

審議結果報告書

平成 19 年 8 月 15 日
医 薬食品局審査管理課

[販 売 名] サラジェン錠 5mg
[一 般 名] ピロカルピン塩酸塩
[申 請 者] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 12 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 7 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 19 年 7 月 4 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]	ピロカルピン塩酸塩
[申 請 者 名]	キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 12 月 26 日
[剤型・含量]	1 錠中にピロカルピン塩酸塩として 5 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 19 年 7 月 4 日

[販 売 名] サラジェン錠 5 mg
[一 般 名] ピロカルピン塩酸塩
[申 請 者 名] キッセイ薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 12 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の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及び安全性は示されたと判断するが、安全性については、本剤投与時の循環器系への影響、間質性肺炎の発現状況等について注視する必要があるとあり、製造販売後調査等の中でさらに検討が必要と考える。

以上、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] 1. 頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善
 2. シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善
 （下線部今回追加）

[用法・用量] 通常、成人にはピロカルピン塩酸塩として 1 回 5 mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する。
 （下線部今回変更）

審査報告 (1)

平成 19 年 5 月 31 日作成

I. 申請品目

[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 17 年 12 月 26 日
[剤型・含量]	1 錠中に塩酸ピロカルピン 5 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	1. 頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善 2. <u>シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善</u> (下線部今回追加)
[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 5 mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する。

II. 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医薬品医療機器総合機構（機構）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。

1. 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

本剤の有効成分は塩酸ピロカルピンで、本剤は、既に本邦で「頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善」の効能・効果に対して 2005 年 7 月に承認されている。

今般申請者は、シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に対し、本剤の臨床開発を 20 年 月より開始し、その結果を踏まえて効能・効果を追加するための承認事項一部変更承認申請を行った。

シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対しては、現在のところ対症療法が主体であり、頻回の飲水、含嗽及び人工唾液（サリベート®）を使用する等の補助療法その他、近年では塩酸セビメリン（エボザック®、サリグレン®）が承認されている。

2007 年 5 月現在、本剤はシェーグレン症候群における口腔乾燥症の効能・効果に対し、23 ヶ国で承認されている。

なお、今回の申請に際しては、品質に関する資料及び非臨床に関する資料のうち、毒性試験成績は提出されていない。

2. 非臨床試験に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

本申請では、効力を裏付ける試験として、正常及び病態モデル動物を用いた試験（4.2.1.1.1～4.2.1.1.4）の成績が、副次的薬理試験として中枢神経系及び呼吸・循環器系に対する同種同効薬との比較試験（4.2.1.2.1 及び 4.2.1.2.2）、並びに安全性薬理試験として HERG 電流試験（4.2.1.3.1）の成績が新たに提出されている。

＜提出された資料の概略＞

（１）効力を裏付ける試験（４.２.１.１.１～４.２.１.１.４）

マウスにおいて、本薬（０.０５～０.４ mg/kg）及び塩酸セビメリン（１～１０ mg/kg）は十二指腸内投与により唾液分泌量を用量依存的に増加させた。また、本薬 ０.１ mg/kg 以上及び塩酸セビメリン ３ mg/kg 以上で、唾液分泌速度を有意に上昇させ、その作用は本薬で投与 １５ 分後及び塩酸セビメリンで投与 １５～２０ 分後に最大値を示した。

シェーグレン症候群モデル動物である MRL/lpr 系マウスにおいて、本薬（０.０５～０.４ mg/kg）及び塩酸セビメリン（１～１０ mg/kg）は十二指腸内投与により唾液分泌量を用量依存的に増加させた。また本薬は、０.０５ mg/kg 以上の用量で唾液分泌速度を有意に上昇させ、投与 １５～３０ 分後に最大値を示した。一方、塩酸セビメリンは １ mg/kg 以上の用量で唾液分泌速度を有意に上昇させ、投与 １５ 分後に最大値を示した。

シェーグレン症候群モデル動物である aly/aly 系マウスにおいて、本薬（０.０５～０.４ mg/kg）及び塩酸セビメリン（１～１０ mg/kg）は十二指腸内投与により唾液分泌量を用量依存的に増加させた。また本薬は、０.０５ mg/kg 以上の用量で唾液分泌速度を有意に上昇させ、投与 １５～２０ 分後に最大値を示した。一方、塩酸セビメリンは １ mg/kg 以上の用量で唾液分泌速度を有意に上昇させ、投与 １５ 分後に最大値を示した。

MRL/lpr 系マウスにおいて、本薬を ２８ 日間反復経口投与（０.１ mg/kg×３ 回/日）し、２９ 日目に十二指腸内投与（０.１ mg/kg）すると、本薬単回十二指腸内投与（０.１ mg/kg）に比べ唾液分泌量は有意に増加し、唾液分泌速度も投与後 ２０～４５ 分に有意な上昇が認められた。一方、塩酸セビメリンを ２８ 日間反復経口投与（２ mg/kg×３ 回/日）し、２９ 日目に十二指腸内投与（２ mg/kg）した場合においては、塩酸セビメリン単回十二指腸内投与（２ mg/kg）と比べ唾液分泌量及び唾液分泌速度に有意な変化は認められなかった。

以上より申請者は、本薬は免疫性の唾液腺障害を有するシェーグレン症候群患者においても唾液分泌促進作用を発現し、反復投与による効力の耐性を引き起こす可能性は低いと考えられることを説明した。

（２）副次的薬理試験（４.２.１.２.１ 及び ４.２.１.２.２）

ラットにおいて、本薬（０.４～４ mg/kg）の単回経口投与は直腸温に対して影響を及ぼさなかったが、塩酸セビメリン（１０～１００ mg/kg）の単回経口投与は ３０ mg/kg 以上の用量で有意に直腸温を低下させた。

麻酔下のラットにおいて、本薬（０.４～４ mg/kg）は十二指腸内投与により １.２ mg/kg 以上の用量で平均血圧を上昇させ、心拍数に対しては １.２ mg/kg で増加、４ mg/kg で減少後に増加が認められた。呼吸数においては ０.４ mg/kg から有意な減少が認められた。一方、塩酸セビメリン（１０～１００ mg/kg）の十二指腸内投与は平均血圧に対して ３０ mg/kg で一過性の低下後に上昇を示し、１００ mg/kg では上昇作用を示した。また、心拍数においては ３０ mg/kg で減少後に増加、１００ mg/kg で減少が認められた。呼吸数においては １０ mg/kg から有意な減少が認められた。

（３）安全性薬理試験（４.２.１.３.１）

本薬 ($1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L) は HERG 電流に対して影響を及ぼさなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬で認められる有害事象について

機構は、国内第Ⅲ相検証試験 (5.3.5.1.1: KSS2301) の有害事象のうち、眼障害等が本薬において高率に発現した理由について、塩酸セビメリンと比較して薬理学的に考察するよう申請者に求めた。

申請者は、眼障害については、本薬及び塩酸セビメリンは副交感神経刺激作用を有していることから、これらの薬剤における眼障害として瞳孔径への影響を介した視力系の障害及び霧視が考えられるが、国内第Ⅲ相検証試験において眼精疲労及び霧視の発現率で両薬剤間に大きな差は認められていないこと、ヒトクローン受容体発現細胞における本薬と塩酸セビメリンとのムスカリン受容体サブタイプ (M_1 、 M_2 及び M_3) に対する親和性及び作用選択性は類似しており、眼機能に重要な役割を担っているアドレナリン受容体に対する本薬の親和性は弱く、塩酸セビメリンとの差異は認められていないことを説明し、臨床試験での有害事象発現率で群間に差が生じた理由は薬理学的な観点からは不明であるが、発現した事象及び程度に一定の傾向はなく、臨床上大きな問題となるものではないと考えていることを説明した。

機構は、現時点で、塩酸セビメリンと比較して本薬における眼障害等の有害事象が高率に発現した理由は薬理学的には不明であり、その臨床的意義については臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える (「3. 臨床に関する資料 (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、薬理試験における使用動物種であるマウスを用いた試験 (4.2.2.2.1) の成績が提出された。

マウスの血漿中未変化体濃度は、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 (定量下限: 0.5 ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。

(1) 吸収 (4.2.2.2.1)

雌性マウスに本薬 (0.1~0.4 mg/kg) を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度はいずれの投与量においても投与 15 分後に最高血漿中濃度 (C_{max}) (15.84~94.49 ng/mL) を示し、消失半減期 ($t_{1/2}$) は 0.52~0.72 時間であった。 C_{max} 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は 0.4 mg/kg の投与量において用量比以上の増加傾向が認められた。

雌性マウスに本薬 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、 $t_{1/2}$ は 0.29 時間であり、全身クリアランス及び定常状態時における分布容積は、それぞれ 71.6 mL/min/kg 及び 0.9 L/kg であった。0.2 mg/kg の投与量において経口投与時と静脈内投与時の $AUC_{0-\infty}$ (それぞれ 18.4 及び 39.6 ng·hr/mL) より算出した本薬のバイオアベイラビリティは 46.5 % であった。

機構は、本申請に際して提出された本試験成績については特に問題はないと判断し、申請者の

説明を了承した。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、評価資料として国内長期投与試験（5.3.5.2.3: KSS2302）の成績が提出された。また、参考資料として国内臨床薬理試験（5.3.3.1.1: KSS-CP-03）、海外臨床薬理試験（5.3.3.3.1: P16-01*）の成績が提出された。本薬の血漿中未変化体濃度は、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（定量下限: 0.2 ng/mL）によりバリデートされた方法で定量された。

(1) 日本人における成績（5.3.5.2.3: 試験番号 KSS2302）

口腔乾燥症を有する日本人シェーグレン症候群患者を対象に、本剤 1 回 5 mg、1 日 3 回（毎食後）で 52 週間経口投与したとき、投与開始時、投与 12 週及び 28 週後における投与 60 分後の血漿中未変化体濃度（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 28.00 ± 17.05 ng/mL（23 例）、 28.39 ± 12.47 ng/mL（18 例）及び 25.98 ± 14.12 ng/mL（16 例）であり、被験者内及び被験者間のばらつきが大きいものの、投与期間を通して大きな変化は認められなかった。

また、申請者は、上記の試験成績は、放射線治療後の口腔乾燥症患者を対象とした長期投与試験（参考資料 5.3.5.4.1: KSS-PX-06）における投与開始時、投与 12 週及び 28 週後の血漿中未変化体濃度（平均値 ± 標準偏差）（それぞれ 26.83 ± 20.67 、 30.51 ± 18.89 及び 18.46 ± 15.05 ng/mL）と大きな変化は認められず、健康成人男性を対象とした本剤 5 mg 単回投与試験（5.3.3.1.1: KSS-CP-03）における $C_{\max}$ （ 22.88 ± 4.34 ng/mL）ともほぼ同様であったことから、疾患及び性別による薬物動態の相違はないと考えられたことを説明した。

機構は、本申請に際して提出された本試験成績については特に問題はないと判断し、申請者の説明を了承した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請では、評価資料として、国内臨床試験 3 試験（第Ⅱ相用量反応試験（5.3.5.1.2: KSS-SJS-201）、第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1: KSS2301）及び長期投与試験（5.3.5.2.3: KSS2302））の成績が提出された。また、参考資料として海外第Ⅲ相検証試験（用量調節）（5.3.5.1.4: P14-02*）、海外第Ⅲ相検証試験（固定用量）（5.3.5.1.3: P14-01*）、海外長期投与試験（5.3.5.2.2: P14-03*）、国内長期投与試験（放射線治療後の口腔乾燥症）（5.3.5.4.1: KSS-PX-06）の成績が提出された。

(1) 第Ⅱ相用量反応試験（5.3.5.1.2: 試験番号 KSS-SJS-201<20■■年■■月～20■■年■■月>）

口腔乾燥症を有するシェーグレン症候群患者（目標症例数 180 例 [1 群 60 例]）を対象に、本剤の口腔乾燥症状に対する改善効果の用量反応性を検討するため、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、投与前観察期間は7日間以上（wash outが必要な場合は14日以上）で、本剤2.5 mg 錠（7.5 mg/日）、本剤5 mg 錠（15 mg/日）又はプラセボを1日3回毎食後に経口投与、投与期間は12週間と設定された。

総投与症例数222例（7.5 mg/日群75例、15 mg/日群72例、プラセボ群75例）全例が安全性解析対象であり、選択基準違反、開票後にGCP逸脱が判明した医療機関（XXXXXXXXXX病院）における症例、除外基準違反、投与期間又は服薬不足、併用禁止薬使用等46例（7.5 mg/日群12例、15 mg/日群19例及びプラセボ群15例）を除く176例（7.5 mg/日群63例、15 mg/日群53例、プラセボ群60例）が有効性解析対象であった。

主要評価項目である最終評価時（投与12週間後又は中止時）における口腔乾燥症の全般改善度VASスコア（平均値 ± 標準偏差: mm）は、7.5 mg/日群で60.3 ± 16.3、15 mg/日群で68.0 ± 17.3、プラセボ群で61.2 ± 14.8であり、15 mg/日群とプラセボ群との間に有意差が認められたが、7.5 mg/日群とプラセボ群との間では有意差は認められなかった（それぞれp=0.015、p=0.618; Williamsの多重比較）。なお、プラセボ群との群間差とその95%信頼区間は、15 mg/日群で6.8及び[0.8, 12.8]、7.5 mg/日群で-0.9及び[-6.5, 4.7]であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、7.5 mg/日群93.3%（70/75例）、15 mg/日群94.4%（67/71例）、プラセボ群93.2%（69/74例）に認められた。死亡例は認められなかったが、その他重篤な有害事象は、7.5 mg/日群5例（下痢のため入院、骨折、肺炎、喘息発作及び硝子体牽引症候群各1例）、15 mg/日群3例（肺炎、腹痛・嘔吐・発熱及び口腔がん各1例）、プラセボ群1例（皮膚潰瘍形成1例）の計9例に発現し、そのうち7.5 mg/日群の喘息発作、15 mg/日群の腹痛・嘔吐・発熱の各1例については、因果関係が否定されていない。

因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、7.5 mg/日群62.7%（47/75例）、15 mg/日群80.3%（57/71例）、プラセボ群58.1%（43/74例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

有害事象	7.5 mg/日群 (75 例) 例数 (%)	15 mg/日群 (72 例) 例数 (%)	プラセボ群 (75 例) 例数 (%)
多汗症	9 (12.0 %)	37 (51.4 %)	9 (12.0 %)
頭痛	11 (14.7 %)	9 (12.5 %)	6 (8.0 %)
悪心	6 (8.0 %)	11 (15.3 %)	2 (2.7 %)
下痢	5 (6.7 %)	6 (8.3 %)	3 (4.0 %)
胃不快感	2 (2.7 %)	5 (6.9 %)	1 (1.3 %)
嘔吐	2 (2.7 %)	4 (5.6 %)	1 (1.3 %)
ほてり	2 (2.7 %)	7 (9.7 %)	3 (4.0 %)
傾眠	1 (1.3 %)	6 (8.3 %)	2 (2.7 %)
鼻漏	4 (5.3 %)	4 (5.6 %)	4 (5.3 %)
腹痛	3 (4.0 %)	5 (6.9 %)	2 (2.7 %)
頻尿	3 (4.0 %)	7 (9.7 %)	1 (1.3 %)
冷感	1 (1.3 %)	8 (11.1 %)	0 (0.0 %)
倦怠感	2 (2.7 %)	4 (5.6 %)	4 (5.3 %)
AST 上昇	0/70 (0.0 %)	2/67 (3.0 %)	2/71 (2.8 %)
γ-GTP 上昇	1/71 (1.4 %)	3/68 (4.4 %)	3/71 (4.2 %)

臨床検査値異常については、対象例数が検査項目ごとに異なるため、「発現例数/対象例数」で記載

以上より申請者は、シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症の臨床推奨用量として1回5 mg、1日3回投与（15 mg/日）が適切と考えられ、また、本薬の薬理作用に基づく有害事象が認められたが、その程度は軽度又は中等度であり、忍容性に問題がないことが示唆されたと考えることを

説明した。

(2) 第Ⅲ相検証試験 (5.3.5.1.1: 試験番号 KSS2301<20 年 月～20 年 月>)

口腔乾燥症を有するシェーグレン症候群患者 (目標症例数 300 例 [1 群 100 例]) を対象に、本剤の口腔乾燥症状に対する改善効果をプラセボと比較し、塩酸セビメリンとの臨床的な位置付けを検討するため、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、投与前観察期間は 7 日間以上 (wash out が必要な場合は 14 日以上) で、本剤 5 mg 錠 (15 mg/日)、塩酸セビメリン 30 mg カプセル (90 mg/日) 又はプラセボ (錠剤及びカプセル) を 1 日 3 回毎食後に経口投与、投与期間は 12 週間と設定された。

総投与症例数 327 例 (本剤群 105 例、塩酸セビメリン群 112 例、プラセボ群 110 例) 全例が安全性解析対象であり、選択基準違反 1 例 (塩酸セビメリン群)、評価データ未測定等 9 例 (本剤群 3 例、塩酸セビメリン群 5 例、プラセボ群 1 例) の計 10 例を除いた 317 例 (本剤群 102 例、塩酸セビメリン群 106 例、プラセボ群 109 例) が FAS (Full Analysis Set) での有効性解析対象であった。なお、塩酸セビメリン群は参照群として設定されており、本剤との非劣性等を示すようには計画されていない。

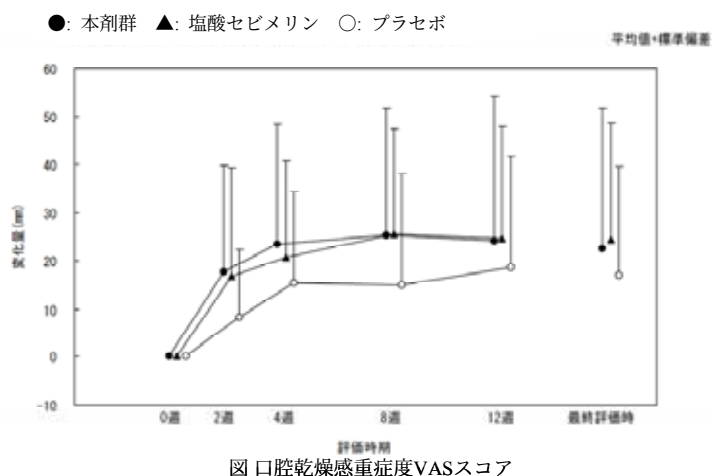
主要評価項目である FAS 集団での投与開始時から最終評価時 (投与 12 週間又は中止時) における口腔乾燥感重症度 VAS スコアの変化量 (平均値 ± 標準偏差: mm) は、本剤群 22.7 ± 28.8 、塩酸セビメリン群 24.4 ± 24.2 、プラセボ群 17.0 ± 22.5 であり、本剤群とプラセボ群に有意な差は認められなかった ($p=0.113$: 対応のない t 検定)。しかしながら、本剤群の投与 2、4 及び 8 週間

における口腔乾燥感重症度 VAS スコア変化量は、左図のとおりであり、それぞれ 17.8 ± 22.0 、 23.4 ± 24.8 及び 25.3 ± 26.3 であり、プラセボ群との間で有意な差が認められた (それぞれ、 $p<0.001$ 、 $p=0.010$ 及び $p=0.003$: 対応のない t 検定)。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 96.2 % (101/105 例)、塩酸セビメリン群 90.2 % (101/112 例)、プラセボ群 88.2 % (97/110 例) に認められた。死亡例は認められず、その他重

篤な有害事象は、11 例 (本剤群 5 例 [挫傷、尿路結石、発熱、胃がん、肝機能異常・子宮内膜腫・T-bil 上昇・AST 上昇・ALT 上昇・ γ -GTP 上昇・LDH 上昇・ALP 上昇各 1 例]、塩酸セビメリン群 1 例 [流産]、プラセボ群 5 例 [鼻咽頭炎、神経線維腫、不安定狭心症、浮動性めまい、WBC 減少各 1 例]) に発現し、本剤群の挫傷、肝機能異常・T-bil 上昇・AST 上昇・ALT 上昇・ γ -GTP 上昇・LDH 上昇・ALP 上昇の 2 例、プラセボ群の不安定狭心症、浮動性めまい及び WBC 減少の 3 例については、因果関係が否定されていない。

因果関係が否定できなかった有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、本剤群 81.7 % (85/104



例)¹⁾、塩酸セビメリン群 80.4 % (90/112 例)、プラセボ群 71.8 % (79/110 例) に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

有害事象	本剤群 (105 例) 例数 (%)	塩酸セビメリン群 (112 例) 例数 (%)	プラセボ群 (110 例) 例数 (%)
多汗症	40 (38.1 %)	29 (25.9 %)	11 (10.0 %)
悪心	13 (12.4 %)	19 (17.0 %)	7 (6.4 %)
頭痛	11 (10.5 %)	16 (14.3 %)	7 (6.4 %)
下痢	9 (8.6 %)	6 (5.4 %)	7 (6.4 %)
腹痛	8 (7.6 %)	4 (3.6 %)	3 (2.7 %)
頻尿	7 (6.7 %)	9 (8.0 %)	3 (2.7 %)
胃不快感	6 (5.7 %)	8 (7.1 %)	4 (3.6 %)
血圧上昇	6 (5.7 %)	4 (3.6 %)	2 (1.8 %)
浮動性めまい	5 (4.8 %)	11 (9.8 %)	5 (4.5 %)
倦怠感	5 (4.8 %)	6 (5.4 %)	3 (2.7 %)
消化不良	0 (0.0 %)	6 (5.4 %)	4 (3.6 %)
軟便	3 (2.9 %)	6 (5.4 %)	2 (1.8 %)
TG 上昇	7/101 (6.9 %)	8/106 (7.5 %)	5/109 (4.6 %)
ALP 上昇	6/100 (6.0 %)	0/105 (0.0 %)	1/107 (0.9 %)
γ-GTP 上昇	5/100 (5.0 %)	5/105 (4.8 %)	5/107 (4.7 %)
Ht 減少	5/100 (5.0 %)	4/105 (3.8 %)	4/108 (3.7 %)
RBC 減少	3/100 (3.0 %)	6/105 (5.7 %)	4/108 (3.7 %)
WBC 減少	3/100 (3.0 %)	2/104 (1.9 %)	7/108 (6.5 %)
ALT 上昇	3/100 (3.0 %)	1/105 (1.0 %)	6/107 (5.6 %)

臨床検査値異常については、対象例数が検査項目ごとに異なるため、「発現例数/対象例数」で記載

以上より申請者は、本剤は投与後速やかな唾液分泌促進作用を示し、本剤と塩酸セビメリンの口腔乾燥症状改善効果に大きな差はなく、安全性については、薬理作用に起因する有害事象が多く認められたが、多くは投与継続可能であり、忍容性に問題はないことが示唆されたと考えることを説明した。

(3) 長期投与試験 (5.3.5.2.3: 試験番号 KSS2302<20 年 月～20 年 月>)

口腔乾燥症を有するシェーグレン症候群患者 (目標症例数: 投与開始 100 例、52 週間投与完了 50 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 (一部の症例では薬物動態についても検討された) (薬物動態は「(i) 臨床薬物動態試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、投与前観察期間は 7 日間以上 (wash out が必要な場合は 14 日以上) で、本剤 5 mg 錠を 1 日 3 回毎食後に経口投与 (15 mg/日)、睡眠障害に対する効果が不十分な場合には 1 日 4 回への増量を行い、副作用のため継続投与が困難な場合には 1 日 2 回への減量が可能と設定された。投与期間は 52 週間と設定された。

総投与症例数は 115 例であり、全例が安全性解析対象であり、選択基準違反 1 例を除く 114 例が有効性解析対象であった。

本試験では特に主要評価項目が設定されていないが、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 24 週後で 24.5 ± 25.9 mm (n=92)、投与 52 週後で 24.2 ± 29.3 mm (n=76) 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な改善が認められた (いずれも $p < 0.001$: 対応のある t 検定)。

¹⁾ 投与終了時、7 日以上経過した後に臨床検査を実施した症例で、異常変動が認められなかった 1 症例が判定不能とされ、除外されている。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 99.1 %（114/115 例）で認められた。死亡例は認められず、その他重篤な有害事象は 11 例（帯状疱疹 2 例、深部静脈血栓症、黄斑円孔、感音性難聴、子宮頸部がん、悪性胸腺腫・肝転移、体位性めまい、椎間板突出、呼吸困難・間質性肺疾患・気管支炎、再発胃がん各 1 例）に認められ、帯状疱疹 2 例、黄斑円孔、体位性めまい、椎間板突出、呼吸困難・間質性肺疾患・気管支炎各 1 例については、因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、93.9 %（108/115 例）に認められ、主な事象は多汗症 58 例（50.4 %）、頭痛 23 例（20.0 %）、悪心 22 例（19.1 %）、下痢 18 例（15.7 %）等であった。また、主な臨床検査値異常変動は TG 上昇 15/109 例（13.8 %）、 γ -GTP 上昇 10/110 例（9.1 %）、ALT 上昇 7/110 例（6.4 %）、尿潜血上昇 7/110 例（6.4 %）、AST 上昇 6/110 例（5.5 %）等であった。

以上より申請者は、本剤は口腔乾燥症に対し、長期投与による効果の減弱は認められず、安全性についても、薬理作用に基づく有害事象が多く認められたが、遅発性の危惧すべき事象は認められなかったことを説明した。

<審査の概略>

（１）国内第Ⅲ相検証試験の解釈について

機構は、第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）での主要評価項目である「投与開始時から最終評価時（投与 12 週後又は中止時）の口腔乾燥感重症度 VAS スコア変化量」において、プラセボに対する本剤の優越性が検証されなかったことについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、各投与群の背景因子に大きな違いは認められておらず、第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）での投与完了例のみでの解析においても最終評価時の口腔乾燥感重症度 VAS スコア変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差(mm)：本剤群 24.2 ± 30.1 、塩酸セビメリン群 25.2 ± 23.8 、プラセボ群 18.8 ± 23.2 ）ではプラセボに対する優越性が示されなかったことから投与中止例による影響はないと考えていること、一方で、口腔乾燥感重症度 VAS スコア変化量の経時的推移では、投与 2、4 及び 8 週後に本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められているが（それぞれ $p < 0.001$ 、 $p = 0.010$ 、 $p = 0.003$ ）、投与 12 週後のみ、唾液検査を実施するために治験薬を服用せずに来院しており、他の評価時期に比べて最終服薬から時間が経過した状態で VAS が測定されたため投与 8 週後から投与 12 週後に口腔乾燥感重症度 VAS スコアが大きく悪化したと担当医師により判定された症例が本剤群で多く（本剤群：7 例、塩酸セビメリン群：2 例、プラセボ群：1 例）、このことが主要評価項目で有意差が認められなかった（ $p = 0.113$ ）ことに寄与していると考えられること、本剤群で悪化例が多かった原因は、本剤は塩酸セビメリンよりも C_{max} に到達するまでの時間が早く（ t_{max} ：本剤 1.3 ± 0.5 時間、塩酸セビメリンで 2.5 ± 0.5 時間）、速やかな唾液分泌促進作用を示すものの、消失半減期が短いため（本剤 1.4 ± 0.6 時間、塩酸セビメリン 4.3 ± 1.9 時間）、投与から VAS 測定までの時間が延長した影響がより強く現れた可能性があると考えられることを説明した。

また申請者は、実際に、口腔乾燥感重症度 VAS スコアが投与後 8 週目と比較して 12 週間後に 20 mm 以上悪化した症例（投与 12 週後悪化例）において、投与 12 週間後の「治験薬投与前後の口腔乾燥感」が「良くなった」と評価されている症例（評価矛盾例）は、本剤群 6 例、塩酸セビメリン群 4 例、プラセボ群 1 例であり、これらの症例を除外した場合の最終評価時における口

腔乾燥感重症度 VAS スコア変化量（平均値 ± 標準偏差（mm））は、本剤群で 24.5 ± 28.4 、塩酸セビメリン群で 25.3 ± 23.8 、プラセボ群で 16.8 ± 22.5 であり、本剤群とプラセボ群との間で有意差が認められた（ $p=0.031$ ：対応のない t 検定）ことを説明した。

さらに申請者は、投与 12 週後悪化例及び評価矛盾例と、それ以外の症例とで唾液分泌量を比較したところ、明らかな相関及び差異は認められなかったこと、またこれらの症例で唾液分泌量と口腔乾燥感重症度 VAS スコア及び治験薬投与前後の口腔乾燥感との関係を比較した場合にも、明らかな相関及び差異は認められなかったが、唾液分泌増加に伴い口腔乾燥感が改善する傾向があったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、全症例を対象とした解析で、口腔乾燥感重症度 VAS スコア変化量では投与 12 週後以外の時点（2、4 及び 8 週後）で本剤のプラセボに対する優越性が示されていること、最終評価時（投与 12 週後又は中止時）では群間で有意差が認められなかったが、治験スケジュールとの関連で評価に影響を及ぼしたと考えられる投与 12 週後悪化例及び評価矛盾例を除外した場合には、本剤のプラセボに対する優越性が示されていること、副次評価項目である「口腔乾燥症全般改善度 VAS スコア」においては、いずれの時点でも本剤のプラセボに対する優越性が示されていることから、本剤の有効性は認められていると考える旨を説明した。

機構は、申請者の説明については、一定の理解をするものであるが、開発の段階で既承認申請資料の第 I 相臨床試験（ト-1: 試験番号 KSS-P1-01）及び臨床薬理試験（ト-3: 試験番号 KSS-P1-03）において、本剤の唾液分泌促進作用のピークは投与後 0.5～1.5 時間で、その効果持続時間が 3 時間以上であることは確認されており、本剤投与からの時間が有効性の評価に影響を及ぼす可能性は示唆されていたことから、本来であれば、国内第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）の計画時に主要評価項目の変更及び評価のタイミング等に関して、慎重かつ十分に検討すべきであり、今後の開発においては留意する必要があると考える。

その上で機構は、本剤の有効性に関して、第Ⅱ相用量反応試験（5.3.5.1.2）では投与 12 週後及び最終評価時も含めたいずれの時点においても、口腔乾燥感重症度 VAS スコア変化量及び口腔乾燥症全般改善度 VAS スコアで本剤 15 mg/日（5 mg 錠 1 日 3 回）のプラセボに対する優越性が示されていること、第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）では、口腔乾燥感重症度 VAS スコア変化量では投与 12 週後以外の時点（2、4 及び 8 週後）で、副次評価項目である「口腔乾燥症全般改善度 VAS スコア」においては、いずれの時点でも本剤のプラセボに対する優越性が示されており、第Ⅱ相試験結果の再現性がある程度認められていること、また、経時的な推移では、いずれの時点でも本剤群でのスコア平均値は、プラセボ群での平均値を上回っており、長期投与試験（5.3.5.2.3）では、本剤の有効性の維持が示されていること、本剤は既に「頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状」に対して承認されており、口腔乾燥症に対する有効性は示されていることなどを考慮すると、提出された臨床試験成績から本剤の有効性は示されていると考えて差し支えないと判断した。なお機構は、本剤については、口腔乾燥症状が認められた場合に投与することが前提であり、漫然とした投与は避けるべきであると考え（この点については、既に添付文書の「重要な基本的注意」の項で注意喚起されている）。

（2）シェーグレン症候群患者に対する本剤長期投与時の有効性

機構は、シェーグレン症候群では、慢性的に外分泌腺の破壊が進んでいると考えられ、本剤の

作用機序は、残存する外分泌腺からの唾液分泌を促すことであり、外分泌腺の破壊が進行すると長期投与においてその効果が減弱することがないか申請者に説明を求めた。

申請者は、シェーグレン症候群患者における口腔乾燥症の自然経過に関する公表文献（Theander E et al, *J Rheumatol*, 32: 1495-1502, 2005、Gannot G et al, *J Rheumatol*, 27: 1905-1909, 2000、崔国恵ら, *リウマチ*, 37: 770-780, 1997）を提示し、口腔乾燥症の自覚症状は自然経過としてほとんど悪化せず、少なくともシェーグレン症候群と診断されてからの口腔乾燥症は 5～10 年の期間で大きな変化はなく、患者は比較的長期間安定した口腔乾燥症状を有していると考えられること、長期投与試験（5.3.5.2.3）の成績から少なくとも本剤を 52 週間投与した際の効果は認められていることを説明した。また申請者は、本剤はシェーグレン症候群の口腔乾燥症を根本的に改善する薬剤ではなく、本剤に対する満足度が徐々に低下することが一部の患者で認められることから、投与に際しては症状の経過を十分に観察し、漫然と長期間投与しないよう注意喚起していく予定であることを説明した。

機構は、以上について了承するが、長期投与時には疾患の進行に伴う効果減弱が考えられ、本剤を漫然と投与することがないように適切な情報を医療現場に提供する必要があると考える（なお、既に添付文書の「重要な基本的注意」の項で本剤を漫然と投与しない旨の注意喚起が記載されている）。

（３）放射線治療後の口腔乾燥症患者との安全性の比較について

機構は、各疾患での全臨床試験における有害事象発現率を比較すると、既承認効能である放射線治療後の口腔乾燥症患者よりもシェーグレン症候群患者で、頭痛（シェーグレン 19.3 %、放射線治療後 6.8 %）、悪心（シェーグレン 16.6 %、放射線治療後 5.4 %）等の発現率が高いと考えられることから、この理由について説明する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患者を対象とした臨床試験（KSS-PX-01、KSS-PX-02、KSS-PX-03、KSS-PX-04、KSS-PX-05 及び KSS-PX-06 の計 6 試験）での用法・用量は 3～15 mg/日であり、1 回 5 mg 未満の患者も多く含まれたが、シェーグレン症候群患者を対象とした臨床試験（5.3.5.1.2: KSS-SJS-201、5.3.5.1.1: KSS2301 及び 5.3.5.2.3: KSS2302 の計 3 試験）では 7.5～20 mg/日であったこと、これら両疾患で実施された全ての臨床試験結果を集計した場合に、シェーグレン症候群患者で 2 倍以上高く発現していた事象は 13 事象であったが、これら 13 事象について本剤 15 mg/日投与により実施した第Ⅲ相検証試験（KSS-PX-05 及び 5.3.5.1.1: KSS2301）での有害事象発現率を 2 つの疾患で比較すると下表のとおりであり、同一試験で本剤群とプラセボ群とを比較すると、両対象疾患患者間で大きな差異はないと考えられたこと、有害事象の程度は、多くが軽度又は中等度であり、両試験で差異は認められなかったこと、シェーグレン症候群患者を対象とした試験では「血圧上昇」の発現率が高かったが、来院ごとに血圧値を測定し、血圧の異常変動の有無について積極的に確認したことなどの収集方法の差異によるものと考えられることを説明した。また、悪心、嘔吐等の消化器症状については、一般的にシェーグレン症候群患者は、乾燥症状の他に消化器症状が出現することも知られており、原疾患の悪化が原因である可能性が考えられること、これらの有害事象の多くは、海外の市販後有害事象として認められていることから、シェーグレン症候群患者で発現頻度が高い有害事象が認められたものの、同一試験のプラセボ群との比較で発現頻度及びその程度に大きな差異はなく、現在の添付文書に基づき注

意喚起を実施し、適正に使用する限り、シェーグレン症候群患者において新たな安全性上のリスクが高まる可能性は低いと考えていることを説明した。

表 放射線治療後の口腔乾燥症の患者（KSS-PX-05）と比較して
シェーグレン症候群患者（KSS2301）で2倍以上高く発現している有害事象

対象集団	放射線治療後の口腔乾燥症患者		シェーグレン症候群患者	
試験番号	KSS-PX-05		KSS2301	
	本剤 15 mg/日群 n=88	プラセボ群 n=87	本剤 15 mg/日群 n=105	プラセボ群 n=110
事象名（PT）	例数（発現率）	例数（発現率）	例数（発現率）	例数（発現率）
頭痛	8 (9.1 %)	5 (5.7 %)	12 (11.4 %)	12 (10.9 %)
悪心	5 (5.7 %)	5 (5.7 %)	14 (13.3 %)	7 (6.4 %)
関節痛	4 (4.5 %)	5 (5.7 %)	5 (4.8 %)	4 (3.6 %)
背部痛	6 (6.8 %)	4 (4.6 %)	3 (2.9 %)	5 (4.5 %)
咳嗽	0 (0.0 %)	1 (1.1 %)	3 (2.9 %)	2 (1.8 %)
ほてり	3 (3.4 %)	2 (2.3 %)	3 (2.9 %)	1 (0.9 %)
冷感	1 (1.1 %)	0 (0.0 %)	4 (3.8 %)	0 (0.0 %)
倦怠感	4 (4.5 %)	2 (2.3 %)	5 (4.8 %)	4 (3.6 %)
胃不快感	1 (1.1 %)	1 (1.1 %)	6 (5.7 %)	4 (3.6 %)
上腹部痛	1 (1.1 %)	3 (3.4 %)	3 (2.9 %)	4 (3.6 %)
嘔吐	3 (3.4 %)	1 (1.1 %)	5 (4.8 %)	2 (1.8 %)
傾眠	1 (1.1 %)	0 (0.0 %)	6 (5.7 %)	2 (1.8 %)
血圧上昇	1 (1.1 %)	1 (1.1 %)	9 (8.6 %)	4 (3.6 %)

機構は、シェーグレン症候群でやや発現率が高い有害事象が認められるものの、シェーグレン症候群患者で特有の事象はなく、そのほとんどが軽度であることから、現時点で特に問題はないと考えるが、本剤のシェーグレン症候群患者における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

（４）循環器系の有害事象について

機構は、本剤の放射線治療後の口腔乾燥症における審査の過程で、循環器系の調査が簡略化されていたことが問題となっていたこと（平成 17 年 4 月 28 日付審査報告書参照）から、今回提出された臨床試験では、循環器系の有害事象に関し、どのような検討を行なったのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、シェーグレン症候群患者を対象とした臨床試験に関し、当該審査の時点では、第Ⅱ相用量反応試験は既に終了していたため対応できなかったが（試験期間：20 年 月～20 年 月）、第Ⅲ相検証試験及び長期投与試験に関し、12 誘導心電図検査を第Ⅲ相検証試験ではスクリーニング時と投与 12 週後（又は中止時）、長期投与試験ではスクリーニング時、投与 12、28、40 及び 52 週後（又は中止時）に実施するとともに、血圧・脈拍数については全来院時に測定し、循環器系に対する評価を行ったことを説明した。

機構は、国内外で認められた循環器系の有害事象を比較し、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、国内第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1: KSS2301）で認められた主な循環器系の有害事象発現率は、血圧上昇 8.6 %（9/105 例）、ほてり及び上室性期外収縮各 2.9 %（3/105 例）、頻脈及び心電図 ST 部分下降各 1.9 %（2/105 例）であり、プラセボ群と比較し若干発現率が高かったが、いずれも軽度であったこと、最も高頻度に認められた血圧変動については、本剤群で投与前及び終了時に収縮期血圧（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 126.1 ± 19.9 及び 125.9 ± 19.1 mmHg、拡張期血圧は 76.7 ± 11.4 及び 76.2 ± 11.6 mmHg であり、明らかな変動は認められなかったことを

説明した。また、国内第Ⅲ相検証試験及び海外第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.3: P14-01*）の結果を比較しても、国内外で認められた循環器系の有害事象はほぼ同様であると考えられること、国内長期投与試験（5.3.5.2.3: KSS2302）で認められた主な循環器系の有害事象発現率は、血圧上昇 12.2 %（14/115 例）、動悸 8.7 %（10/115 例）、ほてり 7.0 %（8/115 例）及び上室性期外収縮 5.2 %（6/115 例）であり、このうち血圧上昇 7 件（高度 1 件、中等度 6 件）及び動悸 3 件（中等度）以外はすべて軽度で、海外長期投与試験（5.3.5.2.2: P14-03*）の場合と同様であったこと、20 年 月 日～20 年 月 日までに収集された国内における放射線治療後の口腔乾燥症の市販後安全性情報 129 件のうち、循環器系の事象としては動悸及び心室性期外収縮が認められているが、重篤な事象は報告されておらず、シェーグレン症候群患者において特に懸念すべき循環器系の有害事象発現の可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、現時点でシェーグレン症候群患者において本剤が循環器系へ重大な影響を及ぼす可能性は低いと考えるが、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

（５）消化器系の有害事象について

機構は、本剤と塩酸セビメリンとの消化器系有害事象の発現を比較するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）における消化器系の有害事象発現率は、本剤群で 51.4 %（54/105 例）、塩酸セビメリン群で 50.9 %（57/112 例）、プラセボ群で 40.9 %（45/110 例）、因果関係が否定できなかった有害事象発現率は本剤群で 39.0 %（41/105 例）、塩酸セビメリン群で 41.1 %（46/112 例）、プラセボ群で 33.6 %（37/110 例）であり、消化器系の有害事象発現率は本剤群と塩酸セビメリン群で同程度であったこと、高度の有害事象は本剤群でのみ 2 件（悪心及び嘔吐）認められ、いずれも因果関係は否定されていないが、有害事象の多くは軽度及び中等度で、重篤な有害事象はいずれの群でも認められていないことから、本剤で認められた消化器系の有害事象が臨床的に問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 消化器系の有害事象発現例数及び発現率 例数（発現率）

	本剤 (n=105) 51.4 % (54/105 例)	塩酸セビメリン (n=112) 50.9 % (57/112 例)	プラセボ (n=110) 40.9 % (45/110 例)
悪心	14 (13.3 %)	21 (18.8 %)	7 (6.4 %)
下痢	13 (12.4 %)	8 (7.1 %)	9 (8.2 %)
腹痛	8 (7.6 %)	5 (4.5 %)	5 (4.5 %)
胃不快感	6 (5.7 %)	10 (8.9 %)	4 (3.6 %)
腹部膨満	5 (4.8 %)	6 (5.4 %)	1 (0.9 %)
便秘	3 (2.9 %)	6 (5.4 %)	3 (2.7 %)
軟便	3 (2.9 %)	6 (5.4 %)	2 (1.8 %)
消化不良	0 (0.0 %)	7 (6.3 %)	4 (3.6 %)

機構は、国内第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）の成績から、消化器系の有害事象は本剤と塩酸セビメリンで同程度と考えられ、現時点で特に臨床上大きな問題となるものはないと考えるが、製造販売後調査の中でさらに検討が必要と考える。

（６）眼の有害事象について

機構は、国内第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）で眼の有害事象が本剤群で塩酸セビメリン群より多く認められていることから、その理由を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）において、眼障害に関する有害事象の発現率は、下表のとおりであり、本剤群で 16.2 %（17/105 例）、塩酸セビメリン群で 6.3 %（7/112 例）、プラセボ群で 8.2 %（9/110 例）と本剤群で多く認められ、その理由は不明であるが、個々の有害事象で多発した事象はなかったこと説明した。

表 第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）における眼障害の有害事象発現状況

投与群	KSS-694 群	塩酸セビメリン群	プラセボ群
症例数	105	112	110
事象名（PT）	例数（発現率）	例数（発現率）	例数（発現率）
眼障害	17（16.2 %）	7（6.3 %）	9（8.2 %）
眼の異常感	1（1.0 %）	0（0.0 %）	0（0.0 %）
眼精疲労	3（2.9 %）	0（0.0 %）	0（0.0 %）
眼瞼炎	2（1.9 %）	1（0.9 %）	0（0.0 %）
眼瞼痙攣	0（0.0 %）	0（0.0 %）	1（0.9 %）
結膜嚢胞	0（0.0 %）	0（0.0 %）	1（0.9 %）
結膜炎	0（0.0 %）	1（0.9 %）	1（0.9 %）
アレルギー性結膜炎	0（0.0 %）	1（0.9 %）	0（0.0 %）
眼瞼紅斑	0（0.0 %）	1（0.9 %）	0（0.0 %）
眼脂	1（1.0 %）	0（0.0 %）	2（1.8 %）
眼痛	1（1.0 %）	0（0.0 %）	1（0.9 %）
眼瞼浮腫	3（2.9 %）	0（0.0 %）	1（0.9 %）
流涙増加	0（0.0 %）	0（0.0 %）	1（0.9 %）
眼充血	1（1.0 %）	0（0.0 %）	1（0.9 %）
網膜静脈閉塞	1（1.0 %）	0（0.0 %）	0（0.0 %）
霧視	3（2.9 %）	2（1.8 %）	1（0.9 %）
硝子体浮遊物	1（1.0 %）	1（0.9 %）	0（0.0 %）
眼そう痒症	1（1.0 %）	0（0.0 %）	0（0.0 %）

また申請者は、他の試験における眼障害に関する有害事象発現率について、国内第Ⅱ相用量反応試験（5.3.5.1.2）では本剤 15 mg/日群で 5.6 %（4/72 例）、本剤 7.5 mg/日群で 8.0 %（6/75 例）、プラセボ群で 14.7 %（11/75 例）とプラセボ群で発現率が高かったこと、海外第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.3）では本剤 20 mg/日群で 7.1 %（9/127 例）、本剤 10 mg/日群で 6.6 %（8/121 例）、プラセボ群で 6.4 %（8/125 例）と 3 群間で大きな差異は認められなかったことから、眼障害に関する有害事象発現率については試験間でバラツキが認められ、眼障害の有害事象発現時期についても一定の傾向は認められなかったことを述べ、シェーグレン症候群患者では眼球乾燥症状に伴う眼障害の合併症が高頻度で出現することが知られており（片山一朗編，シェーグレン症候群の基礎と臨床，102-109，2003、佐川昭，シェーグレン症候群の治療と患者 QOL，診療手帖 151，5-8，2001、日本シェーグレン症候群研究会世話人ら訳，新シェーグレン症候群ハンドブック，37，2002）、本剤の投与により眼障害に関する有害事象が増加するという可能性は低い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、本剤の安全性については、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。

（7）膠原病、間質性肺炎について

機構は、シェーグレン症候群では各種の膠原病や自己免疫疾患の合併が報告されていることから、本剤投与に際し注意すべき合併症について、申請者の見解を求めた。

申請者は、まず、国内臨床試験 3 試験（第Ⅱ相用量反応試験（5.3.5.1.2）、第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）及び長期投与試験（5.3.5.2.3））において、本剤が投与された症例について、膠原病

合併の有無による有害事象発現率を比較したところ、膠原病の合併の有無にかかわらず有害事象の発現率はほぼ同様であったことを説明した。

次に申請者は、間質性肺炎に関し、本剤についてはマウス及びラットのがん原性試験において間質性肺炎を示唆する所見は認められていないこと、国内第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）では、間質性肺炎を合併している患者を除外基準に設定しており、新たな間質性肺炎の発現は認められなかったこと、一方、間質性肺炎（肺線維症を含む）を合併していた患者は、第Ⅱ相用量反応試験（5.3.5.1.2）で9例（本剤7.5 mg/日群2例、15 mg/日群2例、プラセボ群5例）、長期投与試験（5.3.5.2.3）で1例（除外基準違反）組入れられ、これらの症例のうち第Ⅱ相用量反応試験では治験薬投与終了後又は中止後に重篤な有害事象として、「肺炎」が本剤群で2件（7.5 mg/日群及び15 mg/日群各1件）認められたが、いずれも感染性であり本剤との因果関係は否定されていること、長期投与試験の1例については投与28週以降に呼吸困難、間質性肺疾患及び気管支炎が重篤な有害事象として報告され、治験担当医師により「本剤との関連性は完全に否定することはできない」と判定されていることを説明した。

その上で申請者は、類薬である塩酸セビメリンの添付文書の「重大な副作用」の項では「間質性肺炎の増悪」が、「慎重投与」の項には「間質性肺炎の患者」がそれぞれ設定されていることを踏まえると、本剤でも間質性肺炎が発現するおそれがあり、添付文書で慎重投与として「間質性肺炎の患者」を記載しているが、さらに重大な副作用の項に「間質性肺炎」を記載して注意喚起したいと考えていることを説明した。

機構は、臨床試験で因果関係が否定できない重篤な有害事象として間質性肺炎が認められており、十分な注意喚起が必要と考える。また、本剤と間質性肺炎との関連性については、製造販売後調査の中でさらに検討が必要と考える。

（8）アルカリフォスファターゼ（ALP）上昇について

機構は、国内第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）において、本剤群でALP上昇例が塩酸セビメリン群及びプラセボ群より高い傾向が認められていることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）においてALP上昇は本剤群6.0%（6/100例）、塩酸セビメリン群1.9%（2/105例）及びプラセボ群0.9%（1/107例）に認められたが、9例のうち8例（本剤群5例、塩酸セビメリン群2例及びプラセボ群1例）は、スクリーニング時から基準値以上又は基準値上限付近であり、投与開始前から高値を示していたこと、残りの本剤群での1例（症例番号: B-27*）については、投与9週後に発熱とともに肝機能障害が出現し、投与中止及び入院に至っており、因果関係は否定されていないが、発現から23日目に回復が確認されたことを説明した。その上で申請者は、ALP上昇の発現率は、国内第Ⅱ相用量反応試験（5.3.5.1.2）で本剤7.5 mg/日群1.4%（1/71例）、本剤15 mg/日群0%（0/67例）、国内長期投与試験（5.3.5.2.3）で本剤群4.6%（5/109例）で、海外臨床試験（P14-01*、P14-02*及びP14-03*）ではALPの異常変動は報告されておらず、特に海外添付文書中でALPに関する注意喚起は記載されていないことを述べ、第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）で塩酸セビメリン群と比較して本剤群でALP上昇の発現率が高かった理由は不明であるが、必ずしも高率に認められている事象ではなく、また試験間で一定の傾向も認められておらず、シェーグレン症候群患者では原疾患由来の肝機能障害が発現する可能性が高いとの報告（佐川昭ら、*医学のあゆみ*, 173: 28-31, 1995）を踏まえると、本剤投与が

ALP 上昇に関与している可能性は低いと考えていることを説明した。

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が必要と考える（なお、本剤は中等度の肝機能低下者において肝機能正常者よりも経口クリアランスが有意に低下し、 $AUC_{0-\infty}$ の有意な増加が認められていることから、添付文書の「慎重投与」の項で「中等度又は高度の肝機能低下患者」が記載されている）。

以上を踏まえ、機構は、本剤のシェーグレン症候群に対する臨床的位置付けに関し検討し、第Ⅲ相検証試験（5.3.5.1.1）の結果等を踏まえると、現在の薬物療法において、本剤は新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると判断した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1: KSS2301、5.3.5.1.2: KSS-SJS-201、5.3.5.2.3: KSS2302）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、特に問題はなく GCP 適合と判断した。

Ⅳ. 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に対する本剤の有効性は示されていると考える。また、安全性については、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があり、特に消化器系、循環器系、眼、肝機能異常の有害事象等及び合併症の有無による有害事象の発現状況等について注視する必要があると考える。

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、本剤のシェーグレン症候群患者の口腔乾燥症の改善に関する効能・効果を追加で承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

平成 19 年 7 月 3 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）製造販売後調査について

機構は、製造販売後にシェーグレン症候群患者を対象として、長期投与時の有効性及び安全性について検討するため、製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、300 例以上を対象に、投与期間を 1 年間と設定して長期特定使用成績調査を実施すること、有効性については、第Ⅲ相試験で主要評価項目であった「口腔乾燥感重症度 VAS スコア」を指標として検討を行うこと、安全性については、循環器系、消化器系及び眼の有害事象、間質性肺炎の発現状況、肝機能検査値及び血圧等の臨床検査値の推移等を調査し、頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状を対象とした製造販売後調査結果との比較を行いながら検討すると説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤のシェーグレン症候群における口腔乾燥症に対する有効性及び安全性を確認する必要があると考える。

（2）その他の事項

一般名について、平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331013 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて」に基づき、申請時の「塩酸ピロカルピン」は「ピロカルピン塩酸塩」に変更された。

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤の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適応を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 4 年とすることが適当と判断する。

[効能・効果]

1. 頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善
2. シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

（下線部今回追加）

[用法・用量]

通常、成人にはピロカルピン塩酸塩として 1 回 5 mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する。

（下線部今回変更）