラセボ群と比較して 20%群において有意に高く、改善が認められた（2 週：$p = 0.0319$、4 週：$p = 0.0055$、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.6.4-11　各時点における 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）の割合の群間比較（FAS）

時点	投与群	n	HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善）			割合の群間差 (20%群 - プラセボ群)			
			n (%)	95%信頼区間		割合、%	95%信頼区間		p 値
				下限値	上限値		下限値	上限値	
2 週	20%群	144	61 (42.4)	34.2	50.9	16.6	4.9	27.9	0.0039
	プラセボ群	140	36 (25.7)	18.7	33.8				
4 週	20%群	144	97 (67.4)	59.1	74.9	24.5	12.8	35.5	< 0.001
	プラセボ群	140	60 (42.9)	34.5	51.5				

Fisher の直接確率法により解析

04 試験総括報告書表 11.4-8 から引用

2.7.6.4.3.2.4 DLQI 評価スコア

(1) 各時点における DLQI 評価スコアの記述統計量

FAS の各時点における DLQI 評価スコアの記述統計量を表 2.7.6.4-12 に示した。

4 週における DLQI 評価スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、20%群で-3.7 ± 3.8、プラセボ群で-2.2 ± 3.4 であった。

表 2.7.6.4-12 4 週における DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量（FAS）

投与群	時点	n	DLQI 評価スコアの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
20%群 (N = 144)	ベースライン [a)]	144	6 1	4.4	5.0	0	23
	4 週	144	-3.7	3.8	-3.0	-18	3
プラセボ群 (N = 140)	ベースライン [a)]	140	6.4	5.1	5.0	0	26
	4 週	138	-2.2	3.4	-2.0	-15	9

a： 測定値

04 試験総括報告書表 11.4-9 から引用

(2) DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアが 4 以上改善した患者）の割合

FAS のうちベースラインの DLQI 評価スコアが 4 以上の集団を対象とした際の、4 週における DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合の群間比較を表 2.7.6.4-13 に示した。

4 週における DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合は、20%群で 57.7%（56/97 例）、プラセボ群で 44.9%（40/89 例）であり、割合の群間差（20%群 - プラセボ群）（95%信頼区間）は、12.8（-1.7, 26.9）%であった。

4 週における DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合は、プラセボ群と比較して 20%群で高かった（p = 0.1060、Fisher の直接確率法）。

表 2.7.6.4-13 4 週における DLQI 評価スコアのレスポンダー（ベースラインから 4 以上改善した患者）の割合の群間比較（FAS）

投与群	n[a)]	DLQI 評価スコアのレスポンダー（ベースラインから 4 以上改善）			割合の群間差 (20%群 - プラセボ群)			
		n (%)	95%信頼区間		割合、%	95%信頼区間		p 値
			下限値	上限値		下限値	上限値	
20%群 (N = 144)	97	56 (57.7)	47.3	67.7	12.8	-1.7	26.9	0.1060
プラセボ群 (N = 140)	89	40 (44.9)	34.4	55.9				

a： ベースラインの DLQI 評価スコアが 4 以上の集団を対象とした

Fisher の直接確率法により解析

04 試験総括報告書表 11.4-10 から引用

2.7.6.4.4 安全性

2.7.6.4.4.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

有害事象発現率を表 2.7.6.4-14 に示した。

(1) 事象別

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（PT）は、20%群で適用部位皮膚炎が 4.2%（6/144 例）、口渇、上咽頭炎が各 3.5%（5/144 例）、適用部位そう痒感が 2.1%（3/144 例）、プラセボ群で尿中ブドウ糖陽性が 2.9%（4/140 例）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［20%群 4.2%（6/144 例）、プラセボ群 0%（0/140 例）］、口渇［20%群 3.5%（5/144 例）、プラセボ群 0.7%（1/140 例）］、上咽頭炎［20%群 3.5%（5/144 例）、プラセボ群 0%（0/140 例）］であった。

発現率 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、20%群で適用部位皮膚炎が 4.2%（6/144 例）、口渇が 3.5%（5/144 例）、適用部位そう痒感が 2.1%（3/144 例）であった。プラセボ群では発現率 2%以上の因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

プラセボ群に対して発現率が 2%以上高かった 20%群の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位皮膚炎［20%群 4.2%（6/144 例）、プラセボ群 0%（0/140 例）］、口渇［20%群 3.5%（5/144 例）、プラセボ群 0.7%（1/140 例）］であった。

(2) 重症度別

重症度別の有害事象発現率は、20%群で軽度が 21.5%（31/144 例）、中等度が 1.4%（2/144 例）、プラセボ群で軽度が 12.1%（17/140 例）、中等度が 1.4%（2/140 例）、高度が 0.7%（1/140 例）であった。20%群で高度の有害事象はみられなかった。

重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、20%群で軽度が 11.8%（17/144 例）、中等度が 0.7%（1/144 例）、プラセボ群で軽度が 7.1%（10/140 例）、中等度、高度が各 0.7%（1/140 例）であった。

中等度の有害事象は、20%群で適用部位そう痒感、上咽頭炎が各 0.7%（1/144 例）、プラセボ群で挫傷、血圧上昇が各 0.7%（1/140 例）であった。20%群の適用部位そう痒感 1 例、プラセボ群の血圧上昇 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

高度の有害事象は、プラセボ群で血圧上昇が 0.7%（1/140 例）であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.6.4-14　有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)
有害事象全体	33 (22 9)	20 (14.3)	18 (12.5)	12 (8.6)
心臓障害	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
頻脈	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
眼障害	1 (0.7)	0	0	0
ドライアイ	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
口角口唇炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
悪心	0	1 (0.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (10.4)	5 (3.6)	14 (9.7)	5 (3.6)
適用部位皮膚炎	6 (4.2)	0	6 (4.2)	0
口渇	5 (3.5)	1 (0.7)	5 (3.5)	1 (0.7)
適用部位そう痒感	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)
適用部位湿疹	2 (1.4)	0	2 (1.4)	0
適用部位紅斑	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
発熱	1 (0.7)	0	0	0
適用部位刺激感	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
適用部位皮膚剥脱	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
適用部位冷感	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.7)	0	0	0
肝障害	1 (0.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (3.5)	1 (0.7)	0	0
上咽頭炎	5 (3.5)	0	0	0
毛包炎	0	1 (0.7)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
創傷	1 (0.7)	0	0	0
挫傷	0	1 (0.7)	0	0
臨床検査	2 (1.4)	7 (5.0)	1 (0.7)	4 (2.9)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.7)	4 (2.9)	1 (0.7)	2 (1.4)
尿潜血陽性	1 (0.7)	0	0	0
血圧上昇	0	2 (1.4)	0	2 (1.4)
血中尿酸増加	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.7)	0	0
背部痛	0	1 (0.7)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.7)	0	0	0
神経系障害	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
頭痛	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (4.9)	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)
皮脂欠乏症	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)
手皮膚炎	2 (1.4)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
接触皮膚炎	0	1 (0.7)	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 12.2-1 から引用

2.7.6.4.4.2 年齢別

年齢別にみた有害事象発現率は、「＜18 歳」の 20%群で 41.2%（7/17 例）、プラセボ群で 0%（0/6 例）、「18 歳～」の 20%群で 20.5%（26/127 例）、プラセボ群で 14.9%（20/134 例）であった。因果関係が否定できない有害事象発現率は、「＜18 歳」の 20%群で 17.6%（3/17 例）、プラセボ群で 0%（0/6 例）、「18 歳～」の 20%群で 11.8%（15/127 例）、プラセボ群で 9.0%（12/134 例）であった。

2.7.6.4.4.3 治験薬投与部位の有害事象

重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.6.4-15 に示した。

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。

主な（発現率 2%以上）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%（6/144 例）、適用部位そう痒感が 2.1%（3/144 例）であり、プラセボ群ではみられなかった。重症度は、20%群における中等度の適用部位そう痒感 0.7%（1/144 例）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。

表 2.7.6.4-15 重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	全体 軽度 中等度 高度	13 (9.0) 12 (8 3) 1 (0.7) 0	5 (3.6) 5 (3.6) 0 0	13 (9.0) 12 (8.3) 1 (0.7) 0	5 (3.6) 5 (3.6) 0 0
一般・全身障害および投与部位の状態 適用部位皮膚炎	全体 軽度	6 (4.2) 6 (4.2)	0 0	6 (4.2) 6 (4.2)	0 0
適用部位そう痒感	全体 軽度 中等度	3 (2.1) 2 (1.4) 1 (0.7)	1 (0.7) 1 (0.7) 0	3 (2.1) 2 (1.4) 1 (0.7)	1 (0.7) 1 (0.7) 0
適用部位湿疹	全体 軽度	2 (1.4) 2 (1.4)	0 0	2 (1.4) 2 (1.4)	0 0
適用部位紅斑	全体 軽度	1 (0.7) 1 (0.7)	0 0	1 (0.7) 1 (0.7)	0 0
適用部位刺激感	全体 軽度	0 0	1 (0.7) 1 (0.7)	0 0	1 (0.7) 1 (0.7)
適用部位皮膚剥脱	全体 軽度	0 0	1 (0.7) 1 (0.7)	0 0	1 (0.7) 1 (0.7)
適用部位冷感	全体 軽度	0 0	1 (0.7) 1 (0.7)	0 0	1 (0.7) 1 (0.7)

表 2.7.6.4-15　重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)	20%群 (N = 144) n (%)	プラセボ群 (N = 140) n (%)
皮膚および皮下組織障害					
皮脂欠乏症	全体	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)
	軽度	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)
皮膚剥脱	全体	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
	軽度	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 12.2-3 から引用

2.7.6.4.4.4　死亡、死亡以外の重篤な有害事象

本治験では、死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.6.4.4.5　その他の重要な有害事象

本治験では、重篤な有害事象として報告されているもの以外のその他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用治療の追加が行われた有害事象）はみられなかった。

2.7.6.4.4.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

本治験では、治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。

2.7.6.4.4.7　臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学的検査の各検査項目において、いずれの投与群でもベースラインから各評価時点（4 週、最終評価時）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おいても、いずれの投与群で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。

2.7.6.4.4.8　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

(1)　バイタルサイン

血圧及び脈拍数において、いずれの投与群でもベースラインから各評価時点（2 週、4 週、最終評価時）までの平均値に大きな変動はみられなかった。

(2)　12 誘導心電図

12 誘導心電図において、いずれの投与群でもベースラインと最終評価時との間で心電図の判定結果が変わる傾向はみられなかった。

2.7.6.4.5 結論

- 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。
- 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。
- 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。
- 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、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）の割合のいずれにおいても、2 週以降でプラセボ群と比較して 20%群で有意な改善が認められた。
- 4 週における DLQI 評価スコアの変化量の平均値は、20%群で-3.7、プラセボ群で-2.2 であり、20%群では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。
- 有害事象の発現率は、20%群で 22.9%、プラセボ群で 14.3%であった。
- プラセボ群に対し 20%群で発現率が 2%以上高かった有害事象は、適用部位皮膚炎、口渇、上咽頭炎であった。
- 有害事象の重症度は、20%群の中等度 2 例（適用部位そう痒感、上咽頭炎）、プラセボ群の中等度 2 例（挫傷、血圧上昇）及び高度 1 例（血圧上昇）を除き軽度であった。
- 死亡例、死亡以外の重篤な有害事象はみられなかった。

以上の結果から、原発性局所多汗症患者（手掌部）を対象に、HP-5070 20%を 1 日 1 回 500μL、4 週間投与（両手掌部）した際の有効性が検証され、安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.4.6 付録

該当資料なし

2.7.6.5 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、資料番号：5.3.5.2-1）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：原発性多汗症患者を対象とした HP-5070 の継続長期投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：計 21 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間：
治験開始日（最初の患者の同意取得日）：2020 年 11 月 10 日
治験終了日［最後の患者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：
2022 年 2 月 4 日</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相
臨床試験の種類：
検証的試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
原発性局所多汗症患者（手掌部）を対象に、HP-5070 20%を 1 日 1 回 500μL、52 週間投与（両手掌部）した際の安全性及び有効性を確認した。安全性は治験中に発現した有害事象の内容及び発現率、有効性は換気カプセル法にて測定する発汗量のレスポンダーの割合により検討した。また、HP-5070 20%を投与した際の血漿中薬物濃度を確認した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
本治験は、HP-5070-JP-04 試験（以下、先行試験）を完了した患者も継続して参加が可能な継続長期投与試験であるため、本治験の患者は、新規患者（本治験から新規に登録される患者）又は継続患者（先行試験を完了し、本治験に継続して参加する患者）のいずれかに該当した。
全ての患者から同意取得後、新規患者では 1 週間の前観察期（無治療期間）を設定した。継続患者及び前観察期を終了した新規患者は 52 週間の治療期へ移行し、HP-5070-20 を 1 回あたり 500μL（5 プッシュ）、1 日 1 回就寝前に手掌部に噴射し、両手掌部全体に塗布した。
観察、検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.5-1（前観察期）及び表 2.7.6.5-2（治療期）に示した。
なお、新規患者は前観察期から、継続患者は治療期の V3 から治験を開始した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">患者数（計画時及び解析時）：
［計画時］
治療期登録例：120 例
［解析時］
治療期登録例：126 例
治験薬投与例：125 例
有効性解析対象集団：FAS：125 例、PPS：119 例
薬物動態解析対象集団：125 例
安全性解析対象集団：125 例
［症例数の設定根拠］
本治験における投与 52 週後の中止率は 15%程度と想定し、52 週時点の評価例数として 100 例確保するための例数として設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">診断及び主要な組入れ基準：
［対象疾患］
原発性局所多汗症</td></tr>
</table>

［選択基準］
＜新規患者＞
新規患者において、以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。
(1) 同意取得時 a)の年齢が 12 歳以上の日本人患者
a : 代諾者（親権者又は後見人である法定代理人）による同意取得がある場合は、その同意取得日
(2) 同意取得時に原発性局所多汗症と診断されている患者
(3) 原発性局所多汗症の罹患部位が手掌部である患者
(4) 治験責任医師又は治験分担医師が手掌部への外用液剤の投与を可能と判断した患者
(5) 本人（患者が未成年の場合は代諾者）が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に関する文書同意が得られた患者
なお、患者が未成年（12 歳以上 20 歳未満）の場合は、本人からも治験への参加について文書による承諾又はアセントを得る。
＜継続患者＞
継続患者において、以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。
(6) 先行試験を完了した日本人の原発性局所多汗症患者
(7) 先行試験から継続して HP-5070 の投与を希望している患者
(8) 本人（同意取得時 a)に患者が未成年の場合は代諾者）が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に関する文書同意が得られた患者
なお、患者が未成年（12 歳以上 20 歳未満）の場合は、本人からも治験への参加について文書による承諾又はアセントを得る。
a : 代諾者（親権者又は後見人である法定代理人）による同意取得がある場合は、その同意取得日
［除外基準］
＜新規患者＞
(1) 前観察期登録時の除外基準（新規患者）
新規患者において、同意取得時又は前観察期登録時に以下のいずれかの条件に該当するものは対象から除外した。
1) 続発性多汗症の患者
2) 更年期障害により多汗の症状が発現している患者
3) 多汗症（部位は問わない）に対し外科手術（交感神経遮断術、神経ブロック、レーザー手術等）を実施したことのある患者
4) 前観察期登録前 1 年以内に手掌多汗症に対しボツリヌス毒素の局注療法を実施した患者
5) 前観察期登録前 8 週以内に精神疾患治療薬を使用した患者
6) 前観察期登録前 4 週以内に塩化アルミニウム外用剤を使用した患者
7) 前観察期登録前 4 週以内に手掌多汗症に対し医療機器（イオントフォレーシス等）による治療を実施した患者

8) 前観察期登録前 4 週以内にクロニジン塩酸塩、コリン作動薬、セロトニン拮抗薬、ドパミン作動薬又は抗てんかん薬を使用した患者
9) 前観察期登録前 4 週以内に抗コリン薬を使用した患者
ただし、手掌多汗症の評価に影響を及ぼさない局所治療目的の抗コリン薬は除く
10) 前観察期に測定した体重（複数測定している場合は最新の体重）が 28.5kg 未満である患者
11) 悪性腫瘍や臨床的に問題となる重篤な合併症（腎障害、肝障害又は心疾患を含む）を有する患者（悪性腫瘍は前観察期登録前 5 年以上再発していないと判断されたものは組入れ可とする。重篤であると判断する場合の目安は「CTCAEv[redacted] 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とする）
12) 前観察期に測定した安静時脈拍数が毎分 45 拍未満又は 90 拍より多い患者
13) 前観察期に測定した 12 誘導心電図検査で QTcF が 450msec 以上の患者
14) 前観察期に測定した 12 誘導心電図検査にて心電図の波形の異常を有する患者
15) 尿閉を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
16) 閉塞隅角緑内障を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
17) 幽門、十二指腸又は腸管が閉塞している患者、麻痺性イレウスのある患者、もしくは既往歴を有する患者
18) 胃アトニー又は腸アトニーを罹患している患者、もしくは既往歴を有する患者
19) 重症筋無力症を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
20) 下部尿路閉塞疾患（前立腺肥大症等）を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
21) 甲状腺機能亢進症を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
22) うっ血性心不全を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
23) 頻脈性の不整脈を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
24) 炎症性大腸炎を罹患している患者、又は既往歴を有する患者
25) パーキンソン症候群、認知症又は認知機能障害等の神経性疾患を罹患している患者、もしくは既往歴を有する患者
26) オキシブチニン塩酸塩に対して過敏症のある患者、又は既往歴を有する患者
27) 外用剤又はエタノールに対し皮膚が過敏性を示すことが明らかな患者
28) 治験薬投与予定部位（手掌部）に皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）、皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）又は入れ墨を有する患者
29) 妊婦、産婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者
30) 治験期間中に適切な避妊を行うこと（コンドーム、ペッサリー、殺精子剤、子宮内避妊器具、経口避妊薬等の使用）に同意しない患者
31) 治験期間中に患者又はそのパートナーの妊娠が判明した場合、実施医療機関へ速やかにその旨を報告すること及び原則出産後 1 ヵ月までの母子に対する追跡調査実施に同意しない患者
32) 前観察期登録前 16 週間以内に他の治験薬が投与された患者
33) 過去に HP-5070 の治験薬が投与された患者
34) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者

(2) 治療期登録時の除外基準（新規患者）

新規患者において、治療期登録時に以下のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。

35) 治療期登録前 1 週間を振り返って評価した HDSS（ベースライン）が Grade 1 の患者

36) 片手掌の発汗量（換気カプセル法にて測定）のベースライン値（V1、V2、V3 時点の平均値 a)）が 0.500mg/cm^2/min 未満の患者

37) 片手掌のベースライン発汗量測定期間の各発汗量（V1、V2、V3 時点の各発汗量）がベースライン値（V1、V2、V3 時点の平均値 a)）の±0.500mg/cm^2/min を超える患者

a：平均値は小数点第四位を四捨五入し算出する。

なお、治療期登録時においては、新規患者に対する「選択基準」及び「前観察期登録時の除外基準」について再確認した。

＜継続患者＞

(1) 前観察期登録時の除外基準（継続患者）

設定しなかった。

(2) 治療期登録時の除外基準（継続患者）

継続患者において、治療期登録時に以下のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。

1) 先行試験の前観察期に測定した安静時脈拍数が毎分 45 拍未満又は 90 拍より多い患者

2) 先行試験の前観察期に測定した 12 誘導心電図検査で QTcF が 450msec 以上の患者

3) 先行試験の前観察期に測定した 12 誘導心電図検査にて心電図の波形の異常を有する患者

4) 妊婦、産婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者

5) 治験期間中に適切な避妊を行うこと（コンドーム、ペッサリー、殺精子剤、子宮内避妊器具、経口避妊薬等の使用）に同意しない患者

6) 治験期間中に患者又はそのパートナーの妊娠が判明した場合、実施医療機関へ速やかにその旨を報告すること及び原則出産後 1 ヵ月までの母子に対する追跡調査実施に同意しない患者

7) 先行試験における有害事象又は併用治療の状況等より、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者

8) 先行試験における治験薬の服薬遵守状況等より、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者

9) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適格と判断した患者

なお、治療期登録時においては、継続患者に対する「選択基準」について確認した。

治験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 治験薬

HP-5070-20：1g 中にオキシブチニン塩酸塩 200mg 含有する外用液剤

(2) 用法・用量及び投与方法

1) 前観察期（新規患者のみ）

無治療期間であるため HP-5070 を投与しなかった。

2) 治療期
HP-5070-20 を 1 回あたり 500μL（5 プッシュ）、1 日 1 回就寝前に手掌部に噴射し、両手掌部全体に塗布した。
(3) 製造番号
[redacted]

投与期間：52 週間（治療期）

評価基準：
［有効性］
(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
(2) 副次評価項目
1) 発汗量の変化率
2) 発汗量の変化量
3) HDSS
4) DLQI 評価スコア
5) 患者の印象
［安全性］
(1) 有害事象（自覚症状・他覚所見、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図）
自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判定した。
【重症度の分類及び判定基準】
- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動のグレードについては、CTCAE v[redacted] 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象と治験薬との因果関係については、下記の判定基準に従って判定した。有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。
【治験薬との因果関係の分類及び判定基準】
- 明らかに関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合

- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が推定される場合
- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は原疾患、合併症、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 臨床検査値
(3) バイタルサイン（血圧、脈拍数）
(4) 12 誘導心電図

［薬物動態］
(1) 血漿中オキシブチニン濃度
(2) 血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度
(3) 薬物動態及び有効性の関係

統計手法：

［有効性］

有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。FAS について、全体及びコホート（新規患者、先行試験の 20%群からの継続患者、先行試験のプラセボ群からの継続患者）ごとに以下の解析を行った。必要に応じて、PPS を対象とした解析も実施した。

有効性のベースラインについて、新規患者は本治験の V3 のデータ（発汗量については本治験のベースライン発汗量測定期間）、継続患者は先行試験の V3 のデータ（発汗量については先行試験のベースライン発汗量測定期間）をベースラインとして用いた。

(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

1) 主解析

- 各時点における発汗量のレスポンダーの割合
  各時点における発汗量のレスポンダーの例数及び割合を算出した。

2) 副次解析

- PPS の解析
  PPS について「1) 主解析」と同様の解析を行った。
- 年齢別の解析
  FAS について年齢別（同意取得時年齢 18 歳未満、18 歳以上）に同様の解析を行った。

(2) 副次評価項目

FAS について、以下の解析を行った。また、年齢別（同意取得時年齢 18 歳未満、18 歳以上）に同様の解析を行った。

1) 発汗量の変化率

- 各時点における発汗量の変化率の記述統計量
  各時点における発汗量のベースラインからの変化率の記述統計量を算出した。
- 各時点における発汗量の変化率と両手掌部面積の散布図

縦軸を各時点における発汗量の変化率、横軸を両手掌部面積とした散布図を作成した。なお、集団は全体のみとした。

2) 発汗量の変化量

- 各時点における発汗量の変化量の記述統計量

各時点における発汗量及び発汗量のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

- 各時点における発汗量の変化量と両手掌部面積の散布図

縦軸を各時点における発汗量の変化量、横軸を両手掌部面積とした散布図を作成した。なお、集団は全体のみとした。

3) HDSS

- 各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計

各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計を行った。

- 各時点における HDSS のシフトテーブル

ベースラインと各時点のシフトテーブルを作成した。

- 各時点における HDSS のレスポンダー（HDSS が 1Grade 又は 2Grade 以上改善した患者）の割合

各時点における HDSS が 1Grade 以上改善したレスポンダーについて、例数及び割合を算出した。HDSS が 2Grade 以上改善したレスポンダーについても同様の解析を行った。なお、2Grade 以上改善の解析はベースラインの HDSS が Grade 3 以上の集団を対象とした。

4) DLQI 評価スコア

- 各時点における DLQI 評価スコアの記述統計量

各時点における DLQI 評価スコア及び DLQI 評価スコアのベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

- 各時点における DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアが 4 以上改善した患者）の割合

各時点における DLQI 評価スコアが 4 以上改善したレスポンダーの例数及び割合を算出した。なお、ベースラインの DLQI 評価スコアが 4 以上の集団を対象とした。

5) 患者の印象

- 患者の印象のカテゴリ別頻度集計

患者の印象のカテゴリ別頻度集計を行った。

［薬物動態］

薬物動態解析対象集団について、以下の解析を行った。また、必要に応じて年齢別（同意取得時年齢 18 歳未満、18 歳以上）に同様の解析を行った。解析対象範囲は統計解析計画書に定めた。なお、必要に応じて各時点の体重の測定データ及び両手掌部面積を用いた補正を行った。

(1) 血漿中オキシブチニン濃度

オキシブチニンの血漿中濃度について、時点別に記述統計量を算出した。また、各時点のオキシブチニンの血漿中濃度の平均値 ± 標準偏差の散布図を作成した。

採血前直近の投与時間から採血時までの時間に対するオキシブチニンの血漿中濃度の散布図を作成した。

(2) 血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度

N-デスエチルオキシブチニンの血漿中濃度について、時点別に記述統計量を算出した。また、各時点の *N*-デスエチルオキシブチニンの血漿中濃度の平均値 ± 標準偏差の散布図を作成した。

採血前直近の投与時間から採血時までの時間に対する *N*-デスエチルオキシブチニンの血漿中濃度の散布図を作成した。

(3) 薬物動態及び有効性の関係

1) 血漿中薬物濃度と発汗量の変化率の関係

各時点の血漿中オキシブチニン及び *N*-デスエチルオキシブチニン濃度を横軸、発汗量の変化率を縦軸にした散布図を作成した。

2) 血漿中薬物濃度と発汗量の変化量の関係

各時点の血漿中オキシブチニン及び *N*-デスエチルオキシブチニン濃度を横軸、発汗量の変化量を縦軸にした散布図を作成した。

［安全性］

安全性解析対象集団について、全体及びコホート（新規患者、先行試験の 20%群からの継続患者、先行試験のプラセボ群からの継続患者）ごとに以下の解析を行った。また、必要に応じて年齢別（同意取得時年齢 18 歳未満、18 歳以上）に同様の解析を行った。解析対象範囲は統計解析計画書に定めた。

安全性のベースラインについて、新規患者は治療期登録直前のデータ、継続患者は先行試験の本登録直前のデータを用いた。

(1) 有害事象（因果関係を問わない）

有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 有害事象（因果関係が否定できない）

(1)と同様の解析を行った。

(3) 臨床検査値

各時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン

各時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

(5) 12 誘導心電図

各時点の判定結果（「正常」、「異常」）を集計した。また、各時点の 12 誘導心電図の QT、PR、QRS、RR 間隔及び QTcF の記述統計量並びに各時点の QTcF のベースラインからの変化量（ΔQTcF）の記述統計量及び片側 95%信頼区間を算出した。

［部分集団の検討］

必要に応じて、有効性の評価、薬物動態の評価及び安全性の評価について、患者背景因子で構成する部分集団での検討を行った。部分集団の検討対象とする患者背景因子は、統計解析計画書に定めた。

［有意水準及び信頼係数］

信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.5-1　観察、検査及び評価スケジュール（前観察期）

	同意取得	前観察期			治療期
		ベースライン 発汗量測定期間			―
		3Visit／8 日間			―
		ベースライン （下記期間内に 3 回来院）			
日程		-7 日	～	0 日（起点）	
許容範囲（日）		-3	～	―	
Visit		V1	V2	V3[f]	
対象となる患者	全体	新規患者のみ			全体
同意取得[a]	○				
患者背景（身長・体重含む）		○[c]	○[c]	○[c]	
適格性確認	○	○	○	○	
症例登録					○[f]
治験薬投与					○[f]
有害事象					○[f]
バイタルサイン（血圧・脈拍数）[b]				○	
臨床検査（血液・尿）				○	
12 誘導心電図検査		○[d]			
妊娠検査（尿）		○[d],[e]			○[e],[g]
発汗量測定		○	○	○	
HDSS				○	
DLQI				○	
治験のきろく					交付

a：　同意取得と前観察期登録日（V1）は同日とすることも可とした。

b：　座位血圧、脈拍数の測定は 5 分間の安静後に測定した。

c：　身長及び体重については、V1～V3 のうち、少なくとも 1 回は測定した。測定値が複数ある場合は、V3 までの最新の測定値を用いた。

d：　V1～V3 間に検査を 1 回実施した。

e：　男性患者は実施不要とした。女性患者のうち初潮前、閉経（12 ヵ月以上の無月経）又は人工閉経（子宮、両側卵巣摘出等）が明らかで妊娠の可能性が否定できる場合は実施不要とした。

f：　継続患者は「先行試験の V7」と「本治験の V3」が原則同日になるようにした。その際、V3 の治療期の実施項目も実施した。

g：　継続患者のみ実施した。

05 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

表 2.7.6.5-2　観察、検査及び評価スケジュール（治療期）

	同意取得	治療期																						e) 中止来院日
					12 週 発汗量測定期間 3Visit／8 日間 下記期間に 3 回来院					24 週 発汗量測定期間 3Visit／8 日間 下記期間に 3 回来院					36 週 発汗量測定期間 3Visit／8 日間 下記期間に 3 回来院						52 週 発汗量測定期間 3Visit／8 日間 下記期間に 3 回来院			
週		0	4	8	11	～	12	16	20	23	～	24	28	32	35	～	36	40	44	48	51	～	52	
日		0	28	56	77	～	84	112	140	161	～	168	196	224	245	～	252	280	308	336	357	～	364	
許容範囲		起点	±7	±7	-7	～	+7	±7	±7	-7	～	+7	±7	±7	-7	～	+7	±7	±7	±7	-7	～	+7	
Visit		V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19	V20	V21	V22	V23	V24	
同意取得	○[a)]																							
適格性確認	○																							
症例登録		○																						
有害事象		○																						○
治験薬投与		○																						
自覚症状、他覚所見			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
バイタルサイン（血圧・脈拍数）[b)]			○	○			○	○	○			○	○	○			○	○	○	○			○	○[f)]
臨床検査							○					○					○						○	○[f)]
12 誘導心電図検査			○									○											○	○[f)]
血漿中薬物濃度採血			○	○			○					○					○						○	
身長・体重[c)]			○	○			○					○					○						○	
妊娠検査（尿）		○[d)]																						
発汗量測定					○	○	○			○	○	○			○	○	○				○	○	○	○[f),g)]
HDSS			○	○			○	○	○			○	○	○			○	○	○	○			○	○[f),g)]
DLQI			○	○			○	○	○			○	○	○			○	○	○	○			○	○[f),g)]
患者の印象			○																					
治験のきろく		交付	回収 交付	回収 交付	確認	確認	回収 交付	回収 交付	回収 交付	確認	確認	回収 交付	回収 交付	回収 交付	確認	確認	回収 交付	回収 交付	回収 交付	回収 交付	確認	確認	回収	回収

a：　継続患者のみ実施。同意取得と治療期登録日（V3）は同日とすることも可とした。

b：　座位血圧、脈拍数の測定は 5 分間の安静後に測定した。

c：　患者の同意取得時の年齢が 18 歳未満の場合のみ測定した。

d：　継続患者のみ実施した。男性患者は実施不要とした。女性患者のうち閉経（12 ヵ月以上の無月経）又は人工閉経（子宮、両側卵巣摘出等）が明らかで妊娠の可能性が否定できる場合は実施不要とした。

e：　患者の協力が得られない場合を除いて実施した。

f：　中止来院日が他の規定来院日と同日の場合には実施不要とした。

g：　中止と判断した日と中止時検査日が異なる場合は実施不要とした。

05 試験総括報告書表 9.5-2 から引用

2.7.6.5.1 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示した。また、解析対象集団の構成を表 2.7.6.5-4 に示した。

文書による同意取得例 130 例のうち、126 例が治療期に登録された。治療期に登録された患者のうち、治験薬未投与例 1 例を除く 125 例に治験薬が投与された。治験薬が投与された患者 125 例のうち、中止例 8 例を除く 117 例が 52 週を完了した。

年齢別にみた患者の内訳では、文書による同意取得例「< 18 歳」17 例、「18 歳～」113 例のうち、「< 18 歳」17 例、「18 歳～」109 例が治療期に登録された。

治療期に登録された「< 18 歳」17 例のうち、治験薬未投与例はみられず、17 例全例に治験薬が投与された。2 例が治験を中止し、15 例が 52 週を完了した。

治療期に登録された「18 歳～」109 例のうち、治験薬未投与例 1 例を除く 108 例に治験薬が投与された。6 例が治験を中止し、102 例が 52 週を完了した。

FAS は、治療期登録例から FAS 不採用 1 例を除いた 125 例であった。

PPS は、FAS から PPS 不採用 6 例を除いた 119 例であった。

薬物動態解析対象集団は、治療期登録例から薬物動態解析対象集団不採用 1 例を除いた 125 例であった。

安全性解析対象集団は、治療期登録例から安全性解析対象集団不採用 1 例を除いた 125 例であった。

表 2.7.6.5-3 患者の内訳（同意取得例）

	記述統計量	全体	新規患者	継続患者（20% / 20%）	継続患者（プラセボ / 20%）
同意取得例	N	130	15	54	61
前観察期登録前脱落例	n	1	1	-	-
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n	0	0	-	-
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	n	1	1	-	-
新規患者　除外基準 (34)	n	1	1	-	-
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n	0	0	-	-
前観察期登録例	n	129	14	-	-
治療期登録前脱落例	n	3	2	1	0
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n	0	0	0	0
選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明した	n	2	2	0	0
新規患者　除外基準 (34)	n	1	1	-	-
新規患者　除外基準 (36)	n	1	1	-	-
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n	1	0	1	0

表 2.7.6.5-3　患者の内訳（同意取得例）（続き）

	記述統計量	全体	新規患者	継続患者（20% / 20%）	継続患者（プラセボ / 20%）
治療期登録例	n	126	12	53	61
治験薬未投与例（中止例）	n	1	0	1	0
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n	0	0	0	0
治験薬の有効性が不十分	n	-	-	-	-
その他	n	0	0	0	0
対象外疾患であることが判明した	n	0	0	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続を不適当と判断した	n	0	0	0	0
有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n	-	-	-	-
患者の状態（原疾患の経過等）から、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n	0	0	0	0
患者の妊娠が判明した	n	0	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n	1	0	1	0
治験薬投与例	n	125	12	52	61
中止例	n	8	2	4	2
患者又は代諾者より治験中止の申し出があった	n	4	0	3	1
治験薬の有効性が不十分	n	0	0	0	0
その他	n	4	0	3	1
対象外疾患であることが判明した	n	0	0	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続を不適当と判断した	n	0	0	0	0
有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n	2	1	0	1
患者の状態（原疾患の経過等）から、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n	0	0	0	0
患者の妊娠が判明した	n	0	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	n	2	1	1	0
完了例	n	117	10	48	59

05 試験総括報告書表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.5-4　解析対象集団の構成（治療期登録例）

	記述統計量	全体	新規患者	継続患者（20% / 20%）	継続患者（プラセボ / 20%）
治療期登録例	N	126	12	53	61
FAS					
採用	n	125	12	52	61
不採用	n	1	0	1	0
重大な GCP 不遵守	n	0	0	0	0
治験薬未投与	n	1[a)]	0	1[a)]	0
対象外疾患	n	0	0	0	0
有効性評価データなし	n	1[a)]	0	1[a)]	0
PPS					
採用	n	119	10	50	59
不採用	n	6	2	2	2
不適格	n	0	0	0	0
用法・用量違反	n	2	1	1	0
併用薬剤・併用療法違反	n	0	0	0	0
観察・検査・評価方法、時期違反	n	4	1	1	2
その他	n	0	0	0	0

表 2.7.6.5-4　解析対象集団の構成（治療期登録例）（続き）

	記述統計量	全体	新規患者	継続患者（20% / 20%）	継続患者（プラセボ / 20%）
薬物動態解析対象集団					
採用	n	125	12	52	61
不採用	n	1	0	1	0
重大な GCP 不遵守	n	0	0	0	0
治験薬未投与	n	1[a)]	0	1[a)]	0
血漿中薬物濃度未測定	n	1[a)]	0	1[a)]	0
不適格	n	0	0	0	0
用法・用量違反	n	0	0	0	0
併用薬剤・併用療法使用	n	0	0	0	0
観察・検査・評価方法、時期違反	n	0	0	0	0
安全性解析対象集団					
採用	n	125	12	52	61
不採用	n	1	0	1	0
重大な GCP 不遵守	n	0	0	0	0
治験薬未投与	n	1	0	1	0

a：　重複あり

05 試験総括報告書表 11.1-1 から引用

2.7.6.5.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-5 に示した。

表 2.7.6.5-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目 カテゴリ	記述統計量	全体 (N = 125)	新規患者 (N = 12)	継続患者（20% / 20%） (N = 52)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61)
性別					
男性	n (%)	67 (53.6)	4 (33.3)	22 (42.3)	41 (67.2)
女性	n (%)	58 (46.4)	8 (66.7)	30 (57.7)	20 (32.8)
年齢 (歳)	n	125	12	52	61
	平均値	34.2	29.3	33.8	35.4
	標準偏差	14.7	12.8	15.2	14.6
	中央値	31.0	24.5	34.5	32.0
	最小値	12	12	12	12
	最大値	69	53	56	69
< 18	n (%)	17 (13.6)	2 (16.7)	10 (19.2)	5 (8.2)
18～< 30	n (%)	43 (34.4)	6 (50.0)	14 (26.9)	23 (37.7)
30～< 40	n (%)	15 (12.0)	0	7 (13.5)	8 (13.1)
40～	n (%)	50 (40.0)	4 (33.3)	21 (40.4)	25 (41.0)
体重 (kg)	n	125	12	52	61
	平均値	61.85	57.43	60.40	63.97
	標準偏差	13.24	16.16	13.00	12.67
	中央値	60.40	53.25	57.45	65.40
	最小値	29.7	29.7	39.2	41.4
	最大値	101.8	95.3	101.8	92.8
< 50	n (%)	20 (16.0)	2 (16.7)	7 (13.5)	11 (18.0)
50～< 70	n (%)	75 (60.0)	8 (66.7)	35 (67.3)	32 (52.5)
70～	n (%)	30 (24.0)	2 (16.7)	10 (19.2)	18 (29.5)

表 2.7.6.5-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

項目 カテゴリ	記述統計量	全体 (N = 125)	新規患者 (N = 12)	継続患者（20% / 20%） (N = 52)	継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61)
平均睡眠時間 (h)	n	125	12	52	61
	平均値	6.76	7.18	6.67	6.75
	標準偏差	0.93	1.08	0.77	1.01
	中央値	6.83	6.92	6.67	7.00
	最小値	4.7	6.0	4.8	4.7
	最大値	10.0	10.0	9.7	9.7
< 4	n (%)	0	0	0	0
4～< 6	n (%)	16 (12.8)	0	6 (11.5)	10 (16.4)
6～< 8	n (%)	99 (79.2)	10 (83.3)	44 (84.6)	45 (73.8)
8～	n (%)	10 (8.0)	2 (16.7)	2 (3.8)	6 (9.8)
発症時年齢 (歳)	n	125	12	52	61
	平均値	13.0	9.5	14.0	12.8
	標準偏差	8.4	4.3	10.3	7.0
	中央値	12.0	8.5	12.0	12.0
	最小値	0	5	0	3
	最大値	50	19	50	50
< 10	n (%)	45 (36.0)	6 (50.0)	20 (38.5)	19 (31.1)
10～< 20	n (%)	67 (53.6)	6 (50.0)	24 (46.2)	37 (60.7)
20～	n (%)	13 (10.4)	0	8 (15.4)	5 (8.2)
罹病期間 (年)	n	125	12	52	61
	平均値	20.82	19.50	19.49	22.21
	標準偏差	12.86	11.00	13.22	12.94
	中央値	18.00	15.50	16.00	20.00
	最小値	0.3	5.0	0.3	4.0
	最大値	50.0	43.0	46.0	50.0
< 10	n (%)	24 (19.2)	2 (16.7)	14 (26.9)	8 (13.1)
10～< 20	n (%)	40 (32.0)	5 (41.7)	13 (25.0)	22 (36.1)
20～	n (%)	61 (48.8)	5 (41.7)	25 (48.1)	31 (50.8)
発汗量 ($mg/cm^2/min$)[a)]	n	125	12	52	61
	平均値	0.9175	1.0130	0.8854	0.9261
	標準偏差	0.4003	0.4452	0.3597	0.4266
	中央値	0.8157	0.9597	0.8115	0.8133
	最小値	0.503	0.503	0.503	0.513
	最大値	2.744	1.793	2.036	2.744
0.500～< 1.000	n (%)	86 (68.8)	6 (50.0)	37 (71.2)	43 (70.5)
1.000～	n (%)	39 (31.2)	6 (50.0)	15 (28.8)	18 (29.5)
HDSS					
Grade 1	n (%)	-	-	-	-
Grade 2	n (%)	58 (46.4)	5 (41.7)	25 (48.1)	28 (45.9)
Grade 3	n (%)	55 (44.0)	6 (50.0)	21 (40.4)	28 (45.9)
Grade 4	n (%)	12 (9.6)	1 (8.3)	6 (11.5)	5 (8.2)
DLQI 評価スコア	n	125	12	52	61
	平均値	6.6	6.0	6.6	6.7
	標準偏差	4.8	5.6	4.5	4.9
	中央値	6.0	5.5	6.0	5.0
	最小値	0	0	1	0
	最大値	26	22	23	26
0～1	n (%)	9 (7.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	6 (9.8)
2～5	n (%)	52 (41.6)	5 (41.7)	22 (42.3)	25 (41.0)
6～10	n (%)	44 (35.2)	5 (41.7)	20 (38.5)	19 (31.1)
11～20	n (%)	17 (13.6)	0	7 (13.5)	10 (16.4)
21～30	n (%)	3 (2.4)	1 (8.3)	1 (1.9)	1 (1.6)

a：　ベースライン（V1、V2 及び V3 の平均値）

05 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

2.7.6.5.3 有効性

2.7.6.5.3.1 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

(1) 主解析［各時点における発汗量のレスポンダーの割合（FAS）］

FAS の各時点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）の割合を表 2.7.6.5-6 に示した。

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）であった。

表 2.7.6.5-6 各時点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（FAS）

コホート	時点	n	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）
			n (%)
全体 (N = 125)	12 週	122	74 (60.7)
	24 週	118	85 (72.0)
	36 週	117	78 (66.7)
	52 週	117	85 (72.6)
	最終評価時	122	87 (71.3)
新規患者 (N = 12)	12 週	11	6 (54.5)
	24 週	11	6 (54.5)
	36 週	10	5 (50.0)
	52 週	10	5 (50.0)
	最終評価時	11	5 (45.5)
継続患者 (20% / 20%) (N = 52)	12 週	50	31 (62.0)
	24 週	48	31 (64.6)
	36 週	48	33 (68.8)
	52 週	48	33 (68.8)
	最終評価時	50	34 (68.0)
継続患者 (プラセボ / 20%) (N = 61)	12 週	61	37 (60.7)
	24 週	59	48 (81.4)
	36 週	59	40 (67.8)
	52 週	59	47 (79.7)
	最終評価時	61	48 (78.7)

05 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

(2) 副次解析

1) 各時点における発汗量のレスポンダーの割合（PPS）

PPS 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 60.9%（70/115 例）、24 週で 72.5%（79/109 例）、36 週で 67.0%（73/109 例）、52 週で 73.4%（80/109 例）、最終評価時で 72.0%（85/118 例）であった。

2) 年齢別にみた発汗量のレスポンダーの割合（FAS）

FAS において、「<18 歳」の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 68.8%（11/16 例）、24 週で 66.7%（10/15 例）、36 週で 60.0%（9/15 例）、

52 週で 80.0%（12/15 例）、最終評価時で 81.3%（13/16 例）であった。また、「18 歳～」の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 59.4%（63/106 例）、24 週で 72.8%（75/103 例）、36 週で 67.6%（69/102 例）、52 週で 71.6%（73/102 例）、最終評価時で 69.8%（74/106 例）であった。

2.7.6.5.3.2 副次評価項目

2.7.6.5.3.2.1 発汗量の変化率

FAS の各時点における発汗量の変化率の記述統計量を表 2.7.6.5-7 に示した。

各時点における発汗量の変化率（平均値 ± 標準偏差）は、12 週で-54.05 ± 30.29%、24 週で-60.47 ± 23.65%、36 週で-57.84 ± 24.91%、52 週で-58.22 ± 33.45%、最終評価時で-56.83 ± 34.38%であった。

表 2.7.6.5-7 各時点における発汗量の変化率の記述統計量（FAS）

コホート	時点	n	発汗量の変化率、%				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全体 (N = 125)	12 週	122	-54.05	30.29	-59.42	-95.2	69.2
	24 週	118	-60.47	23.65	-66.19	-93.6	18.3
	36 週	117	-57.84	24.91	-63.20	-95.4	12.9
	52 週	117	-58.22	33.45	-67.15	-96.3	97.8
	最終評価時	122	-56.83	34.38	-66.58	-96.3	97.8
新規患者 (N = 12)	12 週	11	-52.63	32.29	-51.25	-92.2	-9.7
	24 週	11	-49.54	33.59	-58.63	-93.5	-8.3
	36 週	10	-41.54	35.16	-44.49	-90.9	12.9
	52 週	10	-48.58	35.84	-44.25	-93.1	-4.7
	最終評価時	11	-46.01	35.05	-30.48	-93.1	-4.7
継続患者 (20% / 20%) (N = 52)	12 週	50	-56.76	27.57	-62.49	-91.3	11.5
	24 週	48	-57.78	24.26	-58.06	-91.7	18.3
	36 週	48	-56.98	24.42	-62.97	-90.3	2.4
	52 週	48	-54.62	41.20	-69.29	-96.3	97.8
	最終評価時	50	-54.06	41.32	-69.29	-96.3	97.8
継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61)	12 週	61	-52.09	32.34	-57.97	-95.2	69.2
	24 週	59	-64.70	20.24	-67.66	-93.6	0.4
	36 週	59	-61.31	22.52	-64.99	-95.4	-0.1
	52 週	59	-62.78	24.80	-66.32	-94.5	54.5
	最終評価時	61	-61.06	27.18	-64.04	-94.5	54.5

05 試験総括報告書表 11.4-2 から引用

2.7.6.5.3.2.2 発汗量の変化量

FAS の各時点における発汗量の変化量の記述統計量を表 2.7.6.5-8 に示した。

各時点における発汗量の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、12 週で-0.5183 ± 0.4070mg/cm^2/min、24 週で-0.5715 ± 0.3926mg/cm^2/min、36 週で-0.5378 ± 0.3584mg/cm^2/min、52 週で-0.5474 ± 0.3964mg/cm^2/min、最終評価時で-0.5404 ± 0.4006mg/cm^2/min であった。

表 2.7.6.5-8　各時点における発汗量の変化量の記述統計量（FAS）

コホート	時点	n	発汗量の変化量、mg/cm^2/min				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全体 (N = 125)	ベースライン a)	125	0.9175	0.4003	0.8157	0.503	2.744
	12 週	122	-0.5183	0.4070	-0.4555	-2.611	0.364
	24 週	118	-0.5715	0.3926	-0.5095	-2.476	0.150
	36 週	117	-0.5378	0.3584	-0.4533	-1.823	0.066
	52 週	117	-0.5474	0.3964	-0.5163	-1.960	0.662
	最終評価時	122	-0.5404	0.4006	-0.5147	-1.960	0.662
新規患者 (N = 12)	ベースライン a)	12	1.0130	0.4452	0.9597	0.503	1.793
	12 週	11	-0.6066	0.5659	-0.3360	-1.654	-0.105
	24 週	11	-0.5748	0.5623	-0.3193	-1.677	-0.042
	36 週	10	-0.4722	0.4636	-0.4312	-1.457	0.066
	52 週	10	-0.5167	0.4871	-0.4113	-1.492	-0.024
	最終評価時	11	-0.4968	0.4668	-0.3160	-1.492	-0.024
継続患者 （20% / 20%） (N = 52)	ベースライン a)	52	0.8854	0.3597	0.8115	0.503	2.036
	12 週	50	-0.5218	0.3546	-0.4708	-1.859	0.097
	24 週	48	-0.5180	0.3344	-0.4445	-1.504	0.150
	36 週	48	-0.5148	0.3098	-0.4732	-1.472	0.019
	52 週	48	-0.5069	0.4341	-0.5035	-1.960	0.662
	最終評価時	50	-0.5085	0.4397	-0.5035	-1.960	0.662
継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61)	ベースライン a)	61	0.9261	0.4266	0.8133	0.513	2.744
	12 週	61	-0.4995	0.4199	-0.4293	-2.611	0.364
	24 週	59	-0.6145	0.4019	-0.5417	-2.476	0.003
	36 週	59	-0.5676	0.3790	-0.4533	-1.823	-0.002
	52 週	59	-0.5855	0.3489	-0.5237	-1.737	0.294
	最終評価時	61	-0.5745	0.3565	-0.5237	-1.737	0.294

a：　測定値

05 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

2.7.6.5.3.2.3 HDSS

(1)　各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計

FAS の各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.5-9 に示した。

各時点における HDSS が Grade 1 の患者の割合は、4 週で 37.4%（46/123 例）、8 週で 44.8%（56/125 例）、12 週で 47.2%（58/123 例）、16 週で 41.2%（49/119 例）、20 週で 41.0%（48/117 例）、24 週で 43.2%（51/118 例）、28 週で 42.2%（49/116 例）、32 週で 38.5%（45/117 例）、36 週で 44.0%（51/116 例）、40 週で 48.3%（56/116 例）、44 週で 57.3%（67/117 例）、48 週で 63.8%（74/116 例）、52 週で 65.0%（76/117 例）、最終評価時で 61.6%（77/125 例）であった。

表 2.7.6.5-9　各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計（FAS）

コホート	時点	n	HDSS、n (%)			
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全体	ベースライン	125	-	58 (46.4)	55 (44.0)	12 (9.6)
(N = 125)	4 週	123	46 (37.4)	70 (56.9)	7 (5.7)	0
	8 週	125	56 (44.8)	64 (51.2)	5 (4.0)	0
	12 週	123	58 (47.2)	62 (50.4)	2 (1.6)	1 (0.8)
	16 週	119	49 (41.2)	66 (55.5)	4 (3.4)	0
	20 週	117	48 (41.0)	64 (54.7)	5 (4.3)	0
	24 週	118	51 (43.2)	62 (52.5)	4 (3.4)	1 (0.8)
	28 週	116	49 (42.2)	64 (55.2)	2 (1.7)	1 (0.9)
	32 週	117	45 (38.5)	66 (56.4)	5 (4.3)	1 (0.9)
	36 週	116	51 (44.0)	63 (54.3)	1 (0.9)	1 (0.9)
	40 週	116	56 (48.3)	58 (50.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
	44 週	117	67 (57.3)	48 (41.0)	1 (0.9)	1 (0.9)
	48 週	116	74 (63.8)	40 (34.5)	1 (0.9)	1 (0.9)
	52 週	117	76 (65.0)	39 (33.3)	1 (0.9)	1 (0.9)
	最終評価時	125	77 (61.6)	44 (35.2)	2 (1.6)	2 (1.6)
新規患者	ベースライン	12	-	5 (41.7)	6 (50.0)	1 (8.3)
(N = 12)	4 週	12	1 (8.3)	10 (83.3)	1 (8.3)	0
	8 週	12	3 (25.0)	8 (66.7)	1 (8.3)	0
	12 週	12	2 (16.7)	9 (75.0)	0	1 (8.3)
	16 週	11	3 (27.3)	8 (72.7)	0	0
	20 週	10	2 (20.0)	8 (80.0)	0	0
	24 週	11	3 (27.3)	7 (63.6)	1 (9.1)	0
	28 週	11	3 (27.3)	7 (63.6)	1 (9.1)	0
	32 週	10	2 (20.0)	8 (80.0)	0	0
	36 週	10	2 (20.0)	8 (80.0)	0	0
	40 週	9	3 (33.3)	6 (66.7)	0	0
	44 週	10	5 (50.0)	5 (50.0)	0	0
	48 週	10	7 (70.0)	3 (30.0)	0	0
	52 週	10	5 (50.0)	5 (50.0)	0	0
	最終評価時	12	5 (41.7)	5 (41.7)	1 (8.3)	1 (8.3)
継続患者	ベースライン	52	-	25 (48.1)	21 (40.4)	6 (11.5)
（20% / 20%）	4 週	52	21 (40.4)	28 (53.8)	3 (5.8)	0
(N = 52)	8 週	52	24 (46.2)	26 (50.0)	2 (3.8)	0
	12 週	50	24 (48.0)	25 (50.0)	1 (2.0)	0
	16 週	49	22 (44.9)	26 (53.1)	1 (2.0)	0
	20 週	47	23 (48.9)	19 (40.4)	5 (10.6)	0
	24 週	48	22 (45.8)	23 (47.9)	2 (4.2)	1 (2.1)
	28 週	47	23 (48.9)	23 (48.9)	0	1 (2.1)
	32 週	48	21 (43.8)	23 (47.9)	3 (6.3)	1 (2.1)
	36 週	47	23 (48.9)	23 (48.9)	0	1 (2.1)
	40 週	48	22 (45.8)	25 (52.1)	0	1 (2.1)
	44 週	48	27 (56.3)	20 (41.7)	0	1 (2.1)
	48 週	48	32 (66.7)	15 (31.3)	0	1 (2.1)
	52 週	48	33 (68.8)	14 (29.2)	0	1 (2.1)
	最終評価時	52	33 (63.5)	18 (34.6)	0	1 (1.9)

表 2.7.6.5-9　各時点における HDSS のカテゴリ別頻度集計（FAS）（続き）

コホート	時点	n	HDSS、n (%)			
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61)	ベースライン	61	-	28 (45.9)	28 (45.9)	5 (8.2)
	4 週	59	24 (40.7)	32 (54.2)	3 (5.1)	0
	8 週	61	29 (47.5)	30 (49.2)	2 (3.3)	0
	12 週	61	32 (52.5)	28 (45.9)	1 (1.6)	0
	16 週	59	24 (40.7)	32 (54.2)	3 (5.1)	0
	20 週	60	23 (38.3)	37 (61.7)	0	0
	24 週	59	26 (44.1)	32 (54.2)	1 (1.7)	0
	28 週	58	23 (39.7)	34 (58.6)	1 (1.7)	0
	32 週	59	22 (37.3)	35 (59.3)	2 (3.4)	0
	36 週	59	26 (44.1)	32 (54.2)	1 (1.7)	0
	40 週	59	31 (52.5)	27 (45.8)	1 (1.7)	0
	44 週	59	35 (59.3)	23 (39.0)	1 (1.7)	0
	48 週	58	35 (60.3)	22 (37.9)	1 (1.7)	0
	52 週	59	38 (64.4)	20 (33.9)	1 (1.7)	0
	最終評価時	61	39 (63.9)	21 (34.4)	1 (1.6)	0

05 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

(2)　HDSS のレスポンダー

FAS の各時点における 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）の割合を表 2.7.6.5-10 に示した。

各時点における 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、4 週で 70.7%（87/123 例）、8 週で 76.8%（96/125 例）、12 週で 79.7%（98/123 例）、16 週で 74.8%（89/119 例）、20 週で 78.6%（92/117 例）、24 週で 76.3%（90/118 例）、28 週で 80.2%（93/116 例）、32 週で 75.2%（88/117 例）、36 週で 78.4%（91/116 例）、40 週で 80.2%（93/116 例）、44 週で 84.6%（99/117 例）、48 週で 87.1%（101/116 例）、52 週で 86.3%（101/117 例）、最終評価時で 83.2%（104/125 例）であった。

また、各時点における 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、4 週で 38.5%（25/65 例）、8 週で 44.8%（30/67 例）、12 週で 51.5%（34/66 例）、16 週で 45.3%（29/64 例）、20 週で 38.1%（24/63 例）、24 週で 42.2%（27/64 例）、28 週で 41.3%（26/63 例）、32 週で 36.5%（23/63 例）、36 週で 43.5%（27/62 例）、40 週で 50.8%（32/63 例）、44 週で 58.7%（37/63 例）、48 週で 61.9%（39/63 例）、52 週で 63.5%（40/63 例）、最終評価時で 59.7%（40/67 例）であった。

表 2.7.6.5-10　各時点における 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（FAS）

コホート	時点	n	HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善）
			n (%)
全体 (N = 125)	4 週	123	87 (70.7)
	8 週	125	96 (76.8)
	12 週	123	98 (79.7)
	16 週	119	89 (74.8)
	20 週	117	92 (78.6)
	24 週	118	90 (76.3)
	28 週	116	93 (80.2)
	32 週	117	88 (75.2)
	36 週	116	91 (78.4)
	40 週	116	93 (80.2)
	44 週	117	99 (84.6)
	48 週	116	101 (87.1)
	52 週	117	101 (86.3)
	最終評価時	125	104 (83.2)
新規患者 (N = 12)	4 週	12	8 (66.7)
	8 週	12	8 (66.7)
	12 週	12	8 (66.7)
	16 週	11	8 (72.7)
	20 週	10	7 (70.0)
	24 週	11	7 (63.6)
	28 週	11	8 (72.7)
	32 週	10	6 (60.0)
	36 週	10	6 (60.0)
	40 週	9	7 (77.8)
	44 週	10	8 (80.0)
	48 週	10	9 (90.0)
	52 週	10	8 (80.0)
	最終評価時	12	8 (66.7)
継続患者（20% / 20%） (N = 52)	4 週	52	36 (69.2)
	8 週	52	39 (75.0)
	12 週	50	39 (78.0)
	16 週	49	36 (73.5)
	20 週	47	36 (76.6)
	24 週	48	36 (75.0)
	28 週	47	40 (85.1)
	32 週	48	37 (77.1)
	36 週	47	38 (80.9)
	40 週	48	37 (77.1)
	44 週	48	41 (85.4)
	48 週	48	41 (85.4)
	52 週	48	41 (85.4)
	最終評価時	52	42 (80.8)

表 2.7.6.5-10　各時点における 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（FAS）（続き）

コホート	時点	n	HDSS のレスポンダー（ベースラインから 1Grade 以上改善）
			n (%)
継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61)	4 週	59	43 (72.9)
	8 週	61	49 (80.3)
	12 週	61	51 (83.6)
	16 週	59	45 (76.3)
	20 週	60	49 (81.7)
	24 週	59	47 (79.7)
	28 週	58	45 (77.6)
	32 週	59	45 (76.3)
	36 週	59	47 (79.7)
	40 週	59	49 (83.1)
	44 週	59	50 (84.7)
	48 週	58	51 (87.9)
	52 週	59	52 (88.1)
	最終評価時	61	54 (88.5)

05 試験総括報告書表 11.4-5 から引用

2.7.6.5.3.2.4 DLQI 評価スコア

(1)　各時点における DLQI 評価スコアの記述統計量

FAS の各時点における DLQI 評価スコアの記述統計量を表 2.7.6.5-11 に示した。

ベースラインの DLQI 評価スコアの測定値（平均値 ± 標準偏差）は 6.6 ± 4.8 であった。各時点における DLQI 評価スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、4 週で-4.4 ± 4.0、8 週で-4.9 ± 3.9、12 週で-5.0 ± 4.3、16 週で-5.0 ± 4.3、20 週で-5.0 ± 4.3、24 週で-4.9 ± 4.2、28 週で-4.9 ± 4.4、32 週で-4.7 ± 4.2、36 週で-5.1 ± 4.2、40 週で-5.2 ± 4.2、44 週で-5.2 ± 4.4、48 週で-5.5 ± 4.2、52 週で-5.5 ± 4.2、最終評価時で-5.3 ± 4.2 であった。

表 2.7.6.5-11　各時点における DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量（FAS）

コホート	時点	n	DLQI 評価スコアの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全体 (N = 125)	ベースライン [a)]	125	6.6	4.8	6.0	0	26
	4 週	123	-4.4	4.0	-4.0	-22	6
	8 週	125	-4.9	3.9	-4.0	-16	4
	12 週	123	-5.0	4.3	-4.0	-19	4
	16 週	119	-5.0	4.3	-4.0	-20	5
	20 週	117	-5.0	4.3	-4.0	-17	5
	24 週	118	-4.9	4.2	-4.0	-17	4
	28 週	115	-4.9	4.4	-4.0	-17	7
	32 週	117	-4.7	4.2	-4.0	-16	8
	36 週	116	-5.1	4.2	-4.5	-17	7
	40 週	116	-5.2	4.2	-4.0	-18	3
	44 週	117	-5.2	4.4	-5.0	-18	4
	48 週	116	-5.5	4.2	-5.0	-18	2
	52 週	117	-5.5	4.2	-5.0	-20	1
	最終評価時	125	-5.3	4.2	-5.0	-20	2

表 2.7.6.5-11　各時点における DLQI 評価スコアの変化量の記述統計量（FAS）（続き）

コホート	時点	n	DLQI 評価スコアの変化量				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
新規患者	ベースライン a)	12	6.0	5.6	5.5	0	22
(N = 12)	4 週	12	-3.4	3.8	-2.5	-13	1
	8 週	12	-3.8	3.8	-3.0	-13	1
	12 週	12	-3.7	4.1	-2.5	-13	2
	16 週	11	-4.0	4.1	-2.0	-14	0
	20 週	10	-3.9	4.1	-3.0	-13	0
	24 週	11	-3.7	4.8	-4.0	-15	3
	28 週	11	-4.1	5.2	-4.0	-17	2
	32 週	10	-4.2	4.7	-3.0	-15	1
	36 週	10	-4.3	5.4	-3.5	-17	1
	40 週	9	-4.7	5.9	-5.0	-18	2
	44 週	10	-4.9	5.3	-3.5	-18	0
	48 週	10	-5.0	5.3	-4.0	-18	1
	52 週	10	-5.1	5.9	-4.0	-20	1
	最終評価時	12	-4.6	5.8	-4.0	-20	2
継続患者	ベースライン a)	52	6.6	4.5	6.0	1	23
（20% / 20%）	4 週	52	-4.6	4.3	-4.0	-22	5
(N = 52)	8 週	52	-4.9	3.8	-4.0	-16	0
	12 週	50	-5.0	4.5	-3.5	-19	2
	16 週	49	-5.1	4.6	-4.0	-20	5
	20 週	47	-4.8	4.5	-4.0	-17	5
	24 週	48	-4.7	4.1	-3.0	-17	4
	28 週	47	-5.1	3.9	-5.0	-16	0
	32 週	48	-4.6	3.8	-4.0	-16	1
	36 週	47	-5.0	3.7	-4.0	-16	1
	40 週	48	-5.2	3.8	-4.5	-16	0
	44 週	48	-5.2	4.4	-4.5	-18	1
	48 週	48	-5.4	4.1	-5.0	-17	2
	52 週	48	-5.5	4.0	-5.0	-17	1
	最終評価時	52	-5.3	4.0	-4.5	-17	1
継続患者	ベースライン a)	61	6.7	4.9	5.0	0	26
（プラセボ / 20%）	4 週	59	-4.5	3.9	-4.0	-15	6
(N = 61)	8 週	61	-5.0	4.0	-5.0	-15	4
	12 週	61	-5.2	4.1	-5.0	-15	4
	16 週	59	-5.1	4.0	-4.0	-16	1
	20 週	60	-5.3	4.2	-4.0	-16	1
	24 週	59	-5.2	4.2	-5.0	-16	1
	28 週	57	-4.9	4.6	-4.0	-17	7
	32 週	59	-4.9	4.5	-4.0	-16	8
	36 週	59	-5.3	4.5	-5.0	-17	7
	40 週	59	-5.3	4.3	-4.0	-17	3
	44 週	59	-5.4	4.3	-5.0	-16	4
	48 週	58	-5.6	4.2	-5.0	-16	2
	52 週	59	-5.5	4.1	-5.0	-16	1
	最終評価時	61	-5.5	4.2	-5.0	-16	1

a：　測定値

05 試験総括報告書表 11.4-6 から引用

(2)　DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアが 4 以上改善した患者）の割合

各時点における DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合を表 2.7.6.5-12 に示した。

各時点における DLQI 評価スコアのレスポンダー（DLQI 評価スコアがベースラインから 4 以上改善した患者）の割合は、4 週で 77.4%（65/84 例）、8 週で 84.9%（73/86 例）、12 週で 83.3%（70/84 例）、16 週で 81.7%（67/82 例）、20 週で 83.8%（67/80 例）、24 週で 81.5%（66/81 例）、28 週で 83.3%

（65/78 例）、32 週で 82.5%（66/80 例）、36 週で 88.6%（70/79 例）、40 週で 85.0%（68/80 例）、44 週で 90.0%（72/80 例）、48 週で 91.3%（73/80 例）、52 週で 92.5%（74/80 例）、最終評価時で 90.7%（78/86 例）であった。

表 2.7.6.5-12　各時点における DLQI 評価スコアのレスポンダー（ベースラインから 4 以上改善した患者）の割合（FAS）

コホート	時点	n[a)]	DLQI 評価スコアのレスポンダー（ベースラインから 4 以上改善）
			n (%)
全体 (N = 125)	4 週	84	65 (77.4)
	8 週	86	73 (84.9)
	12 週	84	70 (83.3)
	16 週	82	67 (81.7)
	20 週	80	67 (83.8)
	24 週	81	66 (81.5)
	28 週	78	65 (83.3)
	32 週	80	66 (82.5)
	36 週	79	70 (88.6)
	40 週	80	68 (85.0)
	44 週	80	72 (90.0)
	48 週	80	73 (91.3)
	52 週	80	74 (92.5)
	最終評価時	86	78 (90.7)
新規患者 (N = 12)	4 週	8	5 (62.5)
	8 週	8	6 (75.0)
	12 週	8	5 (62.5)
	16 週	7	5 (71.4)
	20 週	6	5 (83.3)
	24 週	7	6 (85.7)
	28 週	7	6 (85.7)
	32 週	6	5 (83.3)
	36 週	6	5 (83.3)
	40 週	6	5 (83.3)
	44 週	6	5 (83.3)
	48 週	6	5 (83.3)
	52 週	6	5 (83.3)
	最終評価時	8	6 (75.0)
継続患者（20% / 20%） (N = 52)	4 週	35	27 (77.1)
	8 週	35	28 (80.0)
	12 週	33	25 (75.8)
	16 週	33	26 (78.8)
	20 週	31	25 (80.6)
	24 週	32	23 (71.9)
	28 週	31	25 (80.6)
	32 週	32	25 (78.1)
	36 週	31	26 (83.9)
	40 週	32	27 (84.4)
	44 週	32	27 (84.4)
	48 週	32	28 (87.5)
	52 週	32	29 (90.6)
	最終評価時	35	31 (88.6)

表 2.7.6.5-12　各時点における DLQI 評価スコアのレスポンダー
（ベースラインから 4 以上改善した患者）の割合（FAS）（続き）

コホート	時点	n[a)]	DLQI 評価スコアのレスポンダー（ベースラインから 4 以上改善）
			n (%)
継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61)	4 週	41	33 (80.5)
	8 週	43	39 (90.7)
	12 週	43	40 (93.0)
	16 週	42	36 (85.7)
	20 週	43	37 (86.0)
	24 週	42	37 (88.1)
	28 週	40	34 (85.0)
	32 週	42	36 (85.7)
	36 週	42	39 (92.9)
	40 週	42	36 (85.7)
	44 週	42	40 (95.2)
	48 週	42	40 (95.2)
	52 週	42	40 (95.2)
	最終評価時	43	41 (95.3)

a：　ベースラインの DLQI 評価スコアが 4 以上の集団を対象とした

05 試験総括報告書表 11.4-7 から引用

2.7.6.5.3.2.5 患者の印象

FAS において、「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%（25/125 例）、「良くなった」が 24.8%（31/125 例）、「少し良くなった」が 42.4%（53/125 例）、「変わらなかった」が 11.2%（14/125 例）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%（16/125 例）、「良くなった」が 26.4%（33/125 例）、「少し良くなった」が 36.0%（45/125 例）、「変わらなかった」が 23.2%（29/125 例）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。

2.7.6.5.4 薬物動態

(1)　血漿中オキシブチニン濃度

薬物動態解析対象集団の各時点における血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量を表 2.7.6.5-13 に、全時点における血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量を表 2.7.6.5-14 を示した。

各時点における血漿中オキシブチニン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、4 週で 29.8 ± 27.6ng/mL、8 週で 24.1 ± 25.7ng/mL、12 週で 22.6 ± 23.5ng/mL、24 週で 18.6 ± 15.8ng/mL、36 週で 24.3 ± 20.3ng/mL、52 週で 23.9 ± 26.2ng/mL であった。また、全時点における血漿中オキシブチニン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、23.9 ± 23.7ng/mL であった。

また、年齢別にみた各時点における血漿中オキシブチニン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、「< 18 歳」では、4 週で 31.8 ± 33.4ng/mL、8 週で 27.6 ± 26.5ng/mL、12 週で 21.0 ± 16.0ng/mL、24 週で 18.7 ± 17.3ng/mL、36 週で 28.1 ± 15.0ng/mL、52 週で 33.5 ± 25.4ng/mL、「18 歳～」では 4 週で 29.5 ± 26.8ng/mL、8 週で 23.6 ± 25.7ng/mL、12 週で 22.8 ± 24.5ng/mL、24 週で 18.5 ± 15.7ng/mL、36 週

で 23.8±21.0ng/mL、52 週で 22.5±26.2ng/mL であった。年齢別にみた全時点における血漿中オキシブチニン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、「< 18 歳」で 26.7 ± 23.4ng/mL、「18 歳～」で 23.5 ± 23.8ng/mL であった。

表 2.7.6.5-13　各時点における血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

コホート	時点	n	血漿中オキシブチニン濃度、ng/mL					
			平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
全体 (N = 125)	4 週	119	29.8	27.6	92.8	20.7	0	134
	8 週	120	24.1	25.7	106.7	17.5	0	155
	12 週	119	22.6	23.5	104.3	15.0	0	128
	24 週	116	18.6	15.8	85.2	15.7	0	82.9
	36 週	114	24.3	20.3	83.7	19.7	0	112
	52 週	113	23.9	26.2	109.9	14.1	0	113
新規患者 (N = 12)	4 週	9	35.3	25.6	72.6	38.9	4.99	92.5
	8 週	10	22.4	15.3	68.3	22.5	0.990	50.0
	12 週	11	20.8	15.0	72.1	13.0	5.19	46.7
	24 週	11	12.4	12.0	96.7	9.32	0	41.4
	36 週	10	13.6	11.2	82.6	9.56	0.610	32.2
	52 週	10	18.9	11.9	62.8	22.1	0	35.8
継続患者 (20% / 20%) (N = 52)	4 週	51	26.6	27.7	104.0	20.3	0	134
	8 週	50	21.6	21.2	98.1	17.0	0	93.1
	12 週	48	24.2	25.2	103.8	17.2	0	128
	24 週	46	17.7	15.6	88.1	14.4	0	59.7
	36 週	45	24.6	16.7	68.0	21.0	0	69.3
	52 週	46	26.2	26.8	102.4	16.3	0	99.2
継続患者 (プラセボ / 20%) (N = 61)	4 週	59	31.7	28.1	88.4	20.6	0	114
	8 週	60	26.5	30.3	114.2	18.2	0	155
	12 週	60	21.5	23.7	110.1	13.8	0	104
	24 週	59	20.3	16.4	80.8	16.6	0	82.9
	36 週	59	25.9	23.5	90.7	19.7	0.162	112
	52 週	57	22.9	27.7	121.1	12.4	0	113

05 試験総括報告書表 11.4-8 を一部改変

表 2.7.6.5-14　全時点における血漿中オキシブチニン濃度の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

コホート	血漿中オキシブチニン濃度、ng/mL						
	採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
全体 (N = 125)	701	23.9	23.7	99.4	17.5	0	155
新規患者 (N = 12)	61	20.2	16.7	82.6	17.0	0	92.5
継続患者（20% / 20%） (N = 52)	286	23.5	22.8	97.0	17.5	0	134
継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61)	354	24.8	25.5	102.5	17.5	0	155

05 試験総括報告書表 11.4-9 を一部改変

(2)　血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度

薬物動態解析対象集団の各時点における血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の記述統計量を表 2.7.6.5-15 に、全時点における血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の記述統計量を表 2.7.6.5-16 に示した。

各時点における血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、4 週で 6.71 ± 6.57ng/mL、8 週で 5.73 ± 4.55ng/mL、12 週で 5.01 ± 3.99ng/mL、24 週で 5.36 ± 7.12ng/mL、36 週

で 6.29±5.03ng/mL、52 週で 4.60±3.73ng/mL であった。また、全時点における血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、5.62±5.35ng/mL であった。

また、年齢別にみた各時点における血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度（平均値 ± 標準偏差）は、「<18 歳」では、4 週で 6.81±4.72ng/mL、8 週で 7.28±5.02ng/mL、12 週で 6.17±4.76ng/mL、24 週で 8.83±17.33ng/mL、36 週で 6.59±3.97ng/mL、52 週で 4.66±3.20ng/mL、「18 歳～」では 4 週で 6.70±6.83ng/mL、8 週で 5.50±4.46ng/mL、12 週で 4.84±3.86ng/mL、24 週で 4.84±3.75ng/mL、36 週で 6.25 ± 5.17ng/mL、52 週で 4.59 ± 3.81ng/mL であった。年齢別にみた全時点における血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン（平均値 ± 標準偏差）は、「<18 歳」で 6.75±8.04ng/mL、「18 歳～」で 5.46±4.82ng/mL であった。

表 2.7.6.5-15　各時点における血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

コホート	時点	n	血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度、ng/mL					
			平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
全体	4 週	119	6.71	6.57	97.8	5.84	0	58.9
(N = 125)	8 週	120	5.73	4.55	79.5	4.67	0	20.5
	12 週	119	5.01	3.99	79.6	4.07	0	19.2
	24 週	116	5.36	7.12	132.9	4.45	0	70.0
	36 週	114	6.29	5.03	79.9	4.85	0	26.9
	52 週	113	4.60	3.73	81.0	3.99	0	16.0
新規患者	4 週	9	9.22	4.60	49.9	7.56	2.87	17.2
(N = 12)	8 週	10	5.94	3.63	61.1	5.78	0.830	11.4
	12 週	11	4.38	3.30	75.3	2.95	0.883	12.1
	24 週	11	2.87	2.67	93.2	2.44	0	7.88
	36 週	10	4.12	2.44	59.2	3.71	0.307	8.28
	52 週	10	3.62	2.53	69.8	3.65	0	7.20
継続患者	4 週	51	5.04	3.82	75.7	4.52	0	18.3
(20% / 20%)	8 週	50	4.76	4.16	87.5	3.73	0	20.4
(N = 52)	12 週	48	4.99	3.76	75.2	4.86	0	17.3
	24 週	46	5.68	10.28	180.9	4.29	0	70.0
	36 週	45	6.00	4.31	71.8	4.88	0	22.3
	52 週	46	4.68	3.85	82.2	3.68	0	16.0
継続患者	4 週	59	7.78	8.23	105.7	6.77	0	58.9
(プラセボ / 20%)	8 週	60	6.50	4.90	75.4	5.43	0	20.5
(N = 61)	12 週	60	5.13	4.32	84.1	4.05	0	19.2
	24 週	59	5.56	3.98	71.5	5.31	0	19.3
	36 週	59	6.88	5.74	83.5	5.17	0	26.9
	52 週	57	4.70	3.83	81.4	4.09	0	13.4

05 試験総括報告書 11.4-10 を一部改変

表 2.7.6.5-16　全時点における血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

コホート	血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度、ng/mL						
	採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値
全体 (N = 125)	701	5.62	5.35	95.2	4.59	0	70.0
新規患者 (N = 12)	61	4 91	3.72	75.6	4.04	0	17.2
継続患者（20% / 20%） (N = 52)	286	5 18	5.48	105.7	4.22	0	70.0
継続患者（プラセボ / 20%） (N = 61)	354	6 10	5.45	89.4	5.01	0	58.9

05 試験総括報告書表 11.4-11 を一部改変

2.7.6.5.5 安全性

2.7.6.5.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

有害事象発現率を表 2.7.6.5-17 に示した。

(1) 事象別

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（PT）は、発熱が 29.6%（37/125 例）、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、異汗性湿疹が各 8.8%（11/125 例）、湿疹が 8.0%（10/125 例）、ワクチン接種部位疼痛が 7.2%（9/125 例）、上咽頭炎、ざ瘡が各 6.4%（8/125 例）、血中尿酸増加、背部痛、接触皮膚炎が各 5.6%（7/125 例）、頭痛が 4.8%（6/125 例）、蕁麻疹、皮脂欠乏症が各 4.0%（5/125 例）、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%（4/125 例）、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%（3/125 例）であった。

発現率 2%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位皮膚炎が 8.8%（11/125 例）、適用部位湿疹が 6.4%（8/125 例）、口渇、皮脂欠乏症が各 3.2%（4/125 例）、血中尿酸増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 2.4%（3/125 例）であった。

(2) 重症度別

重症度別の有害事象発現率は、軽度が 69.6%（87/125 例）、中等度が 6.4%（8/125 例）、高度が 3.2%（4/125 例）であった。重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、軽度が 34.4%（43/125 例）、中等度が 1.6%（2/125 例）であり、高度の有害事象はみられなかった。

中等度の有害事象は、白内障、適用部位皮膚炎、COVID-19、胃腸炎、挫傷、手骨折、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、傾眠が各 0.8%（1/125 例）であった。そのうち適用部位皮膚炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加を除き、治験薬との因果関係は否定された。

高度の有害事象は、扁桃炎、膝蓋骨骨折、靭帯損傷、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、白衣性高血圧が各 0.8%（1/125 例）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.5-17　有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
有害事象全体	99 (79.2)	10 (83.3)	42 (80.8)	47 (77.0)	45 (36.0)	5 (41.7)	17 (32.7)	23 (37.7)
血液およびリンパ系障害	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
リンパ節炎	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
心臓障害	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
不整脈	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
洞性不整脈	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
耳不快感	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
眼障害	13 (10.4)	1 (8.3)	7 (13.5)	5 (8.2)	4 (3.2)	1 (8.3)	1 (1.9)	2 (3.3)
アレルギー性結膜炎	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
ドライアイ	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
眼精疲労	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0
白内障	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
眼瞼炎	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
眼瞼痙攣	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
霰粒腫	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
羞明	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0
胃腸障害	12 (9.6)	1 (8.3)	7 (13.5)	4 (6.6)	0	0	0	0
腹部不快感	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
悪心	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
腹痛	2 (1.6)	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0
齲歯	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)	0	0	0	0
口角口唇炎	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
口唇炎	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
非感染性歯肉炎	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	64 (51.2)	6 (50.0)	25 (48.1)	33 (54 1)	28 (22.4)	2 (16.7)	11 (21.2)	15 (24.6)
発熱	37 (29.6)	3 (25.0)	16 (30.8)	18 (29 5)	0	0	0	0
適用部位皮膚炎	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)
適用部位湿疹	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	8 (6.4)	0	4 (7.7)	4 (6.6)
ワクチン接種部位疼痛	9 (7.2)	0	4 (7.7)	5 (8.2)	0	0	0	0
注射部位疼痛	4 (3.2)	0	2 (3.8)	2 (3.3)	0	0	0	0

表 2.7.6.5-17　有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
倦怠感	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
口渇	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)
適用部位そう痒感	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
適用部位刺激感	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
適用部位小水疱	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
適用部位乾燥	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
適用部位丘疹	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
適用部位蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
気象病	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
適用部位知覚低下	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
適用部位冷感	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
肝胆道系障害	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
肝障害	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
免疫系障害	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
季節性アレルギー	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	29 (23.2)	3 (25.0)	12 (23.1)	14 (23.0)	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0
上咽頭炎	8 (6.4)	1 (8.3)	1 (1.9)	6 (9.8)	0	0	0	0
咽頭炎	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
COVID-19	3 (2.4)	1 (8.3)	0	2 (3.3)	0	0	0	0
胃腸炎	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
麦粒腫	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
爪囲炎	2 (1.6)	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	2 (1.6)	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0
扁桃炎	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0
膀胱炎	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
毛包炎	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
せつ	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
乳腺炎	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
耳下腺炎	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
足部白癬	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5-17　有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
皮膚カンジダ	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
クラミジア感染	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	18 (14.4)	4 (33.3)	7 (13.5)	7 (11.5)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
節足動物刺傷	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
皮膚擦過傷	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
挫傷	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0
代償性発汗	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
アルコール中毒	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
第 2 度熱傷	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
凍瘡	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
手骨折	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
創傷	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
熱傷	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
靭帯損傷	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
臨床検査	25 (20.0)	2 (16.7)	9 (17.3)	14 (23.0)	10 (8.0)	2 (16.7)	1 (1.9)	7 (11.5)
血中尿酸増加	7 (5.6)	2 (16.7)	2 (3.8)	3 (4.9)	3 (2.4)	2 (16.7)	0	1 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)
尿中ブドウ糖陽性	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
尿中血陽性	3 (2.4)	1 (8.3)	1 (1.9)	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)
尿潜血陽性	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
血圧上昇	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
心電図異常	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
心電図異常 T 波	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
好酸球百分率増加	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
好中球百分率減少	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5-17　有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
肝酵素異常	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
糖尿病	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	12 (9.6)	0	9 (17.3)	3 (4.9)	0	0	0	0
背部痛	7 (5.6)	0	5 (9.6)	2 (3.3)	0	0	0	0
関節痛	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
筋肉痛	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
腱鞘炎	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
神経系障害	8 (6.4)	0	3 (5.8)	5 (8.2)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
頭痛	6 (4.8)	0	3 (5.8)	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
頚腕症候群	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
傾眠	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (2.4)	0	3 (5.8)	0	0	0	0	0
不正子宮出血	2 (1.6)	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.8)	0	2 (3.8)	4 (6.6)	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)
アレルギー性鼻炎	2 (1.6)	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0
咽喉乾燥	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
口腔咽頭不快感	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	48 (38.4)	4 (33.3)	24 (46.2)	20 (32.8)	8 (6.4)	0	4 (7.7)	4 (6.6)
異汗性湿疹	11 (8.8)	1 (8.3)	4 (7.7)	6 (9.8)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
湿疹	10 (8.0)	1 (8.3)	4 (7.7)	5 (8.2)	0	0	0	0
ざ瘡	8 (6.4)	1 (8.3)	6 (11.5)	1 (1.6)	0	0	0	0
接触皮膚炎	7 (5.6)	1 (8.3)	4 (7.7)	2 (3.3)	0	0	0	0
蕁麻疹	5 (4.0)	1 (8.3)	2 (3.8)	2 (3.3)	0	0	0	0

表 2.7.6.5-17　有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
皮脂欠乏症	5 (4.0)	0	4 (7.7)	1 (1.6)	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)
肝斑	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
汗疹	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)	0	0	0	0
そう痒症	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0
皮膚亀裂	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)
乾皮症	2 (1.6)	0	2 (3.8)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
皮膚炎	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
紅斑	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
嵌入爪	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
ケロイド瘢痕	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
ばら色粃糠疹	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
痒疹	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
酒さ	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
手皮膚炎	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
日光黒子	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
線状苔癬	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
智歯抜歯	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
血管障害	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
白衣性高血圧	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

05 試験総括報告書表 12.2-1 から引用

2.7.6.5.5.2 年齢別の有害事象発現率

年齢別にみた有害事象発現率は、「< 18 歳」で 94.1%（16/17 例）、「18 歳～」で 76.9%（83/108 例）であった。因果関係が否定できない有害事象発現率は、「< 18 歳」で 35.3%（6/17 例）、「18 歳～」で 36.1%（39/108 例）であった。

2.7.6.5.5.3 発現時期別の有害事象発現率

発現時期別の有害事象発現率を付録　表 2.7.6.5-18 に示した。

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。因果関係が否定できない有害事象発現率は、「< 4 週」で 12.8%（16/125 例）、「4～< 8 週」で 2.4%（3/125 例）、「8～< 12 週」で 4.8%（6/124 例）、「12～< 24 週」で 7.4%（9/121 例）、「24～< 36 週」で 3.4%（4/119 例）、「36～< 52 週」で 4.2%（5/118 例）、「52 週～」で 2.5%（2/79 例）であった。有害事象及び因果関係が否定できない有害事象のいずれも、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。

2.7.6.5.5.4 最頻投与時間別発現率

最頻投与時間別の有害事象発現率は、「< 6h」で 77.8%（28/36 例）、「6～< 8h」で 78.3%（65/83 例）、「8h～」で 100.0%（6/6 例）であった。因果関係が否定できない有害事象発現率は、「< 6h」で 30.6%（11/36 例）、「6～< 8h」で 38.6%（32/83 例）、「8h～」で 33.3%（2/6 例）であった。

2.7.6.5.5.5 治験薬投与部位の有害事象

重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率を付録　表 2.7.6.5-19 に示した。

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。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。

主な（発現率 2%以上）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%（11/125 例）、異汗性湿疹が 7.2%（9/125 例）、皮脂欠乏症が 3.2%（4/125 例）、適用部位そう痒感が 2.4%（3/125 例）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%（1/125 例）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のうち、異汗性湿疹 7 例、適用部位湿疹 3 例、適用部位そう痒感、適用部位小水疱、第 2 度熱傷、手骨折、皮膚擦過傷の各 1 例については、治験薬との因果関係は否定された。その他の事象では、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.7.6.5.5.6 死亡、死亡以外の重篤な有害事象

本治験では、死亡例はみられなかった

死亡以外の重篤な有害事象は、白内障、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病が各 1 例みられた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象の詳細は、第 5 部に添付した総括報告書（5.3.5.2-1）の表 14.3.3-1 に示した。

2.7.6.5.5.7 その他の重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されているもの以外のその他の重要な有害事象は 4 例 5 件みられた。その内訳は、発現により治験薬の投与を中止した有害事象が 2 例 2 件（いずれも適用部位皮膚炎）、発現により重要な併用治療の追加が行われた有害事象が 2 例 3 件［扁桃炎、膝蓋骨骨折、靭帯損傷（膝蓋骨骨折及び靭帯損傷は同一患者に発現）］であった。著しい臨床検査値異常はみられなかった。

発現したその他の重要な有害事象のうち、扁桃炎、膝蓋骨骨折、靭帯損傷は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。適用部位皮膚炎 2 件はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

2.7.6.5.5.8 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は 1.6%（2/125 例）であり、発現した事象はいずれも適用部位皮膚炎であった。

2.7.6.5.5.9 臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学的検査の各検査項目において、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おいても、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。

2.7.6.5.5.10 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

(1) バイタルサイン

血圧及び脈拍数において、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。

(2) 12 誘導心電図

12 誘導心電図の判定結果について、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。

2.7.6.5.6 結論

- 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%であり、12～52 週まで 60.7～72.6%の範囲で推移した。
- 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。
- 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。

- HDSS が Grade 1（発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない）の患者の割合は、4～52 週まで 37.4～65.0%の範囲で推移した。
- DLQI 評価スコアの変化量は、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。
- HP-5070-20 に対する患者の印象の調査において、「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。」に対する回答の大部分は「少し良くなった」以上であった。
- 各時点の血漿中オキシブチニン濃度は、4～52 週まで大きな違いはみられなかった。また、血漿中 *N*-デスエチルオキシブチニン濃度も同様に、4～52 週まで大きな違いはみられなかった。
- 有害事象発現率は 79.2%であった。
- 有害事象の重症度は、中等度 8 例［白内障、傾眠（白内障及び傾眠は同一患者に発現）、適用部位皮膚炎、COVID-19、胃腸炎、挫傷、手骨折、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加］及び高度 4 例［扁桃炎、膝蓋骨骨折、靭帯損傷（膝蓋骨骨折及び靭帯損傷は同一患者に発現）、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、白衣性高血圧］を除き、全て軽度であった。
- 発現時期別の有害事象発現率の結果から、投与期間が長くなるにつれて発現率が高くなる傾向はみられなかった。
- 死亡例はみられなかった。
- 死亡以外の重篤な有害事象は 2 例（白内障、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）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た。

2.7.6.5.7 付録

表 2.7.6.5-18 発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.6.5-19 重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

表 2.7.6.5-18　発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
解析対象例数	全体	125	12	52	61	125	12	52	61
	< 4 週	125	12	52	61	125	12	52	61
	4～< 8 週	125	12	52	61	125	12	52	61
	8～< 12 週	124	12	51	61	124	12	51	61
	12～< 24 週	121	11	50	60	121	11	50	60
	24～< 36 週	119	11	48	60	119	11	48	60
	36～< 52 週	118	11	48	59	118	11	48	59
	52 週～	79	7	35	37	79	7	35	37
有害事象全体	全体	99 (79.2)	10 (83.3)	42 (80.8)	47 (77.0)	45 (36.0)	5 (41.7)	17 (32.7)	23 (37.7)
	< 4 週	37 (29.6)	4 (33.3)	12 (23.1)	21 (34.4)	16 (12.8)	2 (16.7)	5 (9.6)	9 (14.8)
	4～< 8 週	12 (9.6)	0	6 (11.5)	6 (9.8)	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)
	8～< 12 週	14 (11.3)	0	9 (17.6)	5 (8.2)	6 (4.8)	0	2 (3.9)	4 (6.6)
	12～< 24 週	18 (14.9)	4 (36.4)	7 (14.0)	7 (11.7)	9 (7.4)	1 (9.1)	5 (10.0)	3 (5.0)
	24～< 36 週	7 (5.9)	1 (9.1)	1 (2.1)	5 (8.3)	4 (3.4)	0	2 (4.2)	2 (3.3)
	36～< 52 週	10 (8.5)	1 (9.1)	6 (12.5)	3 (5.1)	5 (4.2)	2 (18 2)	1 (2.1)	2 (3.4)
	52 週～	1 (1.3)	0	1 (2.9)	0	2 (2.5)	0	1 (2.9)	1 (2.7)
眼障害									
アレルギー性結膜炎	全体	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	2 (1.6)	0	1 (2.0)	1 (1.6)	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
ドライアイ	全体	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	< 4 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害									
腹部不快感	全体	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	全体	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	3 (2.5)	0	2 (4.2)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態									
発熱	全体	37 (29.6)	3 (25.0)	16 (30.8)	18 (29.5)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	24～< 36 週	17 (14.3)	0	6 (12.5)	11 (18.3)	0	0	0	0
	36～< 52 週	19 (16.1)	3 (27.3)	10 (20.8)	6 (10.2)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
適用部位皮膚炎	全体	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)
	< 4 週	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
	4～< 8 週	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)
	8～< 12 週	2 (1.6)	0	2 (3.9)	0	2 (1.6)	0	2 (3.9)	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	0	2 (4.0)	0	2 (1.7)	0	2 (4.0)	0
	24～< 36 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
適用部位湿疹	全体	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	8 (6.4)	0	4 (7.7)	4 (6.6)
	< 4 週	4 (3.2)	1 (8.3)	1 (1.9)	2 (3.3)	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	2 (1.6)	0	2 (3.9)	0	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	0	1 (2.0)	1 (1.7)	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	3 (2.5)	0	1 (2.1)	2 (3.4)	3 (2.5)	0	1 (2.1)	2 (3.4)
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
ワクチン接種部位疼痛	全体	9 (7.2)	0	4 (7.7)	5 (8.2)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	6 (5.0)	0	3 (6.3)	3 (5.0)	0	0	0	0
	36～< 52 週	3 (2.5)	0	1 (2.1)	2 (3.4)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	全体	4 (3.2)	0	2 (3.8)	2 (3.3)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	4 (3.4)	0	2 (4.2)	2 (3.4)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	全体	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	0	2 (4.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	全体	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)
	< 4 週	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
適用部位そう痒感	全体	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
	< 4 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害									
季節性アレルギー	全体	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	0	2 (4.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症									
上咽頭炎	全体	8 (6.4)	1 (8.3)	1 (1.9)	6 (9.8)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	1 (9.1)	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	4 (3.4)	0	1 (2.1)	3 (5.1)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
咽頭炎	全体	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	2 (1.7)	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
COVID-19	全体	3 (2.4)	1 (8.3)	0	2 (3.3)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	2 (1.7)	1 (9.1)	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症									
節足動物刺傷	全体	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
皮膚擦過傷	全体	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査									
血中尿酸増加	全体	7 (5.6)	2 (16.7)	2 (3.8)	3 (4.9)	3 (2.4)	2 (16.7)	0	1 (1.6)
	< 4 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	1 (9.1)	0	1 (1.7)	2 (1.7)	1 (9.1)	0	1 (1.7)
	24～< 36 週	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	2 (1.7)	1 (9.1)	1 (2.1)	0	1 (0.8)	1 (9.1)	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	全体	4 (3.2)	0	0	4 (6.6)	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)
	24～< 36 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	52 週～	1 (1.3)	0	0	1 (2.7)	1 (1.3)	0	0	1 (2.7)

表 2.7.6.5-18　発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
尿中ブドウ糖陽性	全体	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	< 4 週	3 (2.4)	0	0	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	全体	3 (2.4)	1 (8.3)	1 (1.9)	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	2 (2.5)	1 (14.3)	0	1 (2.7)	2 (2.5)	1 (14 3)	0	1 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	全体	7 (5.6)	0	5 (9.6)	2 (3.3)	0	0	0	0
	< 4 週	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	2 (1.6)	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）									
皮膚乳頭腫	全体	4 (3.2)	1 (8.3)	2 (3.8)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害									
頭痛	全体	6 (4.8)	0	3 (5.8)	3 (4.9)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	< 4 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	3 (2.5)	0	2 (4.2)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害									
異汗性湿疹	全体	11 (8.8)	1 (8.3)	4 (7.7)	6 (9.8)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
	< 4 週	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
	4～< 8 週	4 (3.2)	0	2 (3.8)	2 (3.3)	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	4 (3.4)	1 (9.1)	1 (2.1)	2 (3.3)	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
湿疹	全体	10 (8.0)	1 (8.3)	4 (7.7)	5 (8.2)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	1 (9.1)	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	24～< 36 週	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	3 (2.5)	0	1 (2.1)	2 (3.4)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	全体	8 (6.4)	1 (8.3)	6 (11.5)	1 (1.6)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	3 (2.5)	0	3 (6.3)	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	2 (1.7)	1 (9.1)	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	全体	7 (5.6)	1 (8.3)	4 (7.7)	2 (3.3)	0	0	0	0
	< 4 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	2 (1.7)	1 (9.1)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	2 (1.7)	0	2 (4.2)	0	0	0	0	0
	52 週～	1 (1.3)	0	0	1 (2.7)	0	0	0	0
蕁麻疹	全体	5 (4.0)	1 (8.3)	2 (3.8)	2 (3.3)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	24～< 36 週	3 (2.5)	1 (9.1)	1 (2.1)	1 (1.7)	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6.5-18　発現率 2%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	発現時期	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者（20% / 20%）[a)] (N = 52) n (%)	継続患者（プラセボ / 20%）[a)] (N = 61) n (%)
皮脂欠乏症	全体	5 (4.0)	0	4 (7.7)	1 (1.6)	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)
	< 4 週	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	12～< 24 週	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
肝斑	全体	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	0	0	0	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	8～< 12 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	1 (0.8)	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	全体	3 (2.4)	0	2 (3.8)	1 (1.6)	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
	< 4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	4～< 8 週	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	8～< 12 週	2 (1.6)	0	2 (3.9)	0	1 (0.8)	0	1 (2.0)	0
	12～< 24 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	24～< 36 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	36～< 52 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週～	0	0	0	0	0	0	0	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

a：　先行試験にて発現し本治験の治験薬投与開始後も継続している有害事象は、「< 4 週」にカウントした。

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

05 試験総括報告書表 14.3.1-9 を一部改変

表 2.7.6.5-19　重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	全体	44 (35.2)	5 (41.7)	19 (36.5)	20 (32.8)	33 (26.4)	2 (16.7)	15 (28.8)	16 (26.2)
	軽度	42 (33.6)	3 (25.0)	19 (36.5)	20 (32.8)	32 (25.6)	1 (8.3)	15 (28.8)	16 (26.2)
	中等度	2 (1.6)	2 (16.7)	0	0	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態									
適用部位皮膚炎	全体	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)
	軽度	10 (8.0)	0	5 (9.6)	5 (8.2)	10 (8.0)	0	5 (9.6)	5 (8.2)
	中等度	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0
適用部位湿疹	全体	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	8 (6.4)	0	4 (7.7)	4 (6.6)
	軽度	11 (8.8)	1 (8.3)	5 (9.6)	5 (8.2)	8 (6.4)	0	4 (7.7)	4 (6.6)
適用部位そう痒感	全体	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
	軽度	3 (2.4)	0	1 (1.9)	2 (3.3)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
適用部位刺激感	全体	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
	軽度	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)	2 (1.6)	1 (8.3)	0	1 (1.6)
適用部位小水疱	全体	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	軽度	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
適用部位乾燥	全体	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	軽度	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
適用部位丘疹	全体	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
	軽度	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
適用部位蕁麻疹	全体	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	軽度	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
適用部位知覚低下	全体	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
	軽度	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
適用部位冷感	全体	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)
	軽度	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)

表 2.7.6.5-19　重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	重症度	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)	全体 (N = 125) n (%)	新規患者 (N = 12) n (%)	継続患者 （20% / 20%） (N = 52) n (%)	継続患者 （プラセボ / 20%） (N = 61) n (%)
傷害、中毒および処置合併症									
第 2 度熱傷	全体	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
	軽度	1 (0.8)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0
手骨折	全体	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
	中等度	1 (0.8)	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	全体	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
	軽度	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害									
異汗性湿疹	全体	9 (7.2)	1 (8.3)	3 (5.8)	5 (8.2)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
	軽度	9 (7.2)	1 (8.3)	3 (5.8)	5 (8.2)	2 (1.6)	0	1 (1.9)	1 (1.6)
皮脂欠乏症	全体	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)
	軽度	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)	4 (3.2)	0	3 (5.8)	1 (1.6)
皮膚亀裂	全体	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)
	軽度	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)	2 (1.6)	0	0	2 (3.3)
皮脂欠乏性湿疹	全体	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
	軽度	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
乾皮症	全体	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0
	軽度	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.9)	0

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

05 試験総括報告書表 12.2-2 から引用

2.7.6.6 参考文献

1) 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.