

審査報告書

平成 17 年 4 月 28 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	サラジェン錠 5 mg
[一般名]	塩酸ピロカルピン
[申請者名]	キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 5 月 26 日
[剤型・含量]	1 錠中に塩酸ピロカルピンとして 5mg を含有する。
[申請区分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 17 年 4 月 28 日

[販売名] サラジェン錠 5 mg
[一般名] 塩酸ピロカルピン
[申請者名] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 5 月 26 日
[審査結果]

提出された資料から頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、本剤投与時の、副交感神経刺激様作用に基づく事象、心血管系疾患患者に対する注意が必要であり、製造販売後調査の中で十分に検討する必要があるとすべきであるとする。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善
[用法・用量] 通常、成人には塩酸ピロカルピンとして 1 回 5mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する。

審査報告（１）

平成 17 年 4 月 8 日作成

１．品目の概要

〔販売名〕	サラジェン錠 5 mg
〔一般名〕	塩酸ピロカルピン
〔申請者名〕	キッセイ薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 15 年 5 月 26 日
〔剤型・含量〕	1 錠中に塩酸ピロカルピンとして 5mg を含有する。
〔申請時効能・効果〕	頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善。
〔申請時用法・用量〕	通常、成人には塩酸ピロカルピンとして 1 回 5mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する。

２．提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）（平成 16 年 3 月末日まで）、若しくは独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）（平成 16 年 4 月 1 日以降）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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

本剤の有効成分である塩酸ピロカルピンは、日本薬局方収載品で、ムスカリン受容体刺激作用に基づく眼圧低下作用により、緑内障治療薬として広く使用されてきた。一方、本薬は唾液分泌作用も有することから口腔乾燥症に対する治療薬となる可能性が示唆され、19 年 から米国で Molecular Genetics 社（現 MGI Pharma 社）により、頭頸部に対する放射線治療後の口腔乾燥症患者を対象とした本剤の臨床試験が実施され、1994 年に承認されている。

このような背景を踏まえて本剤の臨床開発が 19 年から国内でも開始され、有効性及び安全性が確認されたとして、今般、輸入承認申請が行われた。

2005 年 2 月現在、本剤は米国、英国、ドイツ、フランス等 27 ヶ国で「頭頸部に対する放射線治療後の口腔乾燥症」に対する効能・効果が承認されており、そのうち 23 ヶ国では「シェーグレン症候群患者における口腔乾燥症の諸症状の改善」に対しても承認されている。

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

＜提出された資料の概略＞

原薬である塩酸ピロカルピンは日本薬局方に収載されており、申請資料としては原薬中及び製剤中の不純物について記載されている。

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、含量均一性試験、溶出試験、定量法が設定されている。確認試験には紫外吸収スペクトルを使用した HPLC 法が採用され、純度試験には類縁物質が設定されており、液体クロマトグラフ法の面積自動積分法により、特定の類縁物質 2 種を含めた総類縁物質量が % 以下と規定されている。

<審査の概略>

審査センターは、類縁物質の測定で用いられた HPLC 法の特異性及び分析方法を途中で変更した理由を説明するとともに、試験方法の信頼性について見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、用いた HPLC 法はいずれの条件でも不純物及び分解物である類縁物質 A*、類縁物質 B*、類縁物質 C* の分離特性を保証するため、システム適合性として [] を規定しており、類縁物質測定はこの条件を満たした上で実施しており、類縁物質 A*、類縁物質 B*、類縁物質 C* 及びピロカルピンのピークは互いに分離していることから特異性は確保されていると判断していること、しかしながら、製剤のクロマトグラムでは主ピーク（ピロカルピンのピーク）が大きく、初期に実施していた方法では [] の分離が不十分な場合もあることから、より分離能を向上させるため移動相に [] を添加した方法に変更しており、変更後の方法について再バリデーション等が実施され問題ないことが確認されていること、また、標準品として用いていた [] が製造中止となったため、[] を用いる方法に変更したことなどを説明した。

審査センターは、製剤において認められた不純物が原薬由来であり、製剤化に伴う有効成分の新たな分解生成物は認められていないと説明していることの根拠を明らかにするよう申請者に求めた。

申請者は、製剤において認められた不純物は、類縁物質 A*、類縁物質 C* 及び []、[] 未知類縁物質の計 3 種類であり、いずれのピークも [] のピークより前に溶出しており、原薬及び製剤の強制分解にて生成された分解物は、いずれも類縁物質 A*、類縁物質 B* 又は類縁物質 C* であったこと、[] 未知類縁物質については原薬（[]）の分析においても検出されており、苛酷試験の検体でも [] のピーク以降に分解性生成物は認められていないことから、製剤中の不純物は原薬由来であり、製剤化に伴い新たな分解生成物は認められていないと考えられる旨を説明した。

審査センターは、含量規格の設定に際して 6 ヶ月加速試験成績から求めた推定存在量を基に設定しているが、実測値と長期保存試験結果を考慮して設定すべきであり、含量規格について再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は、含量規格値については 6 ヶ月加速試験成績だけでなく、[] に起因する含量均一性試験成績での比較的大きなばらつきの結果も考慮しており、米国の市販製剤の日本向けの出荷規格は [] ～ [] % であるが、米国で承認されている含量規格は [] ～ [] % であり変更の必要はないと当初考えていた。しかしながら、審査の途中で提出された 24 ヶ月の長期保存試験成績も踏まえて再度検討するよう機構が求めたところ、24 ヶ月までの長期保存試験結果から「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日医薬審発第 0603004 号）の「長期データ又は加速データが経時的な変化ないし変動を示す場合」の「統計解析を適用できるデータ」に該当すると仮定した場合、[] ヶ月後の含量の両側 95 % 信頼限界は [] ～ [] % であり、また、加速試験結果においても含量が「[] ～ [] %」を逸脱することはなかったことから含量規格を [] ～ [] % に変更すると説明した。

機構は、類縁物質の規格を 6 ヶ月加速試験の成績から求めた推定最大存在量を基に設定しているが、この最大推定存在量は、長期保存試験成績から算定すべきであると考え、本剤 24 ヶ月長期保存試験成績を踏まえて類縁物質の規格値を再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、24 ヶ月までの長期保存試験結果から推定した類縁物質 A* の片側 95 % 信頼限界（上側）の最大値は [] % であり、試験開始時からの増加量は [] % であること、また欧州薬局方を参考とすると原薬中に存在する類縁物質 A* の最大量は [] % 程度と推察されること、さらに加速試験結果も考慮すると、

難溶物質A*の規格は「■%以下」から「■%以下」に変更することが妥当であり、これに伴い総類縁物質の規格値も「■%以下」から「■%以下」に変更する旨を説明した。

審査センターは、含量均一性試験において、ロット間で実測値にばらつきが認められ、測定値も正規分布を示さず偏りが認められていることから、このようなばらつきが生じた原因について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は■で打錠されていることから■変動が生じやすく、本剤の■と■は■0.95■、■の変動が含量のばらつきを生じさせたと考えられることを説明した。

審査センターは、溶出規格は■分■%と規定されているが、実測値では■分では■%の溶出率を示していることから、■分■%程度に変更可能と考えられ、また試験液についても低胃酸患者での溶出特性を担保するため pH■で実施することを検討すべきと考え、溶出規格について再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤はいずれの pH (■～■) でも同様の高い溶解性を有しており、試験液については pH■に変更し、また溶出率の規格値についても、実測値と含量均一性試験のばらつきに起因する個々の溶出率のばらつきを考慮して、■分■%に変更すると説明した。

審査センターは、本剤は水分の影響を受けやすいことから、水分の規格を設定する必要性及び添付文書に開封後の取扱の注意を記載する必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、苛酷試験で、本剤を 25℃、90% RH、シャーレ開放という条件下に放置した場合には溶出の低下が認められるが、市販包装形態は吸湿を避けるためにアルミピロー包装を行っており、水分の規格設定は不要と考えること、また、添付文書では「開封後は湿気を避けて保存」という注意喚起を記載することを説明した（なお、アルミピロー包装した形態での長期保存試験において水分含量の増加は 24 ヶ月後まで認められていない）。

機構は、以上について了承した。

ハ．安定性に関する資料

<提出された資料の概略>

安定性について、製剤の長期保存試験、苛酷試験（温度、湿度、光）、加速試験を行っており、長期保存試験（PTP、アルミピロー包装、遮光下、25℃、60% RH で 12 ヶ月保存）では、いずれの保存品においても難溶物質A*約■%の増加が認められた。加速試験（PTP、アルミピロー包装、遮光下、40℃、75% RH で 6 ヶ月保存）では、いずれの保存品においても難溶物質A*■～■%及び難溶物質C*約■%が増加し、それに伴い■%の含量低下が認められた。苛酷試験のうち、温度に対する安定性（シャーレ上、遮光下、60℃で 3 ヶ月保存）では、難溶物質C*が約■%増加し、それに伴い含量が約■%低下した。水分量も約■%低下し、硬度も徐々に低下した。湿度に対する安定性（シャーレ上、遮光下、25℃、90% RH で 8 週間保存）では、難溶物質A*約■%が増加し、それに伴い含量約■%が低下し、また、溶出率の低下（■分の溶出率が約■%低下）、水分量の増加（約■%）及び硬度の低下（約■kg）が認められ、■週間目以後■が認められた。光に対する安定性（シャーレ上をアルミ箔で覆ったもの、D65 蛍光ランプ照射下 312 時間に保存）では、経時的変化は認められなかった。

なお、申請時は長期保存試験成績が 12 ヶ月までしか継続されていなかったことから、有効期間を室温、気密容器で 12 ヶ月としていたが、審査中に 24 ヶ月までの長期保存試験の結果が提出され、この成績を基

に本剤の有効期間を室温、気密容器で3年に変更している。

<審査の概略>

審査センターは、加速試験に使用されたロット番号[]のみが類縁物質 A*の増加が急激であり、また、溶出率や含量に関しても他のロットとは異なっていることから、この理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、類縁物質 A*は主成分の加水分解物であり、湿度に対する影響を確認した苛酷試験において水分量の増加に伴う類縁物質 A*の増加が確認され、また、本剤は原薬が水分の影響を受けやすいことから[]により製造した錠剤であり、他の製造方法に比較して含量がばらつく可能性が高く、ロット番号[]及び[]に関しては顕著であったことを説明した。

審査センターは、湿度に対する影響を確認した苛酷試験成績において、2週間の保存期間で水分の値が[]%を超えていることから、2週間までの変化について説明すると共に、溶出率が経時的に低下している理由についても申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤は[]として[]を適量含有しており、この[]は相対湿度に応じて異なる平衡水分を持ち([]) []% []% []%と考えられること、苛酷試験では12時間保存した時点で水分は[]%となりプラトーに達し、溶出試験で溶出率が低下した錠剤では崩壊挙動の遅延及び低下が認められたことから、本剤が極度に吸湿した時に起こる溶出率の低下は、[]による崩壊性の遅延が原因であると考えられることを説明した。

機構は、24ヶ月の長期保存試験成績を踏まえ、有効期間について再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、加速試験結果からは明確な品質の変化は認められていないことから、今回得られた24ヶ月の長期保存試験成績から統計解析により有効期限を推定することが可能と判断しており、回帰直線の片側95%信頼限界が含量及び類縁物質の規格値と交差しないことが確認され、本剤の有効期間を室温、気密容器で3年と変更することは可能と判断した旨を説明した。

機構は、以上について了承した。

二. 毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

単回投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて経口投与により実施された。概略の致死量はラットの雄で500 mg/kg、雌で300 mg/kg、イヌで50 mg/kgであった。

反復投与毒性試験は、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90日間投与試験(3、9、18、36 mg/kg/日投与)では、全投薬群で異常呼吸音、流涙、赤涙、散瞳及び流涎が、9 mg/kg/日投与群以上でさらに軟便が認められた。また、9 mg/kg/日投与群以上の雄で体重増加量及び摂餌量の低値等が認められ、18 mg/kg/日投与群以上の雌で肝重量の増加が認められたが、肝臓に病理組織学的異常、血液生化学的検査に異常が認められていないことより毒性所見と認められず、無毒性量は雄で3 mg/kg/日、雌で36 mg/kg/日と判断された。ラット6ヶ月間投与試験(1、3、10、30 mg/kg/日投与)及び1ヶ月間回復性試験では、1 mg/kg/日投与群以上で脾臓、顎下腺及び耳下腺の腺房細胞の肥大、3 mg/kg/日投与群以上で顎下腺、心臓、肝臓及び腎臓重量の高値、10 mg/kg/日投与群以上で多数例に脾臓腺房の萎縮巣等、30 mg/kg/日投与群で副腎重量の高値、雄で腎尿細管の好塩基性変化が認められた。無毒性量は3mg/kg/日と

判断された。

イヌ 2 週間投与試験（3、8、25 mg/kg/日投与）では、全投薬群で嘔吐、流涎、咳嗽、自発運動減少、水様便及び鼻端乾燥が観察された。さらに、3 mg/kg/日投与群の雌及び 8 mg/kg/日投与群以上で震顫、運動失調等、8 mg/kg/日投与群以上で血中 ALP の高値、25 mg/kg/日投与群で直腸温低下、血中 ALT(GPT)、 γ -GTP の高値、顎下腺及び肝臓重量の高値、脾臓重量の低値が認められ、無毒性量は雄で 3 mg/kg/日、雌で 3 mg/kg/日未満と判断された。イヌ 4 週間投与試験（0.5、1、5、25 mg/kg/日投与）及び 4 週間回復性試験では、5 及び 25 mg/kg/日投与群の雌雄各 4 例中 1 例が一般状態悪化により切迫屠殺され、25 mg/kg/日投与群への投与は中止された。5 mg/kg/日投与群で自発運動減少、嘔吐、流涎、震顫、咳嗽、腹部膨満、水様便及び鼻端乾燥等が顕著にみられ、血中 Na、Cl 濃度の低値、K 濃度の高値、尿中 Na、K 及び Cl の 1 日排泄量の低値、顎下腺重量の高値、顎下腺及び食道腺の腺房細胞の肥大等が認められ、無毒性量は 1 mg/kg/日と判断された。イヌ 26 週間投与試験（0.5、1、3 mg/kg/日投与）では、3 mg/kg/日投与群で自発運動減少、震顫、尿量及び尿中 Na、K 及び Cl の 1 日排泄量の低値、顎下腺、耳下腺、副腎及び脾臓重量の高値、顎下腺及び耳下腺の腺房細胞の肥大、副腎皮質の肥大、精巣上体への生殖細胞の出現、精子数減少、精巣上体管周囲の慢性炎症、精巣での精細管上皮の変性及び成熟精子の減少等が認められ、無毒性量は 1 mg/kg/日と判断された。イヌ 39 週間投与試験（0.5、1、3 mg/kg/日投与）及び 4 週間回復性試験では、3 mg/kg/日投与群で雌雄各 4 例中 2 例が死亡し、3 mg/kg/日投与群で震顫、尿中 Na、K、Cl 濃度の低値を伴う尿量の高値、顎下腺及び副腎重量の高値、顎下腺、耳下腺及び食道腺の腺房細胞の肥大、副腎皮質の肥大／過形成等が認められ、無毒性量は 1 mg/kg/日と判断された。

生殖発生毒性試験はラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験により検討された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（3、18、72 mg/kg/日投与）では、18 mg/kg/日投与群以上で、受胎率の軽度な低値、雄で精子運動率の低値、異常精子率の高値、雌で発情休止期の延長等が認められ、無毒性量は親動物で 3 mg/kg/日、初期胚発生で 72 mg/kg/日と判断された。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（3、18、36 mg/kg/日投与）では、18 mg/kg/日投与群以上の母動物で摂餌量及び妊娠期体重増加量の低値等、出生児で生後 4 日間生存率の低値、生後体重の低値、36 mg/kg/日投与群で死産率の高値、出生率の低値、出生児体重の低値が認められ、無毒性量は母動物及び出生児ともに 3 mg/kg/日と判断された。ラット胚・胎児発生に関する試験（7.5、26、90 mg/kg/日投与）では、26 mg/kg/日投与群以上で摂餌量及び体重増加量の低値等、90 mg/kg/日投与群で胎児体重の低値、骨化遅延の発生頻度の増加が認められ、無毒性量は、母動物の一般毒性で 7.5 mg/kg/日、母動物の生殖で 90 mg/kg/日、胎児発生で 26 mg/kg/日と判断された。ウサギ胚・胎児発生に関する試験（1、3、9 mg/kg/日投与）では、9 mg/kg/日投与群の母動物において 14 例中 4 例が死亡し、摂餌量及び体重増加量の低値が認められた。催奇形作用は認められず、無毒性量は母動物の一般毒性で 3 mg/kg/日、母動物の生殖、胎児発生で 9 mg/kg/日と判断された。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験、ラットの初代培養肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験、マウスを用いる小核試験により検討され、遺伝毒性は認められなかった。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いた 104 週間の経口投与試験（マウス 3、10、30 mg/kg/日投与、ラット 3、9、18 mg/kg/日投与）により検討された。マウスではがん原性は認められなかった。ラットでは 18 mg/kg/日投与群で副腎髄質の褐色細胞腫（良性）、雌で肝細胞腺腫の有意な増加を認めた。投与 52

週目に 18 mg/kg/日投与群について実施したトキシコキネティクスの結果、 AUC_{0-inf} はヒトにおける臨床投与量（5 mg×3 回/日）反復投与 6 日目の AUC_{0-inf} と比較して雄で約 82 倍、雌で約 57 倍を示し、本薬の十分な暴露が確認された。また、肝細胞腺腫の発現頻度（6.7 %）が試験実施施設における背景値（平均：3.1 %、最小値～最大値：0～8.3 %）の範囲内であることから、肝細胞腺腫の発現は投薬による影響ではないと判断された。

依存性試験は、ラットの 6 ヶ月間反復経口投与試験、イヌの 4 週間及び 39 週間反復経口投与試験における回復性試験において休薬による一般状態の変化及び体重の変動等が認められず、依存性形成を示唆する所見が観察されなかったこと、また、1994 年以降既に 25 カ国以上で上市されているが依存性形成を示唆する副作用が認められていないことから実施されなかった。

その他、抗原性試験、代謝物（SS097）の毒性試験が行われ、特に問題となる所見は認められなかった。

< 審査の概略 >

審査センターは、反復投与試験で顎下腺、耳下腺、膵臓等の腺房細胞の肥大が認められていることから、臨床上の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、10 mg/kg/日の高用量をラット及びマウスに長期間投与した場合に外分泌腺房の萎縮が観察されたが、萎縮性病変が認められない用量（無毒性量 3 mg/kg/日）との間に AUC で 5 倍以上、 C_{max} で 35 倍以上の安全域があることから、ヒトに対して腺房細胞に悪影響を及ぼす可能性は低いと考えられること、臨床試験では持続した唾液分泌促進作用が確認されており、臨床的に問題となる外分泌腺刺激に関連した副作用発現の可能性は低いと考えられることを説明した。その上で申請者は、医療現場へ安全性情報を提供するため、添付文書の「慎重投与」の項で高度の唾液腺腫脹及び唾液腺の疼痛を有する患者などを設定し注意喚起することを説明した。

機構は、ラット 6 ヶ月間反復投与試験及び 1 ヶ月間回復性試験において、3 mg/kg/日以下の投与群で認められた膵臓腺房の萎縮巣を毒性所見としない理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットでは膵臓腺房の萎縮巣が 10～40 % 自然発生する旨の報告（Boorman GA & Eustis SL, *Monograph on Pathology of Laboratory Animals-2nd edition*-, Springer-Varlag, 239-245, 1985、Denda A et al, *Pathology of the Aging Rat*, ILSI press, 351-353, 1994）があり、反復投与終了時の 1 及び 3 mg/kg/日投与群の全 10 例中雄 1 ないし 2 例、並びに回復性試験終了時の 3 mg/kg/日投与群の全 5 例中雌 2 例で認められた萎縮巣の発現例数は、自然発生性に認められる出現率の範囲内であり、投与終了時の 3 mg/kg/日投与群の雌で本所見が認められていないことから毒性所見として捉えなかったことを説明した。

審査センターは、イヌ 26 週間投与試験において 3 mg/kg/日投与群の 1/3 例に組織学的に精細管上皮の変性、成熟精子の減少が認められ、等用量で実施したイヌ 39 週間投与試験において 3 mg/kg/日投与群の 1/2 例に精巣の小型化及び重量の低値が認められたことから、本剤の精巣毒性について申請者に説明を求めた。

申請者は、ピロカルピンがラットにおいて黄体刺激ホルモン（LH）分泌を抑制する旨の報告（Amada DE et al, *Epilepsy Res*, 32: 266-274, 1998）があることから、ピロカルピン投与による LH の低下からホルモンを介して間接的に誘発された可能性が考えられること、当該所見は、致死量である 3 mg/kg/日においてのみ認められており、臨床用量と比較して AUC で 7 倍以上、 C_{max} で 38 倍以上の暴露量で発現が認められたことから、ヒトで同様な精巣の異常が発現する可能性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、ラット 104 週間がん原性試験において認められた、肝細胞腺腫（良性腫瘍）、副腎褐色細胞腫

の発現が有意に増加したことについて申請者に説明を求めた。

申請者は、遺伝毒性試験で遺伝子損傷性が認められず、高用量を投与したラット 90 日間（36 mg/kg/日まで投与）、及び 6 ヶ月間（30 mg/kg/日まで投与）投与試験における病理組織学的検査で肝細胞に壊死性変化や増殖活性の亢進を示唆する所見、副腎髄質に肥大、過形成が認められなかったこと、マウスのがん原性試験で肝腫瘍及び副腎髄質腫瘍の発現増加が認められなかったこと、またピロカルピン（30 mg/kg/週）を終生にわたり腹腔内投与したラットで腫瘍の発現増加が認められなかった旨の報告（Schmahl D et al, *Cancer Res Clin Oncol*, 86: 77-84, 1976）があること、肝細胞腺腫及び副腎褐色細胞腫の増加が認められた 18mg/kg/日投与群の AUC は、臨床用量と比較して雄で 82 倍、雌で 56 倍であることから、本薬投与に起因したものである可能性は低いと考えられた旨を説明した。その上で申請者は、医療現場へ安全性情報を提供するため、添付文書の「その他の注意」の項でラットがん原性試験で肝細胞腺腫と副腎褐色細胞腫の発現が有意に増加した旨を記載し注意喚起すると説明した。

機構は、イヌ 39 週間反復投与試験において、3 mg/kg/日投与群で雌雄各 4 例中 2 例に死亡が認められたことから、その理由及び安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、死亡理由は過度の副交感神経刺激様作用が反復され、呼吸器系、循環器系、消化器系及び中枢神経系等の異常が複合した結果であり、死亡例が認められた 3 mg/kg/日投与群は、臨床用量と比較して、投与量で 10 倍、AUC で 7.3 倍、 C_{max} で 35.5 倍の乖離があるが、安全域は狭い薬剤であると考えられたこと、しかしながら、臨床試験で認められた副作用の多くは本剤の副交感神経刺激様作用に起因したものであるが重篤なものではなく、添付文書の「禁忌」及び「慎重投与」等の項で、呼吸器、循環器、消化器、中枢神経系等に異常のある症例を規定し適正使用を徹底することで臨床使用時の安全性は担保できると考えていることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の臨床使用において注意が必要と考える（ト項参照）。

ホ. 薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

（１）効力を裏付ける試験

1) 正常動物における唾液分泌促進作用

ラットに本薬（0.2～0.8 mg/kg）及び塩酸セビメリン（10、30 mg/kg）を十二指腸内投与したとき、耳下腺及び顎下・舌下腺からの唾液分泌が促進し、唾液分泌速度は有意に上昇した。その作用は投与後 15～30 分で最大となり、30～120 分まで持続した。イヌの耳下腺でも同様の作用が認められた。また、本薬の十二指腸内投与により、ラット耳下腺からの唾液中のアミラーゼ及びタンパク分泌（本薬 0.2～0.8 mg/kg）並びにナトリウム及びカリウム分泌（本薬 0.4、0.8 mg/kg）が促進され、顎下・舌下腺唾液中タンパク分泌量は 0.4 mg/kg 以上の用量で促進された。

以上から、本薬は正常ラット及びイヌにおいて唾液分泌促進作用を有することが示唆された。

2) 病態モデル動物における唾液分泌促進作用

ラット頭頸部に X 線を単回照射すると、唾液腺の機能障害により唾液分泌が減少することから、放射線療法により惹起される口腔乾燥症の病態モデルになるとして、本モデルラットで本薬の唾液分泌促進作用が検討された。なお、耳下腺は顎下・舌下腺に比べて放射線に対する感受性が高いことが報告されており（El-Mofty SK et al, *Int J Radiat Biol*, 39: 55-62, 1981、三好慶信, *歯科医学*, 36: 606-30, 1973）、申請者は提

出した試験結果においても、X線照射による耳下腺唾液分泌量減少は約82%、顎下・舌下腺唾液分泌量減少は約52%と同様な結果であったことを説明した。

X線照射ラットにおいて、本薬（0.4、0.8 mg/kg）及び塩酸セビメリン（10、30 mg/kg）の十二指腸内投与により、耳下腺総唾液分泌量は上昇し、本薬0.2 mg/kg以上の用量で唾液分泌速度は有意に上昇した。その作用は投与後15～30分で最大となり、45～120分まで持続した。顎下・舌下腺においても同様の作用が認められた（本薬0.2～0.8 mg/kg）。また、本薬の十二指腸内投与により、X線照射ラット耳下腺からの唾液中アミラーゼ及びタンパク分泌（本薬0.4、0.8 mg/kg）は促進され、顎下・舌下腺唾液中タンパク分泌量は0.2 mg/kg以上の用量で促進された。

さらに、X線照射ラットに本薬（0.4 mg/kg）、塩酸セビメリン（10 mg/kg）及び溶媒（蒸留水）を1日2回28日間反復経口投与した翌日、本薬及び塩酸セビメリンを十二指腸内投与することにより、反復投与による影響について検討された。耳下腺からの総唾液分泌量増加作用及び最大唾液分泌速度上昇作用は本薬の単回投与（溶媒(p.o.)+本薬(i.d.)）よりも反復投与（本薬(p.o.)+本薬(i.d.)）によって増強されたが、塩酸セビメリンでは明らかな差異は認められなかった。

以上から、X線照射により作製した口腔乾燥症モデルラットにおいて、本薬が用量依存的な唾液及び唾液成分の分泌促進作用を示し、反復投与により効力は減弱しないことが示唆された。

（2）作用機序

摘出ラット顎下・舌下腺灌流標本において、本薬（ $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L）は濃度依存的に唾液分泌を促進し、本薬（ 1×10^{-5} mol/L）による作用はアトロピン（ 1×10^{-7} mol/L）を前投与することで抑制されたことから、ムスカリン受容体を介する作用であると考えられた。

また、本薬はラット組織（M₁、M₂、M₃受容体におけるIC₅₀値： $6.41 \times 10^{-7} \sim 4.01 \times 10^{-6}$ mol/L）及びヒトムスカリン受容体サブタイプを発現させたCHO-K1及びSf9細胞（M₁、M₂、M₃、M₄、M₅受容体におけるIC₅₀値： $5.23 \times 10^{-6} \sim 5.44 \times 10^{-5}$ mol/L）におけるムスカリン受容体にほぼ同程度の親和性を示したが、ラットニコチン受容体への親和性（ 2.62×10^{-4} mol/L）は低かった。

また、ラット及びX線照射ラットの耳下腺細胞に本薬（ 1×10^{-5} mol/L）を添加したとき、細胞内Ca²⁺濃度の上昇が確認された。

以上を踏まえ、唾液腺はM₃受容体が関与する典型的な組織として知られていること、本薬による舌下腺からの唾液分泌促進作用がM₃受容体拮抗薬である4-DAMPにより抑制されたこと（Iwabuchi Y et al, *Asia Pac J Pharmacol*, 7: 271-276, 1992）等から、本薬が主に唾液腺のM₃受容体を刺激することにより細胞内Ca²⁺濃度を上昇させ、唾液分泌を促進することが示唆された。

なお、薬理試験における有効用量（0.2 mg/kg）は、臨床試験における有効用量5 mg（ヒトの体重を60 kgとして換算すると0.08 mg/kg）の2.5倍程度であり、また、ラット及びイヌに0.2 mg/kgを経口投与した時のC_{max}は推定値で66及び28 ng/mLで、健康成人男性に5 mgを投与した時のC_{max}（25 ng/mL）と大きな差は認められなかった。

（3）代謝物の薬理作用

ヒト血中における主要な代謝物であるピロカルピン酸ナトリウムは、摘出回腸標本において収縮反応を示さず、3α-ヒドロキシ体のM₁～M₃受容体に対する親和性は塩酸ピロカルピンより100倍以上低かったことから、これらの代謝物が本薬の薬効発現に寄与する可能性は低いと考えられた。

(4) 一般薬理作用

一般症状及び中枢神経系に対する作用（ラット及びウサギ: 0.1～100 mg/kg(p.o.))、呼吸・循環器系に対する作用（ラット: 0.1～100 mg/kg(p.o.)、覚醒及び麻酔イヌ: 0.1～10 mg/kg(p.o.)及び 0.0001～1 mg/kg(i.v.)、摘出モルモット心房標本: $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-4}$ mol/L)、消化器系に対する作用（ラット: 0.01～30 mg/kg(p.o.又はi.d.)、摘出ラット胃条片及び摘出モルモット回腸標本: $1 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-4}$ mol/L) 及び泌尿器系に対する作用（ラット: 0.1～100 mg/kg(p.o.)、摘出ウサギ膀胱及び尿道: $1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-3}$ mol/L) について検討された。

1) 循環器系に及ぼす影響について

麻酔イヌに本薬 0.001～0.1 mg/kg を静脈内投与した時、一過性の血圧低下、0.001 mg/kg では一過性の左心室内圧低下、0.01 mg/kg では一過性の心拍数増加、一過性の左心室収縮速度上昇及び左心室内圧の一過性の低下を伴う上昇が認められた。0.1 mg/kg では心拍数の一過性の減少を伴う増加、左心室収縮速度の一過性上昇及び左心室内圧の一過性の低下を伴う上昇が認められた。0.01～0.1 mg/kg まで頸動脈血流では一過性の増加が、大腿動脈血流では一過性の減少を伴う増加が観察された。心電図について、QTc 間隔短縮及び心拍数低下による RR 間隔延長が認められ、PQ 間隔については房室伝導遅延と房室ブロックが観察された。覚醒イヌへの経口投与では、10 mg/kg の用量で血圧上昇と PR 間隔短縮が認められた。覚醒イヌで認められた本薬の高用量による昇圧反応及び PR 間隔短縮は交感神経の刺激に基づく間接的な末梢血管収縮及び房室伝導時間促進の結果であると考えられる。覚醒イヌと麻酔イヌでみられた違いは、本薬による交感神経節への刺激作用が麻酔状態下では抑制されているために生じた可能性が考えられた。

また、摘出モルモット心房筋標本においては 1×10^{-6} mol/L 以上で陰性変時変力作用が観察され、 1×10^{-5} mol/L では心停止が認められた。

2) 消化管に及ぼす影響について

本薬は摘出ラット胃条片及びモルモット回腸を濃度依存的に収縮させその EC_{50} 値は 4.9×10^{-6} 及び 2.0×10^{-6} mol/L であった。ラットへの経口投与では 10 mg/kg 以上の用量で胃運動を促進させた。

3) 臨床使用時に副作用が発現する可能性について

臨床使用時には、ムスカリン受容体を介した副作用発現の可能性が考えられるが、一般薬理試験でラット及びイヌに経口投与した際に影響がみられた用量は、薬効用量 (0.2 mg/kg) のほぼ 50 倍に相当する 10 mg/kg 以上であった。さらに、ラットに本薬 10 mg/kg を経口投与した時の C_{max} (推定値で 3033 ng/mL) 及び AUC_{0-inf} (2989 ng·hr/mL) は、健康成人男性に 5 mg を経口投与した時の C_{max} (25 ng/mL) 及び AUC_{0-inf} (88 ng·hr/mL) と比べてそれぞれ 121 倍及び 34 倍と乖離していた。また、イヌに本薬 10 mg/kg を経口投与した時の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は 1954 ng/mL 及び 3463 ng·hr/mL になると推定され、健康成人男性と比べて 78 及び 39 倍であった。以上のような乖離が認められたことから、本薬をヒトに経口投与した場合、臨床用量の範囲では副交感神経刺激作用に起因する重篤な副作用発現の可能性は少ないが、その可能性を完全には否定できないことから、添付文書中で注意喚起するとともに、市販後に安全性について情報収集を行い、医療現場へ積極的に情報提供する旨を申請者は説明した。

その他、特記すべき事項は認められていない。

なお申請者は、正常ラットを用いた睡眠延長試験において、本薬投与で認められた死亡例（5/8 例）の原因について、死亡が認められた用量（10 及び 100 mg/kg）は、非臨床試験の薬効用量（0.2 mg/kg）の 50-500 倍高用量であり、ラットを仰臥させた状態で試験を行うため、過剰な唾液分泌が原因で呼吸困難を引き起こした可能性があることを説明し、また、本薬は CYP2A6 で主に代謝されるためバルビツール系麻酔薬による薬物代謝酵素（CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4）の誘導等に基づく薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられることを説明した。

<審査の概略>

（１）唾液分泌促進作用に関与するムスカリン受容体サブタイプについて

審査センターは、X線照射による口腔乾燥症での本薬の唾液分泌促進作用に関与するムスカリン受容体サブタイプ、特に M₃ 受容体について申請者に説明を求めた。

申請者は、この点について追加試験を実施し、その概略は以下のようであった。

1) 正常ラット耳下腺唾液分泌作用に対する M₃ 受容体遮断薬の作用

本薬（0.4 mg/kg）の十二指腸内投与によるラット耳下腺唾液分泌作用は、M₃ 受容体遮断薬である 4-DAMP の前処置（i.v.）により用量依存的に抑制された（ID₅₀ 値：1.54 µg/kg）。また、ラット耳下腺膜分画において、4-DAMP のムスカリン受容体に対する親和性（K_i 値）は 2.58×10^{-9} mol/L であった。

2) X 線照射ラット耳下腺唾液分泌作用に対する M₃ 受容体遮断薬の作用

本薬（0.4 mg/kg）の十二指腸内投与による X 線照射ラット耳下腺唾液分泌作用は、4-DAMP の前処置により用量依存的に抑制された（ID₅₀ 値：0.3 µg/kg）。また、X 線照射ラットの耳下腺膜分画において、4-DAMP の K_i 値は 1.69×10^{-9} mol/L であった。

以上から申請者は、正常及び X 線照射ラットにおける本薬の唾液分泌作用には M₃ 受容体が寄与することを説明した。

機構は、本薬による X 線照射ラット耳下腺唾液分泌作用が M₃ 受容体遮断薬である 4-DAMP で抑制されたこと、X 線照射ラットの耳下腺膜分画におけるムスカリン受容体に対する 4-DAMP の K_i 値である 1.69×10^{-9} mol/L が、正常ラット耳下腺膜分画におけるムスカリン受容体に対する K_i 値である 2.58×10^{-9} mol/L 及びヒト M₃ 受容体を発現させた CHO-K1 細胞における pK_i 値である 9.3（K_i 値として 5.01×10^{-10} mol/L : *Br J Pharmacol*, 127: 590-596, 1999）とほぼ同様の数値を示したことから、X 線照射ラット唾液分泌促進作用に M₃ 受容体が関与するとの申請者の主張は妥当なものと判断した。

（２）反復投与によるムスカリン受容体に及ぼす影響について

審査センターは、本薬の反復投与によりムスカリン受容体数及び親和性に影響を及ぼす可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、探索的に行った試験結果を提示し、X 線照射ラットに溶媒又は本薬（0.4 mg/kg、1 日 2 回）を 28 日間反復経口投与し、各群における耳下腺膜分画を作製した。この膜分画を用いて [³H]-QNB によるムスカリン受容体に対する結合試験を実施したところ、対照群における最大結合量（B_{max} : 113.4±13.6 fmol/mg 蛋白、平均値±標準誤差）と反復投与群（125.5±8.3 fmol/mg 蛋白）との間に有意差は認められなかったこと、また、本膜分画を用いて本薬による置換試験を行ったところ、置換曲線から求めた K_i 値は対照（11.7 µmol/L）と反復投与時（12.4 µmol/L）で違いがなかったこと（1 本の置換曲線から算出してい

るため、統計学的検討は行われていない) を述べ、本薬の 28 日間の反復経口投与では、耳下腺のムスカリン受容体数及び親和性に影響を及ぼす可能性は少ないと考える旨を説明した。

機構は、以上について了承するものの、提出された試験は探索的な試験結果であり、明確に結論付けることは困難であるとする。

(3) その他の受容体に対する作用

審査センターは、ムスカリン受容体以外の受容体に影響を及ぼす可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、動物組織又はヒトクローン受容体を発現させた細胞の膜分画において、本薬 (1×10^{-5} mol/L) が H_2 受容体に対し約 54 % の結合阻害を示したが、それ以外の受容体に対する親和性は弱かったことを説明した上で、ヒトでの有効用量 (5 mg) を健康成人男性に投与した時の C_{max} は 25 ng/mL (約 1×10^{-7} mol/L) であり、本試験で用いた濃度より約 100 倍低濃度であることから、臨床用量で H_2 受容体に起因する作用が認められる可能性は少ないと考える旨を説明した。

機構は、以上について了承した。

(4) 循環器系に対する影響について

1) 心臓に及ぼす影響について

審査センターは、モルモット摘出心房標本において、本薬の心収縮力に対する EC_{50} 値が $5.50 \times 10^{-7} M$ 、心拍数に対しては $1.87 \times 10^{-6} M$ 及び摘出回腸標本における EC_{50} 値が $2.0 \times 10^{-6} M$ であり、本薬のムスカリン受容体サブタイプに対する親和性に違いが認められないことから、心臓に影響を与える可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、モルモット摘出心房標本における本薬の陰性変時・変力作用は、ムスカリン受容体刺激によるものと考えられること、臨床試験における有効用量である 5 mg を健康成人男性に投与した時の C_{max} は 25 ng/mL (約 1×10^{-7} mol/L) であり、摘出心房における EC_{50} 値と 5.5～10 倍の差があったことを説明した。また申請者は、麻酔イヌに本薬 1 mg/kg を静脈内投与した際にも持続的な心拍数の減少が認められ、心電図については、QTc 間隔短縮、心拍数低下による RR 間隔延長、房室伝導遅延及び房室ブロックが観察されたが当該用量は、投与経路は異なるもののヒトでの有効用量 (5 mg/body) を体重換算 (50 kg として) した場合 (0.1 mg/kg) に比して、約 10 倍高用量であったこと、また、本薬を覚醒イヌに経口投与した時には、10 mg/kg で PR 間隔短縮が認められたが、ヒトでの有効用量よりも約 100 倍高用量であり、心拍数に影響は認められなかったこと、イヌでの 39 週間長期反復投与試験では、最高用量である 3 mg/kg/日でも心拍数及び心電図に影響が認められなかったことを説明した。さらに申請者は、イヌに本薬 1 mg/kg を静脈内投与又は 10 mg/kg を経口投与した時の血中濃度は、ヒトへ 5 mg 投与した時の血中濃度 (C_{max} : 25 ng/mL 及び AUC : 88 ng·hr/mL) のそれぞれ 26 倍又は 78 倍 (AUC_{0-inf} で比較するとそれぞれ 5 倍又は 39 倍) であったことを説明した。

以上から申請者は、本薬をヒトに経口投与した場合、心臓に対し副交感神経刺激様作用に起因する作用が出現し重篤な副作用が発生する可能性は少ないと考えられる旨を説明した。なお、本剤の対象患者として高齢者が含まれること及び本剤が虚血性心疾患の病態を悪化させる可能性を否定できないことから、添付文書中で重篤な虚血性疾患を合併している患者については禁忌として設定していることを併せて説明した。

2) QT 延長について

機構は、イヌの4週間反復経口投与試験において、QT延長が認められていることから、これまでに明らかになっている知見を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、イヌに本薬の致死量と考えられる 25 mg/kg/日投与群で5日目の投与中止時にQT延長が認められ、この機序として、ムスカリン作動薬は心筋の M_2 受容体を刺激して K^+ チャンネルを活性化することにより心拍数を減少させることから (Brown JH et al, *Goodman Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*(10th ed), McGraw Hill, NY, 155-162, 2001)、本薬によるQT延長作用はムスカリン受容体を介した心拍数減少によるものと考えられること、しかしながら本試験でQTc間隔の延長は認められず、また、非臨床試験における本薬の薬効用量 (0.2 mg/kg) と臨床試験における有効用量 (5 mg) は、QT延長作用が認められた用量とは乖離しており、イヌの39週間長期反復投与試験 (0.5~3 mg/kg/日) において心電図への影響は認められておらず (二項参照)、覚醒イヌを用いた一般薬理試験 (10 mg/kg; p.o.) でもQT及びQTc間隔に影響は認められなかったことを説明した。

また申請者は、海外で実施された「固定用量試験による第Ⅲ相臨床試験 (参考資料ト-4)」及び「用量漸増による第Ⅲ相臨床試験 (参考資料ト-5)」において、試験開始時 ECG が正常であった32例 (本薬17例、プラセボ15例) で、洞性徐脈、第Ⅰ度房室ブロック、洞性不整脈、心房細動、ST及びT波変動が認められたが、臨床的に重要なものはなく、本薬との因果関係はいずれもないと判断されたことを説明し、臨床使用時において本薬がQT延長作用を示す可能性は少ないと考える旨を説明した。なお、本剤の対象患者として高齢者が含まれること及び本剤が虚血性心疾患の病態を悪化させる可能性を否定できないことから、添付文書中で重篤な虚血性疾患を合併している患者については禁忌として設定していることを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、本薬の心循環系に対する影響については、臨床での結果も踏まえて判断する必要があると、市販後にも十分な検討が必要と考える。

(5) 消化器系及び眼に対する影響について

機構は、本薬を反復投与した際の消化器系及び眼に対する安全性について、薬理学的に考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) 消化器系に対する作用

ラット及びイヌでの反復経口投与試験で、嘔吐、水様便、粘液便及び下痢等が観察され、イヌの39週間反復投与試験では0.5 mg/kg/日の用量から下痢等が認められた。また、一般薬理試験において、本薬は摘出胃条片及び摘出回腸において収縮作用を示し、さらに胃運動を促進した。したがって、これらの作用は M_3 受容体を介した消化管運動亢進及び腺分泌亢進に基づく可能性が示唆された。その発現用量 (0.5 mg/kg/日) は臨床における有効用量 (ヒトの体重を50 kgとして換算すると0.1 mg/kg) と大差はないと考えられるが、いずれも重篤な作用ではなかった。

2) 眼に対する作用

ラットの90日間及び6ヶ月間反復経口投与試験において、それぞれ3及び10 mg/kg/日以上用量から一般症状観察で散瞳が認められた。イヌの反復投与試験では一般症状及び眼科学的検査で影響は認められなかった。また、本邦における第Ⅰ相臨床試験で、2.5~10 mgを単回経口投与した際に瞳孔径に変化は

なかったことから、臨床使用用量である 1 回 5 mg (15 mg/日: 0.1 mg/kg) を経口投与した場合については、瞳孔径への影響が発現する可能性は少ないと考えられた。

以上より、非臨床試験で本薬は消化器及び眼に対して副交感神経刺激に起因する作用を示したものの、通常の臨床用量において、臨床的に問題となる可能性は低いと考えられる。しかしながら、唾液腺以外の組織において、本薬の副交感神経刺激に起因する作用発現の可能性は否定できないことから、添付文書で消化管閉塞、虹彩炎のある患者等を禁忌とするなどの注意喚起を行う。

機構は、以上について基本的に了承するが、米国添付文書では狭隅角緑内障が禁忌となっていることから、その取り扱いについては、臨床での検討を踏まえて判断する必要があると考える。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

＜提出された資料の概略＞

薬物動態の検討には非標識体及び ^{14}C 標識体を使用された。ヒト及び動物の血漿又は尿中の未変化体及び代謝物は、ガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー (GC/MS) 法あるいは高速液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリー (LC/MS/MS) 法を用いて測定された。

(1) 非臨床薬物動態試験成績 (添付資料へ-1～21、参考資料へ-1)

1) 吸収

^{14}C 標識体 (本薬) を雄ラットに単回経口投与 (0.1～1 mg/kg) した時、血漿中放射能濃度は投与後 0.25～0.42 時間で最高濃度 ($C_{\max}$ 38.5～447.0 ng eq./mL) に達し、その値は投与量に応じて増加した。本薬の血漿中濃度は、 $C_{\max}$ 到達後二相性で減少し、消失相における半減期 ($t_{1/2}$) は 7.8～9.1 時間と投与量間でほぼ一定であった。また、血漿中濃度－時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-24\text{ hr}}$) についても 0.1 mg/kg の用量でやや高値を示したものの、この用量範囲でほぼ投与量に応じた増加が認められた。

本薬を雄ラット (0.1～3 mg/kg) 及び雄イヌ (0.1～1 mg/kg) に単回経口投与すると血漿中未変化体濃度はそれぞれ 0.25～0.5 及び 0.75～0.88 時間で $T_{\max}$ ($C_{\max}$ それぞれ 36.2～914.3 及び 4.0～184.1 ng/mL) となった後減少し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.1～6.8 及び 0.58～0.76 時間であった。ラットでは用量範囲でほぼ線形な動態を示すものの、イヌでは 0.1～1 mg/kg の用量範囲で非線形な動態を示すと考えられた。ラット及びイヌにおけるバイオアベイラビリティはそれぞれ 89 及び 47 %であった。

^{14}C 標識体 (本薬) を雄ラットに 1 日 1 回 8 日間反復経口投与 (0.3 mg/kg) した時、投与開始 8 日目の血漿中放射能濃度及び未変化体濃度はいずれも投与 1 日目と同様であり、反復投与による血漿中濃度の変化はないと考えられている。

雄ラットの結紮した消化管部位に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.3 mg/kg を投与したとき、十二指腸、空腸並びに回腸においては速やかな吸収が認められ、投与後 0.5 時間で投与量の 90 %以上が吸収された。また、これら小腸では投与後 4 時間までにいずれも投与量の 96 %以上が吸収された。一方、投与後 4 時間までの胃からの吸収率は 2 %未満であったことから、本薬は小腸全体から速やかに、かつほぼ完全に吸収されることが示唆された。

2) 分布

雄及び雌 (妊娠 18 日目) ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.3 mg/kg を単回経口投与した時、ほとんどの臓器・組織で投与後 0.5 時間に最高放射能濃度に到達し、脳、中枢神経系及び胎児等を除いた多くの臓器・

組織で血漿中放射能濃度より高値を示した。各臓器・組織からの消失は速やかであり、胎児中放射能は投与後 0.5 時間で投与量の約 1 %と低く、消失も速やかであった。雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）を 7 日間反復経口投与した時、最終投与時の臓器・組織分布性は単回投与時と同様であった。また、各臓器・組織から放射能は速やかに消失し、蓄積性は低いと考えられている。

^{14}C 標識体（本薬）の血球移行率を *in vitro* で検討したところ、ラット、イヌ及びヒト血液でそれぞれ、22.3～46.3 %、9.2～39.5 %及び 20.4～42.7 %とイヌでやや低値を示したものの大きな種差は認められなかった。また、雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）を経口投与した後に採取した血液を用いて血球移行率を測定すると 26～43 %であり、*in vitro* の結果と同様であった。また、本薬のラット、イヌ及びヒト血漿中蛋白に対する結合率は、いずれも約 10 %以下と低く、血漿中ではほとんどが非結合型として存在していることが示唆された。

3) 代謝

本薬のラット、ウサギ及びイヌにおける主代謝経路はピロカルピン酸 (PLA) への加水分解であり、PLA 以外の代謝物としてはヒドロキシ体（ラット UK1 もしくは SS097）が推定された（下図参照）。 ^{14}C 標識体（本薬）0.3 mg/kg を経口投与した雄ラットの血漿及び尿中には未変化体の他に PLA が主代謝物として検出され、他にヒドロキシ体として主にラット UK1 が認められた。ラットの各臓器及び組織（肝臓、腎臓、肺、唾液腺）中では未変化体が主であり、放射能の 60 %以上を占めた。また、PLA はいずれの臓器・組織においても放射能の約 20 %以下であった。ヒドロキシ体のうちラット UK1 は主に腎臓に（放射能の約 6～17 %）、また SS097 は主に肝臓に（放射能の約 5～37 %）存在し、他の臓器・組織ではほとんど認められなかった。反復投与によっても、いずれの臓器・組織中において未変化体が主であり、代謝物組成が大きく変化することはなかった。

本薬のヒトにおける主代謝経路は血漿中等での PLA への加水分解と主に肝臓中での SS097 への水酸化であり、加水分解は主に A-エステラーゼ及び 1,4-ラクトナーゼの性質を有するエステラーゼにより、また、SS097 の生成はヒト CYP 分子種のうち CYP2A6 でのみ認められ、他の分子種では認められなかった。なお、ヒトにおいて、血清エステラーゼによる PLA への加水分解活性に性差はないと報告されている

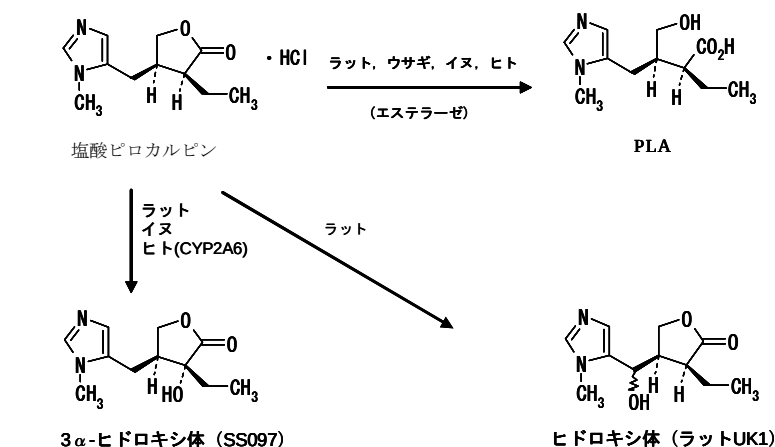


図 本薬の推定主代謝経路

(Aromdee C et al, *Biochem Mol Med*, 59: 57-61, 1996)。

4) 排泄

雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）0.3 mg/kg を単回経口投与すると投与放射能は主に尿中に排泄され、その量は投与後 24 時間及び 168 時間までに投与量の約 89 %及び 91 %に達し、本薬の主排泄経路は腎（尿中）排泄であった。

また、雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬）0.3 mg/kg を単回経口投与した時の放射能の胆汁中排泄率は、投与量の約 7 %であった。腸肝循環する割合は、投与量の 2.5 %と見積もられ、胆汁排泄試験の結果を踏まえると胆汁中に排泄された放射能のうち消化管から再吸収される割合は約 36 %と算定された。

分娩後 14 日目の授乳中ラットに ^{14}C 標識体（本薬）0.3 mg/kg を単回経口投与後のラット乳汁中放射能濃度は投与後 0.5 時間に最高濃度に到達し、血漿中濃度とほぼ同値を示した。その後の消失は血漿と同様に推移し、問題となる残留性はないと考えられている。

5) 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* の薬物相互作用試験で、本薬は CYP2A6 の典型基質であるクマリンの 7-水酸化を濃度依存的に阻害し、Dixon plot 解析により、本薬の阻害様式は競合阻害であり、その K_i は 4.08 μM であった。また、本薬のクマリン 7-水酸化活性に対する阻害の強さは、プレインキュベーション時間に依存せず一定であったことから、本薬の CYP2A6 に対する阻害様式は、Mechanism-based inhibition（不可逆的な阻害）ではないと考えられた。これらの結果及び本薬のヒトにおける血漿中濃度等を踏まえると、CYP2A6 で主に代謝される薬剤（テガフル等）との併用により、薬物相互作用が生じる可能性が示唆された（なお、CYP2A6 に関連する薬物相互作用については添付文書の「併用注意」の項に追記された）。

雌ラットにおいて本薬（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）の 7 日間反復経口投与により、肝ミクロソームのアミノピリン *N*-脱メチル化酵素活性が有意に増加し、誘導作用が認められたが、その増加率は対照群の 22～35 %と軽度であり用量依存性は認められず、休薬によって完全に回復する可逆的な作用と考えられている。一方、本薬はヒトにおいて複数の代謝経路を経て代謝されることから、併用他剤により 1 つの酵素が阻害された場合においても他の代謝経路の存在により、相互作用が緩和される可能性が推察された。

ビンブラスチンにより処理されたヒト大腸癌由来細胞 (Caco-2 細胞) を用いた *in vitro* の試験において、本薬は [^3H]ジゴキシンの膜輸送に影響を与えず、P 糖蛋白に関連した薬物相互作用を惹起する可能性は低いと考えられている。

（2）臨床薬物動態試験成績

本薬のヒトにおける薬物動態については、日本人健康成人を対象とした試験（添付資料ト-1～3、10）、放射線治療後の慢性期の口腔乾燥症を有する患者における長期投与試験（添付資料ト-9）、高齢者及び非高齢者における体内動態比較試験（添付資料ト-11）、外国人健康成人を対象とした点眼投与との比較試験（参考資料ト-13）、肝障害患者及び腎障害患者での試験（参考資料ト-16、17）及び経口投与後の体内動態の民族間比較試験（参考資料ト-18）の結果が提出された。

<健康成人での結果>

1) 血漿中濃度

日本人健康成人男子を対象に本剤 2.5、5、7.5 及び 10 mg を空腹時単回経口投与すると血漿中未変化体濃度は約 0.8～1.1 時間で $C_{\max}$ に到達した後、約 1.2～1.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は投与量に応じて増加し、2.5～10 mg の投与量範囲で本剤は線形性の動態を示した（添付資料ト-1）。また、本剤 5 mg（4 日目以降は 2.5 mg）を 1 日 3 回、食前に 7 日間反復経口投与すると、1（5 mg）及び 7 日目（2.5 mg）の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータはそれぞれの投与量を単回投与した際とほぼ同様で

あった。さらに、第 1 日目のパラメータに基づき計算した 1-コンパートメントモデルによる 7 日間のシミュレーション曲線と血漿中未変化体濃度の実測値はよく一致し、反復投与によって本剤の血漿中薬物動態は変化しないことが確認された（添付資料ト-2）。

本剤 5 mg を空腹時あるいは朝食摂取直前に単回投与したとき、血漿中濃度及び薬物動態パラメータはほぼ同様であったこと、また、本剤 5 mg を 1 日 3 回、6 日間、食直後に反復経口投与すると、1 及び 6 日目では、未変化体及び各代謝物ともほぼ同様の血漿中濃度推移を示したことから、本剤の薬物動態は食事摂取あるいは反復投与による影響を受けないものと考えられている（添付資料ト-10）。

2) 尿中排泄

本剤 2.5、5、7.5 及び 10 mg を空腹時に単回経口投与した時の尿中排泄率は投与後 24 時間までに約 22～34 %（未変化体として約 17～21 %、代謝物（PLA）として約 5～17 %）であった。一方、朝食前に 5 mg を投与した場合は、空腹時投与に比較して未変化体及び PLA の尿中排泄量はともに若干増加したが、有意差は認められなかった（添付資料ト-1）。

本剤 5 mg（4 日目以降は 2.5 mg）を 1 日 3 回、7 日間、食前に反復経口投与した時の初回投与後 168 時間までの尿中排泄率は約 30 %（未変化体として約 23 %、PLA として約 7 %）であった（添付資料ト-2）。また、本剤 1 あるいは 2 mg を 1 日 3 回、5 日間、食前に反復経口投与した時の初回投与後 120 時間までの尿中排泄率は約 34～37 %（未変化体として約 21 %、PLA として約 13～16 %）であった（添付資料ト-3）。

本剤 5 mg を空腹時あるいは食事摂取直後に単回経口投与した時の未変化体及び各代謝物（PLA 及び SS097）は、空腹時に投与した場合、投与後 48 時間までの尿中排泄率は約 68 %（未変化体として約 22 %、PLA として約 27 %、SS097 として約 20 %）で、この大部分が投与後 8 時間までに排泄された。一方、食事摂取直後に投与した場合にも未変化体と各代謝物の投与後 48 時間までの排泄率及び総排泄率は、空腹時とほぼ同様であり有意差は認められなかった（添付資料ト-10）。本剤 5 mg を 1 日 3 回、6 日間、食直後に反復経口投与した時の初回投与後 168 時間までの尿中排泄率は約 70 %（未変化体として約 23 %、PLA として約 25 %、SS097 として約 21 %）であったこと（添付資料ト-10）から、いずれの試験においても反復投与時の尿中排泄率には単回投与時と比較して大きな変化はみられなかった。

3) 点眼投与との比較

外国人健康成人男子に、本剤と塩酸ピロカルピン点眼液 2 滴（塩酸ピロカルピンとして 5 mg に相当）をそれぞれ経口投与した時の血漿中未変化体濃度は同等であったが、8 %塩酸ピロカルピン点眼液 2 滴（塩酸ピロカルピンとして 5 mg に相当）を点眼した時の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び AUC_{0-inf} はそれぞれ 7.57 ng/mL 及び 19.27 ng·hr/mL で、等用量を経口投与した時（それぞれ 20.49 ng/mL 及び 57.93 ng·hr/mL）と比較し低値であった。この差は点眼時に投与量の約 50 %が結膜囊外へ流出し、実際の投与量が平均約 2.3 mg であったことに起因すると考えられた。したがって、経口投与時と等用量の薬物が点眼投与された場合には、両投与経路間で血漿中未変化体濃度に大きな差はないと考えられている。また、 $t_{1/2}$ は両投与経路間で同様であった（参考資料ト-13）。

4) 高齢者における検討

日本人高齢（67～78 歳）及び非高齢（21～31 歳）健康成人男子に本剤 3 mg を空腹時に単回経口投与

し、加齢が本剤の体内動態に及ぼす影響を検討したところ、非高齢者に比して高齢者で血漿中未変化体の $C_{\max}$ は約 17 %、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ は約 28 % 高値を示し、尿中未変化体排泄率は約 25 % 低値を示したが、いずれも群間で有意差は認められず、年齢による大きな差はないと考えられている（添付資料ト-11）。

5) 肝・腎機能低下者における検討

外国人肝機能低下者 12 名（男性 10 名、女性 2 名）に本剤 5 mg を経口投与すると血漿中未変化体濃度の $AUC_{0-\infty}$ は健康成人に対して有意に増加 ($C_{\max}$ で約 1.3 倍、 $AUC_{0-\infty}$ で約 1.9 倍) し、 $AUC_{0-\infty}$ と Child-Pugh スコアとの間に正の相関 ($r^2=0.669$) が認められた。したがって、肝機能低下者に対しては慎重に投与する必要があると考えられている（参考資料ト-16）。

外国人腎機能低下者 8 名（男性 5 名、女性 3 名、クレアチニンクリアランス (Ccr) 値（平均値 $\pm$ 標準偏差）：25.4 $\pm$ 11.6 mL/min < 最小: 9.8 ~ 最大: 40.8 mL/min >）に本剤 5 mg を経口投与すると Ccr と血漿中未変化体濃度の各薬物動態パラメータとの間に有意な相関は認められなかった（参考資料ト-17）。

6) 長期投与試験

放射線治療後の慢性期の口腔乾燥症患者（日本人）に本剤 5 mg を 1 日 3 回反復経口投与し、初回、12 週間及び 28 週間投与後各 60 分に血漿中未変化体濃度を測定すると、大きな変動はなく、健康成人に等用量を投与後の $C_{\max}$ とほぼ同様の値であり、本剤の体内動態は患者と健康成人とほぼ同様であり、長期の服用によっても体内動態に大きな変化はないものと考えられている（添付資料ト-9）。

7) 日本人と白人における比較検討

日本人及び白人に本剤を単回経口投与し薬物動態を比較した結果、本剤 3 mg（朝食摂取 30 分前）投与時における $C_{\max}$ はそれぞれ 16.23 $\pm$ 6.49 ng/mL 及び 11.46 $\pm$ 3.63 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 35.16 $\pm$ 14.99 ng.hr/mL 及び 25.28 $\pm$ 8.66 ng.hr/mL、5 mg（朝食摂取中）投与時における $C_{\max}$ はそれぞれ 24.02 $\pm$ 17.34 ng/mL 及び 18.17 $\pm$ 4.15 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 54.09 $\pm$ 24.72 ng.hr/mL 及び 47.55 $\pm$ 15.62 ng.hr/mL であり、群間で有意差は認められなかった（参考資料ト-18）。

< 審査の概略 >

審査センターは、本薬のヒトにおける代謝過程としては、エステラーゼによる PLA への加水分解及び CYP2A6 を介した SS097 への代謝が寄与すると考えられるが、本薬の全代謝におけるそれぞれの寄与について申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットに ^{14}C 標識体（本薬）0.3 mg/kg を単回経口投与すると尿及び糞中へ排泄された放射能は、それぞれ投与量の約 91 及び約 5 % であり、ヒトでは本剤 5 mg を空腹時もしくは食事摂取直後に単回経口投与した場合、投与後 48 時間までに投与量の約 70 % が未変化体及び代謝物（PLA 及び SS097）として尿中に回収されたことから、本薬の主排泄経路は腎（尿中）排泄であると考えられたこと、尿中代謝物の投与量に対する割合から各代謝の寄与率について検討したところ、空腹時もしくは食事摂取直後に本剤 5 mg を単回経口投与したときの 48 時間までの PLA 及び SS097 の尿中累積排泄率は、それぞれ投与量の約 26 ~ 27 及び約 20 % であり、未変化体については投与量の約 22 ~ 25 % であったこと、一方、本剤 5 mg を食事摂取直後に経口投与すると血漿中 PLA 及び SS097 濃度の各 AUC の総薬物由来物質（未変化体 + PLA + SS097）に対する比は、それぞれ約 31 ~ 35 及び約 20 % であり、血漿中濃度から推定した寄与率も

尿中排泄率からの推定値とほぼ同様の値であったことから、PLA 及び SS097 への代謝の寄与率は、それぞれ約 30 及び約 20 %程度と算定される旨を説明した。

審査センターは、ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本薬はアミノピリン N-脱メチル化酵素活性を有意に増加させることが示されているため、本酵素誘導により予想される薬物相互作用について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬をラットに 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（1 回投与量 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg）すると肝ミクロソームのアミノピリン N-脱メチル化活性が対照群に比して有意に増加したが、この変化の程度は陽性対照であるフェノバルビタール投与群の増加率（約 172 %）に比べ極めて弱く、軽度な変化と考えられたこと、また、用量依存性は認められず、その増加率は対照群に対して約 22～35 %であったこと、本試験においてラットの体重に対する肝比重量は増加することなく、肝ミクロソームの総チトクローム P450 量にも変化は認められなかったこと、さらに、本薬による当該酵素活性の軽度な上昇は 1 週間の休薬により完全に回復したことから、可逆的な作用と考えられたことなどを述べ、臨床において本剤の反復投与により酵素誘導が発現し、併用他剤との間で相互作用を示す可能性は低いと考えられる旨を説明した。

審査センターは、単回経口投与試験（添付資料ト-1）において絶食時もしくは朝食前 30 分投与での投与 24 時間までで、未変化体及び代謝物（PLA）の尿中排泄率は、いずれにおいても絶食時投与（未変化体：16.73～21.05 %、PLA：4.95～16.93 %）に比べ朝食前 30 分投与（未変化体：22.92 %、PLA：18.17 %）で有意差はないが見かけ上高くなる理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、健康成人男性に本剤 5 mg を単回経口投与した時の平均値による評価では、朝食前投与時の未変化体及び PLA の尿中排泄率が空腹時に比較して若干高くなる成績が得られているが、未変化体及び PLA の尿中累積排泄率にはバラツキが大きく両群間で統計的に有意差は認められなかったこと、また、空腹時及び朝食前投与の違いにより、未変化体の血漿中動態にはほとんど変化が認められていないことから、尿中排泄プロファイルの違いは個体間変動の範囲内であると考えられる旨を説明した。

審査センターは、本剤の用法は「食後 30 分以内に経口投与」とあるが、第 I 相単回経口投与試験（添付資料ト-1）、第 I 相反復経口投与試験（1）（添付資料ト-2）、第 I 相反復経口投与試験（2）（添付資料ト-3）、及び臨床薬理試験（添付資料ト-10）における投与時期は、絶食時（添付資料ト-1、ト-10）、食前 30 分（添付資料ト-1～ト-3）、食直後（添付資料ト-10）であり、食後投与としては食直後投与の試験成績しか得られていないが、用法・用量で単に食後投与（食後 30 分以内）と設定することの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、これまでの第 I 相臨床試験（添付資料ト-1、2 及び 3）あるいは臨床薬理試験（添付資料ト-10）における食事の影響に関する検討から、本剤は投与タイミングの違い、すなわち空腹時（一晚絶食後投与、投与 4 時間後に食事摂取）、食前（投与後直ちに食事摂取）、食直後（食事摂取終了後直ちに投与）のいずれの投与条件においても経口投与後の薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 AUC_{0-inf} 及び $t_{1/2}$ 等）に差異は認められていないこと、また食直後投与は薬剤と食事成分が消化管内で最も長く接触し、食事による影響を受けやすい投与条件であると考えられることから、本剤を食後（食後 30 分以内）に投与した場合においても、食直後及び空腹時投与と同様の薬物動態を示すと考えられることを説明した（臨床的評価についてはト項参照）。

審査センターは、長期投与試験において投与 28 週目に、血漿中未変化体濃度が低下する傾向が認められているが、さらに長期に投与した場合に、未変化体濃度が低下し、有効性及び安全性に影響するおそれがないかについて申請者に説明を求めた。

申請者は、当該長期投与試験（添付資料ト-9）の採血時点については、医療機関における実施可能性等を考慮した上で、平均的な T_{max} と考えられる投与 60 分後の 1 時点のみを設定していることから、各被験者・各測定時期で得られている定量値は、厳密には各被験者の真の C_{max} 値を反映しておらず、このことが同一被験者内及び被験者間で認められたバラツキの一因になっているとも考えられること、健康成人男性（8 名）に本剤 5 mg を食直後に単回経口投与した時（添付資料ト-10）の血漿中未変化体濃度の T_{max} は 0.81～2.01 時間と最大約 1.2 時間程度、 C_{max} は 16.32～27.46 ng/mL と最大約 1.7 倍程度の相違があったことから、長期投与試験の投与 28 週目で認められている平均血漿中未変化体濃度値の低下は、本剤の個体間変動の範囲内であると考えていることを説明した。また申請者は、当該長期投与試験（添付資料ト-9）では、投与 28 週以降の血漿中未変化体濃度測定については未実施であるが、投与 52 週目における安静時唾液分泌量の投与開始前との差（平均値±標準偏差）は 0.683 ± 0.678 g/10 分で、投与 12 週目（ 0.505 ± 0.657 g/10 分）及び投与 28 週目（ 0.523 ± 0.607 g/10 分）と比較しても唾液分泌刺激作用の減弱は観察されておらず、主要評価項目である「口腔乾燥感の重症度（VAS スコア）」においても、長期投与に伴う改善効果の維持が認められていること、本剤投与後 28 週以降で新たな遅発性の副作用は発現していないことから、観察された 28 週目での血漿中未変化体濃度の低下は、同一被験者内及び被験者間のバラツキの範囲内であると考えられることを説明した。

審査センターは、日本人の頭頸部悪性腫瘍に対する放射線治療後の慢性期の口腔乾燥症を有する患者における第Ⅲ相二重盲検比較試験（添付資料ト-7）において、日本人患者に 1 回 5 mg 1 日 3 回毎食後 12 週間反復経口投与した際に予想される薬物動態を説明し、安静時唾液分泌との関係について申請者に説明を求めた。

申請者は、長期投与試験（添付資料ト-9）での放射線照射後の口腔乾燥症患者において、同一被験者内及び被験者間でのバラツキが大きいものの、初回投与時、投与 12 及び 28 週目の血漿中未変化体濃度（投与後 60 分）はそれぞれ 26.83、30.51 及び 18.46 ng/mL といずれの時点においても大きな変化はなく、健康成人男性に本剤 5 mg を食直後に単回経口投与した時の平均 C_{max} （22.88 ng/mL）とほぼ同様の値であったことから、日本人患者における本剤の体内動態は健康成人男性とほぼ同様であり、長期間の服用によっても体内動態に大きな変化はないと考えられたこと、また、健康成人男性に本剤 5 mg を食直後に単回経口投与した時の薬物動態パラメータをもとに 1 回 5 mg、1 日 3 回反復経口投与時の血漿中未変化体濃度推移をシミュレーションした結果、実際に同一用法・用量で反復経口投与した時の血漿中未変化体濃度の実測値とよく一致する結果が得られたことを述べ、放射線照射後の口腔乾燥症患者においても、健康成人男性での反復投与時の血漿中未変化体濃度推移にほぼ一致し、投与 2 日後に定常状態に到達し、その後一定の濃度範囲で推移するものと考えられたことを説明した。また申請者は、安静時唾液分泌との関連について、長期投与試験（添付資料ト-9）における投与開始時、投与 12 及び 28 週目の安静時唾液分泌量は、被験者間で大きなばらつきが認められるものの、投与初日より T_{max} 付近で有意な唾液分泌刺激作用を示し、その効果は長期にわたって（投与 52 週目まで）減弱することなくほぼ一定と考えられる旨を説明した。

審査センターは、日本人健康高齢男性（67～78 歳）及び非高齢男性（21～31 歳）に 3 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC が非高齢者（ $C_{max}=14.02$ ng/mL、 $AUC=35.26$ ng・hr/mL）よりも高齢者（ $C_{max}=16.36$ ng/mL、 $AUC=46.15$ ng・hr/mL）で高くなる理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、高齢者及び非高齢者における C_{max} 及び AUC の平均値で比較した場合、その差は約 7～30 % 程度であったが、いずれの群においても個々の被験者間でのバラツキが大きく（変動係数はそれぞれ C_{max}

で 23.8 %及び 25.0 %、AUC で 50.4 %及び 50.2 %)、そのバラツキの程度に対する高齢者と非高齢者間に顕著な差は認められないこと、 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-24\text{ hr}}$ 、 $t_{1/2}$ 及び CL_{tot}/F についても高齢者と非高齢者との間で統計的な有意差はなく、体重においてもほとんど差は認められなかったこと、腎機能（糸球体濾過量）の指標として臨床上用いられている C_{cr} と $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-24\text{ hr}}$ との間に明らかな相関関係は認められなかったこと、また、加齢に伴う生理学的変化をはじめ、複数の要因が本薬の血漿中動態の相違に寄与している可能性を検討したが有意差は認められなかったことから、高齢者において本薬の平均血漿中濃度が高値を示した要因は不明であるが、個体間変動の大きさを考慮すると、加齢による影響は軽微なものと考えられる旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、添付文書等での注意喚起が適切かつ十分であるかについては、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

＜提出された臨床試験成績の概略＞

（１）第Ⅰ相試験

本剤の第Ⅰ相試験は、全て国内の同一の１施設において実施された。

１）単回投与時の安全性及び薬物動態の検討（添付資料ト-1: 試験番号 KSS-P1-01<19■■年■■月～19■■年■■月>）

健康成人男性（目標症例数各群 6 例、計 24 例）を対象に、本剤単回投与時の安全性及び薬物動態を検討するため非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、初回投与量を 2.5 mg（海外での臨床推奨用量 1 回 5 mg の半量）とし、5 mg、7.5 mg 又は 10 mg を朝空腹時に単回経口投与（5 mg 群のみ 1 群 3 名の 2 群に割り付け、休薬期間 1 週間以上で朝空腹時又は朝食摂取 30 分前投与の交叉比較法）と設定された（薬物動態はへ項参照）。

総投与症例数は 24 例であり、本試験では因果関係が否定できない有害事象（臨床検査値異常変動を含む）のみが収集され、その発現率は、2.5 mg 群で 16.7 %（1/6 例）、5 mg 群で 66.7 %（4/6 例）、7.5 mg 群で 100 %（6/6 例）、10 mg 群で 100 %（6/6 例）で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。主な事象は、発汗/汗ばむ/寝汗 12 例（5mg 群 2 例、7.5mg 群 5 例、10mg 群 5 例）、体のほてり/体熱感/顔のほてり 4 例（5mg 群 3 例、7.5mg 群 1 例）、悪寒/寒気 6 例（7.5mg 群 3 例、10mg 群 3 例）、下腹部痛 5 例（7.5mg 群 2 例、10mg 群 3 例）、排尿時痛 2 例（10mg 群 2 例）等であった。7.5 mg と 10 mg で認められた下腹部痛、排尿時痛等の事象の程度は、いずれも「少しある」又は「気になるが我慢できる」であったが、忍容性は不良と判断されている。

また、本試験において、安静時唾液分泌量の用量依存的な増加が確認された。

以上より、申請者は、安全性については単回での 7.5 mg 以上の用量を投与した場合の忍容性に問題があると考えられたこと、唾液分泌作用が確認されたことを説明した。

２）反復投与時の安全性及び薬物動態の検討（添付資料ト-2: 試験番号 KSS-P1-02<19■■年■■月～19■■年■■月>）

健康成人男性（目標症例数 8 例）を対象に、本剤反復投与時の安全性及び薬物動態を検討するため非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、前日にプラセボ 2 錠を朝食前 30 分に経口投与、1 日目は朝食前 30 分に 1 回、2 日目と 3 日目は毎食前 30 分に 1 日 3 回それぞれ本剤 5 mg（2.5 mg 錠 2 錠）を経口

投与、4日目～6日目は毎食前30分に1日3回、7日目は朝食前30分に1日1回それぞれ本剤2.5 mg (2.5 mg 錠1錠)を経口投与と設定された(薬物動態はへ項参照)。なお、試験計画当初は、安全性を考慮して3日目までは1回5 mg、4日目より1回7.5 mgに増量する計画であったが、3日目までの反復投与により悪寒、下腹部痛、排尿時痛、残尿感等の臨床問題となる副作用が認められたため、計画が変更され4日目以降は1回2.5 mgに減量して反復投与試験が実施された。

総投与症例数は8例であり、本試験では因果関係が否定できない有害事象(臨床検査値異常変動を含む)のみが収集され、その発現率は、2.5 mg群で75.0% (6/8例)、5 mg群で100% (8/8例)で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。主な事象は、発汗/汗ばむ/寝汗7例 (2.5mg群1例、5mg群6例)、体のほてり/体熱感/顔のほてり4例 (5 mg群4例)、悪寒/寒気5例 (5 mg群5例)、腹痛1例 (5 mg群1例)、排尿時痛3例 (2.5 mg群1例、5 mg群2例)、残尿感3例 (2.5 mg群1例、5 mg群2例)、下腹部痛/下腹部圧痛3例 (5 mg群3例)等であった。なお、2例において2.5 mg投与へ減量後も「排尿時痛」や「残尿感」が続いたため、投与が中止された。

また、安静時唾液分泌量は、いずれの時期においても、本剤投与後に有意に増加した。

以上より、申請者は、安全性については1回5 mg (15 mg/日)食前30分前の反復投与では1回2.5 mg (7.5 mg/日)に減量せざるを得なかったこと、いずれの場合にも唾液分泌作用が確認されたことを説明した。

3) 反復投与時の安全性及び薬物動態の検討・追加試験(添付資料ト-3: 試験番号 KSS-P1-03<19■■年■■月～19■■年■■月>)

健康成人男性(目標症例数16例)を対象に、本剤1回2.5 mg (7.5 mg/日)未満の用量を反復投与した際の安全性及び薬物動態を検討するため無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤3 mg/日(1回1 mg: 5例)、6 mg/日(1回2 mg: 5例)又はプラセボ(6例)を毎食前30分に経口投与、投与期間は5日間(本剤群の1日目及び5日目は朝1回本剤、昼と夕はプラセボ投与)と設定された(薬物動態はへ項参照)。

総投与症例数は16例であり、本試験では因果関係が否定できない有害事象(臨床検査値異常変動を含む)のみが収集され、認められた事象は、プラセボ群で心臓がドキドキする1例、本剤2 mg群で頭痛1例、GOT、GPT及びグアナーゼの軽度上昇1例の計3例のみで、いずれも軽度であった。

また、いずれの群でも唾液分泌作用が確認されたが、投与前からの変化量は本剤群でより大きかった。

以上より、申請者は、1回1及び2 mg (3及び6 mg/日)の反復投与時の忍容性は良好であり、本剤による唾液分泌作用も確認されたことを説明した。また申請者は、第Ⅰ相試験全体の結果から、本剤6 mg/日投与までの忍容性が確認され、低用量から安全性を確認しながら、1回5 mg (15 mg/日)未満の投与量まで漸増することは可能であると考えられる旨を説明した。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 前期第Ⅱ相試験(添付資料ト-4: 試験番号 KSS-PX-01<19■■年■■月～19■■年■■月>)

頭頸部悪性腫瘍に対する放射線治療後の唾液腺機能低下による口腔乾燥症患者(目標症例80例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、初回投与量が本剤3 mg/日(1回1 mg)、4週間後に安全性に問題がない患者については、6 mg/日(1回2 mg)に増量、さらに4週間後(投与開始から8週間後)に安全性に問題がない患者については9 mg/日(1回

3 mg) へ漸増、いずれも毎食前 30 分に経口投与と設定された。

総投与症例数は 86 例で、放射線治療未施行の 1 例、放射線治療の詳細が不明で、臨床検査未実施の症例 1 例の計 2 例を除く 84 例が安全性解析対象であり、併用薬違反、照射野に耳下腺が含まれていない症例及び自覚症状を有さない症例 3 例の他、GCP 実地調査で違反となった 3 例の計 6 例を除く 78 例が有効性解析対象であった。

有効性について、安静時唾液分泌量(平均値±標準偏差)は投与 4 週後(3 mg/日)で投与前 0.30 ± 0.31 g/10 分から 0.50 ± 0.50 g/10 分、投与 8 週後(6 mg/日)で投与前 0.34 ± 0.37 g/10 分から投与後 0.66 ± 0.56 g/10 分、投与 12 週後(9 mg/日)で投与前 0.35 ± 0.39 g/10 分から投与後 0.68 ± 0.64 g/10 分と変化し、本剤投与により有意に唾液分泌量が増加した。また投与 12 週後での前値は投与開始前の値(0.27 ± 0.25 g/10 分)よりも有意に増加していた。

また全般改善度(著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能の 6 段階で判定)における「改善」以上の割合(改善率)は、投与 4 週後(3 mg/日)で 0 % (0/78 例)、投与 8 週後(6 mg/日)で 22.5 % (16/71 例)、投与 12 週後(9 mg/日)で 49.2 % (32/65 例)であり、投与 12 週後で改善効果が示唆された。

有害事象発現率は 48.8 % (41/84 例)(投与 4 週後(3 mg/日): 25.0 % (21/84 例)、投与 8 週後(6 mg/日): 22.5 % (18/80 例)、投与 12 週後(9 mg/日): 21.9 % (16/73 例))で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、38.1 % (32/84 例)(投与 4 週後(3 mg/日): 19.0 % (16/84 例)、投与 8 週後(6 mg/日): 15.0 % (12/80 例)、投与 12 週後(9 mg/日): 20.5 % (15/73 例))に認められており、主な事象は、発汗 12 例、嘔吐 3 例、下痢 3 例等であった。

臨床検査値異常変動発現率は 8.9 % (7/79 例: 投与前後で欠測のある症例を除く)で、このうち因果関係が否定できなかった事象は 7.6 % (6/79 例)で、主な事象はトリグリセライド上昇 3 例、GOT 上昇 2 例等であった。

なお、本剤が投与され安全性解析対象から削除された 2 例のうち 1 例で扁桃腫瘍及び結腸腫瘍の再発が認められたが本剤との因果関係は否定されている。

以上より申請者は、本剤 9 mg/日までの用量で忍容性に問題ないことが確認され、3 mg/日から 9 mg/日の用量範囲で投与量に依存した口腔乾燥症の改善が示されたと考える旨を説明した。

2) 後期第Ⅱ相試験(添付資料ト-5: 試験番号 KSS-PX-02<19■■年■■月~19■■年■■月>)

頭頸部悪性腫瘍に対する放射線治療後の口腔乾燥症患者(目標症例数 各群 50 例計 150 例)を対象に、本剤の主要評価項目の検索並びに有効性及び安全性の用量反応性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 3 mg/日(1 回 1 mg)、6 mg/日(1 回 2 mg)又は 9 mg/日(1 回 3 mg)を毎食前 30 分に経口投与、投与期間は 12 週間と設定された。

総症例数 143 例(3 mg/日群: 47 例、6 mg/日群: 47 例、9 mg/日群: 49 例)のうち、3 mg/日群で治験薬未服用 1 例、選択・除外基準違反、対照観察期違反、服薬 70 %未満等 19 例を除く 123 例(3 mg/日群: 39 例、6 mg/日群: 39 例、9 mg/日群: 45 例)が有効性解析対象であり、また、これらの基準の他、悪性腫瘍発現等 25 例を除く 117 例(3 mg/日群: 38 例、6 mg/日群: 39 例、9 mg/日群: 40 例)が有害事象評価対象例であった。なお、悪性腫瘍の発現については、有害事象評価対象例の集計に含まれておらず他の試験結果と併合して解析されている(審査の概略「(5) 本剤の悪性腫瘍への影響について」の項参照)。

主要評価項目である投与 12 週後の口腔乾燥症の全般重症度(VAS スコア: 気にならない(0 mm)~非常に気になる(100 mm))の投与開始時からの差(平均±標準偏差)は、3 mg/日群で 21.1 ± 21.9 mm、6 mg/

日群で 17.6 ± 17.8 mm、9 mg/日群で 21.8 ± 25.0 mm であり、有意な用量反応性は認められなかった（回帰分析、 $p=0.441$ ）。副次評価項目である投与 12 週後の日常生活の改善度（摂取障害、会話障害、睡眠障害）の投与開始時からの差においても用量反応性は認められなかった（回帰分析、摂取障害： $p=0.446$ 、会話障害： $p=0.150$ 、睡眠障害： $p=0.113$ ）。

有害事象発現率は 3 mg/日で 34.2 %（13/38 例）、6 mg/日で 61.5 %（24/39 例）、9 mg/日で 55.0 %（22/40 例）で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

因果関係が否定できなかった有害事象は、3 mg/日で 26.3 %（10/38 例）、6 mg/日で 44.4 %（16/36 例）、9 mg/日で 46.2 %（18/39 例）に認められ、主な事象は、多汗 15 例（3 mg/日 1 例、6 mg/日 5 例、9 mg/日 9 例）、腹痛 7 例（3 mg/日 2 例、6 mg/日 1 例、9 mg/日 4 例）、下痢 6 例（3 mg/日 2 例、6 mg/日 1 例、9 mg/日 3 例）、頻尿 5 例（6 mg/日 4 例、9 mg/日 1 例）、鼻炎 4 例（6 mg/日 1 例、9 mg/日 3 例）、脱力感 4 例（6 mg/日 3 例、9 mg/日 1 例）等であり、「高度」と判定された事象は、3 mg/日群において振戦 1 例、6 mg/日群において唾液腺炎 1 例、9 mg/日群において多汗 2 例、咽頭炎 1 例であった。

臨床検査値異常変動発現率は、3 mg/日で 13.2 %（5/38 例）、6 mg/日で 11.1 %（4/36 例：欠測例を除く）、9 mg/日で 20.5 %（8/39 例：欠測例を除く）であり、因果関係が否定できなかった事象は、3 mg/日で 7.9 %（3/38 例）、6 mg/日で 5.6 %（2/36 例）、9 mg/日で 12.8 %（5/39 例）に認められ、主な事象は γ -GTP 上昇 3 例（各群 1 例）等であった。

なお、本剤が投与され安全性解析対象から削除された 25 例のうち 3 例で有害事象（臨床検査値異常変動を含む）が認められ、内訳は排尿障害、胃不快感及び食欲不振 1 例、LDH 上昇 1 例、Al-P 上昇 1 例であり、本剤との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、本剤の用量反応性については認められなかったものの、口腔乾燥症の改善等の有効性が示唆され、安全性上も問題はなかったと考える旨を説明した。

（3）第Ⅲ相試験

1) 第Ⅲ相検証試験（1）（添付資料ト-6: 試験番号 KSS-PX-04<19■■年■■月～20■■年■■月>）

頭頸部悪性腫瘍に対する放射線治療後の慢性期口腔乾燥症患者（目標症例各群 75 例計 150 例）を対象に、本剤の口腔乾燥感に対する改善効果を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。投与前観察期間は 7 日間以上で、用法・用量は、本剤 3 mg 錠（9 mg/日）又はプラセボ錠を 1 日 3 回毎食前 30 分に経口投与、投与期間 12 週間と設定された。

総投与症例数 162 例（本剤 9 mg/日群 82 例、プラセボ群 80 例）全例が FAS（Full Analysis Set）解析対象であった。なお、悪性腫瘍の発現については、有害事象評価対象例の集計に含まれておらず他の試験結果と併合して解析されている（審査の概略「（5）本剤の悪性腫瘍への影響について」の項参照）。

主要評価項目である最終観察時（投与 12 週間又は中止時）の口腔乾燥感の重症度 VAS スコアが投与開始前よりも 25mm 以上改善した割合は、本剤 9 mg/日群で 32.1%（95 %信頼区間 22.2～43.4 %: $n=81$ ）、プラセボ群で 29.1 %（95 %信頼区間 19.4～40.4 %: $n=79$ ）で、両群間に有意差は認められなかった（改善率の差 3.0 %: 95 %信頼区間 -11.3～17.3 %、Fisher's exact test: $p=0.733$ ）。

また、最終観察時（投与 12 週間又は中止時）の口腔乾燥感の重症度 VAS スコアの投与開始時からの差（平均値±標準偏差）は、本剤 9 mg/日群で 16.1 ± 19.1 mm、プラセボ群で 15.1 ± 20.1 mm で群間に有意差は認められなかった（対応のない t 検定: $p=0.737$ ）。

有害事象発現率は、本剤 9 mg/日群で 68.3%（56/82 例）、プラセボ群で 60.0 %（48/80 例）に認められ、

死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象が、本剤 9 mg/日群で 3 例（痰・咳・嘔声 1 例、かぜ症候群 1 例、意識消失 1 例）、プラセボ群で 2 例（脱力・ふらつき 1 例、甲状腺機能低下症 1 例）に発現し、本剤 9 mg/日群のかぜ症候群以外の事象について、治験薬との因果関係は否定されていない。

その他の因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤 9 mg/日群で 45.1% (37/82 例)、プラセボ群で 31.3 % (25/80 例) に認められ、本剤群での主な事象は、発汗 22 例、下痢 5 例、腹痛 5 例、鼻汁 5 例等であった。

臨床検査値異常変動発現率は、本剤 9 mg/日群で 15.2 % (12/79 例)、プラセボ群で 24.3 % (18/74 例) に認められ、因果関係が否定できなかった事象は、本剤 9mg/日群で 7.6 % (6/79 例)、プラセボ群で 14.9 % (11/74 例) であり、本剤群での主な事象は、尿タンパク変動 2 例、LDH 上昇 1 例等であった。

以上より申請者は、本剤の口腔乾燥感の改善効果は検証されなかったが、安全性に関しては、副交感神経刺激様作用に起因する副作用は認められるものの、忍容性に問題はないと考える旨を説明した。

2) 第Ⅲ相検証試験 (2) (添付資料ト-7: 試験番号 KSS-PX-05<20 年 月～20 年 月>)

申請者は、第Ⅲ相検証試験 (1) (添付資料ト-6: KSS-PX-04) において、本剤の有効性が検証できなかった理由は、投与量が海外と異なり不足しているためと考え、追加第Ⅲ相検証試験 (2) を計画し、本試験に先立ち 2 つの臨床薬理試験を実施した。その結果、日本人と白人で薬物動態に差は認められず、日本人では「3 mg 食前投与」よりも「5 mg 食中投与」で有意な唾液分泌量の増加が認められたこと (参考資料ト-18: P16-01*)、非空腹時投与である「1 回 5 mg 食直後投与 (15 mg/日)」において、安全性上問題はなく忍容性は良好であったこと (添付資料ト-10:KSS-CP-03) (薬物動態はへ項参照) が明らかとなった。

この結果を踏まえて、頭頸部悪性腫瘍に対する放射線治療後の慢性期口腔乾燥症患者 (目標症例各群 85 例計 170 例) を対象に、本剤の口腔乾燥感に対する改善効果を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。なお、本試験での選択基準は、第Ⅲ相検証試験 (1) と比較して、外照射の基準が悪性リンパ腫も含めて 40 Gy 以上に限定され、口腔乾燥感の重症度 VAS スコアは、「25 mm 以上」から「50 mm 以上」に変更された。投与前観察期間は 7 日間以上で、用法・用量は、本剤 5 mg 錠 (15 mg/日) 又はプラセボ錠を 1 日 3 回毎食直後に経口投与、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例数 175 例 (本剤 15 mg/日群 88 例、プラセボ群 87 例) 全例が安全性解析対象であり、不適格例 (選択基準違反) の 3 例 (いずれもプラセボ群) を除く 172 例 (本剤 15 mg/日群 88 例、プラセボ群 84 例) が FAS 解析対象であった。なお、悪性腫瘍の発現については、有害事象評価対象例の集計に含まれておらず他の試験結果と併合して解析されている (審査の概略「(5) 本剤の悪性腫瘍への影響について」の項参照)。

主要評価項目である最終観察時 (投与 12 週後又は中止時) における口腔乾燥感の重症度 VAS スコアの投与前からの差 (平均値±標準偏差) は、本剤 15 mg/日群で 24.6±23.4 mm、プラセボ群で 14.5±18.8 mm であり、両群間に有意差が認められた (両群間の差 10.1 mm: 95 %信頼区間 3.6～16.6 mm、対応のない t 検定: p=0.002)。

有害事象発現率は、本剤 15 mg/日群で 86.4 % (76/88 例)、プラセボ群で 78.2 % (68/87 例) に認められ、重篤な有害事象は、本剤 15mg/日群で 1 例 (低血糖)、プラセボ群で 1 例 (誤飲性肺炎) に発現し、プラセボ群の症例は敗血症を合併し死亡したが、いずれの症例も治験薬との因果関係は否定された。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤 15 mg/日群で 73.9 % (65/88 例)、プラセボ群で 32.2 % (28/87 例) に認められ、本剤 15 mg/日群での副作用発現率が有意に高かった (Fisher's exact test、副作用:

p=0.000)。主な事象は以下のとおりであった。

因果関係が否定できなかった有害事象

	本剤 15mg/日群 (n=88)	プラセボ群 (n=87)
発汗	56 (63.6%)	8 (9.2%)
頻尿	10 (11.4%)	1 (1.1%)
鼻汁	6 (6.8%)	2 (2.3%)
頭痛	6 (6.8%)	3 (3.4%)
下痢	5 (5.7%)	5 (5.7%)
胸やけ	4 (4.5%)	1 (1.1%)
便秘	3 (3.4%)	1 (1.1%)
下腹部痛	3 (3.4%)	2 (2.3%)
ほてり	3 (3.4%)	2 (2.3%)

臨床検査値異常変動発現率は、本剤 15 mg/日群で 37.3 % (31/83 例)、プラセボ群で 36.5 % (31/85 例) であり、因果関係が否定できなかった事象は、本剤 15 mg/日群で 32.5 % (27/83 例)、プラセボ群で 22.4 % (19/85 例) であり主な事象は、尿潜血異常 10 例 (各群 5 例)、トリグリセリド上昇 7 例 (本剤 15mg/日群 3 例、プラセボ群 4 例)、尿タンパク異常 5 例 (本剤 15mg/日群 3 例、プラセボ群 2 例)、白血球数減少 4 例 (本剤 15mg/日群 3 例、プラセボ群 1 例) 等であった。

以上より申請者は、本剤 15 mg/日 (1 回 5 mg) 食直後投与により、口腔乾燥感の改善効果が検証され、安全性に関しては、副作用 (臨床症状) 発現率がプラセボ群より有意に高く、一部の症例においては下腹部痛、下痢等の副作用により投与を中止せざるを得なかったため、投与に際しては副作用の早期発見に留意する必要があると考える旨を説明した。

(4) 長期投与試験

1) 長期投与試験 (1) (添付資料ト-8: 試験番号 KSS-PX-03<19■■年■■月~20■■年■■月>)

頭頸部悪性腫瘍に対する放射線治療後の口腔乾燥症患者 (目標症例 28 週間投与 300 例、このうち 52 週間投与 100 例以上) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため非盲検非対照試験が実施された。投与前観察期間は 7 日間以上で、用法・用量は、本剤 9 mg/日 (1 回 3 mg) を毎食前 30 分に経口投与し、忍容性に問題のある場合には 6 mg/日 (1 回 2 mg) に減量、効果が不十分で忍容性が良好な場合には 12 mg/日 (1 回 4 mg) に増量可能と設定され、投与期間は 52 週間 (効果が認められない場合は 28 週間) と設定された。

本試験期間中に本剤 9 mg/日群とプラセボ群の第Ⅲ相試験 (1) (添付資料ト-6: KSS-PX-04) の開鍵 (20■■年■■月■■日) が行われ、主要評価項目である口腔乾燥感の改善効果で有効性が検証できなかったことから、本試験は総投与症例数 201 例で中止され、他の臨床試験用に提供した本剤を使用した 1 例を除く 200 例が FAS 解析対象であった。なお、悪性腫瘍の発現については、有害事象評価対象例の集計に含まれておらず他の試験結果と併合して解析されている (審査の概略「(5) 本剤の悪性腫瘍への影響について」の項参照)。

口腔乾燥感の重症度 VAS スコアの投与開始時からの差 (平均値±標準偏差) は、投与 28 週後で 22.7 ±20.0 mm (n=152)、投与 52 週後で 34.4±24.5 mm (n=102) であり、いずれの時期においても投与開始時に比較して有意に改善した (対応のある t 検定でいずれも p=0.000)。

有害事象発現率は 89.5 % (179/200 例) で認められ、投与終了後 3 ヶ月に心筋梗塞で死亡した 1 例が認められたが本剤との因果関係は否定されている。それ以外の重篤な事象は 18 例で認められ呼吸困難、胃ポリープ、痙攣発作・気胸、喀血、脊椎骨折、マロリーワイス症候群、複視・運動障害、声帯アテロコラ

ーゲン注入術、胆嚢摘出術、顔面浮腫、誤嚥性肺炎、腹痛、腫瘍、腸炎・倦怠感・塵肺の悪化・大腸ポリープ、帯状疱疹、不眠（症）、腰椎圧迫骨折、皮疹・フレグモーンが各 1 例であり、腹痛及び皮疹については本剤との因果関係が否定されていないが、いずれも本剤の中止又は薬剤投与によって回復している。

因果関係が否定できなかった有害事象は、75.5 % (151/200 例) で、主な事象は発汗 96 例、鼻汁 24 例、下痢 13 例、頻尿 11 例等であった。

臨床検査値異常変動発現率は 40.5 % (75/185 例) に認められ、因果関係が否定できなかった事象は 23.2 % (43/185 例) であり、主な事象は、トリグリセリド上昇 13 例、AST(GOT)上昇 11 例、ALT(GPT)上昇 11 例等であった。

なお、本剤が投与され安全性解析対象から削除された 1 例では、ほてり及び腹部灼熱感が認められ、本剤との因果関係は否定されていない。

以上より申請者は、頭頸部悪性腫瘍に対する放射線治療後の口腔乾燥症患者において、本剤の長期投与の忍容性は良好であり、長期にわたり臨床的に有用であるとする旨を説明した。

2) 長期投与試験 (2) (添付資料ト-9: 試験番号 KSS-PX-06<20 年 月~20 年 月>)

頭頸部悪性腫瘍に対する放射線治療後の慢性期口腔乾燥症患者（目標症例 60 例）を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。投与前観察期間は 7 日間以上で、用法・用量は、本剤 15 mg/日（1 回 5 mg）毎食直後に経口投与、投与期間は 52 週間と設定された。本試験の解析結果は、申請時には 28 週間後までの中間解析結果のみが提出されたが、20 年 月に最終解析結果が提出された。

総症例数 66 例全例が FAS 解析対象であった。なお、悪性腫瘍の発現については、有害事象評価対象例の集計に含まれておらず他の試験結果と併合して解析されている（審査の概略「(5) 本剤の悪性腫瘍への影響について」の項参照）。

口腔乾燥感の重症度 VAS スコアの投与開始時からの差（平均値±標準偏差）は、投与 28 週後で 22.0 ± 22.3 mm (n=49)、投与 52 週後で 27.8 ± 26.5 mm (n=43) であり、いずれの時点でも有意に改善した（対応のある t 検定: いずれも $p=0.000$ ）。

有害事象発現率は 95.5 % (63/66 例) で、死亡例はなかったが重篤な有害事象が 8 例で認められ、内訳は、呼吸困難、心筋梗塞、急性上気道炎、右内頸動脈閉塞、鼠径ヘルニア、下血・貧血（十二指腸潰瘍出血）、下血（大腸ポリープ切除のため入院）、口腔内出血が各 1 例であり、呼吸困難の症例については因果関係が否定されていないが、薬剤処置により回復している。

その他の因果関係が否定できなかった事象は、81.8 % (54/66 例) で認められ、主な事象は発汗 44 例、鼻汁 10 例、下痢 7 例、頭痛 6 例、嘔気 5 例、頻尿 5 例、めまい 4 例、ほてり 4 例等であった。

臨床検査値異常変動発現率は 48.3 % (28/58 例) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は 24.1 % (14/58 例) であり、主な事象は、赤血球数減少 3 例、血色素量減少 3 例、ヘマトクリット値減少 3 例、 γ -GTP 上昇 3 例、LDH 上昇 3 例等であった。

以上より申請者は、本剤 15 mg/日（1 回 5 mg）投与により、副交感神経刺激様作用に起因すると考えられる副作用は認められるものの、長期間投与により臨床上問題となる事象が新たに出現することはなく、本剤長期投与時の忍容性は良好であり、長期にわたる有効性の維持も確認されたと考える旨を説明した。

(5) 臨床薬理試験等

国内臨床薬理試験は、すべて第Ⅰ相試験と同一の1施設において実施された。

1) 本剤 5 mg 反復投与による臨床薬理試験（添付資料ト-10: 試験番号 KSS-CP-03<20 年 月～20 年 月>）

健康成人男性（目標症例 8 例）を対象として、本剤 5 mg 単回投与時の唾液分泌及び薬物動態に及ぼす食事の影響並びに本剤 5 mg 食直後反復投与時の安全性、唾液分泌及び薬物動態を検討するため非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、食事の影響を検討するため、交叉比較法により、1 日目及び 3 日目に、本剤 5 mg を 1 日 1 回朝食直後又は空腹時に経口投与、本剤 5 mg の食直後反復投与の検討のため、5 日目に本剤 5 mg 1 日 1 回朝食直後、6～9 日目本剤 5 mg 1 日 3 回食直後、10 日目本剤 5 mg 1 日 1 回朝食直後に経口投与と設定された（薬物動態はへ項参照）。

有害事象（発現例数 2 例以上）は発汗 5 例、体のほてり 3 例、咽頭発赤 2 例、赤血球減少 2 例、血色素量低下 2 例、ヘマトクリット値低下 2 例で、いずれも軽度であり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

本剤 5 mg の食直後又は空腹時単回投与時の安静時唾液分泌量を比較すると、いずれの群でも有意に唾液分泌が増加したが、空腹時投与群では投与後 2 時間まで、食直後投与群では投与後 3 時間まで有意な増加が認められた。

以上より申請者は、本剤 15 mg/日（1 回 5 mg）食直後反復投与時の安全性について臨床上特に問題となるものではなく、忍容性は良好であったと考える旨を説明した。

2) 高齢者を対象とした臨床薬理試験（添付資料ト-11: 試験番号 KSS-CP-02<20 年 月～20 年 月>）

高齢男性（65 歳以上）及び非高齢男性（20～35 歳）（目標症例各群 10 例合計 20 例）を対象として、本剤単回投与時の薬物動態を比較検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤 3 mg を朝空腹時に単回経口投与と設定された（薬物動態はへ項参照）。

総投与症例数は 20 例（各群 10 例）であり、高齢男性及び非高齢男性のいずれの群においても有害事象及び臨床検査値異常変動は認められなかった。

3) 日本人と白人での比較検討試験（参考資料ト-18: 試験番号 P16-01*<19 年 月>）

日本人及び白人の健康成人男性（目標症例数各群 12 例: 計 24 例）を対象に、本剤 3 mg（朝食摂取 30 分前）及び本剤 5 mg（朝食摂取中）を単回経口投与した時の薬物動態並びに安静時唾液分泌量等を比較検討するため、無作為化単盲検交叉比較試験が実施された（薬物動態はへ項参照）。

総投与症例数は 27 例（日本人 14 例: ハワイ在住、白人 13 例）であるが、試験中に日本人 2 例と白人 1 例にプロトコル違反（薬物検出）が判明し、これら 3 症例では試験が中止された。

安静時唾液分泌量の投与後 2 時間までの時間曲線下面積（AUC_{ss}）は、本剤 3 mg（朝食摂取 30 分前）投与時の日本人で 127.69 mL、白人で 109.40 mL、本剤 5 mg（朝食摂取中）投与時の日本人で 160.25 mL、白人で 147.02 mL であり、投与前に比較して有意に増加した。これらの結果、日本人と白人で安静時唾液分泌量に大きな差はないと考えられたものの、いずれの場合にも本剤 5 mg（朝食摂取中）群で有意に高値を示した（Bonferroni 法、 $p<0.05$ ）。

有害事象は、本剤 3 mg（朝食摂取 30 分前）群の日本人で蕁麻疹 1 例、発汗 1 例、同群の白人で頭痛 1 例、下痢 1 例、嘔気・嘔吐 1 例が、本剤 5 mg（朝食摂取中）群の日本人で頭痛 1 例、蕁麻疹 1 例が認め

られたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、日本人においても用法・用量を「5 mg 食中投与」とすることで、白人と同様に「3 mg 食前投与」よりも長時間の唾液分泌量の増加が期待され、自覚症状が改善される可能性が考えられたことを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の用法・用量に関して

審査センターは、米国では毎食時に投与するという用法で有効との臨床試験結果が得られていたにもかかわらず、当初の国内開発では、食前 30 分に投与するという用法を選択した理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外の臨床試験において一般的な消化器症状の副作用の軽減及び服薬コンプライアンスを期待して、食事時投与（少し食事を摂ってから薬剤を服用）が推奨されていたが、本薬の T_{max} は 1 時間以内と吸収は速やかであり、唾液分泌は投与 30 分以内から有意に増加することから、本邦の臨床試験では、食前 30 分の投与によって食事中に唾液分泌を促進することにより、患者の日常生活に深刻な影響をもたらしている摂食障害を改善し、食事摂取が容易になることを期待して、用法を「食前 30 分」と設定したことを説明した。

審査センターは、本邦における第Ⅰ相反復投与試験（添付資料ト-2: KSS-P1-02）で、1 回 5 mg（15mg/日）の食前投与では、悪寒、下腹部痛、排尿時痛、発汗等が認められ、一部の被験者では 1 回 2.5 mg に減量せざるを得ず、忍容性が不良であると判断されているが、最終的にこの用量を選択することが妥当と考える根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、実施した第Ⅰ相試験の結果から 1 日 3 回（15 mg /日）の反復投与で忍容性に問題があると考えられ、その後実施した追加反復投与試験（添付資料ト-3: KSS-P1-03）及び第Ⅱ相試験（添付資料ト-4: 試験番号 KSS-PX-01、添付資料ト-5: 試験番号 KSS-PX-02）の結果から 9 mg/日までの忍容性が確認でき、この用量でプラセボ対照第Ⅲ相試験（1）（添付資料ト-6: KSS-PX-04）を実施したこと、しかしながら、主要評価項目である口腔乾燥感でプラセボに対する優越性は検証できず、1 回 3 mg（9 mg/日）では自覚症状が改善するほどの唾液分泌促進作用が得られないと考えられたため、1 回 5 mg（15 mg/日）に増量する必要性が生じ、日本人及び白人での薬物動態及び唾液分泌量などを検討した結果（添付資料ト-10: KSS-CP-03、参考資料ト-18: P16-01*）、「3 mg 食前投与」よりも「5 mg 食中投与」で、より唾液分泌量が増加し、空腹時投与と異なり、1 回 5 mg の食直後投与での忍容性は良好であった、そこで 1 回 5 mg（15 mg/日）での用法を「食前 30 分投与」から「食直後投与」に変更して、追加第Ⅲ相検証試験（2）（添付資料ト-7: KSS-PX-05）を実施した結果、プラセボに対する優越性が検証され、副作用発現率は高かった（本剤群 73.9 %、プラセボ群 32.2 %）が、認められた副作用は唾液分泌促進作用による自覚症状の改善において避けられないものの、重篤なものではなく臨床的に問題はないと考えられたことから、本邦における臨床推奨用量は「1 回 5 mg、1 日 3 回食後投与」が妥当と考えたことなどを説明した。

審査センターは、本剤 1 回 5 mg を空腹時又は食直後に単回投与した臨床薬理試験（添付資料ト-10: KSS-CP-03）では、本薬の薬物動態に食事の影響は認められていないが、本剤の安全性及び有効性に影響を与えた要因について申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤の投与方法を「食前投与」から「食直後投与」に変更しても体内動態に大きな影響はないため、急性的な唾液分泌促進作用に影響はないものと考えられるが、少数例での検討であり、第Ⅰ相臨

床試験及び臨床薬理試験の結果から、5 mg の「食前投与」を「食直後投与」に変更することで忍容性が良好となったのは事実であり、詳細は不明であるが投与後早期の血中濃度の上昇や食事摂取による自律神経の変化により副作用発現に影響を与えた可能性も示唆されることを説明した。なお申請者は、臨床試験では食直後投与と設定していたが、「食直後投与」と「食後投与」はいずれも空腹時投与による副作用発現を軽減することが目的であり、本剤の口腔乾燥感に対する改善効果に差異はないと考えられることから、本邦における用法は「食後に経口投与する」と設定することが妥当である旨、本剤の空腹時投与による副作用発現をできる限り回避するため、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、本剤の投与は空腹時を避け、食後 30 分以内とすることを記載し注意喚起する旨を併せて説明した。

機構は以上について、投与のタイミングの変更がリスク低減につながっているかは明確になっておらず、食後投与における用量反応性についての検討も不十分であると考え。しかしながら、最終的に実施された第Ⅲ相プラセボ対照試験で本剤 15 mg/日食直後投与での有効性は検証されており、他の試験成績も考慮すると、投与のタイミングを食前ではなく食後に設定することに、特に問題はないと考えることから、申請者が提示した用法・用量で投与した場合のベネフィットはリスクを上回るものと判断した。なお機構は、「食後投与」と設定することについては、本剤の薬物動態に食事の影響は認められておらず、本剤の有効性に影響を与える可能性は低いこと、実際の服用状況も考慮すると、特に問題はないと判断した。

（２）効果不十分例に対する増量について

審査センターは、海外漸増試験においては、忍容可能かつ効果不十分である症例を対象に増量が検討されており、米国では 1 回 10 mg（30 mg/日）の用法・用量も承認されているが、本邦において効果不十分であった患者のうち忍容可能であった症例について増量を検討する必要はないか申請者の見解を求めた。

申請者は、有効性については、米国での第Ⅲ相検証試験（参考資料ト-4: P12-01*）の VAS を用いた口腔乾燥感重症度の 25 mm 改善率は、プラセボ群で 25.4 %（15/59 例）、本剤 15mg/日群で 50.8 %（32/63 例）、30 mg/日群で 47.1 %（24/51 例）であり、両用量間で差はなく、本邦の第Ⅲ相検証試験（２）（添付資料ト-7: KSS-PX-05）での本剤 15 mg/日群における改善率（50.0 %: 41/82 例）と類似した結果であったこと、一方、安全性について、本邦第Ⅲ相検証試験（２）（添付資料ト-7: KSS-PX-05）での本剤 15 mg/日群における副作用発現率は 73.9 %（65/88 例）に対して、米国第Ⅲ相検証試験（参考資料ト-4: P12-01*）での本剤 15 mg/日群及び 30 mg/日群での発現率は、それぞれ 69.9 %（51/73 例）及び 89.9 %（62/69 例）、また、有害事象による投与中止例については、本邦 15 mg/日投与群での値（20.5 %: 18/88 例）は、米国での 15 mg/日投与群（5.5 %: 4/73 例）よりも、30 mg/日投与群での値（29.0 %: 20/69 例）と類似していたことを説明した。

また申請者は、本邦において口腔乾燥症患者を対象とした臨床試験は、本邦での第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験の成績に基づいて 1 回量の上限を 5 mg として実施しており、1 回 5 mg を超える用量での臨床試験は実施していないが、第Ⅰ相試験成績並びに海外の固定用量試験（参考資料ト-4: P12-01*）及び漸増投与試験（参考資料ト-5: P12-04*）の成績から判断すると、1 回 5 mg を超える用量への増量は、日常生活に影響を及ぼす可能性のある薬理作用に起因する副作用（悪寒/寒気、下腹部痛等）の発現頻度を確実に高め、その程度も高度化するものの、自覚症状に対する増量効果は明確でないと考えられ、本剤のリスク・ベネフィットを勘案すると、本剤は有効性を示す最小用量を用いるべきであり、1 回 10 mg へ増量する根拠はないと考えている旨を説明した。

機構は、以上について、国内外の臨床試験は、実施時期、プロトコルなどが異なっており、直接比較し

て評価するには限界があるものの、本剤の安全域が海外よりも狭いことを示唆するものであり、本邦では 1 回 5 mg 以上への用量へ増量することがないように注意が必要であり、製造販売後調査の中でさらに安全性について検討する必要があると考える。

（３）２つの国内第Ⅲ相比較試験の結果の差及び有効性に影響を与えた要因について

審査センターは、追加第Ⅲ相検証試験（２）（添付資料ト-7: KSS-PX-05）において本剤のプラセボに対する優越性が示された理由について、第Ⅲ相検証試験（１）（添付資料ト - 6:KSS-PX-04）と比較の上、用法・用量の相違だけでなく、他の要因が影響していないか検討するよう申請者に求めた。

申請者は、追加第Ⅲ相検証試験（２）での変更点である「放射線治療の総線量を悪性リンパ腫も含めて 40 Gy 以上に限定したこと」については、第Ⅲ相検証試験（１）で 40Gy 未満であった症例は 4 例（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）のみであり、これらの症例を除外しても結果は同様であることから、影響はないと考えられること、また「投与開始時の口腔乾燥感の重症度 VAS スコアを「25 mm 以上」から「50 mm 以上」に変更したことについては、臨床的に意味のある VAS スコア変化量が 15 mm 以上との報告（Gallagher EJ et al, *Ann Emerg Med*, 38(6): 633-638, 2001）も参考に、投与開始時の口腔乾燥感の重症度 VAS スコアが 50 mm 以上である症例を、「50 mm 以上 65 mm 未満」、「65 mm 以上及び 80 mm 未満」及び「80 mm 以上」で層別して検討した結果、プラセボ群での VAS スコア変化量は、第Ⅲ相検証試験（１）及び追加第Ⅲ相検証試験（２）でそれぞれ約 16～18 mm 及び約 14～16 mm であり、両試験で類似していたが、本剤群での VAS スコア変化量は、第Ⅲ相検証試験（１）で約 16～19 mm に対して、追加第Ⅲ相検証試験（２）では約 16～29 mm で、特に「65 mm 以上 80 mm 未満」及び「80 mm 以上」の層における VAS スコア変化量が大きく、このことが結果に影響したと考えられることを説明した。また申請者は、上記以外の患者背景（年齢、体重、原疾患等）は両試験で大きく異ならなかったことを併せて説明した。

審査センターは、唾液分泌量と臨床症状改善の関連性について検討して、結果に影響を与えた要因を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、唾液分泌量を測定した試験として、1 回 3 mg（9 mg/日）の投与を行った第Ⅲ相検証試験（１）（添付資料ト-6: KSS-PX-04）の結果から安静時唾液分泌検査におけるベースラインの唾液分泌量と口腔乾燥感の重症度 VAS スコアとの関連性、治験薬投与後の安静時唾液分泌量の変化量と口腔乾燥感の重症度 VAS スコアの変化量との関連性等について検討したが、いずれも相関係数（Pearson 及び Spearman の相関係数）は 0.2 以下であり、相関性は低かったことを説明した。一方、1 回 5 mg（15 mg/日）投与による長期投与試験（２）（添付資料ト-9: KSS-PX-06）において、口腔乾燥感重症度 VAS スコアの改善を、①早期改善例（投与 12 週後で 25 mm 以上の改善）、②後期改善例（投与 52 週時で 25 mm 以上の改善）、③非改善例の 3 つに分類して検討した結果、早期改善例での安静時唾液分泌量は後期改善例と非改善例に比較して多く、治療前の唾液分泌量が比較的多く、投与後も一定以上の唾液分泌量が得られる症例で、比較的早期から臨床症状の改善が得られる可能性が考えられたことを説明し、追加第Ⅲ相検証試験（２）で有効性を示すことができた要因は 1 回 3 mg（9 mg/日）から 1 回 5 mg（15 mg/日）へ増量したことで、臨床症状を改善させるのに十分な唾液分泌量の増加が得られたためと考えられる旨を説明した。なお申請者は、長期投与試験（２）における改善例では、放射線総線量が少なく（60 Gy 未満）、放射線照射後早期に投与を開始している傾向が認められたものの、明らかな影響はないと考えられる旨を併せて説明した。

機構は、以上について、２つの第Ⅲ相検証試験結果が異なった要因については明確になっていないものの、用量を増大したことが一つの要因である可能性はあり、回答を了承した。

（４）本剤の長期投与時の有効性及び安全性について

審査センターは、本剤を長期投与することで、唾液腺の反応性低下等により効果が減弱することはないか、長期投与試験結果から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、口腔乾燥症患者を対象とした１回５mg（１５mg/日）の５２週間投与による国内長期投与試験（２）（添付資料ト-9: KSS-PX-06）における全症例の口腔乾燥感重症度 VAS スコアの平均の経時的推移は、投与開始直後より速やかに低下した後、投与１２～１６週以降安定した推移を示したこと、２５mm 以上改善例のサブグループ解析では、投与開始４週間後より低下を示し、投与１２～１６週以降一度安定した後、さらに低下する傾向がみられ、長期投与による効果の減弱は認められなかったこと、症例別の検討においても、投与後半において一過性の悪化を含む口腔乾燥感 VAS スコアが大きく変化した症例がみられたが、悪化の方向を維持した症例はみられず、全例の推移と考え合わせると長期投与により効果が減弱する可能性は低いと考えられることなどを説明した。

審査センターは、放射線治療後の口腔乾燥症の自然経過について説明し、長期試験の結果に含まれる自然治癒の要因を除外しても、長期投与時に本剤の効果は減弱せず安定した効果が得られるとする根拠を示すよう申請者に求めた。

申請者は、放射線治療後の口腔乾燥症は照射される総線量と照射野によって影響され、放射線に対する感受性は粘液細胞からなる舌下腺等よりも漿液細胞からなる耳下腺の方が高いと考えられており、照射野に両側の耳下腺が含まれれば高度の口腔乾燥症は避けられないこと、耳下腺部が放射線照射野に含まれていた頭頸部腫瘍患者の自然回復については、線量 30～41 Gy の場合には 7 ヶ月以降に刺激分泌率の部分回復が認められたが、線量 48～52 Gy の場合には、回復しない症例も認められるようになり、線量 55～70 Gy では、全 9 例で回復が認められなかったとの報告（金子正範, *Hokkaido J. Dent. Sci*, 16: 55-72, 1995）や、50～65 Gy では、完全に回復した症例はなく、部分緩解が一部で認められたとの報告（伊藤善之他, *癌の臨床*, 41(7): 749-55, 1995）が国内であり、海外でも、大部分の唾液腺を含んだ両側頸部照射の場合には、放射線治療後 0.5～25 年の追跡で唾液腺分泌能の回復は認められなかったと報告されている（Liu RP et al, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 70: 724-729, 1990）ことを説明した。

その上で申請者は、追加第Ⅲ相検証試験（２）（添付資料ト-7: KSS-PX-05）及び長期投与試験（２）（添付資料ト-9: KSS-PX-06）において、放射線治療後本剤投与開始までの期間が 6 ヶ月未満、6 ヶ月以上 1 年未満、1 年以上 2 年未満及び 2 年以上に分けて集計した場合、それぞれの口腔乾燥感の重症度（VAS スコア）の分布は類似しており、どの期間においても本剤投与後に改善が認められており、長期投与時に自然治癒によって改善効果が発現している可能性は低いと考えられる旨を説明した。

審査センターは、長期投与時の有害事象及び副作用の発現状況について、国内外で経時的な発現プロファイルに差がないか検討するように申請者に求めた。

申請者は、国内外の長期投与試験における全有害事象及び全副作用の累積発現率を比較すると、１回 5 mg（１５mg/日）投与による国内長期投与試験（２）における有害事象及び副作用は、海外長期投与試験（参考資料ト-6: P12-02*）と比較して早期に発現している傾向が認められたが、海外長期投与試験では、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験を完了した患者を対象として、１回 5 mg（１５mg/日）より投与を開始し、有効性と安全性を勘案して用量を増減しており、最終評価時の投与量は各症例で異なっており（５～30 mg/日）、国内外の長期投与試験における有害事象（副作用）の累積発現率の違いは、海外長期投与試験の用量が不定期に増減されていることによるものと推察されたこと、国内長期投与試験（２）での有害事象累積発現率

は、投与 8～12 週ではほぼ一定となり、その後明らかな上昇は認められていないことから、遅発性の新たな事象が長期投与時に発現する可能性は低いと考えられたことを述べた上で、添付文書の「重要な基本的注意」の項で長期にわたり漫然と投与しない旨などを記載し注意喚起していることを説明した。

機構は、以上について、国内追加第Ⅲ相検証試験（2）（添付資料ト-7: KSS-PX-05）での改善効果を見ると、放射線治療後本剤投与開始までの期間が 6 ヶ月未満の群で群間差が大きく、2 年以上の群では群間差が小さい傾向があると推察され、放射線照射後ある程度の期間を経過すると自然治癒による改善効果が加味されるものと考えられることから、本剤を長期に投与する際には、唾液腺機能の残存及び唾液腺の機能回復も考慮し、漫然と本剤を投与することがないように十分な情報が臨床現場に提供されるべきであると考え。この点については専門協議でさらに検討することとしたい。

（5）本剤の悪性腫瘍への影響について

審査センターは、本剤投与と悪性腫瘍の再発及び新たな発現との関連性について、データを整理して説明するよう申請者に求めた。

申請者は *in vitro* 試験では、臨床推奨用量である 1 回 5 mg 投与時（ C_{max} ：約 25 ng/mL）の 4 倍程度に相当する 100 ng/mL までの濃度において、 γ -放射線照射後のヒト舌扁平上皮癌細胞（SCC-25）に対する影響は認められず、本薬は抗腫瘍効果に影響を及ぼさないことが示唆されていること、本邦における治験中又は治験終了後に悪性腫瘍の再発又は新たな悪性腫瘍の発現した症例は、12 週間までの投与では、プラセボ群で 5.4 %（9/167 例）、本剤群で 4.8 %（32/665 例）、12 週間を超えて本剤を投与した場合の発現率は 8.6 %（23/267 例）であったこと、頭頸部癌は一般に再発率が高く、重複癌が多くみられるため、3 ヶ月～1 年で再発又は新たな悪性腫瘍が発現する可能性は高く、大阪府の 1999 年調査報告及び 2001 年米国 NIH SEER＜National Institute of Health, Surveillance, Epidemiology & End Results＞の報告では口腔・咽頭癌患者の 5 年生存率はそれぞれ 48.8 %及び 55.8 %と報告されていること（がんの統計編集委員会、*がんの統計 2001 年版*, 財団法人がん研究振興財団, 2001）などから、認められた悪性腫瘍発現は自然発生の範囲内であり、本剤投与と悪性腫瘍の再発及び新たな悪性腫瘍の発現について明らかな関連性は低いと考える旨を説明した。

機構は、現時点で特に問題はないと考えるが、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

（6）本剤の循環器系への影響について

審査センターは、本剤が副交感神経刺激薬であり、循環器系への影響が懸念されるのにもかかわらず、米国での添付文書改訂に伴い、本邦での第Ⅲ相臨床試験で循環器系の調査が簡略化されていたことについて、本剤の循環器系への影響が日本人患者で十分に評価されていたと言えるか申請者の見解を求めた。

申請者は、循環器系の調査を簡略化した経緯について、海外添付文書で 19 年 月版では慎重投与が「心血管系疾患」の患者であったものが、19 年 月の改訂により「重大な心血管系疾患」に変更され、国内で実施された 7.5 mg 及び 10 mg の高用量の第Ⅰ相単回投与試験（添付資料ト-1: KSS-P1-01）及び 15 mg/日（1 回 5 mg）を反復投与した試験（添付資料ト-2: KSS-P1-02）で、薬理作用に起因する副作用（悪寒/寒気、下腹部痛、排尿時痛等）が発現した健康被験者においても、心電図所見を含めて心血管系への影響がみられなかったことから、循環器系に着目した安全性の評価は不要と判断したことを説明した。その上で申請者は、本剤の対象患者が高齢者を含むことを考慮すると、治験において心電図検査等の規定を

設けた上で循環器系の副作用に着目した詳細な評価を行い、循環器系への影響がないことを積極的に確認する必要があったと考えることを述べ、市販後にはこの点を考慮して患者の安全性確保に努めるとともに、心血管に異常所見を有する患者については、心電図検査等の循環器系の検査を実施し、本剤の循環器系への影響について調査することを計画している旨を説明した。

審査センターは、国内外で認められた循環器系の副作用を比較考察し、本剤の安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、海外の臨床試験における循環器系の副作用は、第Ⅲ相固定用量試験（参考資料ト-4: P12-01*）では5 mg 群 73 例中 2 例 2 件（頻脈 1 例、末梢血管障害 1 例）、10 mg 群 69 例中 7 例 10 件（頻脈 3 例、心悸亢進 2 例、徐脈 1 例、末梢血管障害 1 例）、及び第Ⅲ相漸増投与試験（参考資料ト-5: P12-04*）では 75 例中 3 例 4 件（頻脈 1 例、徐脈 1 例、心電図異常 1 例、低血圧 1 例）に認められたが、高度なものはなく、また重篤な副作用も認められなかったこと、長期投与試験（参考資料ト-6: P12-02*）では、265 例中 16 例 18 件（頻脈 4 例、心悸亢進 3 例、徐脈 3 例、心筋梗塞 2 例、上室性頻脈 2 例、心房細動 1 例、失神 1 例、不整脈 1 例、心電図異常 1 例）に認められ、重篤な事象は 5 例（失神 1 例、心筋梗塞及び失神 1 例、心筋梗塞 1 例、心房細動 1 例、末梢血管障害 1 例）で認められ、本剤との因果関係が否定できない事象は、「心筋梗塞及び失神」と「心筋梗塞」であったこと、国内の臨床試験における循環器系の副作用は、前期第Ⅱ相試験（添付資料ト-4: KSS-PX-01）では認められず、後期第Ⅱ相試験（添付資料ト-5: KSS-PX-02）では 3 mg/日群の 38 例中 1 例 1 件（心悸亢進）、9 mg/日群の 40 例中 2 例 2 件（心悸亢進）、第Ⅲ相検証試験（1）（添付資料ト-6: KSS-PX-04）では 9 mg/日群 82 例中 1 例 1 件（動悸）、追加第Ⅲ相検証試験（2）（添付参考資料ト-7: KSS-PX-05）では 15 mg/日群 88 例中 2 例 2 件（動悸）が認められたが、高度及び重篤な事象はなかったこと、長期投与試験（1）（添付資料ト-8: KSS-PX-03）では、200 例中 6 例 7 件（動悸 4 例、心悸亢進 1 例、血圧上昇 1 例、血圧低下 1 例）、追加長期投与試験（2）（添付資料ト-9: KSS-PX-06）では、66 例中 4 例 4 件（動悸 1 例、不整脈 1 例、血圧上昇 1 例、高血圧 1 例）で認められ、重篤な事象として 1 例に心筋梗塞が認められたが、治験薬との因果関係は否定されており高度な事象はなかったこと、海外での市販後報告（19■年■月から 20■年■月まで）における心・血管系の有害事象は、血管拡張 146 件、高血圧 36 件、心悸亢進 33 件、頻脈 25 件、低血圧 8 件、失神 8 件、頭痛（偏）6 件、不整脈 4 件、心筋梗塞 4 件等が報告されていることを説明し、本剤が臨床的に重要な循環器系副作用を発現する可能性は低いと考えられる旨を説明した。

さらに審査センターは、患者の循環器疾患の併発やがん化学療法及びその他の心毒性のある薬物との併用により、循環器への影響が予想されるが、本剤の安全性について申請者の見解を求めた。

申請者は、本邦で実施した臨床試験に参加した 665 例中で心疾患を有する患者での副作用発現率は 58.3 %（21/36 例）であり、心疾患を合併していない患者での発現率 57.9 %（364/629 例）と同様であったこと、また、循環器系に関連すると思われる副作用は、狭心症を合併していた 1 例で認められた軽度の胸痛のみであり、臨床的に問題となる副作用が発現する可能性は低いと考えられることを説明した上で、本剤が副交感神経を刺激することにより循環器系疾患を併発している患者への投与に際しては十分に注意が必要であり、重篤な虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症等）を有する患者については禁忌として設定するとともに、アントラサイクリン系等の潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤を併用する場合は、心血管系の副作用発現に注意喚起する必要がある旨を、添付文書の「相互作用」の項で記載し注意喚起を行うと説明した。

機構は、以上について、本邦での第Ⅲ相臨床試験で循環器系の調査が簡略化されたことについては不適

切であったと考えるが、現時点で大きな問題はないと考えられ、本剤のベネフィットがリスクを上回るものとする。なお、市販後には詳細な調査が必要であると考えており、添付文書での注意喚起が十分であるか等については、専門協議での検討も踏まえて判断することとしたい。

その他機構は、狭隅角緑内障に対する本剤の投与が米国で禁忌となっている点について、米国では塩酸ピロカルピン点眼液においても、狭隅角緑内障が禁忌として設定されているが、本邦では禁忌として設定されておらず、この点も踏まえる必要があると考えており、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

また機構は、放射線治療技術の進歩に伴い、唾液腺機能低下をより減少させることが可能となってくることも予想され、将来的には今回治験で対象となった集団と比較して、背景、病状の程度、回復力等が異なった集団へ本剤が投与される可能性もあり、市販後には放射線治療の内容も含めて調査し、本剤の有効性及び安全性について検討することが必要と考える。

3. 医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構）による資料適合性調査結果及び機構の判断

（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第14条第4項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障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

提出された資料（添付資料ト-4～ト-9）に対して GCP 実地調査が行われ、ト-4 の3症例（症例番号 A2*、A3*及び A4*）については、原資料が確認出来ず被験者の適格性の信頼性が担保できないことから、本症例を解析対象から除外するという条件の下に GCP 適合と判断した。

なお機構は、当該3症例を削除した場合の結果を確認し、当該症例の削除が本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

4. 機構の総合評価

提出された資料から、本剤の頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に対する有効性は示されていると判断する。

また安全性については、本剤投与時の、副交感神経刺激様作用に基づく事象、心血管系疾患患者に対する注意が必要であり、製造販売後調査の中で十分に検討すべきであるとする。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認して差し支えないとする。

審査報告（２）

平成 17 年 4 月 25 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。

ハ．安定性に関する資料

製剤について 36 ヶ月までの長期保存試験の結果が提出され、36 ヶ月までの安定性が確認され、特に問題は無いと判断した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

（１）使用成績調査について

本剤投与時の、副交感神経刺激様作用に基づく有害事象、心血管系に関連する有害事象等については、十分な注意が必要であり、長期にわたる安全性を検討するため、申請者に製造販売後調査を計画して説明するよう求めた。

申請者は、安全性等について 2500 例を目標とした使用成績調査を実施すること、その中で、心血管系有害事象を重点調査項目とし、心電図、血圧・心拍数等の定期的な検査結果を調査するとともに、心血管系以外の有害事象についても十分に収集し、有害事象と背景因子との関連について検討すること、放射線量等の治療内容についても調査し関連性を検討すること、長期継続投与症例については最長 52 週間まで観察し、長期投与時の安全性、悪性腫瘍発現との関連などを調査することを説明した。また、申請者は、重篤な虚血性心疾患患者、気管支喘息患者、消化管閉塞のある患者等に対する本剤の投与を禁忌とし、注意喚起を徹底するとともに、医療現場への情報提供及び安全性情報の収集を積極的に実施して、安全性確保に努める旨を併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤に起因する副交感神経刺激様作用に基づく有害事象、心血管系に関連する有害事象等の発現には十分な注意が必要であり、製造販売後の調査を速やかに実施し、安全性情報を収集していく必要があると考える。また機構は、本剤を漫然と投与することがないように十分な注意喚起が必要であり、製造販売後調査の中で、放射線治療の内容、放射線治療から本剤投与開始までの期間等と本剤の有効性及び安全性についてさらに検討する必要があると考える（なお、添付文書の「重要な基本的注意」の項で、本剤を漫然と長期にわたり投与しない旨が記載されている）。

その他、狭隅角緑内障に対する本剤の投与に関して、機構は、本邦で既に承認されているピロカルピン点眼液において、狭隅角緑内障は禁忌として設定されていないことを考慮し、現時点で本剤についてのみ禁忌として設定する必要はないと判断するが、市販後の状況も踏まえて今後も検討する必要があると考える。

また機構は、それ以外の添付文書の記載について、専門協議での検討を踏まえ、特に現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で、本剤の輸入を承認して差し支えない

いと判断する。製剤は劇薬に該当し、本剤の再審査期間は6年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

[効能・効果] 頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善

[用法・用量] 通常、成人には塩酸ピロカルピンとして1回5mgを1日3回、食後に経口投与する。