

原 著

グリコピロニウムトシル酸塩水和物ワイプ製剤の薬液を用いた健康成人における皮膚安全性試験

生 駒 晃 彦¹
江 藤 隆²
尼 岸 宏 章³

要 旨

健康成人男性を対象に、グリコピロニウムトシル酸塩水和物（以下、GT）ワイプ製剤の薬液の皮膚安全性をオープンテストで評価した。

被験者の左または右の上背部皮膚に、GT 2.5%、GT 3.75%、GT 5%およびプラセボを開放塗布し、塗布24時間後に除去した。また、1カ所ブランクを設定した。

オープンテストでは、塗布30分後の接触蕁麻疹反応、塗布72時間後までの皮膚反応および皮膚刺激指数を評価した。また、有害事象、臨床検査値およびバイタルサインで安全性を評価した。

30例に治験薬が塗布され、全例が試験を完了した。接触蕁麻疹反応は、同じ被験者1例でGT 3.75%およびGT 5%の塗布部位に認められたが、臨床上問題となる所見ではなかった。すべての治験薬の塗布72時間後まで皮膚反応は認められず、皮膚刺激指数は0であった。有害事象は2例にみられたが、いずれも治験薬との関連は否定され、臨床検査値およびバイタルサインへの影響もみられなかった。

以上より、GTワイプ製剤の薬液の皮膚刺激性は低く忍容性があり、臨床上問題となる接触蕁麻疹反応も認められなかったことから、皮膚安全性の懸念は少ないと考えた。

1：マルホ株式会社 2：医療法人相生会 博多クリニック 3：マルホ株式会社 臨床開発部

責任著者連絡先：マルホ株式会社 臨床開発部 尼岸宏章

〒600-8815 京都市下京区中堂寺粟田町93番地

キーワード：グリコピロニウムトシル酸塩、ワイプ製剤、健康成人、原発性腋窩多汗症、皮膚安全性試験

はじめに

原発性局所多汗症は、頭部・顔面、手掌、足底、腋窩という限局した部位に、温熱や精神的負荷の有無にかかわらず、日常生活に支障をきたす程の大量の発汗を生じる疾患である¹⁾。腋窩に過剰な発汗をきたすものを原発性腋窩多汗症と呼び、左右対称性に下着やシャツにしみができる程の多量の発汗を認める¹⁾。そのため、多くの患者は恥ずかしいなどの精神的な苦痛を受けており¹⁾、quality of lifeが低下している。国内の疫学調査²⁾では、日本人の5.75%が原発性腋窩多汗症に罹患し、その平均発症年齢は19.5歳であり、社会的な活動範囲が広く労働生産性のある年代の罹患率が高いため¹⁾、患者の労働生産性や学習能率の低下が問題となっている³⁾。しかし、国内では原発性局所多汗症の適応を持つ医療用医薬品が少なく、治療選択肢が限られている。原発性腋窩多汗症を適応とした外用剤のソフピロニウム臭化物が2020年9月に承認されたが、治療選択肢を増やすことは急務である。

汗腺を支配する交感神経は、コリン作動性の神経であり、アセチルコリンが汗腺に発現するムスカリン受容体に結合することで発汗が生じる⁴⁾。グリコピロニウムトシル酸塩水和物（以下、GT）は汗腺細胞に発現するムスカリン受容体に結合し、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。米国では原発性腋窩多汗症に対してGT 3.75%のワイブ製剤が承認され、2018年より販売されている⁵⁾（販売名：QbrexzaTM）。

国内では、GTを3.75%または2.5%含む薬液（基剤に無水エタノール含む）を不織布に含浸させたワイブ製剤をマルホ株式会社が開発した。国内の原発性腋窩多汗症患者を対象とする臨床試験の実施に先立ち、GTワイブ製剤の日本人での皮膚安全性を確認するために、健康成人男性を対象にオープンテストを実施した。接触皮膚炎診療ガイドライン⁶⁾を参考

に、GTワイブ製剤が揮発性の製剤であること、および臨床使用時の用法・用量は1日1回適量を患部に開放塗布することを踏まえ、薬液を用いてオープンテストを行った。

I 試験方法

本試験は、医療法人相生会 博多クリニック（福岡県福岡市）の臨床試験審査委員会の承認を得るとともに、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守し、江藤 隆を治験責任医師として医療法人相生会 博多クリニックで2019年3月から同年4月に実施した。

1. 対象

医療法人相生会の定める手順に従いWEBページやポスター等による募集を行い、入院日30日前から1日前までに、本試験の目的、内容などを理解し、試験参加に文書で同意した健康成人男性に事前検査を行った。以下の選択基準をすべて満たす者を対象とした；同意取得時の年齢が20歳以上65歳未満、Body Mass Indexが18.5以上25.0未満。主な除外基準は以下のとおりとした；試験参加に不相当と考えられる肝、腎、心および他の循環器、消化器、血液疾患等の既往がある者、花粉症の症状を発症している者、以下のいずれかの既往がある者（通年性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性結膜炎、薬剤アレルギー、食物アレルギー、テープ皮膚炎等の接触皮膚炎、機械性蕁麻疹等、アルコールまたはグリコピロニウム含有製剤に対する過敏症、外用剤、化粧品および医薬部外品に対する皮膚過敏症）、治験薬塗布予定部位に異常所見（湿疹・皮膚炎、色素異常、日焼けによる炎症、傷、傷跡等）がある者、治験薬塗布前7日以内に他の薬剤を使用した、または試験期間中に他の薬剤を使用する必要がある者。

2. 治験薬

1) 被験薬：GTを2.5%、3.75%、5%含有す

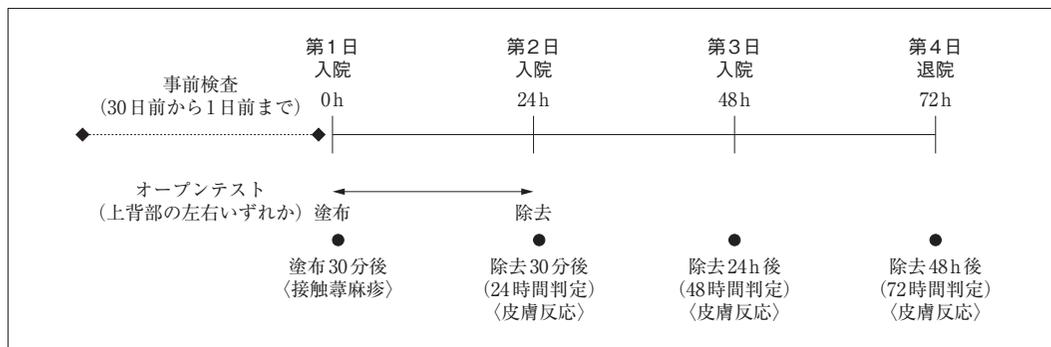


図2 オープンテスト塗布および判定スケジュール

態の確認を含む), 触診, 聴診, 打診

3) 臨床検査およびバイタルサイン

血液学的検査: 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分画 (好塩基球, 好酸球, 好中球, リンパ球, 単球)

血液生化学的検査: 総ビリルビン, AST, ALT, ALP, γ -GTP, CK, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, アルブミン, 総タンパク

尿定性検査*: 糖, 蛋白, 潜血

バイタルサイン: 体温 (腋窩), 血圧 (坐位), 脈拍数 (坐位)

4) 身長*, 体重, 心電図 (12誘導)*

*は事前検査のみ実施した。

6. 皮膚安全性の評価

オープンテストの塗布および判定スケジュールを図2に示した。

治験薬塗布30分後に塗布部位の皮膚反応を観察し, 接触蕁麻疹と考えられる反応の有無を確認した。治験薬塗布24時間後に水に浸したカット綿で治験薬を拭き取った。治験薬除去30分後 (24時間判定), 24時間後 (48時間判定) および48時間後 (72時間判定) に, 本邦パッチテスト研究班による判定基準 (表2) に従い塗布部位の皮膚反応を判定した。24時間判定, 48時間判定または72時間判定のうち, 最も強いものを皮膚反応の総合判定とした。各治験薬の皮膚刺激指数 (以下, SI) は,

表2 本邦パッチテスト研究班による皮膚反応の判定基準および評点

皮膚反応	判定	評点
反応なし	-	0
軽い紅斑	±	0.5
紅斑	+	1.0
紅斑 + 浮腫	++	2.0
紅斑 + 浮腫 + 丘疹, 小水疱	+++	3.0
大水疱	++++	4.0

皮膚安全性を評価する医師は表2に従い皮膚反応を判定し, 治験依頼者は判定された皮膚反応を評点化した。

なお, 皮膚反応は, 治験薬塗布部位の割付に関する情報を知らない医師が皮膚観察により評価した。

皮膚反応 (総合判定) の評点の和を皮膚反応 (総合判定) の判定を行った被験者の総数で除した後に100を乗じて算出した⁷⁾。SI < 15を安全品, 15 ≤ SI < 30を許容品, 30 ≤ SI < 60を要改良品, 60 ≤ SIを危険品と定義した⁸⁾。

7. 安全性の評価

有害事象, 臨床検査値およびバイタルサインで評価した。

8. 統計解析

1) 被験者数の設定

被験物質が広く臨床で使用された際に生じる皮膚の障害程度は20名以上で実施したパッ

チテストの結果とよく一致すると報告⁷⁾されている。本試験では中止または脱落等を考慮し、目標被験者数を30例とした。

2) 解析対象集団

皮膚安全性解析対象集団は、治験薬を塗布し、かつ皮膚安全性に関するデータが少なくとも1つある被験者とした。安全性解析対象集団は、治験薬を塗布し、かつ安全性に関するデータが少なくとも1つある被験者とした。

3) オープンテスト

皮膚安全性解析対象集団を対象として、以下を解析した。

(1)接触蕁麻疹反応：治験薬およびブランク別に接触蕁麻疹反応の有無ごとの例数および発現率を求めた。

(2)皮膚反応およびSI：治験薬およびブランク別に、皮膚反応の判定ごとの例数を求めた。24時間判定、48時間判定または72時間判定のうち、最も強いものを皮膚反応の総合判定とした。SIは治験薬およびブランク別に算出した。

4) 安全性

安全性解析対象集団を対象として、有害事象、臨床検査値およびバイタルサインで評価した。臨床検査値およびバイタルサインは、検査時期ごとに要約統計量を算出した。

II 結果

1. 被験者の内訳ならびに背景

試験参加に文書で同意し、選択基準に合致し除外基準に抵触しなかった健康成人男性30例が試験に組み入れられ、全例に治験薬が塗布された。全例が試験を完了し、皮膚安全性解析対象集団および安全性解析対象集団ともに30例であった。平均年齢は24.8歳（年齢範囲：20～40歳）であり、身長および体重の平均値±標準偏差は170.5±6.8cm、61.8±6.8kgであった。

表3 接触蕁麻疹反応

治験薬/ ブランク	接触蕁麻疹反応例数 (N=30)		発現率 (%) ^{a)}
	なし	あり	
GT 2.5%	30	0	0
GT 3.75%	29	1	3.3
GT 5%	29	1	3.3
プラセボ	30	0	0
ブランク	30	0	0

GT：glycopyrronium tosylate hydrate

a)：接触蕁麻疹反応あり/接触蕁麻疹反応を判定した被験者数×100

2. 皮膚安全性の評価

オープンテスト

(1)接触蕁麻疹反応

治験薬およびブランクの接触蕁麻疹反応を表3に示した。治験薬の接触蕁麻疹反応は、GT 2.5%、プラセボおよびブランクでは認められなかった。GT 3.75%およびGT 5%では、それぞれ30例中1例（発現率3.3%）に認められ、同一の被験者であった。皮膚所見はいずれも紅斑のみであった。

(2)皮膚反応およびSI

皮膚反応の総合判定およびSIを表4に示した。皮膚反応の総合判定は、すべての治験薬およびブランクの全例で「反応なし」と判定された。SIはすべて0で安全品であった。

3. 安全性の評価

有害事象は、皮下出血および上気道の炎症が各1例にみられたが、いずれも治験薬との関連は否定された。皮下出血の重症度は軽度（一過性で最低限の治療しか必要とせず日常生活に支障をきたさない程度のもの）で、治験薬塗布部位を含む側背部で椅子に寄りかかったことが原因であった。死亡、その他の重篤な有害事象ならびに治験薬の投与中止を必要とした有害事象は発現しなかった。臨床検査値およびバイタルサインに、治験薬塗布前後で

表4 皮膚反応の総合判定および皮膚刺激指数

治験薬/ ブランク	皮膚反応（総合判定） ^{a)} 例数 (N=30)						皮膚刺激 指数 ^{b)}	評価 ^{c)}
	-	±	+	+	+	+		
GT 2.5%	30	0	0	0	0	0	0	安全品
GT 3.75%	30	0	0	0	0	0	0	安全品
GT 5%	30	0	0	0	0	0	0	安全品
プラセボ	30	0	0	0	0	0	0	安全品
ブランク	30	0	0	0	0	0	0	安全品

GT : glycopyrronium tosylate hydrate

- a) : 24時間判定, 48時間判定または72時間判定のうち, 最も強いもの
 - : 反応なし, ± : 軽い紅斑, + : 紅斑, ++ : 紅斑+浮腫, +++ : 紅斑+浮腫+丘疹, 小水疱,
 +++ : 大水疱
 b) : 皮膚反応（総合判定）の評点の和/皮膚反応を判定した被験者総数×100
 c) : SI<15（安全品）, 15≤SI<30（許容品）, 30≤SI<60（要改良品）, 60≤SI（危険品）

臨床的に重要な変動はみられなかった。

III 考察

原発性腋窩多汗症の治療薬として米国で販売されているQbrexza（GT 3.75%含有）の処方を変更したワイプ製剤の、日本人での皮膚安全性を評価するため、健康成人男性を対象に24時間オープンテストを同一個体内比較で実施した。Qbrexzaは、使用に際して塗布部位の閉塞は避けるよう注意喚起されており⁵⁾、国内でも同様の注意が必要と考え、オープンテストで評価した。

その結果、接触蕁麻疹反応はGT 2.5%では認められず、GT 3.75%およびGT 5%で30例中同一の1例に認められたが、紅斑のみで膨疹のような臨床上問題となる所見ではなかった。また、いずれの治験薬でも皮膚刺激性は認められなかった。国内の原発性腋窩多汗症患者を対象に、GT 2.5%およびGT 3.75%ワイプ製剤を4週間塗布した二重盲検プラセボ対照検証試験⁹⁾では、治験薬投与部位に発現した有害事象の発現割合は、いずれの投与群も低く、重症度はすべて軽度であった。したがっ

て、本試験のオープンテストの結果は患者での局所刺激性の結果を支持するものと考えられ、原発性腋窩多汗症患者に対してGTが臨床的に重大な局所刺激を引き起こす可能性は低いと考える。

有害事象は、皮下出血および上気道の炎症が各1例にみられたが、いずれも治験薬との関連は否定され、死亡、その他の重篤な有害事象ならびに治験薬の投与中止を必要とした有害事象は発現しなかった。

本試験は、少数の健康成人男性を対象とした試験であり、女性や小児、原発性腋窩多汗症患者での皮膚安全性データを取得していない。また、GTワイプ製剤の適用部位は腋窩で長期間塗布されるが、本試験の適用部位は上背部で単回塗布による評価であり、実際の臨床使用の条件とは異なる点が本試験の限界と考えられる。

GT 2.5%、GT 3.75%、GT 5%およびプラセボ薬液の皮膚刺激性は低く忍容性があり、臨床上問題となる接触蕁麻疹反応も認められなかったことから、GTワイプ製剤の皮膚安全性の懸念は少ないと考えた。

〈謝辞〉

本試験にご協力いただいた被験者およびそのご家族の方々、医療機関の先生方、スタッフの方、マルホ株式会社のプロジェクトチームメンバー、特に長谷川豪紀および岡本美穂に感謝します。

利益相反

本試験および論文の費用は、マルホ株式会社が負担した。生駒晃彦、尼岸宏章はマルホ株式会社の社員である。

参 考 文 献

- 1) 藤本智子, 横関博雄, 片山一郎ほか. 原発性局所多汗症診療ガイドライン2015年改訂版. 日皮会誌 2015 ; 125 : 1379-1400.
- 2) Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan : from questionnaire analysis. *J Dermatol.* 2013 ; 40 : 886-890.
- 3) 片山一郎, 室田浩之, 金田眞理ほか. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書 原発性局所多汗症の疫学調査, 脳血流シンチの解析による病態解析及び治療指針の確立. 特発性多汗症患者における労働生産性, 学習生産性の障害に関する準備研究. 平成21年度総括・分担研究報告書 2010 : p.13-15.
- 4) 岩瀬 敏, 西村直記. 発汗のメカニズム. *MB Derma.* 2014 ; 220 : 1-8.
- 5) Lamb YN. Topical glycopyrronium tosylate in primary axillary hyperhidrosis : a profile of its use. *Clin Drug Investig.* 2019 ; 39 : 1141-1147.
- 6) 高山かおる, 横関博雄, 松永佳世子ほか. 接触皮膚炎診療ガイドライン. 日皮会誌 2009 ; 119 : 1757-1793.
- 7) 須貝哲郎. 接触皮膚炎とパッチテスト. 皮膚 1977 ; 19 : 210-222.
- 8) 川島 眞. マキサカルシトールローションの健康成人における皮膚安全性試験. 臨床医薬 2007 ; 23 : 669-678.
- 9) Yokozeki H, Fujimoto T, Watanabe S, et al. Topical glycopyrronium tosylate in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis : a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dermatol.* 2022 ; 49 : 86-94.

Evaluation of The Skin Safety of Glycopyrronium Tosylate Hydrate Solution Contained in Topical Wipes in Healthy Adults

Akihiko Ikoma¹, Takashi Eto² and Hiroaki Amagishi³

1 : Maruho Co., Ltd.

2 : SOUSEIKAI Hakata Clinic

3 : Clinical Development Dept., Maruho Co., Ltd.

Corresponding author : Hiroaki Amagishi

Clinical Development Dept., Maruho Co., Ltd.

93 Chudoji Awata-cho, Shimogyo-ku, Kyoto 600-8815, Japan

Abstract

The skin safety of glycopyrronium tosylate hydrate (GT) solution contained in topical wipes was evaluated in an open patch test in healthy adult males. GT 2.5%, GT 3.75%, GT 5%, and placebo were applied to sites on either the left or right upper

back of each participant and removed 24 h after the application. No drugs were given on one application site. In the open test, the contact urticaria reaction after 30 min ; skin reaction until 72 h after the application ; and stimulation index were evaluated. Physical safety was also assessed based on the occurrence of adverse events, laboratory test values, and vital signs.

Thirty participants received the study drugs, and all participants completed the study. Contact urticaria reaction was observed on the application sites of GT 3.75% and GT 5% in one participant, but it was not considered a clinical problem. No skin reactions to any of the study drugs were observed at any time point until 72 h after the application. The stimulation index was 0.

Adverse events were observed in two participants, and both events were not related to the study drugs. No clinically significant changes were observed in terms of laboratory test values and vital signs.

Skin irritations caused by GT solution contained in topical wipes were mild and these solutions were well tolerated. No clinically problematic contact urticaria reaction was observed ; therefore, the results showed that the GT wipes had a minor safety concern.

Key words : glycopyrronium tosylate, wipe, healthy adults, primary axillary hyperhidrosis,
skin safety

(受理日 : 2021年12月22日)