

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 5mg
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 5mg 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。）の特定使用成績調査として、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長期使用実態下における安全性及び有効性の把握を目的に、目標登録症例数を 300 例、観察期間を 1 年間とし、平成 20 年 1 月から平成 22 年 12 月までの期間に中央登録方式にて実施され、全国 106 施設から 528 例が収集された。

なお、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. 特定使用成績調査の概要

2-1. 安全性

収集された 528 例から、来院なし 12 例、本剤未投与 2 例、本剤の使用歴あり 1 例及び調査票の医師署名なし 1 例の計 16 例を除外した 512 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、2 例（そう痒症及び消化不良 各 1 例）に副作用が認められたが、いずれも非重篤であった。

副作用発現症例の割合（以下「副作用発現率」という。）は、37.9 %（194/512 例、279 件）であり、承認時までの国内臨床試験（承認時 CTD 5.3.5.1.2: KSS-SJS-201 試験〈第Ⅱ相試験〉、5.3.5.1.1: KSS2301 試験〈第Ⅲ相試験〉、5.3.5.2.3: KSS2302 試験〈長期投与試験〉）における副作用発現率 80.9 %（297/367 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 21.5 %（110 例）、胃腸障害 12.1 %（62 例）、一般・全身障害および投与部位の状態 2.7 %（14 例）、神経系障害 2.3 %（12 例）、腎および尿路障害 2.1 %（11 例）、臨床検査 2.1 %（11 例）であった。また主な副作用の発現件数は、多汗症 105 件、悪心 34 件、腹部不快感 12 件、下痢 11 件等であり、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 2 例 2 件（血小板減少症及び発疹 各 1 件）であった。また、当該特定使用成績調査における副作用発現率は、「頭頸部の放射線治療に伴う口腔

内乾燥症状の改善」に関する使用成績調査（観察期間 12 週間、最長 52 週間）における副作用発現率 31.8 %（685/2,155 例）と同程度であり、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。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、BMI（Body Mass Index）、入院／外来区分、既往歴、合併症（膠原病、心血管系障害、消化器系疾患、眼疾患、呼吸器系疾患、肝疾患、腎疾患）、アレルギー歴、医薬品による副作用歴、前治療薬（セビメリン塩酸塩水和物又はアネトールトリチオン）及び併用薬の有無、口腔乾燥症状発症後の期間、口腔乾燥感重症度、総投与期間、総投与量、開始時 1 日投与量及び 1 日平均投与量の計 17 項目について検討された。その結果、体重、医薬品による副作用歴、既往歴及び前治療薬の有無、総投与期間、総投与量、開始時 1 日投与量及び 1 日平均投与量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。

体重別の副作用発現率は、「50 kg 未満」42.3 %（60/142 例）及び「50 kg 以上」30.1 %（47/156 例）であった。医薬品による副作用歴の有無については、副作用歴「有」症例 53.2 %（25/47 例）、「無」症例 35.7 %（153/429 例）であった。既往歴の有無については、「有」45.7 %（64/140 例）、「無」34.6 %（117/338 例）であった。いずれの因子についても、副作用発現率に有意な差が認められた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。

前治療薬有無別の副作用発現率は、前治療薬「無」40.9 %（151/369 例）は「有」30.3 %（43/142 例）より高かった。前治療薬「有」142 例の内訳は、セビメリン製剤 140 例、アネトールトリチオン製剤 4 例（重複あり）であり、前治療薬別の副作用発現率は、セビメリン製剤 30.7 %（43/140 例）、アネトールトリチオン製剤 0 %（0/4 例）であった。前治療薬としてセビメリン製剤を使用していた患者における、セビメリン製剤の主な中止理由は「効果不十分」が 107 例、「安全性の懸念」が 12 例であり、中止理由別の本剤の副作用発現状況は「効果不十分」の患者で 28.0 %（30/107 例）、「安全性の懸念」の患者において 41.7 %（5/12 例）であった。例数が限定されているものの、安全性の理由からセビメリン製剤を中止した患者において副作用発現率が高い傾向が認められた。以上より、前治療薬「有」の集団には、セビメリン製剤に対して忍容性のある患者が多く含まれていた可能性があり、これらの患者においては、セビメリン製剤と同じムスカリン M3 レセプターを介した作用機序を有し、ムスカリン受容体に対する結合親和性及びサブタイプ選択性も類似している本剤に対する忍容性に問題が少なく、その結果、前治療薬「無」に比較して「有」における副作用発現率が低い可能性が考えられた。

総投与期間別の副作用発現率は「28 日未満」76.2 %（64/84 例）、「28 日以上 84 日未満」61.0 %（50/82 例）、「84 日以上 182 日未満」43.9 %（25/57 例）、「182 日以上 350 日未満」30.4 %（17/56 例）、「350 日以上」16.3 %（38/233 例）、総投与量別では、「420 mg 未満」76.6 %（85/111 例）、「420 mg 以上 1,260 mg 未満」50.6 %（43/85 例）、「1,260 mg 以上 2,730 mg 未満」35.9 %（23/64 例）、「2,730 mg 以上 5,250 mg 未満」21.1 %（26/123 例）、「5,250 mg 以上」13.2 %（17/129 例）であり、総投与期間が短く、総投与量が少ない患者で副作用発現率が高値を示した。

開始時 1 日投与量別の副作用発現率は、「5 mg 未満」0 %（0/2 例）、「5 mg 以上 10 mg 未満」47.4 %（63/133 例）、「10 mg 以上 15 mg 未満」37.0 %（47/127 例）、「15 mg 以上」33.6 %（84/250 例）、1 日平均投与量別では「5 mg 未満」0 %（0/3 例）、「5 mg 以上 10 mg 未満」57.6 %（68/118 例）、「10 mg 以上 15 mg 未満」36.5 %（65/178 例）、「15 mg 以上」28.6 %（61/213 例）であった。開始時 1

日投与量「5 mg 以上 10 mg 未満」の集団は、他の投与量の区分と比較し、前治療薬「無」の割合が高かったこと、先述したように前治療薬「無」において副作用発現率が有意に高かったことが影響している可能性があると考えられたが、開始時 1 日投与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。

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 512 例から、全般改善度が判定不能の 74 例を除外した 438 例が有効性解析対象とされた。

有効性は、口腔乾燥感の重症度 VAS (Visual Analog Scale) スコア (0 mm (気にならない) ~ 100 mm (とても乾いている)) として患者により評価された。VAS スコア (平均値 $\pm$ 標準偏差) (評価例数) のベースライン値は 70.6 ± 20.6 mm (362 例) であり、ベースラインからの変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) (評価例数) は投与 12、24、36 及び 52 週後、並びに最終評価時でそれぞれ 22.6 ± 28.1 mm (318 例)、 26.1 ± 25.6 mm (221 例)、 26.3 ± 27.5 mm (191 例) 及び 28.4 ± 25.6 mm (170 例)、並びに 25.3 ± 27.2 mm (362 例) であった。承認時までの国内臨床試験とは患者背景等が異なるものの、最終評価時の VAS スコアの変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) (評価例数) は、第Ⅲ相試験 (承認時 CTD 5.3.5.1.1: KSS2301 試験、投与 12 週後又は中止時) 22.7 ± 28.8 mm (102 例)、長期投与試験 (承認時 CTD 5.3.5.2.3: KSS2302 試験、投与 52 週後又は中止時) 25.0 ± 27.7 mm (111 例) であり、長期特定使用成績調査の結果と比較して大きな違いは認められなかった。また、担当医師による口腔乾燥症状の全般改善度 (改善、やや改善、不変、悪化、判定不能の 4 段階 5 区分) の判定における無効例 (「不変」及び「悪化」と判定された患者) の割合 (無効率) は 30.6 % (134/438 例) であった。また、承認時までの国内臨床試験における最終評価時の全般改善度 VAS スコアが 45mm 未満を「悪化」、45mm 以上 55mm 以下を「不変」、55mm 超を「改善」とし、「不変」及び「悪化」の症例の割合を無効率として算出した結果、各試験における最終評価時の無効率は、第Ⅲ相試験 (承認時 CTD 5.3.5.1.1: KSS2301 試験、投与 12 週後又は中止時) 27.5% (28/102 例)、長期投与試験 (承認時 CTD 5.3.5.2.3: KSS2302 試験、投与 52 週後又は中止時) 34.2% (38/111 例) であり、長期特定使用成績調査の結果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、安全性と同様の計 17 項目が検討された。その結果、前治療薬の有無、総投与期間、総投与量及び 1 日平均投与量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。

前治療薬 (セビメリン塩酸塩水和物又はアネトールトリチオン) の有無別の無効率は、「有」38.6 % (49/127 例)、「無」27.4 % (85/310 例) であった。口腔乾燥感の重症度 VAS スコアのベースライン値により「50 mm 未満」、「50 mm 以上 75mm 未満」、「75 mm 以上」に区分した各集団における前治療薬の有無別の無効率は、ベースライン値「75 mm 以上」において前治療薬「有」の無効率が有意に高かったことから (有 : 40.5%、無 : 22.7%、 $p = 0.0289$)、治療抵抗性の患者が含まれる可能性があると考えられる。

総投与期間別の無効率は、「28 日未満」69.2 % (27/39 例)、「28 日以上 84 日未満」55.7 % (34/61 例)、「84 日以上 182 日未満」34.0 % (18/53 例)、「182 日以上 350 日未満」31.5 % (17/54 例)、「350

日以上」16.5 % (38/231 例)、総投与量別では、「420 mg 未満」66.7 % (36/54 例)、「420 mg 以上 1,260 mg 未満」46.6 % (34/73 例)、「1,260 mg 以上 2,730 mg 未満」31.1 % (19/61 例)、「2,730 mg 以上 5,250 mg 未満」19.7 % (24/122 例)、「5,250 mg 以上」16.4 % (21/128 例)であり、総投与期間が短く、総投与量が少ない患者で無効率が高値を示した。効果不十分による中止 40 例及び有害事象発現による中止 94 例のうち、総投与期間 84 日未満の患者はそれぞれ 67.5 % (27/40 例) 及び 66.0 % (62/94 例) であり、効果不十分例では早期に本剤の投与が中止されたこと、本剤による改善効果が認められる前に有害事象の発現により投与中止となった症例の割合が高いことが影響したと考える。

1 日平均投与量別の無効率は、「5 mg 未満」0 % (0/3 例)、「5 mg 以上 10 mg 未満」40.5 % (34/84 例)、「10 mg 以上 15 mg 未満」22.9 % (35/153 例)、「15 mg 以上」32.8 % (65/198 例) であり、「5 mg 以上 10 mg 未満」で高値を示したが、用量依存的な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、特定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。本調査において小児症例及び妊産婦症例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象として 274 例、有効例解析対象として 238 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 37.2 % (102/274 例) であり、非高齢者 38.7 % (92/238 例) と比較して有意な差は認められず、また高齢者に特有の副作用は認められなかった。高齢者の無効率は 30.7 % (73/238 例) であり、非高齢者 30.5 % (61/200 例) と同程度であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象として 3 例、有効性解析対象として 2 例が収集された。副作用は 3 例中 1 例（腹部不快感及び多汗症）に認められたが、腎疾患に関連する副作用は認められなかった。口腔乾燥症状の全般改善度は 2 例中 1 例が無効例であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象として 52 例、有効例解析対象として 45 例が収集された。肝機能障害「有」の副作用発現率は 44.2 % (23/52 例) であり、肝機能障害「無」37.3 % (171/459 例) と比較して有意な差は認められなかった。肝機能障害「有」に認められた副作用は、多汗症 13 件、頭痛、腹部不快感、悪心、肝機能異常 各 2 件等であり、肝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。肝機能障害「有」の無効率は 31.1 % (14/45 例) であり、肝機能障害「無」30.6 % (120/392 例) と同程度であった。

長期投与症例（投与期間 50 週間以上）：安全性解析対象として 233 例、有効性解析対象として 231 例が収集された。長期投与症例の副作用発現率は 16.3 % (38/233 例) であり、非長期投与症例（投与期間 50 週未満）における発現率 55.9 % (156/279 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 16.5 % (38/231 例) は、非長期投与症例 46.4 % (96/207 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有害事象による早期投与中止例及び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（高齢者、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ことを説明した。

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、心血管系及び消化器系への影響が懸念されること、承認時の国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: KSS2301 試験）において眼及び肝胆道系の副作用が本剤群で高頻度に認められたこと、自己免疫疾患であるシェーグレン症候群において注意すべき合併症として間質性肺炎があり本剤で悪化する恐れがあることから、それぞれ重点調査項目として設定された。本調査において間質性肺炎の発現は認められなかった。

心血管系の副作用は 3.7 %（19/512 例）に認められ、主な事象は動悸及びほてり各 7 件、血圧上昇 3 件であった。

消化器系の副作用は 12.1 %（62/512 例）に認められ、主な事象は悪心 34 件、腹部不快感 12 件、下痢 11 件、嘔吐 7 件であった。

眼障害は 0.4 %（2/512 例）に認められ、縮瞳及び散瞳各 1 件であった。

肝胆道系の副作用は 2.9 %（15/512 例）に認められ、主な事象は肝機能異常 6 件、肝障害 3 件、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 2 件等であった。

いずれの副作用も非重篤であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現率を超えるものはなかった。心血管系、消化器系及び肝胆道系副作用の発現率は、本剤の別の効能・効果である「頭頸部の放射線治療に伴う口腔内乾燥症状の改善」に関する使用成績調査結果と比較して高値を示したものの（心血管系 1.8 %（38/2,155 例）、消化器系 5.3 %（114/2,155 例）、肝胆道系 0.3 %（7/2,155 例）、主な副作用である動悸、ほてり、血圧上昇、腹部不快感、悪心、嘔吐、肝機能異常、肝障害はシェーグレン症候群患者においてよく認められる所見であることが影響している可能性が考えられた。

申請者は、重点調査項目における副作用は、対象疾患の違いにより副作用発現率に違いはみられたものの、発現した副作用の種類、重篤性に異なる傾向は認められず、特段の注意喚起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、特定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 6 例 6 件（特定使用成績調査 2 例 2 件、自発報告 4 例 4 件）、再審査期間中に医療機関より厚生労働省に直接報告された副作用は 1 例 1 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、血小板減少症、回転性めまい、高血圧、間質性肺疾患、アカシジア、及び視神経炎 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 70 例 75 件（「頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善」の効能・効果で本剤を使用した症例を含む）であり、主な副作用は、心室性期外収縮 5 件、低体温・体温低下、発疹及び縮瞳 各 3 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、5 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、2 件は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、「頭頸部癌に対する放射線治療後の口腔乾燥症」の効能・効果で本剤を使用した症例を含めて 5 件集積されているが、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、本剤投与時に再発しなかったことから、本剤投与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

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。海外から 2 件の薬物相互作用に関する報告があったが、いずれも詳細情報が不明であり薬物相互作用があったか明確ではなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 24 年 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。再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された措置報告はなかった。

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。

II. 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。