

衛 研 発 第 2373 号
平成 13 年 4 月 10 日

厚生労働省医薬局長 殿

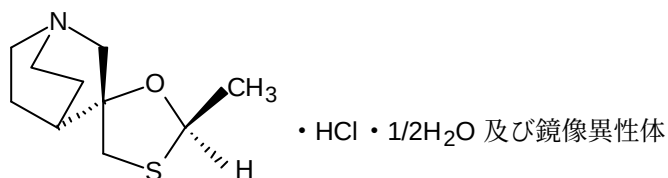
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果
を下記のとおり報告する。

記

[販 売 名]	①エボザックカプセル 30mg、②サリグレンカプセル 30mg、 ③塩酸セビメリン (ISK)
[一 般 名]	塩酸セビメリン水和物
[申請者名]	①雪印乳業株式会社、②日本化薬株式会社、③石原産業株式会社
[申請年月日]	平成 11 年 10 月 13 日
[剤型・含量]	1 カプセル中塩酸セビメリン水和物 31.15 mg を含有する。
[申請区分]	医療用医薬品（１）新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：C₁₀H₁₇NSO・HCl・1/2H₂O

分子量：244.79

化学名：

(日本名) (±)-シス-2-メチルスピロ[1,3-オキサチオラン-5,3'-キノクリジン]
一塩酸塩・1/2 水和物

(英 名) (±)-cis-2-methylspiro[1,3-oxathiolane-5,3'-quinuclidine]
monohydrochloride hemihydrate

[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成 13 年 4 月 10 日

[販売名] ①エボザックカプセル 30mg、②サリグレンカプセル 30mg、
③塩酸セビメリン (ISK)
[一般名] 塩酸セビメリン水和物
[申請者名] ①雪印乳業株式会社、②日本化薬株式会社、③石原産業株式会社
[申請年月日] 平成 11 年 10 月 13 日

[審査結果]

提出された資料から、「シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善」に対する有効性・安全性が示されていると判断する。

有効性については、プラセボを対照とした第 III 相二重盲検比較臨床試験において確認されている。

安全性については、本剤の薬理作用に基づき各種の副作用の発現が予想されるものの、臨床試験においては、本剤の臨床的有用性を損なう副作用プロファイルは認められていないと判断された。循環器系、消化器系の副作用については、使用上の注意における注意喚起が行われているが、市販後調査による発現状況の確認が必要である。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は次の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。本件については、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果]

シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

[用法・用量]

通常、成人には塩酸セビメリンとして 1 回 30mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する。

審査報告（１）

平成 12 年 12 月 18 日作成

1. 品目の概要

〔販 売 名〕	①エボザックカプセル 30mg、②サリグレンカプセル 30mg、 ③塩酸セビメリン（ISK）
〔一 般 名〕	塩酸セビメリン水和物
〔申請者名〕	①雪印乳業株式会社、②日本化薬株式会社、③石原産業株式会社
〔申請年月日〕	平成 11 年 10 月 13 日
〔剤型・含量〕	1 カプセル中塩酸セビメリン水和物の 31.15mg を含有する。
〔申請時効能・効果〕	シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には塩酸セビメリンとして 1 回 30mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する。なお、年齢及び症状により減量する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シェーグレン症候群は、唾液腺や涙腺細胞の障害に基づく口腔及び眼乾燥症状を主徴とする自己免疫疾患である。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班の調査によると、国内の患者数は約 1 万 7 千人（1993 年）と推定されており、ほとんどが 50～60 歳代の女性である（若井建志、厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成 6 年度研究業績集 シェーグレン症候群・成人スチル病の全国疫学調査成績、34-40、1995）。なお、本疾患に対して、本邦ではアネトールトリチオンが「シェーグレン症候群に伴う唾液分泌減少の改善」を適応として承認されている。

本薬は、雪印乳業（株）及び により 1985 年に創製されたキヌクリジン環を基本構造とするアセチルコリン類似化合物である。本薬はムスカリン受容体作動薬であり、唾液分泌促進作用が認められたことから、雪印乳業（株）、日本化薬（株）及び石原産業（株）によりシェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状を改善する薬剤として開発が進められ、今回製造承認申請がなされた。

本薬には 2 個の不斉炭素原子があり、4 種の異性体が存在する。これらの異性体のうち、トランス体よりもシス体が薬理活性が強いことからシス体を選択され、さらに、製造工程において光学分割が困難であること等の理由からそのラセミ体を選択されている。

なお海外では、米国で、シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の適応に対して 2000 年 1 月に本薬は承認されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬である塩酸セビメリン水和物の構造は、NMR、MS、X線結晶構造解析等の機器分析により決定されている。物理的・化学的性質については、結晶多形は存在せず、は本成分のであったことよりであるとしている。また、原薬の不純物は構造既知の物質、未知分解生成物質の併せて物質であるとし、HPLC等での分析により測定可能であった。さらに強制分解生成物についても試験を行い、原薬に混在する可能性のある類縁物質についてはと主な分解生成物の計種を、さらに残留溶媒についてはを規格設定している。また、種の製剤の不純物について規格設定している。

審査センターは、製剤の不純物において新たな未知物質が生成していることについて、カプセルの着色剤によりされたことが原因と推測しているが、ヒトに投与された場合の安全性について説明を求めた。申請者は、この未知物質は臨床試験のみに使用したカプセルに用いた着色剤によって生じた分解物であり、申請製剤では生成しないことを確認している旨回答した。

の規格値を適正な値とするよう求めたところ、申請者から残留溶媒ガイドライン限度値である ppm とすると回答された。

原薬及び製剤の規格にを設定するよう照会したところ、原薬はとして製造しており、または変化しない旨の回答があった。

試験に供された製剤が共同開発以外の企業を含む多くの場所で製造されているが、同等性が担保されるのか説明するよう求めたところ、適切な製造管理及び品質管理の下に製造し、製造方法及び分析結果よりこれらの製剤は同等と考えられる旨の回答がなされた。

溶出試験の規格値を実測値を考慮して設定するよう照会したところ、より厳しく設定するとの回答を得た。

審査センターは、原薬ののうち、であることより、規格及び試験方法のに設定しているについては、として設定することが望ましいと考えるが、それ以外の回答については妥当であると判断した。

ハ. 安定性に関する資料

安定性については、原薬について長期保存試験、加速試験、苛酷試験を行っており、未包装品では加湿条件で凝集が生じ、湿度に対して不安定であったが、最終包装品では安定であった。また、製剤についても上記の試験をそれぞれ行っており、40℃ 75% RHの条件で

の加速試験でカプセル表面にへこみや斑点がみられたこと等より、ガイドラインにそって 30 °C 60 % RH の条件で追加の加速試験を行い、12 ヶ月で変化のないことを確認している。また苛酷試験においても温度及び湿度に対して不安定であったことより、本品は高温多湿を避けて保存する必要があると結論している。

審査センターでは、製剤の加速試験で生じた変化について、その反応、温度及び湿度の影響を簡潔に説明し、追加で行った加速試験の条件によって市販後の安全性が保証できると考えた理由を説明するよう求めた。また、取扱い上の注意を喚起する必要性について照会し、申請書にも加速試験の結果を反映させること等を求めたところ、いずれも妥当な回答がなされたと判断した。なお、原薬及び製剤の長期保存試験については継続中であり、申請時には原薬については 2 年まで、製剤については 18 ヶ月までのデータが提出されており、有効期間を暫定的に原薬は 2 年、製剤は 18 ヶ月としていた。その後審査の過程で、原薬及び製剤について、新たに 3 年間の長期保存試験データが提出され、特記すべき問題は見られていない。

二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて経口あるいは静脈内投与により実施された。LD₅₀ はマウス経口投与で雄 139.2 mg/kg、雌 167.3 mg/kg、静脈内投与で雄 45.2 mg/kg、雌 40.8 mg/kg、ラット経口投与で雄 122.2 mg/kg、雌 108.5 mg/kg、静脈内投与で雄 49.7 mg/kg、雌 44.8 mg/kg、イヌ経口投与で概略の致死量は >60 mg/kg と推察された。

亜急性及び慢性毒性試験は、ラット及びイヌを用いて経口投与により実施された。ラット 13 週間投与（4 週間回復）では 54 mg/kg/日（最高投与量）投与群に体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は 18 mg/kg/日と推察された。イヌ 13 週間投与では 18 mg/kg/日（最高投与量）投与群に振戦が認められたため、無毒性量は 3 mg/kg/日と推察された。ラット 52 週間投与では 36 mg/kg/日（最高投与量）投与群に死亡等が認められたため、無毒性量は 6 mg/kg/日と推察された。血漿中濃度は各投与群とも投与後 30 分に高値を示し、6 時間後には低下した。イヌ 52 週間投与では 18 mg/kg/日（最高投与量）投与群に振戦が認められたため、無毒性量は 3 mg/kg/日と推察された。血漿中濃度は各投与群とも投与後 1 時間に最高値を示し、その後減少した。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験（Seg. I）では、一般毒性について 45 mg/kg/日（最高投与量）投与群に体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は 3 mg/kg/日と推察された。生殖能及び胎児について 45 mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 45 mg/kg/日と推察された。ラット胎児器官形成期投与試験（Seg. II）では、母動物の一般毒性について 30 mg/kg/日以上投与群に体重の減少等

が認められたため、無毒性量は 5 mg/kg/日と推察された。母動物の生殖能及び次世代胎児について 60 mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 60 mg/kg/日と推察された。ウサギを用いた同試験（Seg. II）では、母動物の一般毒性、生殖能及び胎児について 45 mg/kg/日（最高投与量）でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量はそれぞれ 45 mg/kg/日と推察された。ラット周産期及び授乳期投与試験（Seg. III）では、母動物の一般毒性について 12 mg/kg/日以上投与群に摂餌量の減少等が認められたため、無毒性量は 3 mg/kg/日と推察された。母動物の生殖能について 45 mg/kg/日（最高投与量）でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 45 mg/kg/日と推察された。出生児について 45 mg/kg/日（最高投与量）投与群に母体の栄養状態の悪化に関連すると思われる体重増加抑制が認められたため、無毒性量は 12 mg/kg/日と推察された。

依存性試験は、アカゲザルを用いた一般薬理試験で中枢神経系の抑制や興奮を示さなかったため実施されていない。

抗原性試験は、ウサギ、モルモット及びマウスを用いて実施され、本薬が抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

変異原性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺細胞を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験、マウスを用いる小核試験が実施され、いずれの結果も陰性と推察されたため、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いと考えられた。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて実施され、雌マウス 150 mg/kg/日及び 300 mg/kg/日投与群、雄マウス 300 mg/kg/日投与群に良性肺腺腫の増加が、雌ラット 100 mg/kg/日投与群に、対照群と比して有意差はないが子宮腺癌の増加が認められた。

類縁物質の毒性について、トランス異性体の毒性は、本薬と同等かあるいは弱いと考えられた。また、復帰突然変異試験、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験の結果は陰性と推察された。その他の類縁物質（B-1、B-3、B-7）の急性毒性は、マウスの静脈内投与では、B-1、B-3 は本薬よりやや強く、B-7 は同程度、ラット経口投与では、B-1、B-3、B-7 はいずれも本薬より弱いと考えられた。

3 種の代謝物（SNI-c-SO、SNI-t-SO、SNI-SO₂）の急性毒性は、マウス静脈内投与では、本薬より弱いと考えられた。

光学異性体の毒性について、マウス単回静脈内投与では、(+)-体と(-)-体はほぼ同程度の LD₅₀ を示し、ラット単回経口投与では、(-)-体より(+)-体の方が毒性が弱いと考えられた。また、2 週間経口投与による無毒性量は、(+)-体が雌雄共に 100 mg/kg/日以上、(-)-体が雌雄共に 50 mg/kg/日、同時に実施した本薬は雄 100 mg/kg/日、雌 50 mg/kg/日と推察された。

審査センターは、申請者に対し、①ラット胎児器官形成期投与試験の雄出生児でオープンフィールドテストの移動数及び立ち上がり数の増加が認められたこと、②マウスがん原

性試験でみられた肺腺腫の増加における本薬の腫瘍プロモーションの可能性とヒトでの安全性について説明を求めた。

申請者は、「①当該所見がみられたいずれの投与群の値も背景データの範囲内であり、明らかな用量相関性もみられないこと、雌の移動数や立ち上がり数は対照群との間に有意差は認められないこと、対照群が低値を示したことから本薬に関連したものではないと判断した。②本薬のプロモーション作用は否定する十分な科学的根拠はないが、マウスに生涯期間摂取させても肺腺腫は悪性化することはなく、ラットではこのような肺腺腫は認められなかったこと、遺伝毒性試験は陰性であったこと、雌雄マウス 150 mg/kg/日投与群の AUC はシェーグレン症候群患者に本薬を 30 mg 単回投与して得られた AUC を 1 日 3 回投与に換算した値の約 3.0～6.0 倍に相当したこと等の理由から、ヒトに対する安全性は確保されることが考えられた。」と回答した。

審査センターは回答を了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

(1) 効力を裏付ける薬理試験

1) 健常動物における唾液分泌促進作用

本薬は 3 mg/kg (十二指腸内投与、i.d.) 以上の用量で、雌性マウスの唾液分泌促進作用を示し、ラットにおいても 5、10 mg/kg (i.d.) で唾液分泌促進作用を示した。本薬の血漿中濃度と唾液分泌量との間に相関関係が認められるとしている。本薬 10 mg/kg (i.d.) で認められた唾液分泌促進作用は、臭化メチルアトロピン (0.1 mg/kg、静脈内投与 (i.v.)) の前投与により有意に抑制された。

また、本薬 (10 mg/kg、経口投与 (p.o.)) を 1 日 2 回、2 又は 4 週間反復投与しても、単回投与と比べて唾液分泌促進作用に影響が認められず、唾液腺のムスカリン受容体数を変化させなかったことから、本薬は耐性を引き起こさないと説明している。

2) 病態動物における唾液分泌促進作用

自己免疫疾患モデルである MRL/lpr 雌性マウス及び IQI 雌性マウスの唾液分泌に対して、本薬は 3 mg/kg (i.d.) 以上の用量で促進作用を示した。また、唾液分泌障害モデルである X 線局所照射ラットにおいて、本薬 10、30 mg/kg (i.d.) は唾液分泌促進作用を有することが示唆された。

(2) 作用機序

唾液腺膜画分を用いた [³H]QNB 結合に対する本薬の K_i 値は 1.2 μmol/L であり、本薬は既存のムスカリン受容体作動薬 (オキソトレモリン、アレコリン、ピロカルピン) と同程度

の親和性を示した。

本薬は、 M_1 、 M_3 又は M_5 ムスカリン受容体を発現させた CHO-K1 細胞において、 M_1 、 M_3 については 1×10^{-6} mol/L からイノシトールリン酸生成を促進し、 M_2 又は M_4 を発現させた CHO-K1 細胞において、 1×10^{-5} mol/L から cAMP 生成を抑制し、本薬がムスカリン受容体に対して作動活性を有することが示された。唾液分泌に関与する M_3 受容体における有効濃度は 1×10^{-6} mol/L 以上であり、5 mg/kg 経口投与した時のラット顎下腺内の本薬濃度 (3.6～4.2 μ g/g：18～21 μ mol/L) に相当している。ヒト唾液腺由来培養細胞株 (HSG 細胞) において、本薬は 10～300 μ mol/L でイノシトールリン酸を生成した。

本薬 (6 mg/kg, i.v.) のラットにおける唾液分泌促進作用は、フェントラミンで抑制されたが、アトロピン及び 4-DAMP で消失し、プロプラノロールでは抑制されず、本薬は唾液腺に存在する M_3 ムスカリン受容体を刺激することによって、唾液分泌促進作用を発現することが示された。

本薬の唾液分泌促進作用の特徴についていくつかの試験が行われている。

各種ムスカリン作動薬との比較を行った試験で、ピロカルピン (i.v.) は本薬より低用量でラットの唾液分泌促進作用を示した。

本薬 (20、40、60 mg/kg) 及びピロカルピン (0.66、1.3、2.0 mg/kg) の作用持続時間を十二指腸内投与で比較したところ、投与 20 分後の唾液分泌量はほぼ同程度であったが、投与 90 分後では本薬群の方がピロカルピン群より有意に高かったことから、ピロカルピンより本薬の方が作用が持続することが示唆された。本薬 (1、2、3 mg/kg) 及びピロカルピン (0.1、0.2、0.3 mg/kg) のイヌへの静脈内投与では、本薬 1 及び 2 mg/kg 群は、それぞれピロカルピン 0.1 及び 0.2 mg 群に比して、投与約 30 分後から 90 分後で有意に高い唾液分泌促進作用を示し、本薬の作用はピロカルピンより持続的であるとされた。同時に血漿中濃度が測定されたが、本薬 1 mg/kg 投与 90 分後の唾液分泌量は 0.4 mL/分であり、この時の血漿中濃度は約 100 ng/mL であった。ピロカルピン 0.1 mg/kg の投与では、0.4 mL/分の分泌量を示す血漿中濃度は約 25 ng/mL (投与後約 20 分) であった。以上から、本薬の作用がピロカルピンに比して長く持続するのは、有効血漿中濃度の持続に関連するとしている。

(3) 光学異性体及び代謝物の効力についての薬理試験

本薬 (ラセミ体、10、30 mg/kg) 及び(-)-体 (3、10、30 mg/kg) の十二指腸内投与によりラット唾液分泌量は増加したが、(+)-体 (30 mg/kg) では増加作用が認められなかった。また、(-)-体 10 mg/kg にその 3 倍量 (30 mg/kg) の(+)-体を混合投与しても(-)-体の作用に影響を及ぼさなかった。

ラット唾液腺膜分画における(-)-体の $[^3\text{H}]$ -QNB 結合に対する K_i 値(0.76 μ mol/L)は、本薬 (ラセミ体、1.4 μ mol/L) の約 1/2 であり、(+)-体の約 10 倍の親和性を有していた。

代謝物 4 種 (それぞれ 10 mg/kg, i.v.) は、未変化体が効果を発現する用量で、いずれもラット唾液分泌の著しい促進作用を示さなかった。ラット唾液腺膜分画において、4 種の代

代謝物の $[^3\text{H}]$ -QNB に対する K_i 値は、未変化体の K_i 値 ($1.4\mu\text{mol/L}$) より高く、親和性は $1/3$ から $1/120$ であり、唾液腺のムスカリン受容体に対する代謝物の親和性は未変化体に比べて低いことが示された。

(4) アネトールトリチオンとの比較

本薬 (10 mg/kg, i.d.) の単回投与ではラット唾液分泌促進作用を示したが、アネトールトリチオン (300 mg/kg, i.d.) の単回投与では唾液分泌量の増加は認められなかった。本薬は、反復投与してもムスカリン受容体数に影響を与えなかった。アネトールトリチオンは反復投与でムスカリン受容体数を増加させることにより細胞内情報伝達系を亢進させ、コリン作動性の刺激による唾液分泌を二次的に促進させる。アネトールトリチオンは、動物においては単回、単独投与では唾液分泌促進作用を示さず、ムスカリン作動薬投与後の唾液分泌量を増加させることが報告されている (Ukai, Y. et.al., *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1988; 294: 248-258)。

(5) 一般薬理試験 (本薬)

ムスカリン受容体刺激作用に基づく影響が認められている。モルモット摘出心房標本において、摘出回腸で作用が認められた濃度 (1×10^{-6} mol/L) 以上で収縮力の減少、 3×10^{-6} mol/L で拍動数の減少が認められている。モルモット摘出心臓標本において、 1×10^{-5} g/心臓以上で心拍数減少、 1×10^{-4} g/心臓で収縮力増強及び冠灌流量の一過性増加後の減少が認められている。In vivo 試験において、静脈内投与ではムスカリン作用が認められたが、経口投与において 10 mg/kg 以下で認められた作用は、マウスにおけるチオペンタール誘発睡眠時間の延長作用、マウス及びラットにおける明環境での散瞳であった。これらの作用はムスカリン拮抗薬で抑制されること、点眼でも認められたことから、末梢のムスカリン受容体に対する作用であると考察されている。

(6) 一般薬理試験 (光学異性体及び主要代謝物)

マウスに(-)-体 (100 mg/kg) を経口投与すると 6 例中 4 例が死亡した。生存動物では痙攣、振戦、自発運動の低下、流涎、散瞳、30 mg/kg では自発運動の低下、流涎、散瞳、10 mg/kg では自発運動の低下、散瞳が観察された。(+) - 体 (100 mg/kg) を経口投与すると、6 例中 2 例が死亡した。生存動物では振戦、自発運動の低下、散瞳が認められたが、30 mg/kg 以下では散瞳が認められた。(-)-体で観察された痙攣、自発運動低下、散瞳は、本薬 (ラセミ体) より低用量から認められた。(+) - 体については、本薬で観察された作用の出現率は低かった。マウスにおいて、チオペンタール睡眠時間の延長作用が、本薬と(-)-体とで認められ、(+)-体では認められなかった (30 mg/kg, p.o.)。本薬及び(-)-体 (30 mg/kg, p.o.) により、マウス酢酸ライジング法による鎮痛作用が認められたが、(+)-体では見られなかった。

無麻酔ラットに静脈内投与すると、(-)-体 0.3 mg/kg 以上の用量で投与直後に一過性の血圧

低下が、3 mg/kg 以上でこの変化に続きわずかな昇圧が認められた。摘出モルモット回腸標本において、(-)-体は 3×10^{-7} mol/L 以上で濃度依存的な収縮を示したが、(+)-体 (3×10^{-4} mol/L) は作用を示さなかった。

代謝物の一般薬理作用に関しては、SNI-t-SO (10 mg/kg, i.v.) をマウスに投与することにより流涎及び散瞳、SNI-SO₂ は流涎を示したが、反応の出現率は本薬より少なかった。なお、4 種の主要代謝物 (3×10^{-4} mol/L) の効力はいずれも本薬の 1/3 以下であった。

審査センターは、以下の点について説明を求めた。

病態動物における唾液分泌促進作用の試験に関して、各モデルの特徴と意義等について説明したうえで、モデル動物で得られた試験成績と臨床との関係について説明を求めた。

申請者は次のように説明した。① MRL/lpr マウスは自然発症自己免疫疾患モデルであり、雌において全身性エリテマトーデス様病態を示し、唾液腺ではリンパ球の巣状浸潤と腺房細胞の萎縮が認められる。これらはシェーグレン症候群の病態に類似している (Tanaka, A. et al., *J. Oral. Pathol.*, 1988; 17: 460-465)。② IQI/Jcl マウスは自然発症自己免疫疾患モデルであり、加齢に伴い主として雌において唾液腺及び涙腺に臓器特異的な炎症が認められ、シェーグレン症候群に伴う唾液腺障害のモデル動物と考えられる (Saegusa, J. et al., *In Sjögren's syndrome-state of the art*, Kugler Publications, 1994; 559-561)。③ X 線局所照射ラットは、物理的刺激によって唾液腺の損傷を引き起こした唾液分泌障害モデルである。頭頸部への X 線照射により、唾液腺分泌障害が起こることはヒト及び実験動物で報告されている (Valdez, I.H. et al., *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1993; 25: 41-47, Takei, T. et al., *J. Dent. Res.*, 1994; 73: 1503-1508)。X 線照射ラットは、シェーグレン症候群における唾液分泌障害と発症機序は異なるが、唾液腺の組織損傷に伴う分泌障害という点で共通する。④ いずれのモデルも、ムスカリン受容体との関連について報告はない。⑤ 病態動物を用いた検討の結果、本薬は自己免疫疾患又は X 線照射により障害された唾液腺においても唾液分泌を促進することが示された。従って、シェーグレン症候群患者においても、低下している唾液分泌機能を促進し、口腔乾燥症状を改善するものと考えられる。

本薬の *in vivo* における作用について、本薬の組織分布特性も考慮に入れて説明し、併せて、ムスカリン受容体サブタイプの組織局在性、受容体結合試験及び一般薬理成績から、本薬の安全性について考察を求めた。

申請者は以下のとおり考察した。① ピロカルピンの K_i (M_1)/ K_i (M_3) 及び K_i (M_2)/ K_i (M_3) は 0.16 及び 0.16 であるのに対して、本薬は 0.34 及び 0.74 であり、本薬はピロカルピンに比べると M_3 受容体に対する親和性が高い。② 本薬の組織内分布について、耳下腺、舌下腺、顎下腺の放射能濃度は、小腸、大腸、心臓と比べて比較的高いことから (資料 へ項参照)、本薬は標的臓器である唾液腺に高濃度分布する可能性がある。③ 本薬の安全性について、本薬の薬効量はラットで 5 mg/kg 以上 (i.d.)、マウスで 3 mg/kg 以上 (i.d.) と推定されるが、ラット及びマウスへの経口投与で、中枢神経系 (M_1)、心臓 (M_2)、消化管 (M_3) で

のムスカリン様作用は 30 mg/kg 以上で認められたことから、唾液分泌促進作用を示す用量では、他のムスカリン受容体を介した作用が出現する可能性は低いと考える。④一般にムスカリン作動薬は、消化管等の平滑筋収縮、外分泌亢進、末梢血管拡張、心臓への陰性変時作用等を示すが、臨床試験で多く発生した副作用は、嘔気、腹痛、下痢、多汗等で、消化管等の M_3 受容体刺激作用によると考えられるものが主体であった。

本薬は、 M_3 受容体に対してピロカルピンより若干高い親和性を持つと同時に、 M_2 及び M_1 受容体にも親和性を持つと考えられることから、受容体サブタイプを介する作用について再確認を求め、さらに、添付文書の薬効薬理の項における受容体サブタイプ及び受容体結合に関するパラメータ等の記載について、米国添付文書を比較して整理するよう求めた。

申請者は、先の回答の①から③を再度詳細に提示した。また、添付文書については、本薬がピロカルピンと比較して若干選択性が高いと考えられるものの、薬理学的に明らかな選択性を示す *in vivo* データが得られていないことから、受容体サブタイプに関する記述はしない旨を回答した。

ムスカリン受容体サブタイプ発現 CHO-K1 細胞における受容体刺激後の細胞内情報伝達に対する作用に関して、最小有効濃度及び最大反応率に関する類薬との比較及び M_3 選択性について考察を求めた。さらに、ラットにおける唾液分泌促進作用の各種ムスカリン作動薬の比較成績等についても併せて考察するよう求めた。

これに対して、申請者から、最小有効濃度及びカルバコールを 100 とした時の最大反応率が示された。ムスカリン受容体サブタイプを発現させた CHO-K1 細胞における情報伝達系に関する検討において、本薬は M_1 及び M_3 受容体に対して 1×10^{-6} mol/L から作用を示したが、 M_2 に対しては 1×10^{-5} mol/L から作用を示し、10 倍高い濃度が必要であった。一方、ピロカルピンはいずれも 1×10^{-6} mol/L から作用を示し、本薬は他のムスカリン受容体作動薬と比較して M_3 受容体に対して選択的に作用すると説明された。

ラット唾液分泌機能及び唾液腺ムスカリン受容体数に及ぼす反復投与の影響に関して、本薬と溶媒の反復投与群のみを比較して、本薬を反復投与しても効果は減弱せず、耐性を引き起こさないと説明しているが、反復投与なし群と本薬反復投与群との間には差が認められた点について説明を求めた。

申請者は、①唾液分泌量に関しては、単回投与群と反復投与群（本薬群及び溶媒群）の間に有意差は認められなかったこと、②一方、唾液腺ムスカリン受容体数に関しては、単回投与群と反復投与群（本薬群及び溶媒群）の間に有意差が認められたが、本薬群と溶媒群との間には有意差は認められなかったこと、③従って、単回投与群との差は、本薬に起因するものではないと考察している。その上で、本試験において、単回投与群では 8 週齢で測定を行い、反復投与群ではその 2 又は 4 週間後に測定したことから、この結果は実験条件の違いにより生じた可能性があるとして説明された。

審査センターは以上の回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体、 ^{14}C 標識体が用いられ、標識体の放射化学的純度は 97.4 % 以上であった。

(1) 動物における成績

雄ラット及び雄イヌに本薬を単回経口投与（ラット：1、5、25 mg/kg、イヌ：1 mg/kg）したとき、未変化体の T_{max} はそれぞれ 5～15 分及び 0.7 時間、消失半減期は 0.4～1.0 時間及び 1.3 時間、静脈内投与時との比較によるバイオアベイラビリティは 52.5 % 及び 27.9 % であるとされた。ラットでは非線形の薬物動態が示唆され、硫黄の酸化的代謝の飽和によるとされた。イヌでは 1 mg/kg 投与時の薬物動態に雌雄差は認められなかったが、ラットでは 5 mg/kg 投与時の雌の AUC は雄の約 2 倍の値を示し、代謝の差によるとされた。雄ラット及び雄イヌに ^{14}C 標識体を単回経口投与（ラット：1、5、25 mg/kg、イヌ：1 mg/kg）したとき、血漿中放射能の T_{max} はそれぞれ約 30 分及び 1 時間、消失相の半減期は 15～21 時間及び 33 時間であった。雄ラットにおける放射能の経口吸収率は 94 % であり、薬物動態に雌雄差は認められないとされた。ラットでは血液及び血漿中放射能推移は同様であったが、イヌでは差が認められ、血球中に移行した放射能の消失が遅いことによるとされた。雄ラットへの反復経口投与時（5 mg/kg、1 日 1 回 14 日間）、14 日投与後の未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータは初回投与時とほぼ同じ値であったとされた。

雄ラットに ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は投与 30 分で最高値に達し、膀胱、腎臓、外涙腺、肝臓、ハーダー腺、唾液腺（舌下腺、顎下腺）で高く、脳への移行も認められたが、投与 72 時間後には肺以外の組織では検出されなかった。反復経口投与時（5 mg/kg/日）に特に著しく蓄積性を示す組織はなかったとされた。雌ラットでは、放射能の組織への分布状態は雄とほぼ同様であったが消失は緩やかであるとされた。妊娠ラットへの ^{14}C 標識体単回経口投与時（5 mg/kg）、胎児中放射能濃度は母獣血漿中濃度と同程度かやや高かったが、胎児への残留性は少ないとされた。

ラット及びイヌにおける本薬の血漿蛋白結合率（50～10000 ng/mL、*in vitro*）は 20 % 前後と低く、*in vivo* における経時的变化も認められなかった。

本薬のラット及びイヌの血漿及び尿中代謝物として、硫黄の酸化体（SNI-t-SO、SNI-c-SO、SNI-SO₂）及び窒素の酸化体（SNI-NO）が検出され、イヌでは SNI-NO が主要代謝物であるとされた。雌雄ラット顎下腺では未変化体と SNI-t-SO が高濃度検出された。肝臓又は腎臓のミクロソームによる *in vitro* 代謝試験の結果、硫黄の酸化的代謝には P450（ヒト分子種：CYP2D6、3A4）、窒素の酸化的代謝にはフラビン含有モノオキシゲナーゼ（FMO）が関与するとされ、肝ミクロソームによる本薬の代謝速度は、イヌ、雄ラット、雌ラットの順であるとされた。ラットへの反復経口投与（10～80 mg/kg、7 日間）により、肝薬物代謝酵素系への影響は認められなかった。

^{14}C 標識体を経口投与したとき、雄ラットでは 24 時間までに投与量の 98 %以上が尿中に回収され、糞及び胆汁中へは 168 時間でも 1 %未満であり、雌雄差及び反復投与による影響は認められないとされた。授乳中ラットに ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿中と比較して 3.0～4.7 倍高かったが、血漿中放射能と同様に消失し、48 時間後には検出されなかった。

雌雄ラット及びイヌに本薬 5 mg/kg あるいは各光学異性体 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、(-)-体の血漿中濃度は(+)-体より低く、代謝の差によるとされた。ラット及びイヌ共に光学異性体間の相互変換及びトランス異性体への変換は起こらないとされた。

(2) ヒトにおける成績

ヒトにおける薬物動態は、本邦において、健康成人、高齢者、シェーグレン症候群患者を対象に検討された。また、米国において、健康成人を対象に実施された ^{14}C 標識体投与時の成績が参考資料として提出された。

健康成人男性を対象に本剤 1～50 mg を空腹時単回経口投与したとき、未変化体の T_{max} は 1.0～2.2 時間、消失半減期は 2.7～4.3 時間であった。 C_{max} 及び AUC は投与量に比例し、投与後 24 時間までの未変化体尿中排泄率は 7.8～23.6 %であった。本剤 30 mg を食後に単回経口投与したとき、 T_{max} は食前投与(1.2 時間)と比較して有意に延長した(2.5 時間、 $p<0.05$) が、 C_{max} 、AUC 及び消失半減期には有意な差は認められなかった。代謝物として、血漿中に SNI-t-SO と SNI-c-SO が認められ、未変化体と同様な推移を示したとされた。食前、食後ともに本剤投与後 24 時間までの尿中への回収は約 42 % (SNI-t-SO : 約 25 %、未変化体 : 約 12 %、SNI-c-SO : 6 %) であるとされた。本剤の反復経口投与時 (1 回 30 mg 1 日 3 回 6 日間、7 日目に 1 回)、血漿中濃度は 4 日目までに定常状態に達し、最終回投与時の C_{max} は 1 日目の約 1.5 倍であったが消失半減期はほぼ同様であった。健康成人男性に本剤 30 mg を単回経口投与したとき、(-)-体の血漿中濃度は(+)-体に比べて高く推移し、消失半減期は 1.3 倍、AUC は 1.7 倍、未変化体の尿中排泄率は 1.7 倍大きかった。

健康高齢男性 (60～80 歳) を対象に本剤 30～120 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の T_{max} は 1.3～1.8 時間、消失半減期は 5.7～6.7 時間であった。健康非高齢成人男性と比較して AUC は 2～3 倍大きく、消失は遅い傾向を示したとされた。未変化体及び代謝物の C_{max} 、AUC は投与量に比例し、投与後 30 時間までの尿中には、未変化体 10.3～18.6 %、SNI-t-SO 18.8～25.8 %、SNI-c-SO 5.2～6.9 %、合計 34.3～49.4 %回収された。また、ヒト尿中には、未変化体及び SNI-t-SO の N-グルクロン酸抱合体と推定される代謝物が検出され、それぞれ投与量の約 9 %及び 5 %に相当した。1 日 3 回反復経口投与したとき、未変化体及び代謝物の血漿中濃度は 4 日目までに定常状態に達し、最終回投与時の消失半減期は単回投与時とほぼ同じであるとされた。

シェーグレン症候群患者 6 名 (女性、48～68 歳) に本剤 30 又は 50 mg を単回経口投与したとき、未変化体の T_{max} は 1.3～1.5 時間、消失半減期は 4.7～5.1 時間であり、血漿中濃度

は健康成人男性よりも高く推移し、患者での体重当たりの投与量が約 1.5 倍大きくなっていることによるものとされた。血漿中代謝物 SNI-t-SO と SNI-c-SO の T_{max} は 1.3～2.0 時間、未変化体の約 1/2 及び 1/5 の濃度で推移し、消失半減期は 4.9～7.6 時間であった。

ヒトにおける血漿蛋白結合率 (50～1000 ng/mL、*in vitro*) は 17.4～19.5 % と低く、また結合は可逆的であるとされた。ヒト肝及び腎ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験の結果、本薬は肝臓の CYP2D6 及び 3A4 により主に SNI-t-SO と SNI-c-SO に代謝され、また、SNI-NO の生成には主に腎臓のフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) が関与し、生成した SNI-NO はそのまま尿中に排泄されるとされた。本薬 (10 µmol/L) は CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 の特異的基質の代謝に影響しなかった。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

健康非高齢男性と比較して、健康高齢男性及びシェーグレン症候群患者 (全て女性) では血漿中濃度が高い点に関して、本薬の薬物動態に及ぼす年齢及び性差の影響について整理し、米国での申請用法・用量とも比較の上、本邦での申請用法・用量 (1 回 30 mg 1 日 3 回食後経口投与、年齢及び症状により減量) の妥当性について薬物動態の観点から説明するように求めた。

申請者は、国内で実施されたヒトにおける 4 種類の薬物動態試験 (第 I 相臨床試験: 健康成人男性対象、用法比較試験: 健康成人男性対象、高齢者薬物動態試験: 健康高齢者対象、患者における薬物動態の検討: シェーグレン症候群女性患者対象) において今回申請用量である 30 mg 投与時の未変化体の薬物動態パラメータについて整理した上で年齢及び性差の影響について考察した。年齢については、健康成人男性と比較して健康高齢男性では分布容積 (V_d/F)、全身クリアランス (CL/F) 及び腎クリアランス (CL_r) が低下し、消失半減期に約 1.5 倍の延長が認められたが、これは CYP3A4 活性及び腎クリアランスの低下に起因するものと推察しているとした。性差については、シェーグレン症候群患者の薬物動態試験に組み入れられた被験者はすべて女性 (平均体重 43.4 kg、平均年齢 53.8 歳) であり、C_{max} 及び AUC は健康成人男性より大きく、健康高齢男性と同程度であったが、体重当たりの投与量で補正した場合、C_{max} 及び AUC は健康成人男性と同程度、健康高齢男性の約 2/3 であったことから、ヒトにおける本薬の薬物動態には性差の影響は少ないものと考えたと説明した。

さらに申請者は、申請用量の妥当性に関して、第 II 相及び第 III 相臨床試験に組み入れられた患者の背景は薬物動態の検討における患者群と大きな差はなく、これらの試験で得られた有効性・安全性の成績からみて申請用量は妥当であると考え、こと、「減量」とは 1 日 1～2 カプセル (つまり 1 日 30-60 mg) で投与を継続することを意味したが、特に明確な根拠となる試験成績もないことから、「年齢及び症状により減量する」の記載を削除する旨を回答した (ト項参照)。なお、米国での用量は、申請当初は、患者個々にあわせ 1 回 15 mg 単位で増減可能としていたが、最終的にはそのような記載が除かれ、日本と同様の用法・

用量となっている。これらの検討を踏まえ、添付文書の薬物動態の項に、本薬の薬物動態の特徴を把握可能とするための基本的な情報及び患者における薬物動態パラメータの詳細が追加記載されることとなった。

薬物相互作用に関して、臨床において併用される可能性のある薬物を示し、併用による本薬及びそれらの薬物への影響について考察するよう求めた。

申請者は、1) 本薬は主に代謝を受けた後尿中に排泄されること、2) ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験において、本薬の S-酸化代謝は、CYP2D6 及び 3A4 の阻害剤により約 65 % 及び 35～45 %、両分子種の阻害剤により約 80 % 阻害されたこと、3) 一方、本薬が主な CYP 分子種の活性に及ぼす影響については、検討に用いた本薬の濃度からみて各分子種の特異的基質の代謝を *in vivo* において阻害する可能性は低いと考えることを述べた。また、申請者は、第Ⅲ相長期投与試験の併用薬のうち、CYP2D6 又は 3A4 を阻害する薬物、あるいは基質となる薬物を調査し、プロプラノロール、エリスロマイシン、ニフェジピン、シメチジン、キニジン（併用実績はなし）について、本薬のトランス及びシス S-酸化阻害の検討を行った。その結果、キニジン及びシメチジン併用時には本薬の S-酸化を阻害する可能性が示唆され、その他の薬物については本薬の S-酸化に及ぼす影響は少ないと考えると回答した。さらに、臨床試験で比較的高頻度に認められた消化管系副作用に関連して併用される吐気止めや下痢止めのうち、上記以外のアセチルコリン放出促進作用を有する薬剤（シサプリド、モサプリド等）に関しても併用注意としたが、それ以外の薬剤については、薬物動態、作用機序からみて薬物相互作用を起こす可能性は少ないと考えると回答した。

¹⁴C 標識体投与時、雌雄ラット共に放射能の肺への移行性が高く、また肺からの消失が他の組織と比べて遅かったことから、本薬の肺における局在性、蓄積性、毒性について説明した上で、ヒトにおける安全性の観点から考察するよう求めた。

申請者は、¹⁴C 標識体投与後の全身オートグラフィーの成績から放射能は肺組織全体に一樣に分布し、単回及び反復投与時の肺組織内放射能濃度から本薬及び代謝物の肺への蓄積性は少ないと考えていること、亜急性及び慢性毒性試験又はがん原性試験において本薬に起因すると考えられる特記すべき変化は肺に認められなかったことを説明し、これらの点を資料 〃 に追加記載すると述べた。非臨床試験の成績からはヒト肺に対する影響は示唆されていないが、間質性肺炎はシェーグレン症候群に併発する病変であること、臨床試験において間質性肺炎の発症又は増悪をみた症例が見られ、本薬の影響を完全には否定できなかったことから、「慎重投与」に間質性肺炎の患者に関する記載を行う旨回答した。

光学異性体に関して、ヒトにおける光学異性体の薬物動態の差異及びラットにおける薬物動態がラセミ体とエナンチオマー体投与時で異なる点について説明を求めた。

申請者は、ヒト肝ミクロソームによる光学異性体の代謝について検討した結果、(-)-体の血漿中濃度が高い理由として、(-)-体が(+)体より S-酸化代謝に関与する P450 への親和性が低いことによると説明した。一方、ラット肝ミクロソームを用いた光学異性体間相互の代謝阻害実験において、(+)体は(-)体の代謝に影響しなかったが、(-)体は(+)体の S-酸化を

阻害したことから、ラットへのラセミ体の経口投与時には(+)-体の代謝が(-)-体により阻害され、エナンチオマー投与時と比較して CL/F が低下したものとする旨を回答した。

動物では本薬はほぼ尿中に 100 %回収されるが、ヒトでは約 50 %程度であるとされている点について説明を求めたところ、申請者は、米国で実施した標識体投与時の薬物動態試験において、投与後 168 時間までの放射能の尿及び糞中への回収はそれぞれ 97.3 %及び 0.5 %であり、動物での試験成績と良く一致していたことを述べ、本試験成績を新たに参考資料として添付するとともに資料 〃に追加記載すると回答した。

審査センターは、これらの回答を了承した。(用法・用量に関しては「ト. 臨床試験の試験成績に関する資料」も参照のこと。)

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

<提出された試験成績>

(1) 第 I 相試験

1) 単回投与試験

本剤 1、2.5、5、10、20、30、40、50 mg を各 6 例、プラセボを 2 例に投与した。用法・用量は、当時開発の対象としていたアルツハイマー病モデル動物を用いた試験を参考に設定された。

2.5、20 mg で 1 例、30 mg 投与で 5 例、40 mg 投与以上では 6 例全例で唾液分泌亢進がみられ、50 mg 投与では 4 例に腹痛、2 例に尿道痛、1 例に顎下腺の腫脹・圧痛、発汗、悪心を認めたが、いずれも軽度であった。その他、ふわふわ感、舌先しびれ等が 10～40 mg で散見されたが、用量依存的ではなかった。理学所見で異常は認められなかった。臨床検査値異常は、20 mg 投与の 1 例で AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、LAP の上昇を認め、40 mg 投与の 1 例で網状赤血球数の軽度の増加を認めた。また 5、30、50 mg 投与においてそれぞれ 2、3、1 例にコルチゾールの上昇がみられたが、一過性であった。

2) 反復投与試験

用法・用量は、単回投与試験の 50 mg 投与時に腹部痛、顎下腺の腫脹、圧痛、尿道痛がみられたため、反復投与時に予想される未変化体の血漿中濃度をシミュレートし、1 日 90 mg (30 mg $\times$ 3 回) とした。本剤群 6 例、プラセボ群 2 例で、1 日 3 回 7 日間投与した。

本剤投与 6 例中 2 例に唾液分泌の亢進がみられた。また 2 例に唾液分泌の亢進によると考えられる顎下腺の腫脹 (うち 1 例は圧痛を伴う) を認めたが、1 例は投与中に、1 例は投与中止後 24 時間以内に消失した。その他、軟便 4 例、下痢 1 例が認められた。臨床検査値異常は、本剤投与群の 1 例に網状赤血球数の軽度増加を、2 例に一過性のコルチゾールの上

昇をみた。理学検査では本剤投与群の 2 例で過呼吸賦活時に脳波の徐波化を認めた。

(2) 前期第Ⅱ相試験

シェーグレン症候群患者に対してオープン試験(用量漸増法)で行われた。低用量(10 mg×3 回/日)、中用量(20 mg×3 回/日)、高用量(30 mg×3 回/日)の 3 クールとし、食事の約 1 時間前に投与された。総症例 50 例中、診断基準不適合 1 例、同意撤回 2 例、投与後来院しなかった 1 例を除いた 46 例が有用性解析対象とされ、そこから副作用により中止とした 8 例を除いた 38 例が有効性の解析対象例とされた。

サクソントテストにより測定した唾液分泌は、第 1 クール終了日以降有意に増加し、第 2 クール終了日には第 1 クール開始日に比べ 1.82 倍と最大値を示した。唾液分泌改善度の「中等度改善」以上の改善率は 52.9 % (18/34) であった。自覚症状は、「口の中が乾く」、「水が飲みたい」、「話しにくい」、「食べ物がかみにくい」、「食べ物が飲み込みにくい」が有意な改善を示した。投与終了時に治験担当医師が判定した自覚症状改善度の「中等度改善」以上の改善率は 47.4 % (18/38) であった。唾液分泌改善度、自覚症状改善度、他覚所見改善度の成績に基づいて、最終的に判定した全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は 55.3 % (21/38) であった。

有害事象は 17 例 30 件に認められた。19 件は嘔気・腹痛等の消化管障害であり、ついで一般的全身障害(気分不良・頭痛) 5 件、多汗 2 件、めまい 1 件、振戦 1 件、視力異常及び耳鳴 1 件であった。重度の副作用は「嘔気・食道閉塞感」の 1 例で、休薬、減量及び消化剤の内服により症状は消失した。その他は中等度又は軽度で、ほとんどの症状は投与期間中に軽快又は消失した。本剤投与後に認められた臨床検査値異常は 10 症例 17 件であったが、本剤との関係が否定できない異常変動は、AST (GOT)・ALT (GPT)が上昇した 1 症例、白血球が減少した 1 症例の計 2 症例 3 件であった(1 例は「安全」、1 例は「ほぼ安全である」と評価されている)。概括安全度において「安全である」と判定された割合は 67.3 % (33/49) であった。有用度において「極めて有用」と「かなり有用」を併せた割合は 43.5 % (20/46) であった。

(3) 後期第Ⅱ相試験

後期第Ⅱ相試験では、本剤の至適用量を検討する目的で、本剤 6 mg/日、60 mg/日、90 mg/日が二重盲検下で 4 週間毎食後投与された。用法・用量は、前期第Ⅱ相試験において 30 mg 投与時に比較して 60 mg 投与時に唾液分泌が有意に増加し、自覚症状も有意に改善したことから、60 mg/日を中用量とし、第Ⅰ相試験で 2.5 mg から唾液分泌亢進が認められたことから 6 mg/日を低用量とし、第Ⅰ相試験で 90 mg までの忍容性が確認されたこと、前期第Ⅱ相試験で 90 mg での有効性が確認されたことから、90 mg/日を高用量とした。前期第Ⅱ相試験では食事摂取時の障害を改善する目的で食前投与としたが、食前後の用法比較試験の結果に基づき本試験では食後投与とした。

204 症例に本剤が投与され、投与後来院しなかった 3 例を除く 201 例が安全性採用例、そこから服薬率が 3 分の 2 未満であった例等 12 例を除いた 189 例が有用性採用例、さらに有害事象のため中止となった 26 例を除いた 163 例が有効性採用例とされた。唾液採用例は 151 例であった。患者背景において 3 群間に差はみられなかった。唾液分泌増加率は、投与終了時において 6 mg 群 1.20 倍、60 mg 群 1.51 倍、90 mg 群 1.60 倍であり、60 mg 群及び 90 mg 群ともに 6 mg 群に対する有意差が認められた (t 検定: $p=0.013$ 及び 0.032)。しかし、事後的に実施した Dunnett の多重比較では有意差はみられなかった ($p=0.064$ 及び 0.087)。自覚症状では「飲水切望感」、「口腔内粘稠感」の 2 項目において 6 mg 群と 90 mg 群との間に有意差が認められた (χ^2 検定)。多重性を考慮して実施した Steel 検定では「飲水切望感」のみ 6 mg 群と 90 mg 群に有意差が見られた。他覚所見では「口唇・口角の乾燥症状」において、60 mg 群及び 90 mg ともに 6 mg 群に対する有意差が認められた (χ^2) が、Steel 検定では有意な差はなかった。全般改善度の改善率 (中等度改善以上) は 6 mg 群 23.6 % (13/55)、60 mg 群 40.0 % (22/55)、90 mg 群 47.2 % (25/53) で、90 mg 群で最も高い改善率を示し、6 mg 群と比較して 90 mg 群では有意差が認められた (χ^2 : $p=0.010$)。多重性を考慮した解析においても同様の結果であった (Steel: $p=0.011$)。

有害事象の主なものは嘔気、腹痛、下痢、腹部不快感、唾液腺痛等であったが、発現率は 6 mg 群 27.5 % (19/69)、60 mg 群 27.1 % (19/70)、90 mg 群 24.2 % (15/62) で、3 群間に差は認められなかった。発現した症状は軽度又は中等度で、重度と判断されたものはなかった。臨床検査値異常変動の発現率は、6 mg 群 6.1 % (4/66)、60 mg 群 11.6 % (8/69)、90 mg 群 10.0 % (6/60) であり、3 群間に有意差はなかった。主な異常変動は、赤血球の減少が 60 mg 群 2 例、90 mg 群 2 例の計 4 例に、血色素量の減少が 60 mg 群 3 例、90 mg 群 1 例の計 4 例に認められた。また、ヘマトクリット値の減少及びアミラーゼの上昇が 60 mg 群 2 例、90 mg 群 1 例の計 3 例に認められた。これらはいずれも臨床上問題となるものではなかった。安全性において、「安全である」と評価された症例の割合は、6 mg 群 69.6 % (48/69)、60 mg 群 70.0 % (49/70)、90 mg 群 69.4 % (43/62) であり、各群間に有意差はなかった。

有用性において有用率 (有用以上) は、6 mg 群 20.0 % (13/65)、60 mg 群 30.3 % (20/66)、90 mg 群 43.1 % (25/58) であり、6 mg 群と 90 mg 群の間で有意差が認められた (χ^2 : $p=0.006$ 、Steel: $p=0.017$)。

(4) 第Ⅲ相比較試験

後期第Ⅱ相試験の結果から至適用量が 1 日 90 mg と判断され、プラセボを対照にした無作為化二重盲検比較試験を実施した。登録例 214 例から未投与例等を除いた 208 例の投与例中、副作用なく服薬不足 8 例を除いた 200 例が安全性採用例、そこから組入れ時唾液分泌量が 3 g/2min 超過していた例と併用禁止薬使用例を除いた 198 例が有用性採用例、さらに副作用あり服薬不足 24 例を除いた 174 例が有効性採用例とされ、測定の不備等による唾液不採用例 9 例を除いた 165 例が唾液採用例とされた。

唾液分泌量の各測定時期では本剤群とプラセボ群に有意差は認められなかったが、主要評価項目の唾液増加率では、プラセボ群 1.37 倍に対して本剤群 1.57 倍であり、Wilcoxon 検定で両群間に有意差が認められた ($p=0.006$)。また、唾液増加量でもプラセボ群 0.29g、本剤群では 0.51g であり、有意差が認められた (Wilcoxon: $p=0.005$)。

自覚症状・他覚所見において、自覚症状 3 項目（「口腔内乾燥感」、「食物摂取困難」、「口腔内粘稠感」）及び他覚所見（口腔粘膜・舌・口唇・口角）で両群間に有意差が認められた (U: それぞれ $p<0.001$ 、 $p=0.032$ 、 $p<0.001$ 及び $p<0.001$)。

全般改善度において改善率(中等度改善以上)は、本剤群 56.0 % (47/84)、プラセボ群 23.3 % (21/90) であり、両群間に有意差が認められた (U: $p<0.001$)。

重篤な有害事象は、間質性肺炎の増悪及びめまいが各 1 件あり、本剤との関連は「どちらともいえない」と判断された。副作用による投与中止例は、プラセボ群 7 例 (7.1 %)、本剤群 16 例 (15.8 %) であった。本剤群での中止例の内容は、消化管障害（嘔気、嘔吐等）が 7 例 12 件と最も多く、その他一般的全身障害（頭痛、悪寒、浮腫）が 4 例 4 件、皮膚・皮膚付属器障害（多汗、発疹）が 3 例 3 件、動悸・頻脈が 2 例 3 件、泌尿器系障害（頻尿、膀胱炎）が 2 例 2 件、めまいが 1 例 1 件、かぜ症候群が 1 例 1 件であった。膀胱炎の 1 例に抗生剤の投与が行われたが、その他は無処置で投与中止後 1 週間以内に消失した。有害事象の発現率はプラセボ群 12.1 % (12/99)、本剤群 28.7 % (29/101) であり、有意差が認められた (χ^2 : $p=0.003$)。症状としては、嘔気、嘔吐等の消化管障害、次いで多汗が多かった。副作用の程度は両群ともに軽度～中等度がほとんどで、高度と判定された症状は、本剤群の多汗 1 例と、プラセボ群の頭痛 1 例であった。

臨床検査値異常変動は、プラセボ群と比較して本剤群でより多く認められた。頻度が高かったものはアミラーゼの上昇で、「関連性あり」とされたものは本剤群 8 例、プラセボ群 2 例であったが、いずれも臨床上問題となるものではなかった。安全性において「安全である」と評価された割合は本剤群 64.4 % (65/101)、プラセボ群 84.8 % (84/99) であり、有意差が認められた (U: $p<0.001$)。

有用性において「極めて有用」及び「有用」と評価された症例の割合は、本剤群で 43.0 % (43/100)、プラセボ群で 21.4 % (21/98) であり、両群間に有意差が認められた (U: $p=0.006$)。

（５）第Ⅲ相一般臨床試験（長期投与試験）

長期投与時の安全性、有効性を検討する目的で、本剤 90 mg/日 28 週投与 300 例以上、52 週投与 100 例以上の症例数を目標とした。登録症例 492 例中未投与 7 例を除いた 485 例に本剤が投与され、服薬不足で副作用なし等の 23 例を除いた 462 例が安全性採用例、そこから選択基準不適合、除外基準抵触等 18 例を除いた 444 例が有用性採用例とされ、さらに服薬不足で副作用あり例等を除いた 391 例が有効性採用例、唾液観察未実施例等の不採用例 54 例を除いた 337 例が唾液採用例とされた。安全性採用例、有効性採用例の平均投与期間はそれぞれ 274.1 日、290.4 日、28 週以上投与された症例はそれぞれ 345 例、314 例、52 週

投与はそれぞれ 218 例、202 例であった。

唾液分泌量は、投与前平均に比較して各測定時期において有意に増加した (paired-t)。自覚症状は、「口腔内乾燥感」、「飲水切望感」、「食物摂取困難」、「口腔内粘稠感」の 4 症状が各項目とも 28 週後にほぼ最大の改善を示し、52 週後まで同様の改善率を示した。他覚所見は、「口腔内乾燥症状」、「口唇・口角の乾燥症状」について、自覚症状と同様、28 週後にほぼ最大の改善を示し、52 週後まで同様の改善率を示した。全般改善度における改善率（最終評価時、中等度改善以上）は 55.6 % (200/360) であった。自覚症状総合改善度において改善率は 50.1 % (196/391)、他覚所見において改善率は 29.7 % (116/391) であった。総合全般改善度において改善率は 51.9 % (203/391) であった。

薬物間相互作用では、唾液分泌を亢進すると考えられる去痰剤、アネトールトリチオン、及び本剤と作用が拮抗すると考えられる抗コリン作動薬を併用した群と併用しなかった群について、最終評価時の唾液増加率と総合全般改善度を比較したところ、抗コリン作動薬併用群で唾液増加率が低下した（非併用の増加率 2.05 ± 1.99 、併用時の増加率 1.60 ± 0.75 、 $p = 0.021$ ）。また、総合全般改善度ではいずれの薬剤についても併用群、非併用群間に有意差はなかった。

重篤な有害事象は自殺、化膿性耳下腺炎、唾石、脳出血、胃の悪性リンパ腫の疑いが各 1 例で、いずれも因果関係は「なし」か「多分なし」であった。

有害事象は 462 例中 204 例 (44.2 %) に発現し、そのうち本剤との関連性が「あり」「多分あり」及び「どちらともいえない」と判定されたものは 153 例 (33.1 %) であった。主な有害事象は、消化器系では嘔気 (53 例うち高度 3 例)、下痢 (25 例、高度なし)、嘔吐 (18 例うち高度 1 例)、腹部不快感 (15 例うち高度 1 例)、腹痛 (17 例うち高度 1 例)、食欲不振 (10 例うち高度 1 例)、唾液腺痛 (8 例、高度なし)、唾液腺腫大 (8 例うち高度 1 例) 等、皮膚症状では多汗 (24 例うち高度 1 例) 等、中枢神経系では頭痛 (7 例うち高度 1 例)、めまい (6 例、高度なし)、振戦 (2 例、高度なし) 等、心血管系では動悸 (5 例、高度なし)、胸部圧迫感 (4 例、高度なし)、胸痛 (3 例、高度なし)、胸部不快感 (2 例、高度なし)、呼吸器系では間質性肺炎 (2 例、高度なし)、かぜ症候群 (18 例、高度なし)、気管支炎 (9 例、高度なし) 等であった。高齢者、非高齢者の間で有害事象の発現に差はなかった。副作用の発現時期は、投与 4 週後までの発現が全発現数 261 件中 175 件 (67.0 %) であった。併用薬剤と副作用の関係では、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) 非併用群で、併用群に比して副作用の発現率が高かった以外は、各薬剤の併用群と非併用群の間に副作用の発現率に差はなかった。

臨床検査値異常変動で本剤との関連性が否定できないと判定された割合は、ALT (GPT) 上昇 (3.3 %)、AST (GOT) 上昇 (3.1 %)、アミラーゼ上昇 (3.0 %)、尿 NAG 上昇 (2.5 %)、ALP 上昇 (1.6 %)、 γ -GTP 上昇 (1.6 %) 等であった。

安全性採用 462 例において「安全である」と判定されたのは 287 例 (62.1 %) であり、有用性採用 444 例中「有用」と判定されたのは 210 例 (47.3 %) であった。

(6) 用法比較試験

前期第Ⅱ相試験では、シェーグレン症候群にみられる食事摂取時の障害に対する改善を期待し、本剤を食前に投与したが、食事に関連した項目以外の「口の中が渇く」、「水が飲みたい」、「話しにくい」等の項目でも改善が認められたため、食事以外の自覚症状の改善、コンプライアンスの向上を考慮し、食後投与に変更することが計画され、後期第Ⅱ相試験開始前に、健康成人6名を対象に、同一被験者に本剤を食前及び食後に単回投与したときの体内動態等を比較するオープン試験が実施された。

食前投与時及び食後投与時いずれにおいても投与後 4 時間をピークとする唾液分泌促進作用が認められ、全例で唾液分泌の自覚症状が認められた。1 例に食前投与、食後投与とも左顎下部の腫脹を認めたが、24 時間以内に消失した。臨床検査値に問題となる変動は認められなかった。

薬物動態に関しては、未変化体の T_{max} は食前投与時の平均が 1.2 時間、食後投与時の平均は 2.5 時間であり、食後投与時に約 2 倍遅延していた。一方、 C_{max} 、 AUC_{0-24h} には両投与条件間で有意差は認められなかった。尿中排泄率は、未変化体でそれぞれ 11.6 ± 3.3 %及び 11.9 ± 3.2 %であり、代謝物も含めた総尿中排泄率はいずれも約 42 %を示し、両条件下で有意差はなかった。

(7) 高齢男子における単回及び反復投与試験

本試験の目的は、並行的に進められていた治療薬としての開発のため、高用量を投与したときの高齢者における忍容性の検討であった。単回投与試験では軽度の腹痛、発汗が 50 mg 投与から認められ、120 mg において嘔吐が 1 例認められた。反復投与試験では、6 例が本剤 60 mg 1日 3 回、7 日間服用したところ、発汗が 4 例、熱感が 4 例、頭痛・頭重感が 3 例、胃部不快感、悪心が各 2 例、全身倦怠感が 1 例にみられた。薬物動態については、非高齢者との比較では T_{max} はほぼ等しかったが、 $t_{1/2}$ がやや延長し、 C_{max} 、 AUC は高い傾向を示した。

(8) シェーグレン症候群における薬物動態

シェーグレン症候群患者における薬物動態及び血漿中薬物濃度と唾液分泌量との相関を検討するため、単回経口投与試験 (30 mg、50 mg) を実施した。唾液分泌量は投与後 1~3 時間で最大となり、用量の増加に伴って唾液分泌量が増加する傾向が認められた。薬物動態については、健康人と同様に速やかに吸収され、未変化体の血漿中濃度は約 5 時間の半減期で消失した。未変化体の C_{max} 、 AUC は全例で用量と比例して増加したとされた。

<試験成績の評価>

(1) 有効性について

自覚症状と唾液分泌量の増加率又は増加量との関係について尋ねたところ、唾液分泌量の増加率、増加量共に各自覚症状との相関係数（Pearson）は 0.1～0.6 程度であったことが回答された。

唾液分泌量の増加率、増加量そのものはいずれも概ね用量依存的に変化していることが確認されている（後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験）。また、自覚症状の改善度評価についてはプラセボを対照とした第Ⅲ相試験において改善がみられている（口腔内乾燥感、食物摂取困難、口腔内粘稠感はそれぞれ $p < 0.05$ 、飲水切望感は $p = 0.068$; U 検定、ただし多重性の調整は行っていない）。必ずしも相関が高くない項目があることに関しては、唾液分泌量の変化が自覚症状の受け止め方に与える影響が患者毎に異なることが理由として考えられる。

審査センターでは唾液分泌量の増加率を主たる評価変数としたことについては問題ないと判断した。

(2) 安全性に関する点

1) 血管収縮による有害事象

本剤が血管平滑筋を収縮させうることから、試験期間中にみられた 10 例の胸痛が冠動脈の spasms であった可能性はないか尋ねた。

申請者は、10 例の中で心電図を測定した 7 例では心電図に異常が認められず、未測定であった 3 例についても循環器系に異常所見がなく、また前臨床試験において唾液分泌促進作用を示す用量では他のムスカリン受容体を介した作用が出現する可能性は低く、通常の使用量では、本剤は冠状動脈攣縮を引き起こさないと考えられるが、その可能性を完全否定することはできないため、使用上の注意の禁忌の項に「狭心症」を追加記載すると回答した。

さらに、申請者は本剤が冠状動脈の攣縮を起こす可能性について次のような考察を述べた。

①冠状動脈に分布するムスカリン受容体は主に M_2 、 M_3 であるが、主な役割を果たしているのは M_3 であること。②血管内皮細胞が正常な状態では M_3 受容体作動薬は血管を拡張させるが、狭心症又は心筋梗塞患者では 20 から 100 μg のアセチルコリンを冠状動脈に投与すると、32 %から 67 %に攣縮が生じたと報告されていること（Sueda et al, Am. J. Cardiol., 83 (1999)）。 M_3 受容体に対する活性（本剤はアセチルコリンの 1/30-1/100）からみて、このアセチルコリン用量は本剤 0.8-14 mg 程度にあたると推測されること。③モルモット摘出心臓を用いた検討では、本剤 $1 \times 10^{-4}\text{g}$ /心臓で冠灌流量の一過性増加後の減少を引き起こしたが、大まかな外挿では②と同程度の用量（18 mg/心臓）になること。④一方、本薬を臨床用量（30 mg）投与した際に予想される心臓での本剤濃度（70 μg /心臓）は、②及び③の知見が得られた濃度と比較すると十分低いこと。申請者は、以上の考察から、通常の使用量では本剤

が冠状動脈攣縮を引き起こす可能性は低いと考えられると述べた。

審査センターは、めまいや頭痛が頸動脈、椎骨脳底動脈の攣縮による可能性はないか尋ねた。

申請者は、めまいは vertigo でなかったこと、他の神経症状は伴っていなかったことから、一過性脳虚血発作であった可能性は少ないと述べた。

またセンターでは、M₃受容体の発現分布が血管によって異なることはないか尋ねたが、申請者は現在のところ知見はないと述べた。

副作用で腹痛が多く認められることから、腸間膜動脈閉塞症を疑わせる症例がなかったか尋ねた。

申請者は、腹痛を呈した 63 例の一覧を示し、腸間膜動脈閉塞の急性型で認められる激しい腹痛、及び慢性型で認められる食後の上部腹痛、体重減少、下痢、血便等の消化管症状がみられなかったことから、腸間膜動脈閉塞に由来する症例はないと考えると回答した。

審査センターでは、明らかな腸間膜動脈閉塞症例はなかったと考えるが、薬理機序から発現する可能性は否定できない副作用であることから、添付文書への記載については専門協議での検討を踏まえて最終的な判断を行いたい。

2) 間質性肺炎

臨床試験において間質性肺炎が悪化した症例が 2 例、皮膚筋炎を有する症例に間質性肺炎が生じた症例が 1 例認められたことから、本剤の肺移行性が高いことと関連があるか尋ねた。

申請者は、^[14C]を用いた局在は、肺組織一様で、特定の細胞かどうかは明らかでなかったこと、また動物での肺への蓄積性は少なく、毒性所見は認められていないが、間質性肺炎と本剤との因果関係が不明であるので、使用上の注意では「重大な副作用」として記載していることに加え、「慎重投与」の項にも追加記載を行うことを回答し、審査センターは回答を了承した。なお、シェーグレン症候群自体においても間質性肺炎が合併することが知られており、本剤投与に伴って上記の 3 例が間質性肺炎を合併したかは不明である。

3) 胆管、尿管に対する影響

審査センターは、本剤が尿管、胆管の収縮作用を有する可能性がないか、胆石症、尿路結石症を有する患者、あるいはこれらの既往のある患者に対する注意を添付文書に加える必要がないか尋ねた。特に副作用として 8 %前後に腹痛がみられていることから、これらの中に胆石症様発作、尿路結石症様発作があった症例がなかったか尋ねた。

申請者は、臨床成績からは、胆石症、尿路結石症等の疾患の既往又は合併症例について、安全性が劣るという成績は得られていないこと、また、腹痛が発現した症例についても胆石症様発作、尿路結石症様発作に由来する症例はなかったと述べた。しかし、薬理学的な

考察から、胆石症や尿路結石症の症状を悪化させる可能性は否定できないこと、米国の添付文書にも類似の記載があることから、胆石症、尿路結石症を有する患者に対する注意喚起として、使用上の注意の「慎重投与」へ次の記載を行うと回答し、審査センターは了承した。

慎重投与

- (6) 胆のう障害又は胆石のある患者〔胆管を収縮させ症状を悪化させるおそれがある〕
- (7) 尿路結石又は腎結石のある患者〔尿管及び尿道を収縮させ症状を悪化させるおそれがある〕

4) 慢性閉塞性肺疾患

審査センターは、本剤が気管上皮細胞のムスカリン受容体に作用し、気管支の緊張及び気管分泌物を増加させる可能性がないか、またこのために、気管支喘息以外の慢性閉塞性疾患患者に対する注意を添付文書に加える必要がないか尋ねた。

申請者は、モルモット摘出気管を用いた検討では、本剤は 3×10^{-6} mol/L で気管平滑筋を収縮させたこと、またムスカリン作動薬として、気管支腺に対しても刺激作用があると考えられると述べた。従って、本剤は気管支の緊張及び気管分泌物を増加させる可能性があることから、使用上の注意の「禁忌」の当該箇所を以下のように改定することと回答し、審査センターは了承した。

禁忌

- (2) 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患の患者〔気管支収縮作用及び気管支粘液分泌亢進のため、症状を悪化させるおそれがある〕

5) アミラーゼ上昇

アミラーゼ上昇例が多いため、その機序の説明を求め、また、唾液腺や膵臓組織に障害が及ぼされないか尋ねた。

申請者は、ムスカリン作動薬は薬理作用として唾液腺や膵臓の腺房細胞を刺激し、アミラーゼの外分泌を促進すること、血清アミラーゼ値を上昇させることも知られており、その機序は不明であるが、腺房細胞から直接血中に移行する機序も示唆されていることを述べた。また健康高齢者を対象にした試験で、主としてアミラーゼ S 型（唾液腺型）が増加していたことを述べた。さらに毒性試験では膵臓に病理変化がなかったこと、ラットで唾液腺の重量増加が認められたが、退行性、炎症性ないし増殖性変化がなかったこと、臨床試験において重篤なアミラーゼ上昇のために試験が中止となった症例はなく、また本剤投与によると考えられる唾液腺炎及び膵炎の報告がなかったことから、本剤反復投与による唾液腺、膵臓への障害はないと考えられると述べ、審査センターは回答を了承した。

6) DMARD との併用

DMARD 併用により副作用発現率が有意に低下した理由について尋ね、また逆に DMARD 併用により間質性肺炎が増大する可能性がないか尋ねた。

申請者は、本剤の第Ⅲ相一般臨床試験（長期投与試験）の併用薬剤と副作用の関係において、DMARD 併用群の副作用発現率（16.3 %、8/49）が非併用群（35.1 %、145/413）に比して有意に（ χ^2 : $p=0.008$ ）低かったが、副作用の内容は多岐にわたっており、これらの副作用がすべて DMARD の併用によって抑えられるとする根拠は考えにくく、また併用群の症例が 49 例と少なく、このような結果が得られた原因は DMARD 併用以外のバラツキと考えると回答した。また間質性肺炎については、DMARD 非併用群の呼吸器系合併症の発現が 1.0 %（4/413）であるのに対して併用群で 0 %（0/49）であったことから、DMARD と本剤を併用することによる間質性肺炎増加の可能性は低いと考えると回答した。審査センターは回答を了承したが、間質性肺炎は重篤な疾患であるので、市販後に十分に注意して発現頻度を調査する必要があると考える。

7) 肝障害、腎障害患者に対する安全性

申請者は、各試験において重篤な肝機能障害及び腎機能障害を有する患者は除外していたため、得られた例数は少ないが、肝障害又は腎障害を合併した患者に投与すると、安全性が若干低くなる傾向がみられ（安全性評価における安全率は、全体では 525/813（64.6 %）に対し、肝障害及び腎障害を有する症例では 45/79（57.0 %））、2 例が高度の副作用を発現したが、本剤を中止することにより、症状は速やかに消失したと述べた。審査センターでは、副作用の内容に一定の傾向がなかったことから、軽度～中等度の肝障害、腎障害を有する患者に対する安全性は評価できると判断する。

8) イレウス

副作用に腹痛が多くみられたことから、薬理学的に本剤が消化管の正常な蠕動を障害し、イレウスをきたす可能性がないか、また腹部手術後患者やイレウスの既往のある患者に対する安全性について尋ねた。

申請者は、一般薬理試験における *in vitro* 試験では、本剤は 1×10^{-6} mol/L でモルモット摘出回腸を収縮させたこと、一方、臨床投与経路の経口投与での *in vivo* 試験では消化管（ M_3 型）でのムスカリン様作用は、30 mg/kg 以上でのみ認められ、この用量は、薬効量の 6 倍から 10 倍に相当することから、唾液分泌促進作用を示す用量では、消化管へのムスカリン受容体を介した作用が出現する可能性は低いと考えられたと述べた。また、腸管運動促進薬として、直接型及び間接型コリン作動薬が胃腸管の緊張度を高めて蠕動運動を促進させる目的で使われることから、もし本剤による消化管に対する作用が出た場合においても、むしろ消化管の正常な蠕動を促進すると考えられ、消化管の正常な蠕動を障害しイレウス

をきたす可能性はないと思われる」と回答した。なお、臨床試験で発生頻度の高かった副作用は、嘔気、腹痛、下痢、多汗、嘔吐であり、消化管等の M₃ 型受容体刺激作用によると考えられるものが主体であったが、イレウスをきたした例はなかったと回答した。しかし、有害事象の中で腹部症状が最も頻度が高かったことから、これがイレウスにつながる可能性については専門協議において検討したいと考える。

9) 前立腺肥大症患者に対する安全性

膀胱頸部に閉塞のある患者が禁忌とされているが、前立腺肥大を有する患者に対して安全であるか審査センターは尋ねた。

申請者は、前立腺肥大を有する患者では、膀胱頸部の物理的圧迫により排尿障害が起こっている可能性があること、従ってこのような患者に本剤のようなコリン作動薬を投与した場合に、膀胱筋がさらに緊張し、排尿障害を悪化させる可能性は否定できないことを述べた。なお、本疾患は女性に罹患頻度が高く、臨床試験では殆どが女性が対象であったため、前立腺肥大を合併した患者はみられなかったこと、これに対する安全性は不明であること、以上より、使用上の注意の「慎重投与」の項に次の追加記載をすることを回答し、審査センターは了承した。

慎重投与

- (8) 前立腺肥大に伴う排尿障害のある患者〔膀胱筋を収縮又は緊張させ、排尿障害を悪化させるおそれがある〕

10) 進行性全身硬化症 (PSS) 患者に対する安全性

胸痛を呈した 10 例のうち、5 例が PSS を伴っていたことから、本剤を PSS 患者に用いる場合に注意が必要か尋ねた。

申請者は、10 例にみられた胸痛（胸部圧迫感）は、冠状動脈の攣縮が原因となった可能性は低いと考えられるが、そのうち 5 例が PSS 患者であったことから、PSS 患者に対する安全性を検討した。臨床試験を通して PSS を合併していた症例は 46 例であり、そのうち副作用の発現率は 43.5 % (20/46) であり、臨床試験全体の安全性採用例での副作用発現率 30.9 % (251/813) と比較すると、その原因は不明であるがやや高い値であったと述べた。PSS は全身の諸臓器が侵される場合に、その進行に伴って、呼吸苦、動悸、浮腫、心筋病変に伴う不整脈、消化器症状として胸痛（逆流性食道炎）、胃部不快、腹部膨満、便秘等が発現することが知られており、PSS の病状によっては、本剤の投与が、これらの症状発現の引き金となる可能性も考えられることから、使用上の注意に以下の様に追加記載し、注意喚起すると回答した。審査センターは回答を了承した。

慎重投与

- (10) 進行性全身硬化症の患者〔心血管系、消化器系に作用し、症状を悪化させるおそれがある〕

1 1) 視力異常

米国の添付文書の警告に夜間運転時の視力障害の記載があることから、本邦の添付文書への反映が必要ないか尋ねた。

申請者は、米国の臨床試験では視力異常がセビメリンを投与したシェーグレン症候群患者で 1 %以上 3 %未満の頻度で出現したため、因果関係を否定できないと考え、米国添付文書に患者への情報として、自動車の運転に係わる注意喚起をしていたが、日本の臨床試験では、視力異常は 813 例中 2 例 (0.2 % : 視力障害、結膜炎) で認められたのみであったため、視力異常に伴う注意喚起をしなかったと述べた。しかしながら本剤は、一般薬理作用の検討において、アカゲザルの 32 mg/kg 単回及び 8 mg/kg/日反復投与で縮瞳を引き起こすことが確認されており、また市販後において視力障害の頻度が増加する可能性も否定できないことから、重要な基本的注意の項に追加記載することを回答し、審査センターは了承した。

重要な基本的注意

- (2) 縮瞳を起こすおそれがあるので、投与中の患者には夜間の自動車の運転等、暗所での危険を伴う機械の操作に注意させること。

(3) 用法・用量の設定について

1) 高齢者、性差

高齢者、女性においては健康成人男子と比較して本剤の血漿中濃度が高いことから、年齢、症状に応じて減量する必要があるか尋ねた。

申請者は、健康高齢男子では、健康成人男子に比べて C_{max} が 1.2～1.9 倍、補正した平均 AUC 値は 1.7～2.5 倍、平均 $t_{1/2}$ は約 1.5 倍であり、分布容積、全身クリアランス、及び腎クリアランスの平均値は健康成人に比して高齢者で低下する傾向であることを述べた。しかし、臨床試験では、高齢者と非高齢者の間で改善率及び副作用の発現頻度に差はなく、高齢者も含めて 30 mg×3 回で妥当であるとし、さらに「使用上の注意」の「高齢者への投与」の項において注意を行っている」と回答した。

女性では、未変化体の C_{max} 、AUC の平均実測値が健康成人男子よりも大きく、高齢者と同程度であったこと、試験で組み入れられた女性シェーグレン症候群患者の体重当たり投与量が約 1.5 倍大きくなったこと、体重当たり投与量で補正した C_{max} 、AUC の平均値、及び分布容積、全身クリアランスは健康男子成人とほぼ同程度であったことを述べた。また、臨床試験における被験者の男女比 (1:50) は、疫学調査でみられた患者の男女比 (1:14) よりも女性の割合が高かったものの、結果 (男性における改善率 (59 %) が、女性における

改善率（52 %）と大差ないこと等）を見る限り、用法・用量の設定を変える必要は示唆されてはいないと回答されている。

2) 適宜減量について

用量が1日90 mgになっているが、過剰な用量ではないか、また、剤形の制約から適宜減量を行うことは困難と考えられるが問題はないか尋ねた。

申請者は、本剤の投与量は後期第Ⅱ相試験の結果から1日90 mgと決定したが、安全率は6 mg 群、60 mg 群、90 mg 群の3群間で差がなく90 mg/日の用量により安全性の懸念があるとは考えていないこと、本剤の有効性、安全性を確認するために第Ⅲ相試験は1日90 mgの量で実施されたが、維持投与量を検索する用法・用量は設定していないこと、米国においても用量は「1回30 mgを1日3回毎食後に経口投与」となっており、これは我が国における申請用量と同じであると回答した。

申請当初の用法・用量には「なお、年齢及び症状により適宜減量する」とする記載が含まれていたが、上述の根拠、及び減量した場合（すなわち1日の投与回数を3回から2回又は1回に減らした場合）の有効性の根拠は得られていないことから、この記載を削除すると申請者は回答している。

3) 本剤が反応しない症例

本剤の第Ⅲ相試験で全般改善度における有効例の率が56 %にとどまっていることから、唾液腺の残存機能等により本剤の適応とならない場合がないか尋ねた。

申請者は、唾液腺の残存機能の指標として、本剤投与前の唾液分泌量で層別し、本剤投与前の唾液分泌量が0.5g/2min以下の群においても改善率及び副作用発現率は他の群と変わりなく、唾液腺の残存機能により本剤の適応とならない場合を設定することは難しいこと、しかし本試験においては対象患者の除外基準として「導管の閉塞が疑われる患者」、「治験薬による改善が期待できない患者」という項目が設定されていたため唾液分泌の全く認められない患者は治験の対象として含まれなかったと考えられたことから、使用上の注意の重要な基本的注意の(1)に、効果が認められない場合は漫然と長期にわたり投与しないよう記載を追加することを回答した。審査センターは回答を了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

(1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）があった。審査センターでは、心電図検査等の実施率について資料の記載を整備させた上で、本調査結果に関し

て承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

4. 審査センターとしての総合評価

提出された資料から、「シェーグレン症候群における口腔乾燥症状の改善」について、本剤の有効性及び安全性が示されていると判断する。

本剤の有効性は、第Ⅲ相試験における主要評価項目でのプラセボに対する優越性等により支持されているものと判断する。

本剤の安全性に関しては、本剤の薬理作用に基づき各種の副作用の発現が予想される（安全性評価の項参照）ものの、臨床試験においては本剤の臨床的有用性を損なう副作用プロファイルは認められていないと判断するが、専門協議において、循環器系、消化器系の有害事象（副作用）の発現状況、考えられる発現メカニズムの再確認を行い、適切な注意喚起、市販後調査のあり方について専門委員の意見を伺うこととしたい。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断できる場合には、用法・用量を次のとおりとして本剤を承認して差し支えないものとする。

[用法・用量]

通常、成人には塩酸セビメリンとして 1 回 30 mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する。

審査報告（２）

平成 13 年 4 月 9 日作成

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

審査センターでは、専門協議での意見等を踏まえ、申請者に対して、純度試験における類縁物質の規格について、不純物の感度比が となっており、規格の は見かけに過ぎず補正が必要であること、分析における室内再現条件につき、これを選択した理由の説明が必要であること、自動積分法を伴った HPLC 法で分析を行う場合のピークの大きさについては日本薬局方を参考に表記法を改めること等について照会した。

それに対して申請者から、 の相対感度比については補正を行うこと、室内再現条件については再評価を行い問題はなかったこと、記載は日本薬局方に準じて改めること等が回答された。

審査センターは提出された回答を了承した。

また、 については として設定するとの回答があり、実測値等より規格値として妥当であると判断した。

ホ．薬理作用に関する資料

審査センターでは、以下の点について申請者に説明を求めた。

病態動物に本薬を連続投与したときの一般状態及び唾液分泌に及ぼす影響並びに唾液腺ムスカリン受容体数と親和性の変化について説明を求めた。

病態動物において本薬は唾液分泌促進作用を示すが、唾液分泌量は正常動物と比べて少ない傾向にあること、健常動物における 1 日 2 回 4 週間連続投与では、唾液分泌能と唾液腺組織のレセプター数は、溶媒群と比べて変化が認められないことを確認している。また、MRL/lpr マウスに本薬を 12 週間反復経口投与したところ、特記すべき一般状態の変化は認められていない。唾液腺ムスカリン受容体数と親和性の変化について、反復投与試験の結果、受容体数に影響を及ぼさないことから、薬効量では耐性を引き起こす可能性はないと考察された。

本薬の瞳孔に対する影響について、本薬の投与により家兎、ラット及びマウスでは散瞳、アカゲザルでは縮瞳と、種による違いが認められていることから、ヒトに対する作用について説明し、連続投与した場合の眼に対する安全性について説明するよう求めた。

ヒトにおいてコリン作動性神経の興奮は、括約筋の収縮と散大筋の弛緩から縮瞳をおこす。そして本薬は、ムスカリン作動薬であることから、ヒトにおいては縮瞳をおこすと考

えられる。米国における臨床試験では、本薬を投与したシェーグレン症候群患者で縮瞳が認められていること、日本における臨床試験では 813 例中 2 例で縮瞳が認められたこと、アカゲザルに 8 mg/kg 反復投与した時に縮瞳を引き起こすことが確認されたことから、使用上の注意（案）の「重要な基本的注意」に自動車の運転に係わる注意喚起を記載すると説明された。

アネトールトリチオンとの併用により、安全性及び有効性に及ぼす影響について説明を求めた。

作用機序から相乗的あるいは相加的な効果が考えられるが、効果が減弱する可能性は低いこと、併用によって副作用が増強する可能性は低いと考えられること、第Ⅲ相一般臨床試験において、本薬とアネトールトリチオンとの併用による副作用発現率、臨床検査値異常発現率及び安全率は併用群と非併用群とで変わっていないこと等が説明され、アネトールトリチオン併用により、本薬の安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性は少ないと考察された。

本薬を連続投与する場合の心血管系及び消化管系に対する副作用／安全性について薬理的な説明を求めた。

本薬を無麻酔ラットに経口投与した試験結果や本薬のモルモット摘出心臓、マウス腸管炭末輸送能及びラットの胃液分泌能並びに胆汁分泌能における試験結果から、唾液分泌促進作用を示す用量では、心血管系や消化管系のムスカリン受容体を介した作用が出現する可能性は低いと考察された。また、通常の使用量において本薬が冠状動脈攣縮を引き起こす可能性は低いと考えられるが、可能性を完全に否定することはできず、消化管系における副作用発現の可能性も否定できないことから、添付文書案に必要な情報を記載し注意喚起を行うと回答された。（本報告ト項参照）。

審査センターでは、上記内容について了承した。

へ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

審査センターは、専門委員の指摘を踏まえ、主として以下の点について申請者に回答を求めた。

シェーグレン症候群患者の薬物動態について、体重当たりのクリアランス及び分布容積による健康成人男子との比較を示し、体重の影響について再度詳細に説明するよう求めた。

申請者は、国内で実施した健康成人男子及びシェーグレン症候群患者における体重当たりの薬物動態パラメータを比較し、平均体重は患者が健康成人男子の 2/3 程度であったこと、体重で補正した両薬物動態試験で得られた薬物動態パラメータに大きな差は認められなかったことが説明され、これら比較考察を資料に反映すると回答した。

本薬の消失には代謝によるクリアランスの寄与が大きいとされているが、肝及び腎障害患者における薬物動態についての検討があれば示し、臨床試験成績等も踏まえて、これら集団における薬物動態及び安全性について説明することを求めた。

申請者は、本薬の肝及び腎障害患者における薬物動態は検討していないが、ヒトにおける本薬の代謝には、主に CYP3A4 及び 2D6、FMO 及び UDP-グルクロン酸転移酵素が関与し、CYP3A4 を除く 3 種の代謝酵素は肝障害の影響を受け難いとの報告より¹⁻⁶⁾、肝障害患者において本薬の代謝能が著しく低下する可能性は低いと考えると述べた。また、国内で実施した臨床試験において、肝又は腎障害を合併した患者における臨床検査値異常発現率は 19.0 % (15/79) であり、安全性解析対象例全体での発現率 11.1 % (89/803) と比較してやや高率であったこと、安全性評価における安全率は、解析対象例全体では 64.6 % (525/813)、肝及び腎障害を有する症例では 57.0 % (45/79) とやや低い傾向が認められたことを述べた。これらの検討を踏まえ、肝又は腎障害を有する患者を「慎重投与」に追加記載すると回答した。

雄ラットに ¹⁴C 標識体の同一用量を経口投与した 2 つの薬物動態試験において得られた薬物動態パラメータの差異について説明するよう求めた。申請者は、両試験の実験条件、個別データ及び薬物動態パラメータの算出法について詳細を説明し、両試験で認められた C_{max} の差は食事条件の違いが影響し、消失相における差は個体差及び両試験の実施時期や施設が異なったことが影響したと考えると述べた。

審査センターは、専門委員の意見を踏まえて、今後はこれら影響にも十分留意して薬物動態試験を計画・実施するよう指導し、これら回答について了承した。

引用文献

- 1) Rodighiero V, *Clin.Pharmacokinet.*, 1999; 37: 399-431.
- 2) Wilkinson GR, *J.Pharmacokinet.Biopharm.*, 1996; 24: 475-490.
- 3) Huang YS et al., *J.Hepatol.*, 1993; 19: 140-147.
- 4) Shiffman ML et al., *Hepatology*, 1994; 19: 933-940.
- 5) Adedoyin A et al., *Clin.Pharmacol.Ther.*, 1998; 64: 8-17.
- 6) McLean AJ & Morgan DJ, *Clin.Pharmacokinet.*, 1991; 21: 42-69.

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

(1) 用法・用量設定について

後期第Ⅱ相試験の結果、投与量 60 mg/日と 90 mg/日の両群間に有効性の面でも安全性の面でも明確な差がないように見受けられるため、至適用量を 90 mg/日と結論づけた根拠を確認した。

申請者は、有効性の面からは、後期第Ⅱ相試験において、6 mg 群と 60 mg 群の間で有意

な差が認められた項目は無かったが、自覚症状の「飲水切望感」及び「全般改善度」に 6 mg/日群と 90 mg/日群との間に有意な差が見られたこと、また、安全性の面からは副作用発現率、安全率ともに 3 群間で差を認めず、発現した副作用の症状の程度についていずれの投与群においても重度のものはないこと、さらに、有効性と安全性を総合的に評価した有用度評価の面から 6 mg/日群と 60 mg/日群とでは差が見られないものの 6 mg/日群と 90 mg/日群とでは有意な差が認められたことを挙げ、これらに基づき本剤の至適用量を 1 日 90 mg と結論づけたと回答した。

審査センターではこの回答を了承した。

(2) 全般改善度と臨床的有用性について

前期第Ⅱ相から第Ⅲ相までの臨床試験の結果、全般改善度が 50 %前後であることについて、全般改善度の大きさと本剤の臨床的有用性の関係を考察するよう求めた。

申請者は、本剤の有効性の本質は唾液分泌の増加であるとし、全般改善度と唾液増加率との関連性、及び唾液増加率と自覚症状・他覚所見の推移との関連性についての考察を行い、更に本剤の効果が試験間で一貫しているとの検討結果を示したことから、審査センターでは申請者の回答を了承した。

(3) 有害事象「めまい」の発現機序について

因果関係のある有害事象としての「めまい」の発現機序について説明を求めた。

申請者は、今回の臨床試験において「めまい」が認められた症例は、前期第Ⅱ相試験で 49 例中 1 例、後期第Ⅱ相試験で 201 例中なし、第Ⅲ相比較試験で 101 例中 3 例及び第Ⅲ相一般臨床試験で 462 例中 3 例の計 813 例中 7 例 (0.9 %) であり、重篤なものはなく、これらの症例に共通した要因は認められず、本剤による「めまい」の発現機序を特定することはできなかったと回答した。

また、本剤により生じうる「めまい」の発現機序として、申請者は、1) ヒトの前庭-小脳経路 (vestibulocerebellar pathway) の主要な神経伝達物質は、アセチルコリン (ACh) であると報告されており (de Lacalle, S. et al., *J. Comp. Neurol.*, 1993; 328: 364-376)、前庭-小脳経路のコリン作動性神経伝達に本剤が関与することで「めまい」を誘発する機序、2) 本剤がムスカリン作動薬として、イヌの大腿動脈血流量の減少と徐脈を比較的低用量で引き起こしたことから、椎骨脳底動脈の血流量が低下しめまいを誘発する機序の二つの可能性を示した。

審査センターは回答を了承した。

(4) 肝障害、腎障害を有する患者について

(本報告へ項参照のこと。)

(5) 添付文書における虚血性心疾患の記載について

専門協議では、使用上の注意における禁忌の記載が「重篤な心疾患（冠状動脈閉塞、狭心症等）のある患者」とされているが、かかる記載が適切かどうか検討された。

申請者は、本剤が冠状動脈攣縮による狭心症を誘発する危険性自体は少ないと考えられるが、冠状動脈硬化症による狭窄所見が本剤による冠状動脈攣縮により増強される可能性が懸念されること、一方で使用上の注意においては安全性に問題が生じる可能性がある疾患についてはある程度網羅的に記載すべきであること、海外における試験において心筋梗塞の既往のある患者で死亡例が 1 例報告されていることを総合的に考慮して、次のような記載とすることとした。

禁忌

- (1) 重篤な虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症等）のある患者〔冠状動脈硬化に伴う狭窄所見を、冠状動脈攣縮により増強し、虚血性心疾患の病態を悪化させるおそれがある。〕

審査センターは提出された回答を了承した。

(6) 消化器症状について

臨床試験で発生頻度の高かった副作用である嘔気、腹痛、下痢、嘔吐などが、本剤の有する M3 ムスカリン受容体刺激作用によると考えられたことから、これらの消化器症状が、臨床上重大な疾患である腸間膜動脈閉塞によるものであるか、あるいはこれらがイレウスに結びつく可能性はないか、専門協議において検討された。

個々の症例を確認したところ、腸間膜動脈閉塞による腸虚血症状を示唆する所見はなく、また、本剤の作用機序からイレウスを悪化させる可能性は少ないと考えられた。

従って、現時点では添付文書にこれらの疾患に関する情報を適切に記載することで問題はないと判断した。

(7) 患者における試験

患者を対象にした試験（海外、日本）で生じた重篤な副作用について説明を求めた。

申請者は、該当する症例は 510 例中 5 例（死亡及び副作用のために入院した症例）であったこと、そのうち 2 例に心筋梗塞（死亡 1 例、回復 1 例）がみられたことを回答した。他の 3 例のうち 1 例は原疾患の増悪（興奮、徘徊）、1 例は過剰投与、1 例は消化器症状（胃部不快感、嘔気）であった。これらの副作用のうち、心筋梗塞に関しては使用上の注意の「禁忌」の項に必要な記載が設けられており（(4)参照）、それ以外の副作用についても特に新たな対応は必要ないものと申請者は判断した。

審査センターは回答を了承した。

○ 製造方法の一部変更について

平成 12 年 12 月 12 日付医薬発第 1226 号（医薬安全局長通知）「ウシ等由来物を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」に基づき、錠剤製造時に用いる賦形剤（乳糖及びカプセル）について、申請書中「成分及び分量又は本質」の項に次の記載を設けることとされた。

（「成分及び分量又は本質」の項に以下を追加。）

乳糖は、ウシ（ドイツ、オーストリア、イタリア）の乳から分離されたホエイに由来する。製造方法は、（日本薬局方：乳糖）によるほか、健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物又は動物群由来の原料及び平成 12 年 12 月 12 日付け医薬発第 1226 号医薬安全局長通知に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう、採取した乳から分離したホエイを原料として製する。

カプセルは、ウシ（米国、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、アルゼンチン）の脊椎を除いた牛骨に由来する。製造方法は、アルカリ処理を行った（日本薬局方：カプセル）によるほか、健康な動物に由来する原料を使用し、BSE に感染している動物又は動物群由来の原料及び平成 12 年 12 月 12 日付け医薬発第 1226 号医薬安全局長通知に定める使用してはならない部位が製造工程において混入しないよう、採取した脊椎を除く牛骨を原料として製する。

以上の審査を踏まえ、審査センターは、用法・用量の記載を次のとおりとした上で、本薬の製造を承認して差し支えないと判断する。本件は医薬品第一部会において審議されることが妥当である。原体は劇薬に該当すると判断する。本件に係る再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。

[用法・用量]

通常、成人には塩酸セビメリンとして 1 回 30 mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する。