

(新聞発表用)

製剤：輸入

1	販 売 名	サラジェン錠 5mg
2	一 般 名	塩酸ピロカルピン
3	申 請 者 名	キッセイ薬品工業株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1錠中塩酸ピロカルピン 5mg 含有
5	用 法 ・ 用 量	通常，成人には塩酸ピロカルピンとして1回 5mg を1日3回，食後に経口投与する。
6	効 能 ・ 効 果	頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善
7	備 考	輸入先国名：カナダ，製造業者名：PATHEON YM INC. 取扱区分：新投与経路医薬品 添付文書（案）を別紙として添付 本剤は，頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に用いる内用薬である。 毒薬・劇薬の指定：原体は毒薬に，製剤は劇薬に該当する。

添付文書（案）

年 月作成（新様式第1版）
 貯 法：気密容器，室温保存（開封後は湿気を避けて保存）
 使用期限：3年（外装容器に表示）

日本標準商品分類番号

口腔乾燥症状改善薬

劇 薬
 指定医薬品

サラジェン[®]錠 5 mg
 SALAGEN[®]Tab. 5 mg
 [塩酸ピロカルピン錠]

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	1994年 3月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】




- (1) 重篤な虚血性心疾患（心筋梗塞，狭心症等）のある患者〔冠状動脈硬化に伴う狭窄所見を冠状動脈攣縮により増強し，虚血性心疾患の病態を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患の患者〔気道抵抗や気管支平滑筋の緊張増大及び気管支粘液分泌亢進のため，症状を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 消化管及び膀胱頸部に閉塞のある患者〔消化管又は膀胱筋を収縮又は緊張させ，症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) てんかんの患者〔てんかん発作をおこすおそれがある。〕
- (5) パーキンソニズム又はパーキンソン病の患者〔パーキンソニズム又はパーキンソン病の症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 虹彩炎の患者〔縮瞳が症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	サラジェン錠 5 mg
成分	
有効成分 (1錠中含量)	塩酸ピロカルピン (5 mg)
添加物	ヒドロキシプロピルメチルセルロース，酸化チタン，ステアリン酸，カルナウバロウ，セルロース，マクロゴール

2. 性状

販売名	含量	外形			識別コード	色・剤形
		表面	裏面	側面		
サラジェン錠 5 mg	5 mg				Ⓚ S5	白色 ・ フィルムコート錠
		直径 約 6.4 mm	厚さ 約 3.3 mm	重量 約 103 mg		

【効能・効果】

頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善

【用法・用量】

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

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の投与は空腹時を避け、食後30分以内とすること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高度の唾液腺腫脹及び唾液腺の疼痛を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 間質性肺炎の患者〔間質性肺炎を増悪する可能性がある。〕
- (3) 膵炎の患者〔膵液の分泌が亢進し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 過敏性腸疾患の患者〔腸管運動が亢進し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 消化性潰瘍の患者〔消化液の分泌が亢進し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 胆のう障害又は胆石のある患者〔胆管を収縮させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 尿路結石又は腎結石のある患者〔尿管及び尿道を収縮させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (8) 前立腺肥大に伴う排尿障害のある患者〔膀胱筋を収縮又は緊張させ、排尿障害を悪化させるおそれがある。〕
- (9) 甲状腺機能亢進症の患者〔心血管系に作用し、不整脈又は心房細動を起こすおそれがある。〕
- (10) 全身性進行性硬化症の患者〔心血管系、消化器系に作用し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (11) 中等度又は高度の肝機能低下患者〔高い血中濃度が持続し、副作用の発現率が高まるおそれがある。「薬物動態」の項参照。〕
- (12) 迷走神経緊張症のある患者〔迷走神経の緊張を増強させるおそれがある。〕
- (13) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (14) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 縮瞳を起こすおそれがあるので、投与中の患者には夜間の自動車の運転及び暗所での危険を伴う機械の操作に注意させること。
- (2) 本剤投与中、過度に発汗し十分な水分補給が出来ない場合には脱水症状を引き起こす可能性があるため、このような状況が考えられる患者には担当医師に相談させること。
- (3) 一般にコリン作動薬は、用量依存的に中枢神経系に作用する可能性があることから、認識力の障害または精神障害のある患者に使用する場合には注意すること。

- (4) 本剤を12週間投与して効果が認められない場合には、その後の経過を十分に観察し、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

3. 相互作用

本剤の主代謝経路は、血漿中のエステラーゼによる加水分解と、チトクローム P450 2A6 (CYP2A6) による酸化である。[「薬物動態」の項参照]

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コリン作動薬 塩化アセチルコリン 塩化ベタネコール 等 コリンエステラーゼ阻害薬 ネオスチグミン 塩化アンベノニウム 等 アセチルコリン放出促進作用を有する薬剤 シサプリド モサプリド 等	本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されることがある。	併用によりムスカリン様作用が増強されると考えられている。
抗コリン作動薬 硫酸アトロピン 臭化水素酸スコポラミン 等	本剤又はこれらの薬剤の作用が減弱されることがある。	本剤の作用と拮抗的に作用すると考えられている。
抗コリン作用を有する薬剤 フェノチアジン系抗精神病薬 クロルプロマジン 等 三環系抗うつ薬 塩酸アミトリプチン 塩酸イミプラミン 等	本剤の作用が減弱されることがある。	
CYP2A6で主に代謝されて活性化する薬剤 テガフル製剤	テガフルの活性本体である5-FUの作用が減弱される可能性がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2A6を競合的に阻害することにより、テガフルの活性本体である5-FUの生成が減少し、5-FUの血中濃度が低下するおそれがある。
CYP2A6で主に代謝される薬剤 塩酸ファドロゾール 等	これらの薬剤の作用が増強される可能性がある。	本剤が肝臓の薬物代謝酵素CYP2A6を競合的に阻害することにより、ファドロゾールなどの血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2A6の阻害剤 メトキサレン 等	本剤の作用が増強される可能性がある。	メトキサレンなどが代謝酵素CYP2A6を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
潜在的に心毒性を有する抗悪性腫瘍剤 アントラサイクリン系薬剤 等	これらの薬剤を併用する場合は、本剤の循環器系への作用がこれらの薬剤が有する心筋障害を誘発するおそれがあるので、慎重に投与すること。	心筋に対する蓄積毒性が誘発されるおそれがある。

4. 副作用

これまでに実施された臨床試験の総症例 665 例中、副作用が報告されたのは 385 例 (57.9%) であった。その主なものは、多汗 37.0% (246/665)、鼻炎 8.1% (54/665)、下痢 6.2% (41/665)、頻尿 5.4% (36/665)、頭痛 4.5% (30/665)、ほてり 4.4% (29/665)、嘔気 4.4% (29/665) 等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例 628 例中 108 例 (17.2%) に認められた。その主なものは、トリグリセリド上昇 4.2% (23/552)、LDH 上昇 3.2% (20/616)、AST (GOT) 上昇 2.4% (15/619)、尿潜血陽性 2.5% (13/514)、 γ -GTP 上昇 2.3% (14/601)、ALT (GPT) 上昇 2.3% (14/619) 等であった。(承認時)

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
精神神経系		頭痛、めまい、傾眠	しびれ(感)、振戦、手指のこわばり、意識低下、うつ病、不眠(症)
消化器	下痢	嘔気、嘔吐、腹痛、胃痛、消化不良、便秘、胃不快感、腹部膨満、口内炎	唾液分泌過多、下腹部痛、唾液腺痛、胃炎、唾液腺腫大、腹部不快感、口唇炎、舌炎、鼓腸放屁、歯痛、口内乾燥、食欲不振、歯肉腫脹、食道炎、メレナ、歯肉(齦)炎、肛門周囲炎
循環器		心悸亢進	高血圧、低血圧、不整脈
呼吸器	鼻炎		咽頭痛、喀痰増加、呼吸困難、咳、咽頭異和感、咽頭炎、鼻出血、肺炎、咯血、副鼻腔炎
血液		ヘマトクリット減少、赤血球数減少、血色素量減少、白血球数減少	血小板数減少、白血球数增多、好中球增多、好酸球增多、総蛋白減少
泌尿器	頻尿		排尿困難、排尿痛、排尿障害、残尿感、夜間頻尿、尿路感染、尿失禁
皮膚	多汗	発疹	そう痒感、湿疹、蕁麻疹、皮膚炎、脂漏
眼		流涙、視力異常	眼球乾燥、眼痛
耳			耳鳴、難聴、耳痛
肝臓		LDH 上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇	総ビリルビン上昇
腎臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿潜血陽性	尿糖陽性、尿蛋白陽性
生殖器			前立腺肥大、月経異常
その他		ほてり、悪寒、倦怠(感)、トリグリセリド上昇	筋(肉)痛、頸部痛、肩こり、関節痛、頸部硬直、味覚異常、浮腫、末梢性浮腫、しゃっくり、かぜ症候群、顔面浮腫、帯状疱疹、単純疱疹、胸痛、脱力(感)、疲労、疼痛、発熱、下肢痛、尿酸上昇、総コレステロール上昇、アルブミン減少、アミラーゼ低下、アミラーゼ上昇、カリウム上昇、尿ウロビリノゲン陽性

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験（ラット）において死産頻度の増加，新生児の生存率低下，平均体重の減少及び骨化遅延の発生頻度の増加が認められている。また，動物実験（ラット）で，受胎率の低下が認められている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で，乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8. 過量投与

本剤が過量投与された場合は，呼吸及び体循環を維持するためにアトロピン投与（皮下或いは静注）等の適切な処置を行うべきである。また，重篤な心機能低下或いは気管支収縮がみられた場合には，エピネフリン投与（皮下或いは筋肉内）を考慮すること。

なお，本剤は透析によって除去出来るかどうかは不明である。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1) ラットに 104 週間経口投与したがん原性試験において，18 mg/kg/日群（AUC で換算して臨床曝露量の約 50 倍以上）の雌雄で副腎髄質に良性の褐色細胞腫の発現が有意に増加した。また，同群の雌では，試験実施施設における自然発生発現率の背景値の範囲内ではあるが，肝細胞腺腫の発現が有意に増加した。
- (2) ラットの生殖発生毒性試験において，18 mg/kg/日以上（体重換算で臨床用量の約 60 倍以上）で受胎率の低下，精子運動率の低下及び異常精子率の増加からなる生殖機能への影響が認められた。また，イヌの 26 週間反復経口投与試験において，3 mg/kg/日群（体重換算で臨床用量の約 10 倍）で精子形成に対する影響が認められた。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男性に本剤 2.5, 5, 7.5 及び 10 mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後約 0.8~1.1 時間で最高血漿中濃度 (Cmax) に達し、半減期 ($t_{1/2}$) は約 1.2~1.6 時間であった¹⁾。

健康成人男性における空腹時投与の薬物動態パラメータ

(n=6, 平均値)

投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)
2.5	13.42	0.85	1.60	39.49
5	24.77	0.84	1.62	78.42
7.5	34.73	0.86	1.15	81.09
10	49.58	1.13	1.37	150.64

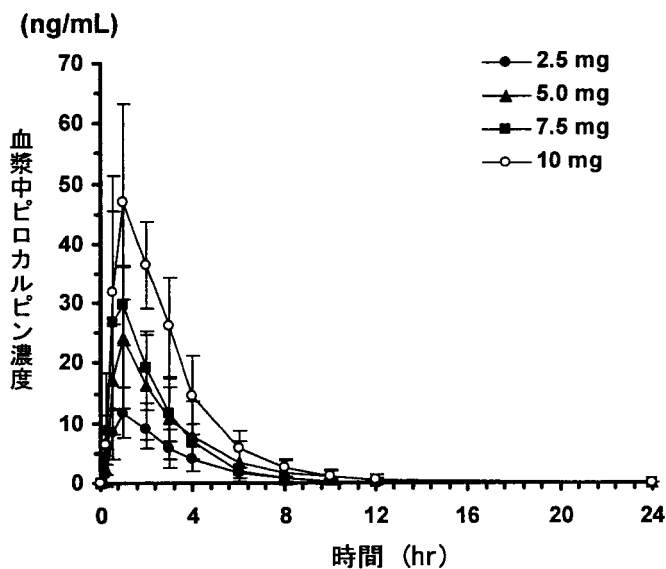


図 健康成人男性における空腹時投与後の血漿中ピロカルピン濃度推移

(平均値±標準偏差)

また、健康成人男性に本剤 5 mg を食直後に単回経口投与すると、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは空腹時とほぼ同様であり、食事摂取による大きな影響は認められなかった²⁾。

健康成人男性における空腹時及び食直後投与時の薬物動態パラメータ

(n=8, 平均値)

投与時期	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)
空腹時	25.43	1.04	1.68	88.14
食直後	22.88	1.34	1.44	80.39

成人肝機能正常者 6 例及び肝機能低下者 12 例（Child-Pugh 分類 A : 9 例, B : 3 例）に本剤 5 mg を単回経口投与したとき, 正常者に比べ肝機能低下者の Cmax, AUC_{0-inf} は増加し, 経口クリアランス (CL_{tot}/F) は低下した³⁾。

成人肝機能正常者及び肝機能低下者における空腹時投与の薬物動態パラメータ

(n=6 又は 12, 平均値)

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)
肝機能正常者	25.0	1.00	1.27	57.50
肝機能低下者	33.1	0.89	2.09	108.42

一方, 血液透析を受けていない成人腎機能低下者 8 例に本剤 5 mg を単回経口投与したとき, クレアチンクリアランスと各薬物動態パラメータとの間に有意な相関は認められなかった⁴⁾。
[3), 4)は外国人のデータ]

2. 代謝, 排泄

健康成人男性に本剤 5 mg を食直後に単回経口投与したとき, 48 時間までにピロカルピン, ピロカルピン酸及び 3α-ヒドロキシ体としてそれぞれ投与量の約 25%, 26%及び 20%, 計約 71% が尿中に排泄され, この大部分が投与後 8 時間までに排泄された²⁾。

本剤のピロカルピン酸への加水分解には主に血漿中のエステラーゼが, また, 3α-ヒドロキシ体への酸化には CYP2A6 が寄与することが *in vitro* 試験により推定されている^{5,6)}。

【臨床成績】

1. 第 III 相二重盲検比較試験⁷⁾

頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症患者を対象に, 本剤 1 回 5 mg を 1 日 3 回毎食直後に 12 週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験において, 本剤はプラセボと比較して口腔乾燥感の自覚症状 (口腔乾燥感の重症度 VAS スコア) を有意に改善した。また, 口腔乾燥症による日常生活の障害 (会話障害, 摂食障害, 睡眠障害) を有意に改善した。

口腔乾燥感の重症度 VAS スコア (投与開始時からの差)

時期	群	例数	平均値	標準偏差	中央値	対応のない t 検定
最終観察時 ^{a)}	15 mg/日	82	24.6	23.4	25	p=0.002
	プラセボ	84	14.5	18.8	10	

単位: mm

a) 12 週投与終了例及び中止例の最終評価の合計

2. 長期投与試験⁸⁾

頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症患者を対象に, 本剤 1 回 5 mg を 1 日 3 回毎食直後に 52 週間経口投与した非盲検試験において, 临床上問題となる副作用が新たに発現することはなく, また, 唾液分泌の増加が認められ, 口腔乾燥感改善の減弱は認められなかった。

口腔乾燥感の重症度 VAS スコア (投与開始時からの差)

時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	1 標本 t 検定
投与 12 週後	54	15.9	20.4	13	p=0.000
投与 28 週後	49	22.0	22.3	18	p=0.000
投与 40 週後	44	23.4	25.8	18	p=0.000
投与 52 週後	43	27.8	26.5	28	p=0.000
最終観察時 ^{a)}	65	25.2	26.0	23	p=0.000

単位：mm

a) 52 週投与終了例及び中止例の最終評価の合計

【薬効薬理】

本剤は、正常動物（ラット、イヌ）及び X 線照射による唾液分泌不全モデルラットにおいて、十二指腸内投与により用量依存的な唾液分泌促進作用を示した⁹⁻¹³⁾。本剤による唾液分泌促進作用は選択的ムスカリン M₃ 受容体遮断薬により著明に抑制された^{14, 15)}。本剤はヒト及びラットムスカリン受容体サブタイプ (M₁ M₂ 及び M₃) に対しほぼ同等の親和性を示し^{13, 16)}、本剤の刺激によりラット耳下腺細胞の細胞内カルシウム濃度は上昇した¹⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

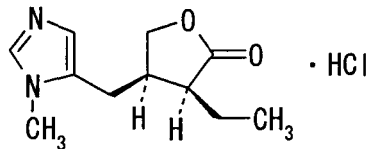
一般名：塩酸ピロカルピン

Pilocarpine Hydrochloride

分子式：C₁₁H₁₆N₂O₂ · HCl

分子量：244.72

構造式：



化学名：(3*S*,4*R*)-3-Ethyl-dihydro-4-(1-methyl-1*H*-imidazol-5-ylmethyl)furan-2(3*H*)-one monohydrochloride

性状：本品は無色の結晶又は白色の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

本品は酢酸(100)に極めて溶けやすく、水、メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、無水酢酸にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品 1.0 g を水 10 mL に溶かした液の pH は 3.5～4.5 である。

本品は吸湿性であり、光によって変化する。

【包装】

サラジェン錠 5 mg：100 錠(PTP)，210 錠(PTP)，500 錠(PTP)

【主要文献】

- 1)～12), 14), 16) キッセイ薬品工業株式会社：社内資料
- 13) Omori, Y et al. : *Arzneim. Forsch./Drug Res.* : 53, 342, 2003
- 15) Iwabuchi, Y et al. : *Asia Pac. J. Pharmacol.* : 7, 271, 1992
- 17) Glenert, U. : *Eur. J. Pharmacol.* : 226, 43, 1992

【文献請求先】

キッセイ薬品工業株式会社 製品情報部
〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号
TEL.03-3279-2304