

原 著

# グリコピロニウムトシル酸塩水和物ワイプ製剤の 原発性腋窩多汗症患者に対する国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 ～患者報告アウトカムを踏まえて～

横 関 博 雄<sup>1,2</sup>  
藤 本 智 子<sup>3</sup>  
渡 辺 俊 輔<sup>4</sup>

---

---

## 要 旨

原発性腋窩多汗症患者に対するグリコピロニウムトシル酸塩水和物ワイプ製剤（ラビフォート®ワイプ2.5%，本剤）の国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（検証試験）の患者報告アウトカムから、本剤またはプラセボを1日1回塗布した際の発汗状態と日常生活への影響を評価した。

腋窩の発汗による影響を調査する質問票（Axillary Sweating Daily Diary）の結果より、本剤群の過去24時間における腋窩の発汗の状態に関する自己評価スコアはプラセボに比べて投与1週後には有意に改善し、発汗状態の改善を認識していることが示された。生活への影響では、対象の半数以上が該当すると回答した「衣服の交換」、「シャワーやお風呂の必要性」、「自信の喪失」や「恥ずかしい思い」の項目で本剤群においてプラセボ群との有意差を認めた。また、Dermatology Life Quality Indexの合計スコアの平均値は本剤群で投与開始前の7.0から投与4週後には2.2となり、4.8低下した。そのため、本剤の使用によって腋窩多汗症患者で支障をきたしやすい「衣服の交換」、「シャワーやお風呂の必要性」といった日常生活の煩雑さや心理的負担の軽減、損なわれたQuality of Lifeの改善が期待できると考えられた。（治験登録番号：JapicCTI-194819）

---

1：横関皮膚科クリニック    2：東京医科歯科大学    3：池袋西口ふくろう皮膚科クリニック

4：マルホ株式会社

責任著者連絡先：横関皮膚科クリニック 横関博雄

〒763-0041 香川県丸亀市西平山町111-2

Tel 0877-85-3271

## Phase II/III Trial of Glycopyrronium Tosylate Hydrate Wipe for Patients with Primary Axillary Hyperhidrosis Based on Patient-reported Outcomes

Hiroo Yokozeki<sup>1,2</sup>, Tomoko Fujimoto<sup>3</sup> and Shunsuke Watanabe<sup>4</sup>

1 : Yokozeki Dermatology Clinic

2 : Tokyo Medical and Dental University

3 : Ikebukuro Nishiguchi Fukurou Dermatology Clinic

4 : Maruho Co., Ltd.

Corresponding author : Hiroo Yokozeki

Yokozeki Dermatology Clinic

111-2, Nishihirayama-cho, Marugame-shi, Kagawa 763-0041, Japan

### はじめに

原発性局所多汗症は、疾患に起因する続発性局所多汗症とは区別され、頭部・顔面、手掌、足底、腋窩に、温熱や精神的な負荷の有無にかかわらず、日常生活に支障をきたすほどの大量の発汗を生じる疾患である<sup>1)2)</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、精神性発汗と温熱性発汗の共存する特殊な環境下にあり、左右対称性に腋窩の多汗がみられる<sup>1)</sup>。

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とされている<sup>3)</sup>。グリコピロニウムトシル酸塩水和物は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し発汗を抑制する。ラピフォート®ワイプ2.5%（以下、本剤）はグリコピロニウムトシル酸塩水和物を有効成分とする1回使い切りのワイプ製剤である。我々は、原発性腋窩多汗症患者を対象に、本剤、グリコピロニウムトシル酸塩水和物3.75%（以下、3.75%製剤）およびプラセボを4週間塗布する二重盲検プラセボ対照検証試験（以下、検証試験<sup>4)</sup>）に加えて、本剤および3.75%製剤を最大52週間塗布する第Ⅲ相長期投与試験<sup>5)</sup>を実施した。その

結果、本剤の有効性および安全性が確認されたことを受けてマルホ株式会社が製造販売承認を申請し、2022年1月に承認を取得した。

2023年改訂の原発性局所多汗症診療ガイドライン<sup>1)</sup>では、多汗が原因で損なわれた患者本人のQuality of Life (QOL) の改善が治療ゴールであるとされている。QOLの評価にあたって患者の声が重要視されており<sup>6)</sup>、多汗症の患者報告アウトカム (Patient Reported Outcome : PRO) としてHidroQoL<sup>7)</sup>や検証試験で用いたAxillary Sweating Daily Diary (ASDD)<sup>8)</sup>などがある。そこで、本報告ではPROに基づく本剤の腋窩多汗症における発汗状態や日常生活への影響を示す。なお、検証試験<sup>4)</sup>では3.75%製剤の有効性および安全性を評価したが、本報告では国内の承認用量である本剤の情報のみを示した。

### I 試験方法

検証試験は、投与期間4週間のランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験で、ヘルシンキ宣言ならびに医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令および関連通知に則り、2019年7月から2019年12月まで国内49施設で実施した。試験実施の

表1 スケジュール

期間	スクリーニング期間		治療期間			
	登録日	ランダム化日	1週後	2週後	3週後	4週後
来院日	登録日	ランダム化日	1週後	2週後	3週後	4週後
同意取得	●					
HDSS	●	●*	●	●	●	●
発汗重量測定	●	●*	●	●	●	●
ASDD (ASDD-C)	—————→					
DLQI (CDLQI)		●*				●

HDSS : Hyperhidrosis Disease Severity Scale, ASDD : Axillary Sweating Daily Diary, ASDD-C : ASDD for Children, DLQI : Dermatology Life Quality Index, CDLQI : Children's DLQI

\* : 評価は投与開始前に実施した。

適否や試験計画は各施設の治験審査委員会により承認され、すべての患者（未成年の場合は代諾者）は文書による同意後に試験に参加した。

1. 対象

同意取得時の年齢が9歳以上の原発性腋窩多汗症患者で、左右の腋窩ともに5分間の発汗重量が50mg以上で、Hyperhidrosis Disease Severity Scale (HDSS) が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）または4（発汗は我慢できず、日常生活に常に支障がある）の患者を対象とした。

2. 投与方法

本剤、3.75% 製剤またはプラセボを1日1回28日間塗布した。患者は夜就寝前に製剤1枚で左右の腋窩を1回ずつ拭った。

3. 評価項目

表1のスケジュールに従い、評価を行った。

1) 発汗重量

患者の左右の腋窩ごとに5分間の発汗重量を各来院日に測定した。測定の前少なくとも30分前から患者を安静状態で待機させた。室温は20~28℃とし、湿度および測定時刻は、可能な限り患者内で統一した。予め重量を測定したろ紙を腋窩に5分間押し当てた後に再度

ろ紙の重量を測定し、ろ紙の重量の差分を発汗重量とした。

2) PRO

原発性腋窩多汗症の重症度と日常生活への影響について、16歳以上の患者はASDD、16歳未満の患者はASDD for Children (ASDD-C) を用いて評価した。QOLへの影響について、16歳以上の患者はDermatology Life Quality Index (DLQI)、16歳未満の患者はChildren's DLQI (CDLQI) を用いて評価した。

なお、検証試験ではHDSSも評価したが、既報告<sup>4)</sup>にて示していることから、本報告では詳細を示していない。

(1)ASDD (ASDD-C)<sup>7)8)</sup>

ASDDはアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration) のPRO guidanceに則って開発され<sup>8)</sup>、ASDD-CはASDDの一部(Q1とQ2)で構成される。検証試験に用いるにあたって、英語表記のASDDをマルホ株式会社<sup>7)</sup>が日本語に翻訳し、皮膚科専門医が翻訳の妥当性を確認した(表2)。

ASDD (Q1) は腋窩の発汗の有無に対する質問である。ASDD (Q2) では過去24時間の腋窩の発汗の状態を0 (発汗なし)~10 (これまで経験した最悪の発汗) の11段階で評価

表2 Axillary Sweating Daily Diary (ASDD) および Axillary Sweating Daily Diary for Children (ASDD-C) の日本語翻訳版

ASDD

この質問票は、腋窩の発汗の重症度や影響度を調査するために作成しています。腋窩以外の部位でも発汗することがあるかもしれませんが、腋窩の発汗についてのみを考えてこの質問にお答えください。質問は11種類に分かれています。

1～4：登録日以降、1日1回夜就寝前に、過去24時間（睡眠時間を含む）の状態について答えてください。最後の来院日のみ医療機関で答えていただきます。

5a～5f：登録日以降、7日に1回夜就寝前に、過去7日間の状態について答えてください。最後の来院日のみ医療機関で答えていただきます。

6：最後の来院日に、治験期間を通じた状態について答えてください。

1	過去24時間で、腋窩の発汗はありましたか？	はい、いいえ
2	過去24時間で、腋窩が最も発汗していた状態について、評価してください。	0：発汗なし 10：これまで経験した最悪の発汗 (0～10の内のいずれかのスコアを選択)
3	過去24時間で、腋窩の発汗はどの程度あなたの活動に影響を与えましたか？	0：全く影響がなかった、1：少し影響があった、 2：影響があった、3：かなり影響があった、 4：非常に影響があった
4	過去24時間で、あなたはどれくらい腋窩の発汗が気になりましたか？	0：全く気にならなかった、1：少し気になった、 2：気になった、3：かなり気になった、4：非常に気になった

次の質問に「はい」または「いいえ」でお答えください。

5a	過去7日間で、腋窩の発汗が原因で、1日の内で衣服を交換しなければなりませんでしたが？	はい、いいえ
5b	過去7日間で、腋窩の発汗が原因で、1回以上シャワーを浴びるもしくはお風呂に入る必要がありましたか？	はい、いいえ
5c	過去7日間で、腋窩の発汗が原因で、自信を失うことがありましたか？	はい、いいえ
5d	過去7日間で、腋窩の発汗が原因で、恥ずかしい思いをされましたか？	はい、いいえ
5e	過去7日間で、腋窩の発汗が原因で、他人と話すことや会うことを避けたことがありましたか？	はい、いいえ
5f	過去7日間で、腋窩の発汗が原因で、あなたがしたかったことやする必要のあったことができなかったことはありましたか？	はい、いいえ

次の質問にお答えください。

6	全体を通じて、この治験での治療を始める前と比較して、あなたの腋窩の発汗はどのような状態ですか？	1：非常に良くなった、2：良くなった、3：少し良くなった、4：変化なし、5：少し悪くなった、 6：悪くなった、7：非常に悪くなった
---	---	--

ASDD-C

この質問の目的は、きのうの夜から今日まで、どのくらいわきの下に汗をかいたかをしらべることです。質問に答えるときには、わきの下の汗のことだけを考えて答えてください。

この質問には、1日1回ねる前に答えてください。最後の日だけ病院で答えていただきます。

1	きのうの夜から今日まで、わきの下に汗をかきましたか？	はい、いいえ
2	きのうの夜から今日まで、どのくらいわきの下に汗をかきましたか？	0：汗をかいていない 10：今までで一番多かった汗の量 (0～10の内のいずれかのスコアを選択)

した。ASDD (Q3) では過去24時間で腋窩の発汗がどの程度活動に影響したかを、ASDD (Q4) では過去24時間で腋窩の発汗がどれくらい気になったかを0 (全く影響がなかった/全く気にならなかった)~4 (非常に影響があった/非常に気になった) の5段階で評価した。ASDD (Q5) はa~fの6項目で構成され、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や自信を失うことがあった等の心理面への影響を「はい」「いいえ」で評価した。ASDD (Q6) では投与開始前と比較した腋窩の発汗の状態を、1 (非常に良くなった)~7 (非常に悪くなった) の7段階で評価した。

ASDD (Q1~4) およびASDD-Cは登録日~投与4週後來院日の前日まで1日1回夜就寝前に、ASDD (Q5) は登録日~投与4週後來院日の前日まで7日に1回夜就寝前に評価し、最終日である投与4週後來院日の診察前にASDD (Q1~6) を評価した。

#### (2)DLQI (CDLQI)<sup>9)</sup>

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、過去1週間における、症状や感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、人間関係、治療について、10項目で構成される<sup>10)</sup>。また、CDLQIは平易な表現を用いて構成されている。検証試験では、各設問の「皮膚」を「両側の腋窩」と読み替えた<sup>11)</sup>。各質問に対し、0 (全くない/当てはまらない/いいえ)~3 (非常に/はい) の4段階で評価し、合計スコアは0~30点、スコアが高いほどQOLが低下している状態を表わしている<sup>11)</sup>。DLQIおよびCDLQIは投与開始前および投与4週後來院日に評価した。

#### 4. 解析方法

最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS) を対象に解析し、有意水準は両側5%とした。2値データの欠測は、non-responderとして補完した。その他のデータの欠測は補完しなかった。

#### 1) 発汗重量

各来院時の両腋窩の平均発汗重量の対数変換値 (底は2) を応答変数とし、来院日間の相関構造を無構造と仮定した混合効果モデルを用いて群間比較した。ランダム化試験であるため、ランダム化日の平均発汗重量は投与群間で同一の平均および標準偏差を持つと仮定した。各時点の平均発汗重量の最小二乗平均値は、推定値を逆変換した原尺度スケールとした。

#### 2) ASDD (ASDD-C)

ASDD (Q2) およびASDD-C (Q2) は、平均発汗重量と同様のモデルを用いて7日間ごとの週平均に対する最小二乗平均値を算出し、群間比較した。また、各日のスコアの要約統計量も算出した。ASDD (Q3およびQ4) は、7日間ごとのスコアの週平均に対して要約統計量を算出した。ASDD (Q5) a~fは「はい」と回答した割合を求め、Pearsonのカイ二乗検定で群間比較した。投与開始前のASDD (Q2~4) の値は、ランダム化日前日から過去7日間までの平均値とし、Q5はランダム化前の値とした。ASDD (Q6) は各選択肢の回答割合を求めて、Wilcoxon順位和検定により群間比較した。

#### 3) DLQI

DLQIスコアは評価日ごとに要約統計量を算出した。また、投与4週後の投与開始前からの変化量に対して、対応のないt検定 (Studentのt検定) により群間比較した。なお、CDLQIはプラセボ群の2例のみでの評価であったことから、解析を実施しなかった。

## II 結果

### 1. 患者背景

本試験の患者背景を表3に示す。FASの例数は、本剤群は168例、プラセボ群は登録直後に中止した1例を除く165例であった。年齢 (平均値±S.D.) は、本剤群が38.3±10.8歳、

表3 患者背景

		本剤群 (n=168)	プラセボ群 (n=165 <sup>*10</sup> )
性別 (男/女), n (%)		71 (42.3)/97 (57.7)	71 (43.0)/94 (57.0)
年齢 (歳)	平均値 (S.D.)	38.3 (10.8)	37.7 (10.9)
	最小-最大	16-64	14-71
HDSS, n (%) <sup>*1</sup>	3	128 (76.2)	126 (76.4)
	4	40 (23.8)	39 (23.6)
発汗重量 (mg), 最小二乗平均値 <sup>*1</sup>		116.7	116.7
ASDD (ASDD-C) Q2, 最小二乗平均値 <sup>*2</sup>		6.0	6.0
ASDD Q3, 平均値 <sup>*2</sup>		2.18	2.00
ASDD Q4, 平均値 <sup>*2</sup>		2.30	2.17
ASDD Q5 「はい」と回答した患者, n (%) <sup>*3</sup>	a <sup>*4</sup>	116 (69.0)	106 (65.0)
	b <sup>*5</sup>	101 (60.1)	96 (58.9)
	c <sup>*6</sup>	92 (54.8)	84 (51.5)
	d <sup>*7</sup>	117 (69.6)	105 (64.4)
	e <sup>*8</sup>	56 (33.3)	50 (30.7)
	f <sup>*9</sup>	66 (39.3)	62 (38.0)

S.D. : standard deviation, HDSS : Hyperhidrosis Disease Severity Scale, ASDD : Axillary Sweating Daily Diary, ASDD-C : ASDD for Children

\*1 : ランダム化日の値

\*2 : ランダム化日前日から過去7日間の平均値または最小二乗平均値

\*3 : ランダム化前の値

\*4 : ASDD Q5aとして過去7日間で、腋窩の発汗が原因で、1日の内で衣服の交換をしなればならなかったかを、「はい」「いいえ」で評価した。

\*5 : ASDD Q5bとして過去7日間で、腋窩の発汗が原因で、1回以上シャワーを浴びるもしくはお風呂に入る必要があったかを、「はい」「いいえ」で評価した。

\*6 : ASDD Q5cとして過去7日間で、腋窩の発汗が原因で、自信を失うことがあったかを、「はい」「いいえ」で評価した。

\*7 : ASDD Q5dとして過去7日間で、腋窩の発汗が原因で、恥ずかしい思いをしたかを、「はい」「いいえ」で評価した。

\*8 : ASDD Q5eとして過去7日間で、腋窩の発汗が原因で、他人と話すことや会うことを避けたことがあったかを、「はい」「いいえ」で評価した。

\*9 : ASDD Q5fとして過去7日間で、腋窩の発汗が原因で、したかったことやする必要があったことができなかったことがあったかを、「はい」「いいえ」で評価した。

\*10 : ASDD-Cの項目がないため、プラセボ群におけるASDD Q3, Q4, Q5はn=163

プラセボ群が37.7±10.9歳であり、HDSSスコアが3および4の患者はそれぞれ本剤群で76.2%および23.8%、プラセボ群で76.4%および23.6%であった。

## 2. 発汗重量

投与4週後までの両腋窩の平均発汗重量の最小二乗平均値の推移を図1に示す。本剤群およびプラセボ群の最小二乗平均値は投与開始前でそれぞれ116.7mgであった。投与1週

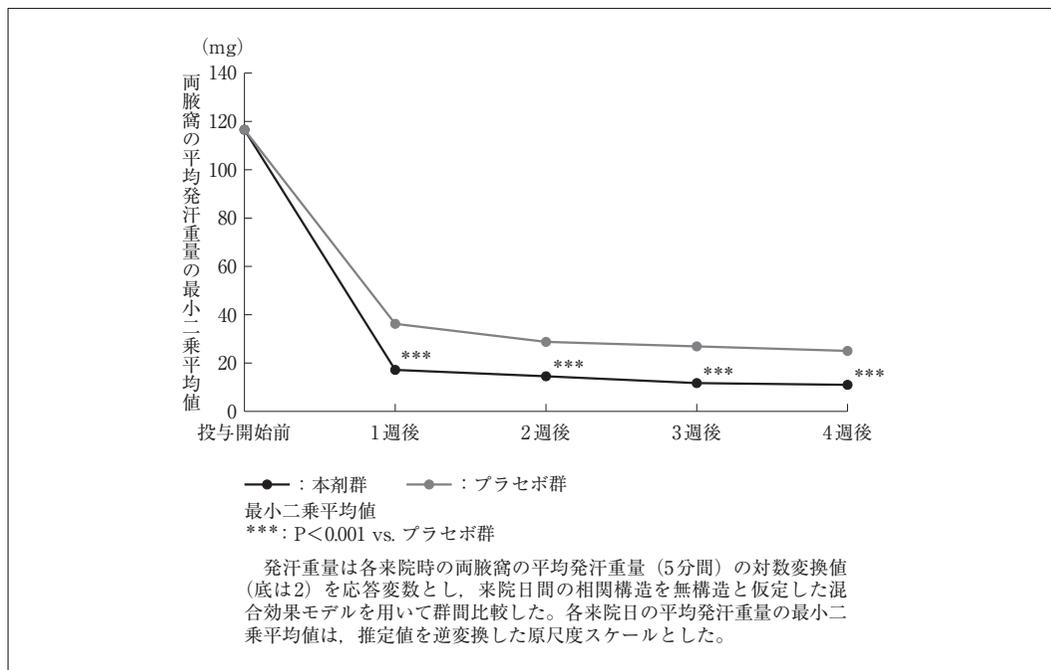


図1 両腋窩の平均発汗重量の推移

後ではそれぞれ17.8mgおよび36.5mgとなり、プラセボ群と比較して本剤群では有意に低かった。投与1週後から4週後まで持続して有意な差が認められ、投与4週後の最小二乗平均値はそれぞれ10.8mgおよび25.0mgであった。

### 3. ASDD (ASDD-C) のQ2

過去24時間の腋窩の発汗の状態について評価したQ2の7日間ごとの週平均に対する最小二乗平均値の推移を図2に示す。本剤群およびプラセボ群の最小二乗平均値は投与開始前でそれぞれ6.0であった。投与1週後ではそれぞれ4.9および5.6となり、プラセボ群と比較して本剤群は有意に低かった。投与1週後から4週後まで持続して有意な差が認められ、投与4週後の最小二乗平均値はそれぞれ3.0および4.3であった。

また、ASDD (ASDD-C) Q2のDay14までの日ごとの推移を図3に示す。本剤群のASDD (ASDD-C) Q2の日ごとの値（平均値±S.D.）

は、投与開始前（ランダム化日前日）は $6.1 \pm 2.0$ であり、Day1（投与日）の $6.6 \pm 1.8$ からDay2では $5.5 \pm 2.0$ 、Day3では $4.9 \pm 2.0$ となり、Day7およびDay14にはそれぞれ $4.3 \pm 2.2$ および $3.7 \pm 2.4$ であった。

### 4. ASDDのQ3およびQ4

過去24時間の腋窩の発汗による活動への影響や発汗の気になる程度を評価したQ3およびQ4の7日間ごとの平均値の推移をそれぞれ図4および図5に示す。本剤群およびプラセボ群の投与開始前のQ3の平均値はそれぞれ2.2および2.0、投与4週後では0.8および1.3であり、Q4では投与開始前でそれぞれ2.3および2.2、投与4週後では0.9および1.4であった。

### 5. ASDDのQ5

投与開始前に過去7日間の腋窩の発汗による影響を評価したQ5に「はい」と回答した患者の割合を表3に示し、その推移を図6～11に示す。a（衣服の交換）、b（シャワーやお風呂の必要性）、c（自信の喪失）、d（恥ずか

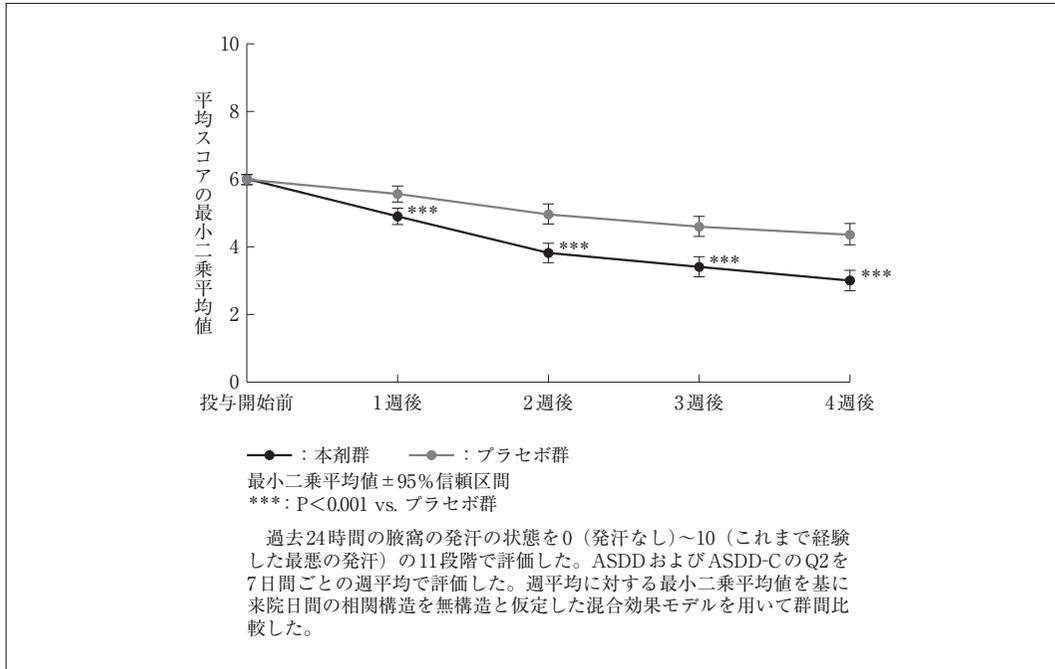


図2 ASDD (ASDD-C) Q2の推移

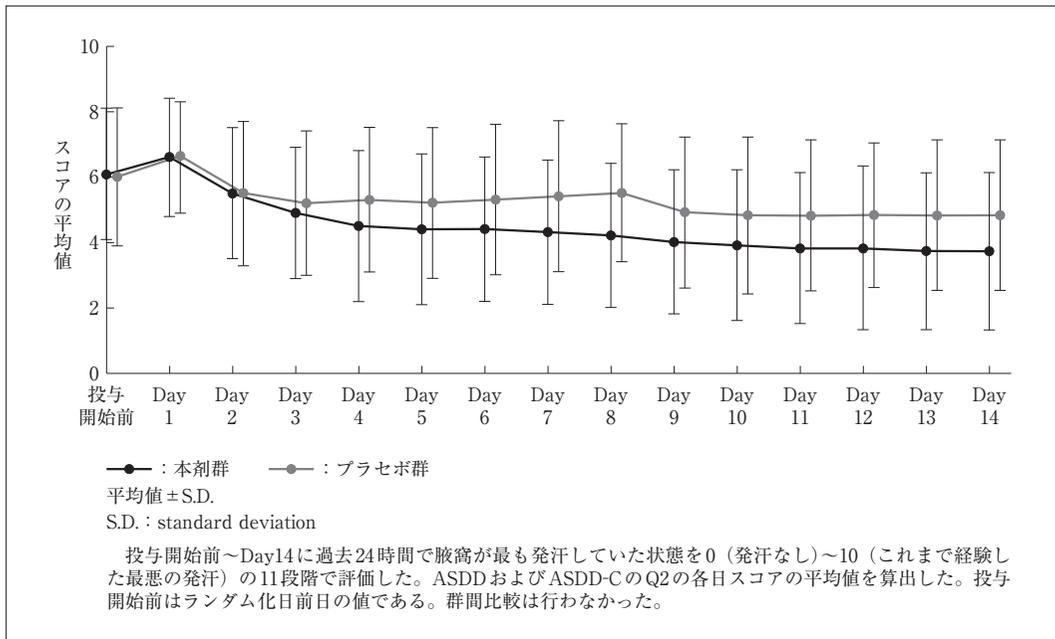


図3 ASDD (ASDD-C) Q2の日ごとの推移 (Day14まで)

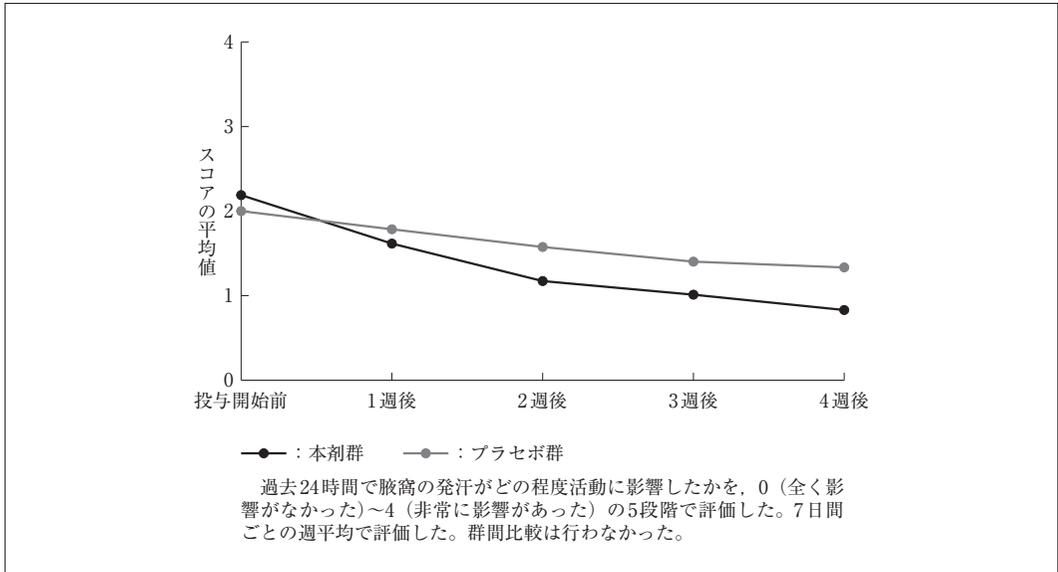


図4 ASDD Q3の推移

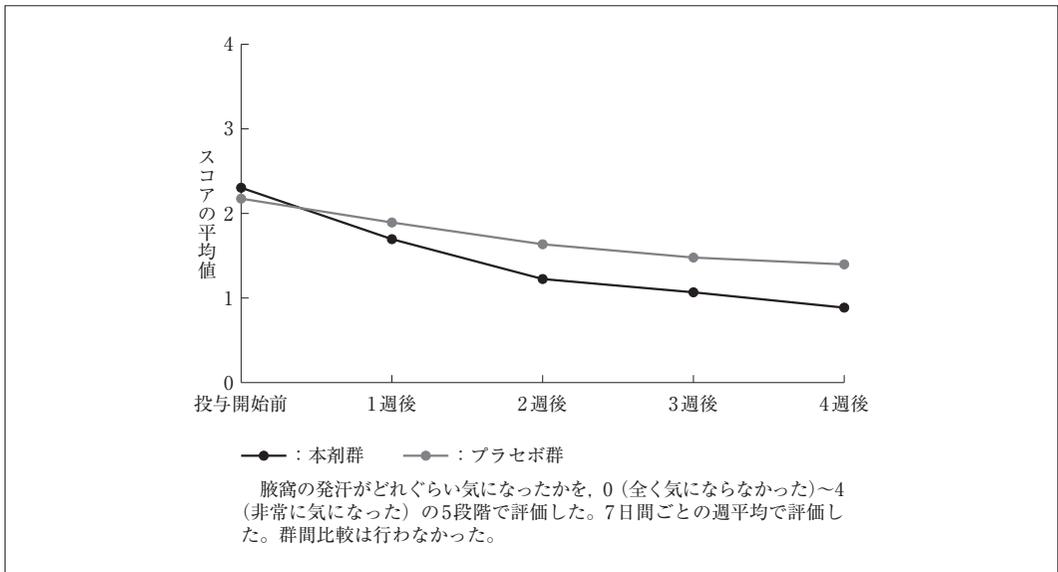


図5 ASDD Q4の推移

しい思い) では、投与4週後までにプラセボ群と比較して本剤群で「はい」と回答した患者の割合が有意に低かった時点が認められた(図6～9)。e(他人との接触回避)およびf(できないことがあった)については、本剤

群とプラセボ群に有意差は認められなかった(図10, 11)。

## 6. ASDDのQ6

腋窩の発汗状態を投与開始前と投与4週後と比較したQ6では、本剤群とプラセボ群の

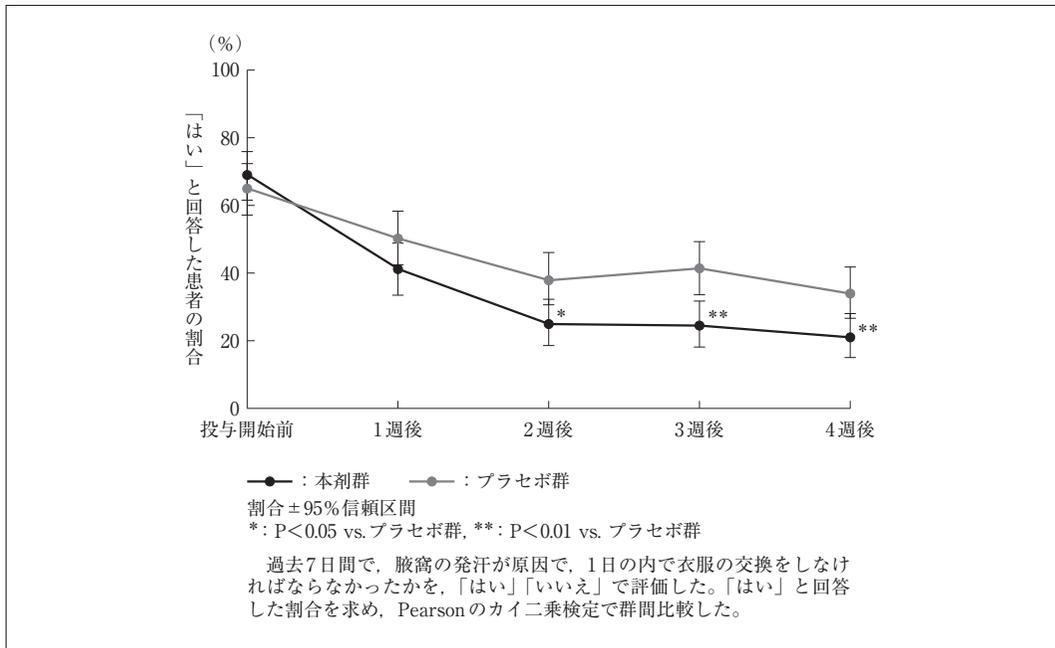


図6 ASDD Q5aの推移

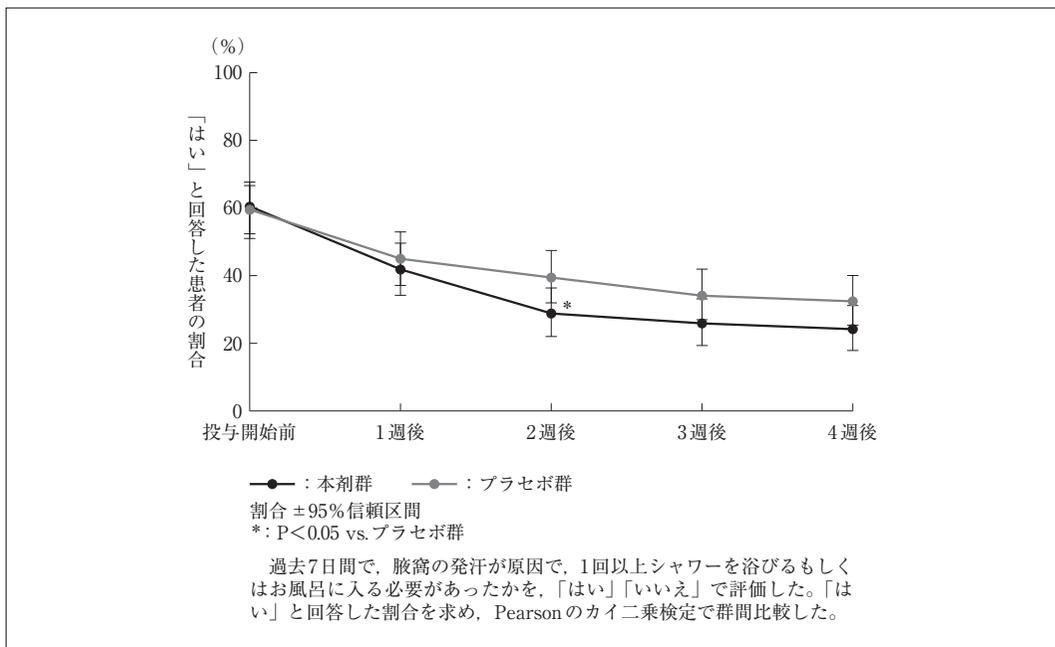


図7 ASDD Q5bの推移

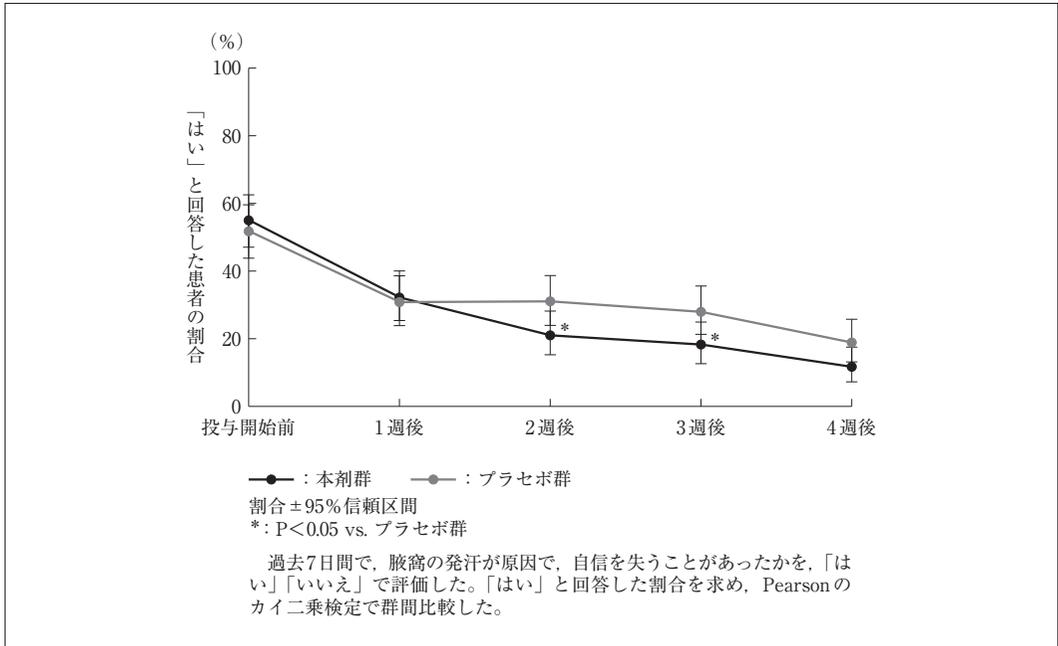


図8 ASDD Q5cの推移

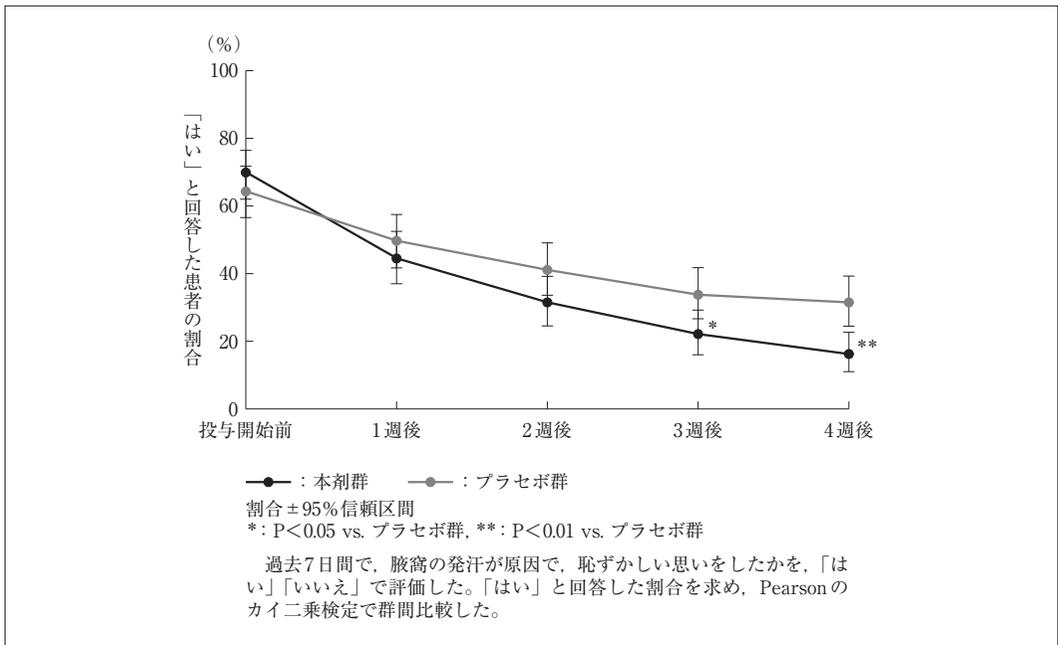


図9 ASDD Q5dの推移

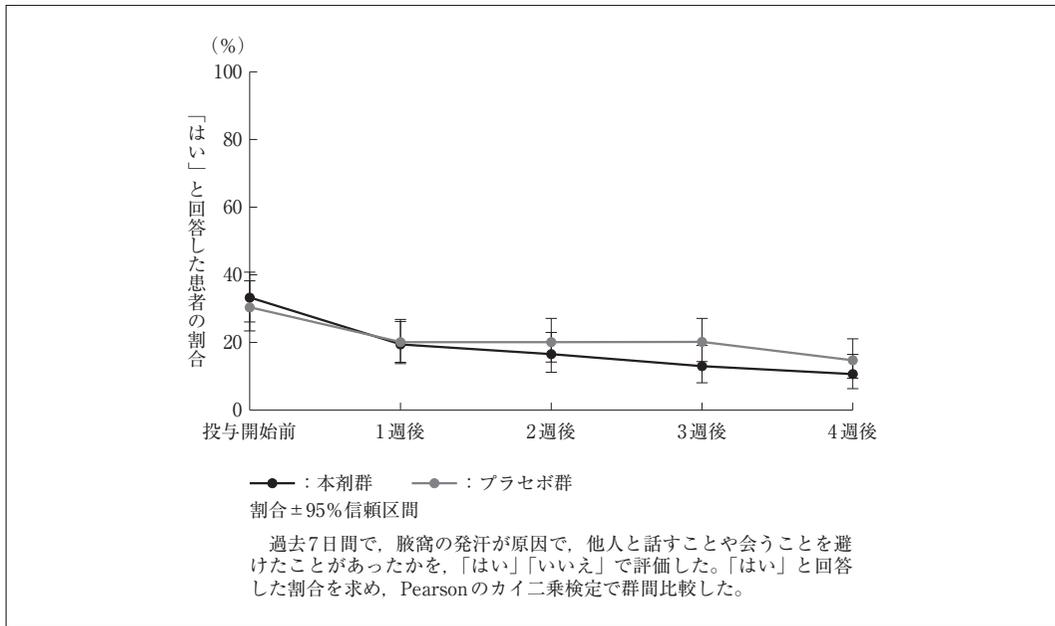


図10 ASDD Q5eの推移

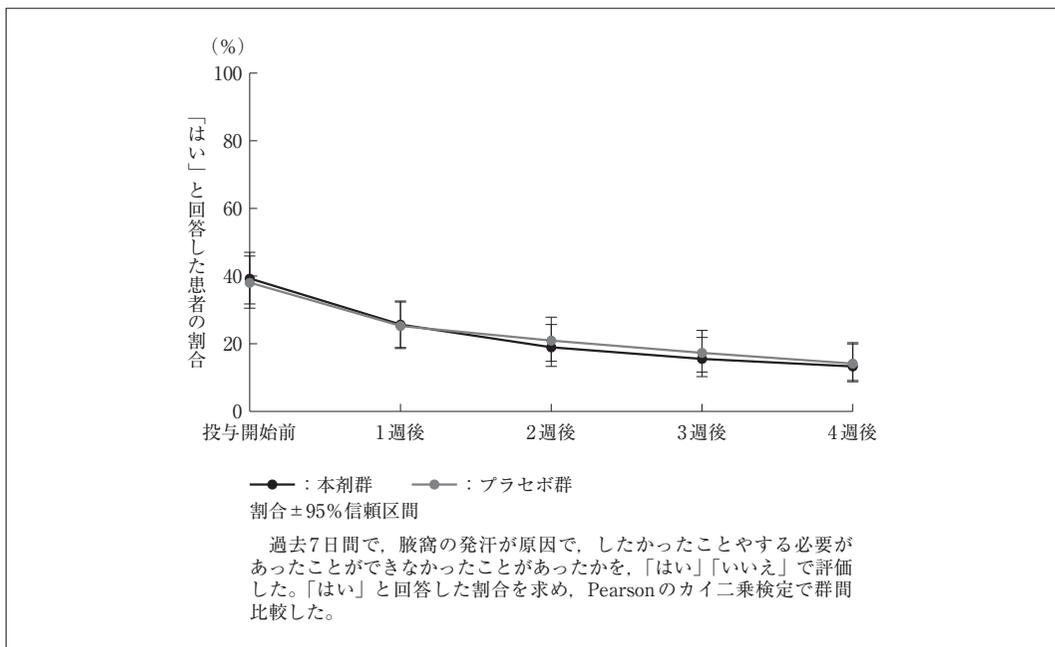


図11 ASDD Q5fの推移

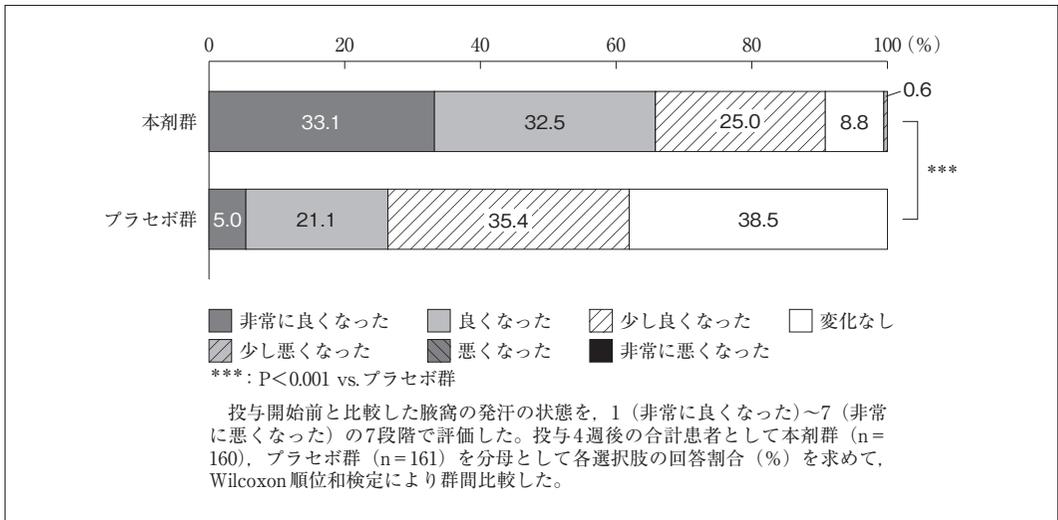


図12 ASDD Q6

間に有意差が認められた。さらに、腋窩の発汗が「非常に良くなった」および「良くなった」と回答した患者の割合は、本剤群でそれぞれ33.1%および32.5%、プラセボ群ではそれぞれ5.0%および21.1%であった（図12）。

### 7. DLQI

投与開始前と投与4週後のDLQIの合計スコアと下位尺度のスコアを表4に示す。DLQIの投与開始前の合計スコア（平均値±S.D.）は、本剤群で7.0±5.5、プラセボ群で6.7±5.2であり、投与4週後の合計スコアは本剤群で2.2±3.4、プラセボ群で3.1±3.8であった。合計スコアの投与4週後と投与開始前からの変化量について、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められた。

## III 考察

近年、国内では本剤を含む原発性局所多汗症治療薬が承認され、患者の治療選択肢が増えてきた。原発性局所多汗症に対する治療が変化している中、2023年に改訂された診療ガイドライン<sup>1)</sup>で明記されているように治療ゴールは患者自身のQOLの改善であり、患者自身

がQOLの改善を認識することが重要である。多汗によって障害される患者のQOLには、行動面や感情面などの複数の因子が関係しているが、本剤の投与開始にあたって用いられているHDSSによる評価（本剤の電子添文に記載）のみではこれらの因子を正確に捉えることは難しい。そこで、患者自身が本剤の治療をどのように認識しているかを把握する一助にするため、本剤の検証試験で取得したASDDやDLQIなどのPROの結果を踏まえて検討した。

本剤群の発汗重量の最小二乗平均値は投与1週後には投与開始前と比較して約15%、4週後には約10%となり、1～4週後までプラセボ群と比較して有意に低下したことから、1日1回4週間継続的に塗布した場合に、客観的指標による本剤の発汗抑制効果が持続すると考えられた。ASDD（ASDD-C）のQ2の結果（7日間ごとの平均値）では、腋窩が最も発汗していた状態は、投与1週後からプラセボ群と比較して有意に改善しており、患者自身が本剤の発汗抑制効果を実感できていたことが示唆された。投与4週後の発汗状態を評価したASDDのQ6ではプラセボ群と比較して有意であり、本剤群の「非常に良くなった」や

表4 DLQIのスコア

	本剤群	プラセボ群
合計スコアの平均値 (S.D.)		
投与開始前*	7.0 (5.5)	6.7 (5.2)
4週後	2.2 (3.4)	3.1 (3.8)
下位尺度スコアの平均値 (S.D.)		
症状・感情 (最大スコア:6)		
投与開始前*	1.5 (1.1)	1.5 (1.2)
4週後	0.5 (0.8)	0.7 (0.8)
日常生活 (最大スコア:6)		
投与開始前*	2.5 (1.8)	2.5 (1.7)
4週後	0.9 (1.2)	1.2 (1.4)
レジャー (最大スコア:6)		
投与開始前*	1.6 (1.6)	1.4 (1.6)
4週後	0.4 (0.9)	0.7 (1.1)
仕事・学校 (最大スコア:3)		
投与開始前*	0.6 (0.8)	0.6 (0.7)
4週後	0.2 (0.5)	0.2 (0.6)
人間関係 (最大スコア:6)		
投与開始前*	0.4 (0.9)	0.4 (0.7)
4週後	0.1 (0.4)	0.2 (0.5)
治療 (最大スコア:3)		
投与開始前*	0.3 (0.6)	0.3 (0.6)
4週後	0.1 (0.3)	0.1 (0.3)

S.D.: standard deviation  
 \*: ランダム化日に評価した。

「良くなった」と回答した割合はプラセボ群より大きいことから、本剤を継続的に使用することで発汗状態が改善したとの認識につなげることができると考えられた。

また、発汗重量の経時推移は投与1週後から4週後まで横ばいであったが、ASDD (ASDD-C) のQ2 (7日間ごとの平均値) では投与1週後以降も低下する傾向にあり、他の臨床試験<sup>12)13)</sup>と同様に、腋窩の発汗重量と

PROの経時推移の傾向は異なっていた。このことより、本剤の使用によって実際の発汗量が減少した場合に患者はその減少を認識するものの最初は半信半疑であり、発汗量の減少を認識できた経験を重ねることで確信に至っている可能性がある。本剤の発汗抑制効果をより認識するための要因の1つとして、継続した使用によって発汗量が低下した状態を維持することが必要であると推察された。

患者の生活への影響について評価したASDDのQ5の結果から、a(衣服の交換)、b(シャワーやお風呂の必要性)、c(自信の喪失)、d(恥ずかしい思い)でプラセボ群と比較して有意に改善した時点が本剤群で認められた。そのため、多汗症患者で障害されている日常生活での衛生行動に良い影響を与えることや心理的負担を本剤の使用で軽減することが期待できる。また、全般的な活動への影響の程度や発汗が気になるかどうかを評価したASDDのQ3やQ4の結果も、改善が期待できることを支持するものであった。一方、ASDD Q5のe(他人との接触回避)およびf(できないことがあった)ではプラセボ群と比べて有意な差はみられず、生活に関するすべての項目で本剤の影響を確認できなかった。投与開始前に「はい」と回答した患者の割合、つまり障害されていた割合は、ASDD Q5のaからdは51.5~69.6%であったのに対して、eおよびfでは30.7~39.3%であった。腋窩の多汗によってabsenteeism(病気のための欠勤、欠席、早退などにより消失した労働時間を示す<sup>14)</sup>)よりもpresenteeism(職場、学校には出ているものの、疾患により生産性が低下した状態<sup>14)</sup>)が障害されやすいとの報告<sup>15)</sup>がある。Absenteeismに該当するかは明確に示されていないものの、ASDD Q5のeとfは障害されにくい項目であり、それが本剤の影響を確認できなかった結果につながった可能性がある。

投与開始前のDLQI合計スコアの平均値は本剤群で7.0、プラセボ群で6.7であり、「生活に中等度の影響がある」に分類される<sup>11)</sup>。本剤群での投与開始前と投与4週後のDLQI合計スコアの変化量はプラセボ群と比較して有意であり、合計スコアの平均値は4.8低下した。DLQI合計スコアの臨床的に意義のある最小の変化量(minimal clinically important difference)は4点とされていること<sup>11)</sup>から、本剤の治療により損なわれていたQOLを改善

できることが示唆された。また、投与開始前のDLQIの下位尺度の結果より、今回の対象における「日常生活」のスコアの平均値は2.5、「症状・感情」や「レジャー」は1.4~1.6、「人間関係」や「治療」は0.3~0.4であり、腋窩の多汗によって「日常生活」に関する項目が障害されやすい可能性がある。

一方でこの研究にはいくつかの限界がある。まず本試験は、4週間までの短期的に投与した結果であり、長期的に投与した際にどのようにQOLが変化していくかは不明である。さらに、本試験の選択基準として9歳未満の患者が除外されていることに加え、実際には14歳未満の患者が登録されなかったことから、14歳未満の患者のデータの反映はできていない。

以上の結果より、本剤の発汗抑制効果を患者自身は自覚できており、本剤を使用することで治療ゴールである損なわれたQOLの改善が期待できると考える。また、ASDDやDLQIの下位尺度の結果より、補足的ではあるが、腋窩多汗症患者で障害されやすい項目の考察にもつなげることができた。

#### 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。横関博雄は研究費、原稿料、講演料を、藤本智子は研究費、原稿料、講演料を、マルホ株式会社より受けている。渡辺俊輔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, 中里良彦ほか. 原発性局所多汗症診療ガイドライン2023年改訂版(2023年12月一部改訂). 日皮会誌 2023; 133(13): 3025-3056.
- 2) Kurta AO, Glaser DA. Chapter 81: Hyperhidrosis and Anhidrosis. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology, 9th ed.* New York: McGraw

- Hill Education ; 2019. p.1459-1468.
- 3) 岩瀬 敏, 西村直記. 発汗のメカニズム. *MB Derma*. 2014 ; **220** : 1-8.
  - 4) Yokozeki H, Fujimoto T, Wanatabe S, et al. Topical glycopyrronium tosylate in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis : a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Dermatol*. 2022 ; **49**(1) : 86-94.
  - 5) 横関博雄, 藤本智子, 渡辺俊輔ほか. グリコピロニウムトシル酸塩水和物ワイプ製剤の原発性腋窩多汗症患者に対する長期投与試験～ランダム化並行群間比較多施設共同試験～. *日臨皮会誌* 2022 ; **39**(1) : 55-63.
  - 6) Wade R, Jones-Diette J, Wright K, et al. Hyperhidrosis quality of life measures : review and patient perspective. *J Dermatolog Treat*. 2019 ; **30**(3) : 303-308.
  - 7) Glaser DA, Hebert AA, Fehnel S, et al. Confirmatory psychometric evaluation of the Axillary Sweating Daily Diary : a validated patient-reported outcome measure to assess axillary hyperhidrosis sweating severity. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018 ; **11**(5 Suppl.) : S16-17.
  - 8) Nelson LM, DiBenedetti D, Pariser DM, et al. Development and validation of the Axillary Sweating Daily Diary : a patient-reported outcome measure to assess axillary sweating severity. *J Patient Rep Outcomes*. 2019 ; **3**(1) : 59.
  - 9) Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 ; **19**(3) : 210-216.
  - 10) Basra MK, Fenech R, Gatt RM, et al. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007 : a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol*. 2008 ; **159**(5) : 997-1035.
  - 11) Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, et al. Translating the science of quality of life into practice : what do dermatology life quality index scores mean?. *J Invest Dermatol*. 2005 ; **125**(4) : 659-664.
  - 12) Glaser DA, Hebert AA, Nast A, et al. Topical glycopyrronium tosylate for the treatment of primary axillary hyperhidrosis : Results from the ATMOS-1 and ATMOS-2 phase 3 randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2019 ; **80**(1) : 128-138. e2.
  - 13) Yokozeki H, Fujimoto T, Abe Y, et al. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study of 5% sofpironium bromide (BBI-4000) gel in Japanese patients with primary axillary hyperhidrosis. *J Dermatol*. 2021 ; **48**(3) : 279-288.
  - 14) 室田浩之. 慢性痒疹の疫学と労働生産性. In : 古江増隆, 横関博雄 (編), 皮膚科臨床アセット 18 紅斑と痒疹. 東京, 中山書店 ; 2013. p.203-207.
  - 15) Murota H, Fujimoto T, Oshima Y, et al. Cost-of-illness study for axillary hyperhidrosis in Japan. *J Dermatol*. 2021 ; **48**(10) : 1482-1490.

(受理日 : 2024年3月28日)