

再審査報告書

平成 24 年 4 月 11 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① セレジスト錠 5 mg [*] ② セレジスト OD 錠 5 mg
有 効 成 分 名	タルチレリン水和物
申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	脊髄小脳変性症における運動失調の改善
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはタルチレリン水和物として 1 回 5 mg、1 日 2 回（朝、夕）食後に経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。
承 認 年 月 日	① 平成 12 年 7 月 3 日 ② 平成 21 年 6 月 24 日
再 審 査 期 間	① 10 年 ② ①の残余期間（平成 21 年 6 月 24 日～平成 22 年 7 月 2 日）
備 考	[*] 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）に基づき、平成 24 年 1 月 31 日付で販売名が「セレジスト錠 5」から「セレジスト錠 5 mg」に変更された。

1. 製造販売後調査全般について

承認時における承認条件^{*}に基づき、以下に示す使用成績調査及び特定使用成績調査が実施された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

使用成績調査は、セレジスト錠 5 mg、同 OD 錠 5 mg（以下「本剤」という。）について、運動失調を指標とした本剤の有効性と安全性を検討することを目的に、特定の専門施設において平成 12 年 10 月から平成 16 年 9 月の期間に本剤が処方された脊髄小脳変性症の患者全例を対象に、目標症例数を 2,000 例、観察期間を 6 ヶ月とし、平成 12 年 10 月から平成 17 年 9 月までの期間に実施され、国内 389 施設から 3,412 例の症例が収集された。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）は、使用成績調査の投与 6 ヶ月時点での処方継続例の全例を対象に、本剤の長期使用時の有効性と安全性を検討することを目的として最長 2 年間追跡し、平成 12 年 10 月から平成 19 年 9 月までの期間に実施され、国内 331 施設から 2,410 例の症例が収集された。

^{*}承認条件：

可能な限り全例を対象にした使用成績調査並びに有効性及び安全性の長期的評価を目的とする特別調査を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた情報については、添付文書への反映等随時適切な対応に努めること。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

収集された 3,412 例から、全例調査確認書未入手 229 例、再来院なし 23 例、重複 5 例、本剤投与の有無不明 3 例の計 260 例を除外した 3,152 例が安全性解析対象とされた。

副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 8.6 %（271/3,152 例、363 件）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、承認時までの試験の副作用発現率 9.2 %（64/694 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した器官別大分類別の主な副作用は胃腸障害が 2.7 %（84/3,152 例）と最も多く、次いで臨床検査 2.6 %（82/3,152 例）、神経系障害 1.9 %（61/3,152 例）であり、主な副作用発現件数は、悪心 37 件、浮動性めまい 37 件、血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加 29 件等であり、承認時までの試験と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。重篤な副作用は 8 例 19 件（悪心 3 件、嘔吐 3 件、下痢、びらん性胃炎、歩行障害、胃腸炎、血圧低下、C-反応性蛋白（CRP）増加、脱水、低カリウム血症、食欲減退、意識変容状態、意識レベルの低下、悪性症候群及び人格障害 各 1 件）であり、このうち悪性症候群 1 例で本剤投与中止後に呼吸筋の筋力低下が残ったが、悪性症候群の発症は原疾患（脊髄小脳変性症）や併用薬（ドロキシドパ）の関与も否定できず、また後遺症は悪性症候群による筋崩壊及び筋量減少によるものと考えられた。その他 7 例 18 件は回復又は軽快した。なお、安全性解析対象除外例 260 例に 15 例 22 件の副作用が認められ、このうち重篤な副作用は脳症及び四肢麻痺の 1 例 2 件であり、本剤投与中止により回復した。その他 14 例 20 件はいずれも非重篤であり、発現した副作用は安全性解析対象症例と同様の傾向であった。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、受診区分、病型分類（オリブ橋小脳萎縮症、皮質小脳萎縮症、Machado-Joseph 病、遺伝性オリブ橋小脳萎縮症、遺伝性皮質小脳萎縮症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、遺伝性痙攣性対麻痺、Friedreich 運動失調症、Shy-Drager 症候群、その他、病型不明）、投与前重症度、罹病期間、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）製剤使用歴の有無、合併症の有無及び種類（肝障害、腎障害、心疾患、高血圧症、高脂血症、糖尿病、脳血管障害、消化器疾患）、併用薬の有無及び種類（中枢神経用剤、循環器官用剤、消化器官用剤、ホルモン剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤）、併用療法の有無、平均 1 日投与量（10 mg 未満、10 mg、10 mg 超）、累積投与期間（3 ヶ月未満、3 ヶ月以上 6 ヶ月未満、6 ヶ月以上）、累積総投与量（900 mg 未満、900 mg 以上 1,800 mg 未満、1,800 mg 以上）の計 15 項目について検討された。その結果、性別、受診区分、既往歴の有無、合併症種類（高血圧）、併用薬種類（循環器官用剤、消化器官用剤）及び平均 1 日投与量において副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

性別では、女性の副作用発現率 9.7 %（145/1,501 例）は、男性 7.6 %（126/1,651 例）と比較して高値を示し、心臓障害及び臨床検査の副作用が女性に多く認められた。性差が認められた要因は不明であるが、副作用の種類及び重篤度で大きく異なる傾向は認められなかった。

受診区分別では、「外来」及び「入院」の副作用発現率 9.2 %（231/2,511 例）及び 8.7 %（15/173 例）は、「入院⇔外来」5.3 %（25/468 例）に比較して高値を示し、「外来」及び「入院」で「入院⇔外来」に比較して胃腸障害が多く認められた。受診区分別で有意差が認められた要因は不明であるが、副作用の種類及び重篤度で大きく異なる傾向は認められなかった。

既往歴の有無別では、既往歴「あり」の副作用発現率 11.7 %（88/754 例）は、既往歴「なし」7.5 %（175/2,339 例）に比較して高値を示し（不明 59 例を除く）、代謝および栄養障害、皮膚および皮下組織障害並びに臨床検査の副作用が既往歴「あり」で多く認められた。また既往歴の種類別では、高血圧既往歴「あり」19.0 %（11/58 例）は、高血圧既往歴「なし」8.3 %（252/3,035 例）と比較して副作用発現率が高かった。既往歴の有無及び種類別で有意差が認められた要因は不明

であるが、副作用の種類及び重篤度で大きく異なる傾向は認められなかった。

合併症の有無別で有意差は認められていないが、高血圧症合併「あり」の副作用発現率 11.2 % (86/767 例) は、高血圧症合併「なし」 7.8 % (185/2,385 例) と比較し高値を示し、代謝および栄養障害、心臓障害、肝胆道系障害の副作用が高血圧合併「あり」で多く認められた。有意差が認められた要因は不明であるが、副作用の種類及び重篤度で特異な傾向は認められなかった。

併用薬の有無別で有意差は認められていないが、循環器官用剤併用「あり」の副作用発現率 9.9 % (123/1,248 例) は、循環器官用剤併用「なし」 7.7 % (147/1,902 例) と比較し高値を示し（不明 2 例を除く）、代謝および栄養障害、血管障害、肝胆道系障害の副作用が循環器官用剤併用「あり」で多く認められた。また、消化器官用剤併用「あり」の副作用発現率 10.5 % (83/788 例) は、消化器官用剤併用「なし」 7.9 % (187/2,362 例) と比較し高値を示し（不明 2 例を除く）、代謝および栄養障害、胃腸障害、肝胆道系障害、臨床検査の副作用が消化器官用剤併用「あり」で多く認められた。併用薬の種類別で有意差が認められた要因は不明であるが、副作用の種類及び重篤度で特異な傾向は認められなかった。

平均 1 日投与量別では、「10 mg 未満」の副作用発現率 16.5 % (34/206 例) は、「10 mg」 8.0 % (231/2,902 例) 及び「10 mg 超」 11.6 % (5/43 例) に比較し高値を示し（不明 1 例を除く）、胃腸障害の副作用が「10 mg 未満」で多く認められた。平均 1 日投与量別で有意差が認められた要因は不明であるが、副作用の種類及び重篤度で大きく異なる傾向は認められなかった。

なお、脊髄小脳変性症の病型で患者数の少ない Friedreich 運動失調症及び遺伝性痙攣性対麻痺の副作用発現率は、それぞれ 7.7 % (1/13 例) 及び 3.8 % (1/26 例) であり、いずれの副作用発現率も他の病型¹⁾に比べて高いものではなく、発現した副作用も既知・非重篤であった。

また、承認時までの試験で本剤の甲状腺機能への影響が示唆されたことから、安全性解析対象症例のうち、投与前と投与 3 又は 6 ヶ月後の両検査値のある症例を対象として、日常診療の範囲内で測定された血清ホルモン値及びその変動が関連すると考えられる生理学的並びに臨床検査項目の測定結果を収集し、検討を行った。各検査項目の変動については、血清ホルモン値²⁾は TSH、トリヨードチロニン (T₃)、サイロキシシン (T₄)、遊離 T₃ (FT₃) 及び遊離 T₄ (FT₄) で投与 3 及び 6 ヶ月後、プロラクチン (PRL) で投与 6 ヶ月後に有意差が認められたが、甲状腺機能亢進症又は低下症等の甲状腺機能に影響を及ぼしたと考えられる臨床症状は認められなかった。血清ホルモン値の変動の影響を受けると考えられる検査項目（血圧、脈拍、血糖、脂質）は正常範囲を逸脱した症例が認められたものの、関連する臨床症状は認められなかった。また、本調査の副作用発現症例 271 例 363 件のうち、血清ホルモン値に関する副作用は 73 件（血中 TSH 増加 29 件、血中 PRL 増加（高 PRL 血症 1 件を含む）12 件等）であり、血清ホルモン値の変動の影響を受けると考えられる検査項目に関する副作用は 43 件（血圧上昇（高血圧 8 件を含む）21 件、血中トリグリセリド (TG) 増加（高 TG 血症 2 件を含む）8 件等）であった。いずれも非重篤な副作用であり、

¹⁾ 病型分類別副作用発現率（病型不明 215 例及び病型未記載 10 例を除く）：

オリーブ橋小脳萎縮症 6.9 % (76/1,106 例)、皮質小脳萎縮症 8.7 % (61/703 例)、Machado-Joseph 病 9.0 % (23/256 例)、遺伝性オリーブ橋小脳萎縮症 14.4 % (27/187 例)、遺伝性皮質小脳萎縮症 10.9 % (53/486 例)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 8.3 % (4/48 例)、Shy-Drager 症候群 7.4 % (4/54 例)、その他 6.3 % (3/48 例)

²⁾ 有意差が認められた検査項目（血清ホルモン値）の調査症例数

投与開始から 3 及び 6 ヶ月後：TSH (211 及び 206 例)、T₃ (101 及び 96 例)、T₄ (97 及び 93 例)、FT₃ (73 及び 81 例)、FT₄ (78 及び 88 例)、投与開始から 6 ヶ月後：PRL (111 例)

転帰は回復又は軽快 77 件、未回復 23 件、不明 16 件であった。

以上より申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えると説明した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 3,152 例から、運動失調重症度未評価 539 例（本剤投与前未評価 156 例、本剤投与後未評価 383 例）、適応外使用 10 例（ハンチントン舞踏病 2 例、小脳萎縮症 2 例、不明 2 例、ヤコブ・クロイツフェルト病、ミオクローヌスてんかん、小脳変性症、頭蓋内石灰化症 各 1 例）、効果判定未記載 1 例の計 550 例を除いた 2,602 例が有効性解析対象とされた。

有効性の評価は、主治医が本剤投与前及び投与 3、6 ヶ月後又は中止時に、運動失調（下肢機能障害、上肢機能障害、会話障害）の重症度を脊髄小脳変性症の重症度分類を参考に 6 段階（症状なし、Ⅰ度 [微度]、Ⅱ度 [軽度]、Ⅲ度 [中等度]、Ⅳ度 [重度]、Ⅴ度 [極度]）で判定し、3 障害のうち最も重症度の高いものがその時点における運動失調重症度と評価された。更に、最終評価時（投与 6 ヶ月後又は中止・脱落時）には、本剤投与前と最終評価時点の運動失調重症度の推移から、本剤の有効性が 5 段階（改善：重症度が 1 段階以上改善、不変：重症度の変化なし、軽度悪化：重症度が 1 段階悪化、中等度悪化：重症度が 2 段階悪化、著明悪化：重症度が 3 段階以上悪化）で評価され、「軽度悪化」以下を無効例とした症例比率が無効率とされた（無効率の解析に際して判定不能 25 例は除外）。その結果、本調査の無効率は 10.8 %（278/2,577 例）であった。承認時までの試験とは有効性の評価方法等（承認時は著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化の 7 段階で評価）が異なるため厳密な比較は困難であるが、第Ⅲ相群間比較試験における投与 24 週後の無効率（「軽度悪化」以下）は 19.5 %（31/159 例）であり、本調査の無効率が上回ることはなかった。また、主治医が判定した運動失調の種類別重症度の変化（投与前と投与終了 6 ヶ月後又は中止・脱落時の変化）は 5 段階（改善、不変、軽度悪化、中等度悪化、著明悪化）で評価され、「軽度悪化」以下を無効とした下肢機能障害、上肢機能障害及び会話障害の無効率は、それぞれ 9.6 %（250/2,597 例）、4.8 %（125/2,600 例）及び 6.6 %（171/2,599 例）であった。運動失調の種類別で第Ⅲ相群間比較試験と比較するため、承認時と同様に本剤投与前の下肢機能障害重症度がⅠ度（微度）～Ⅲ度（軽度）の症例を対象に、本調査の評価項目（下肢機能障害、上肢機能障害、会話障害、運動失調重症度）のうち、承認時の評価項目（歩行機能、構音障害、運動失調症候概括重症度）と比較可能な下肢機能障害、会話障害及び運動失調重症度について検討が行われた。本調査及び第Ⅲ相群間比較試験の無効率はそれぞれ、下肢機能障害は 10.2 %（226/2,226 例）及び 19.2 %（30/156 例）、会話障害は 7.0 %（157/2,228 例）及び 8.2 %（13/158 例）、運動失調重症度は 9.4 %（210/2,231 例）及び 15.8 %（25/158 例）であった。本調査と第Ⅲ相群間比較試験では有効性の評価方法等が異なるため厳密な比較は困難であるが、いずれの評価項目においても本調査の無効率が上回ることはなかった。

有効性に影響を及ぼす要因として、安全性に影響を及ぼす要因と同一の 15 項目について検討された。その結果、病型分類、投与前重症度、罹病期間、合併症種類（高血圧症及び高脂血症）、併用薬種類（消化器用剤及び抗パーキンソン剤）及び併用療法の有無の無効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

病型分類別では、Shy-Drager 症候群 21.7 %（10/46 例）、オリーブ橋小脳萎縮症 16.2 %（146/899

例)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 15.0 % (6/40 例) の無効率が高値を示したが、脊髄小脳変性症は病型により運動失調の進行が異なり、Shy-Drager 症候群及びオリブ橋小脳萎縮症は一般に運動失調の進行が比較的速い病型であることから^{3),4)}、運動失調の進行の違いが一因と考えられた。また、Shy-Drager 症候群及び歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症の症例数は、それぞれ 46 例及び 40 例と少数であり、無効例 1 例の重みは他病型と異なったことも一因と考えられた。なお、他に症例数が少数であった Friedreich 運動失調症 11 例及び遺伝性痙性対麻痺 22 例に無効例はなかった。

投与前重症度別の無効率(「症状なし」1 例は無効判定)は、「Ⅰ度(微度)」17.2 % (57/331 例)、「Ⅱ度(軽度)」11.6 % (95/817 例)、「Ⅲ度(中等度)」11.5 % (98/853 例)、「Ⅳ度(重度)」5.1 % (24/470 例)、「Ⅴ度(極度)」2.9 % (3/105 例)であり、軽度であるほど無効率が高値を示した。また、罹病期間別の無効率(不明 122 例を除く)は、「1 年未満」22.6 % (42/186 例)、「1 年以上 3 年未満」16.3 % (85/523 例)、「3 年以上 5 年未満」11.3 % (47/416 例)、「5 年以上 10 年未満」9.8 % (64/655 例)、「10 年以上」4.4 % (30/675 例)であり、罹病期間が短期であるほど無効率が高値を示した。脊髄小脳変性症は進行性の疾患であり、罹病期間が長期に及ぶほど進行が遅くなることが報告されている⁵⁾ことから、軽度の患者では罹病期間が短いため症状の進行が早く、無効率が高くなったことが一因と考えられた。

合併症の有無別の無効率に有意差は認められていないが、高血圧症合併「なし」の無効率 12.5 % (245/1,957 例)は、高血圧症合併「あり」の 5.3 % (33/620 例)と比較し高値を示し、高脂血症合併「なし」の無効率 11.6 % (246/2,125 例)は、高脂血症合併「あり」7.1 % (32/452 例)と比較し高値を示した。合併症種類別で有意差が認められた要因は不明であるが、合併「なし」における無効率は、第Ⅲ相群間比較試験の無効率 19.5 % (31/159 例)を上回るものではなかった。

併用薬の有無別の無効率に有意差は認められていないが、消化器官用剤併用「あり」の無効率 13.4 % (87/648 例)は、消化器官用剤併用「なし」9.9 % (191/1,928 例)と比較し高値を示し(不明 1 例を除く)、抗パーキンソン剤併用「あり」の無効率 14.8 % (53/358 例)は、抗パーキンソン剤併用「なし」10.1 % (225/2,218 例)と比較し高値を示した(不明 1 例を除く)。併用薬種類別で有意差が認められた要因は不明であるが、いずれも第Ⅲ相群間比較試験の無効率 19.5 % (31/159 例)を上回るものではなかった。

併用療法の有無別では、併用療法「あり」の無効率 14.2 % (110/776 例)は併用療法「なし」9.3 % (168/1,798 例)と比較し高値を示した(不明 3 例を除く)。併用療法の有無別で有意差が認められた要因は不明であるが、併用療法の種類別で無効率に大きく異なる傾向は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えると説明した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者(小児、高齢者、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者)は、使用成績調査において収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。

³⁾ 厚生省特定疾患脊髄小脳変性症調査研究班、昭和 50 年度研究業績集(班長：祖父江逸郎), p.153, 1976.

⁴⁾ 脊髄小脳変性症の全て、水澤英洋、日本プランニングセンター, p23, p95, 2006.

⁵⁾ 脊髄小脳変性症の病態の変遷について、柳本真市 ほか、臨床神経, 29 : 138, 1989.

なお、妊産婦例は収集されず、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）。

小児（15歳未満）について、4例（2、8、11及び13歳 各1例）が抽出されたが、安全性解析対象症例4例に副作用は発現しておらず、また無効例は認められなかった。

高齢者（65歳以上）について、安全性解析対象1,255例、有効性解析対象1,018例が抽出された。高齢者の副作用発現率は9.2%（115/1,255例）であり、非高齢者（65歳未満）8.2%（156/1,897例）と比較して有意差は認められなかった。高齢者で発現した主な副作用は、悪心18件、血中TSH増加14件及び浮動性めまい12件等であり、重篤3件（悪心2件及び下痢1件）の転帰は回復であった。非高齢者と比較して副作用の種類に特異な傾向は認められなかった。また、高齢者の無効率9.4%（96/1,018例）と非高齢者11.7%（182/1,559例）に有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者について、安全性解析対象20例、有効性解析対象16例が抽出された。腎機能障害「あり」の副作用発現率は10.0%（2/20例）であり、腎機能障害「なし」8.6%（269/3,132例）と比較して有意差は認められなかった。副作用2件（血中TSH増加1件及び高コレステロール血症1件）はいずれも非重篤で回復した。また、腎機能障害「あり」の無効率6.3%（1/16例）と腎機能障害「なし」10.8%（277/2,561例）に有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者について、安全性解析対象113例、有効性解析対象100例が抽出された。肝機能障害「あり」の副作用発現率は8.0%（9/113例）であり、肝機能障害「なし」8.6%（262/3,039例）と比較して有意差は認められなかった。肝機能異常が2件認められたが、いずれも非重篤で回復又は軽快しており、発現した副作用の種類に特異な傾向は認められなかった。また、肝機能障害「あり」の無効率11.0%（11/100例）と肝機能障害「なし」10.8%（267/2,477例）に有意差は認められなかった。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者（小児、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）における本剤の安全性及び有効性について特段の問題は認められなかったことから、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないことを説明した。なお、腎機能障害を有する患者については、「慎重投与」として既に添付文書にて注意喚起されている。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、本調査において収集された小児及び腎機能障害を有する患者の症例数が少なく評価は困難であるものの、使用成績調査の結果について、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. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

承認条件*に基づき、本剤の長期使用時（6ヶ月以上）の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査が実施された。

3-1 安全性

収集された2,410例から、使用成績調査除外症例141例（全例調査確認書未入手140例、重複1例）、契約違反10例、長期移行後未投与5例、使用成績調査6ヶ月未満中止2例の計158例を除外した2,252例が安全性解析対象とされた。

副作用発現率は4.8%（107/2,252例、129件）であり、使用成績調査の副作用発現率8.6%（271/3,152例）を上回ることにはなかった。発現した器官別大分類別の主な副作用は、臨床検査2.5%

(57/2,252 例)、胃腸障害 0.7 % (16/2,252 例) であり、主な副作用発現件数は、血中 TSH 増加 17 件、T₄ 増加 12 件、血中 PRL 増加 7 件等といずれも既知の副作用であった。重篤な副作用は 4 件 (悪性症候群 2 件、甲状腺機能亢進症 1 件、肺炎 1 件) 認められたが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。本調査で発現した副作用のうち本剤投与後 6 ヶ月以降にのみ発現した副作用は 19 件認められたが、いずれの副作用も集積件数 1 件又は 2 件と少数であった。また、安全性解析対象除外例 158 例に 9 例 14 件の副作用が認められたが、全て非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、受診区分、病型分類、投与前重症度、罹病期間、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、TRH 製剤使用歴の有無、合併症の有無、併用薬の有無及び併用療法の有無の計 12 項目について検討された。その結果、罹病期間、既往歴の有無、アレルギー歴の有無、TRH 製剤使用歴及び併用薬の有無において副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

罹病期間別では、「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」及び「10 年以上」の副作用発現率はそれぞれ 8.1 % (14/173 例)、3.4 % (16/464 例)、6.9 % (25/361 例)、4.2 % (24/571 例) 及び 3.9 % (23/584 例) であり (不明 99 例を除く)、「1 年未満」で高値を示したが、罹病期間に依存した副作用発現率の増加は認められなかった。臨床検査の副作用発現率が「3 年以上 5 年未満」で高値を示したが、発現した副作用の種類及び重篤度で大きく異なる傾向は認められなかった。

既往歴の有無別では、既往歴「あり」の副作用発現率 7.4 % (38/516 例) は、既往例「なし」3.9 % (66/1,693 例) と比較して高値を示し (不明 43 例を除く)、臨床検査の副作用が既往歴「あり」で多く認められた。既往歴の有無別で有意差が認められた要因は不明であるが、副作用の種類及び重篤度で大きく異なる傾向は認められなかった。

アレルギー歴の有無別では、アレルギー歴「あり」の副作用発現率 14.3 % (7/49 例) は、アレルギー歴「なし」4.5 % (92/2,046 例) と比較して高値を示し (不明 157 例を除く)、胃腸障害がアレルギー歴「あり」で多く認められたが、調査例数の偏りが大きいいため、明確な結論を得ることは困難と考える。

TRH 製剤使用歴の有無別では、TRH 製剤使用歴「あり」の副作用発現率 5.7 % (67/1,170 例) は、TRH 製剤使用歴「なし」3.2 % (33/1,018 例) と比較して高値を示し (不明 64 例を除く)、臨床検査の副作用が TRH 製剤使用歴「あり」で多く認められた。TRH 製剤使用歴の有無別により有意差が認められた要因は不明であるが、副作用の種類及び重篤度で大きく異なる傾向は認められなかった。

併用薬の有無別では、併用薬「あり」の副作用発現率 5.2 % (95/1,811 例) は、併用薬「なし」2.7 % (12/441 例) と比較して高値を示し、併用薬の種類別ではホルモン剤併用「あり」と「なし」で差が認められた。併用薬の有無及び種類別で有意差が認められた要因は不明であるが、副作用の種類及び重篤度で特異な傾向は認められなかった。

本剤長期使用時の甲状腺機能への影響について、安全性解析対象症例のうち投与前と投与 12、18 又は 24 ヶ月後の両検査値のある症例を対象として、日常診療の範囲内で測定された血清ホルモン値及びその変動が関連すると考えられる生理学的並びに臨床検査項目の測定結果を収集し検討した結果、甲状腺機能亢進症が 1 例認められた。本症例は本剤投与開始 511 日後にホルモン値の上昇と頻脈を認めたが、本剤投与中止によりいずれの値も正常値に回復した。各検査項目の変

動については、血清ホルモン値⁶⁾はTSH、T₃、FT₃及びFT₄で投与12、18及び24ヶ月後、T₄で投与12及び18ヶ月後に有意な変動が認められたが、血清ホルモン値の変動の影響を受けると考えられる検査項目では臨床的に問題となるような有意な変動は認められなかった。また、本調査の副作用発現症例107例129件のうち、血清ホルモン値に関する副作用は53件（血中TSH増加17件、T₄増加12件等）であり、血清ホルモン値の変動の影響を受けると考えられる検査項目の副作用は25件（血圧上昇（高血圧4件を含む）8件、血中コレステロール増加（高脂血症2件及び高コレステロール血症1件を含む）6件等）であった。いずれも非重篤な副作用であり、転帰は回復又は軽快39件、未回復22件、不明8件であった。また、長期投与終了後又は投与中止後に甲状腺機能への影響が考えられる臨床検査値が1項目でも記載された47例において、投与中止後に有害事象が発現していないことから、本剤長期投与後のリバウンド現象は認められなかったと考える。なお、血清ホルモン値の変動に関しては、使用上の注意の「重要な基本的注意」に内分泌異常のある患者について、「その他の副作用」に臨床検査及び生理学的検査項目の変動について記載し、既に注意喚起している。

3-2 有効性

安全性解析対象症例2,252例から運動失調重症度長期移行後未評価210例、投与前運動失調重症度未評価98例、適応外使用3例（ミオクロヌスてんかん、小脳萎縮症、頭蓋内石灰化症各1例）、効果判定未記載1例の計312例を除いた1,940例が有効性解析対象とされた。

有効性の評価は、主治医が本剤投与前から本剤投与24ヶ月後又は中止時の運動失調重症度の推移に基づき5段階で評価した（無効率の解析に際して判定不能12例は除外）。その結果、「軽度悪化」以下を無効とした無効率は33.8%（652/1,928例）であった。承認時までの試験とは評価方法及び評価期間が異なるため厳密な比較は困難であるが、第Ⅲ相群間比較試験における投与52週後の無効率（「軽度悪化」以下）は38.8%（47/121例）であり、本調査の無効率が上回ることにはなかった。また、主治医が判定した運動失調の種類別重症度の変化（投与前と投与24ヶ月後又は中止・脱落時の変化）は5段階で評価され、「軽度悪化」以下を無効とした下肢機能障害、上肢機能障害及び会話障害の無効率は、それぞれ34.5%（668/1,936例）、26.0%（505/1,939例）及び28.2%（547/1,937例）であった。使用成績調査における運動失調種類別の無効率と比較して本調査での無効率が高値を示した結果について申請者は、本調査の対象症例は使用成績調査からの移行症例であり、使用成績調査で6ヶ月観察後に2年以上3年を目標に観察を行ったため、使用成績調査後の疾病の進行により本調査での無効率が高くなったことも一因と説明した。なお、本調査の「不変」以上を有効とした有効率は、下肢機能障害65.5%（1,268/1,936例）、上肢機能障害74.0%（1,434/1,939例）及び会話障害71.8%（1,390/1,937例）であった。

有効性に影響を及ぼす要因として、安全性に影響を及ぼす要因と同一の12項目について検討された。その結果、受診区分、病型分類、投与前重症度、罹病期間及び併用薬の有無で有意差が認められ、このうち病型分類、投与前重症度及び罹病期間については使用成績調査における有効性に影響を及ぼす要因の検討結果及び考察と同様の傾向であった。受診区分及び併用薬の有無につ

⁶⁾ 有意差が認められた検査項目（血清ホルモン値）の調査症例数
投与開始から12、18及び24ヶ月後：TSH（122、103及び115例）、T₃（47、34及び49例）、FT₃（50、41及び39例）、FT₄（55、52及び47例）、投与開始から12及び18ヶ月後：T₄（42及び24例）

いて、申請者は以下のように説明した。

受診区分別では、「入院」及び「入院⇔外来」の無効率 40.4 % (36/89 例) 及び 45.6 % (131/287 例) が、「外来」 31.3 % (485/1,552 例) に比較して高かった。脊髄小脳変性症は進行性の疾患であり、疾患の進行の結果として「入院」へ移行した患者で無効率が高くなったと考えられた。

併用薬の有無別では、併用薬「あり」の無効率 36.2 % (561/1,549 例) は、併用薬「なし」 24.0 % (91/379 例) と比較して高値を示した。併用薬種類の有無別では、循環器用剤、消化器用剤及び抗パーキンソン剤の併用「あり」症例で無効率に有意な差が認められた。無効率に差が認められた併用薬種類の有無別で投与前重症度及び罹病期間の構成を比較検討したが、併用薬「なし」で投与前重症度が軽度の構成比が高く、罹病期間では構成比に差は認められず、併用薬の有無別で無効率に差が認められた明確な要因については不明であった。

なお、本調査の対象症例は使用成績調査からの移行症例であり、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）に対する本剤の安全性及び有効性については使用成績調査と同様の傾向であった。

以上より申請者は、本剤の長期使用に関する安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと考えると説明した。

機構は、本剤の長期使用時の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要となる特段の問題はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、67 例 97 件（使用成績調査 23 例 39 件、特定使用成績調査 10 例 10 件、自発報告 34 例 48 件）であった。器官別大分類別の主な副作用は、神経系障害 20 例 22 件、胃腸障害 9 例 16 件、臨床検査 10 例 13 件等であった。未知・重篤な副作用（重篤により未知と判断された副作用を含む）は 24 例 37 件であり、主な副作用は、悪心 3 件、嘔吐 3 件、食欲減退 2 件、血圧低下 2 件、意識変容状態 2 件等であった。また、既知・重篤な副作用は 17 例 18 件であり、主な副作用は、悪性症候群 6 件、肝機能障害 6 件（肝機能異常 2 件、肝障害、黄疸、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝炎 各 1 件）等であった。重篤な副作用の転帰は、回復又は軽快 50 件、後遺症 2 件、未回復 1 件、死亡 1 件、不明 1 件であった。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤を含む）は 92 例 107 件であり、主な副作用は、味覚異常 4 件、うつ病 3 件、心室性期外収縮 3 件、異常感 3 件、発熱 3 件、歩行障害 3 件等であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

重篤な副作用の転帰死亡 1 例は、腰痛、不眠、精神不安及び便秘を合併している 70 代男性で、併用薬はジクロフェナクナトリウム、アモバルビタール、プロチゾラム及びエチゾラムであり、本剤 10 mg/日を服用していた。本剤投与開始から 71 日目に腰痛に対しジクロフェナクナトリウムの投与を開始し、550 日目に特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) が発現した。565 日目に貧血高度、出血（四肢、口腔及び胃）の症状により本剤を含む全薬剤の投与を中止したが、中止 4 日後に全身の再出血が発現し血圧が低下、中止 5 日後に死亡した。死因は「特発性血小板減少性紫斑病に起因する出血」であった。一般にジクロフェナクナトリウムによる出血傾向は広く知られており、当該症例でジクロフェナクナトリウムの最終使用時期と患者の ADL が低下した時期がかなり近

いものと予測されることから、ジクロフェナクナトリウムとの関連性は否定できないと考える。本剤については、ITP 発症から 16 日目まで投与されていた他の併用薬と同様に因果関係を完全には否定できないものの、関連性は低いと思われることから、医学専門家の意見も踏まえ現時点で特段の対応は不要と考える。「悪性症候群」及び「肝機能障害、黄疸」については、「重大な副作用」に記載し、既に注意喚起している。その他の事象については発現件数が少なく本剤との関連性が明確でないこと等から、現時点では特段な対応を行わず、今後も情報の収集に努めることとする。

なお、再審査期間終了時から平成 24 年 3 月 19 日までの期間に機構に報告された重篤な副作用は 4 例 5 件（悪性症候群、関節痛、関節腫脹、溶血性貧血及び甲状腺癌 各 1 件）であり、未知の副作用（重篤を含む）は 6 例 7 件（無月経、関節腫脹、関節痛、ノルエピネフリン増加、溶血性貧血、甲状腺癌及び甲状腺機能低下症 各 1 件）であった。これらについて申請者は、いずれも累積件数が少数であり本剤との関係性も明確でないことから、現時点で特段の対応を行わず、今後も情報の収集に努めることとすると説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、現時点で対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用によると考えられる副作用の報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 24 年 1 月 5 日時点において脊髄小脳変性症における運動失調の改善の効能で日本でのみ承認、販売されている（国外未発売）。再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置がとられることはなかった。

7. 研究報告

本剤の安全性及び有効性評価に影響を与えると考えられる研究報告はなかった。

8. 承認条件

本剤は、承認時において以下の承認条件*が付されている。

「可能な限り全例を対象にした使用成績調査並びに有効性及び安全性の長期的評価を目的とする特別調査を実施し、その結果を再審査資料として提出すること。また、市販後調査の結果等から得られた情報については、添付文書への反映等随時適切な対応に努めること。」

機構は、以上の使用成績調査及び特定使用成績調査の成績並びに自発報告を含めた安全性情報等を踏まえ、承認条件を満たしたものと判断した。

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