

2022年1月作成（第1版）

日本標準商品分類番号 871259

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

原発性腋窩多汗症治療剤  
グリコピロニウムトシル酸塩水和物 ワイプ  
ラピフォート®ワイプ 2.5%  
Rapifort® Wipes

剤形	外用液剤（ワイプ製剤）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注）</sup> 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1包（薬液 2.5 g）中 グリコピロニウムトシル酸塩水和物 62.5 mg
一般名	和名：グリコピロニウムトシル酸塩水和物 （JAN） 洋名：Glycopyrronium Tosilate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年1月20日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：マルホ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	マルホ株式会社 製品情報センター TEL：0120-12-2834 受付時間：9時30分～17時30分 （土、日、休日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.maruho.co.jp/medical/index.html">https://www.maruho.co.jp/medical/index.html</a>

本IFは2022年1月作成の添付文書の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで  
確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 薬物動態に関する項目	22
1. 開発の経緯	1	1. 血中濃度の推移	22
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬物速度論的パラメータ	22
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析	23
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 吸収	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 分布	23
6. RMP の概要	2	6. 代謝	24
II. 名称に関する項目	3	7. 排泄	25
1. 販売名	3	8. トランスポーターに関する情報	25
2. 一般名	3	9. 透析等による除去率	25
3. 構造式又は示性式	3	10. 特定の背景を有する患者	26
4. 分子式及び分子量	3	11. その他	26
5. 化学名（命名法）又は本質	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 警告内容とその理由	27
III. 有効成分に関する項目	4	2. 禁忌内容とその理由	27
1. 物理化学的性質	4	3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	27
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	5. 重要な基本的注意とその理由	27
IV. 製剤に関する項目	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
1. 剤形	5	7. 相互作用	29
2. 製剤の組成	5	8. 副作用	29
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
4. 力価	5	10. 過量投与	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	11. 適用上の注意	30
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	31
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	IX. 非臨床試験に関する項目	32
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	1. 薬理試験	32
9. 溶出性	6	2. 毒性試験	32
10. 容器・包装	6	X. 管理的事項に関する項目	35
11. 別途提供される資材類	6	1. 規制区分	35
12. その他	6	2. 有効期間	35
V. 治療に関する項目	7	3. 包装状態での貯法	35
1. 効能又は効果	7	4. 取扱い上の注意	35
2. 効能又は効果に関連する注意	7	5. 患者向け資材	35
3. 用法及び用量	7	6. 同一成分・同効薬	35
4. 用法及び用量に関連する注意	8	7. 国際誕生年月日	35
5. 臨床成績	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	35
VI. 薬効薬理に関する項目	20	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	35
1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	20	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	35
2. 薬理作用	20		

11.再審査期間 .....	35
12.投薬期間制限に関する情報 .....	36
13.各種コード .....	36
14.保険給付上の注意 .....	36
<b>XI. 文献</b> .....	<b>37</b>
1. 引用文献 .....	37
2. その他の参考文献 .....	38
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>39</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	39
2. 海外における臨床支援情報 .....	39
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>41</b>
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報 .....	41
2. その他の関連資料 .....	41

## 略語表

略語	略語内容
2R,3'S 体	(2R,3'S)グリコピロニウムトシル酸塩一水和物
2S,3'R 体	(2S,3'R)グリコピロニウムトシル酸塩一水和物
ASDD	Axillary sweating daily diary
ASDD-C	Axillary sweating daily diary for children : 16 歳未満を対象とした ASDD
BCRP	Breast cancer resistance protein : 乳癌耐性蛋白質
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index
CYP	Cytochrome P450 : チトクロム P450
DLQI	Dermatology Life Quality Index : 皮膚疾患が患者の QOL に与える影響を評価する質問票
DRM04	グリコピロニウムトシル酸塩水和物の Dermira, Inc での成分記号
DRM04B	グリコピロニウム臭化物。DRM04B は Dermira, Inc での成分記号。
EPX	Ethanol solution with a rate modulating polymeric vehicle added : 含有率を調整したポリマー媒体を添加したエタノール溶液
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimension 5 level
EQ-5D-Y	EuroQol 5 dimension youth
ES	Ethanol solution : エタノール溶液
FAS	Full analysis set : 最大の解析対象集団
GT	Glycopyrronium tosylate monohydrate : グリコピロニウムトシル酸塩水和物。DRM04、M6061 と同義。
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale : 多汗症重症度判定指標
M6061	グリコピロニウムトシル酸塩水和物のマルホ株式会社での成分記号
M606102	有効成分としてグリコピロニウムトシル酸塩水和物を含有するワイプ製剤
M6061M9	グリコピロニウムのエステル結合の加水分解によるカルボン酸化合物
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein : 多剤、毒物排出蛋白質
MDR	Multidrug resistance protein : 多剤耐性蛋白質
MRP	Multidrug resistance-associated protein : 多剤耐性関連蛋白質
OAT	Organic anion transporter : 有機アニオントランスポーター
OCT	Organic cation transporter : 有機カチオントランスポーター
QOL	Quality of life : 生活の質
VAS	Visual analog scale : 視覚的アナログ尺度

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ラピフオートワイプ 2.5 % (以下、本剤) は、Dermira, Inc. が開発したグリコピロニウムトシル酸塩水和物 (以下、GT) を含有する 1 回使い切りのワイプ製剤 (販売名: Qbrexza) の処方の一部変更した原発性腋窩多汗症治療薬である。本剤の有効成分である GT は、生理条件下でグリコピロニウムとしてムスカリン受容体に結合することで抗コリン作用を発揮する。発汗は、汗腺のムスカリン M3 受容体に交感神経節後神経終末から放出されたアセチルコリンが結合することで生じることが知られている。GT は汗腺のムスカリン M3 受容体へのアセチルコリンの結合を阻害することで、発汗を抑制すると考えられる。

原発性局所多汗症は、頭部・顔面、手掌、足底、腋窩に、温熱や精神的な負荷の有無に関わらず、日常生活に支障をきたす程の大量の発汗を生じる疾患と国内外で定義されている<sup>2)</sup>。国内の原発性局所多汗症全体の有病率は 12.76 % であり、年齢別有病率は 25 歳から 29 歳が最も高く、社会的な行動範囲が広く、生産性の高い年代での有病率が高い<sup>4)</sup>。原発性局所多汗症のうち、腋窩に過剰な発汗を起こすものを原発性腋窩多汗症と呼び、左右対称性に多量の発汗を認める<sup>2)</sup>。

原発性腋窩多汗症の治療には、薬物療法 (外用、内服及び注射)、レーザー治療、手術療法などがあるが、本剤は処方する医師に手技習得等を必要としない非侵襲的な自己投与外用剤であり、侵襲的な既存治療が適応できない患者にも使用できることから、原発性腋窩多汗症の新たな治療選択肢となると考える。

海外では、米国にて原発性腋窩多汗症の治療薬として 3.75 % 製剤が 2018 年 6 月に承認され、同年 10 月より販売されている。

マルホ株式会社は、Dermira, Inc. より国内での開発権を取得し、開発を進めた。原発性腋窩多汗症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験及び第 III 相長期投与試験の結果、有効性及び安全性が確認されたことから、「原発性腋窩多汗症」を効能・効果として 2.5 % 製剤で製造販売承認を申請し、2022 年 1 月に承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) グリコピロニウムは、汗腺細胞のムスカリン M3 受容体に結合し、アセチルコリンの結合を阻害することで制汗作用を発揮する。(「VI.2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) GT はピロカルピン誘発による発汗反応を用量依存的に抑制することが示された。(in vivo、マウス) (「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) 原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内第 II/III 試験において、投与 4 週後の Hyperhidrosis disease severity scale (HDSS) がベースラインから 2 段階以上改善かつ両腋窩の平均発汗重量が 50 % 以上改善した患者の割合は、本剤群で 41.1 % (69/168 例) となり、プラセボ群 16.4 % (27/165 例) に比べて有意に高かった (ピアソンのカイ二乗検定、 $P < 0.0001$ )。(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験 (最大 52 週間塗布) において、HDSS がベースラインから 2 段階以上改善した患者の割合は、28 週で 60.5 % (101/167 例)、52 週で 64.3 % (83/129 例) であった。また、両腋窩の平均発汗重量がベースラインから 50 % 以上改善した患者の割合は、28 週で 82.6 % (138/167 例)、52 週で 85.3 % (110/129 例) であった。(「V.5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (5) 主な副作用は、羞明、散瞳、霧視、ドライアイ、排尿困難、頻尿、口渇、接触皮膚炎、湿疹 (各 1 % 以上) であった。(「VIII.8. (2) その他の副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

- (1) 塗布利便性の向上及び一定量の投与を目的として新たに開発された 1 回使い切りのワイプ製剤である。
- (2) 手技習得等を必要としない非侵襲的な自己投与外用剤であり、注射、レーザー治療、手術療法などと比較して患者自身で簡便に使用できる。(「I.1. 開発の経緯」の項参照)

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	策定中	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	作成中	・患者向け資材：患者向け資材（ラ ピフオートワイプ 2.5%を使用さ れる方へ）の作成と提供（X.5.患者 向け資材の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知		

(2022年1月20日時点)

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I.6.RMPの概要」の項参照）

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

現在、RMP策定中である。



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ラピフォート®ワイプ 2.5 %

#### (2) 洋名

Rapifort® Wipes

#### (3) 名称の由来

Rapid (速く)、Comfort (快適に) に由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

グリコピロニウムトシル酸塩水和物 (JAN)

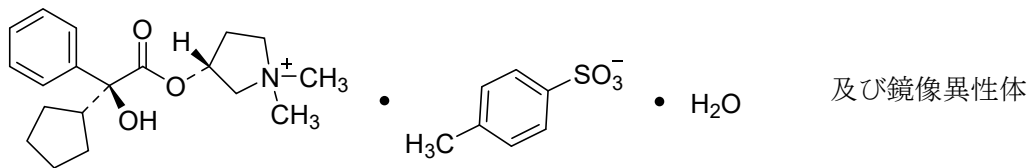
#### (2) 洋名 (命名法)

Glycopyrronium Tosilate Hydrate (JAN)

#### (3) ステム (stem)

第4級アンモニウム化合物: -ium

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{19}H_{28}NO_3 \cdot C_7H_7O_3S \cdot H_2O$

分子量: 507.64

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidin-1-ium mono(4-methylbenzenesulfonate)monohydrate(IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

GT、M6061、DRM04

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の粉末

##### (2) 溶解性

メタノール、エタノール(96)に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にやや溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：125～129℃

##### (5) 酸塩基解離定数

なし (pH2.0～12.0)

##### (6) 分配係数

算出不能

##### (7) その他の主な示性値

該当しない

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	30 °C/65 %RH 暗所	24 箇月	ポリエチレン袋 2 重/ ファイバードラム	規格内 (試験継続中)
加速試験	40 °C/75 %RH 暗所	12 箇月	ポリエチレン袋 2 重/ ファイバードラム	規格内
苛酷試験 (光)	40°C/75 %RH 総照度 120 万 lux・hr 以上、 総近紫外放射エネルギー 200 W h/m <sup>2</sup> 以上		ガラス製容器 (直接曝光)	規格内

試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、強熱残分、定量法

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

##### 定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

外用液剤（ワイプ製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色澄明の薬液を不織布に含浸させた製剤

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：約 4.5

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

製品 1 包あたり、薬液 2.5 g 及び不織布 1 枚を含む。

有効成分

1 包（薬液 2.5 g）中にグリコピロニウムトシル酸塩水和物 62.5 mg を含む。

添加剤

無水エタノール、pH 調節剤、不織布（担体）

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分由来の分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>5)</sup>

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25 °C/60 %RH 暗所	24 箇月	ポリエチレン・アルミラミネートフィルム	規格内 (試験継続中)
加速試験	40 °C/75 %RH 暗所	6 箇月	ポリエチレン・アルミラミネートフィルム	規格内
苛酷試験 (光)	25 °C/60 %RH 総照度 120 万 lux・hr D65 ランプ		石英製容器 (直接曝光)	規格内

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

アルミパウチ：1 包×28

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	構成及び材質
ポリエチレン・アルミラミネートフィルム	ポリエチレン、アルミニウム、ポリエチレンテレフタレート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

原発性腋窩多汗症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

1日1回、1包に封入されている不織布1枚を用いて薬液を両腋窩に塗布する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

外国で実施された第Ⅲ相試験にて、3.75%GTを含有するワイブ製剤を1日1回夜就寝前に28日間塗布した際の有効性、安全性が確認され、承認に至っており、2.5%GTを含有するワイブ製剤は、外国で実施された第Ⅱ相試験にて、1日1回夜就寝前に28日間塗布した際に、3.75%と同程度の有効性、安全性を有していることが確認されている。また、原発性腋窩多汗症の疾患概念、診断基準、治療方針、疫学、ムスカリンM3受容体に対する反応性等が欧米人と日本人で類似しており、本剤の有効性及び安全性に大きな民族差が存在しないと考えたことから、日本人においても本剤の推奨濃度は2.5%もしくは3.75%であり、推奨用法は1日1回塗布との仮説に基づき、推奨濃度を決定するために国内第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施した。

国内の原発性腋窩多汗症患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験では、本剤(2.5%、3.75%)を1日1回4週間、夜就寝前に1枚を左右の腋窩に1回ずつ塗布した。HDSSが2段階以上改善かつ両腋窩の平均発汗重量が50%以上改善した患者の割合は、投与1週後の早期から、プラセボ群(4.8%)と比較して、3.75%M606102群(28.6%)及び2.5%M606102群(17.3%)で高く、統計学的に有意な差がみられた。投与4週後には、3.75%M606102群が51.6%、2.5%M606102群が41.1%となり、プラセボ群(16.4%)に比べて有意に高値を示した。第Ⅱ/Ⅲ相試験では、投与4週後のHDSSがベースラインから2段階以上改善した患者の割合は、3.75%M606102群が52.8%、2.5%M606102群が44.0%であり、第Ⅲ相長期投与試験で、本剤を継続投与することで、投与20週後(第Ⅲ相長期投与試験として投与16週後)には、それぞれ73.0%及び69.8%と増加して両群で同程度の改善を示し、それ以降も同程度の効果を維持した。また、両腋窩の平均発汗重量がベースラインから50%以上改善した患者の割合は、投与4週後にはそれぞれ99.0%及び94.5%であり、それ以降も効果を維持した。更には、Dermatology Life Quality Index (DLQI)合計スコアのベースラインからの変化量は、4週後では3.75%M606102群が-6.5、2.5%M606102群が-4.8と、プラセボ群(-3.6)と比較して統計学的に有意に改善し、その後投与32週後(第Ⅲ相長期投与試験として投与28週後)には、-6.1及び-5.4と、両群で同程度の改善を示し、投与56週後(第Ⅲ相長期投与試験として投与52週後)も、-6.3及び-5.3と両群で同程度の改善を示した。

第Ⅱ/Ⅲ相試験の有害事象の発現割合は、3.75%M606102群(36.0%)、2.5%M606102群(30.4%)及びプラセボ群(33.9%)で同程度であったが、本剤と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、2.5%M606102群(15.5%)及びプラセボ群(13.3%)と比較して3.75%M606102群(24.2%)で高かった。有害事象の重症度は、プラセボ群及び2.5%M606102群の各1例1件を除き、すべて軽度であった。本剤の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象並びに抗コリン作用に関連する有害事象の散瞳/霧視及び排尿困難/尿閉に該当する有害事象の発現割合は、2.5%M606102群及びプラセボ群と比較して3.75%M606102群で高かった。

第Ⅲ相長期投与試験での有害事象の発現割合は、3.75%M606102群(69.1%)及び2.5%M606102群(73.8%)で、本剤と関連ありと判断された有害事象の発現割合は、2.5%M606102群(20.8%)と比較して3.75%M606102群(28.4%)で高かった。重症度が高度の有害事象は、2.5%M606102群で2例2件、3.75%M606102群で1例1件、中等度の有害事象は、それぞれ7例8件及び17例19件に発現し、3.75%M606102群で多かった。また、本剤の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象並びに散瞳/霧視及び排尿困難/尿閉に該当する有害事象の発現割合は、2.5%M606102群と比較して3.75%M606102群で高かった。

原発性腋窩多汗症は慢性疾患であり、重症度に係わらず幅広く、継続して使用できる薬剤が求められており、以上の国内臨床試験の結果から、国内の臨床推奨濃度は2.5%、用法及び用量を「1日1回、1包に封入されている不織布1枚を用いて薬液を両腋窩に塗布する。」とした。「V.5.(4) 検証的試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意  
設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

臨床データパッケージ一覧（国内）

治験の種類・相	試験番号 (実施国)	デザイン	対象患者 被験者数：登録数 (完了数)	用法・用量 投与期間	資料 区分
安全性 I	M606102-01 (日本)	無塗布及び プラセボ対照 非盲検 皮膚安全性試験	健康成人男性 30 例 (30 例)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2.5%薬液</li> <li>・ 3.75%薬液</li> <li>・ 5%薬液</li> <li>・ プラセボ</li> </ul> 上背部皮膚の左右いずれかのオープンパッチテスト塗布部位に治験薬を各 20 μL/4 cm <sup>2</sup> (2 cm×2 cm) で開放塗布した。また、オープンパッチテスト塗布部位に対して 1 カ所ブランクを設定した。治験薬塗布 24 時間後に治験薬を除去した。 24 時間	評価
有効性 安全性 II/III	M606102-02 (日本)	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	原発性腋窩多汗症患者 497 例 (486 例)  2.5%群 168 例 (164 例) 3.75%群 163 例 (158 例) プラセボ群 166 例 (164 例)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2.5%ワイプ製剤</li> <li>・ 3.75%ワイプ製剤</li> <li>・ プラセボ</li> </ul> 治験薬 1 枚を用いて左右の腋窩に 1 日 1 回 (就寝前) 塗布した。 28 日間	評価
有効性 安全性 薬物動態 III	M606102-03 (日本)	ランダム化 並行群間比較 多施設共同 長期投与試験	原発性腋窩多汗症患者 378 例 [登録直後中止 1 例 を含む] (313 例)  2.5%群 183 例 (161 例) 3.75%群 194 例 (152 例)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2.5%ワイプ製剤</li> <li>・ 3.75%ワイプ製剤</li> </ul> 治験薬 1 枚を用いて左右の腋窩に 1 日 1 回 (就寝前又は朝起床後) 塗布した。 最大 52 週間	評価

臨床データパッケージ一覧（外国）

治験の種類・相	試験番号 (実施国)	デザイン	対象患者 被験者数：登録数 (完了数)	用法・用量 投与期間	資料 区分
安全性 薬物動態 I	DRM04- HH07 (米国)	非盲検 実薬対照試験	原発性腋窩多汗症患者 (コホート 1 [3.75 % DRM04 ワイブ製剤]) 31 例 (31 例) 成人 11 例、小児 20 例  健康成人 (コホート 2 [Cuvposa]) 18 例 (18 例)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3.75 % DRM04 ワイブ製剤</li> <li>・ グリコピロニウム臭化物経口薬 (Cuvposa)</li> </ul> <p>コホート 1 (3.75 % DRM04 ワイブ製剤): 治験薬 1 枚を左右の腋窩に 1 日 1 回、計 5 日間塗布した。</p> <p>コホート 2 (Cuvposa) : グリコピロニウム臭化物 (Cuvposa) を 240 mL の水で経口投与した。Day 1 に 1.0 mg/8 時間で開始し、5 日間連続投与した。忍容性に問題がない場合は、Day 6 に 2.0 mg/8 時間に増量し、5 日間連続投与した。忍容性に問題がない場合は、Day 11 に最終用量の 3.0 mg/8 時間に増量し、5 日間連続投与した。</p>	参考
安全性 I	DRM04- HH08 (米国)	ランダム化 プラセボ対照 同一被験者内 比較試験	健康成人 328 例 (240 例)  コホート 2 : 45 例 (0 例) コホート 2a : 41 例 (37 例) コホート 1a : 242 例 (203 例)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3.75 % DRM04 ワイブ製剤</li> <li>・ プラセボ</li> <li>・ 陽性対照 : 0.2 % ラウリル硫酸ナトリウム</li> <li>・ 陰性対照 : 0.9 % 生理食塩水</li> </ul> <p>コホート 2 : 治験薬を 1 日 1 回、背部肩甲骨下の皮膚の同一部位に連続 21 日間密封状態で塗布し、塗布 24 時間後に治験薬を除去した。</p> <p>コホート 2a : 治験薬を 1 日 1 回、背部肩甲骨下の皮膚の同一部位に連続 21 日間半密封状態で塗布し、塗布 24 時間後に治験薬を除去した。</p> <p>コホート 1a : 3 週間の誘導期に治験薬を週 3 回、半密封状態で背部肩甲骨下の部位に塗布し、塗布約 48~72 時間後に治験薬を除去した。10~14 日間休薬後のチャレンジ期に半密封パッチを誘導期で塗布した背部の部位と反対側の新たな部位に塗布し、塗布 48 時間後に治験薬を除去した。</p>	参考
有効性 安全性 薬物動態 II	DRM04- HH01 (米国)	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 多施設共同 用量範囲試験	原発性腋窩多汗症患者 198 例 (178 例)  1.0 % DRM04B 群 38 例 (34 例) 2.0 % DRM04B 群 40 例 (36 例) 3.0 % DRM04B 群 40 例 (39 例) 4.0 % DRM04B 群 40 例 (30 例) プラセボ群 40 例 (39 例)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 1.0 % DRM04B ワイブ製剤</li> <li>・ 2.0 % DRM04B ワイブ製剤</li> <li>・ 3.0 % DRM04B ワイブ製剤</li> <li>・ 4.0 % DRM04B ワイブ製剤</li> <li>・ プラセボ</li> </ul> <p>治験薬 1 枚を用いて左右の腋窩に 1 日 1 回 (就寝前) 塗布した。 28 日間</p>	参考
有効性 安全性	DRM04- HH02	ランダム化 プラセボ対照	原発性腋窩多汗症患者 105 例 (100 例)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2.0 % DRM04B ワイブ製剤</li> <li>・ 3.0 % DRM04B ワイブ製剤</li> </ul>	参考

薬物動態 II	(米国、 カナダ)	並行群間比較 多施設共同試験	2.0 % DRM04B 群 21 例 (19 例) 3.0 % DRM04B 群 20 例 (20 例) 2.5 % DRM04 群 22 例 (21 例) 3.75 % DRM04 群 20 例 (20 例) プラセボ群 22 例 (20 例)	・ 2.5 % DRM04B ワイブ製剤 ・ 3.75 % DRM04B ワイブ製剤 ・ プラセボ 治験薬 1 枚を用いて左右の腋窩 に 1 日 1 回 (就寝前) 塗布した。 28 日間	
有効性 安全性 III	DRM04- HH04 (米国、 ドイツ)	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	原発性腋窩多汗症患者 344 例 (320 例)  3.75 % DRM04 群 229 例 (208 例) プラセボ群 115 例 (112 例)	・ 3.75 % DRM04 ワイブ製剤 ・ プラセボ 治験薬 1 枚を用いて左右の腋窩 に 1 日 1 回 (就寝前) 塗布した。 28 日間	参考
有効性 安全性 III	DRM04- HH05 (米国)	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較 多施設共同試験	原発性腋窩多汗症患者 353 例 (331 例)  3.75 % DRM04 群 234 例 (218 例) プラセボ群 119 例 (113 例)	・ 3.75 % DRM04 ワイブ製剤 ・ プラセボ 治験薬 1 枚を用いて左右の腋窩 に 1 日 1 回 (就寝前) 塗布した。 28 日間	参考
有効性 安全性 III	DRM04- HH06 (米国、 ドイツ)	非盲検 多施設共同 長期投与試験	原発性腋窩多汗症患者 564 例 (226 例)	・ 3.75 % DRM04 ワイブ製剤 治験薬 1 枚を用いて左右の腋窩 に 1 日 1 回 (就寝前) 塗布した。 最大 44 週間	参考

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 単回投与試験

「VII.1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### 2) 皮膚安全性

健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (皮膚安全性試験) (M606102-01 試験)<sup>6)</sup>

日本人の健康成人男性 30 例を対象に、M606102 (2.5 %、3.75 %、5 %) 薬液の皮膚安全性をプラセボ及び無塗布部位を対照としたオープンパッチテストにより評価した。すべての判定時点 (24 時間判定、48 時間判定、72 時間判定) で、皮膚反応 (総合判定) はいずれの治験薬及びブランクにおいても、全例で「反応なし」と判定された。皮膚刺激指数についても、いずれの治験薬及びブランクにおいても、すべて 0 であった。接触蕁麻疹反応は、2.5 %、プラセボ及びブランクでは全例で「なし」と判定され、3.75 %及び 5 %では、30 例中同一の 1 例で「あり」と判定された。治験薬と関連のある有害事象、死亡又はその他の重篤な有害事象はみられなかった。以上より、M606102 (2.5 %、3.75 %、5 %) 薬液及びプラセボの皮膚安全性は高く、その他の安全性も問題ないと考えた。

注) 本剤の承認規格は 2.5 %である。本剤の承認された用法・用量は「1 日 1 回、1 包に封入されている不織布 1 枚を用いて薬液を両腋窩に塗布する。」である。

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし



#### (4) 検証的試験

＜有効性の評価指標＞

##### (1) HDSS

原発性局所多汗症の発汗に対する評価は、患者の自覚症状に基づいた主観的な評価方法と客観的評価指標である発汗重量が用いられることから、日本皮膚科学会の原発性局所多汗症診療ガイドライン<sup>2)</sup>で提唱されており<sup>2)</sup>、国内外で原発性多汗症の重症度評価に用いられている HDSS<sup>2)7)</sup>を評価指標とした。

##### (2) 両腋窩の平均発汗重量

原発性局所多汗症では、過剰な発汗により仕事、社交、身体的活動又はレジャーなどの日常生活が制限される<sup>2)</sup>。したがって、GT が直接的に作用する発汗重量を評価（客観的評価指標）するため、日本皮膚科学会の原発性局所多汗症診療ガイドライン<sup>2)</sup>で用いられている重量測定法による両腋窩の5分間の発汗重量を評価指標とした。

##### (3) Axillary sweating daily diary (ASDD) 又は Axillary sweating daily diary for children (ASDD-C)

ASDD<sup>8)</sup>は、患者自身が感じる腋窩多汗症の重症度と日常生活への影響を評価する質問票である。

Q1 では、過去 24 時間の腋窩の発汗の有無を評価した。Q2 では、過去 24 時間の腋窩の発汗の状態を 0～10 のスコアで評価した。Q3 では、過去 24 時間の腋窩の発汗が活動に与える影響を 0～4 のスコアで評価した。Q4 では、過去 24 時間でどれくらい腋窩の発汗が気になったかを 0～4 のスコアで評価した。Q5 は a から f の 6 つの質問で構成され、それぞれ、過去 7 日間で腋窩の発汗が原因で、衣服の交換が生じた等の行動への影響、自信を失うことがあった等の精神面への影響を「はい」「いいえ」で評価した。Q6 では、ベースラインと比較した腋窩の発汗の状態を 1～7 のスコアで評価した。同意取得時の年齢が 16 歳以上の被験者に ASDD、15 歳以下の被験者は ASDD-C を用いた。

##### (4) DLQI 又は Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)

原発性腋窩多汗症患者の低下した Quality of life (QOL) の改善を評価することは、原発性腋窩多汗症に対する有効性を評価する上で重要と考え、DLQI<sup>9)</sup>を評価した。

DLQI は、皮膚疾患が患者の QOL に与える影響を評価する質問票であり、過去 1 週間の QOL の状態を踏まえ、10 の質問事項に対する回答に基づきスコア化する。各設問の「皮膚」は両側の腋窩と読み替えた。同意取得時の年齢\*が 16 歳以上の被験者には DLQI、15 歳以下の被験者には CDLQI<sup>10)</sup>を用いた。

\* : M606102-03 試験の移行症例では M606102-02 試験の同意取得時の年齢

1) 有効性検証試験

原発性腋窩多汗症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (M606102-02 試験)<sup>11)</sup>

目的	原発性腋窩多汗症患者に M606102 (2.5%、3.75%) を 1 日 1 回 28 日間投与した際の有効性、安全性及び臨床至適濃度を検討する。																						
試験デザイン	ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験																						
対象	日本人原発性腋窩多汗症患者																						
登録基準	<p>(1)以下の基準を満たす原発性腋窩多汗症患者</p> <p>1)明らかな原因がないまま腋窩に過剰な発汗が 6 ヶ月以上認められる患者</p> <p>2)以下の a)~f)の 6 項目の内、2 項目以上あてはまる患者</p> <p>a)最初に症状が出たのが 25 歳以下である</p> <p>b)左右対称性に発汗がみられる</p> <p>c)睡眠中は発汗が止まっている</p> <p>d)1 週間に 1 回以上多汗のエピソードがある</p> <p>e)家族歴がみられる</p> <p>f)腋窩の発汗によって日常生活に支障を来している</p> <p>(2)HDSS のスコアが 3 又は 4 の患者</p> <p>・スコア 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</p> <p>・スコア 4 : 発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある</p> <p>(3)左右の腋窩ともに 5 分間の発汗重量が 50 mg 以上であった患者</p> <p>(4)同意取得時の年齢が 9 歳以上の患者</p> <p>(5)ランダム化前の 7 日間の内 4 日間以上、ASDD の Q2 を入力している患者 ただし、同意取得時に患者が 15 歳以下の場合は、ASDD-C の Q2 とする。</p>																						
除外基準	<p>(1)以下のいずれかの合併症又は既往症を有する患者</p> <p>1)グリコピロニウム含有製剤に対する過敏症</p> <p>2)薬物治療を要する程度のアルコール過敏症</p> <p>(2)以下のいずれかの合併症を有する患者</p> <p>1)シェーグレン症候群又はシッカ症候群</p> <p>2)緑内障、炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病)、中毒性巨大結腸症、重症筋無力症、麻痺性イレウス</p> <p>3)心室性不整脈、心房細動、心房粗動、上室性頻拍 (100 bpm 以上、洞性頻拍以外)</p> <p>4)前立腺肥大による尿閉でカテーテル留置が必要な患者、又は、前立腺肥大による重度な閉塞性症状を来している患者</p> <p>5)重篤*な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不相当と考えられる疾患 ※「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(厚生省薬務局安全課長通知 薬安第 80 号) 及び「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ版」を参考に判断する。</p> <p>(3)各起点日から登録日又はランダム化日までに下記のいずれかの治療を施された患者</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">治療</th> <th style="text-align: center;">起点日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腋窩に対する下記の治療</td> <td></td> </tr> <tr> <td>・発汗作用に影響を及ぼす外科的な治療 (レーザー療法を含む)</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>・局所投与医薬品、医薬部外品</td> <td>登録日前日を含む 14 日前</td> </tr> <tr> <td>・イオントフォレーシス療法</td> <td>登録日前日を含む 28 日前</td> </tr> <tr> <td>多汗症に対する下記の治療</td> <td></td> </tr> <tr> <td>・外科的な療法 (レーザー療法を含む)</td> <td>なし</td> </tr> <tr> <td>・精神療法</td> <td></td> </tr> <tr> <td>下記の薬剤</td> <td></td> </tr> <tr> <td>・ボツリヌス毒素</td> <td>登録日前日を含む 1 年前</td> </tr> <tr> <td>・コリン作用薬、抗コリン作用薬、クロニジン塩酸塩又は多汗症の適応を有する漢方薬</td> <td>登録日前日を含む 28 日前</td> </tr> </tbody> </table> <p>(4)他の治験又は製造販売後臨床試験への参加 (治験薬又は試験薬の最終投与日) からランダム化日前日を含めて過去 120 日間が経過していない患者、あるいは他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中の患者</p>	治療	起点日	腋窩に対する下記の治療		・発汗作用に影響を及ぼす外科的な治療 (レーザー療法を含む)	なし	・局所投与医薬品、医薬部外品	登録日前日を含む 14 日前	・イオントフォレーシス療法	登録日前日を含む 28 日前	多汗症に対する下記の治療		・外科的な療法 (レーザー療法を含む)	なし	・精神療法		下記の薬剤		・ボツリヌス毒素	登録日前日を含む 1 年前	・コリン作用薬、抗コリン作用薬、クロニジン塩酸塩又は多汗症の適応を有する漢方薬	登録日前日を含む 28 日前
治療	起点日																						
腋窩に対する下記の治療																							
・発汗作用に影響を及ぼす外科的な治療 (レーザー療法を含む)	なし																						
・局所投与医薬品、医薬部外品	登録日前日を含む 14 日前																						
・イオントフォレーシス療法	登録日前日を含む 28 日前																						
多汗症に対する下記の治療																							
・外科的な療法 (レーザー療法を含む)	なし																						
・精神療法																							
下記の薬剤																							
・ボツリヌス毒素	登録日前日を含む 1 年前																						
・コリン作用薬、抗コリン作用薬、クロニジン塩酸塩又は多汗症の適応を有する漢方薬	登録日前日を含む 28 日前																						

	<p>(5)妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない患者</p> <p>(6)M606102（プラセボを含む）を使用したことのある患者</p> <p>(7)M606102の治験で中止したことがある患者</p> <p>(8)その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断する患者</p>
試験方法	2.5% M606102、3.75% M606102、プラセボを1日1回夜就寝前に、1枚を用いて左右の腋窩を1回ずつ拭い、28日間塗布した。治験薬の塗布後、少なくとも4時間は腋窩を洗わないこととした。
評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>主要評価項目 投与開始日と比較した投与4週後のHDSSが2段階以上改善かつ両腋窩の平均発汗重量が50%以上改善した患者の割合</p> <p>副次評価項目 1)投与開始日と比較した投与4週後のHDSSが2段階以上改善した患者の割合 2)投与開始日と比較した投与4週後の両腋窩の平均発汗重量が50%以上改善した患者の割合 3)投与4週後の両腋窩の平均発汗重量（対数変換値） 4)ベースラインと比較した4週後の平均ASDD及び平均ASDD-C Q2が4段階以上改善した患者の割合</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>1)有害事象 2)臨床検査値 3)バイタルサイン</p>
解析方法	<p>解析対象集団：主要評価項目及び副次評価項目ともに最大の解析対象集団（以下、FAS）とした。欠測はWorst observation carried forward（WOCF）で補完した。</p> <p>・主要評価項目の解析 ピアソンのカイ二乗検定により群間比較を行った。多群比較による多重性を調整するために、3.75% M606102群とプラセボ群の比較が両側5%水準で有意となった場合のみ、2.5% M606102群とプラセボ群を比較した。</p> <p>・副次評価項目の解析 1)及び2)は、ピアソンのカイ二乗検定で群間比較した。 3)は、対数変換（底は2）後の各Visitの両腋窩の平均発汗重量を応答変数とし、Visit間の相関構造にUnstructured（無構造）を仮定した混合効果モデルを用いて解析した。投与開始日の両腋窩の平均発汗重量は、投与群間で同一の平均及び標準偏差を持つとの仮定の下、投与群間で併合した。 4)は、ベースラインの平均ASDD及び平均ASDD-C Q2スコアが4以上の患者を対象に、ASDD Q2スコアとASDD-C Q2スコアをプールし、ピアソンのカイ二乗検定で群間比較した。</p>

【結果】

<有効性>

494例（2.5%群168例、3.75%群161例、プラセボ群165例）をFASとした。

主要評価項目

投与4週後のHDSSがベースラインから2段階以上改善かつ両腋窩の平均発汗重量が50%以上改善した患者の割合は、2.5%群が41.1%（69/168例）、3.75%群が51.6%（83/161例）、プラセボ群が16.4%（27/165例）であった。2.5%群とプラセボ群との差は24.7%、3.75%群とプラセボ群の差は35.2%であり、統計学的に有意な差がみられ（いずれも $P < 0.0001$ 、ピアソンのカイ二乗検定）、いずれの濃度も原発性腋窩多汗症を改善する効果が確認された。

投与4週間後のHDSSがベースラインから2段階以上改善かつ  
両腋窩の平均発汗重量がベースラインから50%以上改善した割合

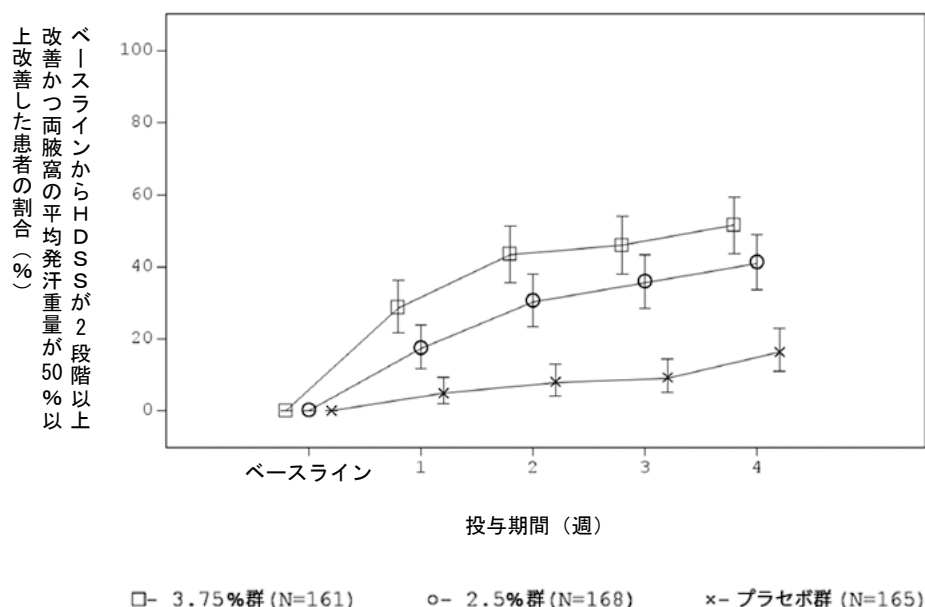
投与群	患者の割合 (例数)	プラセボ群との群間差 <sup>a)</sup>	
		群間差 [両側95%信頼区間]	P値
2.5%群	41.1% (69/168)	24.7% [14.0%~34.8%]	<0.0001
3.75%群	51.6% (83/161)	35.2% [24.8%~45.1%]	<0.0001
プラセボ群	16.4% (27/165)	—	—

a) ピアソンのカイ二乗検定

投与1週後のHDSSがベースラインから2段階以上改善かつ両腋窩の平均発汗重量が50%以上改善した患者の割合は、2.5%群が17.3% (29/168例)、3.75%群が28.6% (46/161例)、プラセボ群が4.8% (8/165例)であり、2.5%群、3.75%群で統計学的に有意に高く(それぞれ $P=0.0003$ 及び $P<0.0001$ 、ピアソンのカイ二乗検定)、投与4週間まで経時的に改善した。

注) 本剤の承認規格は2.5%である。

HDSSが2段階以上改善かつ両腋窩の平均発汗重量が50%以上改善した患者の割合の経時推移図  
(割合及び95%信頼区間)(FAS)



副次評価項目

- 1) 投与開始日と比較した投与4週間後のHDSSが2段階以上改善した患者の割合  
2.5%群で44.0% (74/168例)、3.75%群で52.8% (85/161例)、プラセボ群で20.6% (34/165例)であり、いずれの群もプラセボ群と比較して、統計学的に有意に高かった ( $P<0.0001$ 、ピアソンのカイ二乗検定)。
- 2) 投与開始日と比較した投与4週間後の両腋窩の平均発汗重量が50%以上改善した患者の割合  
2.5%群で89.9% (151/168例)、3.75%群で94.4% (152/161例)、プラセボ群で70.3% (116/165例)であり、いずれの群もプラセボ群と比較して、統計学的に有意に高かった ( $P<0.0001$ 、ピアソンのカイ二乗検定)。HDSS及び両腋窩の平均発汗重量ともに、投与1週間から本剤群でプラセボ群と比較して有意に改善し、投与4週間まで経時的に改善した ( $P<0.0001$ 、ピアソンのカイ二乗検定)。
- 3) 投与4週間後の両腋窩の平均発汗重量 (対数変換値)  
2.5%群で3.4361 mg、3.75%群で2.8656 mg、プラセボ群で4.6420 mgであり、いずれの群もプラセボ群と比較して、統計学的に有意に低かった ( $P<0.0001$ 、混合効果モデル)。
- 4) ベースラインと比較した4週間後の平均ASDD及び平均ASDD-C Q2が4段階以上改善した患者の割合  
2.5%群で36.2% (54/149例)、3.75%群で51.9% (70/135例)、プラセボ群で11.2% (16/143例)で

あり、いずれの群でもプラセボ群と比較して、統計学的に有意に高かった ( $P < 0.0001$ 、ピアソンのカイ二乗検定)。

注) 本剤の承認規格は 2.5 %である。

#### 投与 4 週後の有効性

有効性評価項目	投与群	最小二乗 平均値	患者の割合 (例数)	プラセボ群との群間差	
				群間差 [両側 95 %信頼区間]	$P$ 値
HDSS がベースラインから 2 段階以上改善した割合	2.5 %群	—	44.0 % (74/168)	23.4 % [12.8 %~33.7 %]	<0.0001 <sup>b)</sup>
	3.75 %群	—	52.8 % (85/161)	32.2 % [21.6 %~42.2 %]	<0.0001 <sup>b)</sup>
	プラセボ群	—	20.6 % (34/165)	—	—
両腋窩の平均発汗重量がベースラインから 50 %以上改善した割合	2.5 %群	—	89.9 % (151/168)	19.6 % [8.8 %~30.1 %]	<0.0001 <sup>b)</sup>
	3.75 %群	—	94.4 % (152/161)	24.1 % [13.5 %~34.5 %]	<0.0001 <sup>b)</sup>
	プラセボ群	—	70.3 % (116/165)	—	—
両腋窩の平均発汗重量 (対数変換値)	2.5 %群	3.4361 mg	—	-1.2059 [-1.5824~-0.8295]	<0.0001 <sup>c)</sup>
	3.75 %群	2.8656 mg	—	-1.7765 [-2.1569~-1.3960]	<0.0001 <sup>c)</sup>
	プラセボ群	4.6420 mg	—	—	—
平均 ASDD 及び平均 ASDD-C Q2 スコアがベースラインから 4 段階以上改善した患者の割合 <sup>a)</sup>	2.5 %群	—	36.2 % (54/149)	25.1 % [13.6 %~35.9 %]	<0.0001 <sup>b)</sup>
	3.75 %群	—	51.9 % (70/135)	40.7 % [29.4 %~51.0 %]	<0.0001 <sup>b)</sup>
	プラセボ群	—	11.2 % (16/143)	—	—

a) : ベースラインの平均 ASDD 及び平均 ASDD-C Q2 が 4 以上の症例を対象に算出した

b) : ピアソンのカイ二乗検定

c) : 対数変換 (底は 2) 後の各 Visit の両腋窩の平均発汗重量を応答変数とし、Visit 間の相関構造に Unstructured (無構造) を仮定した混合効果モデル

#### <安全性>

治療薬と関連ありの有害事象の発現割合は、2.5 %群 15.5 % (26/168 例)、3.75 %群 24.2 % (39/161 例)、プラセボ群 13.3 % (22/165 例) であった。治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、用量依存的に増加した。治療薬と関連ありの有害事象のうち主な事象 (発現割合 2 %以上) は、2.5 %群で散瞳が 3.6 % (6/168 例)、排尿困難が 3.0 % (5/168 例) 及び羞明が 2.4 % (4/168 例)、3.75 %群で羞明が 6.2 % (10/161 例)、口渇が 5.0 % (8/161 例)、散瞳及び排尿困難が各 3.7 % (6/161 例)、頻尿が 3.1 % (5/161 例) であった。プラセボ群では、口渇及び頻尿が各 3.0 % (5/165 例) であった。

治験薬と関連ありの重篤な有害事象、及び死亡は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った治験薬と関連ありの有害事象は 3.75 %群でのみ発現し、発現割合は 1.9 % (3/161 例) であった (排尿困難及び口渇が各 3 例、便秘が 2 例、ドライアイ及び口腔咽頭痛が各 1 例、重複あり)。治験薬の休薬に至った治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、2.5 %群 1.2 % (2/168 例) (散瞳及び口内乾燥が各 1 例)、3.75 %群 1.9 % (3/161 例) (排尿困難、頻尿、散瞳、羞明が各 1 例、重複あり) であり、複数例で発現した有害事象はなかった。治験薬の減量に至った有害事象はなかった。血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値では、いずれの投与群でもベースラインと 4 週後の値に臨床的に重要な変化はみられなかった。バイタルサインでは、いずれの投与群でもベースラインと 4 週後の値に臨床的に重要な変化はみられなかった。

注) 本剤の承認規格は 2.5 %である。

## 2) 安全性試験

### 長期投与試験 (M606102-03 試験) <sup>12)</sup>

目的	原発性腋窩多汗症患者に M606102 を 1 日 1 回 52 週間投与した際の安全性を検討する。
試験デザイン	ランダム化、並行群間比較、多施設共同試験
対象	日本人原発性腋窩多汗症患者
登録基準	<p>以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。</p> <p>(1)移行症例</p> <p>1)M606102-02 試験の投与 4 週後を完了し、治験薬の投与遵守率が 80 %以上の患者</p> <p>2)M606102-02 試験の投与 4 週後と同日に、M606102-03 試験の適格性確認が可能な患者</p> <p>(2)新規症例</p> <p>1)以下の基準を満たす原発性腋窩多汗症患者</p> <p>a)明らかな原因がないまま腋窩に過剰な発汗が 6 ヶ月以上認められる患者</p> <p>b)以下の i)~vi)の 6 項目の内、2 項目以上あてはまる患者</p> <p>i)最初に症状が出たのが 25 歳以下である</p> <p>ii)左右対称性に発汗がみられる</p> <p>iii)睡眠中は発汗が止まっている</p> <p>iv)1 週間に 1 回以上多汗のエピソードがある</p> <p>v)家族歴がみられる</p> <p>vi)腋窩の発汗によって日常生活に支障を来している</p> <p>2)HDSS のスコアが 2 以上の患者</p> <p>・スコア 2 : 発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある</p> <p>3)左右の腋窩ともに 5 分間の発汗重量が 30 mg 以上であった患者</p>
除外基準	<p>以下の基準のいずれかに抵触する患者は、本治験の対象から除外した。</p> <p>(1)移行症例</p> <p>1)M606102-02 試験で、本剤の投与継続が不適切と考えられる有害事象を認めた患者</p> <p>2)妊婦、授乳婦及び妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない患者</p> <p>3)その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断する患者</p> <p>(2)新規症例</p> <p>1)以下のいずれかの合併症又は既往症を有する患者</p> <p>a)グリコピロニウム含有製剤に対する過敏症</p> <p>b)薬物治療を要する程度のアレルギー過敏症</p> <p>2)以下のいずれかの合併症を有する患者</p> <p>a)シェーグレン症候群又はシッカ症候群</p> <p>b)緑内障、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、中毒性巨大結腸症、重症筋無力症、麻痺性イレウス</p> <p>c)心室性不整脈、心房細動、心房粗動、上室性頻拍（100 bpm 以上、洞性頻拍以外）</p> <p>d)前立腺肥大による尿閉でカテーテル留置が必要な患者、又は、前立腺肥大による重度な閉塞性症状を来している患者</p> <p>e)重篤*な心・肝・腎・肺・血液疾患等、治験参加に不相当と考えられる疾患</p> <p>※「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（厚生省薬務局安全課長通知 薬安第 80 号）及び「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ版」を参考に判断する。</p> <p>3)登録日前日を含めた 14 日前から登録までに、グリコピロニウム含有製剤を使用した患者</p> <p>4)他の治験又は製造販売後臨床試験への参加（治験薬又は試験薬の最終投与日から登録日まで 120 日経過していない患者、あるいは他の治験又は製造販売後臨床試験に参加中の患者</p> <p>5)M606102-02 試験の適格性確認にて、選択基準「(2)新規症例」のいずれかに適合しなかった患者</p>

	6)妊婦、授乳婦並びに妊娠している可能性のある患者又は治験期間中に医師の指導に基づく適切な方法で避妊を行う意思のない患者 7)その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適格と判断する患者
試験方法	1日1回、M606102 (2.5%又は3.75%) 1枚を用いて左右の腋窩に1回ずつ、最大52週間塗布した。塗布のタイミングは、原則、夜就寝前としたが、朝起床後も可能とし、治療期間を通じて同じタイミングとした。治験薬の塗布後、少なくとも4時間は腋窩を洗わないこととした。
評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>1)HDSS の各規定来院日の各カテゴリの例数及び割合、ベースラインからの各変化量カテゴリの例数及び割合</p> <p>2)発汗重量の各規定来院日の値とベースラインからの変化量</p> <p>3)皮膚疾患が患者の QOL に与える影響を評価する質問票 DLQI、CDLQI の各規定来院日の値とベースラインからの変化量</p> <p>4)EuroQol 5 dimension 5 level (EQ-5D-5L)、EuroQol 5 dimension youth (EQ-5D-Y) の各規定来院日の各カテゴリの例数及び割合</p> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>1)有害事象</p> <p>2)臨床検査値</p> <p>3)バイタルサイン</p> <p>&lt;薬物動態&gt;</p> <p>1)血漿中グリコピロニウム濃度</p> <p>2)血漿中 M6061M9 濃度</p>
解析方法	FAS を有効性の解析対象とした。HDSS については、投与群、Visit ごとに、HDSS の各カテゴリの例数及び割合を算出した。また、2 週後以降の各 Visit のベースラインからの変化量カテゴリ (3 段階改善、2 段階改善、1 段階改善、非改善) ごとの例数及び割合を算出した。発汗重量については、投与群、Visit ごとに、平均発汗重量 (左右の発汗重量の平均) の要約統計量を算出した。また、2 週後以降の各 Visit のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。DLQI 又は CDLQI については、投与群、Visit ごとに合計スコア及び下位尺度の要約統計量を算出した。また、合計スコアについては、28 週後及び 52 週後の各 Visit のベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。EQ-5D-5L 又は EQ-5D-Y については、投与群、Visit ごとに、項目ごと、カテゴリごとの例数及び割合を算出した。また、EQ-5D-5L について、効用値の要約統計量を算出した。HDSS 及び平均発汗重量について、背景因子別に、HDSS については 2 週後以降の Visit ごとに、ベースライン HDSS が 3 以上の患者を対象に、ベースラインから 2 段階以上改善した患者の例数及び割合を算出し、経時推移図を作成した。発汗重量については、投与群、2 週後以降の Visit ごとに、ベースラインと比較して、平均発汗重量が 50 %以上改善した患者の例数及び割合を算出し、経時推移図を作成した。

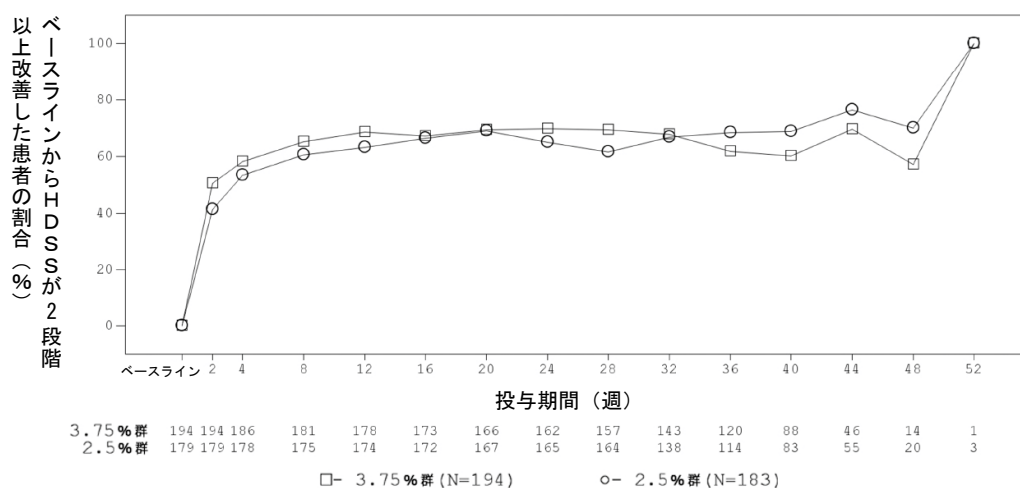
## 【結果】

### <有効性>

#### 1) HDSS

8 週以降 52 週までの各評価時点で、HDSS 変化量カテゴリ分布は一定で推移しており、90%以上の患者で HDSS が 1 段階以上改善した。HDSS がベースラインから 2 段階以上改善した患者の割合は、8 週まで経時的に増加し、いずれの投与群でも 12 週以降同程度の割合が維持された。HDSS がベースラインから 2 段階以上改善した患者の割合は 28 週では 2.5%群 60.5% (101/167 例)、3.75%群 69.4% (109/157 例) であり、52 週ではそれぞれ 64.3% (83/129 例)、65.4% (83/127 例) であった。

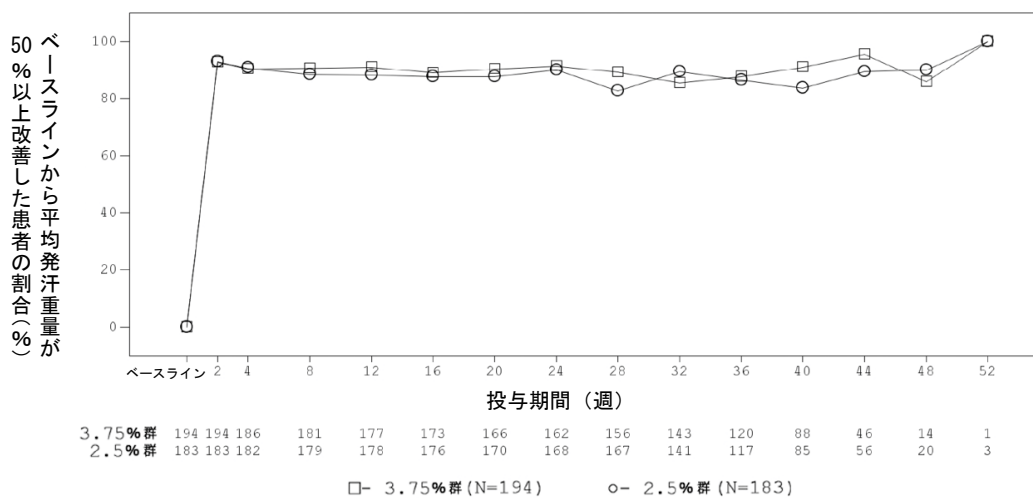
HDSS が 2 段階以上改善した患者の割合の経時推移 (FAS)  
(ベースライン HDSS が 3 以上の患者)



2) 発汗重量

ベースラインと比較して平均発汗重量が 50%以上改善した患者の割合は、両群で同程度であった。両腋窩の平均発汗重量がベースラインから 50%以上改善した患者の割合は、28 週で 2.5%群 82.6% (138/167 例)、3.75%群 89.1% (139/156 例) であり、52 週ではそれぞれ 85.3% (110/129 例) 及び 89.0% (113/127 例) であった。ベースラインと比較して平均発汗重量が 50%以上改善した患者の割合の 52 週までの推移は、いずれの投与群でも 2 週以降同程度の割合が維持された。

ベースラインと比較して平均発汗重量が 50%以上改善した患者の例数及び割合の経時推移 (FAS)



3) DLQI/CDLQI

DLQI 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値 (標準偏差) は、28 週では 2.5%群 -5.4 (5.4)、3.75%群 -6.1 (5.4) であり、52 週ではそれぞれ -5.3 (5.3) 及び -6.3 (5.3) であった。DLQI 合計スコアがベースラインから 4 段階以上改善した患者の割合は、28 週では 2.5%群 86.8% (105/121 例)、3.75%群 91.7% (122/133 例) であり、52 週後ではそれぞれ 90.1% (100/111 例) 及び 93.5% (101/108 例) であった。  
CDLQI の評価対象患者は各群 1 例のみであった。



#### 4) EQ-5D-5L/EQ-5D-Y

いずれの投与群でも、ベースライン時の生活の質の障害の程度は少なく、本剤投与により EQ-5D-5L 効用値はベースラインから 52 週までほとんど変化しなかった。EQ-5D-5L Visual analogue scale (VAS) のベースラインから 52 週の変化量の平均値 (標準偏差) は、3.75 %群 3.7 (13.5)、2.5 %群 4.4 (14.4) であった。EQ-5D-Y の評価対象患者は各群 1 例のみであった。

#### <安全性>

治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、2.5 %群 20.8 % (38/183 例)、及び 3.75 %群 28.4 % (55/194 例) であり、2.5 %群と比較して 3.75 %群で高かった。治験薬と関連ありの有害事象のうち主な事象 (発現割合 2 %以上) は、2.5 %群で羞明及び口渇が 3.8 % (7/183 例)、散瞳、霧視及び接触皮膚炎が 2.7 % (5/183 例)、排尿困難が 2.2 % (4/183 例)、3.75 %群で羞明が 5.7 % (11/194 例)、霧視が 4.6 % (9/194 例)、散瞳及び接触皮膚炎が 4.1 % (8/194 例)、口渇が 3.6 % (7/194 例)、排尿困難が 3.1 % (6/194 例)、頻尿が 2.1 % (4/194 例) であった。

治験薬と関連ありの重篤な有害事象は、3.75 %群 1 例に認められた散瞳であった。

治験薬の投与中止に至った治験薬と関連ありの有害事象の発現割合は、2.5 %群 2.2 % (4/183 例)、3.75 %群 4.1 % (8/194 例) であった。複数例で発現した有害事象は、2.5 %群では接触皮膚炎 (2 例)、3.75 %群では排尿困難及び散瞳 (各 2 例) であった。死亡に至った有害事象としてうっ血性心不全が 3.75 %群の 1 例に認められたが、治験薬との関連はなしであった。

血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値では、いずれの投与群でもベースラインと治験薬投与後の値に臨床的に重要な差はみられなかった。バイタルサインでは、いずれの投与群でもベースラインと 52 週後の値に臨床的に重要な差はみられなかった。

#### <薬物動態>

「VII.1. (2) 2) 反復塗布」の項参照

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査 (実施予定)

本剤を使用した原発性腋窩多汗症患者を対象として、使用実態下における抗コリン作用に関連する有害事象の発現状況を調査する。

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

#### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アセチルコリン受容体拮抗薬

一般名：ソフピロニウム臭化物、グリコピロニウム臭化物、プロパンテリン臭化物等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

グリコピロニウムは、汗腺細胞のムスカリン M3 受容体に結合し、アセチルコリンの作用を阻害することで制汗作用を発揮する<sup>13)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) ムスカリン受容体に対する親和性 (*in vitro*)

ムスカリン受容体サブタイプ (M1、M2、M3、M4 及び M5) に対する GT 及びそのエナンチオマーである (2*R*,3'*S*) グリコピロニウムトシル酸塩一水和物 (2*R*,3'*S* 体) 及び (2*S*,3'*R*) グリコピロニウムトシル酸塩一水和物 (2*S*,3'*R* 体)、並びに代謝物である M6061M9 (GT のエステル結合の加水分解によるカルボン酸化合物) の *does-response curve* を作成し、トレーサーとレセプターの結合に対する IC<sub>50</sub> 値並びに Ki 値を算出した。GT はいずれのムスカリン受容体サブタイプに対しても強い阻害作用を示し、その IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1.63×10<sup>-9</sup>、4.28×10<sup>-9</sup>、3.93×10<sup>-9</sup>、2.27×10<sup>-9</sup> 及び 3.42×10<sup>-9</sup> mol/L であった。また、GT のムスカリン M1、M2、M3、M4 及び M5 受容体に対する Ki 値はそれぞれ 5.07×10<sup>-10</sup>、2.32×10<sup>-9</sup>、1.78×10<sup>-9</sup>、5.53×10<sup>-10</sup> 及び 2.18×10<sup>-9</sup> mol/L であった。GT のエナンチオマーを比較すると、いずれのムスカリン受容体サブタイプに対しても 2*R*,3'*S* 体の方が 2*S*,3'*R* 体よりも強い阻害作用を示した。M6061M9 はいずれの受容体に対しても阻害作用を示さなかった<sup>13)</sup>。

GT、エナンチオマー及び代謝物のムスカリン受容体に対する親和性

ムスカリン受容体 サブタイプ	IC <sub>50</sub> (mol/L)			
	GT	2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> 体	2 <i>S</i> ,3' <i>R</i> 体	M6061M9
M1	1.63×10 <sup>-9</sup>	7.08×10 <sup>-10</sup>	1.41×10 <sup>-8</sup>	>1×10 <sup>-5</sup>
M2	4.28×10 <sup>-9</sup>	2.13×10 <sup>-9</sup>	3.81×10 <sup>-8</sup>	>1×10 <sup>-5</sup>
M3	3.93×10 <sup>-9</sup>	1.71×10 <sup>-9</sup>	3.68×10 <sup>-8</sup>	>1×10 <sup>-5</sup>
M4	2.27×10 <sup>-9</sup>	1.09×10 <sup>-9</sup>	3.39×10 <sup>-8</sup>	>1×10 <sup>-5</sup>
M5	3.42×10 <sup>-9</sup>	1.84×10 <sup>-9</sup>	7.22×10 <sup>-9</sup>	>1×10 <sup>-5</sup>

IC<sub>50</sub> 値は 3 回の独立した実験の結果から算出した IC<sub>50</sub> 値の幾何平均値として表示した。

ムスカリン受容体 サブタイプ	Ki (mol/L)			
	GT	2 <i>R</i> ,3' <i>S</i> 体	2 <i>S</i> ,3' <i>R</i> 体	M6061M9
M1	5.07×10 <sup>-10</sup>	2.19×10 <sup>-10</sup>	4.37×10 <sup>-9</sup>	N.C.
M2	2.32×10 <sup>-9</sup>	1.15×10 <sup>-9</sup>	2.06×10 <sup>-8</sup>	N.C.
M3	1.78×10 <sup>-9</sup>	7.71×10 <sup>-10</sup>	1.66×10 <sup>-8</sup>	N.C.
M4	5.53×10 <sup>-10</sup>	2.66×10 <sup>-10</sup>	8.26×10 <sup>-9</sup>	N.C.
M5	2.18×10 <sup>-9</sup>	1.17×10 <sup>-9</sup>	4.59×10 <sup>-9</sup>	N.C.

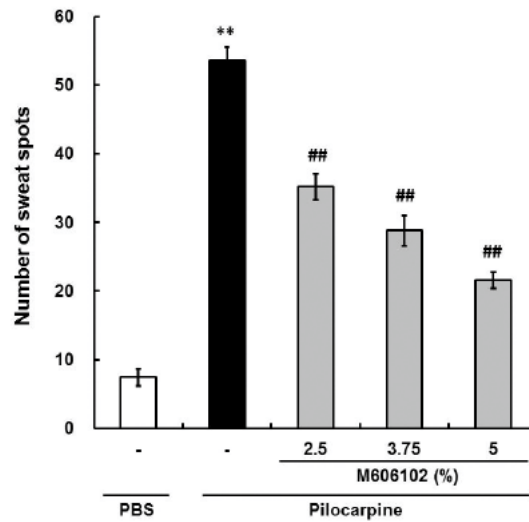
N.C.: Not calculated,

Ki 値は 3 回の独立した実験の結果から算出した Ki 値の幾何平均値として表示した。

##### 2) マウス足蹠における発汗反応に対する作用 (*in vivo*)

マウスの足蹠に 3.5% ヨウ素液及び 10% デンプン液を塗布した後、0.25% ピロカルピン溶液を足蹠に皮下投与し、発汗反応を誘発した。ピロカルピン投与 5 分後に発汗によって生じる足蹠表面上の黒点の数をカウントした。プラセボ、2.5% M606102 薬液、3.75% M606102 薬液、5% M606102 薬液はピロカルピン投与の 15 分前にマウスの足蹠に経皮投与した。GT はピロカルピン誘発による発汗反応を用量依存的に抑制した<sup>14)</sup>。

マウス足蹠におけるピロカルピン誘発による発汗反応に対する M606102 薬液の作用



平均値±標準誤差 (n=5)

\*\* $P < 0.01$ , vs PBS + M606102 placebo (Student's *t*-test, 2-side)

## $P < 0.01$ , vs Pilocarpine + M606102 placebo (Dunnett's multiple comparison test, 2-side)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回塗布

成人の原発性腋窩多汗症患者 11 例を対象に、本剤と同一有効成分を 3.75 %<sup>注)</sup> 含有するワイプ製剤 1 枚を用いて左右の腋窩に単回塗布し、24 時間後まで経時的に血漿中グリコピロニウム濃度を測定したところ、2.55 時間後に C<sub>max</sub> に達し、0.139 ng/mL であった<sup>15)</sup> (DRM04-HH07 試験) (外国人データ)。

注) 本剤の承認規格は 2.5 % である。

##### 2) 反復塗布

原発性腋窩多汗症患者を対象に、本剤を 1 日 1 回 (夜就寝前又は朝起床後) 左右の腋窩に最大 52 週間反復塗布したときの血漿中グリコピロニウム濃度は次のとおりであった<sup>12)</sup>。

血漿中グリコピロニウム濃度

	例数 <sup>a)</sup> (n/N)	中央値 (pg/mL)	最小値-最大値 (pg/mL)
ベースライン <sup>b)</sup>	30/182	24.45	10.2-201.0
2 週後	54/182	18.15	10.1-170.0
4 週後	52/180	19.95	10.5-154.0
12 週後	53/179	23.60	10.1-1510.0
28 週後	49/167	20.10	10.2-197.0
52 週後	40/149	21.15	10.0-585.0

a) n/N=血漿中グリコピロニウム濃度が定量下限値 (10 pg/mL) 以上であった被験者数/各時点の被験者数

b) 182 例中 90 例がベースライン時点で本剤を 1 日 1 回左右の腋窩に 4 週間塗布していた。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

該当資料なし

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

<参考>

腸肝循環（ラット）<sup>16)</sup>

胆管カニューレ処置したラットに  $^{14}\text{C}$  標識した GT ( $^{14}\text{C}$  GT) をグリコピロニウムとして 1 mg/kg の用量で単回皮下投与し、得られた投与後 8 時間までの胆汁を別の胆管カニューレ処置したラットの十二指腸内に投与したとき、胆汁、尿及び糞中には投与後 48 時間までにそれぞれ投与放射エネルギーの 2.6%、16.7% 及び 70.7% が排泄された。少なくとも投与放射エネルギーの約 19% は腸管から再吸収を受けたことから、ラットでは  $^{14}\text{C}$  GT 由来成分が腸肝循環を受けることが示唆された。

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

<参考>

ラットに  $^{14}\text{C}$  GT をグリコピロニウムとして 1 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、血漿と比べ大脳及び小脳の放射能濃度は低かった<sup>17)</sup>。

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$  GT をグリコピロニウムとして 1 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、胎児への放射能分布率は投与後 15 分、4 時間、24 時間、72 時間のいずれの評価時点でも投与放射エネルギーの 0.01% 以下であり、器官形成期及び妊娠後期における  $^{14}\text{C}$  GT 由来放射エネルギーの胎盤通過性はいずれも低かった。また、妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$  GT をグリコピロニウムとして 1 mg/kg の用量で単回皮下投与したときに得られた全身オートラジオグラムについても、放射能の分布の傾向は同様であった<sup>18)</sup>。

#### (3) 乳汁への移行性

<参考>

分娩後 11 日～14 日の哺育ラットに  $^{14}\text{C}$  GT をグリコピロニウムとして 1 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、乳汁中放射エネルギーの  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  は血漿中の約 4 倍であり、乳汁移行を認めた。乳汁中放射エネルギーは血漿と同様の消失推移を示し、投与後 72 時間の乳汁中放射エネルギー濃度は  $\text{C}_{\text{max}}$  の 3% に減少したことから、グリコピロニウムあるいはその代謝物が乳汁中に長期にわたり残留する可能性は低いと考えられた<sup>19)</sup>。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

血球移行性

$^{14}\text{C}$  GT をグリコピロニウムとして 10、100 及び 1000 ng/mL の濃度でマウス、ラット、ウサギ、イヌ、ミニブタ及びヒト血液に添加したとき、血球移行率はいずれの種においても低く、10～1000 ng/mL の範囲ではほぼ一定の値であり、マウスで 1.4%～3.9%、ラットで 3.0%～5.7%、ウサギで 3.7%～5.2%、イヌで 0.7%～2.4%、ミニブタで 0.0%～4.3%、ヒトで 1.6%～2.2% であった<sup>20)</sup>。

<参考>

ラットに  $^{14}\text{C}$  GT をグリコピロニウムとして 1 mg/kg の用量で単回皮下投与したとき、膀胱、小腸、甲状腺、前立腺、脾臓、胃、副腎、顎下腺、胸腺及び褐色脂肪の放射能濃度は投与後 2 時間に、その他の組織は最初の測定時間である投与後 15 分に最高濃度を示した。投与後 15 分では腎臓の放射能濃度が最も高く、次いで、肝臓、膀胱、小腸及び大腸に高い放射エネルギーを認めた。投与後 168 時間における分布率はすべての組織で投与放射エネルギーの 0.22% 以下であった。

有色ラットに単回皮下投与したとき、組織内放射能濃度は眼球を除きアルビノラットと類似していた。メラニン含有組織である眼球では、アルビノラットの眼球と比較し高い放射能を認め、消失が緩やかであったことから、メラニンへの親和性が示唆された<sup>17)</sup>。

## (6) 血漿蛋白結合率

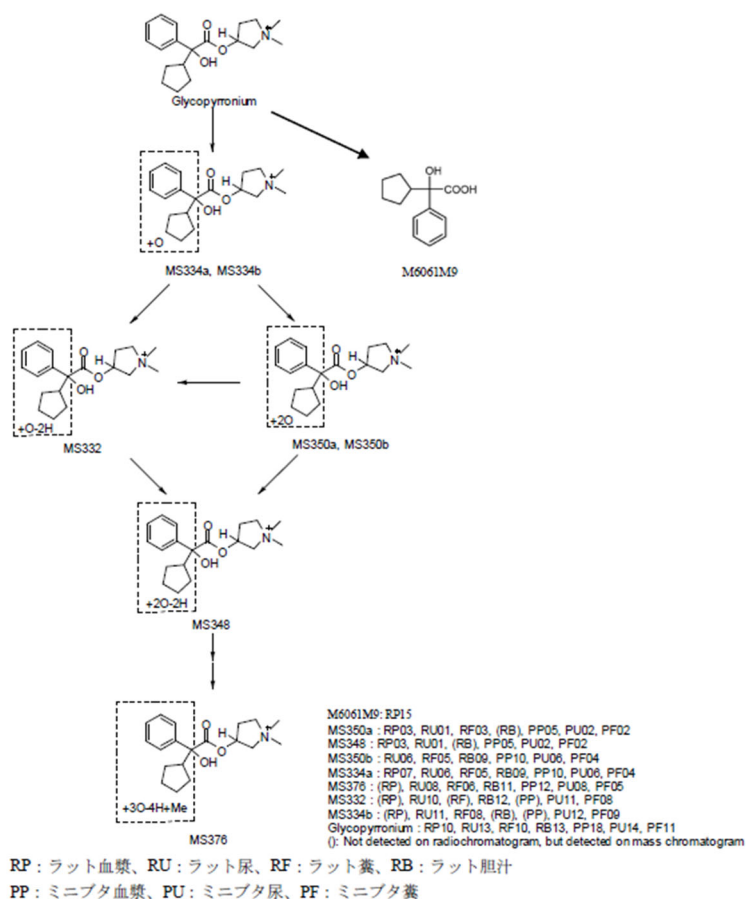
[<sup>14</sup>C] GT をグリコピロニウムとして 10~1000 ng/mL の濃度でヒト血漿に添加したときの血漿蛋白結合率は 55.7%~57.8% であり、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白で 37.9%~46.5% と最も高く、次いでヒト血清アルブミンで 7.2%~10.6% であった。 $\gamma$ -グロブリンでは 1.9%~5.5%、低密度リポタンパク質では 2.1%~4.0%、高密度リポタンパク質では 3.3%~5.8% であった<sup>21)</sup> (*in vitro*)。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

グリコピロニウムの主要な代謝経路はシクロペンタン環又はベンゼン環の酸化であった。また、エステル結合の加水分解により生じるカルボン酸化合物である M6061M9 を認めた<sup>22)</sup> (*in vitro*)。原発性腋窩多汗症患者に本剤を 1 日 1 回左右の腋窩に 4 週間反復塗布したとき、血漿中には M6061M9 を、尿中には M6061M9 のほか、ベンゼン環又はシクロペンタン環の水酸化体を代謝物として認めた<sup>23)</sup>。

### グリコピロニウムの推定代謝経路<sup>24)</sup>



### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

#### 1) グリコピロニウム代謝に関与する CYP 分子種の同定 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系酵素を用いて、グリコピロニウムの代謝に関与する CYP 分子種を評価した。その結果、グリコピロニウムは CYP2D6、CYP3A4 で主に代謝され、その他の分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、及び 3A5) では代謝はほとんど進まなかった。また、ヒト肝ミクロソームを用い、[<sup>14</sup>C] GT (最終濃度: 10  $\mu$ mol/L) をヒト CYP 分子種に対する選択的阻害剤存在下で反応させた際、キニジン (CYP2D6 阻害剤) 及びケトコナゾール (CYP3A4/5 阻害

剤) 存在下でグリコピロニウムの代謝は阻害された<sup>25)</sup>。

## 2) CYP 分子種に対する誘導作用 (*in vitro*)

ヒト肝薬物代謝酵素である CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対するグリコピロニウムの酵素誘導能を、ヒト凍結肝細胞を用いて各 CYP の mRNA 発現量より評価した。GT 処理群 (1、10 及び 100 nmol/L) の溶媒対照群に対する mRNA 誘導倍率は、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 においてそれぞれ 0.982~1.33 倍、0.971~1.30 倍及び 0.747~1.15 倍であった。また、GT 処理群の陽性対照物質処理群に対する割合は、CYP1A2 では最大 1%、CYP2B6 では最大 7%、CYP3A4 では最大 0% であった。以上の結果より、検討した濃度範囲では、グリコピロニウムは CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導能はないと考えられた<sup>26)</sup>。

## 3) CYP 分子種に対する阻害作用 (*in vitro*)

CYP 分子種に対するグリコピロニウムの阻害作用について、グリコピロニウム臭化物及びヒト肝ミクロソームを用いて検討した。グリコピロニウムはいずれの CYP 分子種に対しても直接的及び時間依存的な阻害作用を有さないことが明らかとなった ( $IC_{50} > 20 \mu\text{mol/L}$ )<sup>27)</sup>。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位

<参考>

[<sup>14</sup>C] GT をラット及びミニブタに単回皮下投与したときの主排泄経路はいずれの動物種でも尿であった<sup>28)</sup>。

### (2) 排泄率

<参考>

ラット及びミニブタに [<sup>14</sup>C] GT を単回皮下投与した<sup>24)28)</sup>。ラットでは尿及び糞中への排泄は投与後 72 時間までにほぼ終了し、投与後 168 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射量の 70.3%、30.0% が排泄され、総排泄率は 100.3% であった。投与後 48 時間までの尿中放射量の 34.8% が未変化体であった。ミニブタでは尿及び糞中への排泄は投与後 96 時間までにほぼ終了し、投与後 168 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与放射量の 80.6% 及び 19.1% が排泄され、総排泄率は 99.8% であった。投与後 72 時間までの尿中放射量の 13.4% が未変化体であった。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

*In vitro* トランスポーター試験<sup>29)</sup>において、各種ヒトトランスポーター (MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OATP1B3、MRP2、MRP4) による典型的基質輸送に対するグリコピロニウムの阻害作用について検討したところ、グリコピロニウムはヒト OCT1、OCT2 及び MATE1 に対し阻害作用を示し、それぞれの  $IC_{50}$  値はそれぞれ 7.46、3.78 及び 79.5  $\mu\text{mol/L}$  であった。その他のヒトトランスポーターでは、グリコピロニウムは 100  $\mu\text{mol/L}$  まで阻害作用を示さなかった。臨床用量における血漿中濃度範囲 (~5 nmol/L) では併用薬剤の膜輸送に影響を及ぼさないと考えられた。また、各種ヒトトランスポーターでのグリコピロニウムの基質認識性について検討したところ、グリコピロニウムはヒト OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質であると考えられた。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

原発性腋窩多汗症患者（小児、成人）を対象とした第 I 相試験（DRM04-HH07 試験）（外国人データ）小児（10 歳～17 歳）20 例及び成人 11 例の原発性腋窩多汗症患者に 3.75 % DRM04 ワイブ製剤を 5 日間反復投与した。投与開始後 1 日及び投与開始後 5 日の  $C_{max}$  の平均値は、小児患者の方が成人患者よりもやや低かった。また、投与開始後 5 日の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-6}$  の幾何平均の比の 90 %信頼区間より、小児患者の曝露量は、成人患者よりも少ないことが示された<sup>15)</sup>。

DRM04-HH07 試験における小児及び成人患者のグリコピロニウム曝露量の比較

試験/投与群	$C_{max}$ (ng/mL)		$AUC_{0-6}$ (h・ng/mL)	
	例数	平均 (標準偏差)	例数	平均 (標準偏差)
3.75 % DRM04、小児、Day 1	19	0.0508 (0.0668)	16	0.136 (0.137)
3.75 % DRM04、小児、Day 5	20	0.0670 (0.0633)	11	0.178 (0.133)
3.75 % DRM04、成人、Day 1	11	0.139 (0.143)	8	0.540 (0.430)
3.75 % DRM04、成人、Day 5	11	0.0790 (0.0377)	10	0.195 (0.140)
	幾何平均値の比 (90 %信頼区間)		幾何平均値の比 (90 %信頼区間)	
小児と成人の Day5 での比較	0.6367 (0.3694,1.0970)		0.8720 (0.5423,1.4020)	

注) 本剤の承認規格は 2.5 %である。本剤の承認された用法・用量は「1 日 1 回、1 包に封入されている不織布 1 枚を用いて薬液を両腋窩に塗布する。」である。

## 11. その他

該当資料なし



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]

2.2 前立腺肥大による排尿障害のある患者 [抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状が悪化するおそれがある。] [9.1.1 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 閉塞隅角緑内障の患者に本剤を投与した場合、本剤の抗コリン作用により眼圧が上昇し、緑内障発作を誘発する可能性があるため設定した。

2.2 前立腺肥大による排尿障害のある患者に本剤を投与した場合、本剤の抗コリン作用により排尿時の膀胱収縮が抑制され、症状を悪化させる可能性があるため設定した。

2.3 医薬品全般の一般的な注意事項として、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、再投与により同様の事象が発現する可能性があるため設定した。〔Ⅳ.2. (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤〕の項参照)

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 抗コリン作用により、羞明、霧視、散瞳等の眼の調節障害があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

8.2 発汗が促進される環境下では、本剤の発汗抑制作用により、体温が上昇するおそれがある。熱中症を疑う症状があらわれた場合には、適切な処置を行うよう患者に指導すること。

(解説)

8.1 国内臨床試験において、副作用として、散瞳 4.2% (11/260 例)、羞明 4.2% (11/260 例) 及び霧視 2.3% (6/260 例) 等の眼の調節障害が認められた。本剤の使用後に眼の調節障害が発現するおそれがあり、自動車運転等の危険を伴う機械の操作に従事する場合には注意する必要があるため、患者に説明すべき事項として設定した。

8.2 本剤は発汗を抑制する薬剤であり、炎天下やサウナ等の高温環境下や運動時等、発汗が促進される環境下では、体温が上昇するおそれがある。熱中症を疑う症状があらわれた場合には、適切な処置が必要であるため、患者に指導すべき事項として設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 前立腺肥大症の患者（排尿障害のある患者を除く）

抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。当該患者は臨床試験で除外されている。[2.2 参照]

##### 9.1.2 塗布部位に創傷や湿疹・皮膚炎等がみられる患者

創傷や湿疹、皮膚炎等がある部位への使用は避けること。体内移行量が増加し、抗コリン作用に基づく副作用があらわれやすくなる可能性がある。

(解説)

9.1.1 前立腺肥大症の患者（排尿障害のある患者を除く）へ本剤を投与した場合、本剤の抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。本剤を投与する際には必要性を考慮の上、投与する場合は患者の排尿症状に注意する必要があるため設定した。

9.1.2 塗布部位に創傷や湿疹・皮膚炎等が存在した場合、体内移行量が増加し、抗コリン作用に基づく全身性の副作用があらわれやすくなる可能性があるため設定した。創傷や湿疹・皮膚炎がある部位への使用は避け、治癒してから使用すること。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット：皮下投与）で胎盤通過性が報告されている。

(解説)

動物実験（ラット）での胎盤通過性が報告されている。（「VII. 5. (2) 血液－胎盤関門通過性」の項参照）

以上の非臨床試験結果及び、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、これらの患者に対する本剤の安全性は確立していないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することの注意を設定した。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット：皮下投与）で乳汁中移行が報告されている。

(解説)

動物実験（ラット）で、乳汁中移行が報告されている。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

以上の非臨床試験結果から本剤が乳汁中へ移行する可能性があり、また、本剤の乳児への安全性は確立していないことから、授乳婦に対しては治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することの注意を設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

9歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験においては9歳以上を対象に試験を実施した。また、国内第Ⅲ相長期試験においては選択基準に年齢の下限は設定しなかった。実際に本剤を投与された患者の最小年齢は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験においては16歳、国内第Ⅲ相長期試験においては15歳であった。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
眼	羞明、散瞳、霧視、ドライアイ	視力低下
泌尿器	排尿困難、頻尿	尿量減少、排尿回数減少、膀胱炎
消化器	口渇	悪心、口唇乾燥
適用部位	接触皮膚炎、湿疹	皮膚炎、紅斑、色素沈着、皮脂欠乏性湿疹
その他		代償性発汗、鼻乾燥、ALT増加、めまい、血圧上昇、倦怠感、湿疹、鉄欠乏性貧血、皮膚乾燥

(解説)

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相長期投与試験の52週後時点までに発現した因果関係が否定できない有害事象を元に記載した。

◆副作用頻度一覧表（承認時まで）

	計
安全性評価対象症例数	260 例
副作用等の発現症例数 (%)	60 例 (23.1 %)

副作用名	発現例数 (%)	副作用名	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	湿疹	1 (0.4)
膀胱炎	1 (0.4)	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4)	色素沈着障害	1 (0.4)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	腎および尿路障害	13 (5.0)
神経系障害	1 (0.4)	排尿困難	9 (3.5)
浮動性めまい	1 (0.4)	頻尿	4 (1.5)
眼障害	32 (12.3)	排尿回数減少	1 (0.4)
ドライアイ	3 (1.2)	一般・全身障害および投与部位の状態	17 (6.5)
散瞳	11 (4.2)	適用部位皮膚炎	2 (0.8)
羞明	11 (4.2)	適用部位紅斑	1 (0.4)
霧視	6 (2.3)	倦怠感	1 (0.4)
視力低下	1 (0.4)	口渇	10 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	適用部位湿疹	3 (1.2)
鼻乾燥	1 (0.4)	臨床検査	4 (1.5)
胃腸障害	3 (1.2)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
口内乾燥	1 (0.4)	血圧上昇	1 (0.4)
口唇乾燥	1 (0.4)	尿量減少	2 (0.8)
悪心	1 (0.4)	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	8 (3.1)	代償性発汗	1 (0.4)
接触皮膚炎	5 (1.9)		
皮膚乾燥	1 (0.4)		

\*副作用名は、MedDRA/J version 22.0 の器官別大分類、基本語を使用

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用直前に開封すること。

14.1.2 本剤は1回使い切りである。使用後は患者及び他者が触れないところに廃棄すること。

14.1.3 本剤を扱った後は、その手で眼に触れず、直ちに手をよく洗うこと。

14.1.4 本剤の薬液が眼に入った場合、羞明、霧視等の眼の調節障害があらわれることがある。また、刺激を感じることもあるので、眼に入らないよう注意すること。万一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

14.2 薬剤使用時の注意

14.2.1 清潔で乾いた状態の腋窩に使用すること。

14.2.2 左右の腋窩に1回ずつ塗布すること。

14.2.3 密封法は行わないこと。

(解説)

本剤を適切に使用するために、患者に対し指導すべきと考えられる事項を設定した。

14.1 本剤の薬液が眼に入った場合、羞明、霧視等の眼の調節障害や刺激を生じることがある。国内臨床試験においても、本剤を触った手で眼に触れたことが原因と考えられる事象が報告されており、特に次の点を注意するよう指導する必要があるため、設定した。

- ・本剤が眼に入らないように注意し、万一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。
- ・本剤を扱った後は、その手で眼に触れず、直ちに手をよく洗うこと。
- ・本剤は1回使い切り製剤であり、使用直前に開封し、使用後は患者及び他者が触れないところに廃棄すること。

14.2 本剤は清潔で乾いた状態の腋窩に使用し、複数回塗布による過量投与や皮膚吸収性が高まるおそれがある密封法を行わないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

各種受容体、イオンチャネル、酵素、キナーゼ及びトランスポーターに対する親和性（参考情報）GTはヒスタミンH1 (Human) 受容体に対して阻害作用を示したものの (IC<sub>50</sub> 値：2.56×10<sup>-6</sup> mol/L)、ムスカリン受容体に対する阻害作用と比較して弱かった。また、その他の受容体、イオンチャネル、酵素、キナーゼ及びトランスポーターに対する 10 μmol/L での阻害率はいずれも 50 %未満であった<sup>30)</sup>。

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

期間	投与経路	動物種	投与量 <sup>a)</sup>	無毒性量及び主な所見
急性毒性 <sup>31)</sup>	経口 皮下	マウス	経口：24、80、240 mg/kg 皮下：0.8、2.4、8 mg/kg (グリコピロニウム臭化物)	・無毒性量：雌雄ともに経口投与で 240 mg/kg、 皮下投与で 8 mg/kg

a) 投与量はグリコピロニウムとして表示した。括弧内は投与被験物質を示した。

#### (2) 反復投与毒性試験

期間	投与経路	動物種	投与量 <sup>a)</sup>	無毒性量及び主な所見
4週間 <sup>32)</sup>	経口 皮下	マウス	経口：24、80、240 mg/kg 皮下：0.8、2.4、8 mg/kg (グリコピロニウム臭化物)	・無毒性量：雌雄ともに経口投与で 80 mg/kg、 皮下投与で 8 mg/kg
13週間 <sup>33)</sup>	経口	マウス	24、80、240 mg/kg (グリコピロニウム臭化物)	・無毒性量：雌雄ともに 240 mg/kg
4週間 <sup>34)</sup>	経皮	ラット	1.6、4.8、16 w/w % EPX 製剤 (グリコピロニウム臭化物)	・無毒性量：雌雄ともに 1.6 % (約 16 mg/kg) ・4.8 %以上の雄雌で体重増加抑制が認められた。 また、体重増加抑制に関連した器官重量の減少が認められた。 ・投与部皮膚では用量依存的な紅斑及び痂皮が認められ、16 %の雌雄で病理組織学的検査において表皮肥厚、痂皮、潰瘍、線維化、出血及び毛包の炎症が認められた。
13週間 <sup>35)</sup>	経皮	ラット	1.6、4.8、16 w/w % EPX 製剤 (グリコピロニウム臭化物)	・無毒性量：雄で 1.6 % (約 20 mg/kg)、雌で 4.8 % (約 61 mg/kg)。 ・4.8 %以上の雄及び 16 %の雌で体重増加抑制が認められた。また、体重増加抑制に関連した器官重量の減少が認められた。 ・投与部皮膚では用量依存的な紅斑及び痂皮が認められ、4.8 %以上の雄及び 1.6 %以上の雌で病理組織学的検査において痂皮、表皮肥厚、潰瘍 (4.8 %の雄を除く)、線維化及び単核球浸潤が認められた。

期間	投与経路	動物種	投与量 <sup>a)</sup>	無毒性量及び主な所見
13 週間+回復 4 週間 <sup>36)</sup>	経皮	ラット	1.25、3.75、12.5 w/w % ES 製剤 (GT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・無毒性量：体重増加抑制を考慮しない場合、雌雄ともに 3.75 % (約 32 mg/kg)</li> <li>・3.75 %以上の雄及び 12.5 %の雌では、体重増加抑制が認められた。</li> <li>・投与部皮膚では 12.5 %の雌雄において投与部皮膚の刺激及びそれに関連した病理組織学的変化である表層の壊死、炎症性反応、表皮過形成が認められた。</li> <li>・3.75 %以上の雄及び対照群を除くすべての雌で薬理作用である抗コリン作用に起因すると考えられる顎下腺の重量減少が認められた。いずれの変化も 4 週間の回復期間後には影響は認められず、可逆性が示された。</li> </ul>
4 週間 <sup>37)</sup>	経皮	ミニブタ	1.6、4.8、16 w/w % EPX 製剤 (グリコピロニウム臭化物)	・無毒性量：雌雄ともに 16 % (約 50 mg/kg)
4 週間+回復 2 週間 <sup>38)</sup>	経皮	ミニブタ	1.6、4.8、16 w/w % ES 製剤 (グリコピロニウム臭化物)	・無毒性量：雌雄ともに 16 % (約 29 mg/kg)
4 週間+回復 2 週間 <sup>39)</sup>	経皮	ミニブタ	1.25、3.75、12.5 w/w % ES 製剤 (GT)	・無毒性量：雌雄ともに 12.5 % (約 23 mg/kg)
39 週間+回復 4 週間 <sup>40)</sup>	経皮	ミニブタ	1.25、3.75、12.5 w/w % ES 製剤 (GT)	・無毒性量：雌雄ともに 12.5 % (約 9.2 mg/kg)

a) 投与量はグリコピロニウムとして表示した。括弧内は投与被験物質を示した。

### (3) 遺伝毒性試験

試験の種類	投与経路	動物種	投与量 <sup>a)</sup> /処理濃度 <sup>b)</sup>	結果
復帰突然変異試験 <sup>41)</sup>	<i>In vitro</i>	ネズミチフス菌、大腸菌	50~5000 µg/plate (グリコピロニウム臭化物)	陰性
復帰突然変異試験 <sup>42)</sup>	<i>In vitro</i>	ネズミチフス菌、大腸菌	1.6~5000 µg/plate (GT)	陰性
マウスリンフォーマ TK 試験 <sup>43)</sup>	<i>In vitro</i>	L5178Y/TK <sup>+/-</sup> 細胞	短時間処理法 (4 時間) : 代謝活性化なし : 1000~3500 µg/mL 代謝活性化あり : 2000~4000 µg/mL 連続処理法 (24 時間) 代謝活性化なし : 250~1500 µg/mL (グリコピロニウム臭化物)	陰性
小核試験 <sup>44)</sup>	腹腔内	マウス	雄 : 20、40、80 mg/kg 雌 : 10、20、40 mg/kg (グリコピロニウム臭化物)	陰性

a) 投与量はグリコピロニウムとして表示した。括弧内は投与被験物質を示した。

b) 処理濃度はグリコピロニウム臭化物又は GT として表示した。

#### (4) がん原性試験

期間	投与経路	動物種	投与量 <sup>a)</sup>	結果
104 週間 <sup>45)</sup>	経口	マウス	2、5.6、16 mg/kg (グリコピロニウム臭化物)	陰性
104 週間 <sup>46)</sup>	経皮	ラット	0.63、1.25、2.5 w/w % ES 製剤 (GT)	陰性

a) 投与量はグリコピロニウムとして表示した。括弧内は投与被験物質を示した。

#### (5) 生殖発生毒性試験

試験の種類	投与経路	動物種	投与量 <sup>a)</sup>	無毒性量
受胎能及び着床までの初期胚発生 <sup>47)</sup>	経口	ラット	8、40、80 mg/kg (グリコピロニウム臭化物)	一般毒性 雄：80 mg/kg 雌：8 mg/kg 受胎能、初期胚発生 雄雌ともに 80 mg/kg
胚及び胎児発生 <sup>48)</sup>	経口	ラット	40、160、320 mg/kg (グリコピロニウム臭化物)	一般毒性 母動物：40 mg/kg 未満 胚、胎児発生 40 mg/kg 催奇形性は認められなかった
胚及び胎児発生 <sup>49)</sup>	静脈内	ウサギ	0.08、0.4、0.8 mg/kg (グリコピロニウム臭化物)	一般毒性 母動物：0.08 mg/kg 胚、胎児発生 0.8 mg/kg 催奇形性は認められなかった
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能 <sup>50)</sup>	経口	ラット	40、160、320 mg/kg (グリコピロニウム臭化物)	一般毒性 母動物、F1 出生児 ：40 mg/kg 未満 F1 出生児の出生前及び出生後の発生、行動及び受胎能 ：320 mg/kg

a) 投与量はグリコピロニウムとして表示した。括弧内は投与被験物質を示した。

#### (6) 局所刺激性試験

皮膚刺激性について、ミニブタを用いた 39 週間までの反復経皮投与毒性試験を実施した結果、グリコピロニウム臭化物製剤及び GT 製剤に関連した皮膚刺激性は認められなかった<sup>51)</sup>。

<参考>

眼刺激性試験は実施していない。本剤はエタノールを含有することから、刺激性を有すると考えられた。

#### (7) その他の特殊毒性

皮膚感作性試験<sup>52)53)</sup>

マウスを用いた局所リンパ節試験を実施した結果、グリコピロニウム臭化物及び GT に関して投与部の刺激性は認められず、皮膚感作性は陰性であった。

光毒性試験

GT は 290～700 nm において光を吸収しないため、光毒性試験は実施していない。光毒性の懸念はないと判断した。



## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：グリコピロニウムトシル酸塩水和物：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：36 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

子供の手のとどかない所に保管すること。

(解説)

小児が誤って使用（誤飲を含む）しないよう、本剤の保管上の注意として設定した。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：作成中

くすりのしおり：作成中

その他の患者向け資材：

ラピフォートワイプ 2.5 %を使用される方へ (RMP のリスク最小化活動のために作成された資材) 作成中

(「I.4.適正使用に関して周知すべき特性」の項参照)

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：エクロックゲル 5 %、ボトックス注 50 単位/100 単位、プロ・バンサイン錠 15 mg

### 7. 国際誕生年月日

2018 年 6 月 28 日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2022 年 1 月 20 日	30400AMX00009000		

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8 年 (2022 年 1 月 20 日～2030 年 1 月 19 日)

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード

14. 保険給付上の注意

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 岩瀬敏ら：MB Derma.2014; 220: 1-8[20210705-0014]
- 2) 藤本智子ら：日皮会誌. 2015; 125(7): 1379-1400[11111111-0111]
- 3) Kurta AO.,et al.：Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2019. p.1459-1468[20211005-1001]
- 4) Fujimoto T.,et al.：J Dermatol. 2013; 40(11): 886-890[11111111-0112] (PMID:24106874)
- 5) 社内資料：安定性試験[20211126-1011]
- 6) 社内資料：健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（皮膚安全性試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.6.1）（M606102-01 試験） [20211126-1012]
- 7) Strutton DR, et al.：J Am Acad Dermatol. 2004; 51(2): 241-248[20210603-0006] (PMID:15280843)
- 8) Pariser DM, et al.：Am J Clin Dermatol. 2019; 20(1): 135-145[20191031-0001] (PMID:30378087)
- 9) Finlay AY, et al.：Clin Exp Dermatol. 1994; 19(3): 210-216[11111111-9157] (PMID:8033378)
- 10) Lewis-Jones MS, et al.：Br J Dermatol. 1995; 132(6): 942-949[11111112-0181] (PMID:7662573)
- 11) 社内資料：原発性腋窩多汗症患者を対象とした第 II/III 相試験（プラセボ対照試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.6.5）（M606102-02 試験） [20211126-1008]
- 12) 社内資料：原発性腋窩多汗症患者を対象とした第 III 相試験（長期投与試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.6.8）（M606102-03 試験） [20211126-1002]
- 13) 社内資料：ムスカリン受容体に対する親和性（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.2.2.1） [20211126-1009]
- 14) 社内資料：マウス足蹠における発汗反応に対する作用（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.2.2.2） [20211126-1010]
- 15) 社内資料：原発性腋窩多汗症患者を対象とした第 I 相試験（海外臨床薬理試験）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.6.2）（DRM04-HH07 試験） [20211126-1001]
- 16) 社内資料：腸肝循環（ラット）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.6.3） [20211126-1013]
- 17) 社内資料：単回皮下投与後の組織内放射能濃度（ラット）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.4.1） [20211126-1015]
- 18) 社内資料：単回皮下投与後の胎盤通過性（ラット）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.4.4） [20211126-1016]
- 19) 社内資料：乳汁移行性（ラット）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.6.4、2.6.4.9） [20211126-1017]
- 20) 社内資料：血球移行性（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.4.5） [20211126-1018]
- 21) 社内資料：血漿蛋白結合（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.4.3） [20211126-1003]
- 22) 社内資料：*In vitro* 代謝（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.5.2） [20211126-1004]
- 23) 社内資料：*In vivo* 代謝（ヒト）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.7.2.2.1.3） [20211126-1006]
- 24) 社内資料：*In vivo* 代謝（ラット、ミニブタ）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.5.1.1） [20211126-1020]
- 25) 社内資料：グリコピロニウム代謝に関与する CYP 分子種の同定（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.5.3） [20211126-1005]
- 26) 社内資料：CYP 分子種に対する誘導作用（*in vitro*）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.5.4） [20211126-1021]
- 27) 社内資料：CYP 分子種に対する阻害作用（*in vitro*）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.5.5） [20211126-1022]
- 28) 社内資料：尿及び糞中排泄（ラット、ミニブタ）（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.6.1） [20211126-1007]
- 29) 社内資料：薬物動態学的薬物相互作用（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.4.7） [20211126-1023]
- 30) 社内資料：各種受容体、イオンチャネル、酵素、キナーゼ及びトランスポーターに対する親和性（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.2.3.1） [20211126-1024]
- 31) 社内資料：マウス単回経口及び皮下投与毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.6.2.1） [20211126-1025]
- 32) 社内資料：マウスを用いた 4 週間経口及び皮下投与毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.6.3.1.1） [20211126-1026]
- 33) 社内資料：マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.6.3.1.2） [20211126-1027]
- 34) 社内資料：ラットを用いた 4 週間経皮投与毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.6.3.2.1） [20211126-1028]
- 35) 社内資料：ラットを用いた 13 週間経皮投与毒性試験（2022 年 1 月 20 日承認、CTD2.6.6.3.2.2） [20211126-1029]
- 36) 社内資料：ラットを用いた 13 週間経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（2022 年 1 月 20 日承認、

- CTD2.6.6.3.2.3) [20211126-1030]
- 37)社内資料:ミニブタを用いた4週間経皮投与毒性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.3.3.1)[20211126-1031]
- 38)社内資料:ミニブタを用いた4週間経皮投与毒性試験及び2週間回復性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.3.3.2) [20211126-1032]
- 39)社内資料:ミニブタを用いた4週間経皮投与毒性試験及び2週間回復性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.3.3.3) [20211126-1033]
- 40)社内資料:ミニブタを用いた39週間経皮投与毒性試験及び4週間回復性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.3.3.4) [20211126-1034]
- 41)社内資料:細菌を用いたグリコピロニウム臭化物の復帰突然変異試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.4.1) [20211126-1035]
- 42)社内資料:細菌を用いたグリコピロニウムトシル酸塩水和物の復帰突然変異試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.4.2) [20211126-1036]
- 43)社内資料:L5178Y/TK<sup>+</sup>細胞を用いたマウスリンフォーマ試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.4.3) [20211126-1037]
- 44)社内資料:マウスを用いた骨髄小核試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.4.4) [20211126-1038]
- 45)社内資料:マウス104週間反復経口投与がん原性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.5.1)[20211126-1039]
- 46)社内資料:ラット104週間反復経皮投与がん原性試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.5.2)[20211126-1040]
- 47)社内資料:ラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.6.1) [20211126-1041]
- 48)社内資料:ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生への影響に関する試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.6.2) [20211126-1042]
- 49)社内資料:ウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生への影響に関する試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.6.3) [20211126-1043]
- 50)社内資料:ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.6.4) [20211126-1044]
- 51)社内資料:局所刺激性試験(ミニブタ)(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.8) [20211126-1045]
- 52)社内資料:マウスを用いたグリコピロニウム臭化物の局所リンパ節試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.9.1.1) [20211126-1046]
- 53)社内資料:マウスを用いたグリコピロニウムトシル酸塩水和物の局所リンパ節試験(2022年1月20日承認、CTD2.6.6.9.1.2) [20211126-1047]

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

米国で、本剤（グリコピロニウムトシル酸塩水和物として 2.5%）と同一の有効成分を有する Qbrexza が 2018 年 6 月に承認され、同年 10 月より販売されている。2021 年 9 月現在、米国以外では承認申請されていない。

本剤は Qbrexza の処方の一部変更した製剤であり、本剤と同一処方の医薬品は外国において承認申請されていない。

米国における承認状況（2022 年 1 月時点）

米国（2018 年 6 月承認）
会社名：Dermira, Inc.（現在は Journey Medical Corporation.が権利を保有）
販売名：Qbrexza
剤形・規格：Topical, グリコピロニウムとして 2.4%(グリコピロニウムトシル酸塩水和物として 3.75%)
効能又は効果 <b>1 INDICATIONS AND USAGE</b> Qbrexza is indicated for topical treatment of primary axillary hyperhidrosis in adult and pediatric patients 9 years of age and older.
用法及び用量 <b>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</b> For topical use only. Qbrexza is for topical use in the underarm area only and not for use in other body areas. Qbrexza is administered by a single-use pre-moistened cloth packaged in individual pouches. Qbrexza should be applied to clean dry skin on the underarm areas only. Qbrexza should not be used more frequently than once every 24 hours. Tear open the pouch and pull out the cloth, unfold the cloth, and wipe it across one entire underarm once. Using the same cloth, wipe the other underarm once. A single cloth should be used to apply Qbrexza to both underarms. Wash hands immediately with soap and water after applying and discarding the Qbrexza cloth. Qbrexza may cause temporary dilation of the pupils and blurred vision if it comes in contact with the eyes. Avoid transfer of Qbrexza to the periorcular area [ <i>see Warnings and Precautions (5.3)</i> ]. Do not apply Qbrexza to broken skin. Avoid using Qbrexza with occlusive dressings.

### 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA）

FDA（米国添付文書の記載）

#### **8.1 Pregnancy**

##### Risk Summary

There are no available data on Qbrexza use in pregnant women to inform a drug-associated risk for adverse developmental outcomes. In pregnant rats, daily oral administration of glycopyrrolate (glycopyrronium bromide) during organogenesis did not result in an increased incidence of gross external or visceral defects [*see Data*]. When glycopyrrolate was administered intravenously to pregnant rabbits during organogenesis, no adverse effects on embryo-fetal development were seen. The available data do not support relevant comparisons of systemic glycopyrronium exposures achieved in the animal studies to exposures observed in humans after topical use of Qbrexza.

The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4 % and 15-20 %, respectively.

##### Data

##### Animal Data

Glycopyrrolate was orally administered to pregnant rats at dosages of 50, 200, and 400 mg/kg/day during the period of organogenesis. Glycopyrrolate had no effect on maternal survival, but significantly reduced mean maternal body weight gain over the period of dosing at all dosages evaluated. Mean fetal weight was significantly reduced in the 200 and 400 mg/kg/day dose groups. There were two litters with all resorbed fetuses in the 400 mg/kg/day dose group. There were no effects of treatment on the incidence of gross external or visceral defects. Minor treatment-related skeletal effects included reduced ossification of various bones in the 200 and 400 mg/kg/day dose groups; these skeletal effects were likely secondary to maternal toxicity.

Glycopyrrolate was intravenously administered to pregnant rabbits at dosages of 0.1, 0.5, and 1.0 mg/kg/day during

the period of organogenesis. Glycopyrrolate did not affect maternal survival under the conditions of this study. Mean maternal body weight gain and mean food consumption over the period of dosing were lower than the corresponding control value in the 0.5 and 1.0 mg/kg/day treatment groups. There were no effects of treatment on fetal parameters, including fetal survival, mean fetal weight, and the incidence of external, visceral, or skeletal defects.

Female rats that were pregnant or nursing were orally dosed with glycopyrrolate daily at dosages of 0, 50, 200, or 400 mg/kg/day, beginning on day 7 of gestation, and continuing until day 20 of lactation. Mean body weight of pups in all treatment groups was reduced compared to the control group during the period of nursing, but eventually recovered to be comparable to the control group, post-weaning. No other notable delivery or litter parameters were affected by treatment in any group, including no effects on mean duration of gestation or mean numbers of live pups per litter. No treatment-related effects on survival or adverse clinical signs were observed in pups. There were no effects of maternal treatment on behavior, learning, memory, or reproductive function of pups.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There are no data on the presence of glycopyrrolate or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Qbrexza and any potential adverse effects on the breastfed infant from Qbrexza or from the underlying maternal condition.

小児等に関する記載

FDA（米国添付文書の記載）

### **8.4 Pediatric Use**

The safety, effectiveness and pharmacokinetics of Qbrexza have been established in pediatric patients age 9 years and older for topical treatment of primary axillary hyperhidrosis [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Use of Qbrexza in this age group is supported by evidence from two multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled 4-week trials which included 34 pediatric subjects 9 years and older [see *Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14)*]. The safety and effectiveness of Qbrexza have not been established in pediatric patients under 9 years of age.

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

該当資料なし