

## 再審査報告書

平成 22 年 8 月 10 日

医薬品医療機器総合機構

販売名	① エボザックカプセル 30 mg ② サリグレンカプセル 30 mg
有効成分名	セビメリン塩酸塩水和物
申請者名	① 第一三共株式会社 ② 日本化薬株式会社
承認の 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
承認の 用法・用量	通常、成人にはセビメリン塩酸塩として 1 回 30 mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する。
承認年月日	平成 13 年 6 月 20 日
再審査期間*	8 年
備考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された（平成 19 年 4 月 1 日）。

### 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、日常診療下におけるエボザックカプセル 30 mg 及びサリグレンカプセル 30 mg（以下「本剤」という。）の安全性及び有効性に関する情報、その他の適正使用情報を把握することを目的に、目標症例数を 2,000 例とし、平成 13 年 10 月 1 日から平成 18 年 3 月 31 日までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 269 施設から 2,212 例の症例が収集された。なお、①循環器系、消化器系副作用の発現状況、②間質性肺炎の増悪及び③抗コリン作用を有する薬剤の本剤の有効性に与える影響の 3 項目が重点調査項目として調査された。

特定使用成績調査は、日常診療下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性に関する情報を把握することを目的に、目標症例数を 300 例（本剤投与期間が 60 週以上の症例 100 例）とし、平成 14 年 9 月 1 日から平成 18 年 3 月 31 日までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 57 施設から 273 例の症例が収集された。

これら使用成績調査及び特定使用成績調査は、第一三共株式会社及び日本化薬株式会社の 2 社共同で実施された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

### 2. 使用成績調査の概要

#### 2-1 安全性

安全性については、収集された 2,212 例から、使用後 14 日を超過して登録された症例 98 例、初回以降来院のない症例 48 例、契約期間外投与症例 20 例等、計 192 例が除外され、2,020 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 23.9 %（483/2,020 例）であり、承認時までの試験の副作用発現率 30.9 %（251/813 例）と比較して高くはなかった。なお、承認時までの試験では、検査値異常を別途集計しており、その発現率は 11.1 %（89/803 例）であった。器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現

率は、胃腸障害 14.5 % (292 例)、皮膚及び皮下組織障害 4.5 % (91 例)、神経系障害 1.9 % (39 例) 等で、発現した主な副作用は、悪心 130 件、多汗症 78 件、下痢 35 件、胃不快感 30 件等であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例において 37 例の副作用が認められ、器官別大分類別における主な副作用は、胃腸障害 23 例、皮膚及び皮下組織障害 7 例等であり、重篤な副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、性別、年齢 (15 歳未満、15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上)、受診区分 (入院、外来、入院⇄外来)、アレルギー歴の有無、医薬品の副作用歴の有無、既往歴の有無、罹病期間 (1 年未満、1 年以上 3 年未満、3 年以上 5 年未満、5 年以上 10 年未満、10 年以上)、合併症の有無、膠原病の合併の有無、間質性肺炎の合併の有無、肝障害の合併の有無、腎障害の合併の有無、シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対する前治療薬剤の有無、初回 1 日投与量 (30 mg、60 mg、90 mg)、併用薬の有無、抗コリン系薬剤の併用の有無、コリン系薬剤の併用の有無及びその他の治療の有無が検討された。その結果、性別、アレルギー歴の有無、医薬品の副作用歴の有無、既往歴の有無、罹病期間、合併症の有無、膠原病の合併の有無、間質性肺炎の合併の有無、肝障害の合併の有無、併用薬の有無、抗コリン系薬剤の併用の有無及びコリン系薬剤の併用の有無において、副作用発現率に有意差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

性別については、男女別の副作用発現率は、それぞれ 15.9 % (31/195 例) 及び 24.8 % (452/1,825 例) であり女性で高かった。男女別に副作用の種類別の発現率を検討した結果、女性において胃腸障害の発現率が男性に比べて高かった。この要因については明確にすることはできなかったが、男性においても最も発現率が高い副作用は胃腸障害であり、女性と同様な傾向であった。なお、胃腸障害については、使用上の注意の「その他の副作用」において、副作用の種類を“消化器”として記載し、注意喚起している。

罹病期間については、罹病期間が長いと副作用発現率が高くなる傾向が認められた (例えば、罹病期間が「1 年未満」及び「5 年以上 10 年未満」の症例における副作用発現率は、それぞれ 19.4 % (122/628 例) 及び 29.7 % (79/266 例))。いずれの罹病期間においても最も発現率が高かった副作用は胃腸障害であり、また、罹病期間の長い症例で胃腸障害の発現率が高くなる傾向が認められ、その他の副作用の発現率については一定の傾向が認められなかったことから、胃腸障害の発現が罹病期間別の副作用発現率に影響を与えていると考えられた。これは、シェーグレン症候群は、臓器病変を伴うことがある進行性の自己免疫性疾患<sup>1)</sup> であることに起因しているものと考えられた。

膠原病合併の有無別の副作用発現率は、それぞれ 27.1 % (153/564 例) 及び 22.8 % (329/1,442 例) であり、膠原病合併「有」症例で高かった。この要因は不明であるが、主な膠原病 (関節リウマチ 248 例、全身性エリテマトーデス 107 例、全身性進行性硬化症 103 例等) 合併の有無別に、副作用の種類別発現率を検討した結果、有意差が認められた副作用はなかったことから、膠原病の合併により、特定の副作用の発現率が高くなる傾向はないと考えら

1) 菅井進, *口咽科*, 15(2): 149-157, 2003

れた。

併用薬の有無別の副作用発現率は、それぞれ 25.8% (365/1,417 例) 及び 19.6% (118/603 例) であり、併用薬「有」症例で高かった。副作用の種類別に副作用発現率を検討した結果、臨床検査において有意差が認められ、併用薬「有」症例で高かった。併用薬「有」症例における臨床検査の内訳は、ALT 増加 8 例、AST 増加 6 例、 $\gamma$ -GTP 増加及び ALP 増加各 4 例等であり、併用薬「無」症例では、ALT 増加、AST 増加及び血圧低下各 1 例であった。なお、併用薬「有」症例で主に発現した肝臓関連の臨床検査値の副作用については、使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載している。また、主な併用薬の種類毎（消化性潰瘍用剤 562 例、副腎ホルモン剤 374 例、解熱鎮痛消炎剤 254 例、その他の消化器管用剤 217 例、血管拡張剤 162 例、その他の血液・体液用剤 162 例）に検討を行ったが、特定の薬剤を併用した症例に特有な副作用が発現するような傾向は認められなかった。コリン系薬剤の併用有無別の副作用発現率は、それぞれ 32.4% (46/142 例) 及び 23.3% (437/1,878 例) で、コリン系薬剤併用「有」症例で高く、副作用の種類別において、コリン系薬剤併用「有」症例で、代謝及び栄養障害、並びに臨床検査の発現率が有意に高かった。臨床検査の内訳については、コリン系薬剤併用の有無により大きな違いはなく、また代謝及び栄養障害については、コリン系薬剤併用の有無にかかわらず、主に発現した副作用は食欲不振及び食欲減退で同様であったが、コリン系薬剤を併用することによって本剤の消化器系への作用が増強し、食欲不振及び食欲減退の副作用発現率に影響を与えた可能性が考えられた。また、抗コリン系薬剤の併用有無別の副作用発現率は、それぞれ 30.0% (65/217 例) 及び 23.2% (418/1,803 例) で、抗コリン系薬剤併用「有」症例で高く、副作用の種類別において、抗コリン系薬剤併用「有」症例で、精神障害の発現率が有意に高かった。抗コリン系薬剤併用「有」症例で発現した精神障害は不眠症 2 例であったが、当該副作用を発現した 2 例は不眠のために抗コリン剤を服用しており、本剤と併用することにより抗コリン剤の効果が減弱した結果、不眠症が発現した可能性が考えられた。なお、本剤とコリン系及び抗コリン系薬剤との併用については、既に使用上の注意の「相互作用」の項に記載して注意喚起している。

その他、副作用発現率に有意差が認められた項目についても検討したが、特段の問題は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 2,020 例から、総合評価未判定症例 3 例を除外した 2,017 例が解析対象とされた。有効性の総合評価は、自覚症状及び他覚所見の推移を総合して、調査担当医師により「著明改善、改善、不変、悪化、判定不能」の 4 段階 5 区分で評価され、「著明改善、改善」を有効例として、その症例比率が有効率とされた（解析に際

して「判定不能」と評価された 191 例は除外されている。)。本調査における有効率は、79.0 % (1,443/1,826 例) であり、承認時までの試験における 52.0 % (290/558 例) と比較して低くはなかった。なお、承認時までの試験における有効性については、各症例における唾液分泌率 (増加率)、自覚症状改善度及び他覚所見改善度を総合して「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分で評価され、「著明改善、中等度改善」の症例比率が有効率とされており、本調査とは評価基準等が異なっているため、直接比較することは困難であると考えられるが、参考までに承認時までの試験において、「軽度改善」以上を有効例とし、「判定不能」例を解析対象から除いた際の有効率は 77.9 % (426/547 例) となり、本調査における有効率と同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子については、有効性解析対象症例から判定不能例を除いた 1,826 例において、安全性に影響を及ぼす背景因子と同じ項目について検討された。その結果、性別、罹病期間及び膠原病の合併の有無で有効率に有意差が認められた。これらについて申請者は以下のように説明した。

罹病期間については、罹病期間が長いと有効率が低くなる傾向であり有意差が認められた (例えば、罹病期間「1 年未満」及び「10 年以上」の症例の有効率は、それぞれ 82.7 % (464/561 例) 及び 72.4 % (189/261 例))。本剤は唾液腺細胞に作用し、唾液分泌を促進するが、シェーグレン症候群は唾液腺が破壊される進行性の疾患であるため、罹病期間が長い患者においては病変の進行により残存する唾液腺が減少しているために、有効率が低くなったと推測された。

膠原病の合併の有無については、合併有無別の有効率は、それぞれ 74.6 % (384/515 例) 及び 80.8 % (1,049/1,299 例) であり、膠原病合併「有」症例で低かった (不明・未記載 12 例除く)。膠原病の疾患別の有効率は、関節リウマチ 75.7 % (178/235 例)、全身性エリテマトーデス 78.8 % (78/99 例)、全身性進行性硬化症 72.9 % (94/129 例)、混合性結合組織病 67.6 % (23/34 例)、その他の膠原病 60.9 % (28/46 例) であり、混合性結合組織病及びその他の膠原病で有効率が低かったが、この要因を明確にすることはできなかった。

性別については、男女別の有効率は、それぞれ 85.3 % (139/163 例) 及び 78.4 % (1,304/1,663 例) であり、女性で低かった。これは、女性の方が男性と比較して、罹病期間が長い症例が多く、かつ、膠原病合併「有」症例の比率が高かったことが影響している可能性が考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で有効性について新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-3 重点調査項目

### ①循環器系、消化器系副作用の発現状況

本剤はムスカリン受容体刺激作用を有するコリン系の薬剤であり、ムスカリン受容体を介した副作用が発現する可能性があるため、特に循環器系及び消化器系副作用の発現

状況について検討された。

安全性解析対象症例 2,020 例のうち、循環器系副作用の発現率は、心臓障害 0.9 % (19 例) 及び血管障害 0.3 % (6 例) であり、承認時までの試験 (813 例) における発現率 [心臓障害 1.5 % (12 例) 及び血管障害 0.4 % (3 例)] と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した副作用は、動悸 17 件、高血圧 3 件、ほてり 2 件、狭心症、血栓症及び頻脈各 1 件であり、これらのうち高血圧及び血栓症各 1 件は重篤な副作用であったが (転帰はいずれも回復)、それぞれ高血圧及び血栓症を合併している症例であったことから、本剤以外の影響も考えられる症例であった。なお、承認時までの試験では認められておらず本調査で初めて認められた副作用は狭心症及び血栓症各 1 件であったが (血栓症については前述のとおり)、狭心症 (転帰は回復) を発現した症例については、担当医師により、患者が神経質であり不定愁訴である可能性が指摘されている。

一方、消化器系副作用の発現率は 14.5 % (292/2,020 例) であり、承認時までの試験における 21.4 % (174/813 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は、悪心 130 件、下痢 35 件、胃不快感 30 件等であり、承認時までの試験と同様であった。重篤な副作用は、腸管虚血及び腸閉塞各 1 件であったが (転帰は、それぞれ回復及び軽快)、それぞれ腸管虚血及び腸閉塞の既往がある症例であったことから、本剤以外の影響も考えられる症例であった。消化器系副作用の発現率について、患者背景要因別 (全副作用で検討した項目に「消化器系合併症の有無」及び「消化器系薬剤併用の有無」を加えた項目) に検討した結果、性別、罹病期間、間質性肺炎の合併の有無及び消化器系薬剤の併用の有無で、副作用発現率に有意差が認められた。これらについて申請者は、性別、罹病期間及び間質性肺炎の合併の有無については、副作用全体で検討した結果でも有意差が認められており、消化器系副作用に特有に認められた傾向ではないと考えられ、消化器系薬剤の併用の有無別の副作用発現率は、それぞれ 17.4 % (116/666 例) 及び 13.0 % (176/1,354 例) であり、併用「有」症例で高かったが、消化器系薬剤の併用の有無にかかわらず、いずれの症例においても主な副作用は悪心で、発現した副作用の内訳は同様であり、併用「有」症例に特有な傾向は認められなかったと説明し、機構はこれを了承した。また、安全性解析対象症例 2,020 例において発現した消化器系副作用 (胃腸障害 337 件) の発現時期については、4 週以内に 72.7 % (245 件)、8 週以内に 85.8 % (289 件) が発現しており、承認時までの試験と同様に投与初期に多い傾向であった。

## ②間質性肺炎を合併する症例における間質性肺炎増悪の発現状況

シェーグレン症候群の約半数の患者では乾燥症状以外の臓器病変を有し、その一つに間質性肺炎が含まれるため、重点調査項目として間質性肺炎の増悪の発現状況について検討された。

安全性解析対象症例 2,020 例のうち間質性肺炎を合併する症例は 43 例であり、うち 1 例に増悪が認められた (間質性肺炎増悪の発現率は 2.3 %)。本症例は、本剤投与開始 26

日目に軽度の呼吸困難が認められたため入院し、本剤の投与を中止してステロイド投与にて軽快した症例であった。なお申請者は、間質性肺炎の増悪については、使用上の注意の「重大な副作用」の項に記載していること、承認時までの試験における間質性肺炎合併例 12 例の増悪の発現率 16.7 % (2/12 例) と比較して増加傾向にないことから、新たな対応は不要と考えると説明し、機構はこれを了承した。

### ③抗コリン作用を有する薬剤との併用が本剤の有効性に及ぼす影響

本剤はコリン作動性の薬剤であるため、抗コリン系薬剤の併用が本剤の有効性に及ぼす影響について検討された。有効性解析対象症例 2,017 例から有効性評価が「判定不能」の 191 例を除いた 1,826 例において、抗コリン系薬剤併用の有無別の有効率は、それぞれ 78.8 % (156/198 例) 及び 79.1 % (1,287/1,628 例) で、本調査においては有意な差は認められなかったが、本剤の作用機序を考慮した場合、抗コリン剤との併用は今後も留意すべきであると考えたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。なお、抗コリン作用を有する薬剤との併用については、使用上の注意の「相互作用」の項に記載され注意喚起されている。

## 2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、小児及び妊産婦に本剤が投与された症例は収集されなかった。

**高齢者（65 歳以上）：**安全性解析対象症例として 1,021 例、有効性解析対象症例として 909 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 23.7 % (242/1,021 例) であり、非高齢者（65 歳未満）の 24.1 % (241/999 例) との間に有意差はなかった。高齢者で発現した器官別大分類別の主な副作用は、胃腸障害 146 例、皮膚及び皮下組織障害 47 例、神経系障害 20 例で、非高齢者と同様な傾向であり、重篤な副作用の発現率についても、高齢者 0.4 % (4/1,021 例) と非高齢者 0.5 % (5/999 例) で同程度であった。また、高齢者における有効率は 80.7 % (734/909 例) であり、非高齢者の 77.3 % (709/917 例) との間に有意差はなかった。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として 25 例、有効性解析対象症例として 22 例が収集された。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 24.0 % (6/25 例) であり、腎機能障害を有しない患者の 24.0 % (476/1,981 例) との間に有意差はなかった。腎機能障害を有する患者において発現した 6 例 10 件の副作用の内訳は、悪心及び嘔吐各 2 件等の胃腸障害関連の副作用が多く、腎機能関連の副作用は 1 例に 2 件（血中クレアチニン（以下「Cre」という。）増加及び血中尿素増加各 1 件）認められたが、いずれも非重篤であった。これら 10 件の副作用の転帰は、未回復の Cre 増加及び血中尿素増加各 1 件以外は、いずれも回復又は軽快であった。また、腎機能障害を有する患者の有効率は 72.7 % (16/22 例) であり、腎機能障害を有しない患者の 79.1 % (1,417/1,792 例) との間に有意差はなかった。

**肝機能障害を有する患者**：安全性解析対象症例として 112 例、有効性解析対象症例として 103 例が収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 33.9 % (38/112 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 23.4 % (444/1,894 例) と比較して高かった。肝機能障害を有する患者で発現した器官別大分類別の主な副作用は、胃腸障害 19 例、皮膚及び皮下組織障害 7 例等で、肝機能障害を有しない患者と同様であった。一方、肝胆道系障害 (4 例) 及び臨床検査 (5 例) の発現率は肝機能障害を有する患者で高かったが、いずれも非重篤な副作用であった。なお、肝機能障害を有する患者については、使用上の注意の「慎重投与」の項に「肝障害を有する患者」と記載され注意が喚起されている。また、肝機能障害を有する患者の有効率は 81.6 % (84/103 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 78.8 % (1,349/1,711 例) との間に有意差はなかった。

以上より、機構は、特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。なお、長期使用患者については、別途特定使用成績調査が実施され検討されている (「3. 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) の概要」の項参照)。

### 3. 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) の概要

本調査において、安全性解析対象症例 255 例の平均観察期間 ( $\pm$  標準偏差、以下同様) は  $400.5 \pm 329.8$  日、中央値 (最小-最大、以下同様) は 354 日 (1-1,030 日) であった。なお、60 週を超えて投与された症例は、安全性及び有効性解析対象症例ともに 113 例であった。

#### 3-1 安全性

安全性については、収集された 273 例から、使用後 14 日を超過して登録された症例 10 例、初回以降来院のない症例 3 例等、計 18 例が除外され、255 例が解析対象とされた。副作用発現率は 38.0 % (97/255 例) であり、承認時までの投与期間 28 週以上とした「シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対する SNI-2011 の長期投与オープン試験 (第Ⅲ相一般臨床試験)」で検討された 462 例 [平均投与期間:  $274.1 \pm 138.8$  日、中央値: 359 日 (1-471 日)] の副作用発現率 33.1 % (153/462 例) 及び検査値異常発現率 11.5 % (53/462 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、胃腸障害 18.0 % (46 例)、皮膚及び皮下組織障害 7.8 % (20 例)、臨床検査 6.3 % (16 例) 等で、発現した主な副作用は、悪心及び多汗症各 18 件であった。なお、安全性解析対象除外例において、3 例に 3 件の副作用 (上腹部痛、湿疹及び高血圧各 1 件) が認められたが、いずれも非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、使用成績調査と同様に検討された結果、罹病期間で副作用発現率に有意差が認められ、罹病期間が長い症例で副作用発現率が高くなる傾向であり、使用成績調査と同様な理由が考えられた (「2-1 安全性」の項参照)。

副作用発現時期に関して、副作用発現時期と副作用発現率との関係が、安全性解析対象

症例 255 例について、初発の副作用をイベントとして、 Kaplan-Meier 法を用いて検討された。なお、初発の副作用は、個々の症例において副作用の種類を問わず初めて発現した副作用とし、副作用を発現しなかった症例は投与終了日で打ち切りとされた。その結果、副作用発現率は、12 週時点 27.9 %、24 週時点 31.5 %、36 週時点 31.5 %、48 週時点 33.9 %、60 週時点 38.0 % 及び 72 週時点 40.3 % と推移し、投与初期に初発の副作用が多く発現することが示唆された。

また、安全性解析対象症例 255 例において発現した全副作用 142 件について、発現時期不明の 1 件を除き、発現率が高かった①：「胃腸障害」、②：「皮膚及び皮下組織障害」、③：「臨床検査」及び④：「その他」に分類し、発現時期ごとの件数が集計された。なお、症例数 (n) は各期間の最初の時点において継続投与されている症例数とされた。その結果、下表に示すように、「臨床検査」の副作用発現率については、いずれの時期においてほぼ同程度の発現率であったが、その他の「胃腸障害」、「皮膚及び皮下組織障害」及び「その他」の副作用発現率については、投与初期に最も高く、その後、長期投与に伴って高くなる傾向は認められなかった。

表 初発副作用の発現時期別 (週) の発現件数 (発現率 %)

	≤4 (n=255)	4< ≤8 (n=221)	8< ≤12 (n=199)	12< ≤24 (n=180)	24< ≤36 (n=155)	36< ≤48 (n=143)	48< ≤60 (n=129)	60< ≤72 (n=113)	72< ≤84 (n=104)	84< ≤96 (n=98)	96< (n=92)
①	36 (14.1)	6 (2.7)	2 (1.0)	6 (3.3)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.9)	1 (1.0)	0	0
②	15 (5.9)	2 (0.9)	0	1 (0.6)	0	2 (1.4)	1 (0.8)	0	0	0	0
③	1 (0.4)	5 (2.3)	2 (1.0)	2 (1.1)	0	1 (0.7)	2 (1.6)	2 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.1)
④	19 (7.5)	6 (2.7)	2 (1.0)	4 (2.2)	0	5 (3.5)	4 (3.1)	2 (1.8)	2 (1.9)	1 (1.0)	2 (2.2)

①：「胃腸障害」、②：「皮膚及び皮下組織障害」、③：「臨床検査」、④：「その他」

本剤の長期使用時 (60 週超) に副作用を発現した症例は、15 例 17 件 (再発事象 (悪心及び下痢各 1 件) を含む) で、肝障害、血中トリグリセリド増加及び下痢各 2 件以外は、いずれも 1 件ずつの発現であり、長期使用時に特有な副作用は認められなかった。これらのうち、重篤な副作用は血小板減少 (転帰は回復) のみで、転帰は未回復の 4 件 (血中トリグリセリド増加 2 件、肝障害及び不眠症各 1 件)、不明 1 件 (腹痛 1 件) 以外は、いずれも回復又は軽快であった。

以上より、機構は、本剤の長期使用時の安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 3-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 255 例から、総合評価未判定症例 15 例を除外した 240 例が解析対象とされた。有効性の総合評価は、自覚症状及び他覚所見の推移を総合

して、調査担当医師により「効果あり、効果なし、判定不能」の2段階3区分で評価され、「効果あり」症例を有効例としてその症例比率が有効率とされた（解析に際して「判定不能」と評価された28例は除外されている）。本調査における有効率は81.6%（173/212例）で、60週超服用した症例における最終評価時の有効率は94.6%（105/111例）であった。なお、有効性解析対象症例の平均観察期間は $464.5 \pm 317.5$ 日、中央値は481.5日（7-1,030日）であった。本調査と承認時までの試験では評価基準等が異なっているため、直接比較することは困難であると考えられるが、参考までに承認時までの投与期間28週以上とした「シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対するSNI-2011の長期投与オープン試験（第Ⅲ相一般臨床試験）」で検討された391例（平均投与期間： $290.4 \pm 129.9$ 日、中央値：364日（1-449日））の有効率は77.6%（295/380例）であり、本調査の有効率は承認時までの試験と同程度の成績であった。

有効率の推移については、本剤投与4週後の有効率は70.8%（114/161例）であるが、有効率は徐々に上昇し、84週後には95.5%（63/66例）と最大の有効率を示し、96週後も93.5%（86/92例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について、使用成績調査と同様に検討された結果、罹病期間で有効率に有意差が認められ、罹病期間が長い症例で有効率が低くなる傾向が認められた（例えば、罹病期間「1年未満」及び「10年以上」症例の有効率は、それぞれ90.8%（59/65例）及び63.4%（26/41例））。この理由については、使用成績調査と同様と考えられた（「2-2 有効性」の項参照）。

以上より、機構は、本剤の長期使用時の有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（妊産婦、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、小児に本剤が投与された症例は収集されなかった。

**妊産婦**：本調査において妊産婦への投与症例が1例あり、当該症例に副作用は認められず、出産についても母子ともに問題はなかった。また、担当医師による最終評価時の有効性総合評価は「効果あり」であった。

**高齢者（65歳以上）**：安全性解析対象症例として108例、有効性評価対象症例として92例が収集された。高齢者の副作用発現率は45.4%（49/108例）であり、非高齢者の32.7%（48/147例）と比較して有意差はないものが高かった。高齢者において発現した器官別大分類別の主な副作用は、胃腸障害23例、臨床検査9例、皮膚及び皮下組織障害8例で、非高齢者と同様な傾向であった。高齢者において、60週超に発現した副作用は7例7件（高カリウム血症、不眠症、高血圧、腹痛、肝障害、血中トリグリセリド増加及び $\gamma$ -GTP増加

各 1 件) で、いずれも非重篤であった。なお、高齢者への投与については、使用上の注意の「慎重投与」及び「高齢者への投与」の項に記載して注意喚起が行われている。また、高齢者の有効率は 82.6 % (76/92 例) であり、非高齢者の 80.8 % (97/120 例) との間に有意差は認められなかった。

**腎機能障害を有する患者**：安全性解析対象症例として 3 例が収集され、うち 1 例に 2 件の副作用 (高カリウム血症及び総蛋白減少各 1 件) が認められた。これらの副作用は、いずれも非重篤で転帰は回復 (高カリウム血症) 及び未回復 (総蛋白減少) であった。なお、高カリウム血症は 60 週超に発現したが、合併症に起因する可能性も考えられた。また、有効性解析対象症例 2 例の有効性評価は、いずれも「効果あり」であった。

**肝機能障害を有する患者**：安全性解析対象症例として 20 例、有効性解析対象症例として 19 例が収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 30.0 % (6/20 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 38.9 % (91/234 例) との間に有意差はなかった。肝機能障害を有する患者において発現した 6 例 11 件の副作用は、血小板数減少、鼻漏、多汗症、頭痛、悪心、低蛋白血症、腹水、浮腫、舌障害、血圧上昇及び  $\gamma$ -GTP 増加各 1 件で、これらのうち血小板数減少、低蛋白血症、腹水及び浮腫が重篤とされたが、いずれも合併症に起因する可能性も考えられた。なお、60 週超に発現した副作用は血小板減少及び  $\gamma$ -GTP 増加各 1 件であった (転帰はいずれも回復)。また、肝機能障害を有する患者の有効率は 89.5 % (17/19 例) であり、肝機能障害を有しない患者の 80.7 % (155/192 例) との間に有意差はなかった。

以上より、機構は、本剤長期使用時の特別な背景を有する患者 (妊産婦、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

## 4. 副作用及び感染症

### 4-1 重篤な副作用

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は 47 例 57 件 (使用成績調査：9 例 9 件、特定使用成績調査：3 例 6 件及び自発報告：35 例 42 件) で、うち既知の副作用は 16 例 19 件、未知の副作用は 32 例 38 件であった (1 例重複)。器官別大分類別の主な副作用は、胃腸障害 11 例 12 件、肝胆道系障害 11 例 11 件、代謝及び栄養障害 5 例 6 件、並びに呼吸器、胸郭及び縦隔障害 4 例 4 件等で、発現した主な副作用は、肝機能異常 7 件、間質性肺疾患 4 件で、その他の副作用は 2 件以下であった。これらの副作用の転帰は、未回復 2 件 (下痢及び間質性肺疾患 1 件)、不明 3 件 (全身性エリテマトーデス、頭蓋内動脈瘤及びくも膜下出血各 1 件) 以外は、いずれも回復又は軽快であり、死亡症例はなかった。

これら重篤な副作用について申請者は、肝胆道系障害の内訳は、肝機能異常 7 件等であり、肝胆道系障害のうち肝機能に関連した副作用は 9 件で (肝機能異常 7 件、肝炎及び肝

障害各 1 件)、うち 5 件は併用薬等本剤以外の要因の影響も考えられる症例であること、また、使用上の注意の「その他の副作用」の項に“肝機能異常”は記載済みであること、さらに、報告した症例はいずれも回復又は軽快していることから、「重大な副作用」の項へ追記する等の新たな対応は必要ないと考えると説明した。さらに申請者は、胃腸障害の内訳は、虚血性大腸炎及び腸閉塞各 2 件等であったが、胃腸障害関連の重篤な副作用 (12 件) に関しては、原疾患の影響等本剤以外の要因を示唆するものが多く、本剤との関連は低いと考えられること、呼吸器、胸郭及び縦隔障害の内訳は、間質性肺疾患 4 件であったが、シェーグレン症候群の合併の可能性が考えられ、使用上の注意の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に、それぞれ“間質性肺炎の患者”及び“間質性肺炎の増悪”と記載し注意喚起済みであること、また、その他の副作用についても本剤との関連性が低いものが多く累積件数も少ないこと、以上より、現時点で新たな対応は必要ないと考えると説明し、機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### 4-2 未知の副作用

再審査期間中に収集された未知の副作用は 291 例 342 件 (使用成績調査 : 70 例 75 件、特別調査 : 24 例 27 件及び自発報告 : 151 例 179 件、文献 : 7 例 7 件、その他の試験 (他社臨床試験) : 39 例 54 件) で、重篤な副作用は 32 例 38 件、非重篤な副作用は 261 例 304 件であった (2 例重複)。累積件数の多い (5 件以上) 副作用は、流涎過多 15 件 (よだれ 1 件を含む)、傾眠 13 件、胃腸障害 10 件、霧視、口内炎及び咳嗽 (湿性咳嗽 1 件を含む) 各 7 件、背部痛、血小板減少症 (血小板数減少を含む)、発熱及び熱感各 6 件、視力障害 (視力低下 1 件を含む)、耳鳴、末梢性浮腫、鼻漏及びほてり各 5 件であった。このうち重篤な副作用は、流涎過多、血小板減少症、血小板数減少、発熱及び熱感各 1 件であった。

これらの未知の副作用について申請者は、傾眠、胃腸障害、霧視、熱感及び末梢性浮腫については、本剤との関連性が疑われる症例が累積されたことより、使用上の注意の「その他の副作用」の項に追記し注意喚起することを説明した。また申請者は、流涎過多は本剤の薬効から予測できる事象であることを、その他の副作用については、本剤が関与した可能性を検討する情報に乏しく、現時点では新たな安全性措置は必要ないと考えるが、今後も類似症例に注意し、評価検討を継続していくことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

#### 5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用に関する情報等はなかった。

#### 6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は 2009 年 (平成 21 年) 4 月時点で、本邦以外では米国及び台湾で承認されている。

再審査期間中に、本邦をはじめ緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられた国はなかった。

## 7. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上