

原発性手掌多汗症治療剤
オキシブチニン塩酸塩ローション

処方箋医薬品[※]

アポハイド[®]ローション20%

APOHIDE[®] Lotion 20%

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 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、症状が悪化するおそれがある。]
- 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大等)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、11.1.3参照]
- 重篤な心疾患のある患者[抗コリン作用により頻脈、心悸亢進を起し心臓の仕事量が増加するおそれがある。]
- 腸閉塞又は麻痺性イレウスのある患者[抗コリン作用により胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、症状が悪化するおそれがある。][11.1.2参照]
- 重症筋無力症の患者[抗コリン作用により筋緊張の低下がみられ症状が悪化するおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|------|---------------------------------------|
| 販売名 | アポハイドローション20% |
| 有効成分 | 1g中 オキシブチニン塩酸塩 200mg |
| 添加剤 | アジピン酸ジイソプロピル、精製水、無水エタノール、その他1成分を含有する。 |

3.2 製剤の性状

| | |
|-------|----------------|
| 販売名 | アポハイドローション20% |
| 性状 | 無色～微黄色澄明の液である。 |
| 識別コード | HP219L |

4. 効能又は効果

原発性手掌多汗症

6. 用法及び用量

1日1回、就寝前に適量を両手掌全体に塗布する。

7. 用法及び用量に関連する注意

1回の塗布量は、両手掌に対しポンプ5押し分を目安とすること。

8. 重要な基本的注意

- 抗コリン作用により、眼の調節障害(視力障害、霧視等)、めまい、眠気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。
- 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。
- 抗コリン作用により、胃腸の平滑筋の収縮及び運動が抑制され、消化管運動が低下するおそれがある。消化器症状があらわれた場合は使用を中止し、医療機関を受診するよう患者に指導すること。

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

- 下部尿路閉塞疾患(前立腺肥大症等)を合併している患者(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。[2.2、11.1.3参照]
 - 甲状腺機能亢進症の患者
抗コリン作用により、頻脈等の交感神経興奮症状が悪化するおそれがある。
 - うっ血性心不全の患者
代償性交感神経系の亢進を更に亢進させるおそれがある。
 - 不整脈のある患者
頻脈性の不整脈を有している患者では、副交感神経遮断作用により交感神経が優位にたち、心拍数の増加等が起こるおそれがある。
 - 潰瘍性大腸炎の患者
中毒性巨大結腸があらわれるおそれがある。
 - パーキンソン症状又は脳血管障害のある患者
症状の悪化あるいは精神神経症状があらわれるおそれがある。
 - 認知症又は認知機能障害のある患者
抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。
 - 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。
- #### 9.2 腎機能障害患者
- 重篤な腎機能障害のある患者
腎排泄が遅延するおそれがある。
- #### 9.3 肝機能障害患者
- 重篤な肝機能障害のある患者
主として肝で代謝されるため、副作用が発現しやすくなるおそれがある。[16.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。

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)で乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

12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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主として肝の薬物代謝酵素CYP3A4により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|----------------------------|---|
| 抗コリン作用を有する薬剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 | 口内乾燥、便秘、排尿困難等があらわれるおそれがある。 | 抗コリン作用が増強されるおそれがある。 |
| CYP3A4を阻害する薬剤 ケトコナゾール イトラコナゾール等 | | これらの薬剤はCYP3A4を強力に阻害し、併用によりオキシブチニンの血漿中濃度が上昇する可能性がある。 |

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血小板減少(頻度不明)

11.1.2 麻痺性イレウス(頻度不明)

著しい便秘、腹部膨満等があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。[2.4参照]

11.1.3 尿閉(頻度不明)

[2.2, 9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

| 種類 | 頻度 | 1~5%未満 | 0.1~1%未満 |
|-----|----|--------|-------------------------------|
| | 皮膚 | | 適用部位皮膚炎、適用部位そう痒感、適用部位湿疹、皮脂欠乏症 |
| 消化器 | | 口渇 | 口角口唇炎 |
| その他 | | | 尿中ブドウ糖陽性 |

13. 過量投与

13.1 症状

視力障害、頻脈、尿閉等

13.2 処置

本剤の使用を中止し、医療機関を受診するよう患者に指導すること。各症状に応じて適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤使用時の注意

14.1.1 本剤を就寝前に塗布した後は、本剤が意図せず洗い流されないよう、手の濡れる行為は避けること。

14.1.2 起床後、手を洗うまでの間は、塗布部位以外(眼等)に触れないようにすること。万一、塗布時に眼に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

14.1.3 本剤塗布後に気密性の高い手袋等で手掌を覆って密封しないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 小児等が誤って本剤を使用しないよう、小児等の手の届かない場所に保管すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

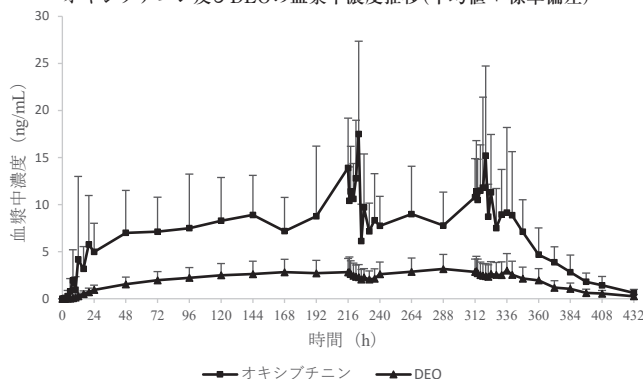
16.1.1 反復投与

健康成人男性に本剤500 μ Lを1日1回8時間、両手掌部に14日間反復経皮投与したときのオキシブチニン及び活性代謝物であるN-デスエチルオキシブチニン(DEO)の血漿中濃度推移は下図、投与14回目のオキシブチニン及びDEOの血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。また、反復投与時において、血漿中オキシブチニン濃度は投与後72時間までに、血漿中DEO濃度は投与後168時間までに定常状態に達する

と考えられた¹⁾。

なお、本剤塗布時の全身曝露量は、オキシブチニン塩酸塩経口剤3mg単回投与時の全身曝露量を超えることがある。

オキシブチニン及びDEOの血漿中濃度推移(平均値 + 標準偏差)



投与14回目の薬物動態パラメータ

| | C _{max} (ng/mL) | AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | t _{1/2} (h) |
|---------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| オキシブチニン | 17.5±8.98 | 241±115 | 8(1, 20) | 27.2±18.0 ^{b)} |
| DEO | 3.27±1.83 | 62.0±32.5 | 1, 24(1, 24) | 27.4±4.48 |

平均値±標準偏差、n=18

a) 最頻値(最小値、最大値)、DEOは最頻値が2つ

b) n=17

16.3 分布

16.3.1 組織分布

SD系雄性ラットの背部皮膚に¹⁴Cオキシブチニン塩酸塩を含有する経皮製剤を48時間単回貼付したとき、放射能は組織に広く分布し、その中で特に貼付部位皮膚、ハーダー腺、白色脂肪及び肝臓で高濃度を示した。製剤剥離後、各組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に減少した。また、反復貼付による投与部位皮膚への蓄積性も認められなかった^{2,3)}。

16.3.2 胎児移行

妊娠ラットに¹⁴Cオキシブチニン塩酸塩を経口投与したとき、胎児の組織中に分布が認められたが、その濃度は母動物の血中濃度より低いことが報告されている⁴⁾。

16.3.3 血漿蛋白結合

*In vitro*試験において、ヒト血漿蛋白結合率はオキシブチニン及びDEOのいずれも99%以上(血漿中濃度400ng/mL)であることが報告されている⁵⁾。

16.4 代謝

オキシブチニンは主に肝臓で代謝され、活性代謝物であるDEOなどに代謝される。また、ヒト肝ミクロゾームを用いた検討により、オキシブチニンの代謝には主にCYP3A4及びCYP3A5が関与していることが報告されている^{6,7)}(*in vitro*)。[9.3.1, 10参照]

16.5 排泄

健康成人男性にオキシブチニン塩酸塩52.5mgを含有する経皮製剤を下腹部に1日1回7日間反復貼付したとき、貼付開始後144~168時間(貼付7回目)の尿中排泄率(オキシブチニン及び4種の代謝物)は、投与量に対して1.4%であった。また、その内訳は3.8%がフェニルシクロヘキシルグリコール酸、30.8%が4-水酸化N-デスエチルオキシブチニン、65.4%が4-水酸化フェニルシクロヘキシルグリコール酸であり、オキシブチニン及びDEOはほとんどみられなかった。105mgを含有する経皮製剤貼付時においても同様の傾向が認められた⁸⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験(原発性手掌多汗症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験)

12~77歳の原発性手掌多汗症患者(HDSS⁹⁾が2以上かつ手掌の発汗量が一定以上)を対象に、本剤又はプラセボを両手掌部に1日1回(就寝前)5プッシュ(約500 μ L、オキシブチニン塩酸塩として約96mg)、4週間投与した。

有効性の主要評価項目である4週における発汗量のレスポンス(ベースラインから発汗量が50%以上改善した患者)の割合は、本剤群で52.8%(76/144例)、プラセボ群で24.3%(34/140例)であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった($p < 0.001$)。

本剤群の副作用発現頻度は12.5%(18/144例)であり、主な副作用は適用部位皮膚炎4.2%(6/144例)、口渇3.5%(5/144例)、適用部位そう痒感2.1%(3/144例)等であった⁹⁾。

a) HDSS: Hyperhidrosis disease severity scale (多汗症疾患重症度評価尺度)

17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験(原発性手掌多汗症患者を対象とした長期投与試験)

12~69歳の原発性手掌多汗症患者を対象に、本剤を両手掌部に1日1回(就寝前)5プッシュ(約500 μ L、オキシブチニン塩酸塩として約96mg)し、52週間投与した。なお、本試験は国内第Ⅲ相比較試験を完了した患者も継続して参加可能とした。

有効性の主要評価項目である発汗量のレスポンス(ベースラインから発汗量が50%以上改善した患者)の割合は、52週で72.6%(85/117例)であった。

副作用発現頻度は36.0%(45/125例)であり、主な副作用は適用部位皮膚炎8.8%(11/125例)、適用部位湿疹6.4%(8/125例)、口渇3.2%(4/125例)、皮脂欠乏症3.2%(4/125例)等であった¹⁰⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

オキシブチニン塩酸塩は、エクリン汗腺に発現するムスカリン受容体に対して抗コリン作用を有することにより、抑汗作用を示すと考えられる。

18.2 ムスカリン受容体に対する親和性

ヒトムスカリン受容体(M_1 、 M_2 、 M_3 、 M_4 、 M_5)を用いた結合実験において、オキシブチニンは $[^3H]N$ -メチルスコポラミン結合を競合的に阻害し、ムスカリン M_3 及び M_4 受容体に対して高い親和性を示した¹¹⁾(*in vitro*)。

18.3 抗コリン作用

ラット、モルモット及びヒトの摘出組織を用いた実験において、オキシブチニンはカルバコール等による膀胱収縮及びカルバコールによる心拍数低下を抑制した¹²⁻¹⁶⁾(*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: オキシブチニン塩酸塩

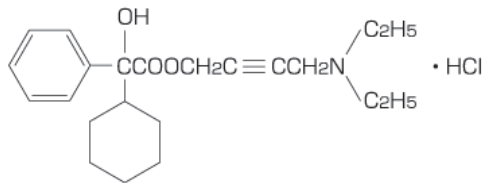
(Oxybutynin hydrochloride)

化学名: 4-Diethylamino-2-butynyl(±)- α -cyclohexyl- α -phenylglycollate hydrochloride

分子式: $C_{22}H_{31}NO_3 \cdot HCl$

分子量: 393.95

構造式:



性状: 白色の結晶性の粉末である。メタノールに極めて溶けやすく、水、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水溶液(1→50)は旋光性を示さない。

融点: 124~129 $^{\circ}$ C

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。

(第二石油類 危険等級Ⅲ 非水溶性 火気厳禁)

21. 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。

22. 包装

4.5mL(4.32g)(プラスチック容器)×20本

23. 主要文献

- 1) 久光製薬社内資料. 健康成人を対象とした反復投与試験(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.2).
- 2) 久光製薬社内資料. ラットにおける単回投与と組織分布試験(ネオキシテブ73.5mg、2013年3月25日承認、CTD 2.6.4.4.1.1).
- 3) 久光製薬社内資料. ラットにおける反復投与と組織分布試験(ネオキシテブ73.5mg、2013年3月25日承認、CTD 2.6.4.4.1.2).
- 4) 秋本義雄 ほか: 医薬品研究 1984; 15(4): 519-35.
- 5) Mizushima H, et al.: Xenobiotica 2007; 37(1): 59-73.
- 6) Lukkari E, et al.: Pharmacol Toxicol 1998; 82(4): 161-6.
- 7) Ya'ich M, et al.: Pharmacogenetics 1998; 8(5): 449-51.
- 8) 久光製薬社内資料. 第Ⅰ相反復投与試験(ネオキシテブ73.5mg、2013年3月25日承認、CTD2.7.6.3).
- 9) 久光製薬社内資料. 原発性手掌多汗症患者を対象とした第Ⅲ相試験(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.4).
- 10) 久光製薬社内資料. 原発性手掌多汗症患者を対象とした長期投与試験(2023年3月27日承認、CTD2.7.6.5).
- 11) Maruyama S, et al.: J Urol 2006; 175(1): 365-9.
- 12) Noronha-Blob L, et al.: J Pharmacol Exp Ther 1991; 256(2): 562-7.
- 13) Uchida M, et al.: J Pharmacol Sci 2004; 94(2): 122-8.
- 14) Mizushima H, et al.: Biol Pharm Bull 2007; 30(5): 955-62.
- 15) Smith ER, et al.: Arzneimittelforschung 1998; 48(10): 1012-8.
- 16) Waldeck K, et al.: J Urol 1997; 157(3): 1093-7.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

久光製薬株式会社 お客様相談室

〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号

TEL. 0120-381332

FAX. (03)5293-1723

受付時間/9:00~17:50(土日・祝日・会社休日を除く)

*25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2024年5月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地

製造販売元



久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地