

明 細 書

発明の名称： ソフピロニウム臭化物を含有する医薬

技術分野

[0001] 本発明は、ソフピロニウム臭化物を有効成分として含有する医薬製剤に関する。

背景技術

[0002] 医薬品の製剤は、物理的・化学的に安定な形態として提供される必要があり、長期間にわたり、その性状、製剤的特性、類縁物質の含有量、及び有効成分の純度が一定の範囲内に収まることが好ましい。特に、外用塗布される局所投与製剤の場合、取り扱いや使用感の観点から、製剤学的な特性が長期間にわたり安定な製剤が望ましい。

[0003] アセチルコリンは、生体の主要な神経伝達物質の一つとして知られており、多様な薬理作用を有している。例えば、汗腺の活性化による発汗作用もその一つである。したがって、抗コリン剤は、多汗症など、アセチルコリンが関連する様々な疾患の処置、治療、又は予防に有用である。

[0004] 多汗症とは、温熱、精神的な負荷又はそれ以外の原因で手掌、足底、腋等に大量の発汗が起こる病態であり、日常生活での支障（例えば、書類やノートが汗で破れる、汗を気にして他人と手をつなげない、1日に何度も下着を取り替える必要がある、携帯電話が汗で濡れて壊れる等）をきたし、QOL を著しく低下させる（非特許文献1）。ヒトの汗腺にはエクリン汗腺、アポクリン汗腺が存在し、多汗症の原因となる汗はこのうちエクリン汗腺から分泌される（非特許文献2）。エクリン汗腺はコリン作動性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シナプス後膜に位置するM3型のムスカリン受容体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（非特許文献3）。

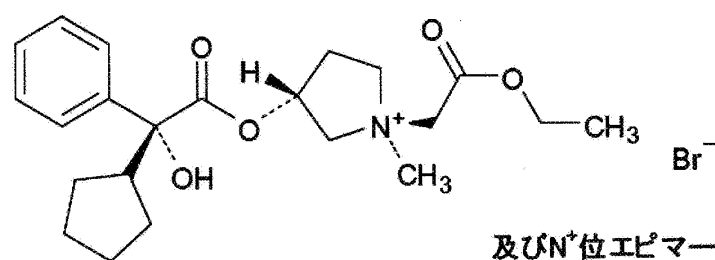
[0005] 多汗症は、発症部位が全身のか体の一部かによって全身性多汗症と局所性多汗症に分類され、局所多汗症は手掌、足底、腋窩に生じることが多い。ま

た、特に病因のない原発性多汗症と他の疾患（例えば、全身性では薬物性や循環器疾患等が、局所性多汗症では末梢神経障害等が関与する）に合併して起きる続発性多汗症に分類される。以上より、原発性腋窩多汗症とは特定の病因によらずに腋窩に大量の発汗が起こり日常生活に支障をきたす病態である。

[0006] 多汗症の治療に有用な外用塗布用の抗コリン剤としては、ソフトグリコピロレートが挙げられる（特許文献1）。ソフトグリコピロレートは、抗コリン剤であるグリコピロレートの誘導体であり、代表的なソフトグリコピロレートの一つとしては、ソフピロニウム臭化物がある。

[0007] ソフピロニウム臭化物は、下記式（I）：

[化1]



で表されるエステル化合物（以下、「BBI-4000」又は「化合物（I）」と言う場合がある。）であり、4級アンモニウムの臭化物塩である。これまで、ソフピロニウム臭化物を外用塗布するための様々な外用製剤が報告されている。

[0008] 特許文献2において、BBI-4000、エタノール、ジメチコノールブレンド20、及びKlucel（登録商標、ヒドロキシプロピルセルロース、以下、「HPC」とも言う。）を含む外用塗布製剤が開示され（例えば、Table III）、本製剤を多汗症の治療に用いることができる旨が報告されている。

[0009] 特許文献3及び4において、ジメチコノールブレンド20を含む製剤では、経時的に少量のジメチコノールブレンド20が、容器の底部で小さい液滴として癒合する旨が開示されており、製剤中に液滴が発生しない製剤として、BBI-4000、エタノール、ミリスチン酸イソプロピル（以下、「IPM」とも言う。）、及びヒドロキシプロピルセルロース（HPC）を含有する製剤が示されている。

る（例えば、TABLE VIII）。

[0010] 外用製剤の設計において、製剤の粘度は、有効成分の患部への滞留性に影響するため、重要な物理的特性の一つである。適切な製剤粘度が保たれないと、患部に薬剤が保持できず、液だれや衣服への付着等、患者の使用感に影響を及ぼす。したがって、患者の使用感に優れ、かつ、長期間保存しても粘度や展延性等の特性が大きく変化しない、安定な外用製剤の開発が必要である。

[0011] 一般に、セルロース系高分子などの水溶性高分子は、外用製剤において、粘度等を付与する目的で添加される。しかしながら、水溶性高分子によって付与された外用製剤の粘度は、光や熱による高分子の分解に起因して、経時的に低下することがある。特に、セルロース系高分子を高含水製剤に配合すると、粘度安定性が低く、経時的に製剤の粘度が低下する場合がある。一方、水溶性高分子を含む非水製剤又は低含水製剤においては、経時的な粘度低下の現象はこれまで報告されておらず、どのような場合に経時的な粘度低下を抑制できるのかについて従来知見がない。

[0012] 上述の特許文献2、3及び4において、ソフピロニウム臭化物と水溶性高分子を含有する非水製剤が開示されているが、長期間の保存が可能な高い安定性を付与するための手段については開示も示唆もされていない。また、ソフピロニウム臭化物と水溶性高分子とを含有する安定性の高い低含水製剤についても開示も示唆もない。ましてや、ソフピロニウム臭化物と水溶性高分子を含有する非水製剤又は低含水製剤において、製剤の粘度を長期間保持する手段については、全く知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0013] 特許文献1：国際公開WO2014／144075号

特許文献2：国際公開WO2015／138776号

特許文献3：国際公開WO2017／015485号

特許文献4：国際公開WO2018／017852号

非特許文献

- [0014] 非特許文献1：日本皮膚科学会雑誌，2015；125：1379-1400
非特許文献2：汗腺の発生と構造，MB Derma，2014；220：9-12.
非特許文献3：Hyperhidrosis-Causes and treatment of enhanced sweating.
Dtsch Arztebl Int. 2009；106：32-7.

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0015] 本発明が解決しようとする課題の一つは、有効成分としてソフピロニウム臭化物を含有する外用塗布用の非水製剤または低含水製剤において、長期保存における粘度の低下を抑制する手段を提供することである。

本発明が解決しようとする別の課題は、長期保存における粘度の低下が抑制され、患者の使用感に変動がなく、かつ、医薬品として安定な製剤特性を有するソフピロニウム臭化物の外用塗布用の非水製剤または低含水製剤を提供することである。

本発明が解決しようとするさらに別の課題は、アセチルコリンが関与する疾患（例えば、原発性局所多汗症等）に治療効果を示すソフピロニウム臭化物の外用製剤を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0016] 本発明者らが長期的に安定なソフピロニウム臭化物の外用製剤を検討した結果、ソフピロニウム臭化物の非水製剤において、水溶性高分子により付与された製剤の粘度が経時的に低下することが明らかになった。

先に述べたように、水溶性高分子を含有する非水製剤または低含水製剤において、経時的な粘度低下の現象は報告例がなく、ソフピロニウム臭化物の非水製剤において、そのような経時的な粘度低下の現象が生じることは全くの想定外であった。経時的な製剤粘度の低下は、患者の使用感等に影響を与えるため、この問題を回避することが望まれる。そこで、本発明者らは、当業界において従来知られていない上記の課題を解決するために鋭意研究を行

った。

[0017] 本発明者らは、ソフピロニウム臭化物製剤の安定性に影響を与える要因を精査した結果、ソフピロニウム臭化物と水溶性高分子を含有する非水製剤においては、製剤のpHが安定性に大きな影響を与えていることを突き止め、製剤のpHを5.2以下に維持することで経時的な粘度低下が抑制できることを明らかにした。

[0018] 続いて、本発明者らは、製剤中の含水率がソフピロニウム臭化物製剤の安定性に及ぼす影響について詳細に検討した。技術常識からみて、含水率を高めた場合には製剤の安定性が損なわれることが予想されたが、驚くべきことに、含水率が5%以下の低含水製剤においても、製剤のpHを5.2以下に維持することで、類縁物質の増加がごく僅かであり、かつ、経時的な粘度低下も抑制できることが明らかとなった。さらに、本発明者らは、前記の粘度低下の抑制効果が不揮発性オイルやpH調整剤等の添加物の種類に依存せず、ソフピロニウム臭化物製剤のpHを5.2以下に維持することにより、物理的・化学的に安定な製剤が得られることを見出した。

[0019] 本発明者らは、さらに検討をすすめ、上記製剤が、長期間安定であり、医薬品として優良な特性を有し、かつ、臨床においても適用可能な極めて優れた効果を示す製剤であることを明らかにし、本発明を完成させた。

[0020] 即ち、本発明は、以下の発明を包含する。

[01] ヒトの身体表面に外用塗布するための医薬製剤であって、

(a) ソフピロニウム臭化物と、

(b) 1又は複数の水溶性高分子と、

(c) エタノールと、

を含有し、pHが5.2以下であり、均一に分散された、非水製剤又は含水率が5 w/w%以下の低含水製剤であり、

前記pHは、調液してから6か月間で選択される1又は複数のいずれかの時点で測定され、前記pHは、室温で保存された前記製剤のpHを測定することによって決定され、かつ、前記pHは、非水溶媒用pH電極を前記製剤に5分間浸した後

の値である、製剤。

[0021] [02] ソフピロニウム臭化物の含有量が、全製剤量に対して、1w/w%から20w/w%である、前記[01]に記載の製剤。

[03] pHが2.5から5.2の範囲内である、前記[01]又は前記[02]に記載の製剤。

[04] 均一に溶解された製剤である、前記[01]又は前記[02]に記載の製剤。

[0022] [05] 水溶性高分子が、水溶性ビニルポリマー系高分子、又は水溶性セルロース系高分子である、前記[01]から前記[04]のいずれか一つに記載の製剤。

[06] 水溶性高分子が、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニル系共重合体、ポリビニルピロリドン、及びコピドンからなる群より選択される、前記[01]から前記[04]のいずれか一つの製剤。

[0023] [07] 水溶性高分子が、ヒドロキシプロピルセルロース、又はカルボキシビニルポリマーである、前記[01]から前記[04]のいずれか一つに記載の製剤。

[08] 水溶性高分子の含有量が、全製剤量に対して、0.01w/w%から5.0w/w%である、前記[01]から前記[07]のいずれか一つに記載の製剤。

[09] エタノールの含有量が、全製剤量に対して、50w/w%以上から99w/w%未満である前記[01]から前記[08]のいずれか一つに記載の製剤。

[0024] [10] さらに、pH調整剤を含有する、前記[01]から前記[09]のいずれか一つに記載の製剤。

[11] pH調整剤が、酒石酸、酢酸、及びクエン酸からなる群より選択される酸、又はその塩である、前記[10]に記載の製剤。

[12] pH調整剤の含有量が、全製剤量に対して、0.015w/w%から5w/w%である、前記[10]又は前記[11]に記載の製剤。

[0025] [13] さらに、不揮発性オイルを含有する、前記[01]から前記[12]のいずれか一つに記載の製剤（但し、ジメチコノールブレンド20を含む製剤を除く）。

[14] 不揮発性オイルが、不揮発性エステル、不揮発性エーテル、不揮発性シリコン、及び不揮発性アルコールからなる群から選択される、前記[13]に記載の製剤。

[0026] [15] 不揮発性オイルが、

R_1COOR_2 で表され、 R_1 及び R_2 の一方が、置換されていてもよい C_4 - C_{40} 直鎖アルキル基、又は置換されていてもよい C_4 - C_{40} 分岐鎖アルキル基であり、かつ、 R_1 及び R_2 の他方が、置換されていてもよい C_1 - C_{40} アルキル基である、モノエステル、ジエステル、及びトリエステルからなる群より選択される不揮発性エステルである、前記[13]に記載の製剤。

[0027] [16] 不揮発性オイルが、ミリスチン酸エチル、ミリスチン酸2-オクチルドデシル、ステアリン酸ブチル、ステアリン酸イソセチル、ステアリン酸2-オクチルドデシル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸2-ヘキシルデシル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、パルミチン酸2-オクチルデシル、オクタン酸セテアリル、イソノナン酸イソノニル、ネオペンタン酸オクチルドデシル、エルカ酸2-オクチルドデシル、安息香酸2-オクチルドデシル、デカン酸エステル、リシノール酸エステル、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、パルミチン酸イソプロピル、エチルヘキサン酸アルキル (C_{14} - C_{18})、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸エチル、オレイン酸オレイル、パルミチン酸エチルヘキシル、パルミチン酸セチル、ミリスチン酸2-ヘキシルデシル、パルミチン酸2-ヘキシルデシル、ミリスチン酸PPG-3ベンジルエーテル、イソノナン酸イソトリデシル、トリメリト酸トリエチルヘキシル、安息香酸アルキル (C_{12} - C_{15})、コハク酸ジエトキシエチル、ジカプリン酸プロピレングリコール、ジカプリル酸プロピレン

グリコール、トリ（カプリル・カプリン酸）グリセリル、トリエチルヘキサノイン、トリスステアリン、イソステアリン酸イソプロピル、イソステアリン酸イソステアリル、トリスステアリン酸ポリグリセリル-2、コハク酸ジエチルヘキシル、プロピオン酸PPG-2ミリスチル、テトライソステアリン酸ペンタエリスリチル、セバシン酸ジエチル、エチルヘキサン酸PPG-3ベンジルエーテル、トリベヘン酸グリセリル、2-エチルヘキサン酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ステアリン酸2-エチルヘキシル、クエン酸トリエチルヘキシル、及び乳酸エチル等の乳酸アルキルからなる群より選択される不揮発性脂肪酸エステルである、前記〔13〕に記載の製剤。

[0028] 〔17〕不揮発性オイルが、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、及び中鎖脂肪酸トリグリセリドからなる群より選択される不揮発性脂肪酸エステルである、前記〔13〕に記載の製剤。

〔18〕不揮発性オイルが、医療等級のシリコーン油、メチルフェニルシリコーン、メチルハイドロジェンシリコーン、デカメチルペンタシクロシロキサン、オクタメチルテトラシクロシロキサン、シクロメチコン5-NF、PEG-12ジメチコン、ジメチコン20cSt、ジメチコン100cSt、ジメチコン350cSt、ジメチコン500cSt、ジメチコン1000cSt、及びジメチコン12500cStからなる群より選択される不揮発性シリコーンである、前記〔13〕に記載の製剤。

[0029] 〔19〕不揮発性オイルが、シクロメチコン5-NF、PEG-12ジメチコン、ジメチコン20cSt、及びジメチコン350cStからなる群より選択される不揮発性シリコーンである、前記〔13〕に記載の製剤。

〔20〕不揮発性オイルの含有量が、全製剤量に対して、0.5w/w%から10w/w%である、前記〔13〕から前記〔19〕のいずれか一つに記載の製剤。

[0030] 〔21〕さらに、多価アルコールを含有する、前記〔01〕から前記〔20〕のいずれか一つに記載の製剤。

〔22〕多価アルコールが、ヘキシレングリコール、プロピレングリコール、エチレングリコール、グリセロール、及びブチレングリコールからなる群より選択される、前記〔21〕に記載の製剤。

[23] 多価アルコールの含有量が、全製剤量に対して、1.0w/w%から30w/w%である、前記[21]又は前記[22]に記載の製剤。

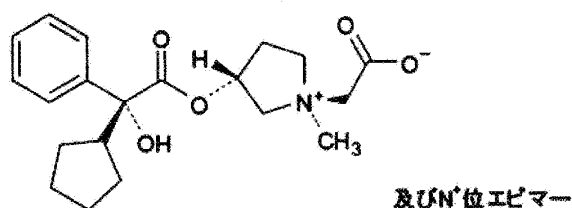
[0031] [24] 25℃における粘度が10 mPa・sから2000 mPa・sである、前記[01]から前記[23]のいずれか一つに記載の製剤。

[25] 調液してから室温で36か月保存した後、又は調液してから40℃で3か月保存した後の、25℃における粘度が10 mPa・sから1000 mPa・sである、前記[01]から前記[24]のいずれか一つに記載の製剤。

[0032] [26] 多汗症、過活動膀胱、慢性閉塞性肺疾患、心臓疾患、流涎症、眼疾患、及び気管支喘息からなる群より選択される疾患を、処置、治療、又は予防するための、前記[01]から前記[25]のいずれか一つに記載の製剤。

[0033] [27] 調液してから室温で36か月保存した後、又は調液してから40℃で3か月保存した後の、下記式(II)：

[化2]



で示される化合物(II)の含有量が、ソフピロニウム臭化物の含有量に対して、1.5w/w%以下であり、ソフピロニウム臭化物の純度が90w/w%以上である、外用塗布製剤。

[0034] [28] 前記[01]から前記[27]のいずれか1つの製剤であって、ソフピロニウム臭化物を有効成分として含み、1日1回、両腋窩に局所投与することを特徴とし、重量測定法による治療前の5分間の両腋窩合計発汗重量が100 mg以上である原発性腋窩多汗症を処置、治療、又は予防するための外用製剤。

[29] 少なくとも6週間の治療期間にわたり外用塗布することを特徴とし

、重量測定法による治療前の5分間の両腋窩合計発汗重量が400 mg以上である原発性腋窩多汗症を処置、治療、又は予防するために用いられる、前記[28]に記載の製剤。

発明の効果

[0035] 本発明によれば、ソフピロニウム臭化物と水溶性高分子を含む非水製剤または低含水製剤に関して、pHを5.2以下に維持することで、長期保存における粘度の経時的な低下を抑制でき、医薬品の組成物として優れた特性を有する外用塗布製剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0036] [図1]試験例7：原発性腋窩多汗症患者を対象としたBBI-4000の検証的試験のタイムコースである。図中、*1 ベースラインにはベースライン1～3の3回の実施時点を含み、*2 治療終了時には投与6週目1～3の3回の実施時点を含む。

発明を実施するための形態

[0037] 以下、本発明について、詳細に説明する。

本発明の製剤は、ソフピロニウム臭化物を有効成分とする局所投与製剤である。

本発明の製剤中に含まれるソフピロニウム臭化物の含有量としては、特に限定されないが、1w/w%から30w/w%が好ましく、より好ましくは1w/w%から20w/w%であり、より一層好ましくは5w/w%から15w/w%である。

本発明の一実施態様において、特に好ましいソフピロニウム臭化物の含有量は、全製剤量に対して、5w/w%である。

本発明の別の実施態様において、特に好ましいソフピロニウム臭化物の含有量は、全製剤量に対して、10w/w%である。

本発明の別の実施態様において、特に好ましいソフピロニウム臭化物の含有量は、全製剤量に対して、15w/w%である。

なお、本明細書中、「AからB」、「A-B」あるいは「A～B」などと、範囲を記載する場合は、特に注記がなければ、その末端の数値も含む。

[0038] 本発明の製剤は、ヒトの身体表面に外用塗布するための医薬用の製剤であれば特に限定されないが、液剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤、及びゲル剤を包含する。

本発明の製剤は、好ましくは液剤又はゲル剤であり、より好ましくは液剤である。

[0039] 本発明の製剤は、有効成分としてソフピロニウム臭化物を含有し、ヒトの身体表面へ局所投与することで、アセチルコリンの作用に関連した様々な疾患の処置、治療、又は予防のための医薬として用いることができる。

[0040] 本明細書中における「身体表面」とは、ヒトの皮膚表面等を指す。具体的には、四肢、体部、頭部の皮膚表面等を指し、より具体的には、掌、頭部、顔面、肩部、胸部、臀部、腹部、背部、陰部、腋等の皮膚表面や、毛髪、爪等を意味する。本発明の一実施形態によれば、塗布に適した身体表面（適用部位）は、特に限定されないが、例えば、皮膚表面が好ましく、特に腋窩等の皮膚表面が好ましい。

[0041] 本明細書中における「局所投与」あるいは「外用塗布」とは、ヒトの身体表面の病変部位もしくはその周辺部に医薬製剤を塗布することを意味する。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、腋窩に薬剤を塗布するための外用液剤である。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、手掌に薬剤を塗布するための外用液剤である。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、体部に薬剤を塗布するための外用液剤である。

一般に原発性の局所性多汗症では、頭部、顔面、手掌、足底、腋窩などに左右対称に過剰な発汗が生じる。そのため、本発明の製剤は、好ましくは両腋窩、両手掌に塗布するための外用製剤であるが、片側腋窩又は片側手掌などに過剰な発汗が生じる場合には、本発明の製剤を当該片側腋窩又は片側手掌などに適用することもできる。

[0042] 本明細書中、「均一に分散された」とは、製剤の組成が均等、平衡、かつ

安定であることを指す。具体的には、通常の保存条件（例えば、室温下、3年の保存期間等）で、液相の分離、液滴の発生、処方成分やその他の成分の沈殿等が生じないことを意味し、例えば、均一に溶解された製剤を包含する。

本発明の製剤は、製剤の組成が均一に分散された製剤であり、通常の保存条件下で、油滴等が発生せず、安定的に保存される。

本発明の製剤は、好ましくは均一に溶解された製剤であり、より好ましくは均一に溶解され、かつ、澄明な製剤である。

さらに、本発明の製剤は、医薬品製剤規格を逸脱するような、経時的な変色、変質、有効成分の含量の大きな増減、類縁物質の大きな増加も生じず、微生物学的品質にも問題がなく、医薬品の製剤として好ましい。

[0043] 本明細書において、「含水率」とは、全製剤量に対する含水量を意味する。

本明細書中、「非水製剤」とは、製剤中の含水率が、0w/w%であるか、実質的に水を含まない製剤を意味する。

本明細書中、「実質的に水を含まない製剤」とは、例えば、製剤中の含水率が、1w/w%以下の製剤を意味する。

本明細書中、「低含水製剤」とは、製剤中の含水率が、20w/w%以下の製剤を意味する。

[0044] 本発明の一実施態様において、本発明の製剤の含水率は、好ましくは10w/w%以下であり、より好ましくは5w/w%以下であり、さらに好ましくは3w/w%以下であり、より一層好ましくは2w/w%以下であり、特に好ましくは1w/w%以下である。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤の含水率は、好ましくは0.001w/w%から10w/w%であり、より好ましくは0.001w/w%から5w/w%であり、さらに好ましくは0.001w/w%から3w/w%である。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、非水製剤又は含水率が5w/w%以下の低含水製剤が好ましく、非水製剤又は含水率が3w/w%以下の低含水製剤がより好ましく、非水製剤又は含水率が2w/w%以下の低含水製剤がさらに

好ましく、非水製剤又は含水率が1w/w%以下の低含水製剤がより一層好ましく、非水製剤が特に好ましい。

- [0045] 本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、非水製剤又は含水率が0.001w/w%から5w/w%の低含水製剤が好ましく、非水製剤又は含水率が0.001w/w%から3w/w%の低含水製剤がより好ましく、非水製剤又は含水率が0.001w/w%から2w/w%の低含水製剤がさらに好ましく、非水製剤又は含水率が0.001w/w%から1w/w%の低含水製剤がより一層好ましく、非水製剤が特に好ましい。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、含水率が0.001w/w%から5w/w%の低含水製剤が好ましく、含水率が0.002w/w%から3w/w%の低含水製剤がより好ましく、含水率が0.005w/w%から2w/w%の低含水製剤がさらに好ましく、含水率が0.01w/w%から1w/w%の低含水製剤がより一層好ましい。

- [0046] 本発明の製剤中に含まれる水溶性高分子は、医薬品の添加物として使用可能で、製剤に一定以上の粘度を付与できるものであれば特に限定されない。

好ましい水溶性高分子は、水溶性高分子を全製剤量に対して1.25w/w%含有する非水製剤の場合において、25℃における粘度が、2.0mPa・sから2000mPa・sの範囲となる水溶性高分子である。水溶性高分子は、同様の条件下で、粘度が5.0mPa・sから1500mPa・sの範囲内の水溶性高分子が好ましく、粘度が10mPa・sから1000mPa・sの範囲内の水溶性高分子がさらに好ましく、粘度が100mPa・sから800mPa・sの範囲内となる水溶性高分子がより一層好ましい。

- [0047] 水溶性高分子の具体例としては、セルロース系高分子、ビニルポリマー系高分子、アクリレートポリマー系高分子が挙げられる。

セルロース系高分子の具体例としては、ヒドロキシアルキルセルロース（例えばヒドロキシメチルセルロース（HMC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシブチルセルロース）、ヒドロキシアルキルアルキルセルロース（例えばヒドロキシエチルメチルセルロース（HEMC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC））、アルキルセルロース（例えばメチルセルロース）、カルボキシメチルセルロース、セルロースエステル（酢酸セルロース）などが挙げられる。

[0048] ビニルポリマー系高分子の具体例としては、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニル系共重合体（ポリビニルアルコールがモノマーの一つである共重合体であって、例えばポリビニルアルコール・アクリル酸・メタクリル酸メチル共重合体、ポリビニルアルコール・ポリエチレングリコール・グラフトコポリマー、ポリビニルカプロラクタム-ポリビニル酢酸-ポリエチレングリコールグラフトコポリマー等）、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、コポビドン、酢酸ビニル樹脂などが挙げられる。

アクリレートポリマー系高分子の具体例としては、アミノアルキルメタクリレートコポリマー（例えばアミノアルキルメタクリレートコポリマーRS）、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体などが挙げられる。

[0049] 本発明において、好ましい水溶性高分子は、セルロース系高分子である。

本発明の一実施態様において、セルロース系高分子は、好ましくはHMC、HEC、HPC、HEMC、HPMC、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースであり、さらに好ましくは、HEC、HPC、又はHPMCであり、より一層好ましくはHPCである。

本発明の別の実施態様において、セルロース系高分子は、好ましくはヒドロキシアルキルセルロース又はヒドロキシアルキルアルキルセルロースであり、より好ましくは、ヒドロキシ C_2 - C_4 アルキルセルロース、又はヒドロキシ C_2 - C_4 アルキル C_1 - C_4 アルキルセルロースであり、さらに好ましくはヒドロキシ C_2 - C_4 アルキルセルロースである。

[0050] 「ヒドロキシアルキルセルロース」とは、セルロースの水酸基に多数のヒドロキシアルキル基が置換されたセルロースを指し、セルロースと、エチレンオキシド、プロピレンオキシド等のアルキレンオキシドとの反応生成物である。

「ヒドロキシ C_2 - C_4 アルキルセルロース」は、ヒドロキシアルキル基の炭素数が2個から4個であるヒドロキシアルキルセルロースを指す。具体例としては、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）やヒドロキシプロピルセルロース（HPC）などが挙げられる。

「ヒドロキシアルキルアルキルセルロース」とは、セルロースの水酸基に多数のアルキル基及びヒドロキシアルキル基が置換されたセルロースを指す。「ヒドロキシ C_2-C_4 アルキル C_1-C_4 アルキルセルロース」は、ヒドロキシアルキル基の炭素数が2個から4個であり、アルキル基の炭素数が1個から4個であるヒドロキシアルキルアルキルセルロースを指す。これらの具体例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などが挙げられる。

[0051] 本発明の一実施態様において、水溶性高分子の含有量は、特に限定されないが、全製剤量に対して、0.01w/w%から5.0w/w%が好ましく、0.1w/w%から2.5w/w%がより好ましく、0.5w/w%から2.0w/w%がさらに好ましく、1.0w/w%から1.5w/w%がより一層好ましく、1.25w/w%が特に好ましい。

[0052] 本発明の一実施態様において、水溶性高分子は、全製剤量に対して0.01w/w%から5.0w/w%のHEC、HPC、又はHPMCが好ましく、0.1w/w%から2.5w/w%のHEC、HPC、又はHPMCがより好ましく、0.5w/w%から2.0w/w%のHEC、HPC、又はHPMCがさらに好ましく、1.0w/w%から1.5w/w%のHEC、HPC、又はHPMCがより一層好ましく、1.25w/w%のHEC、HPC、又はHPMCが特に好ましく、1.0w/w%以上から1.5w/w%以下のHEC、HPC、又はHPMCがより一層好ましく、1.25w/w%のHEC、HPC、又はHPMCが特に好ましい。

[0053] 本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、エタノールを溶媒として含有する。

本明細書中、「エタノール」とは、種々のグレードのエタノールを包含する用語であり、例えば、無水エタノール、及び95%エタノールを包含する。

本発明の一実施態様において、好ましいエタノールは、95%エタノールである。

本発明の別の実施態様において、好ましいエタノールは、無水エタノールである。

本発明の一実施態様において、エタノールの好ましい含有量は、全製剤量に対して30w/w%から95w/w%であり、より好ましくは50w/w%から90w/w%であり、さらに好ましくは60w/w%から85w/w%であり、より一層好ましくは70w/w%か

ら85w/w%である。

本発明の別の実施態様において、エタノールの好ましい含有量は、全製剤量に対して60w/w%から95w/w%であり、より好ましくは60w/w%から90w/w%であり、さらに好ましくは60w/w%から85w/w%である。

[0054] 本明細書中、pHは、非水溶媒用pH電極を被験製剤に5分間浸した後の値を指す。

非水溶媒用pH電極には、例えば、低電気伝導率水・非水溶媒用pH電極（低電気伝導率水と非水溶媒の両方に用いることができるpH電極）が含まれる。

本明細書中、例えば、pHは、pH標準液を用いて校正された低電気伝導率水・非水溶媒用pH電極を被験製剤10.0gに5分間浸した後の値を指す。

低電気伝導率水・非水溶媒用pH電極を用いたpH測定については、第十七改正日本薬局方解説書（廣川書店）に解説があり、本試験では日本薬局方に準じて測定した。低電気伝導率水・非水溶媒用pH電極は、例えば株式会社堀場アドバンスドテクノなどから市販品を容易に入手することができる。pHの測定は、上記電極を用いて、例えば、0～60℃程度の範囲で行うことができ、好ましくは1～30℃、更に好ましくは20～30℃で行うことができる。

ここで、「pH電極を浸す」とは、pHが正確に測定できるように、pH電極の液絡部が被験製剤に完全に浸かる状態を指す。

[0055] 本発明の一実施態様において、本発明におけるpHの測定時点は、特に限定されない。すなわち、測定時点について特に注釈がない場合は、製剤を調液した直後のpH、調液して1か月後のpH、調液して2か月後のpH、調液して3か月後のpH、調液して6か月後のpH、調液して12か月後のpH、調液して24か月後のpH、又は調液して36か月後のpH等、全ての時点におけるpHを含みうる。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、調液時のpHが5.2以下であり、調液して1か月後のpHが5.2以下であり、調液して2か月後のpHが5.2以下であり、調液して3か月後のpHが5.2以下であり、調液して6か月後のpHが5.2以下であり、調液して12か月後のpHが5.2以下であり、調液して18か月後のpHが5.2以下であり、調液して24か月後のpHが5.2以下であり、又は調液して36

か月後のpHが5.2以下である。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、調液時のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して1か月後のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して2か月後のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して3か月後のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して6か月後のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して12か月目のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して18か月目のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して24か月後のpHが2.5から5.2の範囲であり、又は調液して36か月後のpHが2.5から5.2の範囲である。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、室温で製剤が保存される場合の、調液時のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して1か月後のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して2か月後のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して3か月後のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して6か月後のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して12か月後のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して18か月後のpHが2.5から5.2の範囲であり、調液して24か月後のpHが2.5から5.2の範囲であり、又は調液して36か月後のpHが2.5から5.2の範囲である。

上記の各態様において、いずれかの時点におけるpHが上記条件を満足すればよいが、2以上の時点におけるpHが条件を満たすことが好ましく、特に好ましいのは全ての時点におけるpHが上記条件を満たす場合である。

[0056] 本発明の一実施態様において、本発明の製剤のpHは、調液してから6か月間で選択される1又は複数のいずれかの時点で測定され、かつ、室温で保存された製剤のpHを測定することによって決定されるpHである。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤のpHは、調液してから6か月間で選択される1又は複数のいずれかの時点で測定され、かつ、調液から測定までの間、室温で保存された製剤のpHを測定することによって決定されるpHである。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤のpHは、調液してから1か月間で選択される1又は複数のいずれかの時点で測定され、かつ、調液から測定までの間、室温で保存された製剤のpHを測定することによって決定されるpHで

ある。

本発明の製剤のpHは、5.2以下であり、好ましくは2.5から5.2であり、より好ましくは、3.0から5.2であり、さらに好ましくは3.0から5.0である。

本発明の一実施態様において、調液してから6か月間で選択される1又は複数のいずれかの時点で測定され、かつ、調液から測定までの間、室温で保存された製剤のpHを測定することによって決定されるpHは、5.2以下であり、好ましくは2.5から5.2であり、より好ましくは、3.0から5.2であり、さらに好ましくは3.0から5.0である。

なお、本明細書において、室温とは、1℃から30℃を指す。

[0057] 本発明の製剤のpHは5.2以下に維持され、好ましくは2.5から5.2に維持される。

本発明の一実施態様において、より好ましい本発明の製剤は、2.5から5.0のpHに維持され、さらに好ましい本発明の製剤は、2.5から4.5のpHに維持される。

本発明の別の実施態様において、好ましい本発明の製剤は3.0から5.2のpHに維持され、より好ましい本発明の製剤は3.0から5.0のpHに維持され、さらに好ましい本発明の製剤は3.0から4.5のpHに維持される。

[0058] 本発明の一実施態様において、より典型的には、本発明の製剤におけるpHは、製剤を保管している期間における最高値のpHを指す。例えば、「pHが5.2以下である」と記載している場合は、製剤を保管している期間において、pHの最高値が5.2以下であることを意味しており、換言すれば、保存期間において、pHが5.2以下に維持されることを意味する。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、調液してから40℃で3か月保存した場合に、調液してから3か月間のpHが2.5から5.2に維持され、好ましくは2.5から5.0に維持され、より好ましくは2.5から4.5に維持される。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で36か月保存した場合に、調液後36か月間pHが5.2以下に維持され、好ましくは5.0以下に維持され、より好ましくはpHが4.8以下に維持される。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で36か月保存した場合に、調液してから36か月間pHが2.5から5.2に維持され、好ましくは3.0から5.2に維持され、より好ましくは3.0から5.0に維持される。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で24か月保存した場合に、調液してから24か月間pHが5.2以下に維持され、好ましくは5.0以下に維持され、より好ましくは4.8以下に維持される。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で24か月保存した場合に、調液してから24か月間pHが2.5から5.2に維持され、好ましくは3.0から5.2に維持され、より好ましくは3.0から5.0に維持される。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で12か月保存した場合に、調液してから12か月間pHが5.2以下に維持され、好ましくは5.0以下に維持され、より好ましくは4.8以下に維持される。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で12か月保存した場合に、調液してから12か月間pHが2.5から5.2に維持され、好ましくは3.0から5.2に維持され、より好ましくは3.0から5.0に維持される。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で6か月保存した場合に、調液してから6か月間pHが5.2以下に維持され、好ましくは5.0以下に維持され、より好ましくは4.8以下に維持される。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で6か月保存した場合に、調液してから6か月間pHが2.5から5.2に維持され、好ましくは3.0から5.2に維持され、より好ましくは3.0から5.0に維持される。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤のpHは、調液してから40℃で3か月保存した場合に、調液してから3か月間、3.0から5.2に維持され、好ましくは3.0から5.0に維持され、より好ましくは3.0から4.8に維持され、さらに好ましくは3.0から4.5に維持される。

[0059] 本発明の製剤は、pHを上記の好ましい範囲に保持するために、さらにpH調整剤を含んでいてもよい。pH調整剤は、医薬品の添加物として使用可能であれば特に種類は限定されないが、例えば、無機酸、無機酸塩、有機酸、又は

有機酸塩等が挙げられる。

[0060] 無機酸とは、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等を指す。

無機酸塩とは、例えば、塩酸アンモニウム、炭酸カリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム等を指す。

[0061] 有機酸は、当該酸の化学構造中に少なくとも1個の炭素原子を有することを意味し、典型的には、一価の有機酸、二価の有機酸、又は三価の有機酸を指す。

具体的には、有機酸とは、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、タンニン酸、酪酸、吉草酸、ヒベンズ酸、パモ酸、エナント酸、タルトロン酸、デカン酸、テオクル酸、サリチル酸、 α -ヒドロキシ酸、アミノ酸、シュウ酸等の有機カルボン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸等を挙げることができる。

[0062] α -ヒドロキシ酸の具体例としては、グリコール酸、L-乳酸、DL-乳酸、D-乳酸、リンゴ酸、クエン酸、L-酒石酸、DL-酒石酸、D-酒石酸、マンデル酸、アラビン酸、及びグルコン酸等を挙げることができる。

アミノ酸の具体例としては、グリシン、アラニン、グルタミン酸、アスパラギン酸、フェニルアラニン、 β -アラニン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、グルタミン、セリン、トレオニン、バリン、トリプトファン、及びチロシン等を挙げることができる。

なお、本明細書中、「クエン酸」と記載した場合は、無水クエン酸及びクエン酸水和物等を含む。

[0063] 上記で挙げたpH調整剤は、その立体異性体、幾何異性体、水和物、無水和物、溶媒和物、及びそれらの混合物の全てを含む。

本発明の一実施態様において、好ましいpH調整剤は有機酸又はその塩であり、より好ましいpH調整剤は α -ヒドロキシ酸又はその塩であり、さらに好ましいpH調整剤はクエン酸若しくは酒石酸、又はその塩であり、より一層好ま

しいpH調整剤は無水クエン酸若しくはD-酒石酸、又はその塩であり、特に好ましいpH調整剤は無水クエン酸である。

[0064] 本発明の一実施態様において、製剤中に含まれるpH調整剤の含有量としては、特に限定されないが、全製剤量に対して0.015w/w%から5w/w%が好ましく、より好ましくは0.025w/w%から1w/w%であり、より一層好ましくは0.05w/w%から0.2w/w%であり、特に好ましくは0.05w/w%以上から0.1w/w%未満である。

本発明の一実施態様において、好ましいpH調整剤は、全製剤量に対して0.015w/w%から5w/w%の無水クエン酸が好ましく、より好ましくは0.015w/w%から1.0w/w%の無水クエン酸であり、より一層好ましくは0.015w/w%から0.2w/w%の無水クエン酸であり、特に好ましくは0.015w/w%から0.075w/w%であり、さらに一層好ましくは0.05w/w%から0.075w/w%の無水クエン酸である。

[0065] 本発明の製剤は、さらに不揮発性オイルを含有していてもよい。

本明細書中、「不揮発性オイル」とは、薬学的に許容される不揮発性の液状又はゲル状の基剤であり、具体的には、不揮発性エステル、不揮発性シリコーン、不揮発性アルコール、不揮発性脂肪酸、及び不揮発性エーテル等が包含される。

不揮発性オイルは、医薬品の添加物として使用可能で、エタノールとともに、均一に分散又は溶解されたソフピロニウム臭化物製剤として組成でき、かつ、塗布後に不快な使用感を与えないものであれば特に限定されない。

本発明の好ましい不揮発性オイルは、不揮発性エステル、不揮発性シリコーン、又は不揮発性エーテルであり、より好ましくは不揮発性エステル又は不揮発性シリコーンである。

[0066] 本発明の一実施態様において、好ましい不揮発性オイルは、不揮発性エステルである。

不揮発性エステルとは、一分子中にエステル基(-COO-)を1つ又は複数有し、揮発性を有さないエステルオイルを指す。

本発明の好ましい不揮発性エステルとしては、炭素数4以上の直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を有するエステルが挙げられる。

本発明における不揮発性エステルは、モノエステル、ジエステル、及びトリエステルの全てを包含する。

なお、「モノエステル」とは、一分子中にエステル基を1つ有するエステルを指し、「ジエステル」とは、一分子中にエステル基を2つ有するエステルを指し、「トリエステル」とは、一分子中にエステル基を3つ有するエステルを指す。

本明細書中、単に「モノエステル」、「ジエステル」、及び「トリエステル」と記載した場合、不揮発性モノエステル、不揮発性ジエステル、及び不揮発性トリエステルを指す。

[0067] 本発明の一実施態様において、不揮発性オイルは、 R_1COOR_2 で表され、 R_1 及び R_2 の一方が、置換されていてもよい C_4-C_{40} 直鎖アルキル基、又は置換されていてもよい C_4-C_{40} 分岐鎖アルキル基であり、かつ、 R_1 及び R_2 の他方が、置換されていてもよい C_1-C_{40} アルキル基である、モノエステル、ジエステル、又はトリエステルからなる群より選択される不揮発性エステルである、

本発明の別の実施態様において、好ましい不揮発性オイルは、 R_1COOR_2 で表され、 R_1 が、水酸基若しくは C_1-C_4 アルキルオキシカルボニル基で置換されていてもよい、 C_4-C_{40} 直鎖アルキル基又は C_4-C_{40} 分岐鎖アルキル基であり、かつ、 R_2 が、水酸基若しくは C_1-C_{40} アルキルオキシカルボニル基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基である、モノエステル、ジエステル、又はトリエステルからなる群より選択される不揮発性エステルである。

[0068] 本発明の別の実施態様において、好ましい不揮発性エステルは、 R_1COOR_2 で表され、 R_1 が、 C_1-C_4 アルキルオキシカルボニル基で置換されていてもよい C_4-C_{40} 直鎖アルキル基であり、かつ、 R_2 が、 C_1-C_{22} アルキルカルボニルオキシ基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基である、モノエステル、ジエステル、又はトリエステルからなる群より選択される不揮発性エステルである。

[0069] 「 C_4-C_{40} 直鎖アルキル基」とは、炭素数4から炭素数40の直鎖のアルキル基を指し、ノルマルブチル基、ノルマルペンチル基、ノルマルヘキシル基、ノルマルヘプチル基、ノルマルオクチル基、ノルマルノニル基、ノルマルウンデ

シル基、ノルマルドデシル基、ノルマルトリデシル基、ノルマルテトラデシル基、ノルマルペンタデシル基、ノルマルヘキサデシル基、ノルマルヘプタデシル基、ノルマルオクタデシル基等を指す。

「 C_4 - C_{40} 分岐鎖アルキル基」とは、炭素原子を4から40個有する分岐鎖のアルキル基を指す。

「 C_1 - C_4 アルキル基」とは、炭素原子を1から4個有するアルキル基を指し、直鎖アルキル基及び分岐鎖アルキル基を含む。具体的には、メチル基、エチル基、ノルマルプロピル基、イソプロピル基、ノルマルブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等を指す。

「 C_1 - C_{40} アルキル基」とは、炭素原子を1から40個有するアルキル基を指し、 C_4 - C_{40} 直鎖アルキル基、 C_4 - C_{40} 分岐鎖アルキル基、 C_1 - C_4 アルキル基を含む。

[0070] 上記の「置換されていてもよい」の用語は、任意の1または複数の水素原子が、水素以外の置換基に置き換わっていてもよいことを意味している。例えば、水酸基、 C_1 - C_4 アルキルオキシカルボニル基、又は C_4 - C_{40} アルキルカルボニルオキシ基で置換されていてもよい。

[0071] 「 C_1 - C_4 アルキルオキシカルボニル基」とは、アルキル部分が、前記 C_1 - C_4 アルキル基であるアルキルオキシカルボニル基を意味し、メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、ノルマルプロピルオキシカルボニル基等を意味する。

「 C_1 - C_{40} アルキルカルボニルオキシ基」とは、アルキル部分が、前記 C_1 - C_{40} アルキル基であるアルキルカルボニルオキシ基を意味し、ノルマルブチルカルボニルオキシ基、ノルマルヘキシルカルボニルオキシ基、ノルマルヘプチルカルボニルオキシ基、ノルマルオクチルカルボニルオキシ基等を意味する。

[0072] 「置換されていてもよい C_4 - C_{40} 直鎖アルキル基」、「置換されていてもよい C_4 - C_{40} 分岐鎖アルキル基」、「置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル基」の置換基とは、水酸基、 C_1 - C_4 アルキルオキシカルボニル基、又は C_4 - C_{40} アルキルカルボニルオキシ基等が挙げられる。これらは任意の位置で1又は複数置換されていてもよい。

[0073] 本発明の一実施態様において、好ましいモノエステルの具体例としては、ミリスチン酸エチル、ミリスチン酸2-オクチルドデシル、ステアリン酸ブチル、ステアリン酸イソセチル、ステアリン酸2-オクチルドデシル、ラウリン酸ヘキシル、ラウリン酸2-ヘキシルデシル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、パルミチン酸2-オクチルデシル、オクタン酸セテアリル、イソノナン酸イソノニル、ネオペンタン酸オクチルドデシル、エルカ酸2-オクチルドデシル、安息香酸2-オクチルドデシル、デカン酸エステル、リシノール酸エステル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、エチルヘキサン酸アルキル (C_{14} - C_{18})、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸エチル、オレイン酸オレイル、パルミチン酸エチルヘキシル、パルミチン酸セチル、ミリスチン酸2-ヘキシルデシル、パルミチン酸2-ヘキシルデシル、ミリスチン酸PPG-3ベンジルエーテル、イソノナン酸イソトリデシル、安息香酸アルキル (C_{12} - C_{15})、イソステアリン酸イソプロピル、イソステアリン酸イソステアリル、プロピオン酸PPG-2ミリスチル、2-エチルヘキサン酸セチル、ステアリン酸2-エチルヘキシル、中鎖脂肪酸モノグリセリド、又は乳酸エチル等の乳酸アルキルが挙げられる。

本発明のより好ましいモノエステルは、ミリスチン酸イソプロピルである。

[0074] 本発明の一実施態様において、本発明の好ましいジエステルは、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジ-n-プロピル、アジピン酸ジオクチル、ビス(2-エチルヘキシル)アジペート、アジピン酸ジイソステアリル、中鎖脂肪酸ジグリセリド、又はセバシン酸ジエチルが挙げられる。

本発明のより好ましいジエステルは、アジピン酸ジイソプロピルである。

[0075] 本発明の一実施態様において、本発明の好ましいトリエステルの具体例としては、クエン酸トリイソステアリル、クエン酸トリオクチルドデシル、クエン酸トリオレイル、グリセリルトリオクタノエート、クエン酸トリエチル又は中鎖脂肪酸トリグリセリドが挙げられる。

本発明のより好ましいトリエステルは、中鎖脂肪酸トリグリセリドである。

。

[0076] 本明細書中、中鎖脂肪酸トリグリセリドとは、1分子のグリセロールに3分子の脂肪酸がエステル結合した不揮発性成分であり、脂肪酸が炭素数6～14の飽和脂肪酸であるものを指す。脂肪酸の好ましい炭素数は8～12であり、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸等が選択される。好ましい中鎖脂肪酸トリグリセリドは、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸及びカプリン酸のトリグリセリド混合物、カプリル酸、カプリン酸及びラウリン酸のトリグリセリド混合物、トリ（カプリル酸/カプリン酸）グリセリド等である。例えば、ミグリオール（登録商標）810及び812等を用いることができる。

本発明の好ましい中鎖脂肪酸トリグリセリドは、トリ（カプリル酸/カプリン酸）グリセリドである。

[0077] 本明細書中、中鎖脂肪酸ジグリセリドとは、1分子のグリセロールに2分子の脂肪酸がエステル結合した不揮発性のジエステルであり、中鎖脂肪酸モノグリセリドとは、1分子のグリセロールに1分子の脂肪酸がエステル結合した不揮発性のモノエステルである。

[0078] 本発明の一実施態様において、不揮発性オイルは、不揮発性シリコンであつてもよい。

好ましい不揮発性シリコンの具体例としては、ジメチコン、シラスティック（登録商標）、医療等級のシリコン油、メチルフェニルシリコン、メチルハイドロジェンシリコン、デカメチルペンタシクロシロキサン、オクタメチルテトラシクロシロキサン、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、シクロメチコン5-NF、PEG-12ジメチコン、ジメチコン20cSt、ジメチコン100cSt、ジメチコン350cSt、ジメチコン500cSt、ジメチコン1000cSt、及びジメチコン12500cSt等が挙げられる。

本発明のより好ましい不揮発性シリコンとしては、シクロメチコン5-NF、PEG-12ジメチコン、ジメチコン20cSt、又はジメチコン350cStが挙げられる。

。

[0079] 本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、2種以上の不揮発性オイルを含有していてもよい。

本発明の製剤が、2種以上の不揮発性オイルを含有する場合、上記の好ましい不揮発性エステルから選択された2種以上の不揮発性エステルを含有する製剤は好ましい。

例えば、本発明の製剤は、2種のモノエステル、モノエステルとジエステル、モノエステルとトリエステル、2種のジエステル、ジエステルとトリエステル、2種のトリエステル、モノエステルと不揮発性シリコーン、ジエステルと不揮発性シリコーン、トリエステルと不揮発性シリコーン、又は2種の不揮発性シリコーンを含有していてもよい。

[0080] 本発明における不揮発性オイルの好ましい含有量は、全製剤量に対して0.1w/w%から50w/w%である。より好ましい不揮発性オイルの含有量は、全製剤量に対して、0.2w/w%から25w/w%であり、さらに好ましい不揮発性オイルの含有量は、0.5w/w%から10w/w%であり、より一層好ましい不揮発性オイルの含有量は、1.0w/w%から5.0w/w%であり、特に好ましい不揮発性オイルの含有量は、2.5w/w%である。

[0081] 本発明の一実施態様において、好ましい不揮発性オイルは、全製剤量に対して0.1w/w%から50w/w%の、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、又は中鎖脂肪酸トリグリセリドである。

本発明の一実施態様において、より好ましい不揮発性オイルは、全製剤量に対して0.5w/w%から10w/w%の、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、又は中鎖脂肪酸トリグリセリドである。

本発明の一実施態様において、さらに好ましい不揮発性オイルは、全製剤量に対して1.0w/w%から5.0w/w%の、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、又は中鎖脂肪酸トリグリセリドである。

[0082] 本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、さらに多価アルコールを含んでいてもよい。

本明細書中、「多価アルコール」とは、炭化水素若しくはエーテルの任意

の位置において、複数の水素原子が水酸基に置換された化合物を指す。

多価アルコールは、医薬品の添加物として使用可能であれば特に限定されないが、例えば、ヘキシレングリコール（HG）、プロピレングリコール（PG）、エチレングリコール、グリセロール、ブチレングリコール（BG）、グリセリン等が挙げられる。

[0083] なお、本明細書中、「グリセリン」と記載した場合は、濃グリセリン（cGly）等を包含する。

本発明の一実施態様において、好ましい多価アルコールは、 C_2 - C_{10} の炭化水素の任意の位置において2又は3の水素原子が水酸基に置換された化合物である。

本発明の一実施態様において、好ましい多価アルコールは、 C_2 - C_6 の炭化水素の任意の位置において2又は3の水素原子が水酸基に置換された化合物である。

本発明の一実施態様において、好ましい多価アルコールは、ヘキシレングリコール、ブチレングリコール、又はグリセリンである。

[0084] 本発明における多価アルコールの好ましい含有量は、全製剤量に対して0.1w/w%から50w/w%である。より好ましい多価アルコールの含有量は、全製剤量に対して、0.5w/w%から40w/w%であり、さらに好ましい多価アルコールの含有量は、1.0w/w%から30w/w%であり、より一層好ましい多価アルコールの含有量は、2.0w/w%から20w/w%であり、特に好ましい多価アルコールの含有量は、10w/w%である。

[0085] 本発明の一実施態様において、好ましい多価アルコールは、全製剤量に対して0.1w/w%から50w/w%の、ヘキシレングリコール、ブチレングリコール、又はグリセリンである。

本発明の一実施態様において、より好ましい多価アルコールは、全製剤量に対して1.0w/w%から30w/w%の、ヘキシレングリコール、ブチレングリコール、又はグリセリンである。

本発明の一実施態様において、さらに好ましい多価アルコールは、全製剤

量に対して2.0w/w%から20/w%の、ヘキシレングリコール、ブチレングリコール、又はグリセリンである。

[0086] 本明細書中で用いられる「粘度」とは、粘稠度と同義であり、液体の流動に対する抵抗の大きさを示す。

本明細書における「製剤の粘度」とは、特に注記が無ければ、25℃における粘度を意味する。粘度は、一般的には日本薬局方の一般試験法において説明された方法のほか、当業者において通常使用されている試験法により容易に測定することができる。例えば、以下の実施例で示す粘度測定方法により計測することができる。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤の粘度は、25℃における粘度が10 mPa・sから2000 mPa・sが好ましく、より好ましくは粘度が100 mPa・sから1500 mPa・sである。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤の粘度は、25℃における粘度が10 mPa・sから1000 mPa・sが好ましく、より好ましくは粘度が100 mPa・sから800 mPa・sである。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤の粘度は、25℃における粘度が10 mPa・sから800 mPa・sが好ましく、より好ましくは粘度が50 mPa・sから800 mPa・sである。

[0087] 本明細書における「調液時」とは、製剤を製造した時または直後を指す。特に注釈がなければ、製品を製造した時点と同義である。典型的には、調液してから1週間以内を指し、好ましくは調液してから5日以内であり、より好ましくは調液してから3日以内である。

[0088] 本明細書における、「経時的な粘度の低下」とは、広義には、調液時の粘度に対し、任意の時間保存した後の製剤の粘度が30%以上減少する現象を指し、より狭義には、20%以上減少すること、10%以上減少すること、又は、5%以上減少する現象を指す。

本発明の一実施態様において、本明細書において経時的な粘度の低下は、調液してから室温で6か月間保存した後の粘度、室温で12か月保存した後の粘

度、室温で24か月保存した後の粘度、又は室温で36か月保存した後の粘度が、調液時の粘度に対し、低値を示す現象を指す。特に記載がなければ、粘度は25℃で測定した値を指す。

本発明の一実施態様において、本明細書において経時的な粘度の低下は、調液してから40℃で1か月間保存した後の粘度、40℃で2か月保存した後の粘度、又は40℃で3か月保存した後の粘度が、調液時の粘度に対し、低値を示す現象を指す。特に記載がなければ、粘度は25℃で測定した値を指す。

[0089] 本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、調液してから、室温で12か月保存した後の粘度の増減率が、調液時の粘度に対して±30%以内であり、好ましくは±20%以内であり、より好ましくは±10%以内であり、さらに好ましくは±5%以内である。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、調液してから、室温で24か月保存した後の粘度の増減率が、調液時の粘度に対して±30%以内であり、好ましくは±20%以内であり、より好ましくは±10%以内であり、さらに好ましくは±5%以内である。

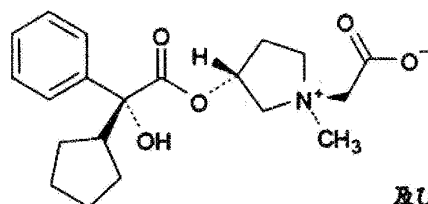
本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、調液してから、室温で36か月保存した後の粘度の増減率が、調液時の粘度に対して±30%以内であり、好ましくは±20%以内であり、より好ましくは±10%以内であり、さらに好ましくは±5%以内である。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、調液してから、40℃で3か月保存した後の粘度の増減率が、調液時の粘度に対して±30%以内であり、好ましくは±20%以内であり、より好ましくは±10%以内であり、さらに好ましくは±5%以内である。

[0090] 本発明の製剤は、長期間安定であり、保存期間中に分解物が殆ど生じないため、医薬品として適する。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で24か月保存した後、調液してから室温で36か月保存した後、又は調液してから40℃で3か月保存した後の、下記式 (II) :

[化3]

及びN⁺位エビマー

で表される化合物（II）の含有量が、ソフピロニウム臭化物の含有量に対して、1.5w/w%以下であり、ソフピロニウム臭化物の純度が90w/w%以上である。

[0091] 本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で24か月保存した後、調液してから室温で36か月保存した後、又は調液してから40℃で3か月保存した後の、化合物（II）の含有量が、ソフピロニウム臭化物の含有量に対して、1.5w/w%以下であり、かつ、ソフピロニウム臭化物の純度が95w/w%以上である。

[0092] 本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で24か月保存した後、調液してから室温で36か月保存した後、又は調液してから40℃で3か月保存した後の、化合物（II）の含有量が、ソフピロニウム臭化物の含有量に対して、1.5w/w%以下であり、かつ、ソフピロニウム臭化物の純度が98w/w%以上である。

[0093] 本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で24か月保存した後、調液してから室温で36か月保存した後、又は調液してから40℃で3か月保存した後の、化合物（II）の含有量が、ソフピロニウム臭化物の含有量に対して、0.4w/w%以下であり、かつ、ソフピロニウム臭化物の純度が99.6w/w%以上である。

[0094] 本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で24か月保存した後、調液してから室温で36か月保存した後、又は調液してから40℃で3か月保存した後の、化合物（II）の含有量が、ソフピロニウム臭化物の含有量に対して、1.5w/w%以下であり、化合物（II）以外の不純物の総含有

量が、ソフピロニウム臭化物の含有量に対して、1.0w/w%以下であり、かつ、ソフピロニウム臭化物の純度が98w/w%以上である。

[0095] 本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で24か月保存した後、調液してから室温で36か月保存した後、又は調液してから40°Cで3か月保存した後の、化合物（II）の含有量が、ソフピロニウム臭化物の含有量に対して、1.5w/w%以下であり、化合物（II）以外の不純物の総含有量が、ソフピロニウム臭化物の含有量に対して、0.5w/w%以下であり、かつ、ソフピロニウム臭化物の純度が98w/w%以上である。

[0096] 本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、調液してから室温で24か月保存した後、調液してから室温で36か月保存した後、又は調液してから40°Cで3か月保存した後の、化合物（II）の含有量が、ソフピロニウム臭化物の含有量に対して、0.4w/w%以下であり、化合物（II）以外の不純物の総含有量が、ソフピロニウム臭化物の含有量に対して、0.4w/w%以下であり、かつ、ソフピロニウム臭化物の純度が99.6w/w%以上である。

[0097] 次に、本発明の製剤の用途と、典型的な使用例を説明する。

本発明の製剤は、有効成分であるソフピロニウム臭化物の抗コリン作用によって薬効が期待できる疾患、特に原発性多汗症、過活動膀胱、慢性閉塞性肺疾患、心臓疾患、流涎症、眼疾患、又は気管支喘息等の処置、治療、又は予防に用いることができる。

[0098] 本発明の製剤は、好ましくは多汗症の治療又は予防に用いることができ、より好ましくは局所多汗症の治療又は予防に用いることができる。

本発明の一実施態様において、本発明の製剤は、原発性腋窩多汗症の処置、治療、又は予防に用いることができる。

本発明の別の実施態様において、本発明の製剤は、原発性手掌多汗症の処置、治療、又は予防に用いることができる。

[0099] 本発明の一実施態様において、本発明の外用塗布製剤は、特に原発性腋窩多汗症を処置、治療、又は予防するために用いられ、1w/w%から15w/w%のソフピロニウム臭化物、好ましくは5w/w%のソフピロニウム臭化物を含む薬学的に

許容される製剤を、少なくとも6週間の治療期間にわたり、1日1回、腋窩、好ましくは両腋窩に局所投与される。

実施例

[0100] 以下、各試験例に沿って、本発明にかかる製剤を実施例としてより詳細に説明する。ただし、本実施例に本発明を限定する意図ではない。

[0101] [試験例 1]

ソフピロニウム臭化物の様々な非水製剤における加速試験 (1)

<調液方法>

表中の構成成分と濃度となるように、配合成分を無水エタノールに攪拌・溶解し製剤を得た。本法で製造した各製剤の内容を下表に示す。

[0102] [表1]

製剤	構成成分と濃度 (w/w%)					
	有効成分	不揮発性 エステル	多価アル コール	pH 調整剤	水溶性 高分子	溶媒
実施例 1	BBI-4000 (5)	IPM* (2.5)	HG* (10)	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100**)
実施例 2	BBI-4000 (5)	IPM (2.5)	無し	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
実施例 3	BBI-4000 (5)	DIA* (2.5)	HG (10)	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
実施例 4	BBI-4000 (5)	MCT* (2.5)	HG (10)	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
実施例 5	BBI-4000 (5)	IPM (2.5)	BG* (10)	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
実施例 6	BBI-4000 (5)	IPM (2.5)	cGly* (10)	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
実施例 7	BBI-4000 (5)	IPM (2.5)	HG (10)	D-TA (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
比較例 1	BBI-4000 (5)	IPM (2.5)	BG (10)	無水クエン酸 (0.001)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
比較例 2	BBI-4000 (5)	IPM (2.5)	HG (10)	酢酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
比較例 3	BBI-4000 (5)	IPM (2.5)	HG (10)	1mol/L 塩酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)

* IPM: ミリスチン酸イソプロピル、HG: ヘキシレングリコール、D-TA: D-酒

石酸、DIA：アジピン酸ジイソプロピル、MCT：中鎖脂肪酸トリグリセリド、B
G：ブチレングリコール、cGly：濃グリセリン

** q. s. to 100：全量が100%となるように、残分は無水エタノールで構成される。

[0103] ＜粘度測定方法＞

粘度計を25℃、毎分5 rpm、プレヒート時間を30秒に設定し、本品約1 mLを
コーンロータ：R-H1° 34' ×R24で200秒回転させた後の値を測定した（日本
薬局方粘度測定法第2法）。

[0104] [表2]

名称	型式	メーカー
E 型粘度計	RE550H	東機産業（株）

[0105] ＜pH測定方法＞

pHの値のばらつきを抑制するには、被験製剤の量がpH電極からの内部液に
対し一定範囲である必要がある。本試験例のpH測定において、被験製剤の量
は10.0 gである。

pH電極の校正には、シュウ酸塩pH標準液、フタル酸塩pH標準液、又はリン
酸塩pH標準液を用いた。校正に用いたpH標準液と被験製剤との温度差は±2℃
であり、pHの測定時の製剤の温度は、20～30℃の範囲であった。

マルエム（登録商標）No.4瓶に被験製剤10.0 gを量り、pH標準液を用いて
校正された低電気伝導率水・非水溶媒用pH電極を当該製剤に5分間浸した後の
値を測定した。

[0106] [表3]

名称	型式又は仕様	メーカー
低電気伝導率水・非水溶媒用 pH 電極	6377-10D	（株）堀場製作所
pH メータ	F-52	（株）堀場製作所

[0107] ＜安定性試験方法：40℃±2℃／75%RH±5%RH、遮光、3か月間の保存＞

調液時の粘度に対して、調液してから40℃で3か月保存後における粘度の増

減率（％）を計算し、±30％以内の場合を「A」、±30％を超える場合を「B」と判定した。結果を下表に示す。

なお、下表のpHは、保存期間（即ち、調液してから3か月目まで）における最高値を示した。

[0108] [表4]

製剤	pH	粘度 (mPa・s)			3か月後における 粘度の増減率（％）	判定
		調液時	1か月後	3か月後		
実施例 1	3.8	591	575	607	+2.7%	A
実施例 2	3.9	529	517	543	+2.6%	A
実施例 3	3.7	631	625	634	+0.48%	A
実施例 4	3.6	634	643	640	+0.95%	A
実施例 5	3.8	659	663	675	+2.4%	A
実施例 6	3.7	691	712	717	+3.8%	A
実施例 7	3.9	597	607	605	+1.3%	A
比較例 1	6.0	639	655	381	-40%	B
比較例 2	5.4	607	591	362	-40%	B
比較例 3	6.9	620	654	164	-74%	B

[0109]

[表5]

製剤	構成成分濃度 (w/w%)	pH		
		調液時	1 か月後	3 か月後
実施例 1	無水クエン酸 (0.05)	3.6	3.6	3.8
実施例 2	無水クエン酸 (0.05)	3.6	3.6	3.9
実施例 3	無水クエン酸 (0.05)	3.6	3.6	3.7
実施例 4	無水クエン酸 (0.05)	3.5	3.5	3.6
実施例 5	無水クエン酸 (0.05)	3.6	3.6	3.8
実施例 6	無水クエン酸 (0.05)	3.6	3.6	3.7
実施例 7	D-TA (0.05)	3.7	3.7	3.9
比較例 1	無水クエン酸 (0.001)	6.0	5.1	4.6
比較例 2	酢酸 (0.05)	5.4	5.2	5.2
比較例 3	1mol/L 塩酸 (0.05)	6.9	5.1	4.7

[0110] 驚くべきことに、ソフピロニウム臭化物組成物のpHは経時的に変動し、その最高値が5.4以上の場合、水溶性高分子によって付与された粘度が経時的に低下した（比較例1～3）。

一方、実施例1から実施例7で示されたように、ソフピロニウム臭化物製剤のpHが5.2以下に維持される場合、粘度の低下が抑制されることが明らかとなった。

[0111] [試験例2]

ソフピロニウム臭化物の様々な非水製剤における加速試験（2）

[0112] <調液方法>

試験例1と同様の方法で、参考例1～5（ソフピロニウム臭化物を含まない製剤）、比較例4、実施例8～12の組成物を調液した。これらの製剤を

粘度安定性試験に用いた。

なお、参考例 1 ～ 5、比較例 4、実施例 8 ～ 12 は、ソフピロニウム臭化物、無水クエン酸、及び、無水エタノール、IPM (2.5w/w%)、HG(10w/w%)、HPC(1.25w/w%)を含有する製剤である。ソフピロニウム臭化物、および、無水クエン酸の含有量は表6に示した。全量が100%となるように、残分は無水エタノールで構成される。

[0113] <試験方法>

pH測定方法は、試験例 1 と同様である。

[0114] <粘度測定方法>

BBI-4000含有量が0%及び5%の製剤については、粘度計を25℃、毎分10 rpm、プレヒート時間を30秒に設定し、約1 mLをコーンロータ：R-H1° 34' ×R24で200秒回転させた後の値を測定した（粘度測定法第2法）。BBI-4000含有量が15%の製剤については、粘度計を25℃、毎分7 rpm、プレヒート時間を30秒に設定し、約1 mLをコーンロータ：R-H1° 34' ×R24で200秒回転させた後の値を測定した（日本薬局方粘度測定法第2法）。

[0115] [表6]

名称	型式	メーカー
E 型粘度計	RE550H	東機産業（株）

[0116] <安定性試験方法：40℃±2℃／75%RH±5%RH、遮光、3か月間の保存>

下表中、pHの定義、測定方法、及び判定基準は、試験例 1 と同義である。

[表7]

製剤	構成成分濃度 (w/w%)		pH	粘度 (mPa・s)		3 か月後における 粘度の増減率 (%)	判定
	BBI-4000	無水クエン酸		調液時	3 か月後		
参考例 1	0	0.001	7.0	330	378	+15	A
参考例 2		0.015	5.2	326	336	+3.1	A
参考例 3		0.025	4.9	329	361	+9.7	A
参考例 4		0.050	4.5	329	378	+15	A
参考例 5		0.075	4.4	332	343	+3.3	A
比較例 4	5	0.001	5.5	363	76.4	-79	B
実施例 8	5	0.015	5.2	347	313	-9.8	A
実施例 9		0.025	4.8	364	351	-3.6	A
実施例 10		0.050	4.4	369	358	-2.9	A
実施例 11		0.075	4.1	367	374	+1.9	A
実施例 12	15	0.050	3.9	737	702	-4.7	A

[0117] [表8]

製剤	構成成分濃度 (w/w%)		pH			
	BBI-4000	無水クエン酸	調液時	1 か月後	2 か月後	3 か月後
参考例 1	0	0.001	6.5	6.9	6.7	7.0
参考例 2		0.015	5.0	5.2	5.1	5.2
参考例 3		0.025	4.4	4.9	4.8	4.9
参考例 4		0.050	4.2	4.5	4.5	4.5
参考例 5		0.075	4.2	4.4	4.4	4.4
比較例 4	5	0.001	5.5	5.1	4.5	4.6
実施例 8	5	0.015	4.0	4.0	4.7	5.2
実施例 9		0.025	3.9	4.0	4.5	4.8
実施例 10		0.050	3.7	3.8	4.1	4.4
実施例 11		0.075	3.5	3.7	3.9	4.1
実施例 12	15	0.050	3.4	3.6	3.7	3.9

[0118] ソフピロニウム臭化物を含有しない場合、pHが大幅に高値（参考例 1 など）となっても、粘度の増減率は軽微であり、pHと粘度の増減率には関係性が認められなかった（参考例1～5）。この結果から、ソフピロニウム臭化物の

非水製剤における経時的な粘度低下は、ソフピロニウム臭化物が製剤中に含まれることによって初めて顕在化する極めて特殊な現象であることが分かる。

[0119] 調液してから3か月目までのpHの最高値が5.5の場合、経時的な粘度の低下は著しかった（比較例4）。一方、調液してから3か月後までの期間において、pHが5.2以下に維持される場合、経時的な粘度の低下は、軽微であるか、観察されなかった（実施8～12）。また、この傾向は、ソフピロニウム臭化物の濃度が15w/w%であった場合も同様であった（実施例12）。実施例10の製剤を40℃で6か月間保存すると322 mPa・sであった。調液時と比較した粘度の増減率は－13%であり、6か月後においても安定性が維持された。

[0120] <純度試験>

実施例10の製剤（BBI-4000ゲル剤5%（クエン酸濃度：0.050%））の40℃±2℃／75%RH±5%RH、遮光、3か月間の安定性試験における純度試験（類縁物質）の結果を下表に示す。

[0121] [表9]

相対保持時間	HPLC 面積百分率 (%)			
	調液時	1か月後	2か月後	3か月後
0.60～0.66*	—	—	<0.04**	<0.04**
0.68*	—	—	—	—
1.70～1.72***	—	—	<0.04**	<0.04**

*：いずれも化合物（II）である。

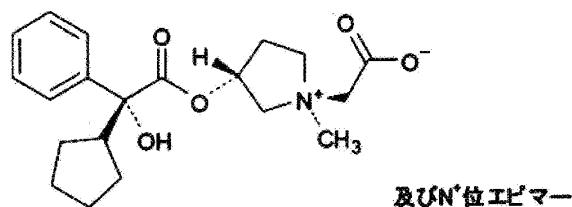
**：定量限界（0.04%）未満

***：シクロペンチルマンデル酸エチル

—：検出されなかった。

[0122] 化合物(II)は、ソフピロニウム臭化物のエチルエステルが加水分解された化合物であり、下記式で表される。

[化4]



[0123] 上記純度試験において、0.1%を越えて検出された類縁物質は、化合物（II）及びシクロペンチルマンデル酸エチルのみであった。従って、本発明にかかるソフピロニウム臭化物の非水製剤は、保存期間中に殆ど類縁物質（不純物等を含む）が生じず、極めて安定な組成物であることが示された。

[0124] [試験例3]

ソフピロニウム臭化物の様々な低含水製剤における加速試験

<調液方法>

試験例1と同様の方法で、実施例13～実施例15の組成物を調液した。表中の構成成分と濃度となるように、配合成分を無水エタノールに攪拌・溶解し製剤を得た。本法で製造した各製剤の内容を下表に示す。

[0125] [表10]

製剤	構成成分と濃度 (w/w%)						
	有効成分	不揮発性 エステル	多価アル コール	pH 調整剤	水溶性 高分子	水	溶媒
実施例13	BBI-4000 (5)	IPM (2.5)	HG (10)	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	水 (1)	無水エタノール (q. s. to 100**)
実施例14	BBI-4000 (5)	IPM (2.5)	HG (10)	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	水 (2)	無水エタノール (q. s. to 100)
実施例15	BBI-4000 (5)	IPM (2.5)	HG (10)	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	水 (5)	無水エタノール (q. s. to 100)

** q. s. to 100: 全量が100%となるように、残分は無水エタノールで構成される。

[0126] <試験方法>

pH測定方法は試験例1と同様であり、粘度測定方法は試験例2と同様であ

る。

[0127] <安定性試験方法：40℃±2℃／75%RH±5%RH、遮光、3か月間の保存>

下表中、pHの定義と判定基準は、試験例1と同義である。

[0128] [表11]

製剤	pH	粘度 (mPa・s)		3 か月目における 粘度の増減率 (%)	判定
		調液時	3 か月後		
実施例 1 3	3.7	454	442	-2.6	A
実施例 1 4	3.7	484	459	-5.2	A
実施例 1 5	3.7	534	512	-4.1	A

[0129] [表12]

製剤	構成成分濃度 (w/w%)	pH			
	無水クエン酸	調液時	1 か月後	2 か月後	3 か月後
実施例 1 3	0.05	3.5	3.6	3.7	3.7
実施例 1 4	0.05	3.6	3.6	3.7	3.7
実施例 1 5	0.05	3.7	3.7	3.7	3.5

[0130] 上表で示された通り、含水率が5w/w%以下である実施例13～15は、粘度の増減率は軽微であった。すなわち、ソフピロニウム臭化物の非水製剤と同様に、含水率が少なくとも5w/w%以下である低含水製剤においても、pHを5.2以下に維持することで、経時的な粘度の低下は軽微であることが明らかとなった。

[0131] <純度試験>

実施例13～実施例15の製剤（BBI-4000 5%ゲル剤（クエン酸濃度：0.050%））の40℃±2℃／75%RH±5%RH、遮光、3か月間の安定性試験における純度試験（類縁物質）の結果を下表に示す。

[0132]

[表13]

製剤	相対保持 時間	HPLC 面積百分率 (%)			
		調液時	1 か月後	2 か月後	3 か月後
実施例 1 3	0.60～0.61*	－	－	－	0.05
	0.68*	－	－	－	－
	1.70***	－	－	－	－
実施例 1 4	0.60～0.63*	－	－	0.05	0.09
	0.68～0.70*	－	－	<0.04**	0.05
	1.70***	－	－	－	－
実施例 1 5	0.60～0.63*	－	0.07	0.14	0.21
	0.68～0.70*	－	<0.04**	0.09	0.13

*：いずれも化合物（II）である。

**：定量限界（0.04%）未満

***：シクロペンチルマンデル酸エチル

－：検出されなかった。

[0133] 上表から、水の添加量の増加に伴い、加水分解による生成する化合物（II）の生成量はわずかに増加したが、その他の類縁物質は殆ど生じないことが確認された。

以上の通り、本発明にかかるソフピロニウム臭化物の低含水製剤は、少なくとも含水率が5w/w%以下である場合、類縁物質の生成は極めて微量であり、安定な製剤であることが示された。

以上の結果から、含水率が5w/w%以下であるソフピロニウム臭化物の低含水製剤は、非水製剤と同様に、経時的な粘度の低下が殆どなく、かつ、類縁物質の生成も限定的であり、医薬品の製剤として優良なプロファイルを示すことが明らかとなった。

[0134] [試験例4]

ソフピロニウム臭化物の様々な非水製剤における加速試験（3）

[0135] <調液方法>

試験例1と同様の方法で、実施例16～実施例19を調液した。表中の構成成分と濃度となるように、配合成分を無水エタノールに攪拌・溶解し製剤

を得た。本法で製造した各製剤の内容を下表に示す。

[0136] [表14]

製剤	構成成分と濃度 (w/w%)					
	有効成分	不揮発性 エステル	多価アル コール	pH 調整剤	水溶性 高分子	溶媒
実施例 1 6	BBI-4000 (5)	無し	無し	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100**)
実施例 1 7	BBI-4000 (5)	無し	無し	酢酸 (1.2)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
実施例 1 8	BBI-4000 (5)	無し	無し	1mol/L 塩酸 (0.3)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
実施例 1 9	BBI-4000 (5)	無し	無し	D-TA* (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)

*D-TA : D-酒石酸

** q. s. to 100: 全量が100%となるように、残分は無水エタノールで構成される。

[0137] <試験方法>

pH測定方法、及び粘度測定方法は、試験例 1 と同様である。

[0138] <安定性試験方法 : 40℃±2℃/75%RH±5%RH、遮光、3か月間の保存>

下表中、pHの定義と判定基準は、試験例 1 と同義である。

[0139] [表15]

製剤	pH	粘度 (mPa・s)			3 か月後における 粘度の増減率 (%)	判定
		調液時	1 か月後	3 か月後		
実施例 1 6	3.7	501	493	448	-10.6	A
実施例 1 7	4.0	521	501	561	+7.7	A
実施例 1 8	4.2	522	508	506	-3.1	A
実施例 1 9	3.7	490	489	553	+12.9	A

[0140]

[表16]

製剤	構成成分濃度 (w/w%)	pH		
	pH 調整剤	調液時	1 か月後	3 か月後
実施例 1 6	無水クエン酸 (0.05)	3.5	3.6	3.7
実施例 1 7	酢酸 (1.2)	4.0	4.0	4.0
実施例 1 8	1mol/L 塩酸 (0.3)	4.2	4.2	4.1
実施例 1 9	D-TA (0.05)	3.6	3.6	3.7

[0141] 不揮発性オイル並びに多価アルコールを添加しない非水条件においても、実施例 1 6 から実施例 1 9 で示されたように、ソフピロニウム臭化物製剤の pH が 5.2 以下に維持される場合、粘度の低下が抑制されることが明らかとなった。

[0142] [試験例 5]

ソフピロニウム臭化物の様々な非水製剤における加速試験 (4)

[0143] <調液方法>

試験例 1 と同様の方法で、実施例 2 0 ～実施例 2 3 を調液した。表中の構成成分と濃度となるように、配合成分を無水エタノールに攪拌・溶解し製剤を得た。本法で製造した各製剤の内容を下表に示す。

[0144]

[表17]

製剤	構成成分と濃度 (w/w%)					
	有効成分	不揮発性エステル	多価アルコール	pH 調整剤	水溶性高分子	溶媒
実施例 2 0	BBI-4000 (5)	IPM* (2.5)	HG* (10)	酢酸 (1.2)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100**)
実施例 2 1	BBI-4000 (5)	CyM* (2.5)	HG (10)	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
実施例 2 2	BBI-4000 (5)	PD* (2.5)	HG (10)	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
実施例 2 3	BBI-4000 (5)	IPM (2.5)	HG (10)	無水クエン酸 (0.05)	CVP* (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)

* IPM: ミリスチン酸イソプロピル、HG: ヘキシレングリコール、CVP: カルボキシビニルポリマー、CyM: シクロメチコン、PD: PEG-12ジメチコン

** q. s. to 100: 全量が100%となるように、残分は無水エタノールで構成される。

[0145] <試験方法>

pH測定方法、及び粘度測定方法は、試験例 1 と同様である。

[0146] <安定性試験方法: 40℃±2℃/75%RH±5%RH、遮光、3か月間の保存>

下表中、pHの定義と判定基準は、試験例 1 と同義である。

[0147] [表18]

製剤	pH	粘度 (mPa・s)			3 か月後における 粘度の増減率 (%)	判定
		調液時	1 か月後	3 か月後		
実施例 2 0	4.3	591	603	557	-5.8	A
実施例 2 1	3.9	573	575	557	-2.8	A
実施例 2 2	3.8	612	603	594	-2.9	A
実施例 2 3	3.0	617	594	571	-7.5	A

[0148]

[表19]

製剤	構成成分濃度 (w/w%)	pH		
	pH 調整剤	調液時	1 か月後	3 か月後
実施例 2 0	酢酸 (1.2)	3.9	4.0	4.3
実施例 2 1	無水クエン酸 (0.05)	3.5	3.6	3.9
実施例 2 2	無水クエン酸 (0.05)	3.6	3.7	3.8
実施例 2 3	無水クエン酸 (0.05)	3.0	2.8	2.7

[0149] 使用する不揮発性オイル、あるいは水溶性高分子の種類によらず、実施例 2 0 から実施例 2 3 で示されたように、ソフピロニウム臭化物製剤の pH が 5.2 以下に維持される場合、粘度の低下が抑制されることが明らかとなった。

[0150] [試験例 6]

ソフピロニウム臭化物製剤の長期保存試験

[0151] <調液方法>

試験例 1 と同様の方法で、下表の実施例 2 4、実施例 2 5、比較例 5、及び比較例 6 を調液し、各種試験に用いた。表中の構成成分と濃度となるように、配合成分を無水エタノールに攪拌・溶解し製剤を得た。本法で製造した各製剤の内容を下表に示す。

[0152] [表20]

製剤	構成成分と濃度 (w/w%)					
	有効成分	不揮発性 エステル	多価アル コール	pH 調整剤	水溶性 高分子	溶媒
実施例 2 4	BB1- 4000 (5)	IPM* (2.5)	HG* (10)	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100**)
実施例 2 5	BB1- 4000 (15)	IPM (2.5)	HG (10)	無水クエン酸 (0.05)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)
比較例 5 比較例 6	BB1- 4000 (5)	IPM (2.5)	HG (10)	無水クエン酸 (0.001)	HPC (1.25)	無水エタノール (q. s. to 100)

* IPM:ミリスチン酸イソプロピル、HG:ヘキシレングリコール、

** q.s. to 100: 全量が100%となるように、残分は無水エタノールで構成される。

[0153] <試験方法>

pH測定方法、及び粘度測定方法は、試験例1と同様である。

[0154] <安定性試験方法1: 25℃±2℃/60%RH±5%RH、遮光、24か月間の保存>

実施例24と実施例25の製剤は、安定性試験1に用いた。下表のpHは、保存期間（即ち、調液してから24か月目まで）における最高値を示した。表中の判定基準は、試験例1と同義である。比較例5は、同様に6か月間保存した。

[0155] <安定性試験方法2: 30℃±2℃/60%RH±5%RH、遮光、12か月間の保存>

比較例6の製剤は、安定性試験2に用いた。下表のpHは、保存期間（即ち、調液してから12か月目まで）における最高値を示した。表中の判定基準は、試験例1と同義である。

[0156] [表21]

製剤	pH	粘度 (mPa・s)			調液時と比較した粘度 の増減率 (%)		判定
		調液時	12か月後	24か月後	12か月後	24か月後	
実施例24	4.1	459	459	482	0%	5.0%	A
実施例25	3.9	737	723	737	-1.9%	0%	A
比較例6	6.1	412	98	No data	-76%	No data	B

[0157]

[表22]

製剤	構成成分濃度 (w/w%)		pH			
	有効成分	pH 調整剤	調液時	6 か月 後	12 か月 後	24 か月 後
実施例 2 4	BBI-4000 (5)	無水クエン酸 (0.05)	3.5	3.7	3.8	4.1
実施例 2 5	BBI-4000 (15)	無水クエン酸 (0.05)	3.4	3.6	3.6	3.9
比較例 5	BBI-4000 (5)	無水クエン酸 (0.001)	5.9	5.4	No data	No data
比較例 6	BBI-4000 (5)	無水クエン酸 (0.001)	6.1	No data	4.9	No data

[0158] 無水クエン酸濃度が0.001w/w%の比較例 5 と比較例 6 の製剤は、調液時のpHは6.1～5.9であり、室温下で保存した場合、試験例 1 の比較例 1 ～ 4 と同様に、pHは経時的に変動した。

無水クエン酸濃度が0.001w/w%の比較例 6 の製剤は、室温下で12か月保存すると顕著に粘度が低下した(-76%)。一方、無水クエン酸濃度が0.05w/w%の実施例 2 4、2 5 の製剤は、調液後のpHが5.2以下に維持されており、粘度の経時的な変動は僅かであった。

したがって、調液してからpHが5.2以下に維持されるソフピロニウム臭化物製剤は、経時的な粘度の低下を抑制することができる。

特に、本試験により、室温で製剤が保存された場合において、調液してから6か月目までのいずれかの時点のpHが2.5から5.2の製剤が好ましいことが明らかとなった。例えば、室温で製剤が保存された場合の、調液してから1か月目、3か月目、又は6か月目のpHが2.5から5.2の範囲内である製剤が好ましい。

[0159] <純度試験>

実施例 2 4 と実施例 2 5 の製剤の長期保存試験 (25℃±2℃/60%RH±5%RH、遮光) において、調液してから24か月目まで純度試験 (類縁物質) を実施した。実施例 2 4 において、24か月目にシクロペンチルマンデル酸エチルのHPLCピークがごく僅かに観察された。実施例 2 5 においては、調液してから保

存期間中に類縁物質の増加及び新たな類縁物質の出現は認められなかった。

これらの結果から、実施例 2 4 と実施例 2 5 の製剤が長期保存試験において安定であることが示された。

[0160] 以上のように、保存温度等の試験条件によらず、実施例 2 4 と実施例 2 5 で示されたように、pHが5.2以下に維持されるソフピロニウム臭化物製剤は、長期間にわたり不純物増加がみられず、かつ、粘度の低下が抑制されることが明らかとなった。

[0161] [試験例 7]

原発性腋窩多汗症患者を対象としたBBI-4000 の検証的試験

[0162] 原発性腋窩多汗症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較により、ソフピロニウム臭化物含有外用医薬製剤（ソフピロニウム臭化物 5w/w%、ヒドロキシプロピルセルロース1.25w/w%、ミリスチン酸イソプロピル 2.5w/w%、無水クエン酸0.05w/w%、ヘキシレングリコール 10w/w%、残分が無水エタノールで構成される。）を1日1回就寝前に6週間、腋窩に塗布した際の有効性のプラセボ製剤（ソフピロニウム臭化物0w/w%）に対する優越性を検証した。主要評価項目は、治療終了時のHDSSスコアが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（治療前に測定した発汗重量）との比が0.5以下の被験者の割合とした。

[0163] 本試験中、「治療前」とは、ソフピロニウム臭化物の医薬製剤の投与による治療が行われるよりも前の時点を指す。

本試験中、「治療終了時」とは、治療終了の基準となる来院時期を指す。治療終了時は、所定の投与期間後の3つの来院日からなり、治療終了時のHDSSスコア及び発汗重量は、特に注記がなければ、その中央値を指す。

本試験中、「治療期間中」とは、治療開始時と治療終了時の間の期間を指す。

[0164] 本試験における「ベースライン」とは、投与前における基準となる症状の程度に関する各測定値をいう。ベースラインは投与前の指定された一定期間に測定される。

本試験例におけるベースラインのHDSSスコア及び発汗重量は、ベースライン1、ベースライン2、及びベースライン3と定義される9日以内での3回の来院日における各測定値の中央値を指す。

ソフピロニウム臭化物の医薬製剤の投与日数は、ベースライン3を1日目とした日数であり、「投与期間」や「投与週数」等の表現もこの基準に準ずる。ベースライン3が、ソフピロニウム臭化物の医薬製剤の投与を開始する日である。

本試験のタイムコースを図1に示す。

[0165] <有効性に関する解析>

(1) 有効性の主要解析

治療終了時のHDSSスコアが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 以下の被験者の割合の解析はカイ2乗検定によって行った。

[0166] (2) 有効性の副次的解析

1) 発汗重量

ベースライン1～3の両腋窩合計の発汗重量の中央値をベースラインの発汗重量とし、投与6週目1～3の両腋窩合計の発汗重量の中央値を治療終了時の両腋窩合計の発汗重量とした。

両腋窩合計の発汗重量について投与群別に実施時期ごとの基本統計量を算出し、投与群間で比較した。また、以下を算出し、投与群間の差に関して信頼区間を示し、統計学的検定を行った。

- ・ 治療終了時の両腋窩の合計発汗重量のベースラインとの比が0.5以下の被験者の割合
- ・ 治療終了時の両腋窩の合計発汗重量のベースラインからの変化量

2) HDSS

ベースライン1～3のHDSSスコアの中央値をベースラインのHDSSスコアとし、投与6週目1～3のHDSSスコアの中央値を治療終了時のHDSSスコアとした。投与群別に実施時期ごとに集計した。また、治療終了時のHDSSスコアが1又は2

の被験者の割合を算出し、投与群間の差に関して信頼区間を示し、統計学的検定を行った。

[0167] <有効性の調査項目>

以下の項目を調査し、その結果を記録した。

(1) 発汗重量測定

1) 測定条件

- ・ 温度：20℃～28℃、湿度：20%RH～80%RH

2) 測定方法

あらかじめ重量を測定したろ紙を被験者の両腋窩に5分間装着させた。

その後、汗を含んだろ紙の重量を測定して発汗重量を算出した。

また、被験者ごとに午前8時から午後7時の範囲で、実施時期間の差が4 時間を超えない時刻に実施した。

[0168] (2) HDSS

HDSSスコアの判定基準は以下のとおりである。

[表23]

スコア	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

[0169] <対象患者及び主な組入れ基準>

同意取得時の年齢が12 歳以上で、以下の診断基準及び条件を満たす原発性腋窩多汗症の患者

1. スクリーニングでの問診にて、以下の6項目のうち2項目以上に該当する、原発性腋窩多汗症と診断された患者

- (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. 以下の条件をすべて満たす患者

(1) ベースライン1～3の各時点でのHDSSスコアが3又は4

(2) 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50 mg 以上

[0170] <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

[0171] <治験対象患者>

原発性腋窩多汗症患者281 名に治験薬を無作為に割り付け（0%群140名、5%群141名）、これら患者群を対象としてデータ解析を行った。

[0172] <有効性の主要評価項目の結果>

治療終了時のHDSSスコアが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以下の被験者の割合を下表に示した。

[0173] [表24]

投与群 (被験者数)	0% BBI-4000 (140)	5% BBI-4000 (141)
割合 (被験者数)	36. 4% (51)	53. 9% (76)
0%群に対する差 (95%信頼区間)	-	17. 5% (6. 02~28. 93)
0%群に対するカイ 2 乗検定の p 値	-	0. 003

有効性を示した被験者の割合は、0%群で36.4% (51/140名)、5%群で53.9% (76/141名) であり、0%群より5%群が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た (カイ2乗検定：p = 0.003)。

[0174] <有効性の副次的評価項目の結果>

(1) HDSS

治療終了時のHDSSスコアが1又は2の被験者の割合は、0%群で47.9% (67/140名)、5%群で60.3% (85/141名) であった。0%群より5%群が12.4% (95%信頼区

間：0.86～23.99）高く、群間に統計学的な有意差がみられた（カイ2乗検定： $p = 0.036$ ）。

[0175] (2) 発汗重量

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以下の被験者の割合は、0%群で66.4%（93/140名）、5%群で77.3%（109/141名）であった。0%群より5%群が10.9%（95%信頼区間：0.44～21.32）高く、群間に統計学的な有意差がみられた（カイ2乗検定： $p = 0.042$ ）。

[0176] ＜両腋窩合計発汗重量が400 mg以上の患者での有効性の結果＞

ベースラインの両腋窩合計発汗重量発汗の程度が重症の患者での有効性を検討するため、ベースラインの両腋窩合計発汗重量が400 mg以上の患者を対象とした部分集団での有効性を検討した。

解析結果を下表に示した。

[0177] [表25]

	被験者数		治療終了時の HDSS スコアが 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 以下の被験者の 割合			治療終了時の HDSS スコア が 1 又は 2 の被験者の割 合		
カテゴリー	0%群	5%群	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群	群間差
100 mg ≤, < 400mg	130	128	39.20%	54.70%	15.50%	50.80%	61.70%	10.90%
400 mg ≤	10	13	0.00%	46.20%	46.20%	10.00%	46.20%	36.20%
	被験者数		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 以下の被験者の割合			治療終了時の両腋窩合計 発汗重量の平均値		
カテゴリー	0%群	5%群	0%群	5%群	群間差	0%群	5%群	
100 mg ≤, < 400mg	130	128	67.70%	76.60%	8.90%	83.3 mg	60.7 mg	
400 mg ≤	10	13	50.00%	84.60%	34.60%	301.1mg	167.7mg	

[0178] 主要評価項目である「治療終了時のHDSSスコアが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以下の被験者の割合」は、いずれのカテゴリーでも0%群より5%群で高かった。また、群間差は、100 mg以上400 mg未満のカテゴリーで15.5%、400 mg以上のカテゴリーで46.2%であ

った。すなわち、群間差は、400 mg以上のカテゴリーでより大きかった。

- [0179] 「治療終了時のHDSSスコアが1又は2の被験者の割合」及び「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以下の被験者の割合」はいずれのカテゴリーでも0%群より5%群で高かった。両腋窩合計発汗重量の平均値は、いずれのカテゴリー及び投与後の各評価時点でも0%群より5%群が小さかった。治療終了時の両腋窩合計発汗重量の平均値は、いずれのカテゴリーでも0%群より5%群が小さかった。

以上、ベースラインの両腋窩合計発汗重量が400 mg以上験者で、いずれの評価項目でも0%群より5%群で改善がみられた。

- [0180] <5% BBI-4000群における治療前後のHDSSスコアの変化量>

原発性腋窩多汗症患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較により、5%のBBI-4000を1日1回、6週間、腋窩に塗布した際、各被験者の治療前のHDSSスコアから治療終了時のHDSSスコアを減算し、その差（ Δ HDSS）を算出した。治療前と治療終了時の両HDSSスコアを得られた140例を解析対象とし、 Δ HDSSの平均変化量と標準偏差を算出した。

その結果、5% BBI-4000群の平均 Δ HDSSは 1.14 ± 0.87 であった。

産業上の利用可能性

- [0181] 本発明によれば、ソフピロニウム臭化物の非水製剤及び低含水製剤において、長期保存における粘度の経時的な低下が抑制された安定な組成物を提供できる。

さらに本発明の製剤は、原発性腋窩多汗症の処置、治療、又は予防に用いることができる。