

原 著

グリコピロニウムトシル酸塩水和物, ソフピロニウム臭化物およびオキシブチニン塩酸塩の ムスカリン M3 受容体に対する結合親和性の比較検討

マルホ株式会社

北 野 高 道¹

天 笠 克 昭²

要 旨

近年、原発性局所多汗症の治療において、抗コリン薬であるグリコピロニウムトシル酸塩水和物、ソフピロニウム臭化物、オキシブチニン塩酸塩を含む外用薬が治療薬として登場した。しかしながら、これらの臨床的な有用性に関して直接比較したデータはまだ存在しない。本研究では、これらの抗コリン薬のムスカリン受容体サブタイプ3 (M3) (以下、M3受容体) に対する結合速度と解離速度を比較検討した。Scatchard解析の結果、これらの薬剤はM3受容体に対して高い親和性を持ち、特にグリコピロニウムトシル酸塩水和物が最も高い結合容量を示した。結合速度の検討では、グリコピロニウムトシル酸塩水和物が最も速くM3受容体に結合することが示され、また解離速度の検討においても最も遅い解離速度を示した。

これらの結果から、グリコピロニウムトシル酸塩水和物はM3受容体に対して高い親和性と最大結合容量を持ち、迅速に結合し、長時間作用することが示唆された。一方で、オキシブチニン塩酸塩とソフピロニウム臭化物もM3受容体に対して高い親和性を持つものの、解離速度や半減期の違いから、製品プロファイルに差がある可能性が考えられた。

1 : 開発研究部 2 : CMC 研究部

責任著者連絡先 : マルホ株式会社 開発研究部 北野高道

〒600-8815 京都市下京区中堂寺栗田町93

キーワード : グリコピロニウムトシル酸塩水和物, ソフピロニウム臭化物, オキシブチニン塩酸塩,
原発性局所多汗症, 抗コリン薬

緒 言

頭部や顔面、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ほどの大量の発汗を生じる状態は原発性局所多汗症であると定義されている¹⁾。これまでの原発性局所多汗症の治療法は、院内製剤である塩化アルミニウム単純外用が第一選択であり、副作用として接触皮膚炎を生じる場合はステロイド外用剤を使用すること、次にボツリヌス毒素製剤、医療機器による施術、重度で保存的治療法に抵抗性を持ち、患者本人に強い希望がある場合は交感神経遮断術といったいずれも侵襲性が高いものであった²⁾。

その中で、抗コリン作用を有する承認薬が相次いで登場した。汗腺を支配する交感神経は、アセチルコリンを神経伝達物質とするコリン作動性の神経であり、節後線維終末から放出されたアセチルコリンが汗腺に発現するムスカリン受容体サブタイプ3 (M3) (以下、M3受容体) に結合することで発汗が生じる³⁾。そのため、近年抗コリン薬の外用薬に関する大規模な二重盲検試験が行われ、外用薬としての開発に至っている。まず、3.75%グリコピロニウムトシル酸塩水和物を含有するワイプ剤 (Qbrexza[®]: 本邦未承認, Journey Medical Corporation) が原発性腋窩多汗症の治療薬として2018年から米国で販売され⁴⁾、本邦でも2022年1月に2.5%含有ワイプ剤 (ラピフォート[®] ワイプ2.5%, マルホ株式会社) が承認された⁵⁾。また、2020年9月には、5%ソフピロニウム臭化物を含有するゲル剤 (エクロック[®] ゲル5%, 科研製薬株式会社) が本邦初の原発性腋窩多汗症治療薬として承認され⁶⁾、2023年に改訂されたガイドライン¹⁾に原発性腋窩多汗症においてこれら外用抗コリン薬による治療が第一選択薬の1つとして追加された。さらに、2023年3月には原発性手掌多汗症の治療薬としてオキシブチニン塩酸塩を含有

する外用液剤 (アポハイド[®] ローション20%, 久光製薬株式会社) が承認され⁷⁾、原発性局所多汗症の治療選択肢が大きく広がった。しかしながら、原発性局所多汗症に対するこれらの抗コリン薬の臨床的な有用性に関して直接比較したデータは存在せず、利用可能な情報は間接的な比較に頼る状況である⁸⁾。また、オキシブチニン塩酸塩は1963年に合成されて以来、抗コリン作用^{9)~14)}に関する基礎的な研究が豊富に行われており、例えばムスカリン受容体に対する親和性について、頻尿などの治療薬に用いられるプロピベリン、トルテロジンあるいはダリフェナシンなどの抗コリン薬との比較が、培養細胞や臓器抽出物などを用いて行われている。一方で、他の原発性局所多汗症外用薬の有効成分であるグリコピロニウムトシル酸塩水和物およびソフピロニウム臭化物に関するこのような論文報告はほとんどない。そこで本研究では、これらの薬理学的特性を明らかにするために、抗コリン作用に関する報告が豊富にあるオキシブチニン塩酸塩を対照薬とし、グリコピロニウムトシル酸塩水和物、ソフピロニウム臭化物のM3受容体に対する結合速度および解離速度を *in vitro* 評価系を用いて比較検討した。

I 材料と方法

1. 使用薬物

RC Tritec AG (スイス) においてオキシブチニン塩酸塩、グリコピロニウムトシル酸塩水和物およびソフピロニウム臭化物の³H標識化合物 (³H] オキシブチニン塩酸塩, [³H] グリコピロニウムトシル酸塩水和物および [³H] ソフピロニウム臭化物) をそれぞれ合成し、トレーサーとして使用した。各標識化合物の比放射能は、³H] オキシブチニン塩酸塩で414GBq/mmol、そして [³H] グリコピロニウムトシル酸塩水和物および [³H] ソフピロニウム臭化物で3.11TBq/mmolであった。そ

の他、置換物質として Atropine sulfate salt monohydrate (Sigma), レセプターとして Muscarinic M3 (human) membrane preparation (Revvity), Dimethyl sulfoxide (関東化学株式会社, 以下 DMSO) を使用した。各トレーサーおよびレセプターは 10 mmol/L MgCl₂ および 1 mmol/L EDTA を含む 50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.4) (以下, 緩衝液) に溶解して使用した。置換物質は DMSO に溶解して使用した。

2. Scatchard 解析

各トレーサーのレセプターに対する親和性 (K_d 値) および最大結合量 (B_{max} 値) を以下のように求めた。まず非特異的結合を求めるために 1×10^{-4} mol/L 置換物質溶液を, 総結合を求めるために試験用水で 10 倍希釈した 10% DMSO を用い, それぞれ 100 μ L に対して緩衝液 300 μ L, 各トレーサー溶液 100 μ L, およびレセプター溶液 500 μ L (15 μ g protein を含む) を加え, 25°C, 60 分間インキュベートした。なお, 各トレーサー液の濃度数は 7 濃度設定し, 各トレーサー溶液の最終濃度は, [³H] オキシブチニン塩酸塩で 0.17~16.86 nmol/L, [³H] グリコピロニウムトシル酸塩水和物で 0.05~3.05 nmol/L, および [³H] ソフピロニウム臭化物で 0.06~4.26 nmol/L であった。その後, 反応液をセルハーベスターにより濾過 (濾紙: GF/C, Whatman) し, 濾過した濾紙を 50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.4) 3 mL で 3 回洗浄した。濾紙を測定バイアルビンに移し, 液体シンチレーター (PICO-FLUOR™ PLUS) 5 mL を添加し, 液体シンチレーションカウンター (Revvity) で 2 分間測定した。

Scatchard 解析は, 放射エネルギーをトレーサー濃度に換算し, 縦軸に B/F, 横軸に B をプロットしたのち直線回帰し, 次式よりトレーサーのレセプターに対する K_d 値および B_{max} 値を算出した。なお, データ処理は Microsoft® Excel 2016 (Microsoft Corporation) を使用した。

$$B/F = -\frac{1}{K_d} (B - B_{max})$$

B: 結合放射能に相当する結合濃度 (平均値), F: 遊離放射能に相当する遊離濃度 (平均値), $-\frac{1}{K_d}$ は直線の傾き, B_{max} は B の切片

3. 結合速度の検討

レセプターに各トレーサーを添加した後の経時的な結合量を以下のように求めた。まず非特異的結合を求めるために 1×10^{-4} mol/L 置換物質溶液を, 総結合を求めるために試験用水で 10 倍希釈した 10% DMSO を用い, それぞれ 100 μ L に対して緩衝液 300 μ L, 各トレーサー溶液 100 μ L, およびレセプター溶液 500 μ L (15 μ g protein を含む) を加え, 25°C で 10, 30, 60, 120 および 180 分間インキュベートした。なお, 各トレーサー液の濃度は Scatchard 解析で算出された K_d 値をもとに設定し, 各トレーサー溶液の最終濃度は, [³H] オキシブチニン塩酸塩で 1.40 nmol/L, [³H] グリコピロニウムトシル酸塩水和物で 1.29 nmol/L, および [³H] ソフピロニウム臭化物で 1.65 nmol/L であった。その後, 各インキュベート時間における反応液をセルハーベスターにより濾過 (濾紙: GF/C) し, 濾過した濾紙を 50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.4) 3 mL で 3 回洗浄した。濾紙を測定バイアルビンに移し, 液体シンチレーター 5 mL を添加し, 液体シンチレーションカウンターで 2 分間測定した。

特異的結合放射エネルギーをレセプター添加後のインキュベート時間に対してプロットし, GraphPad PRISM software (GraphPad Software) を使用して解析した。解析時の結合反応の非線形関数を以下に示す。

$$Y = Y_{max} (1 - e^{-kX})$$

Y: 結合量 (dpm), Y_{max} : 最大結合量 (dpm), k: 観察される結合定数 (min^{-1}), X: 時間 (min)

また, K_{on} は以下の算出式から算出した。

$$K_{on} = \frac{k - K_{off}}{[A]}$$

k: 観察される結合定数 (min^{-1}), K_{off} : 解離定数 (min^{-1}),

[A]: トレーサー濃度 ($\text{mol/L} = M$)

4. 解離速度の検討

レセプターに各トレーサーを添加し、一定時間反応させ、置換物質を添加後、経時的に結合量を以下のように測定した。まず非特異的結合を求めるために $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ 置換物質溶液を、総結合を求めるために試験用水で10倍希釈した10% DMSOを用い、それぞれ100 μL に対して緩衝液300 μL 、各トレーサー溶液100 μL 、およびレセプター溶液500 μL (15 μg proteinを含む)を加え、25°Cで60分間インキュベートした。なお、各トレーサー液の濃度はScatchard解析で算出された K_d 値をもとに設定し、各トレーサー溶液の最終濃度は、 ^3H オキシブチニン塩酸塩で1.31 nmol/L, ^3H グリコピロニウムトシル酸塩水和物で1.28 nmol/L, および ^3H ソフピロニウム臭化物で1.62 nmol/Lであった。その後、 $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$ 置換物質溶液100 μL を加え、25°Cで0, 5, 10, 30, 60, 120, 180, 240, 360 および480分間インキュベートした。各インキュベート時間における反応液をセルハーベスターにより濾過 (濾紙: GF/C) し、濾過した濾紙を50 mmol/L Tris-HCl (pH 7.4) 3 mLで3回洗浄した。濾紙を測定バイアルビンに移し、液体シンチレーター5 mLを添加し、液体シンチレーションカウンターで2分間測定した。

特異的結合放射エネルギーを置換物質添加後のインキュベート時間に対してプロットして解析し、GraphPad PRISM softwareを使用して解析した。解析時の結合反応の非線形関数を以下に示した。

$$Y = \text{Span} \times e^{-kX} + \text{Plateau}$$

Y: 結合率 (%), Span: 置換物質添加後0分~最終インキュベート時間における結合率の差異 (%), $k = K_{off}$: 解離定数 (min^{-1}), X: 時間 (min), Plateau: 非特異的結合率 (%)

II 結果

1. Scatchard解析

測定結果をFigure 1およびTable 1に示した。ムスカリン受容体に対する抗コリン作用を有することが古くから知られている ^3H オキシブチニン塩酸塩は、レセプターに対する K_d 値が1.70 nmol/L, B_{max} 値が22902.91 fmol/mg proteinという高い親和性と最大結合容量を予想どおり示した。他方, ^3H グリコピロニウムトシル酸塩水和物、および ^3H ソフピロニウム臭化物においても、 K_d 値はそれぞれ1.30 nmol/L, および1.76 nmol/Lであり、また、 B_{max} 値は、それぞれ26011.04 fmol/mg proteinおよび17504.79 fmol/mg proteinと、 ^3H オキシブチニン塩酸塩とほぼ同等か一部についてはそれを上回る特性を持つことが明らかになった。

2. 結合速度の検討

測定結果をFigure 2およびTable 2に示した。すべてのトレーサーにおいて特異的結合量は時間の経過とともに増加した。 ^3H オキシブチニン塩酸塩, ^3H グリコピロニウムトシル酸塩水和物、および ^3H ソフピロニウム臭化物の結合定数 K_{on} は、それぞれ $-1.97 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $1.64 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, および $8.21 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であった。 ^3H オキシブチニン塩酸塩において、観察される結合定数 k (0.04625)が解離定数 K_{off} (0.04901)よりも低値となったため、結合定数 K_{on} がマイナスを示した。これは、結合速度よりも解離速度が早くなったことが要因と考えられた。

3. 解離速度の検討

測定結果をFigure 3およびTable 3に示した。すべてのトレーサーにおいて結合率は時間の経過とともに減少し、インキュベート時間内で ^3H オキシブチニン塩酸塩および ^3H ソフピロニウム臭化物は定常状態に達した。 ^3H オキシブチニン塩酸塩, ^3H グリコピロニウムトシル酸塩水和物、および ^3H ソ

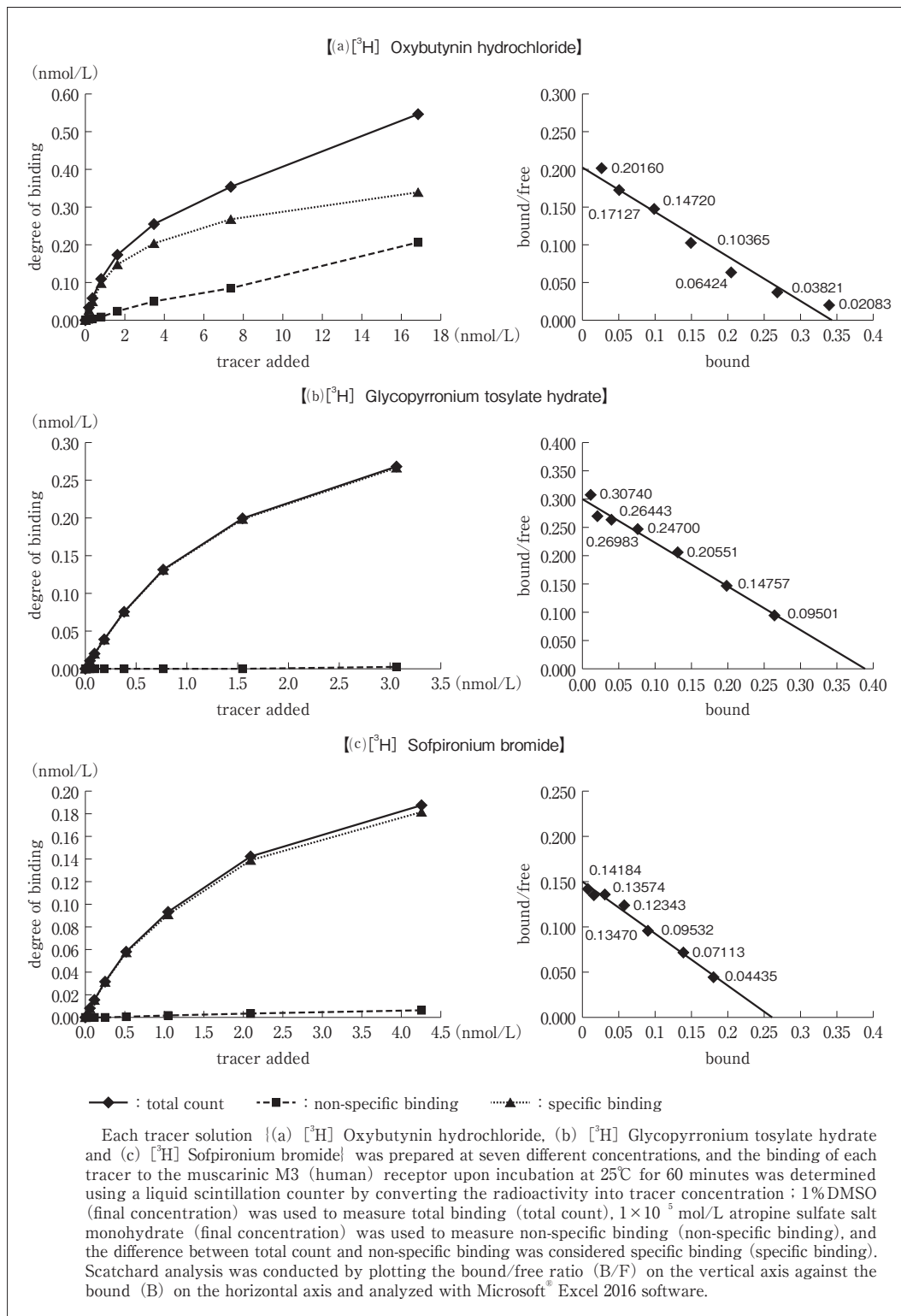


Figure 1 Binding curves and Scatchard plots of each tracer for muscarinic M3 (human) receptor

Table 1 K_d and B_{max} values for muscarinic M3 (human) receptor of each tracer

Tracer	K_d (nmol/L)	B_{max} (fmol/mg protein)
[^3H] Oxybutynin hydrochloride	1.70	22902.91
[^3H] Glycopyrronium tosylate hydrate	1.30	26011.04
[^3H] Sofpironium bromide	1.76	17504.79

The value of the dissociation constant (K_d) and the maximum binding capacity (B_{max}) were calculated according to the equation : $B/F = -1/K_d (B - B_{max})$ where B is the concentration of bound tracer corresponding to bound radioactivity and F is the concentration of free tracer corresponding to free radioactivity. The slope of the line, $-1/K_d$, and the y-intercept, B_{max} , were determined from the plot of B/F versus B.

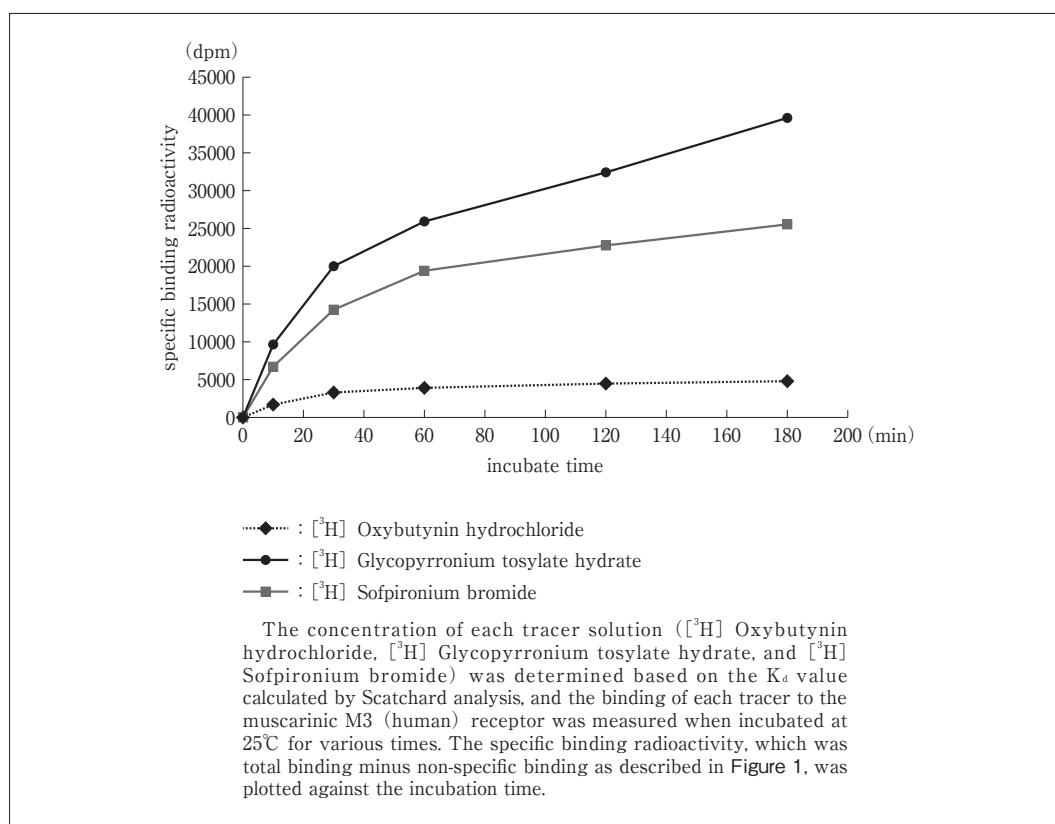


Figure 2 Time course binding curves of each tracer for muscarinic M3 (human) receptor

フピロニウム臭化物の解離定数 K_{off} は、それぞれ 0.04901 min^{-1} 、 $0.001343 \text{ min}^{-1}$ 、および 0.01492 min^{-1} であった。また、半減期はそれ

ぞれ14.14min、516.2min、および46.45minであった。

Table 2 K_{on} Value for muscarinic M3 (Human) receptor of each tracer

Tracer	k (min^{-1})	K_{on} ($\text{M}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)
[^3H] Oxybutynin hydrochloride	0.04625	-1.97×10^6
[^3H] Glycopyrronium tosylate hydrate	0.02251	1.64×10^7
[^3H] Sofpironium bromide	0.02847	8.21×10^6

The value of the observed binding constant (k) was calculated according to the equation : $Y = Y_{\max} (1 - e^{-kX})$, where Y is the amount of binding (dpm), $Y_{\max}$ is the maximum amount of binding (dpm), k is the observed binding constant (min^{-1}), and X is time (min).

The value of the association rate constant (K_{on}) was calculated according to the equation $K_{on} = (k - K_{off})/[A]$, where K_{off} is the dissociation rate constant (min^{-1}), and $[A]$ is the tracer concentration ($\text{mol/L} = \text{M}$).

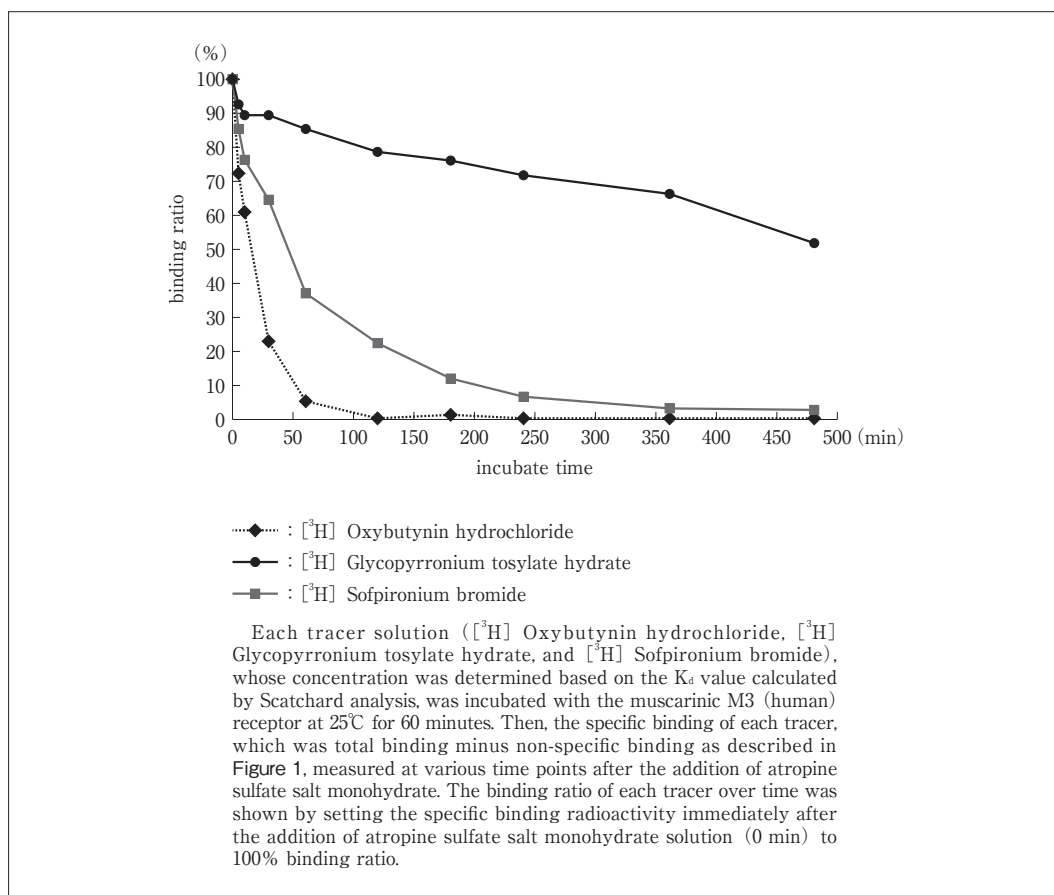


Figure 3 Time-dependent dissociation curves of each tracer for muscarinic M3 (human) receptor

Table 3 K_{off} value for muscarinic M3 (human) receptor of each tracer

Tracer	K_{off} (min^{-1})	Half-life (min)
[^3H] Oxybutynin hydrochloride	0.04901	14.14
[^3H] Glycopyrronium tosylate hydrate	0.001343	516.2
[^3H] Sofpironium bromide	0.01492	46.45

The value of the dissociation rate constant (K_{off}) was calculated according to the equation: $Y = \text{Span} \times e^{-kX} + \text{Plateau}$, where Y is the percentage of binding at any given time point, Span is the difference in the percentage of binding from time zero to the final incubation time after the addition of the displacer, k is equivalent to K_{off} (min^{-1}), X is time (min), and Plateau is the percentage of nonspecific binding.

Ⅲ 考 察

本研究では多汗症治療における各抗コリン薬の薬理学的特性を明らかにするために、オキシブチニン塩酸塩を対照薬とし、グリコピロニウムトシル酸塩水和物、ソフピロニウム臭化物のM3受容体に対する結合速度および解離速度を比較検討した。

Scatchard解析の結果から、[^3H] オキシブチニン塩酸塩、[^3H] グリコピロニウムトシル酸塩水和物、および[^3H] ソフピロニウム臭化物のM3受容体に対する K_d 値は、それぞれ1.70 nmol/L、1.30 nmol/L、および1.76 nmol/Lであり、これらの抗コリン薬はM3受容体に対して高い親和性を持つことが示された。また、 B_{max} 値の比較から、これらの薬剤は異なる最大結合容量を有しており、特に[^3H] グリコピロニウムトシル酸塩水和物が最も高い結合容量を示した。結合速度の検討では、すべてのトレーサーにおいて特異的結合量が時間の経過とともに増加することが観察された。 K_{on} 値から、[^3H] グリコピロニウムトシル酸塩水和物が最も速くM3受容体に結合することが示され、本薬剤が迅速に作用を発揮する可能性が考えられた。解離速度の検討では、すべてのトレーサーにおいて結合率が時間の経過とともに減少したが、[^3H] オキシブチニン塩酸塩および[^3H] ソフピロニウム臭化物

はインキュベート時間内で定常状態に達した。解離定数 K_{off} および半減期の値から、[^3H] グリコピロニウムトシル酸塩水和物が最も遅い解離速度を示し、このことから長時間作用を示す可能性が考えられた。これらの結果を総合すると、[^3H] グリコピロニウムトシル酸塩水和物はM3受容体に対して高い親和性と最大結合容量を持ち、迅速に結合し、長時間作用することが示唆された。宗次は間接的な比較ではあるものの、発汗量の多い患者では25%グリコピロニウムトシル酸塩水和物を含有するワイプ剤が5%ソフピロニウム臭化物を含有するゲル剤よりも効果が出やすい可能性があることを報告している⁸⁾。このような臨床において想定されている事象について、本研究で明らかにされたM3受容体に対する解離速度や半減期の違いが影響している可能性が推測される。

一方で、本研究における抗コリン薬の受容体に対する結合・解離を評価した手法では、薬物動態学的因子や生体内の複雑な環境因子を考慮していないため、得られた結果が*in vivo*での薬理作用の力価と相関しない場合も多い。実際に、Beauchampらは、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の*in vitro*受容体結合活性が*in vivo*での降圧効果と相関しなかったことを報告している¹⁵⁾。また、イヌを用いた検討において、オキシブチニン塩酸塩のムスカリン受

容体への結合親和性の程度は組織によって異なることも明らかになっている¹⁶⁾。したがって、本研究で得られた結果をもとにした薬理作用の推測は、実際の患者に対する臨床的な有用性を完全には反映しない可能性がある。このため、原発性局所多汗症治療において各抗コリン薬の選択にあたっては、これらの薬理学的特性を考慮するとともに、動物モデルや臨床研究などのさらなる研究を通じて、これらの抗コリン薬の臨床的な有用性に関する直接的な比較が行われることが重要である。これにより、患者にとってより有用な治療選択肢を提供するための基盤がさらに強化されることが期待される。

結 論

本研究により、M3受容体に対してオキシブチニン塩酸塩、グリコピロニウムトシル酸塩水和物およびソフピロニウム臭化物はそれぞれ異なる結合親和性を示し、その中でもグリコピロニウムトシル酸塩水和物は高い親和性と最大結合容量を持ち、迅速に結合し、長時間作用することが示唆された。

利益相反

本研究に関する費用はマルホ株式会社が負担した。また、北野高道および天笠克昭はマルホ株式会社の社員である。

引 用 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. 日皮会誌 2023 ; **133**(2) : 157-188.
- 2) 藤本智子, 横関博雄, 片山一朗ほか. 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**(7) : 1379-1400.
- 3) 岩瀬 敏, 西村直記. 発汗のメカニズム. *MB Derma*. 2014 ; **220** : 1-8.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Fujimoto T, Terahara T, Okawa K, et al. A novel lotion formulation of 20% oxybutynin hydrochloride for the treatment of primary palmar hyperhidrosis : A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study. *J Am Acad Dermatol*. 2023 ; **89**(1) : 62-69.
- 8) 宗次太吉. 抗コリン外用薬がもたらす原発性局所多汗症治療の新たな展開. 皮膚病診療 2023 ; **45**(8) : 686-691.
- 9) Maruyama S, Oki T, Otsuka A, et al. Human muscarinic receptor binding characteristics of antimuscarinic agents to treat overactive bladder. *J Urol*. 2006 ; **175**(1) : 365-369.
- 10) Noronha-Blob L, Kachur JF. Enantiomers of oxybutynin : in vitro pharmacological characterization at M1, M2 and M3 muscarinic receptors and in vivo effects on urinary bladder contraction, mydriasis and salivary secretion in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991 ; **256**(2) : 562-567.
- 11) Uchida M, Koganei M, Murata N, Yamaji T. Effects of 4-ethylamino-2-butynyl (2-cyclohexyl-2-phenyl) glycolate hydrochloride, a metabolite

- of oxybutynin, on bladder specimens and rhythmic bladder contraction in rats in comparison with oxybutynin. *J Pharmacol Sci.* 2004 ; **94**(2) : 122-128.
- 12) Mizushima H, Kinoshita K, Abe K, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics analysis of the relationship between the in vivo micturition pressure and receptor occupancy of (R)-oxybutynin and its metabolite in rats. *Biol Pharm Bull.* 2007 ; **30**(5) : 955-962.
- 13) Smith ER, Wright SE, Aberg G, et al. Comparison of the antimuscarinic and antispasmodic actions of racemic oxybutynin and desethyloxybutynin and their enantiomers with those of racemic terodiline. *Arzneimittelforschung.* 1998 ; **48**(10) : 1012-1018.
- 14) Waldeck K, Larsson B, Andersson KE. Comparison of oxybutynin and its active metabolite, N-desethyl-oxybutynin, in the human detrusor and parotid gland. *J Urol.* 1997 ; **157**(3) : 1093-1097.
- 15) Beauchamp HT, Chang RS, Siegl PK, Gibson RE. In vivo receptor occupancy of the angiotensin II receptor by nonpeptide antagonists : relationship to in vitro affinities and in vivo pharmacologic potency. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995 ; **272**(2) : 612-618.
- 16) 長尾光啓, 金子 茂, 広田富夫ほか. 尿失禁・頻尿改善薬 Propiverine hydrochloride の組織ムスカリン受容体への結合親和性および唾液分泌抑制に関する研究. *日薬理誌* 1999 ; **113**(3) : 157-166.

**Comparative Study of the Binding Affinity
of Glycopyrronium Tosylate Hydrate,
Sofpironium Bromide, and Oxybutynin Hydrochloride
for the Muscarinic M3 Receptor**

Takamichi Kitano¹ and Katsuaki Amagasa²

1 : Drug Development Research Laboratories, Maruho Co., Ltd.

2 : CMC Research Laboratories, Maruho Co., Ltd.

Corresponding author : Takamichi Kitano

Drug Development Research Laboratories, Maruho Co., Ltd.

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

Abstract

In recent years, topical drugs containing the anticholinergic drugs, such as glycopyrronium tosylate hydrate, sofipironium bromide, and oxybutynin hydrochloride have been approved for primary hyperhidrosis. However, there are no data directly comparing the efficacy and safety of these drugs. In this study, we compared the binding and dissociation rates of these anticholinergic drugs to muscarinic receptor subtype 3 (M3) (M3 receptor). The results of Scatchard analysis demonstrated that these drugs had high affinity for the M3 receptor, with glycopyrronium tosylate

hydrate having the highest binding capacity. Examination of the binding rates revealed that glycopyrronium tosylate hydrate bound most rapidly to the M3 receptor. Furthermore, glycopyrronium tosylate hydrate showed the slowest dissociation rate when the dissociation rates were examined.

These results suggest that glycopyrronium tosylate hydrate possesses a high affinity and maximum binding capacity for the M3 receptor, binding quickly and acting for an extended period. On the other hand, although oxybutynin hydrochloride and sofpironium bromide also exhibit high affinity for the M3 receptor, differences in dissociation rates and half-life suggest potential variations in the differences in their product profiles.

(受理日：2024年12月23日)