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

ソフピロニウム臭化物ゲル

エクロック®ゲル 5%

ECCLOCK®gel

剤形	ゲル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意 ― 医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1g 中ソフピロニウム臭化物 50mg
一般名	和名：ソフピロニウム臭化物（JAN） 洋名：Sofpironium Bromide（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：2020 年 9 月 25 日 薬価基準収載年月日：2020 年 11 月 18 日 販売開始年月日：2020 年 11 月 26 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合わせ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 T E L：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス：https://www.kaken.co.jp/

本 IF は 2023 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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下さい。

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－

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，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・表現には薬機法の広告規則や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，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 を活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．

（2020 年 4 月改訂）

目　次

I. 概要に関する項目 …… 1
1．開発の経緯 …… 1
2．製品の治療学的特性 …… 1
3．製品の製剤学的特性 …… 1
4．適正使用に関して周知すべき特性 …… 2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 2
（1）承認条件 …… 2
（2）流通・使用上の制限事項 …… 2
6．ＲＭＰの概要 …… 2
II. 名称に関する項目 …… 3
1．販売名 …… 3
（1）和　　名 …… 3
（2）洋　　名 …… 3
（3）名称の由来 …… 3
2．一般名 …… 3
（1）和　　名（命名法） …… 3
（2）洋　　名（命名法） …… 3
（3）ステム（stem） …… 3
3．構造式又は示性式 …… 3
4．分子式及び分子量 …… 3
5．化学名（命名法）又は本質 …… 3
6．慣用名、別名、略号、記号番号 …… 3
III. 有効成分に関する項目 …… 4
1．物理化学的性質 …… 4
（1）外観・性状 …… 4
（2）溶解性 …… 4
（3）吸湿性 …… 4
（4）融点（分解点）、沸点、凝固点 …… 4
（5）酸塩基解離定数 …… 4
（6）分配係数 …… 4
（7）その他の主な示性値 …… 4
2．有効成分の各種条件下における安定性 …… 5
3．有効成分の確認試験法，定量法 …… 5
IV. 製剤に関する項目 …… 6
1．剤　　形 …… 6
（1）剤形の区別 …… 6
（2）製剤の外観及び性状 …… 6
（3）識別コード …… 6
（4）製剤の物性 …… 6
（5）その他 …… 6
2．製剤の組成 …… 6
（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 …… 6
（2）電解質等の濃度 …… 6
（3）熱量 …… 6
3．添付溶解液の組成及び容量 …… 7
4．力価 …… 7
5．混入する可能性のある夾雑物 …… 7
6．製剤の各種条件下における安定性 …… 7
7．調製法及び溶解後の安定性 …… 8
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 8
9．溶出性 …… 8
10．容器・包装 …… 8
（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 …… 8
（2）包装 …… 8
（3）予備容量 …… 8
（4）容器の材質 …… 9
11．別途提供される資材類 …… 9
12．その他 …… 9
V. 治療に関する項目 …… 10
1．効能又は効果 …… 10
2．効能又は効果に関連する注意 …… 10
3．用法及び用量 …… 10
（1）用法及び用量の解説 …… 10
（2）用法及び用量の設定経緯・根拠 …… 10
4．用法及び用量に関連する注意 …… 10
5．臨床成績 …… 11
（1）臨床データパッケージ …… 11
（2）臨床薬理試験 …… 13
（3）用量反応探索試験 …… 13
（4）検証的試験 …… 15
（5）患者・病態別試験 …… 20
（6）治療的使用 …… 20
（7）その他 …… 20
VI. 薬効薬理に関する項目 …… 21
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 21
2．薬理作用 …… 21
（1）作用部位・作用機序 …… 21
（2）薬効を裏付ける試験成績 …… 22
（3）作用発現時間・持続時間 …… 22
VII. 薬物動態に関する項目 …… 23
1．血中濃度の推移 …… 23
（1）治療上有効な血中濃度 …… 23
（2）臨床試験で確認された血中濃度 …… 23
（3）中毒域 …… 24
（4）食事・併用薬の影響 …… 24
2．薬物速度論的パラメータ …… 25
（1）解析方法 …… 25
（2）吸収速度定数 …… 25
（3）消失速度定数 …… 25
（4）クリアランス …… 25
（5）分布容積 …… 25
（6）その他 …… 25
3．母集団（ポピュレーション）解析 …… 25
（1）解析方法 …… 25
（2）パラメータ変動要因 …… 25
4．吸　　収 …… 25
5．分　　布 …… 26
（1）血液 - 脳関門通過性 …… 26
（2）血液 - 胎盤関門通過性 …… 26
（3）乳汁への移行性 …… 26
（4）髄液への移行性 …… 26
（5）その他の組織への移行性 …… 26
（6）血漿蛋白結合率 …… 26
6．代　　謝 …… 27
（1）代謝部位及び代謝経路 …… 27
（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率 …… 27
（3）初回通過効果の有無及びその割合 …… 27

（4）代謝物の活性の有無及び活性比，
存在比率 …… 27
7．排　　泄 …… 28
8．トランスポーターに関する情報 …… 28
9．透析等による除去率 …… 28
10．特定の背景を有する患者 …… 28
11．その他 …… 28
VIII．安全性（使用上の注意等）に関する項目 …… 29
1．警告内容とその理由 …… 29
2．禁忌内容とその理由 …… 29
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 …… 29
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 …… 29
5．重要な基本的注意とその理由 …… 29
6．特定の背景を有する患者に関する注意 …… 29
（1）合併症・既往歴等のある患者 …… 29
（2）腎機能障害患者 …… 29
（3）肝機能障害患者 …… 30
（4）生殖能を有する者 …… 30
（5）妊婦 …… 30
（6）授乳婦 …… 30
（7）小児等 …… 30
（8）高齢者 …… 30
7．相互作用 …… 30
（1）併用禁忌とその理由 …… 30
（2）併用注意とその理由 …… 30
8．副作用 …… 31
（1）重大な副作用と初期症状 …… 31
（2）その他の副作用 …… 31
9．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 33
10．過量投与 …… 33
11．適用上の注意 …… 33
12．その他の注意 …… 34
（1）臨床使用に基づく情報 …… 34
（2）非臨床試験に基づく情報 …… 34
IX．非臨床試験に関する項目 …… 35
1．薬理試験 …… 35
（1）薬効薬理試験 …… 35
（2）安全性薬理試験 …… 35
（3）その他の薬理試験 …… 35
2．毒性試験 …… 35
（1）単回投与毒性試験 …… 36
（2）反復投与毒性試験 …… 36
（3）遺伝毒性試験 …… 37
（4）がん原性試験 …… 37
（5）生殖発生毒性試験 …… 38
（6）局所刺激性試験 …… 38
（7）その他の特殊毒性 …… 38
X．管理的事項に関する項目 …… 39
1．規制区分 …… 39
2．有効期間 …… 39
3．包装状態での貯法 …… 39
4．取扱い上の注意 …… 39
5．患者向け資材 …… 39
6．同一成分・同効薬 …… 39
7．国際誕生年月日 …… 39
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 …… 39
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 …… 39
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 …… 39
11．再審査期間 …… 39
12．投薬期間制限に関する情報 …… 39
13．各種コード …… 40
14．保険給付上の注意 …… 40
XI．文献 …… 41
1．引用文献 …… 41
2．その他の参考文献 …… 41
XII．参考資料 …… 42
1．主な外国での発売状況 …… 42
2．海外における臨床支援情報 …… 42
XIII．備考 …… 43
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 …… 43
（1）粉砕 …… 43
（2）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通
過性 …… 43
2．その他の関連資料 …… 43
（1）GS1 コード …… 43
（2）取扱説明書 …… 44

略語表

略語	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HDSS	Hyperhidrosis disease severity scale	多汗症疾患重症度評価尺度
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
t_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

原発性腋窩多汗症は、温熱や精神的負荷の有無にかかわらず腋窩に大量の発汗を生じ、衣服の選択が制限される、頻繁な衣服の交換やシャワーが必要になる等、患者の日常生活に支障をきたす疾患である[1)]。また、多汗を恥ずかしいと感じ、精神的な苦痛を受ける患者も多く、対人関係に支障をきたすことや労働生産性が低下することも示唆されている[2)]。

多汗症の原因となる汗はエクリン汗腺から分泌される[3)]。エクリン汗腺は交感神経により調節されており、アセチルコリンがエクリン汗腺のムスカリン受容体サブタイプ3（M3）を刺激することにより発汗を誘発すると考えられている[4)]。

「原発性局所多汗症診療ガイドライン 2015年改訂版[1)]」では、原発性腋窩多汗症に対する治療の第1選択は塩化アルミニウムの外用療法とされている。しかし、塩化アルミニウムは保険診療に適用のある外用薬がなく、院内製剤として一般的に処方されており、医療現場では本疾患に対する新しい外用薬が望まれていた。

エクロック®ゲル 5%の有効成分であるソフピロニウム臭化物は、Bodor Laboratories 社が創製した抗コリン作用を有する新規化合物であり、M3 を介したコリン作動性反応を阻害することで発汗を抑制することが期待できる。
2012 年 12 月、Brickell Biotech 社は Bodor Laboratories 社とライセンス契約を締結し、多汗症を適応としたソフピロニウム臭化物の開発を米国で開始した。その後、2015 年 3 月に、科研製薬株式会社は Brickell Biotech 社とアジア主要国における独占的ライセンス実施許諾及び共同開発に関する契約を締結し、原発性腋窩多汗症を適応とした本剤の開発に着手した。

科研製薬は 2015 年より原発性腋窩多汗症患者を対象とした 7 つの国内臨床試験を実施し、その結果と Brickell Biotech 社が実施した海外臨床試験の結果をもって承認申請を行い、2020 年 9 月、「原発性腋窩多汗症」を適応症として製造販売承認を取得した。
さらに 2023 年 4 月、ボトルと塗布具を一体化し塗布時の操作を簡略化及び容器を小型化することで本剤使用者における利便性向上を目的としたツイストボトルについて容器追加の一変承認を取得した。

２．製品の治療学的特性

（１）1 日 1 回、両腋下への塗布で効果が期待できる（**「Ⅴ．治療に関する項目」**参照）。
（２）本剤の有効成分であるソフピロニウム臭化物は、エクリン汗腺に発現するムスカリン受容体サブタイプ 3（M3）に結合し、発汗シグナル伝達を阻害する（*in vitro*、ラット）（**「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」**参照）。
（３）国内第Ⅲ相二重盲検比較試験において、発汗重量及び自覚症状の指標とした HDSS を、基剤群と比較して有意に改善した（**「Ⅴ．治療に関する項目」**参照）。
（４）国内第Ⅲ相二重盲検比較試験において、副作用発現頻度は本剤群で 141 例中 23 例（16.3%）であった。主な副作用は、適用部位皮膚炎 9 例（6.4%）、適用部位紅斑 8 例（5.7%）及び適用部位そう痒感 3 例（2.1%）であった。
国内第Ⅲ相長期投与試験において、副作用発現頻度は本剤が投与された 2 群合計 185 例中 78 例（42.2%）であった。主な副作用は、適用部位皮膚炎 51 例（27.6%）、適用部位湿疹 13 例（7.0%）、適用部位紅斑 11 例（5.9%）、適用部位そう痒感 6 例（3.2%）、散瞳 3 例（1.6%）及び霧視 1 例（0.5%）であった（**「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目」**参照）。

３．製品の製剤学的特性

（１）薬液に手を触れることなく塗布可能。

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 等	有無	タイトル、参照先
ＲＭＰ	有	「６．ＲＭＰの概要」参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	-
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	有	使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(令和 2 年 11 月 17 日保医発 1117 第 3 号)（「X-14. 保険給付上の注意」参照）

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。

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
該当なし	全身性の抗コリン作用（散瞳、緑内障、傾眠、めまい、排尿障害等）	該当なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査･試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
該当なし

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 。

II. 名称に関する項目

１．販売名

（１）和　　名

エクロック®ゲル 5%

（２）洋　　名

ECCLOCK® gel

（３）名称の由来

エクリン汗腺（Eccrine sweat gland）をブロック（Block）する。

２．一般名

（１）和　　名（命名法）

ソフピロニウム臭化物（JAN）

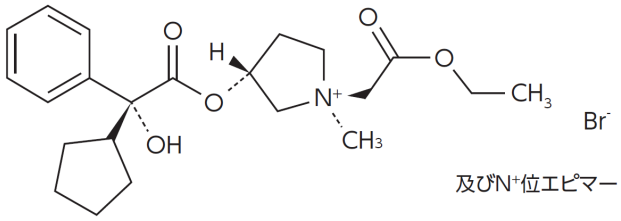
（２）洋　　名（命名法）

Sofpironium Bromide（JAN）

（３）ステム（stem）

- ium（第 4 級アンモニウム化合物）

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{32}BrNO_5$
分子量：470.40

５．化学名（命名法）又は本質

1-*ambo*-(3*R*)-3-{[(*R*)-(cyclopentyl)hydroxy(phenyl)acetyl]oxy}-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1-methylpyrrolidinium bromide（IUPAC）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：BBI-4000
CAS 登録番号：162816-94-4

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～帯黄白色の粉末又は塊である。

（２）溶解性

溶　　媒	1gを溶かすのに要する溶媒量（mL）	日本薬局方の溶解度表記
クロロホルム	1mL未満	極めて溶けやすい
水、アセトニトリル、メタノール、エタノール（99.5）	1mL以上10mL未満	溶けやすい

（３）吸湿性

動的水蒸気吸着（DVS）測定において、0.5%以上の質量の変化が認められなかったことから吸湿性はないと判断し、また、潮解性も認められなかった。

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

（５）酸塩基解離定数

該当資料なし

（６）分配係数

分配係数測定用溶媒	水相の pH	分配係数（log P）
1-オクタノール／マッキルベイン緩衝液（イオン強度：0.5M）	2.2	0.59
	4	0.45
	5	0.34
	6	0.11

（７）その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">試験</th><th colspan="3">保存条件</th><th rowspan="2">保存形態</th><th rowspan="2">保存期間</th><th rowspan="2">結果※</th></tr>
<tr><th>熱</th><th>湿度</th><th>光</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25±2℃</td><td>60±5%RH</td><td></td><td>ポリエチレン袋／アルミラミネート袋</td><td>24 ヵ月</td><td>24 ヵ月まで規格内（継続中）</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40±2℃</td><td>75±5%RH</td><td></td><td>ポリエチレン袋／アルミラミネート袋</td><td>6 ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="4">苛酷試験</td><td>熱</td><td>60±2℃</td><td>成り行き</td><td></td><td>ガラス製気密容器(遮光)</td><td>4 週間</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>湿度</td><td>25±2℃</td><td>93%RH</td><td></td><td>ガラスシャーレ（開放）</td><td>4 週間</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td rowspan="2">25±2℃</td><td rowspan="2">60±5%RH</td><td rowspan="2">D65 蛍光ランプ、2000lux</td><td>ガラスシャーレ</td><td rowspan="2">総照度 120 万 lux･hr (総近紫外放射エネルギー 200W･h/m² 以上)</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>ガラスシャーレ（アルミホイルで遮光）</td><td>規格内</td></tr>
</table>

※試験項目：性状、確認試験、純度試験、定量 等

３．有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

① 赤外吸収スペクトル測定法（溶液法）
判定：標準物質のスペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
② 定性反応 臭化物（1）
判定：臭化物の定性反応（1）を呈する。

定量法

① 液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤　　形

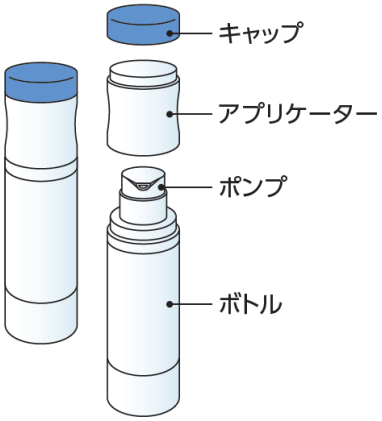
（１）剤形の区別

ゲル剤

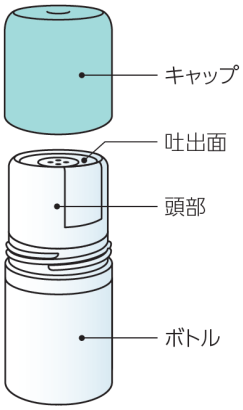
（２）製剤の外観及び性状

無色～微黄色の澄明なゲル又は半透明なゲルである

〈アプリケーター付きボトル〉



〈ツイストボトル〉



（３）識別コード

表示部位：なし
表示内容：なし

（４）製剤の物性

該当資料なし

（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

含量

1g 中ソフピロニウム臭化物 50mg

添加剤

ヒドロキシプロピルセルロース、ヘキシレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、無水クエン酸、無水エタノール

（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

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験の結果から、貯法は室温保存とし、有効期間は製造後 36 箇月とした。

〈アプリケーター付きボトル〉

試験		保存条件			保存形態※1	保存期間	結果概要
		熱	湿度	光			
長期保存試験		25±2℃	60±5%RH		ポンプセット／ボトル	36 ヵ月	経時的に変動する項目があるがいずれも承認規格内であった※2。
加速試験		40±2℃	75±5%RH		ポンプセット／ボトル	6 ヵ月	経時的に変動する項目があるがいずれも承認規格内であった※2。
中間的試験		30±2℃	65±5%RH		ポンプセット／ボトル	24 ヵ月	経時的に変動する項目があるがいずれも承認規格内であった※2。
苛酷試験	熱	50±2℃	成り行き		ポンプセット／ボトル	3 ヵ月	経時的に変動する項目があるが、いずれも承認規格内であった※3。
	光（ガラスアンプル）	25±2℃	60±5%RH	D65 蛍光ランプ、2000lux	ガラス製アンプル（曝光）	総照度 120 万 lux･hr（総近紫外放射エネルギー 200 W･h/m² 以上）	経時的に変動する項目があるが、いずれも承認規格内であった※3。
					ガラス製アンプル（遮光）		規格内※3
	光（直接包装）	25±2℃	60±5%RH	D65 蛍光ランプ、2000lux	ポンプセット／ボトル	総照度 120 万 lux･hr（総近紫外放射エネルギー 200W･h/m² 以上）	規格内※4
					ポンプセット／ボトル（遮光）		
	-20℃と40℃/75RH のサイクル	-20±5℃/40±2℃	成り行き/75±5%RH		ポンプセット／ボトル	各 2 日間を 3 サイクル	規格内※3
					ガラス製アンプル		規格内※5
低湿度安定性試験		40±2℃	20±5%RH		ポンプセット／ボトル	3 ヵ月	規格内※6
使用開始後の安定性試験		25±2℃	60±5%RH		ポンプセット／ボトル	3 ヵ月	規格内※7
						6 週間（連続吐出）	規格内※7

※1 ポンプセット：アプリケーター＋ポンプ
※2 試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、粘度、定量 等
※3 試験項目：性状、確認試験、純度試験、粘度、定量 等
※4 試験項目：性状、純度試験、粘度、定量 等
※5 試験項目：性状
※6 試験項目：性状、定量 等
※7 試験項目：性状、純度試験、定量

〈ツイストボトル〉

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果概要
	熱	湿度	光			
相対比較試験	40±2℃	75±5%RH		ツイストボトル アプリケーター付きボトル	3ヵ月	ツイストボトルとアプリケーター付きボトルの安定性は同程度であると判断された。
長期保存試験	25±2℃	60±5%RH		ツイストボトル	12ヵ月	経時的に変動する項目があるが、いずれも12ヵ月まで承認規格内であった※1。（継続中）。
加速試験	40±2℃	75±5%RH		ツイストボトル	6ヵ月	経時的に変動する項目があるがいずれも承認規格内であった※1。
苛酷試験 光（直接包装）	25±2℃	60±5%RH	D65蛍光ランプ、2000lux	ツイストボトル（曝光）	総照度 120万lux･hr（総近紫外放射エネルギー 200 W･h/m^2 以上）	経時的に変動する項目があるが、いずれも承認規格内であった※2。
				ツイストボトル（遮光）		規格内※2
使用開始後の安定性試験	25±2℃	60±5%RH		ツイストボトル	3ヵ月	規格内※3
					6週間（連続吐出）	規格内※3

※1 試験項目：性状、確認試験、純度試験、水分、粘度、定量 等
※2 試験項目：性状、確認試験、純度試験、粘度、定量 等
※3 試験項目：性状、純度試験、定量

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（物理化学的変化）

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

〈アプリケーター付きボトル〉
20g入りボトル×1本
40g入りボトル×1本
取扱説明書（「XIII-2．（2）取扱説明書」の項を参照）

〈ツイストボトル〉
40g入りボトル×1本
取扱説明書（「XIII-2．（2）取扱説明書」の項を参照）

（3）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

〈アプリケーター付きボトル〉

	材質
キャップ	ポリプロピレン
アプリケーター	ポリプロピレン
ポンプ	ポリエチレン、ポリプロピレン、ステンレス
ボトル	ポリエチレン、ポリプロピレン

〈ツイストボトル〉

	材質
キャップ	ポリエチレン
頭部	ポリエチレン、ポリプロピレン、シリコンゴム
ボトル	ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

この薬は、各わきに１日１回、１回の操作で吐出する量を使用してください。

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、適量を腋窩に塗布する。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

検証的試験（「５．（４）1）**有効性検証試験**」を参照）にて、主要評価項目で本剤群の基剤群に対する優越性が検証されていることから、本剤の 1 日 1 回投与は原発性腋窩多汗症に対し有効であることが示された。

また、長期投与試験（「５．（４）2）**安全性試験**」を参照）の結果より、1 日 1 回 52 週間投与においても安定した効果を発揮し、かつ特筆すべきリスクも認められていない。

さらに、血中薬物動態検討試験（BBI-4000-08 試験）では、1 日 1 回午前中に両腋窩に本剤を塗布し血中薬物動態、安全性及び有効性を検討したところ、本試験において、薬剤を午前中に投与したことに起因すると考えられる安全性上の懸念は特に認められず、有効性を示唆する結果が得られていることから、本剤の発汗抑制効果は日内投与時期によらず期待できると考えた。

以上より、本剤の推奨用法・用量は、「1 日 1 回、適量を腋窩に塗布する」と設定した。

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

試験区分 （試験番号）	試験の目的	デザイン	対象※1	製剤※2	投与期間	評価/参考
国内試験						
第Ⅰ相臨床薬理試験 （BBI-4000-01）	皮膚刺激性	パッチ テスト	健康成人 28 例	製剤 A 0%、5%、10%、15%	単回 48 時間	評価
第Ⅰ相臨床薬理試験 （BBI-4000-03）	薬物動態	無作為化 二重盲検	患者 24 例	製剤 B 0%、5%、10%、15%	28 日間	評価
第Ⅱ相用量反応探索 試験（BBI-4000-04）	有効性 安全性	無作為化 二重盲検	患者 207 例	製剤 C 0%、5%、10%、15%	6 週間	評価
第Ⅰ相臨床薬理試験 （BBI-4000-05）	薬物動態	無作為化 二重盲検	患者 24 例	製剤 B15% 又は製剤 C15%	14 日間	評価
第Ⅲ相検証的試験 （BBI-4000-06）	有効性 安全性	無作為化 二重盲検	患者 281 例	製剤 C 0%、5%	6 週間	評価
第Ⅲ相長期投与試験 （BBI-4000-07）	有効性 安全性	非盲検	患者 185 例	製剤 C 5%	52 週間	評価
第Ⅰ相臨床薬理試験 （BBI-4000-08）	薬物動態	非盲検	患者 25 例	製剤 C 5%	8~10 週間	評価
海外試験						
第Ⅰ相臨床薬理試験 （BBI-4000-CL-104）	薬物 相互作用	非盲検 2 パート 5 期	健康成人 各パート 24 例	製剤 B 15%	1 日間	評価
第Ⅰ相臨床薬理試験 （BBI-4000-CL-105）	小児 薬物動態	非盲検	小児患者 25 例	製剤 B 15%	7 日間	評価
第Ⅰ相臨床薬理試験 （BBI-4000-CL-106）	心臓安全性	無作為化 二重盲検 クロス オーバー	健康成人 60 例	製剤 B 0%、15%、 15%（6 倍量）、 モキシフロキサシン（陽性対照）	1 日間	評価
第Ⅱ相臨床薬理試験 （BBI-4000-CL-202）	有効性	無作為化 二重盲検	手掌多汗 症患者 50 例	製剤 A 0%、15%	28 日間	参考

※1　患者…原発性腋窩多汗症患者

※2　各試験で使用された製剤について

本剤は製剤 A を開発した後、物理的安定性を向上させた製剤 B を開発し、さらに改良した製剤 C を開発した。製剤 B から製剤 C への変更の際には BBI-4000-05 試験を計画・実施し、製剤特性の違いが血漿中薬物濃度及び安全性に及ぼす影響を検討した。主要な有効性及び安全性を評価した試験では市販製剤である製剤 C を使用した。

＜有効性評価に用いた指標＞

【HDSS】

HDSS（Hyperhidrosis disease severity scale、多汗症疾患重症度評価尺度）は原発性局所多汗症の重症度を自覚症状により4段階で分類する指標であり、原発性局所多汗症診療ガイドライン[1)]に記載されている。3及び4が重症の指標である。

HDSS による自覚症状分類

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

【発汗重量】

発汗重量の測定は原発性局所多汗症診療ガイドライン [1)]に従い、診断の確定及び各種治療法の効果判定に用いられている重量計測法を採用した。測定者はあらかじめトレーニングを受けた治験責任（分担）医師または治験協力者とし、すべての測定者は測定方法を統一するために治験依頼者が作成した手順書に従って測定した。

測定環境は室温が 20℃～28℃、湿度が 20%～80%とし、安静時に測定した。わき毛が測定に与える影響を考慮して、わき毛の長さが 1mm 以上の被験者はわき毛を 1mm 未満に剃毛した。測定者は定性ろ紙を蓋付きシャーレに入れ、電子はかりで定性ろ紙と蓋付きシャーレの合計重量を計測し、この数値を測定前重量とした。被験者の左右の各腋窩に定性ろ紙を 5 分間挟んだ後に定性ろ紙と蓋つきシャーレの合計重量を計測し、この数値を測定後重量とした。測定後重量から測定前重量を引いた値を各腋窩の発汗重量、各腋窩の発汗重量の合計を両腋窩合計発汗重量とした。

【DLQI】

DLQI（Dermatology life quality index、腋窩多汗症用）は皮膚科領域の疾患で最も広く利用される QOL 評価の一つである [5)]。罹患部位を被験者が正しく認識するため DLQI の質問紙の「皮膚」を「わきの下」、「皮膚の状態」を「わきの汗」等、用語を変更した DLQI にて QOL を評価した。DLQI を特定の罹患部位に限定し、改変して使用する方法は臨床研究等で実績がある。

【HDSM-Ax】

HDSM-Ax（Hyperhidrosis disease severity measure-axillary、多汗症重症度尺度-腋窩）は、Brickell Biotech 社が FDA ガイダンス [5)]に準拠して新規に開発した指標であり、HDSS と同様に原発性腋窩多汗症の自覚症状を被験者が評価する指標である。14 の質問で構成され、そのうち 11 の質問に対する回答の平均値を HDSM-Ax スコアとして有効性の評価に用いる。英語版の HDSM-Ax を日本語に翻訳し、言語学的バリデーションを実施した。有効性を評価したすべての試験では、自覚症状の改善を補足的に評価するために HDSM-Ax を使用した。

※各スコアのベースライン値

発汗は日によって変動が大きく、被験者ごとのばらつきを考慮するため、ベースラインとして治験薬投与開始以前の 9 日間で異なる 3 日（3 時点）の観察日（ベースライン 1～3）を設け、その中央値をベースライン値とした。

（２）臨床薬理試験

1）単回投与試験（BBI-4000-01 試験）

健康成人男性 28 例を対象に、ソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 A）0%、同 5%、同 10%、同 15%を単回塗布しソフピロニウム臭化物ゲルの皮膚刺激性及び安全性を検討した。

いずれの治験薬でも貼付後 48 時間にグレード 1 のテープによる皮膚刺激性が認められたが、貼付後 72 時間にはグレード 0（反応なし）に回復した。また、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の重要な異常変動を含む、すべての有害事象の発現はなかった。

以上より、ソフピロニウム臭化物ゲルは貼付後 48 時間までの単回貼付パッチテストでは臨床上問題となる皮膚刺激性を有さないことが確認された。

7）科研製薬（株）社内資料：国内第 I 相臨床薬理試験（BBI-4000-01 試験）
（2020 年 9 月 25 日承認 CTD 2.7.6.1）

2）反復投与試験

「VII-1.（２）臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

（３）用量反応探索試験

用量設定試験（BBI-4000-04 試験）

目　的	日本人の原発性腋窩多汗症患者を対象として、ソフピロニウム臭化物の基剤に対する有効性、安全性及び用量反応関係を検討する。
試験 デザイン	多施設共同、無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較試験（第 II 相）
対　象	日本人原発性腋窩多汗症患者 207 例 （基剤群 52 名、本剤（製剤 C）5%群 52 名、同 10%群 51 名、同 15%群 52 名）
主な 選択基準	・原発性腋窩多汗症患者 原発性局所多汗症診療ガイドラインに記載のある Hornberger らの診断基準に準じた下記の診断基準を満たす患者を原発性腋窩多汗症患者とした。 1　以下の 6 項目のうち 2 項目以上に該当 (1) 最初に症状がでたのが 25 歳以下である (2) 左右対称性に発汗がみられる (3) 睡眠中は発汗が止まっている (4) 1 週間に 1 回以上多汗のエピソードがある (5) 家族歴がみられる (6) 過剰な発汗により日常生活に支障をきたす 2　自覚症状が 6 ヵ月以上持続 ・同意取得時の年齢が 18 歳以上 65 歳未満 ・ベースライン 1～3 の各時点での HDSS が 3 または 4 ・ベースライン 1～3 の各時点での HDSM-Ax スコアが 2 以上 ・ベースライン 1～3 の 3 時点のうちいずれかの 2 時点で各腋窩の発汗重量がともに 50mg 以上 等
主な 除外基準	(1) 続発性多汗症患者 (2) 閉経により多汗症状が開始又は悪化した患者 (3) 胸部交感神経遮断術の適応となる患者 (4) 以下の治療を実施している又は実施していた患者 1）ベースライン 1 の 7 日前～ベースライン 3 ・収れん剤又は吸収剤等が配合された、制汗作用を有する OTC 医薬品、医薬部外品又は化粧品 ・多汗症の症状を緩和する目的で使用する漢方薬 ・全身に作用する CYP2D6 又は CYP3A4 の阻害剤あるいは CYP2D6 又は CYP3A の基質となる薬剤 2）ベースライン 1 の 30 日前～ベースライン 3 ・全身性又は局所性の抗コリン薬 ・経口コリン作動薬、セロトニン作動薬、β遮断薬、αアドレナリン作動薬、ドパミン部分作動薬又は三環系抗うつ薬 ・塩化アルミニウム製剤又は海外で多汗症の適応をもつ薬剤 ・イオントフォレーシス 3）ベースライン 1 の 9 ヵ月前～ベースライン 3 ・腋窩へのボツリヌス毒素治療 4）時期不問 ・腋窩への脱毛以外のレーザー療法、手術療法又は胸部交感神経遮断術

	(5) 抗コリン薬又は外用剤に対する薬物過敏症の合併又は既往のある患者 等
試験方法	治験薬を 1 日 1 回就寝前に、両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ 6 週間塗布した。
有効性 主要 評価項目	○治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合
主な 有効性 副次 評価項目	(1) 治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量 (2) 治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の患者の割合 (3) 治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量 (4) 治療終了時の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量 等
追加解析	盲検解除後に新たに以下の項目を解析した。 ○治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合
安全性 評価項目	有害事象、局所忍容性（乾燥、紅斑、鱗屑、灼熱感、かゆみ）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）、臨床検査（血液検査、生化学及び尿検査）
解析計画	有効性の解析に対する主たる解析対象集団は FAS とした。 発汗重量、HDSS 及び HDSMAx スコアのベースラインの値はベースライン 1～3 の中央値とし、治療終了時の値は投与 6 週目 1～3 の中央値とした。各評価項目において、投与群間の割合の差又は平均の差の信頼区間を示し、統計学的検定を行った。統計学的検定は、両側、有意水準 5%で解釈し、信頼区間の信頼係数は 95%とした。基準を満たした患者の割合に関する解析で、治療終了時のデータを欠測した患者は基準未達とした。なお、測定データの欠測値は補完しない計画とした。

結果

【主要評価項目】

○治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合

基剤群に比べて実薬群で同患者の割合が高かったが、基剤群と 15%群に統計学的な有意差は認められず（P=0.104、Score の片側検定）、閉検定手順を採用したため、基剤群と 5%群及び 10%群の検定は実施しなかった。

投与群	患者の割合	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
基剤群	61.5%（32/52 名）	-	-	Score の検定 （片側、閉検定手順）
5%群	76.9%（40/52 名）	15.4%（-2.34～31.87）	-	
10%群	76.5%（39/51 名）	14.9%（-2.93～31.52）	-	
15%群	73.1%（38/52 名）	11.5%（-6.39～28.49）	0.104	

【副次評価項目】

(1) 治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量

発汗重量の変化量（平均値±標準偏差）は、基剤群に比べて実薬群で減少量が大きかったものの、統計学的な有意差はみられなかった（ただし、多重性考慮せず）。

投与群	患者数	平均値±標準偏差	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
基剤群	52 名	-118.5±118.45	-	-	Student の t 検定
5%群	52 名	-141.6±105.36	-23.1（-66.73～20.48）	0.295	
10%群	51 名	-129.6±95.45	-11.1（-53.22～30.97）	0.601	
15%群	52 名	-146.8±88.70	-28.4（-69.08～12.33）	0.169	

(2) 治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の患者の割合

基剤群に比べて実薬群の割合が高く、5%群及び 15%群で統計学的な有意差がみられた（5%群：p=0.009、15%群：p=0.004。ただし、多重性考慮せず）。

投与群	患者の割合	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
基剤群	59.6%（31/52 名）	-	-	カイ 2 乗検定
5%群	82.7%（43/52 名）	23.1%（5.65～38.77）	0.009	
10%群	72.5%（37/51 名）	12.9%（-5.28～29.97）	0.165	
15%群	84.6%（44/52 名）	25.0%（7.77～40.43）	0.004	

(3) 治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量

HDSM-Ax の変化量（平均値±標準偏差）は、基剤群に比べて実薬群で減少量が大きく、15%群で統計学的な有意差がみられた（p=0.006。ただし、多重性考慮せず）。

投与群	患者数	平均値±標準偏差	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
基剤群	52 名	-1.15±0.991	-	-	Student の t 検定
5%群	52 名	-1.51±0.855	-0.36（-0.72～0.00）	0.051	
10%群	51 名	-1.47±0.913	-0.32（-0.70～0.05）	0.088	
15%群	52 名	-1.68±0.957	-0.54（-0.91～-0.16）	0.006	

（4）治療終了時の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量
DLQI の変化量（平均値±標準偏差）は、基剤群に比べて 5%群及び 15%群で減少量が大きかったものの、統計学的な有意差はみられなかった（ただし、多重性考慮せず）。

投与群	患者数	平均値±標準偏差	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
基剤群	51 名	-6.8±5.15	-	-	Student の t 検定
5%群	51 名	-8.5±5.47	-1.7（-3.83～0.34）	0.100	
10%群	50 名	-6.9±5.94	-0.2（-2.35～2.04）	0.888	
15%群	50 名	-8.0±4.95	-1.2（-3.23～0.76）	0.222	

【追加解析】
○治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合
基剤群に比べて実薬群で同患者の割合が高く、5%群及び 15%群で統計学的な有意差が認められた（基剤群対 5%群：p=0.030、基剤群対 15%群：p=0.018。ただし、多重性考慮せず）。結果の解釈には限界があるものの、5%以上の濃度での有効性が示唆された。

投与群	患者の割合	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
基剤群	42.3%（22/52 名）	-	-	カイ 2 乗検定
5%群	63.5%（33/52 名）	21.2%（2.00～38.26）	0.030	
10%群	60.8%（31/51 名）	18.5%（-0.76～35.89）	0.060	
15%群	65.4%（34/52 名）	23.1%（3.93～39.99）	0.018	

【安全性評価項目】
有害事象の発現割合は、基剤群 28.8%（15/52 名）、5%群 36.5%（19/52 名）、10%群 43.1%（22/51 名）、15%群 38.5%（20/52 名）であった。また、重度の有害事象はなかった。
本治験中に死亡した被験者はいなかった。その他の重篤な有害事象は、基剤群の 1 名に 1 件（急性肝炎）発現したが、治験責任医師は治験薬との因果関係はないと判断した。他の重要な有害事象と定義した、治験の中止理由となった有害事象はなく、抗コリン作用による有害事象は、基剤群 1 名、5%群 1 名、10%群 4 名、15%群 4 名、治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象は、基剤群 1 名、5%群 3 名、10%群 5 名、15%群 1 名であった。
治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象は、主に治験薬塗布部位の有害事象及び抗コリン作用による有害事象であった。いずれも投与を中断し、回復した。

結論

主要評価項目では有効性を確認することはできなかったが、盲検解除後に新たに設定した「治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合」の解析結果では、基剤群に比べて 5%群及び 15%群で統計学的な有意差がみられ、同割合は 5%以上の群でおおむね同様であった。これより、原発性腋窩多汗症に対する有効性が期待され、安全性の懸念が最も小さいと考えられるソフピロニウム臭化物 5%が臨床用量として適切と考えた。

8）科研製薬（株）社内資料：国内第 II 相用量設定試験（BBI-4000-04 試験）
（2020 年 9 月 25 日承認 CTD 2.7.6.8）

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

検証的試験（BBI-4000-06 試験）

目　的	日本人の原発性腋窩多汗症患者を対象として、本剤（製剤 C 5%）の有効性について、基剤に対する優越性を検証し、安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、基剤対照、二重盲検、並行群間比較試験（第 III 相）
対　象	日本人原発性腋窩多汗症患者 281 例 （基剤群 140 名、本剤群（製剤 C 5%）141 名）
主な選択基準	・原発性腋窩多汗症患者 原発性局所多汗症診療ガイドラインに記載のある Hornberger らの診断基準に準じた下記の診断基準を満たす患者を原発性腋窩多汗症患者とした。 1　以下の 6 項目のうち 2 項目以上に該当 (1) 最初に症状がでたのが 25 歳以下である (2) 左右対称性に発汗がみられる (3) 睡眠中は発汗が止まっている (4) 1 週間に 1 回以上多汗のエピソードがある (5) 家族歴がみられる (6) 過剰な発汗により日常生活に支障をきたす 2　自覚症状が 6 ヵ月以上持続 ・同意取得時の年齢が 12 歳以上

	・ベースライン 1～3 の各時点での HDSS が 3 以上 ・ベースライン 1～3 の 3 時点のうちいずれかの 2 時点で各腋窩の発汗重量がともに 50mg 以上 ・ベースライン 1～3 の各時点での HDSM-Ax スコアが 2 以上 等
主な 除外基準	(1) 続発性多汗症患者 (2) 閉経により多汗症状が開始又は悪化した患者 (3) 胸部交感神経遮断術の適応となる患者 (4) 以下の治療を実施している又は実施していた患者 1) ベースライン 1 の 7 日前～ベースライン 3 ・収れん剤又は吸収剤等が配合された、制汗作用を有する OTC 医薬品、医薬部外品又は化粧品 ・多汗症の症状を緩和する目的で使用する漢方薬 2) ベースライン 1 の 30 日前～ベースライン 3 ・全身性又は局所性の抗コリン薬 ・経口コリン作動薬、セロトニン作動薬、β遮断薬、αアドレナリン作動薬、ドパミン部分作動薬又は三環系抗うつ薬 ・塩化アルミニウム製剤又は海外で多汗症の適応をもつ薬剤 ・イオントフォレーシス 3) ベースライン 1 の 9 ヵ月前～ベースライン 3 ・腋窩へのボツリヌス毒素治療 4) 時期不問 ・腋窩への脱毛以外のレーザー療法、手術療法又は胸部交感神経遮断術 (5) 抗コリン薬又は外用剤に対する薬物過敏症の合併又は既往のある患者 等
試験方法	治験薬を 1 日 1 回就寝前に、両腋窩に適量を 6 週間塗布した。
有効性 主要 評価項目	○治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合
有効性 副次 評価項目	(1) 治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合 (2) 治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量 (3) 治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の患者の割合 (4) 治療終了時の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量 (5) 治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量 (6) 治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比べて 1.5 点以上改善した患者の割合
安全性 評価項目	有害事象、局所忍容性（乾燥、紅斑、鱗屑、灼熱感、かゆみ）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）、臨床検査（血液検査、生化学及び尿検査）
解析計画	有効性の解析に対する主たる解析対象集団は FAS とした。 発汗重量、HDSS 及び HDSMAx スコアのベースラインの値はベースライン 1～3 の中央値とし、治療終了時の値は投与 6 週目 1～3 の中央値とした。各評価項目において、投与群間の割合の差又は平均の差の信頼区間を示し、統計学的検定を行うか、もしくはベースラインを共変量とした共分散分析を行った。統計学的検定は、両側、有意水準 5%で解釈し、信頼区間の信頼係数は 95%とした。基準を満たした患者の割合に関する解析で、治療終了時のデータを欠測した患者は基準未達とした。なお、測定データの欠測値は補完しない計画とした。
結果	【主要評価項目】 ○治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合 本剤群で 53.9%、基剤群で 36.4%であり、本剤群が基剤群より 17.5%（95%信頼区間：6.02～28.93）高く、投与群間に統計学的な有意差がみられ、本剤群の基剤群に対する優越性が検証された。 **投与群 / 患者の割合 / 群間差（95%信頼区間） / P 値 / 検定** 基剤群 / 36.4%（51/140 名） / - / - / カイ 2 乗検定 本剤群 / 53.9%（76/141 名） / 17.5%（6.02～28.93） / 0.003 / カイ 2 乗検定 <共変量による調整> 主要評価項目について、有効性評価に影響を与える可能性を考慮して動的割付けの因子とした「性別」、「ベースラインの両腋窩の合計発汗重量」及び「ベースラインの HDSS」を共変量（調整因子）としたロジスティック回帰が計画された。 主要評価項目に対する感度分析として試験開始後の統計解析計画書作成時に計画された。調整後の基剤群に対する本剤群のオッズ比は 2.13（95%信頼区間：1.305～3.463）であり、統計学的な有意差がみられ（Wald 検定：p=0.002）、未調整の結果も同様であった。

【副次評価項目】

（1）治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合

本剤群で 77.3%、基剤群で 66.4%であり、本剤群が基剤群より 10.9%（95%信頼区間：0.44～21.32）高く、投与群間に統計学的な有意差がみられた。

投与群	患者の割合	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
基剤群	66.4%（93/140 名）	-	-	カイ 2 乗検定
本剤群	77.3%（109/141 名）	10.9%（0.44～21.32）	0.042	

（2）治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量

本剤群で-157.6±149.32mg（平均値±標準偏差）、基剤群で-127.6±121.05mg であった。ベースライン値を共変量とした共分散分析では、最小二乗平均は本剤群で-157.1mg、基剤群で-128.1mg であった。最小二乗平均の投与群間差の推定値は-28.9mg（95%信頼区間：-52.44～-5.45）であり、投与群間に統計学的な有意差がみられた。

投与群	患者数	平均値±標準偏差	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
基剤群	139 名	-127.6±121.05	-	-	ベースライン値を共変量とした共分散分析
本剤群	140 名	-157.6±149.32	-28.9（-52.44～-5.45）	0.015	

（3）治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の患者の割合

本剤群で 60.3%、基剤群で 47.9%であり、本剤群が基剤群より 12.4%（95%信頼区間：0.86～23.99）高く、投与群間に統計学的な有意差がみられた。

投与群	患者の割合	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
基剤群	47.9%（67/140 名）	-	-	カイ 2 乗検定
本剤群	60.3%（85/141 名）	12.4%（0.86～23.99）	0.036	

（4）治療終了時の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量

本剤群で-6.8±4.94（平均値±標準偏差）、基剤群で-4.5±4.54 であり、本剤群が基剤群より-2.2（95%信頼区間：-3.36～-1.13）小さく、投与群間に統計学的な有意差がみられた。

投与群	患者数	平均値±標準偏差	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
基剤群	139 名	-4.5±4.54	-	-	Student の t 検定
本剤群	140 名	-6.8±4.94	-2.2（-3.36～-1.13）	<0.001	

（5）治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量

本剤群で-1.41±1.008（平均値±標準偏差）、基剤群で-0.93±0.902 であり、本剤群が基剤群より-0.48（95%信頼区間：-0.704～-0.253）小さく、投与群間に統計学的な有意差がみられた。

投与群	患者数	平均値±標準偏差	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
基剤群	139 名	-0.93±0.902	-		Student の t 検定
本剤群	140 名	-1.41±1.008	-0.48（-0.704～-0.253）	<0.001	

（6）治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比べて 1.5 点以上改善した患者の割合

本剤群で 48.2%、基剤群で 26.4%であり、本剤群が基剤群より 21.8%（95%信頼区間：10.78～32.82）高く、投与群間に統計学的な有意差がみられた。

投与群	患者の割合	群間差（95%信頼区間）	P 値	検定
基剤群	26.4%（37/140 名）	-	-	カイ 2 乗検定
本剤群	48.2%（68/141 名）	21.8%（10.78～32.82）	<0.001	

【安全性評価項目】

有害事象の発現割合は、基剤群 30.7%（43/140 名）、本剤群 44.0%（62/141 名）であった。本治験中に死亡した被験者はいなかった。その他の重篤な有害事象は、基剤群で憩室炎及び IgA 腎症が各 1 名に発現したが、いずれも治験薬の減量、投与中断・中止を必要とせず、治験責任医師は治験薬との関連性はないと判断した。

被験薬の薬理作用である抗コリン作用による有害事象は、本剤群で口渇（2 名）、便秘（1 名）、散瞳（1 名）であり、いずれの事象も軽度で治験薬使用を中断又は中止することなく回復した。

治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象は、5%群で適用部位紅斑が 3 名、適用部位皮膚炎 1 名に発現し、このうち適用部位紅斑を発現した 1 名は治験を中止した。いずれも重症度は軽度であり、その後に有害事象は回復又は軽快した。

結論	本治験で本剤を 1 日 1 回就寝前に 6 週間、腋窩に塗布した際の有効性が検証された。安全性の検討では、塗布部位の皮膚炎及び刺激性の反応がみられたが、リスクは許容可能であると考えた。以上より、原発性腋窩多汗症に対する本剤の有用性が示された。

9) 科研製薬（株）社内資料：国内第 III 相検証的試験（BBI-4000-06 試験）
（2020 年 9 月 25 日承認 CTD 2.7.6.9）

2）安全性試験

i）長期投与試験（BBI-4000-07 試験）

目　的	原発性腋窩多汗症患者を対象として、本剤（製剤 C 5%）を 1 日 1 回 52 週間投与した際の安全性及び有効性を検討する。
試験 デザイン	多施設共同、非対照、非盲検（第 III 相）
対　象	日本人原発性腋窩多汗症患者 185 例 （切替群（BBI-4000-06 試験で基剤群であった患者集団）94 名、 継続群（BBI-4000-06 試験で本剤群であった患者集団）91 名。 先行する BBI-4000-06 試験から移行する患者を対象としたコホート 1 と本試験のみに参加する患者を対象としたコホート 2 から構成されていたが、組み入れられた患者はすべてコホート 1 の患者であった。）
主な 選択基準	先行する検証的試験（BBI-4000-06 試験）で 6 週間の投与期間を完了した日本人原発性腋窩多汗症患者 279 例のうち 185 例を組み入れた。
主な 除外基準	・中等度以上の肝障害又は腎障害を有し、治験薬の長期間の投与が不適当であると治験責任（分担）医師が判断した患者 ・腋窩及び腋窩付近に多汗症以外の所見を有し、治験薬の長期間の投与が不可能であると治験責任（分担）医師が判断した患者 等
試験方法	治験薬（製剤 C 5%）を 1 日 1 回、両腋窩に適量を 52 週間塗布した。なお、就寝前以外のタイミングで治験薬を塗布する場合には、1 日 1 回を遵守した上で塗布した。
有効性 評価項目	主要評価項目は設定せず、検証的試験（BBI-4000-06 試験）で設定した有効性評価項目を副次的評価項目に設定した。 （1）治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合 （2）治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合 （3）治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量 （4）治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の患者の割合 （5）治療終了時の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量 （6）治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量 （7）治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比べて 1.5 点以上改善した患者の割合
安全性 評価項目	有害事象、局所忍容性（乾燥、紅斑、鱗屑、灼熱感、かゆみ）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び体温）、臨床検査（血液検査、生化学及び尿検査）
解析計画	有効性の解析に対する主たる解析対象集団は FAS とした。発汗重量、HDSS 及び HDSMAx スコアのベースラインの値は BBI-4000-06 試験のベースライン 3 の値とした。 各評価項目において、投与群間の割合の差又は平均の差の信頼区間を示し、統計学的検定を行うか、もしくはベースラインを共変量とした共分散分析を行った。統計学的検定は、両側、有意水準 5%で解釈し、信頼区間の信頼係数は 95%とした。 基準を満たした患者の割合に関する解析で、治療終了時のデータを欠測した患者は基準未達とした。なお、測定データの欠測値は補完しない計画とした。 コホート 2 の患者は組み入れなかったため、コホート 2 群に対する解析は実施しなかった。
結果	（1）治療終了時の HDSS が 1 又は 2 であり、治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合 切替群で 57.4%（54/94 名）、継続群で 58.2%（53/91 名）であった。 **投与群** ｜ 切替群 ｜ 継続群 **52 週目の患者の割合** ｜ 57.4%（54/94 名） ｜ 58.2%（53/91 名） （2）治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインとの比が 0.5 以下の患者の割合 切替群で 66.0%（62/94 名）、継続群で 67.0%（61/91 名）であった。 **投与群** ｜ 切替群 ｜ 継続群 **52 週目の患者の割合** ｜ 66.0%（62/94 名） ｜ 67.0%（61/91 名）

(3) 治療終了時の両腋窩合計発汗重量のベースラインからの変化量
切替群で-157.7±178.08mg、継続群で-141.6±168.47mg であった。

投与群	切替群	継続群
52 週目の変化量	-157.7±178.08mg	-141.6±168.47mg

(4) 治療終了時の HDSS が 1 又は 2 の患者の割合
移行後 2 週目で切替群 67.0%（63/94 名）、継続群 71.4%（65/91 名）、移行後 6 週目で切替群 83.0%（78/94 名）、継続群 85.7%（78/91 名）、移行後 24 週目で切替群 87.2%（82/94 名）、継続群 83.5%（76/91 名）、移行後 52 週目で切替群 76.6%（72/94 名）、継続群 71.4%（65/91 名）であり、移行後 6 週目までは増加し、以降はおおむね同様の割合で推移した。

投与群	切替群	継続群
2 週目の患者の割合	67.0%（63/94 名）	71.4%（65/91 名）
6 週目の患者の割合	83.0%（78/94 名）	85.7%（78/91 名）
24 週目の患者の割合	87.2%（82/94 名）	83.5%（76/91 名）
52 週目の患者の割合	76.6%（72/94 名）	71.4%（65/91 名）

(5) 治療終了時の DLQI（腋窩多汗症用）スコアのベースラインからの変化量
移行後 4 週目で切替群-8.0±4.51、継続群-8.2±4.87、移行後 24 週目で切替群-9.4±4.63、継続群-10.3±5.10、移行後 52 週目で切替群-8.8±4.65、継続群-9.7±5.08 であり、投与期間を通じておおむね同様に推移した。

投与群	切替群	継続群
4 週目の変化量	-8.0±4.51	-8.2±4.87
24 週目の変化量	-9.4±4.63	-10.3±5.10
52 週目の変化量	-8.8±4.65	-9.7±5.08

(6) 治療終了時の HDSM-Ax スコアのベースラインからの変化量
移行後 2 週目で切替群-1.56±0.887、継続群-1.63±0.881、移行後 6 週目で切替群-1.93±0.977、継続群-1.92±0.812、移行後 24 週目で切替群-2.38±0.765、継続群-2.26±0.802、移行後 52 週目で切替群-2.13±0.852、継続群-2.07±0.833 であり、移行後 6 週目までは減少し、以降はおおむね同様に推移した。

投与群	切替群	継続群
2 週目の変化量	-1.56±0.887	-1.63±0.881
6 週目の変化量	-1.93±0.977	-1.92±0.812
24 週目の変化量	-2.38±0.765	-2.26±0.802
52 週目の変化量	-2.13±0.852	-2.07±0.833

(7) 治療終了時の HDSM-Ax スコアがベースラインと比べて 1.5 点以上改善した患者の割合
移行後 2 週目で切替群 51.1%（48/94 名）、継続群 50.5%（46/91 名）、移行後 6 週目で切替群 68.1%（64/94 名）、継続群 60.4%（55/91 名）、移行後 24 週目で切替群 83.0%（78/94 名）、継続群 76.9%（70/91 名）、移行後 52 週目で切替群 69.1%（65/94 名）、継続群 62.6%（57/91 名）であり、移行後 6 週目までは増加し、以降はおおむね同様の割合で推移した。

投与群	切替群	継続群
2 週目の患者の割合	51.1%（48/94 名）	50.5%（46/91 名）
6 週目の患者の割合	68.1%（64/94 名）	60.4%（55/91 名）
24 週目の患者の割合	83.0%（78/94 名）	76.9%（70/91 名）
52 週目の患者の割合	69.1%（65/94 名）	62.6%（57/91 名）

【安全性評価項目】
有害事象の発現割合は、切替群 80.9%（76/94 名）、継続群 83.5%（76/91 名）、合計 82.2%（152/185 名）であり、重症度はおおむね軽度であった。
本治験中に死亡した被験者はいなかった。その他の重篤な有害事象は 3 名（前立腺嚢胞、憩室炎及び斜視が各 1 名）に発現したが、いずれも治験責任医師は治験薬との関連性はないと判断した。
治験薬使用の中断又は中止を指示された有害事象は、適用部位皮膚炎（切替群 17 名、継続群 9 名）、適用部位湿疹（切替群 1 名、継続群 6 名）、適用部位紅斑（切替群 6 名）、適用部位そう痒感（継続群 2 名）、適用部位刺激感（切替群 1 名）、散瞳（継続群 1 名）、排尿困難（継続群 1 名）、口内乾燥（継続群 1 名）、霧視（継続群 1 名）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（継続群 1 名）、緑内障（継続群 1 名）及び慢性蕁麻疹（継続群 1 名）であった。重症度はおおむね軽度であり、追跡調査不能となった緑内障を除き、治験薬使用の中断又は中止後に軽快又は回復した。

結論	いずれの有効性評価項目も投与期間を通じて介入前にあたる BBI-4000-06 試験のベースライン 3 よりスコアの改善がみられた。また、発汗重量の結果は移行後 52 週目のみであるが、その他の有効性評価項目の移行後 52 週目の結果は、BBI-4000-06 試験で有効性を検証した投与 6 週目に相当する移行後 6 週目とおおむね同様であり、移行後 24 週目の結果ともおおむね同様であった。以上より、本治験は、非盲検非対照試験であるため、結果の解釈には限界があるものの、本剤を 52 週間投与したときの有効性が示唆された。 安全性上のリスクは塗布部位に皮膚炎及び刺激性の反応が特定されたが、コントロール可能と考えられ、長期投与による新たなリスクは発生しなかった。

10) 科研製薬（株）社内資料：国内第 III 相長期投与試験（BBI-4000-07 試験）
（2020 年 9 月 25 日承認 CTD 2.7.6.10）

ii）心臓安全性試験（QT/QTc 評価試験）（BBI-4000-CL-106 試験）

外国人健康成人男性 60 例を対象として、腋窩多汗症の臨床推奨用量として想定している 6 倍量のソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 B）15%を単回で腋窩、上腕外側、大腿部内側及び腹部に塗布したときの QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。

試験の結果より、ソフピロニウム臭化物ゲル 15%は、HR 及び QTcF 間隔に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。基剤で補正したベースラインからの QTcF の平均変化量（ΔΔQTcF）は、90%信頼区間の上限がすべての時点で 10msec 未満であった。血漿中ソフピロニウム臭化物濃度とΔΔQTcF に正の相関はみられなかった。PR 間隔及び QRS 間隔に対してもソフピロニウム臭化物による臨床的に意義のある影響はみられなかった。

11) 科研製薬（株）社内資料：海外第 I 相心臓安全性試験（BBI-4000-CL-106 試験）
（2020 年 9 月 25 日承認 CTD 2.7.6.7）

（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

該当資料なし

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．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

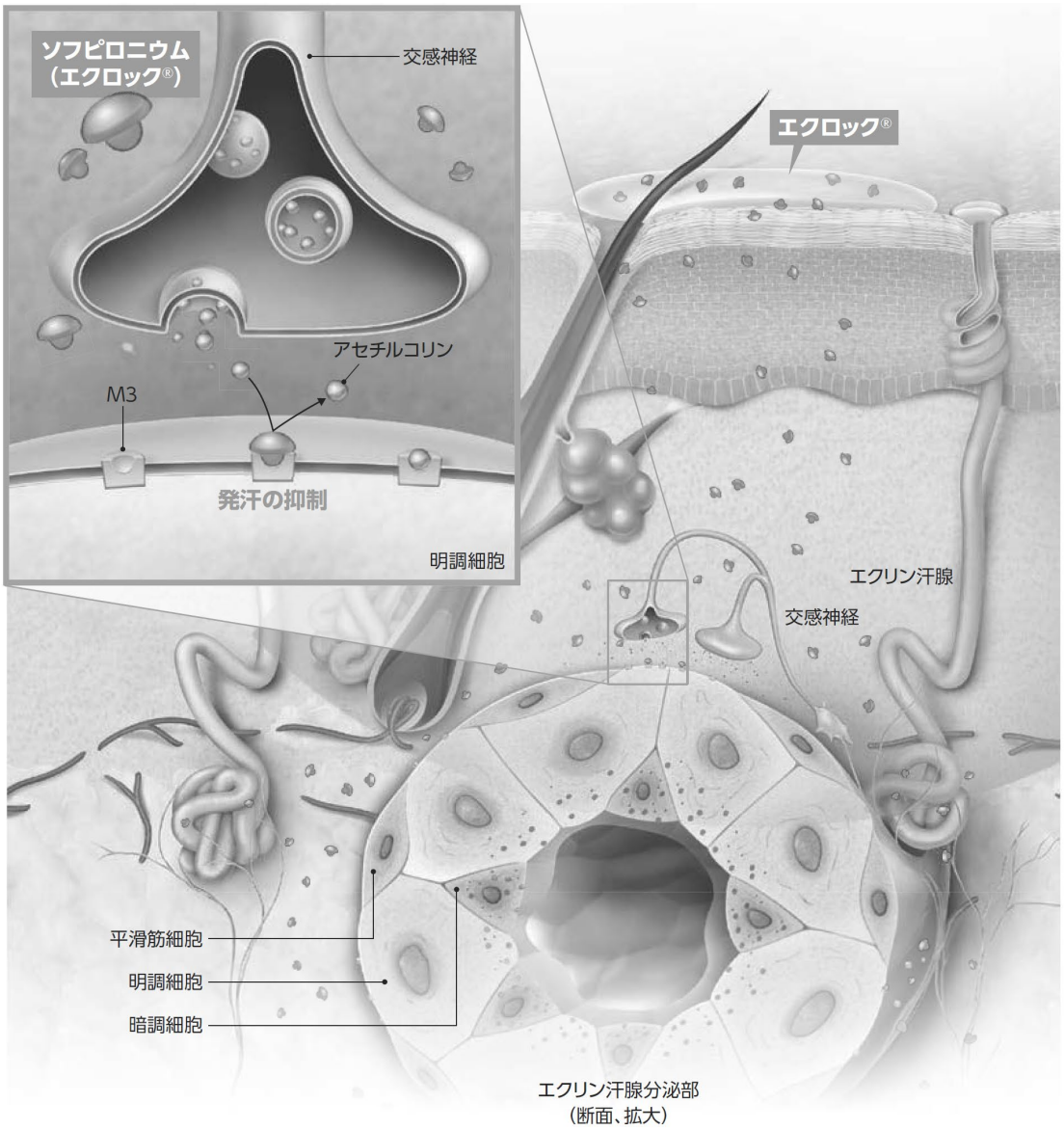
アセチルコリン受容体拮抗薬
一般名：プロパンテリン臭化物、オキシブチニン塩酸塩、グリコピロニウム臭化物　等
注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の添付文書を参照すること

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

多汗症の原因となる汗はエクリン汗腺から分泌される。エクリン汗腺は交感神経により調節されており、アセチルコリンがエクリン汗腺のムスカリン受容体サブタイプ3（M3）を刺激することにより発汗を誘発すると考えられる[4]。

ソフピロニウム臭化物は、M3 を介したコリン作動性反応を阻害し、発汗を抑制する。



（２）薬効を裏付ける試験成績

1）ムスカリン受容体結合親和性（*in vitro*）

ヒト組換えムスカリン受容体の各種サブタイプ（M1、M2、M3、M4、M5）を発現する CHO-K1 細胞の膜画分を用いた[^{3}H]-N-メチルスコポラミンによる放射性リガンド結合試験を実施した。非線形最小二乗回帰分析法により得られた IC_{50} から阻害定数（Ki）を算出し、それぞれの受容体に対する結合親和性を検討した。

ソフピロニウム臭化物は M1 から M5 のいずれに対しても強い結合親和性を示し、M1～M5 に対する結合親和性を示す阻害定数（Ki）は 4.13～12.8nmol/L であり、M3 に対する結合親和性が最も強く Ki は 4.13nmol/L であった [12)]。

ソフピロニウム臭化物のムスカリン受容体結合親和性

	M1	M2	M3	M4	M5
Ki（nmol/L）	6.76±0.708	12.8±1.30	4.13±0.518	6.08±0.332	7.45±0.409

平均値±標準誤差（n=3）

2）ムスカリン受容体サブタイプ 3（M3）に対する結合親和性の速度論的解析（*in vitro*）

M3 に対する結合親和性の速度論的解析として、M3 を発現する CHO-K1 細胞の膜画分を用いて、ソフピロニウム臭化物の[^{3}H]-N-メチルスコポラミンに対する競合阻害反応を経時的に評価し、M3 に対する結合速度定数（k_{on}）、解離速度定数（k_{off}）及び解離半減期を算出した。

その結果、ソフピロニウム臭化物の k_{on} は $4.61\times10^7 M^{-1}\ min^{-1}$、$k_{off}$ は $0.149 min^{-1}$、解離半減期は 4.66min であった [12)]。

ソフピロニウム臭化物のムスカリン受容体サブタイプ 3（M3）に対する
結合反応の各種パラメータ

	k_{on} ($\times10^7 M^{-1} min^{-1}$)	k_{off} (min^{-1})	解離半減期 (min)
ソフピロニウム臭化物	4.61±0.0320	0.149±0.00286	4.66±0.0880

平均値±標準誤差（n=3）

3）モルモット摘出回腸標本収縮反応に対する作用（*in vitro*）

マグヌス法を用い、ムスカリン受容体アゴニストであるカルバミルコリンによるモルモット（Hartley 系雄性）摘出回腸標本の収縮反応に及ぼすソフピロニウム臭化物の作用を検討した。

ソフピロニウム臭化物の CR 値を算出し、縦軸を log（CR-1）、横軸を log（mol/L）として Schild plot を作成し、ソフピロニウム臭化物の pA2 を算出した。

ソフピロニウム臭化物は、ムスカリン受容体アゴニストであるカルバミルコリンにより誘発されるモルモット摘出回腸標本の収縮反応に対して、濃度依存的な阻害作用を示した。Schild plot より算出したソフピロニウム臭化物の pA2 は 8.53 であった [12)]。

ソフピロニウム臭化物のカルバミルコリン誘発モルモット
摘出回腸収縮反応に対する阻害作用（Schild plot 解析）

濃度（nmol/L）	log（CR-1）※	pA_2［-log（mol/L）］
10	0.62±0.35	8.53
30	1.50±0.46	
100	2.22±0.30	
300	2.67±0.06	

※ 平均値±標準偏差（n=6）

4）ラット発汗抑制作用（*in vivo*）

雄性ラット（各群7又は8例）の右後肢足蹠にソフピロニウム臭化物を塗布することで、ピロカルピン（ムスカリン受容体アゴニスト）投与により誘発されるラット足蹠の発汗に対し抑制作用が示された[12)]。

（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

＜各試験で使用された製剤について＞

本剤は製剤 A を開発した後、物理的安定性を向上させた製剤 B を開発し、さらに改良した製剤 C を開発した。

製剤 B から製剤 C への変更の際には BBI-4000-05 試験を計画・実施し、製剤特性の違いが血漿中薬物濃度及び安全性に及ぼす影響を検討した。主要な有効性及び安全性を評価した試験では市販製剤である製剤 C を使用した。

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）単回投与時

該当資料なし

2）反復投与時

i）原発性腋窩多汗症患者を対象とした 28 日間反復投与試験（BBI-4000-03 試験）

日本人原発性腋窩多汗症患者 18 例を対象に、ソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 B）5%、10%または 15%を 1 日 1 回就寝前に、両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ 28 日間反復塗布した際の薬物動態パラメータは以下の通りであった。

ベースラインのソフピロニウム臭化物の血漿中濃度の T_{max} の平均値は、5%群、10%群及び15%群ともに投与後1時間程度であり、その後ソフピロニウム臭化物の血漿中濃度は低下した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$の平均値は5%群で0.499ng/mL 及び2.17ng· h/mL、10%群で1.39ng/mL 及び3.81ng· h/mL、15%群で3.99ng/mL 及び23.2ng· h/mL であり、用量が高い群ほど C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$が高かった。投与15日目及び投与29日目では、ソフピロニウム臭化物の血漿中濃度の T_{max} の平均値は約1時間から4時間であり、用量が高い群ほど C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$が高い傾向がみられた[13)]。

血漿中ソフピロニウム臭化物の薬物動態パラメータ

投与群	薬物動態パラメータ	ベースライン		投与 15 日目		投与 29 日目	
		n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差
5%群	C_{max}（ng/mL）	6	0.499±0.842	6	2.09±2.83	5	0.451±0.407
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	6	2.17±4.50	6	19.7±32.3	5	5.58±6.43
	T_{max}（h）	3	1.33±0.58	6	2.50±2.74	5	1.00±0.71
	$T_{1/2}$（h）	1	NC	4	17.65±9.23	5	16.88±14.19
10%群	C_{max}（ng/mL）	6	1.39±2.41	6	2.04±3.79	6	3.52±7.60
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	6	3.81±5.85	6	16.6±29.8	6	20.9±43.3
	T_{max}（h）	3	1.00±0.00	4	4.25±5.19	5	1.20±0.45
	$T_{1/2}$（h）	3	13.16±6.37	2	NC	3	9.51±4.12
15%群	C_{max}（ng/mL）	6	3.99±6.08	6	6.80±5.71	6	11.0±10.3
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·h/mL）	6	23.2±33.9	6	51.6±56.9	6	61.0±60.7
	T_{max}（h）	5	1.00±0.00	6	1.67±1.21	6	3.33±4.27
	$T_{1/2}$（h）	3	11.42±4.47	6	12.52±4.27	5	10.76±4.19

C_{max}、$AUC_{0\text{-}24}$：定量下限値に 0 を代入して統計量を算出

NC：not calculated

T_{max}、$T_{1/2}$：各群 6 名中 3 名以上又は 5 名中 2 名以上で算出可能な場合に表示、それ以外の場合 NC を表示

ii）原発性腋窩多汗症患者を対象とした14日間反復投与試験（BBI-4000-05試験）

日本人原発性腋窩多汗症患者24例を対象に、ソフピロニウム臭化物ゲル（製剤Bまたは製剤C）15%を1日1回就寝前に、両腋窩にポンプ1押し分ずつ14日間塗布したときの両製剤の血中動態を比較した。

C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$の平均値は、製剤B群で0.123ng/mL及び1.28ng· h/mL、製剤C群で1.35ng/mL及び17.3ng· h/mLであり、製剤B群に比べて製剤C群でC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$が高かった。ソフピロニウム臭化物の血漿中濃度は各被験者のばらつきが大きかったものの、局所投与した製剤Cは製剤Bより経皮吸収しやすい可能性が示唆された[14]。

血漿中ソフピロニウム臭化物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	製剤B(n=11)	製剤C(n=12)
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差
C_{max} (ng/mL)	0.123±0.235	1.35±1.97
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	1.28±2.50	17.3±27.5
T_{max} (h)	NC	4.25±4.89

NC: Not calculated

iii）原発性腋窩多汗症患者を対象とした6週間反復投与試験（BBI-4000-08試験）

日本人原発性腋窩多汗症患者25例を対象に、ソフピロニウム臭化物ゲル（製剤C）5%を1日1回午前中に、両腋窩にポンプ1押し分ずつ6週間塗布したときの$AUC_{0\text{-}24}$は、患者間のばらつきが大きいものの、その平均値は投与2週目に最大値を示し、以降に継続的な増加が認められなかったことから、投与2週目には定常状態に達し、蓄積性はないことが示唆された[15]。

血漿中ソフピロニウム臭化物の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ベースライン		2週目		4週目		6週目	
	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差	n	平均値±標準偏差
C_{max} (ng/mL)	25	0.0542±0.104	25	0.173±0.269	25	0.140±0.297	25	0.0978±0.166
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	25	0.254±0.488	25	2.21±3.74	25	1.59±3.95	25	0.867±1.83
T_{max} (h)	7	4.43±8.64	12	3.58±2.15	11	2.73±1.79	11	2.55±1.97

（3）中毒域

該当資料なし

（4）食事・併用薬の影響

1）食事の影響

該当資料なし

2）併用薬の影響

海外臨床薬理試験（BBI-4000-CL-104試験）ではソフピロニウム臭化物ゲル（製剤B）15%とパロキセチン塩酸塩（CYP2D6阻害薬）、イトラコナゾール（CYP3A4阻害薬）又はシメチジン（OCT2/MATE1/MATE2-K阻害薬）を併用したが、いずれの検討でも血漿中ソフピロニウム臭化物濃度の被験者間の変動が大きく、多くの検体の測定値が定量下限未満であり、薬物相互作用が臨床上の安全性に与える影響を「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」の基準より判断することは困難であると考えた[16]。

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

「1－（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照。

＜参考＞

正常皮膚ラットにソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 B）を 20、40 及び 60 mg/kg で単回経皮投与したときの血漿中ソフピロニウム臭化物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも用量に応じて増加した。

角質を除去した損傷皮膚ラットに40 mg/kg で単回経皮投与したときの血漿中ソフピロニウム臭化物の T_{max} は0.250時間、$T_{1/2}$ は9.5時間及び生物学的利用率は43.2%であった。角質を除去することにより、正常皮膚と比較し血漿中ソフピロニウム臭化物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ約73倍及び約28倍増加し、経皮吸収性が増加することが示された[17]。

ラットにソフピロニウム臭化物ゲルを単回経皮投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与量（mg/kg）			
	20 （正常皮膚）	40 （正常皮膚）	60 （正常皮膚）	40 （損傷皮膚）
C_{max}（ng/mL）	5.09±4.28	6.70±4.08	11.9±11.4	488±236
T_{max}（h）	7.00±2.00	15.0±10.5	14.3±11.6	0.250±0.000
$T_{1/2}$（h） （算出時間、h）	10.1±1.9 （24～48）	7.3±1.4 （24～48）	6.3±0.9 （24～48）	9.5±2.9 （24～48）
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	96.0±82.2	140±86	232±213	3869±1832
生物学的利用率（%）	2.1±1.9	1.6±1.0	1.7±1.6	43.2±20.5

５．分　　布

（１）血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

（２）血液 - 胎盤関門通過性

妊娠ラットにソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体を0.5mg/kg で単回皮下投与したときの組織中放射能濃度より、妊娠後の器官形成期及び妊娠後期で胎児（全身）の組織中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度よりも低いが、ソフピロニウム臭化物及びその代謝物は胎盤を通過していることが確認された。また、妊娠後期の母動物では、卵巣、乳腺、胎盤、胎膜及び子宮に放射能が分布するが、これらの組織中放射能濃度は経時的に減少し、また、羊水への分布の程度は低いことが確認された。投与後1時間から投与後24時間の主要な組織中放射能濃度は雄性ラットに単回皮下投与時とほぼ同様であり、［^{14}C］標識体を単回投与時の放射能分布には雄性ラット及び妊娠ラットで大きな違いはないことが示唆された[18)]。

（３）乳汁への移行性

哺育中のラットにソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体を0.5mg/kg で単回皮下投与したときの［^{14}C］標識体由来の放射能は乳汁中に移行することが確認されたが、母動物の血漿とほぼ同様に消失し、乳汁中に残留する可能性は低いと考えられた[19)]。

（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

in vitro 試験において、ソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体のヒト血球移行率は20～2,000ng/mL（フリー体換算）の濃度範囲で3.0%～5.3%あった[18)]。

ヒトでのソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体の血球移行率（*in vitro*）

ソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体濃度※（ng/mL）	20	200	2,000
血球移行率（%）	4.7±1.7	5.3±1.6	3.0±0.9

各値は算術平均値±標準偏差（n=3）
※フリー体濃度

＜参考＞
ソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体をラットに 40mg/kg で単回経皮投与したとき、ラットに 0.5mg/kg で単回皮下投与したとき及びミニブタに 0.25mg/kg で単回皮下投与したときの血球移行率はそれぞれ、10.5%～32.5%、8.5%～30.8%及び 2.0%～20.9%であった。
また、ソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体の *in vitro* 血球移行率はマウス、ラット、ウサギ及びミニブタのいずれにおいても0.0%～12.3%と低く、薬物濃度による移行率の大きな変化は認められなかった[18)]。

（６）血漿蛋白結合率

in vitro 試験において、ソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体のヒト血漿タンパク結合率は20～2,000ng/mL（フリー体換算）の濃度範囲で34.8～37.8%であった[18)]。

ヒトでのソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体の血漿タンパク結合率（*in vitro*）

ソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体濃度※（ng/mL）	20	200	2,000
血漿タンパク結合率（%）	37.8±1.0	36.2±1.0	34.8±0.3

各値は算術平均値±標準偏差（n=3）
※フリー体濃度

６．代　　謝

（１）代謝部位及び代謝経路

臨床薬理試験（BBI-4000-03試験）において日本人原発性腋窩多汗症患者6例を対象としてソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 B）15%を1日1回就寝前に28日間、両腋窩にポンプ1押し分ずつ塗布したところ、血漿及び尿中に検出された代謝物は、加水分解、CYP による水酸化、水酸化体の脱水による不飽和化及びグリシン抱合の組み合わせで生成すると推定された。

また、未変化体、エチルエステル部位の加水分解生成物及びその他の代謝物の割合を検討した結果、血漿及び尿中の主代謝物はエチルエステル部位の加水分解生成物であると推定された[20]。

（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種，寄与率

1）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種

ヒト CYP 発現系酵素、ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 分子種の選択的阻害剤を用いた *in vitro* 試験より、ソフピロニウム臭化物の代謝に関与する主な CYP 分子種は CYP2D6 及び CYP3A4と考えられた。また、*in vitro* 試験の結果より、エチルエステル部位の加水分解反応は主に非酵素的に進行すると考えられた[20]。

2）代謝酵素（CYP）阻害作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、ソフピロニウム臭化物は CYP2D6（Quinidine）及び CYP3A（Midazolam）に対して直接阻害を示し、IC_{50}はそれぞれ、44.4 及び77.8μmol/L であった。また、ソフピロニウム臭化物は CYP3A（Testosterone 及び Midazolam）に対して時間依存的阻害を示し、IC_{50}はそれぞれ、50.7及び24.9μmol/L であった[20]。

国内で実施した臨床薬理試験のうち BBI-4000-03 試験において、ソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 B）5%製剤を外用塗布したときに最も高いソフピロニウム臭化物の血漿中濃度を示したが、このときの血漿中濃度は臨床薬物相互作用試験（CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害作用の検討）が必要とされる血漿中濃度よりも十分に低いことから、ソフピロニウム臭化物により CYP2D6及びCYP3Aによる代謝が阻害される可能性は低いと考えられた。

3）代謝酵素（CYP）誘導作用

凍結ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 薬物代謝酵素誘導試験より、ソフピロニウム臭化物の CYP1A2、CYP2B6及び CYP3A4に対する誘導能はいずれも100μmol/L まで認められなかった[20]。

（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

モルモット摘出回腸標本収縮反応に対するソフピロニウム臭化物の主代謝物の作用（*in vitro*）

マグヌス法を用い、ムスカリン受容体アゴニストであるカルバミルコリンによるモルモット（Hartley 系雄性）摘出回腸標本に対する収縮反応に及ぼす主代謝物の作用を検討した。ソフピロニウム臭化物を対照化合物として用いた。各濃度での収縮抑制率（%）を算出し、非線形最小二乗回帰分析法により主代謝物及びソフピロニウム臭化物の IC_{50}を算出した。ソフピロニウム臭化物の主代謝物（エチルエステル部位の加水分解生成物）の IC_{50}は、ソフピロニウム臭化物に比して1,000倍以上高値であった。このことから、ソフピロニウム臭化物は、抗コリン作用を有するものの、加水分解されることで、抗コリン作用は著しく減弱することが示された[21]。

主代謝物及びソフピロニウム臭化物の
カルバミルコリン誘発モルモット摘出回腸収縮反応に対する阻害作用

試験物質	IC_{50}（mol/L）	95%信頼区間（mol/L）
主代謝物	3.43×10^{-5}	3.17×10^{-5}～3.71×10^{-5}
ソフピロニウム臭化物	2.77×10^{-8}	2.55×10^{-8}～3.02×10^{-8}

７．排　　泄

（１）排泄部位及び経路

ラット及びミニブタにおいて、主として尿中および糞中に排泄される[19]。

（２）排泄率

日本人原発性腋窩多汗症患者18例を対象としてソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 B）5%、10%または15%を1日1回就寝前に28日間、両腋窩にポンプ1押し分ずつ塗布したところ、未変化体尿中排泄率は、いずれも0.5%未満であった。ただし、本試験で算出した尿中排泄率は、ソフピロニウム臭化物がすべて体内に吸収されたと仮定したときの排泄率であるため、吸収されたソフピロニウム臭化物に対する尿中排泄率は不明である[19]。

＜参考＞

ソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体をラットに単回皮下投与したとき、［^{14}C］標識体由来の放射能の大部分は投与後48時間までに尿及び糞の両経路から排泄された（投与後168時間の排泄率は、尿中：約54%、糞中：約45%）[19]。

また、ソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体をミニブタに単回皮下投与したとき、［^{14}C］標識体由来の放射能の大部分は投与後72時間までに尿及び糞の両経路から排泄された（投与後168時間の排泄率は、尿中：約53%、糞中：約43%）[19]。

（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 試験において、各種ヒトトランスポーター（MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 及び BSEP）による典型的基質の輸送に対するソフピロニウム臭化物の阻害作用について検討したところ、OCT1、OCT2及び MATE1に対してソフピロニウム臭化物は阻害作用を示し、それぞれの IC_{50}は2.56、4.36及び26.4μmol/L であった。その他のヒトトランスポーターでは、ソフピロニウム臭化物は100μmol/L まで阻害作用を示さなかった[19]。

また、各種ヒトトランスポーターでのソフピロニウム臭化物の［^{14}C］標識体の基質認識性について検討したところ、ソフピロニウム臭化物は OCT1、OCT2、MATE1及び MATE2-K の基質であると考えられた[19]。

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

小児患者試験（BBI-4000-CL-105 試験）

9 歳以上 17 歳未満の外国人腋窩多汗症患者 25 例を対象として、ソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 B）15%を 1 日 1 回朝に、両腋窩にポンプ 1 押し分ずつ 7 日間塗布したときの血漿中ソフピロニウム臭化物の濃度を測定した。

初回投与時のソフピロニウム臭化物の C_{max} 及び AUC は、臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）の 15%群と同程度であった。また、血漿中濃度の被験者間の変動が大きく、治験薬の使用量及び被験者背景のばらつきも大きかった。そのため、試験結果の比較には限界があるものの、小児の全身曝露は成人と同程度であると推測された[22]。

＜本剤の承認された効能効果＞
原発性腋窩多汗症

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がある患者［抗コリン作用により、尿閉を誘発することがある。］［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 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ので、閉塞隅角緑内障の患者には本剤の投与を避けること。
2.2 本剤の抗コリン作用により、尿閉を誘発する可能性があるので、前立腺肥大による排尿障害がある患者には本剤の投与を避けること。
2.3 薬物治療の一般原則として設定した。本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症状が発現する可能性があるため、本剤の投与を避けること。
本剤に含まれる有効成分及び添加剤は「IV-２.（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項を参照。

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

設定されていない

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 前立腺肥大症（排尿障害がある場合を除く）の患者
抗コリン作用により排尿障害が発現する可能性がある。当該患者は臨床試験では除外されている。［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
使用しないことが望ましい。体内移行量が増加し、抗コリン作用に基づく副作用（散瞳、口渇等）があらわれやすくなることがある。

（解説）
9.1.1 本剤の抗コリン作用により、前立腺肥大症による排尿障害が発現する可能性があることから設定した。当該患者は臨床試験で除外されているため、安全性が検証されたものではない。
なお、前立腺肥大による排尿障害がある場合は「禁忌」に該当するため、本剤の投与を避けること。
9.1.2 塗布部位に創傷や湿疹・皮膚炎等が存在した場合、ソフピロニウム臭化物の体内への移行量が増加し、抗コリン作用に基づく全身的な副作用（散瞳、口渇等）があらわれやすくなるおそれがあることから設定した。

（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）

9.5 妊娠ラットに［^{14}C］標識体を単回皮下投与したときに、胎児への放射能の移行が認められたが、経皮投与時の曝露量は皮下投与時の 0.01 倍程度であること、皮下投与したときの生殖発生毒性試験では初期胚発生、胚・胎児発生及び出生児に対して影響が認められなかったことから、本剤の経皮投与により胎児に問題となる事象が発現する可能性は低いと考えられる[18]。しかしながら、ヒトにおける胎盤通過性・胎児移行性は不明であるため、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。

（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）において、乳汁中に移行することが報告されている。

（解説）

9.6 授乳期ラットに［^{14}C］標識体を単回皮下投与したときに、乳汁中への放射能の移行が認められたが、経皮投与時の曝露量は皮下投与時の 0.01 倍程度であること、皮下投与した生殖発生毒性試験では出生後の胎児に影響が認められなかったことから、本剤の経皮投与時に、乳汁移行により問題となる事象が発現する可能性は低いと考えられる[19]。しかしながら、ヒトにおける乳汁移行性は不明であるため、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。

（７）小児等

9.7 小児等
12 歳未満の小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

（解説）

9.7 12 歳未満の小児等を対象とした国内臨床試験を実施しておらず、安全性は確立していないため設定した。

（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投与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
適用部位	皮膚炎(6.4%)、紅斑(5.7%)、そう痒感、湿疹、刺激感注)	汗疹
眼		散瞳、霧視注)
消化器	口渇	
泌尿器	排尿障害注)	
その他		ALT 増加、AST 増加、γ-GTP 増加、好酸球百分率増加、代償性発汗注)

注）発現頻度は長期投与試験の結果に基づく。

（解説）
第 III 相比較試験（BBI-4000-06 試験）における副作用及び臨床検査値異常の発現状況に基づき記載した。なお、「霧視」は第 III 相比較試験（BBI-4000-06 試験）では認められていないが、本剤の医薬品リスク管理計画書（RMP）において重要な潜在的リスクとして設定した全身性の抗コリン作用に関連する副作用と考え、第Ⅲ相長期投与試験（BBI-4000-07 試験）における副作用発現頻度を基に記載した。副作用及び臨床検査値異常の発現状況及び抗コリン作用に関連する副作用の発現状況は以下のとおりである。

［副作用の一覧　第 III 相比較試験（BBI-4000-06 試験）］

器官別大分類#1 基本語#2	エクロック群 N=141	基剤群 N=140
	n (%)	n (%)
副作用の発現患者数	23 (16.3)	7 (5.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.7)
味覚異常	0 (0.0)	1 (0.7)
眼障害	1 (0.7)	1 (0.7)
散瞳	1 (0.7)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	0 (0.0)
汗疹	1 (0.7)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (14.9)	5 (3.6)
適用部位皮膚炎	9 (6.4)	3 (2.1)
適用部位紅斑	8 (5.7)	0 (0.0)
適用部位刺激感	0 (0.0)	1 (0.7)
適用部位そう痒感	3 (2.1)	0 (0.0)
口渇	2 (1.4)	0 (0.0)
適用部位湿疹	2 (1.4)	1 (0.7)
臨床検査	2 (1.4)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	1 (0.7)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1
#1 同一患者で複数の同一器官別大分類がある場合は、1 例として扱う
#2 同一患者で複数の同一基本語がある場合は、1 例として扱う

［副作用の一覧　第 III 相長期投与試験（BBI-4000-07 試験）］

器官別大分類[#1] 基本語[#2]	切替群[#3] N=94 n (%)	継続群[#4] N=91 n (%)	合計 N=185 n (%)
副作用の発現患者数	37 (39.4)	41 (45.1)	78 (42.2)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
適用部位毛包炎	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
高尿酸血症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
眼障害	1 (1.1)	3 (3.3)	4 (2.2)
散瞳	1 (1.1)	2 (2.2)	3 (1.6)
霧視	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.2)	3 (3.3)	6 (3.2)
ざ瘡	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚乾燥	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
湿疹	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
汗疹	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚色素脱失	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚線条	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
排尿困難	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (38.3)	37 (40.7)	73 (39.5)
適用部位皮膚炎	24 (25.5)	27 (29.7)	51 (27.6)
適用部位紅斑	6 (6.4)	5 (5.5)	11 (5.9)
適用部位刺激感	2 (2.1)	0 (0.0)	2 (1.1)
適用部位疼痛	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.1)
適用部位そう痒感	3 (3.2)	3 (3.3)	6 (3.2)
適用部位乾燥	2 (2.1)	1 (1.1)	3 (1.6)
適用部位丘疹	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
適用部位湿疹	6 (6.4)	7 (7.7)	13 (7.0)
適用部位ざ瘡	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
代償性発汗	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA/J Version 21.1
#1 同一患者で複数の同一器官別大分類がある場合は、1 例として扱う
#2 同一患者で複数の同一基本語がある場合は、1 例として扱う
#3 切替群：BBI-4000-06 試験で基剤群であった患者集団
#4 継続群：BBI-4000-06 試験でエクロック群であった患者集団

［抗コリン作用に関連する副作用の発現状況］

本剤は抗コリン作用を有するものの第Ⅲ相比較試験（BBI-4000-06 試験）では全身性の抗コリン作用に関連する有害事象の発現割合はエクロック群2.1%(3/141例)及び基剤群1.4%(2/140例）であり、明らかな差は認められなかった。しかしながら、外用剤である本剤によって仮に重篤な全身性の抗コリン作用が認められた場合は、本剤のベネフィット・リスクのバランスに影響を及ぼすと考えられる。そのため、本剤の医薬品リスク管理計画書（RMP）において、重要な潜在的リスクとして「全身性の抗コリン作用（散瞳、緑内障、傾眠、めまい、排尿障害等)」を設定した。

抗コリン作用に関連する副作用の一覧

	第 III 相比較試験 （BBI-4000-06 試験）	第 III 相長期投与試験 （BBI-4000-07 試験）
基本語#1	エクロック群 N=141	全体（切替群＋継続群） N=185
	n (%)	n (%)
抗コリン作用関連副作用の発現患者数	2 (1.4)	6 (3.2)
散瞳	1 (0.7)	3 (1.6)
霧視	0 (0.0)	1 (0.5)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.5)
排尿困難	0 (0.0)	2 (1.1)
口渇	2 (1.4)	0 (0.0)

MedDRA/J Version 21.1

#1 同一患者で複数の同一基本語がある場合は、1 例として扱う

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 本剤が眼に入った場合、抗コリン作用による散瞳等が発現することがある。また、刺激を感じることがあるので、万一、眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

14.2 薬剤投与時の注意

〈アプリケーター付きボトル〉

14.2.1 本剤をポンプで塗布具（アプリケーター）に吐出させ、塗布具を使用して腋窩に塗布すること。手に直接吐出させて塗布しないこと。

〈ツイストボトル〉

14.2.2 本剤を吐出させ、吐出面を直に腋窩につけて塗布すること。手に取って塗布しないこと。

〈製剤共通〉

14.2.3 手に付着した場合は直ちに手を洗うこと。

14.2.4 各腋窩あたりの塗布量は、1 回の操作で吐出する量とすること。

（解説）

14 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。

本剤が眼に入った場合、抗コリン作用による散瞳等が発現することや、刺激を感じることがあるので、特に次の点に注意するよう指導すること。

・眼に入れないこと。万が一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと

・本剤を手に取って塗らないこと。手に付着した場合は、眼に触らずに直ちに水で洗い流すこと

本剤の使用方法は「XIII-２．（２）取扱説明書」の項を参照。

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」参照

（2）安全性薬理試験

ラット中枢神経系及びイヌ及びミニブタの呼吸器系に対して、ソフピロニウム臭化物の特記すべき作用は認められなかった[23)]。

心血管系については、イヌにソフピロニウム臭化物を単回静脈内投与することで、抗コリン作用によると考えられる心拍数増加及びその持続時間延長が0.01mg/kg 以上で、それに伴う血圧及び心電図項目の変動が0.1mg/kg 以上で認められた[23)]。

一方、ミニブタにソフピロニウム臭化物ゲル10%（32mg/kg/day）及び20%（66mg/kg/day）を28日間反復経皮投与した試験では、心拍数及び心電図への影響は認められなかった[23)]。

また、*in vitro* においてソフピロニウム臭化物は100μmol/L 以上で hERG I_{Kr} 電流に対して有意な阻害作用を示したものの、その IC_{50}は300μmol/L 超と推定された。hERG I_{Kr} 電流を阻害しなかった濃度（10μmol/L）は、ミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験（無毒性量）でのソフピロニウム臭化物の血漿中濃度の最大値（190ng/mL）から換算した317nmol/L（非結合型分率0.652を乗じ、モル換算した値）及び国内治験でソフピロニウム臭化物ゲル5%を外用塗布したときのソフピロニウム臭化物の C_{max} の最大値（7.42ng/mL）から換算した12.4nmol/L と開きがあることから、外用塗布されたソフピロニウム臭化物が hERG I_{Kr} 電流を阻害する可能性は低いことが示唆された[23)]。

安全性薬理試験結果

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び動物数/群	結果
中枢神経系	ラット/SD	皮下（28 日間反復）	1、5、10 mg/kg/day	雌雄 各 5 例/群	FOB パラメータに影響なし
心血管系・呼吸器系	イヌ/ビーグル	静脈内（単回）	0.001、0.01、0.1 mg/kg	雌 4 例/群	心血管系：0.01mg/kg 以上で用量依存性の心拍数増加及び時間延長 0.1mg/kg 以上で血圧及び心電図の変動
			1mg/kg	雌 1 例/群	
	ミニブタ /Sinclair	経皮（28 日間反復）	32、66 mg/kg/day	雌雄各 3 例/群（回復性試験：雌雄各 2 例/群）	心拍数及び心電図への影響なし
hERG I_{Kr} 電流	hERG チャネル発現 HEK293 細胞	*in vitro*	10、100、300 μmol/L	n≧3	100μmol/L 以上で有意な※阻害率の増加 IC_{50}＞300μmol/L

※ p＜0.05 vs. 媒体群（Dunnett 検定）

（3）その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

＜各試験で使用された製剤について＞

本剤は製剤 A を開発した後、物理的安定性を向上させた製剤 B を開発し、さらに改良した製剤 C を開発した。

製剤 B から製剤 C への変更の際には BBI-4000-05 試験を計画・実施し、製剤特性の違いが血漿中薬物濃度及び安全性に及ぼす影響を検討した。主要な有効性及び安全性を評価した試験では市販製剤である製剤 C を使用した。

（１）単回投与毒性試験

ラットを用いた単回投与毒性試験（皮下投与：25及び50mg/kg、静脈内投与：1及び25mg/kg）では、ソフピロニウム臭化物の静脈内投与25mg/kg 群で死亡が認められた。皮下投与（25及び50mg/kg）では投与部位でびらん、変色等の変化が認められた。両投与経路でソフピロニウム臭化物の抗コリン作用による散瞳が認められた[24]。

単回投与毒性試験結果

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	結果
ラット/SD	皮下投与（生理食塩液/溶液）	25、50	雄 3 例/群	50	＞50	投与部位にびらん、腫脹又は変色が認められた。全例で抗コリン作用による散瞳が認められた。
ラット/SD	静脈内投与（生理食塩液/溶液）	1、25	1mg/kg：雄 6 例、25mg/kg：雄 1 例	1	25	25mg/kg 群の 1 例が投与直後に死亡した。1mg/kg 群の全例で抗コリン作用による散瞳が認められた。

（２）反復投与毒性試験

ラット26週間反復皮下投与試験及びミニブタ39週間反復経皮投与試験の無毒性量はそれぞれ0.5及び67 mg/kg/day と考えられ、同用量での AUC は国内臨床試験における臨床曝露量のそれぞれ4.0～52倍及び8.2～150倍であった[25]。

反復投与毒性試験結果

動物種/系統	投与方法 投与期間	投与量（mg/kg/day）	結果
マウス/ICR	経皮 15 日間 （回復 14 日間）	0、84、171、354 （製剤 B）	無毒性量：雌雄ともに 354mg/kg/day
ラット/SD	皮下 7 日間	0、10、20	最大耐量：雌雄ともに 20mg/kg/day
ラット/SD	皮下 28 日間 （回復 14 日間）	1、5、10	無毒性量：雌雄ともに 5mg/kg/day
ラット/SD	皮下 26 週間	0.5、1.5、5	無毒性量：雌雄ともに 0.5mg/kg/day
ミニブタ/Göttingen	経皮 14 日間	0、17.90、36.05	無毒性量：雌雄ともに 17.90mg/kg/day
ミニブタ/Sinclair	経皮 28 日間 （回復 14 日間）	32、66 （製剤 A）	無毒性量：66mg/kg/day
ミニブタ/Göttingen	経皮 28 日間 （回復 14 日間）	76 （製剤 A 及び製剤 B）	全身毒性を示唆する所見は認められなかった。
ミニブタ/Göttingen	経皮 28 日間 （回復 21 日間）	雄： 76mg/kg/day（製剤 B）、75mg/kg/day（製剤 C） 雌： 77mg/kg/day（製剤 B）、76mg/kg/day（製剤 C）	全身毒性を示唆する所見は認められなかった。
ミニブタ/Göttingen	経皮 39 週間	16、32、67 （製剤 A）	16mg/kg/day 群の雌 1 例で直腸脱が認められたため安楽死処置した。 本事象にはソフピロニウム臭化物ゲル投与との因果関係はないと考えた。 無毒性量：雌雄ともに 67mg/kg/day

（３）遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（*in vitro*）、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（*in vitro*）及びラットを用いた小核試験（*in vivo*）で、ソフピロニウム臭化物に遺伝毒性は認められなかった[26]。

遺伝毒性試験結果

動物種/系統	投与方法 投与期間	投与量	結果
Salmonella typhimurium、*Escherichia coli*	*in vitro* 48～72 時間	50～5,000μg/plate （代謝活性化系の非存在下/存在下）	細胞毒性：なし 特記事項：なし 遺伝毒性：なし
ヒト末梢血リンパ球	*in vitro* 短時間処理法 4 時間	150～470μg/mL （代謝活性化系の非存在下/存在下）	細胞毒性：なし 特記事項：なし 遺伝毒性：なし
	in vitro 連続処理法 20 時間	150～470μg/mL （代謝活性化系の非存在下）	
ラット/SD	皮下 単回	115、225、550mg/kg	遺伝毒性：なし

（４）がん原性試験

マウスでの経皮及びラットでの皮下の104週間投与によるがん原性試験では、ソフピロニウム臭化物投与による腫瘍の誘発は認められなかった[27]。

マウスがん原性試験では、ソフピロニウム臭化物の抗コリン作用（腸管運動抑制作用）に起因すると考えられる死亡例が認められたものの、ラット及びミニブタを用いた反復投与毒性試験では同様の死亡は認められなかったことから、マウスに特有の所見と推察された。

以上の結果から、ソフピロニウム臭化物はがん原性を有さないと判断した。

がん原性試験結果

動物種/系統	投与方法 投与期間	投与量 （mg/kg/day）	結果
マウス/ICR	経皮 104 週間	0、83、169、355 （製剤 B）	雄の 83、169 及び 355mg/kg/day 群並びに雌の 355mg/kg/day 群で、生存率の低下がみられた。 死亡は主にソフピロニウム臭化物の薬理作用による腸管輸送能の変化に起因すると考えられた。 病理組織学的検査では、ソフピロニウム臭化物の投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。ソフピロニウム臭化物の投与に関連した非腫瘍性病変として、直腸の管腔拡張及び投与部位の表皮過形成が認められた。
ラット/SD	皮下 104 週間	雄：0、0.3、0.75、1.5 雌：0、0.5、1.5、5	生存率にソフピロニウム臭化物投与の影響は認められなかった。途中死亡した雄の 17 例及び雌の 30 例では上部消化管/気道に食餌が認められ、ソフピロニウム臭化物の薬理作用による死亡と考えられた。 病理組織学的検査では、ソフピロニウム臭化物投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変については、媒体対照群を含むすべての群の投与部位で炎症性変化及び変性が認められ、5mg/kg/day 群の雌では表皮過形成が認められた。

（５）生殖発生毒性試験

初期胚発生、胚・胎児発生及び出生児に対してソフピロニウム臭化物投与の影響は認められなかった。また、ラット及びウサギでは親動物の死亡が認められたものの反復投与毒性試験で認められた所見と同質であり、生殖発生に関して臨床使用における懸念はないと考えられた[28)]。

生殖発生毒性試験結果

動物種/系統	投与方法 投与期間	投与量 （mg/kg/day）	結果
ラット/SD	皮下 雄：交配 4 週間前～剖検前日まで（48～51 日間） 雌：交配 2 週間前～妊娠 7 日まで	1、3、10	受胎能及び初期胚発生にソフピロニウム臭化物の影響は認められなかったことから、無毒性量は 10mg/kg/day と推定された。
ラット/SD	皮下 妊娠 6～17 日	1、3、10	母動物に問題となる毒性は認められず、胚・胎児発生にもソフピロニウム臭化物に起因する変化は認められなかった。無毒性量は母動物に対して 10mg/kg/day、胚・胎児発生に対して 10mg/kg/day と推定された。
ウサギ/New Zealand White	皮下 妊娠 6～19 日	0.4、2、10	0.4mg/kg/day 群の 1 例を瀕死期殺した。胚・胎児発生にはソフピロニウム臭化物に起因する変化は認められなかった。無毒性量は母動物に対して 0.4mg/kg/day 未満、胚・胎児発生に対して 10mg/kg/day と推定された。
ラット/SD	皮下 妊娠 6 日～授乳 20 日	1、3、6	母動物に問題となる毒性は認められず、出生児にもソフピロニウム臭化物に起因する変化は認められなかった。母動物、生殖能及び出生児に対する無毒性量は 6mg/kg/day と推定された。

（６）局所刺激性試験

ウシ摘出角膜を用いた眼刺激性試験では、ソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 B）20%の眼に対する刺激性（不可逆的な影響）が示唆された[29)]。

ウサギを用いた 7 日間皮膚累積刺激性試験では、ソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 B）とソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 C）の皮膚刺激性の差は小さいと考えられた。

局所刺激性試験結果

動物種/系統	投与方法 投与期間	投与量	結果
ウシ角膜	*in vitro* 10 分間	20%	ソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 B）20%の眼に対する刺激性（不可逆的な影響）が示唆された。
ウサギ/ New Zealand White	経皮 7 日間	15% （0.2mL/部位）	ソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 B）とソフピロニウム臭化物ゲル（製剤 C）の皮膚刺激性の差は小さいと考えられた。

（７）その他の特殊毒性

皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験（製剤 A）及びマウスを用いた局所リンパ節試験（製剤 C）では、ソフピロニウム臭化物ゲルによる感作性を示唆する所見は認められなかった[30)]。

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（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

２．有効期間

有効期間：製造後 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 本剤は可燃性であるため、保存及び使用の際には火気を避けること。 （第一石油類　危険等級Ⅱ　水溶性　火気厳禁）

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド　：なし
くすりのしおり　　：あり
その他の患者向け資材：取扱説明書（「XIII-２．（２）取扱説明書」の項を参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同　効　薬：ラピフォート®ワイプ 2.5%、ボトックス®注用、プロ・バンサイン®錠 15mg

７．国際誕生年月日

2020 年 9 月 25 日（日本）

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

販売名	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
エクロック® ゲル 5%	2020 年 9 月 25 日	30200AMX00928000	2020 年 11 月 18 日	2020 年 11 月 26 日

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

再審査期間中である

11. 再審査期間

8 年間：2020 年 9 月 25 日～2028 年 9 月 24 日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

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
1259700Q1027	1259700Q1027	128352501	622835201

14. 保険給付上の注意

25. 保険給付上の注意

本製剤の効能又は効果は「原発性腋窩多汗症」であることから、原発性腋窩多汗症の確定診断が行われた場合にのみ投与すること。

また、本製剤の投与開始に当たっては、多汗症疾患重症度評価尺度（HDSS）を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

XI. 文献

１．引用文献

1) 藤本 智子ほか: 原発性局所多汗症診療ガイドライン 2015 年改訂版,日本皮膚科学会雑誌. 2015; 125（7）：1379-1400.
2) Hamm H, et al.: Dermatology. 2006; 212（4）：343-353. PMID：16707884
3) 中村元信: MB Derma. 2014; 220: 9-12.
4) Schlereth T, et al.: Dtsch Arztebl Int. 2009; 106（3）：32-37. PMID：19564960
5) Basra MK, et al.: Br J Dermatol. 2008; 159（5）：997-1035. PMID：18795920
6) U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health: Health Qual Lif e Outcomes. 2006; 4: 79.
7) 科研製薬（株）社内資料：国内第 I 相臨床薬理試験（BBI-4000-01 試験）（CTD* 2.7.6.1）
8) 科研製薬（株）社内資料：国内第 II 相用量設定試験（BBI-4000-04 試験）（CTD* 2.7.6.8）
9) 科研製薬（株）社内資料：国内第 III 相検証的試験（BBI-4000-06 試験）（CTD* 2.7.6.9）
10) 科研製薬（株）社内資料：国内第 III 相長期投与試験（BBI-4000-07 試験）（CTD* 2.7.6.10）
11) 科研製薬（株）社内資料：海外第 I 相心臓安全性試験（BBI-4000-CL-106 試験）（CTD* 2.7.6.7）
12) 科研製薬（株）社内資料：薬効を裏付ける試験（CTD* 2.6.2.2）
13) 科研製薬（株）社内資料：国内第 I 相臨床薬理試験（BBI-4000-03 試験）（CTD* 2.7.6.2）
14) 科研製薬（株）社内資料：国内第 I 相臨床薬理試験（BBI-4000-05 試験）（CTD* 2.7.6.3）
15) 科研製薬（株）社内資料：国内第 I 相臨床薬理試験（BBI-4000-08 試験）（CTD* 2.7.6.4）
16) 科研製薬（株）社内資料：海外第 I 相薬物相互作用試験（BBI-4000-CL-104 試験）（CTD* 2.7.6.6）
17) 科研製薬（株）社内資料：薬物動態試験　吸収（CTD* 2.6.4.3）
18) 科研製薬（株）社内資料：薬物動態試験　分布（CTD* 2.6.4.4）
19) 科研製薬（株）社内資料：薬物動態試験　排泄（CTD* 2.6.4.6）
20) 科研製薬（株）社内資料：薬物動態試験　代謝（CTD* 2.6.4.5）
21) 科研製薬（株）社内資料：副次的薬理試験（CTD* 2.6.2.3）
22) 科研製薬（株）社内資料：海外第 I 相小児薬物動態試験（BBI-4000-CL-105 試験）（CTD* 2.7.6.5）
23) 科研製薬（株）社内資料：安全性薬理試験（CTD* 2.6.2.4）
24) 科研製薬（株）社内資料：単回投与毒性試験（CTD* 2.6.6.2）
25) 科研製薬（株）社内資料：反復投与毒性試験（CTD* 2.6.6.3）
26) 科研製薬（株）社内資料：遺伝毒性試験（CTD* 2.6.6.4）
27) 科研製薬（株）社内資料：がん原生毒性試験（CTD* 2.6.6.5）
28) 科研製薬（株）社内資料：生殖発生毒性試験（CTD* 2.6.6.6）
29) 科研製薬（株）社内資料：局所刺激性試験（CTD* 2.6.6.7）
30) 科研製薬（株）社内資料：皮膚感作性試験（CTD* 2.6.6.8）

* 2020 年 9 月 25 日承認 CTD

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

該当しない

２．海外における臨床支援情報

該当しない

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）粉砕

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

（１）GS1 コード

〈アプリケーター付きボトル〉

販売名	包装	GS1 コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
エクロック®ゲル 5%	20g×1 本	(01)14987042 143014	(01)04987042 143512
	40g×1 本	(01)14987042 143106	(01)04987042 143529

〈ツイストボトル〉

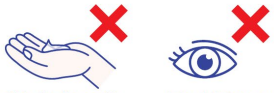
販売名	包装	GS1 コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
エクロック®ゲル 5%	40g×1 本	(01)14987042 143113	(01)04987042 143628

（２）取扱説明書

〈アプリケーター付きボトル〉

エクロック®ゲル5%の使い方

ご注意ください



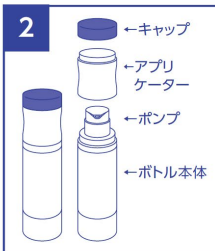
薬を手に取って塗らないでください。　目に入れないでください。

薬が手についた場合には、絶対に目をさわらず、すぐに水で洗い流してください。万一目に入った場合は、すぐに水で洗い流してください。

可燃性の成分を含むため、使用・保存の際には、火気を避けてください。

1 わきの水気をタオルなどでよく拭き取ります。

2



ボトルから青色のキャップを取り外した後、アプリケーターを取り外します。

3

ゆっくりとポンプを押し、アプリケーターに薬をのせます（ポンプ1押し分が1回の使用量です）。

4

薬をわき全体に塗り広げます。手順 3 を繰り返し、もう一方のわきにも同様に薬を塗ります。

5 薬が手についた場合には、絶対に目をさわらず、すぐに水で洗い流してください。アプリケーターに残った薬は、ティッシュペーパーなどでていねいに拭き取るか、水で洗い流してください。

6 薬が乾いた後、衣服を着用してください。

（裏面も必ずお読みください）

エクロック®ゲル5%　使用するときに注意していただきたいこと

全般的な注意事項

- わきに傷、湿疹や皮膚炎などがある場合には、この薬を使用してよいか医師または薬剤師に相談してください。
- この薬は、両わきに1日1回ポンプ1押し分ずつを使用してください。
- 目に入らないよう注意し、万一目に入った場合は、すぐに水で洗い流してください。
  目に異常を感じる場合には眼科医の診察を受けてください。

使用前

- この薬を使う前に、わきの水気をタオルなどでよく拭き取ってください。
- 新しいボトルを最初に使うときは、薬が出てくるまでティッシュペーパーなどの上で3～4回ポンプを空押ししてください。

使用時

- この薬を使うときは、必ずアプリケーターを使用し、薬を手に取って塗らないでください。
- 可燃性の成分を含むため、火気を避けて使用してください。

使用後

- 手に薬がついた場合には、絶対に目をさわらず、すぐに水で洗い流してください。
- わき以外に薬がついた場合には、ティッシュペーパーなどで拭き取ってください。
- 薬を塗った後、わきが乾くまでは寝具や衣服が触れないように注意してください。
- 使用後のアプリケーターに残った薬は、ティッシュペーパーなどでていねいに拭き取るか、水で洗い流してください。
- 使用後はアプリケーターにキャップをし、ボトル本体にしっかりとはめて、直射日光や火気を避け室温で保存してください。
- この薬を廃棄するとき、薬が残っている場合は、火気を避けて薬を紙や布などに吸収させ、その紙や布などを可燃ごみとして廃棄してください。また、空のボトルは、プラスチックごみとしてお住まいの自治体の分別方法にしたがって廃棄してください。

塗り忘れをなくすために

- 起床時や入浴後など、薬を塗る時間を決めておきましょう。

〈ツイストボトル〉

エクロック®ゲル5%の使い方

使い方動画はこちら➡

ご注意ください

薬を手に取って塗らないでください。

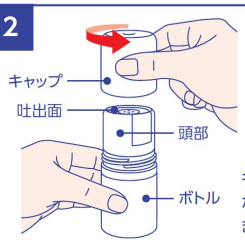
目に入れないでください。

薬が手についた場合には、絶対に目をさわらず、すぐに水で洗い流してください。万一目に入った場合は、すぐに水で洗い流してください。

可燃性の成分を含むため、使用・保存の際には、火気を避けてください。

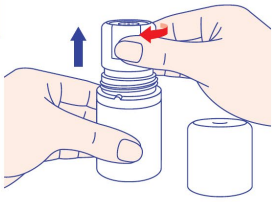
1 わきの水気をタオルなどでよく拭き取ります。

2

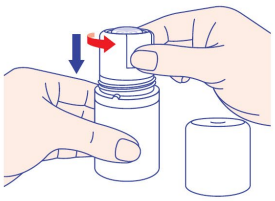


キャップを左に回し、ボトルから取り外します。

3



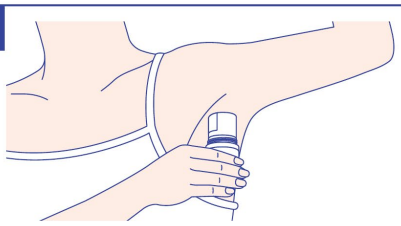
頭部を**右**に止まるまでゆっくり回します（頭部が上がります）。



頭部を**左**に止まるまでゆっくり回し、もとに戻します（頭部が下がり、片わき1回分の薬が出ます）。

※最初に使うときは、薬が出てくるまで頭部を3、4回左右にゆっくり回してください。

4



薬をわき全体に塗り広げます。手順 **3** を繰り返し、もう一方のわきにも同様に薬を塗ります。

5 薬が手についた場合には、絶対に目をさわらず、すぐに水で洗い流してください。吐出面に残った薬は、ティッシュペーパーなどでていねいに拭き取り、キャップをしっかりしめてください。

6 薬が乾いた後、衣服を着用してください。

（裏面も必ずお読みください）

エクロック®ゲル5%　使用するときに注意していただきたいこと

全般的な注意事項

- わきに傷、湿疹や皮膚炎などがある場合には、この薬を使用してよいか医師または薬剤師に相談してください。
- この薬は、両わきに1日1回ずつ使用してください。
- 目に入らないよう注意し、万一目に入った場合は、すぐに水で洗い流してください。
  目に異常を感じた場合には、眼科医の診察を受けてください。

使用前

- この薬を使う前に、わきの水気をタオルなどでよく拭き取ってください。
- 最初に使うときは、薬が出てくるまで頭部を3、4回左右にゆっくり回してください。

使用時

- この薬を使うときは、必ず容器の頭部（吐出面）を使用し、薬を手に取って塗らないでください。
- 可燃性の成分を含むため、火気を避けて使用してください。

使用後

- 薬が手についた場合には、絶対に目をさわらず、すぐに水で洗い流してください。
- 薬がわき以外についた場合には、ティッシュペーパーなどで拭き取ってください。
- 薬を塗った後、わきが乾くまでは寝具や衣服が触れないように注意してください。
- 使用後の吐出面に残った薬は、ティッシュペーパーなどでていねいに拭き取ってください。
- 使用後はキャップをしっかりしめて、直射日光や火気を避け室温で保存してください。
- この薬を廃棄するとき、薬が残っている場合は、火気を避けて薬を紙や布などに吸収させ、その紙や布などを可燃ごみとして廃棄してください。また、空の容器は、プラスチックごみとしてお住まいの自治体の分別方法に従って廃棄してください。

塗り忘れをなくすために

- 起床時や入浴後など、薬を塗る時間を決めておきましょう。

ECG10-IL04-23F　　科研製薬株式会社　　F23