

再審査報告書

平成 25 年 4 月 12 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	サラジェン錠 5 mg
有 効 成 分 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
承 認 の 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
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	1. 平成 17 年 7 月 25 日 2. 平成 19 年 10 月 19 日
再 審 査 期 間	1. 6 年 2. 4 年
備 考	

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

サラジェン錠 5 mg（以下「本剤」という。）の使用成績調査として、使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的に、目標症例数を 2,500 例、観察期間を 12 週間（最長 52 週間）とし、平成 18 年 2 月から平成 22 年 8 月までの期間に特定施設全例登録方式にて実施され、国内 173 施設から 2,183 例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び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

収集された 2,183 例から、来院なし 18 例、契約期間外 9 例及び本剤未投与 3 例の計 28 例（重複あり）を除外した 2,155 例が安全性解析対象とされた。なお、安全性解析対象除外例のうち、5 例（多汗症 4 例、乳房不快感 1 例）に副作用が認められたが、いずれも非重篤であった。

観察期間 52 週間における副作用発現症例の割合（以下「副作用発現率」という。）は 31.8 %（685/2,155 例、849 件）であり、承認時までの国内臨床試験（承認時添付資料ト-4～ト-9）における副作用発現率 62.3 %（414/665 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率は、皮膚および皮下組織障害 22.6 %（487 例）、胃腸障害 5.3 %（114 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 1.8 %（39 例）、神経系障害 1.6 %（35 例）、腎および尿路障害 1.6 %（34 例）であった。また主な副作用の発現件数は、多汗症 466 件、悪心 39 件、下痢 28 件、頻尿 24 件、腹部不快感 22 件であり、承認時までの試験と比較して発現した副作用の種類に大きな違いは認められなかった。このうち重篤な副作用は 11 例 14 件（尿閉 2 件、汎血球減少症、心筋梗塞、狭心症、下痢、悪心、肝機能異常、尿量減少、血圧低下、過小食、声帯麻痺、多汗症、発疹 各 1 件）であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、病期分類、アレルギー素因、既往歴、合

併症（腎障害、肝障害、心血管系障害）、投与前治療（化学療法、外科治療）、腔内・組織内照射及び併用薬の有無、総線量、放射線治療から投与開始までの期間、投与期間、1日平均投与量の計13項目が検討された。その結果、性別、年齢、投与期間、1日平均投与量、放射線治療終了から本剤投与開始までの期間において副作用発現率に有意な差が認められた。これらの因子について、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39.2%（192/490例）は男性29.6%（493/1,665例）と比較して高かった。年齢では、「65歳以上」34.3%（380/1,108例）は「65歳未満」29.1%（305/1,047例）と比較して高かった。性別及び年齢による有意な差について、明確な要因は特定されなかったが、発現した副作用の種類に違いは認められなかった。

投与期間別の副作用発現率は、「12週（85日）未満」47.0%（445/946例）、「12週（85日）以上24週（169日）未満」27.5%（95/346例）、「24週（169日）以上1年（365日）未満」20.6%（100/485例）、「1年（365日）以上」11.9%（45/378例）であり、投与期間の短い患者で副作用発現率が高くなる傾向が認められた。投与期間12週未満における投与中止例の50.0%（526/1,051例）が有害事象による中止であったことから、副作用発現例では早期に本剤の投与が中止されたと考えられる。長期投与に伴い新たに発現又は発現率が高値を示した副作用は認められなかった。

1日平均投与量別では、「5mg/日以上10mg/日未満」35.5%（100/282例）、「10mg/日以上15mg/日未満」35.5%（122/344例）、「15mg/日以上」30.2%（415/1,376例）であり、用量に依存して副作用発現率が増加する傾向は認められなかった。

放射線治療終了から本剤投与開始までの期間別では、「放射線治療終了前」24.1%（126/523例）、「治療終了日から治療終了後120日以内」29.5%（203/689例）、「治療終了後120日以上360日未満」39.1%（144/368例）、「治療終了後360日以上」36.1%（183/507例）であった。放射線治療終了後120日以上経過して本剤の投与を開始した患者で副作用発現率が高値を示したが、明確な要因は特定されなかった。また、発現した副作用の種類に特徴的な傾向は認められなかった。

承認時に更に検討が必要とされた悪性腫瘍の再発又は新規発現について、観察期間52週間における発現率は7.3%（158/2,155例、未評価28例を除く）であったが、承認時までの国内臨床試験（承認時添付資料ト-4～ト-9）における発現率4.8%（32/665例）と比較して大きな違いはなかった。癌の再発・転移は、原疾患の種類や病期分類、治療の奏効率により異なるため比較は困難であるが、下咽頭癌患者57例における10年間の再発率86%（Takamura A et al, *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 6: 135-142, 1994）や上咽頭癌患者33例における2年間の局所再発率18.2%以上（Hirota S et al, *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 5: 285-292, 1993）を上回る傾向は認められなかった。

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ことを説明した。

2-2. 有効性

安全性解析対象2,155例から、判定不能162例及び放射線未照射18例の計172例（重複あり）を除外した1,983例が有効性解析対象とされた。

有効性は、担当医師により、口腔乾燥感の自覚症状、唾液分泌、他覚所見、補助療法の使用頻度、会話障害、摂食障害及び睡眠障害を総合的に判断し、全般改善度として「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」及び「改善」以外の患者の割合が「無効率」とされた。投与52週後の無効率は46.6% (925/1,983例)であった。承認時までの国内臨床試験とは投与期間、評価方法等が異なる¹⁾ものの、国内第Ⅲ相試験（承認時添付資料ト7: KSS-PX-05試験）における投与前後の口腔乾燥感が「変わらない」又は「悪くなった」と判定された患者の割合41.5% (34/82例)と比較して大きな違いは認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性と同様の13項目に加え、口腔乾燥症重症度及び診療区分の計15項目について投与52週後の無効率への影響が検討された。その結果、投与前口腔乾燥症重症度、病期分類、診療区分、投与前化学療法剤の有無、総線量、投与期間、1日平均投与量、放射線治療終了から本剤投与開始までの期間において、無効率に有意な差が認められた。これらの背景因子について、申請者は以下のように説明した。

投与前口腔乾燥症重症度別の無効率は、「高度」52.6% (281/534例)、「中等度」45.1% (453/1,005例)、「軽度」43.6% (150/344)であり、投与前口腔乾燥症重症度が高度の患者で無効率が高かった。口腔乾燥症重症度が高度の患者では、放射線治療による唾液腺障害が大きい可能性が考えられ、本剤は唾液腺を刺激し唾液を分泌させることにより口腔乾燥感を改善する薬剤であることから、放射線治療により唾液腺障害が進行している患者において効果が現れにくい可能性が考えられた。

病期分類別では、「stage I」32.5% (75/231例)、「stage II」44.4% (181/408例)、「stage III」47.2% (166/352例)、「stage IV」51.2% (437/853例)、「不明」47.5% (66/139例)であった。総線量別では、「60 Gy以上」48.2% (755/1,566例)は「60 Gy未満」41.4% (167/403例)と比較して高かった。悪性腫瘍のStageが進行しているほど放射線治療の総線量が高く、放射線治療による唾液腺機能低下の程度が大きいため、本剤の効果が現れにくい可能性が考えられた。

診療区分別の無効率は外来48.6% (728/1,499例)、入院40.7% (197/484例)であり、有意ではあるものの、大きな差ではなく、特段の問題はないと考える。

投与期間別の無効率は、「12週(85日)未満」66.8% (528/790例)、「12週(85日)以上24週(169日)未満」47.5% (159/335例)、「24週(169日)以上1年(365日)未満」36.1% (174/482例)、「1年(365日)以上」17.0% (64/376例)であり、投与期間が短い患者で無効率が高くなる傾向が認められた。投与期間12週未満では、効果不十分による中止が27.5% (289/1,051例)を占めたことから、効果不十分例では早期に本剤の投与が中止されたことが影響したと考える。

1日平均投与量別の無効率は、「5mg以上10mg未満」37.7% (97/257例)、「10mg以上15mg未満」43.7% (141/323例)、「15mg以上」50.4% (635/1,259例)であり、1日平均投与量が高い患者で無効率が高くなる傾向が認められた。明確な要因は特定されなかったが、いずれの1日平均投与量範囲においても承認時までに実施された国内第Ⅲ相試験（承認時添付資料ト7: KSS-PX-05試験）における投与前後の口腔乾燥感が「変わらない」又は「悪くなった」と判定された患者の割合41.5% (34/82例)と比較して大きな違いは認められなかったことから、特段の問題はないと考える。

放射線治療終了から本剤投与開始までの期間別の無効率は、「放射線治療終了前」36.8% (175/475

¹⁾ 国内第Ⅲ相試験（承認時添付資料ト7: KSS-PX-05試験）は、投与期間12週間と設定され、副次評価項目として「治験薬投与前後の口腔乾燥感」が患者により、「良くなった、変わらない、悪くなった」の3段階で評価され、このうち「変わらない」又は「悪くなった」症例の割合が無効率と比較された。

例)、「治療終了日から治療終了 120 日未満」52.2 % (339/650 例)、「治療終了 120 日以上 360 日未満」52.5 % (181/345 例)、「治療終了 360 日以上」45.9 % (216/471 例)であり、放射線治療終了前から本剤の投与を開始した患者で低値を示した。明確な要因は特定されなかったが、放射線治療終了後から本剤投与開始までの期間により無効率が高くなる傾向は認められていないことから、特段の問題はないと考える。

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ことを説明した。

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、妊産婦、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者、長期投与症例）については、使用成績調査において収集した症例より抽出され、安全性及び有効性が検討された。

小児（15 歳未満）：安全性及び有効性解析対象として 1 例が収集された。有害事象として白血球減少症が認められたが、転帰は回復であり、因果関係は否定されている。当該症例は本剤投与 148 日目に効果不十分により投与中止となった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象として 1,108 例、有効性解析対象として 999 例が収集された。高齢者の副作用発現率は、観察期間 12 週間で 29.3 % (325/1,108 例)、52 週間で 34.3 % (380/1,108 例)であり、非高齢者と比較して有意に高かったが（12 週間：25.6 % (268/1,047 例)、52 週間：29.1 % (305/1,047 例)）、高齢者に特有の副作用は認められなかった。投与 12 週後無効率は 42.2 % (422/999 例)であり、非高齢者 45.4 % (447/984 例)と同程度であった。

妊産婦：安全性及び有効性解析対象として 1 例が収集された。本剤投与開始後に妊娠が判明し、投与 138 日目に投与中止し、投与中止約 3 ヶ月後に人工流産となった。副作用として、頻尿、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加が認められたが、いずれも本剤投与中止により回復した。有効性については、投与 12 週目では改善、投与中止時（投与 138 日目）は判定不能であった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象として 14 例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、「有」35.7 % (5/14 例)、「無」27.5 % (588/2,141 例)であり、有意な差は認められなかった。腎機能障害「有」に認められた副作用は、多汗症 3 件、ほてり、息詰まり、下痢 各 1 件であり、腎機能障害を有する患者に特有の副作用は認められなかった。腎機能障害「有」における無効率は 35.7 % (5/14 例)であり、「無」43.9 % (864/1,969 例)と比較して有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として 48 例、有効性解析対象として 43 例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は「有」25.0 % (12/48 例)、「無」27.6 % (581/2,107 例)であり、同程度であった。肝機能障害「有」に認められた主な副作用は多汗症 5 件、倦怠感 2 件等であり、肝機能障害患者に特有の副作用は認められなかった。肝機能障害「有」の無効率は 44.2 % (19/43 例)であり、肝機能障害「無」43.8 % (850/1,940 例)と同程度であった。

長期投与症例（投与期間 48 週間以上）：安全性解析対象として 551 例、有効性解析対象として 547 例が収集された。長期投与症例の副作用発現率は 13.2 % (73/551 例)であり、非長期投与症例（投与期間 48 週間未満）における発現率 38.2 % (612/1,604 例)を上回らず、長期使用に伴う特

有の副作用は認められなかった。長期投与症例における無効率は 19.0 % (104/547 例) であり、非長期投与症例 57.2 % (821/1,436 例) と比較して有意な差が認められた。非長期投与症例には副作用発現による投与中止例と効果不十分による投与中止例が含まれることが影響したと考える。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者、長期投与症例）における本剤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考えると説明した。

2-4. 重点調査項目

本剤の有効成分であるピロカルピン塩酸塩は副交感神経刺激薬であるため、心血管系への影響が懸念されることから、心血管系副作用が重点調査項目として設定された。

観察期間 52 週間における心血管系の副作用は 1.8 % (38/2,155 例) に認められ、主な事象は動悸 9 件、ほてり及び心室性期外収縮各 5 件、洞性頻脈 4 件、心房細動、期外収縮、洞性徐脈、血圧上昇各 2 件等であった。このうち、狭心症、心筋梗塞及び血圧低下各 1 件は重篤であったが、狭心症及び血圧低下は転帰「軽快」であり、心筋梗塞は心不全の後遺症があったが、以前から冠動脈疾患のリスクファクターを複数有している患者であったことから、本剤との関連性は明確ではないと考えられた。

申請者は、心血管系副作用について特段問題となる事象は発現していないことから、現時点で対応は不要と考えることを説明した。

以上より医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、使用成績調査の結果について、現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 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、13 例 19 件（使用成績調査 11 例 14 件、自発報告 2 例 5 件）であり、いずれも重篤な副作用であった。発現した副作用は、発疹及び尿閉 各 2 件、発熱、血圧低下、尿量減少、汎血球減少症、過小食、声帯麻痺、狭心症、心筋梗塞、発声障害、下痢、悪心、口腔粘膜びらん、肝機能異常、薬疹及び多汗症各 1 件であり、転帰死亡例は認められなかった。

再審査期間中に収集された未知の副作用（重篤を含む）は 82 例 89 件（「シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善」の効能・効果で本剤を使用した症例も含む）であり、主な副作用は、心室性期外収縮 6 件、低体温・体温低下 5 件、発疹、縮瞳 各 3 件、尿閉、心房細動、洞性徐脈、異常感、腫脹、口腔真菌感染、狭心症及び咽喉乾燥 各 2 件等であった。このうち、心室性期外収縮については、いずれも非重篤であり、6 件中 3 件は本剤投与継続中又は投与中止 1 日後に回復し、1 件は情報不足、2 件は合併症や併用薬等の影響が考えられるが、本剤との関連性は不明であった。低体温・体温低下については、いずれも非重篤であり、5 件中 4 件は本剤による発汗に伴い二次的に体温が低下したと考えられ、1 件は発汗を伴わないものの、本剤再投与時に再発しなかったことから、本剤との関連性は明確ではないと考えられた。その他の事象についても、本剤との関連性が明確ではないこと、集積された件数が少ないこと等から、申請者は、現時点では特段の対応を行わず、今後も情報の収集に努めることを説明した。

なお、再審査期間中に、感染症症例は収集されなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、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。

5. 相互作用について

再審査期間中に国内において本剤を含む薬剤相互作用によると考えられる副作用・感染症報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成 24 年 9 月現在、「頭頸部癌に対する放射線治療後の口腔乾燥症」又は「シェーグレン症候群における口腔乾燥症」の効能・効果で、米国、英国、フランス等を含む 30 ヶ国で承認されている。再審査期間中に、海外における措置報告 1 件が機構に報告された。

当該 1 件は、平成 18 年 2 月に、FDA Patient Safety News において、ISMP (The Institute for Safe Medication Practices) が「Salagen」(ピロカルピン塩酸塩)と「Selegiline」(セレギリン塩酸塩)の発音及びスペルが似ていることによる混同防止のための注意喚起として、処方の際に商品名と一般名を併記するよう提案したものである。本邦ではセレギリン塩酸塩は「エフピー錠」又は「セレギリン塩酸塩錠」として販売されており、本剤と混同する可能性は低いことから、申請者は特段の安全対策措置は必要ないと判断した。

機構は、申請者の説明を了承し、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。

7. 研究報告について

再審査期間中に、本剤の安全性に関する研究報告 1 件が機構に報告された。当該報告について、申請者は以下のように説明した。放射線治療後の口内乾燥患者におけるピロカルピン塩酸塩 1 回 5 mg、1 日 3 回投与の忍容性は、体重 65 kg 未満では 65 kg 以上の患者と比較して有意に低かったとの報告であったが、体重以外の性別や原疾患の病期分類等の影響も考えられることから、特段の安全対策措置は必要ないと判断した。

機構は、申請者の説明を了承し、研究報告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。

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。