2023年7月改訂（第12版）

日本標準商品分類番号：87239

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

口腔乾燥症状改善薬
日本薬局方ピロカルピン塩酸塩錠

サラジェン®錠5mg
SALAGEN® Tablets 5mg

ピロカルピン塩酸塩顆粒

サラジェン®顆粒0.5%
SALAGEN® Granules 0.5%

剤形	サラジェン錠5mg：フィルムコート錠 サラジェン顆粒0.5%：顆粒剤
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	サラジェン錠5mg：1錠中日局ピロカルピン塩酸塩5mg サラジェン顆粒0.5%：1g中日局ピロカルピン塩酸塩5mg
一般名	和名：ピロカルピン塩酸塩（JAN） 洋名：Pilocarpine Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	

	サラジェン錠5mg	サラジェン顆粒0.5%
製造販売承認年月日	2005年7月25日	2014年8月15日
薬価基準収載年月日	2005年9月16日	2014年12月12日
販売年月日	2005年9月22日	2014年12月12日

製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社　くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日、当社休日を除く月～金　9:00～17:40 医療関係者向けホームページ　https://med.kissei.co.jp/

本IFは2023年5月改訂（第1版：サラジェン錠5mg、第1版：サラジェン顆粒0.5%）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
GS1バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。

®：登録商標

サラジェン錠
(01)14987051247123

サラジェン顆粒
(01)14987051248137

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日

病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ.概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

Ⅱ.名称に関する項目 3
1. 販売名 3
2. 一般名 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名(命名法)又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ.有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法、定量法 4

Ⅳ.製剤に関する項目 5
1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物 6
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

Ⅴ.治療に関する項目 9
1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 9
4. 用法及び用量に関連する注意 9
5. 臨床成績 10

Ⅵ.薬効薬理に関する項目 14
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 14
2. 薬理作用 14

Ⅶ.薬物動態に関する項目 20
1. 血中濃度の推移 20
2. 薬物速度論的パラメータ 23
3. 母集団(ポピュレーション)解析 23
4. 吸収 23
5. 分布 24
6. 代謝 26
7. 排泄 27
8. トランスポーターに関する情報 27
9. 透析等による除去率 27
10. 特定の背景を有する患者 27
11. その他 28

Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 29
1. 警告内容とその理由 29
2. 禁忌内容とその理由 29
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 29
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 29
5. 重要な基本的注意とその理由 29
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 30
7. 相互作用 32
8. 副作用 33
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 43
10. 過量投与 43
11. 適用上の注意 43
12. その他の注意 43

Ⅸ.非臨床試験に関する項目 45
1. 薬理試験 45
2. 毒性試験 46

Ⅹ.管理的事項に関する項目 48
1. 規制区分 48
2. 有効期間 48
3. 包装状態での貯法 48
4. 取扱い上の注意 48
5. 患者向け資材 48
6. 同一成分・同効薬 48
7. 国際誕生年月日 48
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 48
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 49
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 49
11. 再審査期間 49
12. 投薬期間制限に関する情報 49
13. 各種コード 49
14. 保険給付上の注意 49

Ⅺ.文献 50
1. 引用文献 50
2. その他の参考文献 50

Ⅻ.参考資料 51
1. 主な外国での発売状況 51
2. 海外における臨床支援情報 52

XIII.備考 53
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 53
2. その他の関連資料 54

略 語 表

略語	略語内容
Al-P	アルカリホスファターゼ（Alkaline phosphatase）
ALT(GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（Alanine aminotransferase）／グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（Glutamic-pyruvate transaminase）
AST(GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Aspartate aminotransferase）／グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（Glutamic-oxaloacetic transaminase）
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積（Area under the concentration-time curve）
AUC_{0-inf}	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（Area under the curve from time zero to infinity）
AUC_{0-24}	24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（Area under the curve from time of dosing to 24 hours post dose）
BUN	血中尿素窒素（Blood urea nitrogen）
CLtot/F	経口投与時の全身クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
EC_{50}	50%効果濃度
HERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（Human ether-á-go-go related gene）
LDH	乳酸脱水素酵素（Lactate dehydrogenase）
$t_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間
VAS	視覚的アナログ尺度（Visual analogue scale）
Vdss/F	経口投与時の定常状態における分布容積
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（Gamma glutamyl transpeptidase）

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ピロカルピン塩酸塩は、南米植物の *Pilocarpus jaborandi* あるいは *Pilocarpus microphyllus* の葉に存在するアルカロイドであり、ムスカリン受容体に作用する副交感神経刺激薬である。以前から、副交感神経刺激様作用に基づいた眼圧下降作用により、緑内障治療薬として臨床に用いられてきた。

ピロカルピン塩酸塩の経口剤であるサラジェンは、米国 MGI Pharma 社において開発された口腔乾燥症状改善薬で、唾液腺のムスカリン受容体を刺激して生理的な唾液の分泌を促進する。

1994 年に米国で「頭頸部癌の放射線治療によって引き起こされる唾液腺分泌機能低下による口腔乾燥症の諸症状」の改善薬として承認された。本邦では「サラジェン錠 5mg」の販売名で 2005 年 7 月に「頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善」の効能又は効果が承認され、すでに口腔乾燥症状改善薬として使用されている。

さらに、シェーグレン症候群患者における口腔乾燥症の諸症状の改善に対する本剤の有用性が実証され、1998 年に米国で承認された。本邦においても、2007 年 10 月に「シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善」の効能又は効果が追加された。

また、第十六改正日本薬局方第一追補に「ピロカルピン塩酸塩錠」が収載された。

2014 年 8 月には、サラジェン錠における処方変更に伴う承認事項一部変更承認並びに新剤形製剤である販売名「サラジェン顆粒 0.5%」の承認を得た。

なお、「頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善」の効能又は効果において使用成績調査を、「シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善」の効能又は効果において特定使用成績調査を実施し、それぞれ 2011 年 10 月、2012 年 1 月に再審査申請を行った。その結果、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を 2013 年 6 月に得た。

2. 製品の治療学的特性

＜頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善＞

1. 「頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善」の適応をもつ本邦初の内服製剤である。
2. 唾液腺のムスカリン受容体を刺激し、唾液分泌を促進する。
   （「VI.薬効薬理に関する項目 2.薬理作用 (1)作用部位・作用機序」の項参照）
3. 頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状による日常生活の障害を改善する。
   （「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (4)検証的試験」の項参照）
4. 重大な副作用として間質性肺炎、失神・意識喪失が報告されている。
   （「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8.副作用」の項参照）

＜シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善＞

1. シェーグレン症候群患者の口腔乾燥感を、投与直後から速やかに改善する。
   （「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (4)検証的試験」の項参照）
2. 唾液腺のムスカリン受容体を刺激し、唾液分泌を促進する。
   （「VI.薬効薬理に関する項目 2.薬理作用 (1)作用部位・作用機序」の項参照）
3. 口腔乾燥症状を長期にわたり改善し、効果の減弱は認められなかった。
   （「V.治療に関する項目 5.臨床成績 (4)検証的試験」の項参照）
4. 重大な副作用として間質性肺炎、失神・意識喪失が報告されている。
   （「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8.副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

サラジェン錠：苦味をマスクするため、小型フィルムコーティング錠とし、吸湿性があるため、PTP 包装、アルミピローを施した。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サラジェン錠 5mg

サラジェン顆粒 0.5%

(2) 洋名

SALAGEN Tablets 5mg

SALAGEN Granules 0.5%

(3) 名称の由来

唾液（Saliva）をうむ（Generation）薬剤の意味

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ピロカルピン塩酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

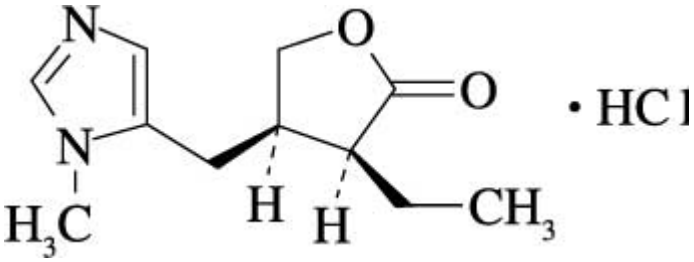
Pilocarpine Hydrochloride（JAN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{11}H_{16}N_2O_2$・HCl

分子量：244.72

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：KSS-694

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は無色の結晶又は白色の粉末で、においはなく、味は僅かに苦い。
本品は光によって変化する。

(2) 溶解性

溶媒	日局の溶解度表記
酢酸（100）	極めて溶けやすい
水	溶けやすい
メタノール	溶けやすい
エタノール（95）	溶けやすい
無水酢酸	やや溶けやすい
ジエチルエーテル	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：200～203℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法
日局「ピロカルピン塩酸塩」による。
定量法
日局「ピロカルピン塩酸塩」による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

サラジェン錠 5mg：フィルムコート錠

サラジェン顆粒 0.5%：顆粒

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	サラジェン錠5mg			サラジェン顆粒0.5%		
含量	5mg			5mg		
色調	白色			白色～微黄白色		
外形	表面	裏面	側面	表面	裏面	側面
				―		
直径	約6.4mm			―		
厚さ	約3.5mm			―		
質量	約113.5mg			―		

(3) 識別コード

販売名	サラジェン錠 5mg	サラジェン顆粒 0.5%
識別コード	K S5	K SLG
記載場所	錠剤、PTP シート	分包

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

サラジェン錠 5mg

有効成分	1 錠中日局ピロカルピン塩酸塩 5mg
添加剤	トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、マクロゴール、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸、酸化チタン、D-マンニトール、カルナウバロウ

サラジェン顆粒 0.5%

有効成分	1g 中日局ピロカルピン塩酸塩 5mg
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸、クエン酸、無水ケイ酸、D-マンニトール、香料、アラビアガム、デキストリン

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

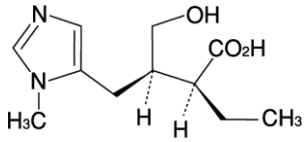
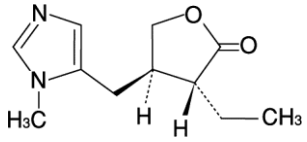
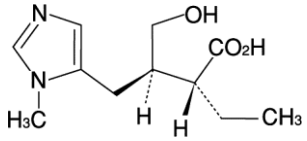
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

略号･一般名	化学名・略称	構造式
PLA	ピロカルピン酸	
IPC	イソピロカルピン	
IPA	イソピロカルピン酸	

6. 製剤の各種条件下における安定性

サラジェン錠 5mg

試験名		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60%RH	遮光	PTP+ アルミピロー包装	48ヵ月	類縁物質の増加 その他の項目変化なし
加速試験		40℃	75%RH	遮光	PTP+ アルミピロー包装	6ヵ月	類縁物質の増加 その他の項目変化なし
苛酷試験	温度	60℃	成り行き	遮光	シャーレ（開放）	12週	錠剤表面の着色 類縁物質の増加 水分・硬度の低下 その他の項目変化なし
	湿度	25℃	84%RH	遮光	シャーレ（開放）	8週	水分・類縁物質の増加 硬度の低下 その他の項目変化なし
	光	25℃	成り行き	D65ランプ 40001x	シャーレ（開放）	310時間	変化なし
					シャーレ（開放） 全体をアルミ箔で覆う		変化なし

サラジェン顆粒 0.5%

試験名		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60%RH	遮光	アルミスティック [a)]	30ヵ月	含量及び溶出率の低下 類縁物質の増加 その他の項目変化なし
加速試験		40℃	75%RH	遮光	アルミスティック [a)]	6ヵ月	類縁物質の増加 含量の低下（4ヵ月まで規格内） 溶出率の低下 その他の項目変化なし
中間的試験		30℃	65%RH	遮光	アルミスティック [a)]	12ヵ月	類縁物質の増加 含量・溶出率の低下 その他の項目変化なし
苛酷試験	温度	60℃	成り行き	遮光	シャーレ（開放）	12週	類縁物質の増加 含量・溶出率・水分の低下 確認試験の吸収スペクトル強度の低下 その他の項目変化なし
	湿度	25℃	84%RH	遮光	シャーレ（開放）	8週	水分・類縁物質の増加 含量・流動性の低下 その他の項目変化なし
	光	25℃	成り行き	D65ランプ 40001x	シャーレ（開放）	310時間	類縁物質の増加 含量・溶出率の低下 その他の項目変化なし
					シャーレ（開放） 全体をアルミ箔で覆う		変化なし

a）顆粒をアルミスティック包装（1g 分包）し、さらに紙箱に入れた形態

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

サラジェン錠 5mg：30 分間の溶出率は 80%以上であった（日局溶出試験パドル法、試験液溶出試験第 2 液）。
サラジェン顆粒 0.5%：15 分間の溶出率は 85%以上であった（日局溶出試験パドル法、試験液溶出試験第 2 液）。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

サラジェン錠 5mg：100 錠［10 錠（PTP）×10］、500 錠［10 錠（PTP）×50］
サラジェン顆粒 0.5%：84g［1g×84 包］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

サラジェン錠 5mg　PTP：PP（ポリプロピレン）、アルミニウム
サラジェン顆粒 0.5%　ポリエチレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
〇頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善
〇シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5.(3)用量反応探索試験」の項参照。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
本剤の投与は空腹時を避け、食後30分以内とすること。

（解説）

7.	本剤の体内動態に及ぼす食事の影響は、2種類の臨床薬理試験で検討されており、いずれの試験においても、食事摂取による本剤の血漿中薬物動態への大きな影響は認められていないが、空腹時反復投与を行った第I相臨床試験では本剤の薬理作用に起因する副作用が多く発現したことから、本剤は空腹時を避けて投与すべきであると判断した。 サラジェン錠承認時（頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善）の第III相臨床試験では、食直後投与により、本剤は口腔乾燥感及び口腔乾燥症に伴う日常生活の障害度（会話障害、摂食障害及び睡眠障害）を改善し、口腔乾燥症状の改善を裏付ける補助療法の使用頻度を有意に減少することが確認された。 これらのことから、本剤の空腹時投与による副作用発現をできる限り回避するための適正な使用の情報として、「本剤の投与は空腹時を避け、食後30分以内とする」ことを用法及び用量に関連する注意事項として記載した。 なお、本剤は増量により副作用の発現率の増加が予想されるため、1回5mgを超える増量は行わないように注意すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

① 単回投与試験[1)]

健康成人男性24例にピロカルピン塩酸塩錠2.5、5、7.5及び10mg（4段階）を空腹時単回経口投与したとき、本剤の薬効である唾液分泌以外の副作用として、発汗・汗ばむ・寝汗12例（5～10mg）、体のほてり・体熱感・顔のほてり5例（5、7.5mg）、悪寒・寒気6例（7.5、10mg）、下腹部痛5例（7.5、10mg）、排尿時痛2例（10mg）、また歯痛、体温の低下及びアミラーゼ値上昇が各1例みられた。2.5及び5mg投与では安全性に問題はなかったが、7.5及び10mg投与での忍容性は良好でなかった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

② 反復投与試験[1,2)]

健康成人男性8例にピロカルピン塩酸塩錠5mg（4日目以降2.5mg）を1日3回、7日間食前経口投与したところ、投与3日目まで1回5mgの投与により、悪寒、下腹部痛、排尿時痛及び残尿感などの副作用が発現し、1回2.5mgに減量せざるを得なかった。減量によりその大部分が消失したが、2例において排尿時痛や残尿感が続き、投与を中止した。

また健康成人男性8例にピロカルピン塩酸塩錠5mgを1日3回、6日間食直後経口投与したところ、発汗、体のほてりなどの副作用はみられたが、忍容性は良好であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

＜頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善[1)]＞

頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症患者を対象に、ピロカルピン塩酸塩錠を1回1mg、2mg又は3mgを、それぞれ朝・昼・夕食30分前の1日3回12週間経口投与した。その結果、唾液分泌量の増加に有意な用量反応性が認められたが、主要評価項目である口腔乾燥症の全般重症度VASスコアに有意な用量反応性はみられなかった。また安全性については、いずれの用量においても忍容性は良好であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

＜シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善[3)]＞

口腔乾燥症を有するシェーグレン症候群患者を対象に、ピロカルピン塩酸塩錠 1回2.5mg、5mg又はプラセボを1日3回毎食直後に12週間経口投与した。その結果、最終評価時における口腔乾燥症の全般改善度VASスコアは、5mg群がプラセボ群に比べ有意に高かった（p＝0.015）。また口腔乾燥感の重症度VASスコア、唾液分泌量、口腔乾燥症による日常生活の障害度（睡眠障害）においても5mg群で有意な改善効果が認められた。一方、2.5mg群はいずれの項目においてもプラセボ群との有意差は認められなかった。また安全性については、いずれの投与群においても忍容性は良好であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善[4)]＞

国内第 III 相二重盲検比較試験

頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症患者を対象に、ピロカルピン塩酸塩錠 1 回 5mg 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、ピロカルピン塩酸塩錠はプラセボと比較して、主要評価項目である最終観察時の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、副次評価項目である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。副作用（臨床症状）発現割合は、ピロカルピン塩酸塩錠群 73.9%（65/88 例）、プラセボ群 32.2%（28/87 例）であった。ピロカルピン塩酸塩錠群の主な副作用（臨床症状）は、発汗 63.6%（56/88 例）、頻尿 11.4%（10/88 例）であった。副作用（臨床検査値）発現割合は、ピロカルピン塩酸塩錠群 32.5%（27/83 例）、プラセボ群 22.4%（19/85 例）であった。ピロカルピン塩酸塩錠群の主な副作用（臨床検査値）は、尿潜血変動 6.2%（5/81 例）であった。

口腔乾燥感の重症度 VAS スコア（投与開始時からの差）

時期	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)]	15mg/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

＜シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善[5)]＞

国内第 III 相二重盲検比較試験

シェーグレン症候群患者を対象に、ピロカルピン塩酸塩錠 1 回 5mg を 1 日 3 回毎食後に 12 週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である最終評価時における口腔乾燥感重症度 VAS スコアでは、ピロカルピン塩酸塩錠はプラセボと比較して平均値は上回っていたが、有意差は認められなかった。しかしながら、投与 12 週後の口腔乾燥感重症度 VAS スコアの評価と投与 12 週後の投与直後（投与 1～2 時間後）の口腔乾燥感の評価が乖離した 7 例を除いて集計した結果、ピロカルピン塩酸塩錠はプラセボと比較していずれの評価時期においても有意な改善が認められた（対応のない t 検定：投与 12 週後 P=0.042、最終評価時 P=0.031）。また、ピロカルピン塩酸塩錠はプラセボと比較していずれの評価時期においても口腔乾燥症全般改善度 VAS スコアを有意に改善した。さらに、ピロカルピン塩酸塩錠は副次評価項目である投与後の唾液分泌量を有意に増加させ、投与直後（投与 1～2 時間後）の口腔乾燥感を有意に改善した。副作用（臨床症状）発現割合は、ピロカルピン塩酸塩錠群 74.3%（78/105 例）、プラセボ群 62.7%（69/110 例）であった。ピロカルピン塩酸塩錠群の主な副作用（臨床症状）は、多汗症 38.1%（40/105 例）、悪心 12.4%（13/105 例）、頭痛 10.5%（11/105 例）であった。副作用（臨床検査値）発現割合は、ピロカルピン塩酸塩錠群 31.7%（32/101 例）、プラセボ群 30.3%（33/109 例）であった。ピロカルピン塩酸塩錠群の主な副作用（臨床検査値）は、トリグリセリド上昇 6.9%（7/101 例）、Al-P 上昇 6.0%（6/100 例）、γ-GTP 上昇及びヘマトクリット減少各 5.0%（5/100 例）であった。

口腔乾燥感重症度 VAS スコア（投与開始時からの差）

群	時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	対応のない t 検定
15mg/日	投与 2 週後	97	17.8	22.0	11.0	P<0.001
	投与 4 週後	94	23.4	24.8	19.0	P=0.010
	投与 8 週後	93	25.3	26.3	21.0	P=0.003
	投与 12 週後	88	24.2	30.1	20.0	P=0.158
	最終評価時[a)]	102	22.7	28.8	19.0	P=0.113
プラセボ	投与 2 週後	109	8.4	13.8	6.0	－
	投与 4 週後	105	15.4	18.9	13.0	－
	投与 8 週後	102	15.1	22.9	14.0	－

群	時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	対応のない t 検定
	投与 12 週後	96	18.6	23.0	12.5	-
	最終評価時 a)	109	17.0	22.5	12.0	-

単位：mm

a）12 週後投与終了例及び中止例の最終評価の合計

2）安全性試験

＜頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善 6)＞

国内長期投与試験

頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症患者を対象に、ピロカルピン塩酸塩錠 1 回 5mg 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、臨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。副作用（臨床症状）の発現割合は 81.8%（54/66 例）であった。主な副作用（臨床症状）は、発汗 66.7%（44/66 例）、鼻汁 15.2%（10/66 例）、下痢 10.6%（7/66 例）であった。副作用（臨床検査値）の発現割合は 24.1%（14/58 例）であった。主な副作用（臨床検査値）は、赤血球数減少、血色素量減少、ヘマトクリット減少、γ-GTP 上昇及び LDH 上昇各 5.3%（3/57 例）であった。

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

＜シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善 7)＞

国内長期投与試験

シェーグレン症候群患者を対象に、ピロカルピン塩酸塩錠 1 回 5mg を 1 日 3 回毎食後に 52 週間経口投与した非盲検試験において、臨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。副作用（臨床症状）発現割合は 92.2%（106/115 例）であった。主な副作用（臨床症状）は、多汗症 50.4%（58/115 例）、頭痛 20.0%（23/115 例）、悪心 19.1%（22/115 例）、下痢 15.7%（18/115 例）、咳嗽及び嘔吐各 11.3%（13/115 例）、血圧上昇 10.4%（12/115 例）であった。副作用（臨床検査値）発現割合は 42.0%（47/112 例）であった。主な副作用（臨床検査値）は、トリグリセリド上昇 13.8%（15/109 例）、γ-GTP 上昇 9.1%（10/110 例）、ALT 上昇及び尿潜血上昇各 6.4%（7/110 例）、AST 上昇 5.5%（6/110 例）であった。

口腔乾燥感重症度 VAS スコア（投与開始時からの差）

評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	1 標本 t 検定 b)
投与 12 週後	98	18.0	22.8	15.5	P<0.001
投与 28 週後	92	24.2	26.3	20.0	P<0.001
投与 40 週後	82	25.9	26.9	23.0	P<0.001
投与 52 週後	76	24.2	29.3	18.5	P<0.001
最終評価時 a)	111	25.0	27.7	19.0	P<0.001

単位：mm

a）52 週後投与終了例及び中止例の最終評価の合計

b）投与開始時との比較

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善＞

使用成績調査（サラジェン錠）

安全性解析対象は、2,155 例であった。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）であった。主な器官別大分類別の副作用発現率は、皮膚及び皮下組織障害 22.6%（487 例）、胃腸障害 5.3%（114 例）、一般・全身障害及び投与部位の状態 1.8%（39 例）、神経系障害 1.6%（35 例）、腎及び尿路障害 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。

有効性解析対象は、1,983 例であった。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。

＜シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善＞

特定使用成績調査（サラジェン錠）

安全性解析対象は、512 例であった。主な器官別大分類別の副作用発現率は、皮膚及び皮下組織障害 21.5%（110 例）、胃腸障害 12.1%（62 例）、一般・全身障害及び投与部位の状態 2.7%（14 例）、神経系障害 2.3%（12 例）、腎及び尿路障害 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。

有効性解析対象は、438 例であった。有効性は、口腔乾燥感の重症度 VAS（Visual Analog Scale）スコア（0mm（気にならない）～100mm（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±標準偏差）（評価例数）のベースライン値は 70.6±20.6mm（362 例）であり、ベースラインからの変化量（平均値±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±28.1mm（318 例）、26.1±25.6mm（221 例）、26.3±27.5mm（191 例）及び 28.4±25.6mm（170 例）、並びに 25.3±27.2mm（362 例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アセチルコリン塩化物、アンベノニウム塩化物、カルプロニウム塩化物、ベタネコール塩化物、ジスチグミン臭化物、ピリドスチグミン臭化物、ネオスチグミン、セビメリン塩酸塩水和物等のコリン作動薬及びコリンエステラーゼ阻害薬

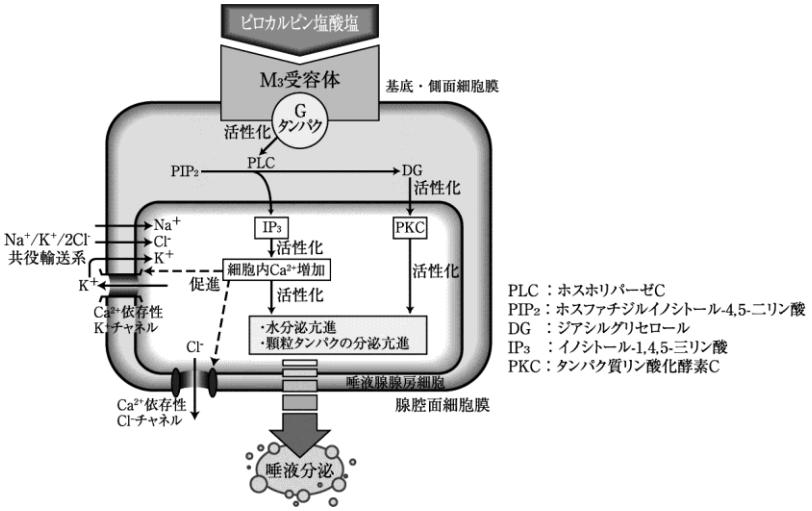
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ピロカルピン塩酸塩は唾液腺腺房細胞のムスカリン（M_3）受容体を刺激して、細胞内カルシウムを増加させ、腺腔内への水及び顆粒タンパクの分泌を亢進することにより、唾液分泌を促進する。[8)]

ピロカルピン塩酸塩の作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1） 正常動物における唾液分泌促進作用

① 正常ラットにおける耳下腺からの唾液分泌促進作用（ラット）[9)]

麻酔下にて、絶食下の正常雄性 SD 系ラット（8 週齢）各 8 匹に、ピロカルピン塩酸塩（0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kg）又はセビメリン塩酸塩（3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg）を十二指腸内投与したところ、ピロカルピン塩酸塩は耳下腺の総唾液分泌量を用量依存的に増加させ、唾液分泌速度を上昇させた。

② 正常ラットにおける顎下腺・舌下腺からの唾液分泌促進作用（ラット）[9)]

麻酔下にて、絶食下の正常雄性 SD 系ラット（8 週齢）各 7～8 匹に、ピロカルピン塩酸塩（0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kg）又はセビメリン塩酸塩（3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg）を十二指腸内投与したところ、ピロカルピン塩酸塩は顎下腺・舌下腺の総唾液分泌量を用量依存的に増加させ、唾液分泌速度を上昇させた。

③ 正常イヌにおける耳下腺からの唾液分泌促進作用（イヌ）[9)]

麻酔下にて、絶食下の正常雄性ビーグル犬各 4 匹にピロカルピン塩酸塩（0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kg）又はセビメリン塩酸塩（3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg）を十二指腸内投与したところ、ピロカルピン塩酸塩は耳下腺の総唾液分泌量を用量依存的に増加させ、唾液分泌速度を上昇させた。

④ 正常マウスにおける唾液分泌促進作用（マウス）[10)]

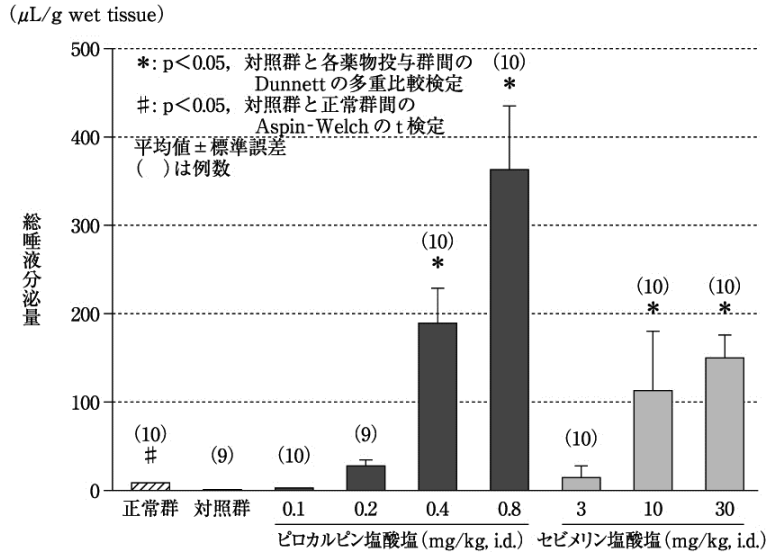
麻酔下にて、絶食下の正常雌性 ICR 系マウス（8 週齢）各 7～8 匹に、ピロカルピン塩酸塩（0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.4mg/kg）又はセビメリン塩酸塩（1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg）を十二指腸内投与したところ、ピロカルピン塩酸塩は総唾液分泌量を用量依存的に増加させ、唾液分泌速度を上昇させた。

2）病態モデル動物における唾液分泌促進作用

① 口腔乾燥症モデルラットにおける耳下腺からの唾液分泌促進作用（ラット）[9)]

雄性 SD 系ラット（7 週齢）の口腔乾燥症モデル（X 線単回照射 7 日後）各 9～10 匹に、麻酔下、絶食下にてピロカルピン塩酸塩（0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kg）又はセビメリン塩酸塩（3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg）を十二指腸内投与したところ、ピロカルピン塩酸塩は耳下腺の総唾液分泌量を用量依存的に増加させた。

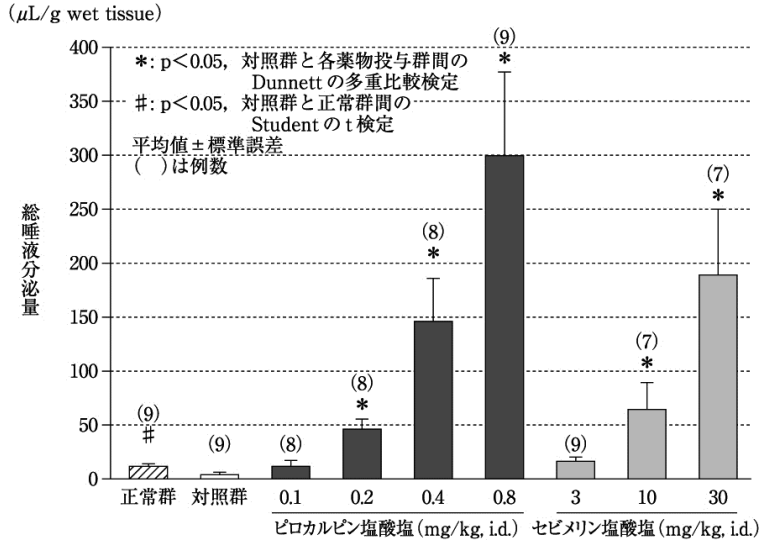
耳下腺からの唾液分泌促進作用（口腔乾燥症モデルラット）



② 口腔乾燥症モデルラットにおける顎下腺・舌下腺からの唾液分泌促進作用（ラット）[1)]

雄性 SD 系ラット（7 週齢）の口腔乾燥症モデル（X 線単回照射 7 日後）各 7～9 匹に、麻酔下、絶食下にてピロカルピン塩酸塩（0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.4mg/kg、0.8mg/kg）又はセビメリン塩酸塩（3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg）を十二指腸内投与したところ、ピロカルピン塩酸塩は顎下腺・舌下腺の総唾液分泌量を用量依存的に増加させた。

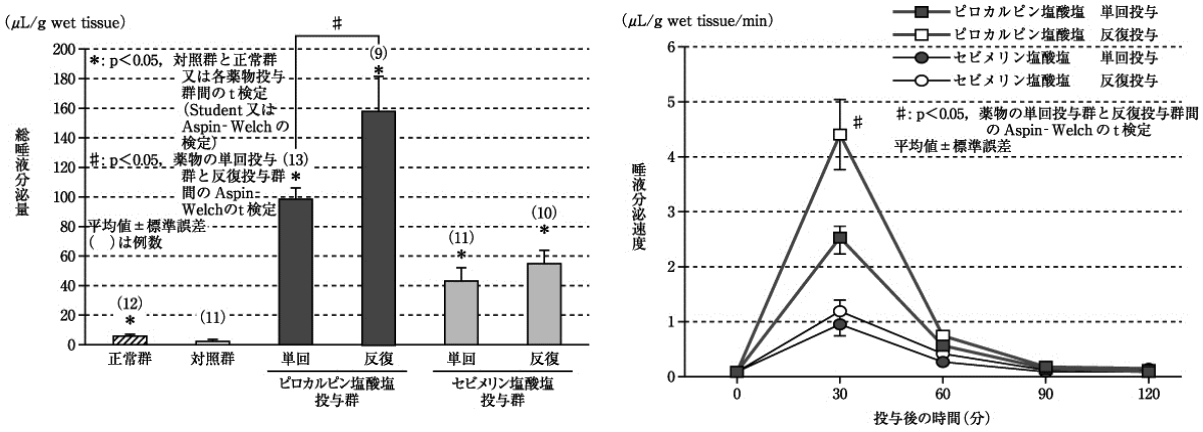
顎下腺・舌下腺からの唾液分泌促進作用（口腔乾燥症モデルラット）



③ 口腔乾燥症モデルラットにおける反復経口投与の影響（ラット）[1)]

雄性 SD 系ラット（7 週齢）の口腔乾燥症モデル（X 線単回照射後 1 日目）各 9～13 匹に、反復投与群としてピロカルピン塩酸塩（0.4mg/kg）又はセビメリン塩酸塩（10mg/kg）、単回投与群として蒸留水を 1 日 2 回 28 日間、反復経口投与した。29 日目に、両群とも麻酔下、絶食下にてピロカルピン塩酸塩を十二指腸内投与して耳下腺の総唾液分泌量及び唾液分泌速度を測定した。ピロカルピン塩酸塩反復投与群は単回投与群と比べ耳下腺の総唾液分泌量が有意に増加し、唾液分泌速度は上昇した。反復経口投与による作用の減弱は認められなかった。

反復経口投与による唾液分泌促進作用（口腔乾燥症モデルラット）

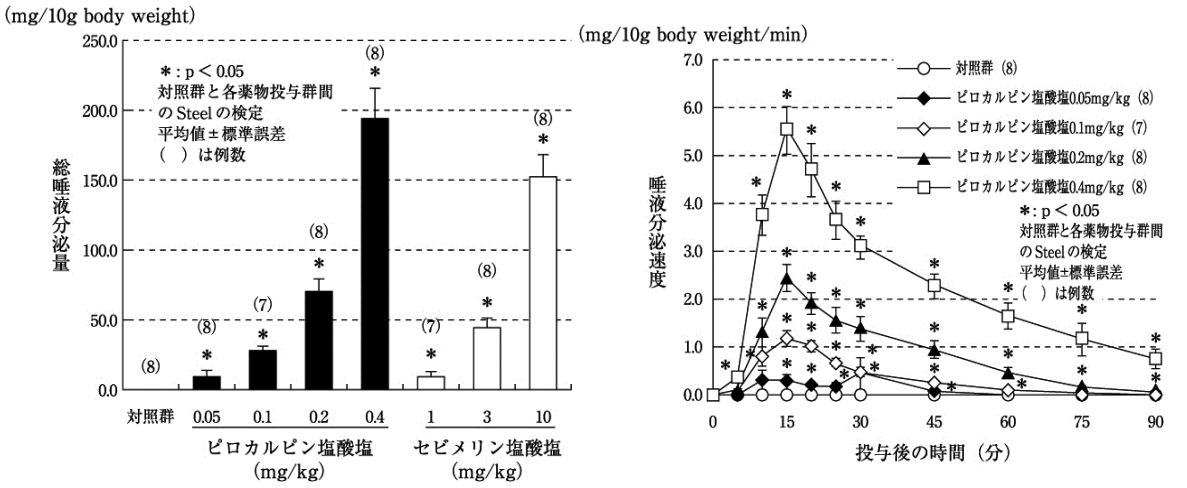


④ シェーグレン症候群モデルマウス（MRL/lpr 系マウス※）における唾液分泌促進作用（マウス）[10)]

雌性 MRL/lpr 系マウス（20 週齢）各 7～8 匹に、麻酔下、絶食下にてピロカルピン塩酸塩（0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.4mg/kg）又はセビメリン塩酸塩（1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg）を十二指腸内投与したところ、ピロカルピン塩酸塩は総唾液分泌量を用量依存的に増加させ、唾液分泌速度を上昇させた。

※MRL/lpr 系マウス：全身性エリテマトーデス様病態を示す自己免疫疾患自然発症マウス。免疫性の唾液腺炎が認められることから、シェーグレン症候群のモデル動物と考えられている。

唾液分泌促進作用（シェーグレン症候群モデルマウス）

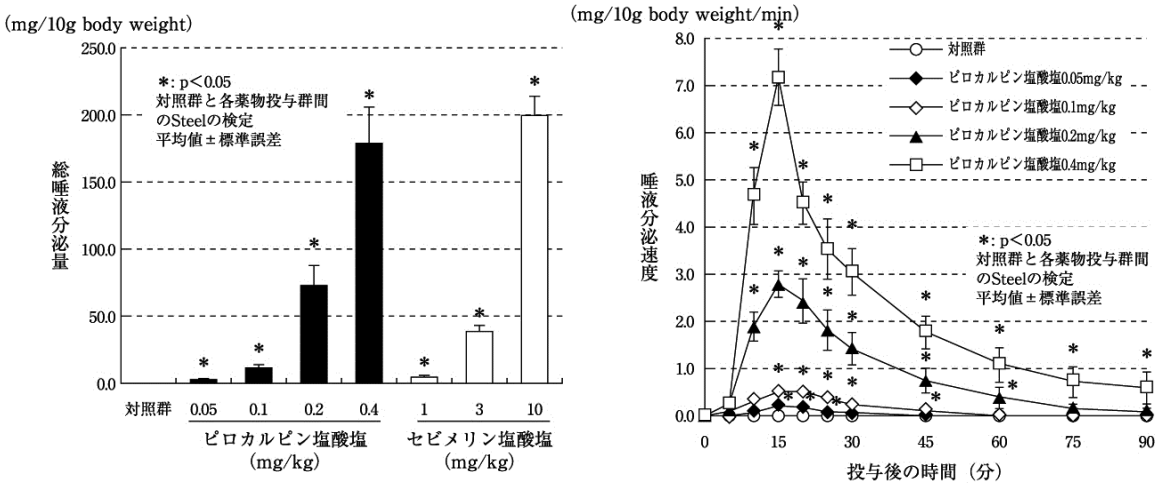


⑤ シェーグレン症候群モデルマウス（aly/aly 系マウス※）における唾液分泌促進作用（マウス）[10)]

雌性 aly/aly 系マウス（20 週齢）各 8 匹に、麻酔下、絶食下にてピロカルピン塩酸塩（0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.4mg/kg）又はセビメリン塩酸塩（1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg）を十二指腸内投与したところ、ピロカルピン塩酸塩は総唾液分泌量を用量依存的に増加させ、唾液分泌速度を上昇させた。

※aly/aly 系マウス：リンパ節とパイエル板が欠損した免疫不全モデルマウス。唾液腺炎を併発しその病変に自己免疫反応の関与が示唆されていることから、シェーグレン症候群のモデル動物と考えられている。

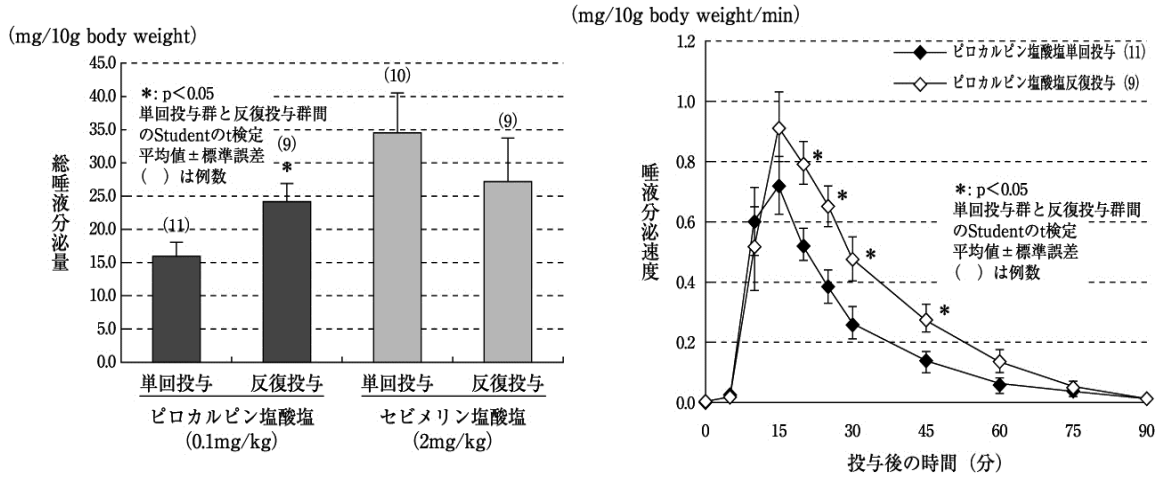
唾液分泌促進作用（シェーグレン症候群モデルマウス）



⑥ シェーグレン症候群モデルマウス（MRL/lpr 系マウス）における反復経口投与の影響（マウス）[3)]

雌性 MRL/lpr 系マウス（18 週齢）を 4 群（各 9～11 匹）に分け、ピロカルピン塩酸塩（0.1mg/kg）、セビメリン塩酸塩（2mg/kg）、又は溶媒（蒸留水、2 群）を 1 日 3 回 28 日間反復経口投与した。29 日目に、麻酔下、絶食下にて、ピロカルピン塩酸塩反復投与群と溶媒投与群（1 群）にピロカルピン塩酸塩（0.1mg/kg）を、セビメリン塩酸塩反復投与群と溶媒投与群（もう 1 群）にセビメリン塩酸塩（2mg/kg）を単回十二指腸内投与した。ピロカルピン塩酸塩の反復投与群は単回投与群と比べ総唾液分泌量が有意に増加し、唾液分泌速度は上昇した。反復経口投与による作用の減弱は認められなかった。

反復経口投与による唾液分泌促進作用（シェーグレン症候群モデルマウス）

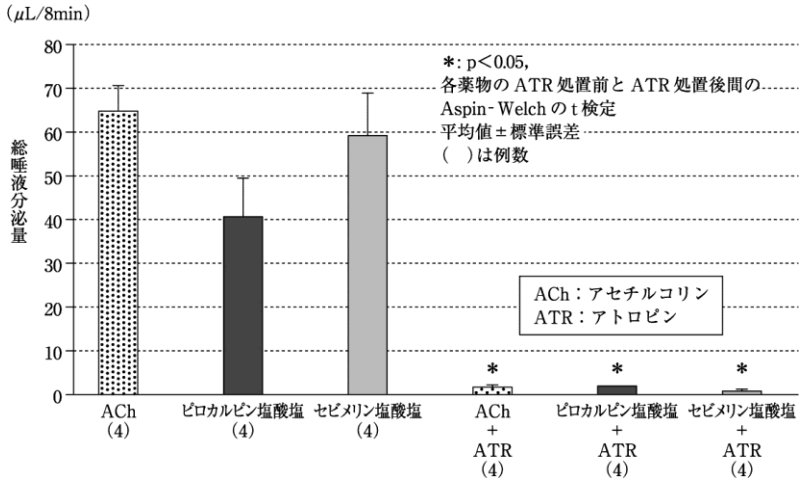


3) ムスカリン受容体への作用

① 各薬剤の総唾液分泌量に対するアトロピン（ATR）の影響（*in vitro*）[1)]

雄性ラット（15～19 週齢）の顎下腺・舌下腺の灌流標本において、ピロカルピン塩酸塩（1×10^{-5}mol/L）、セビメリン塩酸塩（3×10^{-4}mol/L）及びアセチルコリン（ACh：1×10^{-6} mol/L）を１分間灌流し、灌流開始から８分間の総唾液分泌量を測定した。ピロカルピン塩酸塩、セビメリン塩酸塩及びアセチルコリンは唾液分泌促進作用を示し、その作用はアトロピン（1×10^{-7}mol/L）の前処置により著明に抑制された。以上より、ピロカルピン塩酸塩の唾液分泌作用は、ムスカリン受容体を介する反応であることが示唆された。

各薬剤の総唾液分泌量に対する ATR の影響（*in vitro*）



② ムスカリン受容体サブタイプへの親和性（*in vitro*）[9)]

ラット組織又はヒト受容体を発現させた CHO-K1 細胞又は Sf9 細胞の各膜分画を用い、放射性リガンドの結合阻害を指標としてムスカリン受容体サブタイプに対する結合親和性を測定した。ピロカルピン塩酸塩は、ラット及びヒトムスカリン受容体サブタイプに高い親和性を示した。

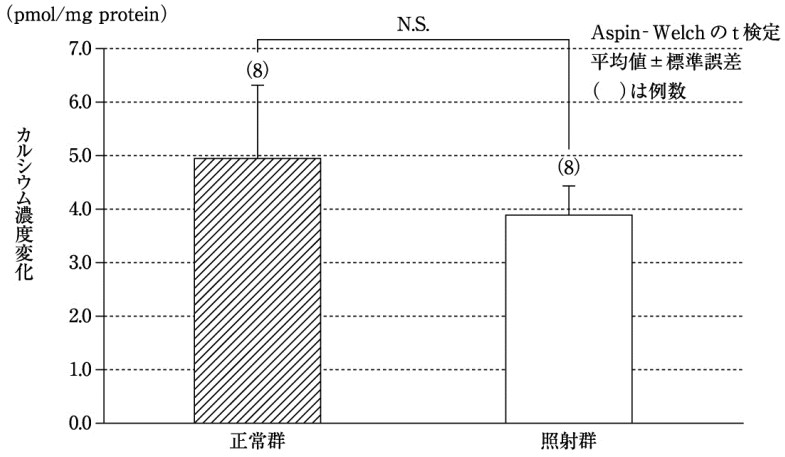
ムスカリン受容体サブタイプへの親和性（*in vitro*）

受容体		親和性 IC_{50} (mol/L)		
		ピロカルピン塩酸塩	セビメリン塩酸塩	カルバコール
ラット	M_1（大脳皮質）	6.60×10^{-7}	1.48×10^{-6}	2.66×10^{-5}
	M_2（大脳皮質）	6.41×10^{-7}	1.55×10^{-6}	5.03×10^{-6}
	M_3（下顎腺）	4.01×10^{-6}	5.18×10^{-6}	1.67×10^{-5}
ヒト	M_1（CHO-K1 細胞に発現）	8.14×10^{-6}	1.38×10^{-5}	3.10×10^{-4}
	M_2（Sf9 細胞に発現）	6.93×10^{-6}	1.16×10^{-5}	5.68×10^{-5}
	M_3（Sf9 細胞に発現）	5.23×10^{-6}	7.98×10^{-6}	2.37×10^{-4}
	M_4（CHO-K1 細胞に発現）	5.44×10^{-5}	2.33×10^{-5}	9.58×10^{-5}
	M_5（CHO-K1 細胞に発現）	4.00×10^{-5}	3.32×10^{-5}	2.20×10^{-4}

4) カルシウム濃度上昇作用（*in vitro*）[1)]

雄性SD系ラット（8週齢）の口腔乾燥症モデル（X線単回照射7日後）及び正常ラット各8匹の耳下腺単離細胞にピロカルピン塩酸塩（1×10^{-5}mol/L）を添加したところ、細胞内カルシウム濃度の上昇が認められ、その上昇程度に両群間で有意な差は認められなかった。したがって、ピロカルピン塩酸塩の唾液分泌促進作用には細胞内カルシウムの動員機構を介した機序の関与が示唆された。

カルシウム濃度上昇作用（*in vitro*）



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人（単回投与）[11] ※

健康成人男性にサラジェン錠5mgを1錠（ピロカルピン塩酸塩として5mg）空腹時に経口投与した際の薬物動態パラメータを以下に示す。

サラジェン錠の薬物動態パラメータ

(n=28、平均値±標準偏差)

	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
サラジェン錠 5mg	72.82±36.22	26.78±9.72	0.920±0.297	1.586±0.397

※承認事項一部変更申請承認時（2014年8月）のデータ

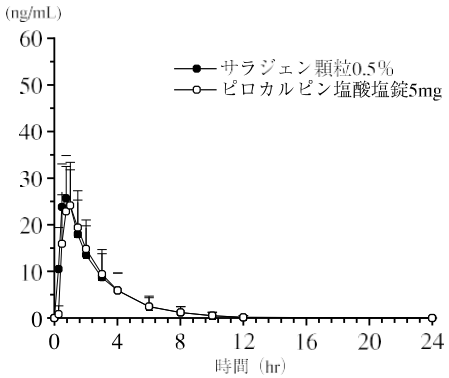
2) 生物学的同等性試験（健康成人、空腹時）[12]

健康成人男性にサラジェン顆粒0.5%又はピロカルピン塩酸塩錠5mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1g又は1錠（ピロカルピン塩酸塩として5mg）を空腹時に経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

ピロカルピン塩酸塩の薬物動態パラメータ

(n=29、平均値±標準偏差)

	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
サラジェン顆粒 0.5%	70.73±33.55	28.27±8.34	0.741±0.287	1.566±0.310
ピロカルピン塩酸塩錠5mg	68.05±33.30	27.01±8.68	0.957±0.335	1.536±0.310



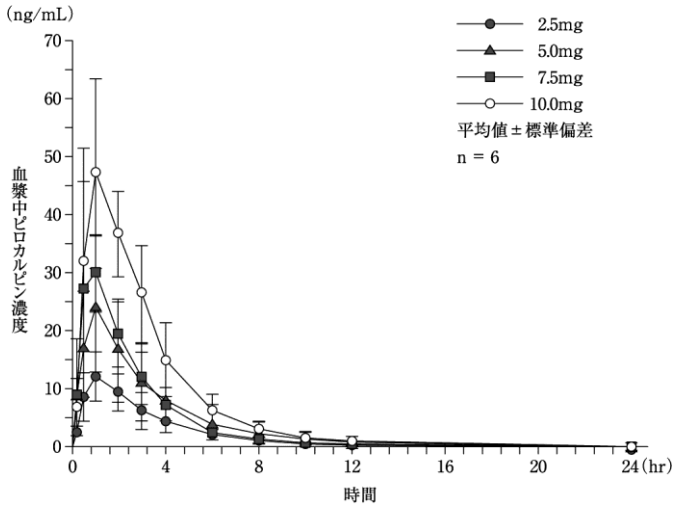
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

3) 健康成人（単回投与）[1)]

健康成人男性6例に、ピロカルピン塩酸塩錠2.5、5、7.5及び10mg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（C_{max}）に達し、半減期（$t_{1/2}$）は約1.2～1.6時間であった。

なお、血漿中未変化体濃度はGC/MSで測定した。

健康成人男性における空腹時単回経口投与後の血漿中ピロカルピン濃度推移



健康成人男性における空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng･hr/mL)
2.5	13.42± 3.66	0.85±0.35	1.60±0.50	39.49±19.62
5	24.77±12.16	0.84±0.20	1.62±0.55	78.42±53.24
7.5	34.73±12.57	0.86±0.47	1.15±0.07	81.09±18.47
10	49.58±15.80	1.13±0.29	1.37±0.33	150.64±49.07

(n=6、平均値±標準偏差)

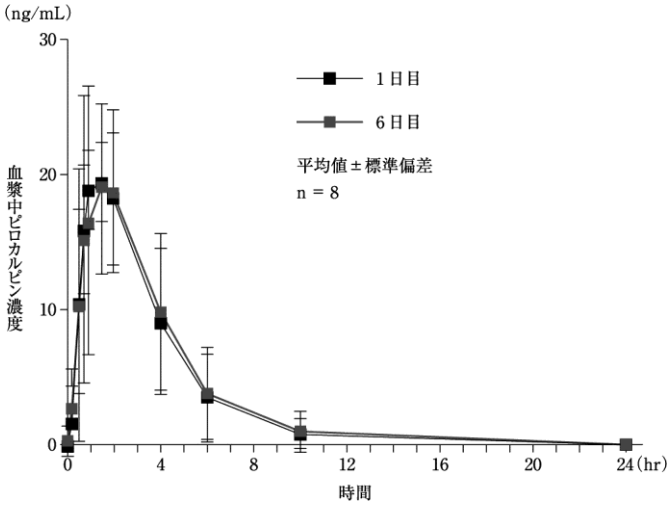
注）本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはピロカルピン塩酸塩として1回5mgを1日3回、食後に経口投与する。」である。

4) 健康成人（反復投与）[2)]

健康成人男性8例にピロカルピン塩酸塩錠5mgを1日3回（1日目及び6日目は1回）、6日間食直後に反復経口投与したとき、血漿中ピロカルピン濃度推移は、1日目及び6日目においてほぼ同様の推移を示した。

なお、血漿中未変化体濃度はGC/MSで測定した。

健康成人男性における食直後、反復経口投与時の血漿中ピロカルピン濃度推移（1 日目、6 日目）



健康成人男性における食直後、反復経口投与時の薬物動態パラメータ（1 日目、6 日目）

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng･hr/mL)
1日目	21.44±2.69	1.34±0.48	1.56±0.50	78.28±33.43
6日目	20.44±7.23	1.48±0.57	1.82±0.59	82.77±37.72

（n＝8、平均値±標準偏差）

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

5） 口腔乾燥症患者（反復投与）[3、6]

頭頸部の放射線治療後の口腔乾燥症患者を対象とした長期投与試験及び、口腔乾燥症を有するシェーグレン症候群患者を対象とした長期投与試験において、投与開始時、投与 12 週後及び 28 週後に投与 60 分後の血漿中未変化体濃度を測定した。

両試験とも反復投与による大きな変化はなく、健康成人男性に 5mg を食後に単回投与した場合の Cmax とほぼ同様の値を示した。

以上より、シェーグレン症候群患者でのピロカルピン塩酸塩錠の薬物動態は、健康成人男性及び放射線治療後の口腔乾燥症患者とほぼ同様であり、長期投与による薬物動態の大きな変化はないと考えられた。

なお、血漿中未変化体濃度は GC/MS で測定した。

頭頸部の放射線治療後の口腔乾燥症患者及び口腔乾燥症を有する
シェーグレン症候群患者における投与 60 分後の血漿中未変化体濃度

評価時期	頭頸部の放射線治療後 (ng/mL)	例数	シェーグレン症候群 (ng/mL)	例数
投与開始時	26.83±20.67	13	28.00±17.05	23
投与12週後	30.51±18.89	9	28.39±12.47	18
投与28週後	18.46±15.05	8	25.98±14.12	16

（平均値±標準偏差）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人 8 例にピロカルピン塩酸塩錠 5mg を空腹時又は食直後に単回経口投与し、血漿中濃度推移を検討したところ、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータはほぼ同様であり、食事摂取による影響は認められなかった。
なお、血漿中未変化体濃度は GC/MS で測定した。[2)]

健康成人男性における空腹時又は食直後、単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与時期	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng・hr/mL)
空腹時	25.43±7.66	1.04±0.38	1.68±0.60	88.14±41.96
食直後	22.88±4.34	1.34±0.52	1.44±0.55	80.39±33.54

(n=8、平均値±標準偏差)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデルを当てはめた。[1)]

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

0.45±0.12hr
(健康成人男性、空腹時 5mg 単回経口投与、平均値±標準偏差)

(4) クリアランス

経口クリアランス(CLtot/F)：0.99±0.42 (L/hr/kg)
(健康成人男性、空腹時 5mg 単回経口投与、平均値±標準偏差)

(5) 分布容積

分布容積(Vdss/F)：2.15±0.50 (L/kg)
(健康成人男性、空腹時 5mg 単回経口投与、平均値±標準偏差)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当しない

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(1) バイオアベイラビリティ
＜参考＞［ラット］［イヌ］[1)]
89%（ラット、0.3mg/kg）
47%（イヌ、0.3mg/kg）
(2) 吸収部位
＜参考＞［ラット］[1)]
腸管全体から速やか、かつほぼ完全に吸収される。

（3）吸収率

＜参考＞［ラット］[1)]

雄性SD系ラットに[^{14}C]ピロカルピン塩酸塩0.3mg/kgを経口投与又は静脈内投与し、得られた両者の血漿中放射能濃度におけるAUC_{0-24hr}の比から求めた吸収率は113%であった。

（4）腸肝循環

＜参考＞［ラット］[1)]

胆管カニューレを処置した雄性SD系ラットに[^{14}C]ピロカルピン塩酸塩0.3mg/kgを単回経口投与した時、投与後48時間までに投与放射能の6.92%が胆汁に排泄された。この胆汁試料を胆管カニューレ処置した別ラットの十二指腸内に投与した時、投与後24時間までの尿及び胆汁中に排泄された放射能は、胆汁採取したラットの投与放射能のそれぞれ1.46%、1.04%に相当することより、腸肝循環する割合は投与量の約2.5%と考えられる。（再吸収率約36%）。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

＜参考＞［ラット］[1)]

[^{14}C]ピロカルピン塩酸塩0.3mg/kgを雄性SD系ラットに経口投与したときの大脳、小脳及び脊髄中放射能濃度は血漿中濃度より低く、中枢神経系への移行性は低いと考えられた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

＜参考＞［ラット］[1)]

雌性SD系ラット（妊娠18日目）に［^{14}C］ピロカルピン塩酸塩0.3mg/kgを単回経口投与したところ、胎児への放射能の移行は、最高濃度に達した投与後0.5時間においても約１%と低く、消失も速やかであった。

(3) 乳汁への移行性

＜参考＞［ラット］[1)]

雌性SD系ラット（分娩後14日目）に［^{14}C］ピロカルピン塩酸塩0.3mg/kgを単回経口投与したところ、乳汁中放射能濃度は、投与後0.5時間に最高濃度に達し、血漿中とほぼ同値を示した。その後放射能の消失は血漿と同様に推移し、投与後24時間には0.001μg eq./gに低下した。

以上より、未変化体あるいは代謝物は一部乳汁中へ移行するものの、血漿と同様速やかに消失し、乳汁への残留性はないと考えられる。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

＜参考＞［ラット］[1)]

雄性SD系ラットに[^{14}C]ピロカルピン塩酸塩0.3mg/kgを単回経口投与すると、ほとんどの臓器・組織において投与後0.5時間で最高放射能濃度に到達し、中枢神経系等を除いた多くの臓器・組織において血漿中放射能濃度より高値を示した。各臓器・組織からの消失は速やかであり、脳の放射能濃度は全測定時間を通じて血漿のそれよりも低値であった。

ラットに[^{14}C]ピロカルピン塩酸塩の 0.3mg/kg を単回経口投与時の臓器・組織内放射能濃度

(n=3、平均値±標準偏差)

臓器・組織名	臓器・組織内放射能濃度（μg eq./g）					
	0.5時間	1時間	4時間	8時間	24時間	72時間
血液	0.101±0.007	0.049±0.005	0.007±0.003	0.003±0.000	0.001±0.001	0.001±0.001
血漿	0.123±0.007	0.062±0.005	0.008±0.003	0.003±0.001	0.001±0.001	N.D.
小脳	0.058±0.006	0.023±0.003	0.003±0.001	0.001±0.000	N.D.	N.D.
大脳	0.058±0.006	0.028±0.003	0.004±0.003	0.001±0.000	0.001±0.001	N.D.
脳幹	0.057±0.006	0.023±0.003	0.003±0.002	0.001±0.001	N.D.	N.D.
下垂体	0.184±0.029	0.087±0.009	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
骨髄	0.157±0.021	0.074±0.003	0.009±0.003	0.005±0.001	N.D.	N.D.
眼球	0.056±0.004	0.033±0.003	0.005±0.001	0.002±0.000	<0.001	N.D.
脊髄	0.055±0.004	0.025±0.001	0.008±0.010	0.001±0.001	N.D.	N.D.
心臓	0.110±0.007	0.051±0.006	0.008±0.003	0.003±0.000	0.001±0.000	0.001±0.001
肺	0.299±0.025	0.181±0.009	0.044±0.008	0.026±0.002	0.012±0.000	0.007±0.002
肝臓	1.23±0.06	0.552±0.094	0.134±0.010	0.058±0.006	0.010±0.001	0.005±0.001
腎臓	1.59±0.15	0.607±0.157	0.092±0.076	0.016±0.002	0.003±0.001	0.002±0.001
膵臓	0.179±0.014	0.078±0.011	0.012±0.005	0.004±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000
脾臓	0.167±0.003	0.070±0.010	0.011±0.005	0.006±0.001	0.002±0.001	0.001±0.000
副腎	1.02±0.34	0.570±0.207	0.031±0.013	0.009±0.002	0.002±0.002	N.D.
甲状腺	0.164±0.026	0.081±0.007	0.028±0.036	N.D.	N.D.	N.D.
ハーダー腺	0.206±0.037	0.082±0.017	0.009±0.005	0.004±0.001	0.002±0.000	0.001±0.000
気管	0.235±0.045	0.135±0.019	0.029±0.007	0.015±0.004	0.007±0.003	0.004±0.002
胸腺	0.116±0.005	0.061±0.009	0.007±0.002	0.003±0.001	0.001±0.000	0.001±0.000
顎下腺	0.179±0.009	0.084±0.010	0.010±0.003	0.004±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000
耳下腺	0.146±0.021	0.072±0.014	0.009±0.003	0.003±0.001	0.001±0.001	0.001±0.001
白色脂肪	0.053±0.020	0.021±0.003	0.032±0.052	0.001±0.001	N.D.	N.D.
褐色脂肪	0.110±0.008	0.047±0.006	0.006±0.002	0.003±0.000	0.001±0.001	0.001±0.000
筋肉	0.092±0.006	0.050±0.002	0.006±0.002	0.002±0.001	0.001±0.000	<0.001
包皮腺	0.403±0.087	0.364±0.167	0.071±0.016	0.035±0.015	0.003±0.001	N.D.
精巣	0.065±0.002	0.065±0.005	0.010±0.001	0.003±0.001	0.001±0.000	N.D.
前立腺	0.207±0.066	0.079±0.034	0.022±0.027	0.007±0.007	0.001±0.000	N.D.
精嚢	0.151±0.038	0.083±0.023	0.051±0.077	0.004±0.001	0.001±0.000	0.001±0.000
尿路	1.73±1.71	0.764±0.641	0.224±0.332	0.032±0.031	0.002±0.001	N.D.
胃壁	0.885±0.336	0.418±0.187	0.207±0.059	0.061±0.017	0.005±0.002	0.003±0.001
小腸壁	0.669±0.014	0.455±0.006	0.301±0.137	0.063±0.017	0.005±0.002	0.001±0.001
盲腸壁	0.292±0.090	0.215±0.052	0.400±0.093	0.178±0.069	0.011±0.002	0.003±0.001
大腸壁	0.392±0.247	0.347±0.109	0.373±0.016	0.120±0.058	0.006±0.001	0.003±0.001
投与量に対する%						
胃壁	1.56±0.569	0.868±0.445	0.449±0.131	0.141±0.028	0.0095±0.0055	0.0056±0.0024
小腸壁	4.33±1.10	4.04±0.39	2.21±1.29	0.474±0.109	0.0394±0.0139	0.0117±0.0046
盲腸壁	0.499±0.142	0.311±0.065	0.445±0.042	0.249±0.164	0.0156±0.0083	0.0041±0.0006
大腸壁	0.732±0.407	0.718±0.224	0.820±0.061	0.270±0.127	0.0108±0.0009	0.0064±0.0030

(6) 血漿蛋白結合率

濃度（ng/mL）	血漿中蛋白結合率（%）		
	ラット	イヌ	ヒト
19	0.2±4.4	3.3±5.0	10.1±1.2
100	3.0±1.6	2.7±1.4	2.9±1.3
195	1.6±1.2	3.8±2.5	4.3±2.7
485	1.6±2.2	2.2±1.9	3.5±2.2

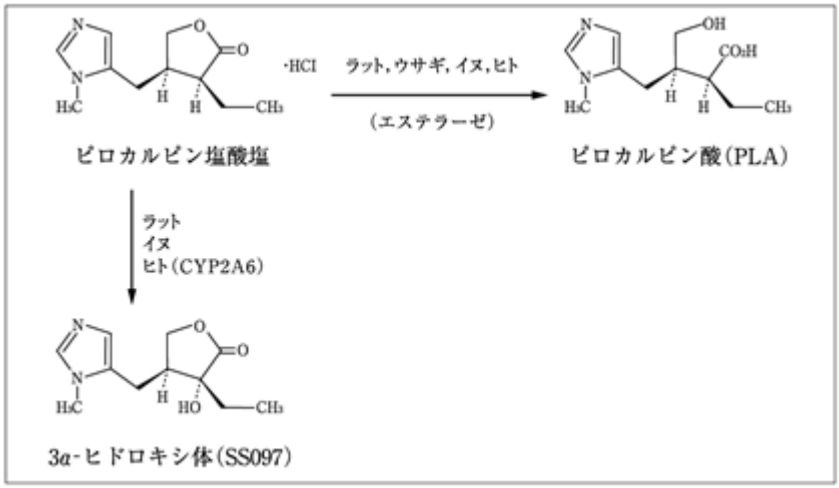
［^{14}C］ピロカルピン塩酸塩を用いたデータ　（n=3、平均値±標準偏差）[1)]

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにおけるピロカルピン塩酸塩の主な推定代謝経路は、エステラーゼによるピロカルピン酸（PLA）への加水分解反応と、チトクローム P450 2A6（CYP2A6）による 3α-ヒドロキシ体（SS097）への酸化反応と考えられる。[1)]

主な推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ピロカルピン塩酸塩から 3α-ヒドロキシ体への酸化反応に関与する代謝酵素は、CYP2A6 であると推定されている。またピロカルピン塩酸塩からピロカルピン酸へは、主に A-エステラーゼ、1,4-ラクトナーゼの性質を有するエステラーゼによって代謝される。[13、14)]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

＜参考＞［ラット］[1)]

ピロカルピン塩酸塩は消化管からほぼ完全に吸収され、初回通過効果の影響は少ないと考えられた。

＜参考＞［イヌ］[1)]

ピロカルピン塩酸塩は経口投与した量の約半分が初回通過効果などの影響で循環血中に到達しないことが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ピロカルピン塩酸塩の主要な代謝物であるピロカルピン酸には、ムスカリン様作用は認められなかった。3α-ヒドロキシ体においては、回腸収縮作用における EC_{50} はピロカルピン塩酸塩の約 200 倍、またヒトムスカリン受容体サブタイプを発現させた細胞を用いた結合試験ではピロカルピン塩酸塩の 131～245 倍であった。以上より、3α-ヒドロキシ体のムスカリン様作用は非常に弱く、これらの代謝物がピロカルピン塩酸塩の効果に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。[1)、9)]

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に尿中に排泄される。[2)]

(2) 排泄率

健康成人男性 8 例にピロカルピン塩酸塩錠 5mg を空腹時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 22%、27%及び 20%、計約 68%が尿中に排泄され、その大部分が投与後 8 時間までに排泄された。[2)]

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能低下者（参考：外国人のデータ）[15)]

血液透析を受けていない成人腎機能低下者 8 例に、ピロカルピン塩酸塩錠 5mg を単回経口投与したとき、クレアチニ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。

なお、血漿中未変化体濃度は GC/MS で測定した。

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

2) 肝機能低下者（参考：外国人のデータ）[16)]

成人肝機能正常者 6 例（男性 4 名、女性 2 名）及び肝機能低下者 12 例（男性 10 名、女性 2 名）に、ピロカルピン塩酸塩錠 5mg を単回経口投与したとき、正常者に比べ肝機能低下者の C_{max}、AUC_{0-inf} は増加し、経口クリアランス（CLtot/F）は低下した。

なお、血漿中未変化体濃度は GC/MS で測定した。

成人肝機能正常者及び肝機能低下者における空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng・hr/mL)	CLtot/F (mL/min/kg)
肝機能正常者（n=6）	25.0±7.3	1.00±0.41	1.27±0.18	57.50±18.10	19.6±4.7
肝機能低下者（n=12）	33.1±9.5	0.89±0.32	2.09±1.13	108.42±54.24	11.8±5.7

（n=6 あるいは 12、平均値±標準偏差）

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

3) 高齢者（単回投与）[1)]

高齢及び非高齢男性各 10 例に、ピロカルピン塩酸塩錠 3mg を空腹時に単回投与した。高齢者における血漿中未変化体濃度は非高齢者と比較して C_{max} で約 17%、AUC_{0-24hr} で約 28%の高値を示したが、分散分析の結果、群間に有意差は認められず、ピロカルピン塩酸塩錠の血漿中動態には年齢による大きな差はないと考えられた。
なお、血漿中未変化体濃度は GC/MS で測定した。

高齢者及び非高齢者男性における薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng･hr/mL)
高齢者	16.36±3.89	0.83±0.44	1.45±0.33	46.15±23.28
非高齢者	14.02±3.51	0.76±0.40	1.36±0.33	35.26±17.71

（n=10、平均値±標準偏差）

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

4) コーカシアン（単回投与）[1)]

日本人とコーカシアンの健康成人男性にピロカルピン塩酸塩錠 3 及び 5mg をそれぞれ食前及び食事中に単回経口投与し、血漿中未変化体濃度を比較した結果、同一の用法用量においていずれの薬物動態パラメータにも人種差は認められなかった。
なお、血漿中未変化体濃度は GC/MS で測定した。

注）本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重篤な虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者［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。］
2.2 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。］
2.3 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。］
2.4 てんかんのある患者［てんかん発作をおこすおそれがある。］
2.5 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。］
2.6 虹彩炎の患者［縮瞳が症状を悪化させるおそれがある。］
2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1	本剤は、ムスカリンM_3受容体に作用することが確認されている。ムスカリンM_3作動薬は、血管内皮が正常な場合には血管を拡張させることが知られているが、心筋梗塞（急性心筋梗塞、陳旧性心筋梗塞）、狭心症（不安定狭心症、安定狭心症）等の重篤な虚血性心疾患のある患者に投与すると血管内皮障害に伴う冠血管の攣縮を引き起こし、結果的に血管狭窄が増強され、それらの病態を悪化させるおそれがある。[17]
2.2	気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患のある患者にコリン作動薬を投与すると、気管支平滑筋の緊張によって気道抵抗が増大し、気管支粘液の分泌が亢進し、症状が悪化するおそれがある。
2.3	消化管及び膀胱頸部に閉塞のある患者にコリン作動薬を投与すると、消化管又は膀胱筋が収縮又は緊張し、消化管の通過障害又は排尿障害が発症するおそれがある。
2.4	てんかんは、脳内神経の過剰な興奮を原因とするため、てんかんのある患者にコリン作動薬を投与することにより、コリン作動性神経の異常な興奮を引き起こし、てんかん発作を誘発するおそれがある。
2.5	パーキンソニズム、パーキンソン病は、黒質-線条体系に存在するドパミン作動神経系とアセチルコリン作動神経系のバランスが崩れ、ドパミン作動系の機能低下により相対的にアセチルコリン作動系優位となることにより発症すると考えられている。したがってこれらの患者に、コリン作動薬を投与すると症状を悪化させるおそれがある。
2.6	虹彩炎のある患者にコリン作動薬を投与することにより瞳孔括約筋に作用し、縮瞳を起こし、虹彩炎の症状を悪化させるおそれがあることから、米国の添付文書を参考に「虹彩炎の患者」を投与禁忌と設定した。
2.7	一般的留意事項として設定した。 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により過敏症が再発する可能性が高いと考えられるため、過敏症の既往が判明した患者には、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
8.1 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。
8.2 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ので、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。
8.3 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。

（解説）

8.1	本剤はコリン作動薬のため、その薬理作用に基づき瞳孔括約筋に作用し、縮瞳を起こすおそれがあるため設定した。
8.2	本剤はコリン作動薬のため、その薬理作用に基づいた過度の発汗を引き起こす可能性があるため設定した。 なお、サラジェン錠の承認時の国内臨床試験（頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善）においても、副作用として多汗37.0%(246/665)が発現している。効能追加承認時の国内臨床試験（シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善）においても、副作用として多汗40.6%（149/367）が発現している。
8.3	サラジェン錠の承認時の国内臨床試験（頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善）における成績に基づき、米国の添付文書を参考にして設定した。 国内の第 II・III 相臨床試験（頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善）の評価は 12 週で実施しており、52 週まで検討した長期投与試験でも 12～16 週以降安定した改善効果が得られている。また、米国の添付文書にも「初期の改善が認められても、本剤による有益な効果が得られるかどうかを評価するためには、本剤による治療は少なくとも 12 週間継続する必要があると思われる。」との記載がある。以上のことから、12 週が効果を見極める目安と考え、重要な基本的注意に記載した。 シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善においても経過を十分に観察し、投与の継続を判断すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 間質性肺炎の患者
間質性肺炎を増悪する可能性がある。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 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。

9.1.7 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。

9.1.8 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。

9.1.9 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。

9.1.10 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。

9.1.11 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。

9.1.12 認識力の障害又は精神障害のある患者
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。

（解説）

9.1.1	高度の唾液腺腫脹及び唾液腺の疼痛を有する患者にコリン作動薬を投与することにより、症状を悪化させるおそれがあることから設定した。 なお、サラジェン錠の承認時の国内臨床試験（頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善）においても、副作用として唾液腺腫大 0.5%（3/665）、唾液腺痛 0.8%（5/665）が発現している。効能追加承認時の国内臨床試験(シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善)においても、副作用として唾液腺腫大 1.6%（6/367）、唾液腺痛 3.0%（11/367）が発現している。
9.1.2	間質性肺炎はサラジェン錠の承認時の国内臨床試験（頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善）では報告されていなかったものの、類薬（セビメリン塩酸塩）の国内臨床試験で報告があったため、注意喚起を図っていた。その後、シェーグレン症候群患者を対象にした国内臨床試験において、間質性肺炎を発現した症例が1例確認されたことから、重大な副作用にも追記した。〔詳しくは「8. 副作用」の項参照〕
9.1.3	膵炎の患者にコリン作動薬を投与することにより、膵液の分泌が亢進し、膵炎の症状が悪化するおそれがある。

9.1.4	過敏性腸疾患の患者にコリン作動薬を投与することにより、腸管運動が亢進し、過敏性腸疾患の症状が悪化するおそれがある。
9.1.5	消化性潰瘍の患者にコリン作動薬を投与することにより、胃酸分泌が亢進し、消化性潰瘍の症状が悪化するおそれがある。
9.1.6	胆のう障害又は胆石のある患者にコリン作動薬を投与することにより、胆管開口部のOddi括約筋が収縮し、胆のう障害又は胆石の症状が悪化するおそれがある。
9.1.7	尿路結石又は腎結石のある患者にコリン作動薬を投与することにより、尿管及び尿道平滑筋が収縮し、尿路結石又は腎結石の症状が悪化するおそれがある。
9.1.8	前立腺肥大のある患者にコリン作動薬を投与することにより、膀胱筋が収縮又は緊張し、排尿障害が悪化するおそれがある。
9.1.9	甲状腺機能亢進症の患者では、動悸、息切れ、頻脈、不整脈（心房細動）、心不全等の心機能に異常が認められる場合がある。これらの患者にコリン作動薬を投与することにより、心血管系に作用して不整脈又は心房細動を起こすおそれがある。
9.1.10	全身性進行性硬化症は、その疾患の進行に従って、食道蠕動運動低下、逆流性食道炎、便秘、下痢、心症状（不整脈、伝導障害）、浮腫が発現することが知られている。 これらの患者にコリン作動薬を投与することにより、心血管系、消化器系に作用し、症状が悪化するおそれがある。
9.1.11	コリンエステラーゼ阻害薬（臭化ジスチグミン）の記載を参考にして設定した。 迷走神経緊張症のある患者では、本剤の投与により症状が悪化するおそれがある。
9.1.12	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ため設定した。 米国の添付文書の解説書に以下の記載がある。 「本剤の投与により、一時的な精神状態の変化（緊張、錯乱状態）が生じるとの報告がある。また、アルツハイマー型の認知症の患者では、症状の悪化がみられた。メカニズムは不明である。」

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。[16.6.2 参照]

（解説）

9.3.1	海外で実施されたピロカルピン塩酸塩の肝機能低下者における臨床試験の成績に基づいて設定した。 肝機能低下者では、肝機能正常者と比較して、ピロカルピン塩酸塩の経口クリアランス（CLtot/F）が有意に低下し、AUC_{0-inf}の有意な増加が認められた。〔「VII.薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者 2)肝機能低下者」の項参照〕

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

（解説）

9.5	米国の添付文書を参考にして設定した。 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の 36mg/kg 以上の用量で、死産児発生頻度の増加、新生児の生存率の低下、平均児体重の減少が認められた。さらに、胚・胎児発生に関する試験の最高用量（36mg/kg）において骨化遅延胎児の発生頻度の増加が認められた。 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験の最高用量群（72mg/kg）において、受胎率の低下が認められた。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、乳汁中への移行が認められている。

（解説）

9.6	米国の添付文書を参考にして設定した。 ラットを用いた動物実験において、母体血漿中濃度と同程度の乳汁中濃度が検出され、乳汁への移行が認められている。消失についても母体血と同様な推移を示した。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

9.7	承認時までに、低出生体重児（体重 2500g 未満）、新生児（出生後 4 週未満）、乳児（1 歳未満）、幼児（7 歳未満）、小児（15 歳未満）を対象とした試験は実施しておらず、本剤の安全性が確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

（解説）

9.8	一般的に高齢者では、肝機能や腎機能等の生理機能が低下していることが多く、本剤が主に肝臓で代謝され、腎臓を介して尿中に排泄されることから、高齢者では高い血中濃度が持続するおそれがあり、副作用が発現しやすいと考えられる。したがって高齢者では、患者の状態を十分観察しながら、慎重に投与する必要がある。 国内の臨床試験において、高齢者（67～78 歳）及び非高齢者（21～31 歳）にピロカルピン塩酸塩として 3mg を空腹時に単回経口投与し、血漿中の未変化体及び代謝物濃度を測定した。[1)] 血漿中未変化体濃度は高齢者で高い傾向を示したが、群間に有意差は認められず、年齢による大きな差はないと考えられた。血漿中での消失は速やかであり、投与後 24 時間ではいずれも定量限界未満となった。また、高齢者及び非高齢者のいずれにおいても有害事象は認められず、臨床検査その他生理学的検査において臨床上問題となる変動は認められなかった。 （VII.薬物動態に関する項目 10.特定の背景を有する患者 3）高齢者」の項参照）

7. 相互作用

10.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。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 アセチルコリン塩化物 ベタネコール塩化物 等 コリンエステラーゼ阻害薬 ネオスチグミン アンベノニウム塩化物 等 アセチルコリン放出促進作用を有する薬剤 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。	ムスカリン様作用が増強される。
抗コリン作動薬 アトロピン硫酸塩水和物 スコポラミン臭化水素酸塩水和物 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。	本剤の作用に拮抗する。
抗コリン作用を有する薬剤	本剤の作用が減弱されることが	

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 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 等	ある。	
CYP2A6 で主に代謝されて活性化する薬剤 テガフール製剤	テガフー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、テガフー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 レトロゾール 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、レトロゾールなどの血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP2A6 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薬物代謝酵素 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。

（解説）

10.2	本剤はコリン作動薬であるため、コリン作動薬（アセチルコリン塩化物、ベタネコール塩化物等）、コリンエステラーゼ阻害薬（ネオスチグミン、アンベノニウム塩化物等）及びアセチルコリン放出促進作用を有する薬剤（モサプリド等）との併用により、ムスカリン様作用が増強される可能性がある。 また、抗コリン作動薬（アトロピン硫酸塩水和物、スコポラミン臭化水素酸塩水和物等）との併用により、本剤又は併用薬剤の作用が減弱される可能性がある。 さらに、抗コリン作用を有する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（アミトリプチリン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩等）との併用により、本剤の作用が減弱される可能性がある。 本剤と CYP2A6 で主に代謝されて活性化する薬剤（テガフール製剤）、CYP2A6 で主に代謝される薬剤（レトロゾール等）、CYP2A6 の阻害剤（メトキサレン等）を併用すると、肝臓の薬物代謝酵素 CYP2A6 で競合的に代謝されるため、本剤の作用が増強又は併用薬の作用が減弱、増強される可能性がある。 ヒト肝ミクロソームを用いてピロカルピンの酸化体である SS097 生成に及ぼす各種阻害剤の影響を検討した結果、CYP2A6 の特異的な阻害剤であるクマリンによって活性の 90%以上が阻害された。 酵母内発現ヒトチトクローム P450（CYP）分子種を用い、SS097 への生成速度を測定した結果、SS097 の生成は CYP2A6 のみで認められ、他の分子種では認められなかった。 これらの結果から、SS097 生成に関与する薬物代謝酵素は CYP2A6 であると推定された。 一方、ヒト肝ミクロソームを用いて CYP2A6 の典型基質であるクマリンの 7-水酸化活性への影響を検討した。その結果、ピロカルピンの添加濃度に依存してクマリンの 7-水酸化活性が阻害され、その阻害様式は競合阻害であり、阻害定数（Ki 値）は 4.08μM と算出された。 以上のことから、CYP2A6 で主に代謝される薬剤を併用すると、血漿中の併用薬剤の未変化体濃度を上昇あるいは代謝物濃度を減少させる可能性が示唆された。 アントラサイクリン系薬剤等の抗悪性腫瘍剤は心臓に対して蓄積性の毒性を有するため、本剤との併用により、本剤の有する循環器系への影響が抗悪性腫瘍剤の心筋に対する毒性を誘発するおそれがある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺炎（0.1%）

異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。

11.1.2 **失神・意識喪失**（0.2%） 一過性の意識喪失等があらわれることがある。

（解説）

11.1.1	間質性肺炎 間質性肺炎はサラジェン錠の承認時の国内臨床試験（頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善）では報告されていなかったものの、類薬（セビメリン塩酸塩）の国内臨床試験で報告があったため、注意喚起を図っていた。その後、シェーグレン症候群患者を対象にした国内臨床試験において、間質性肺炎を発現した症例が１例確認されたことから、重大な副作用に追記した。
11.1.2	失神・意識喪失 サラジェン錠の承認時の国内臨床試験（頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善）と効能追加承認時の国内臨床試験（シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善）でそれぞれ１例の意識喪失を発現した症例が確認されており、国外（アメリカ）の「使用上の注意」にも失神の注意書きがあることから、重大な副作用に追記した。

(2) その他の副作用

11.2 **その他の副作用**

	5%以上	1～5%未満	0.1～1%未満
精神神経系	頭痛	めまい、傾眠、不眠、しびれ	振戦、うつ病、意識低下、舌麻痺、手指のこわばり
消化器	下痢、嘔気	口内炎、唾液腺痛、嘔吐、胃痛、胃不快感、消化不良、腹痛、下腹部痛、腹部膨満、便秘、食欲不振	口角炎、口唇炎、口唇腫脹、口内乾燥、歯肉炎、歯肉腫脹、歯痛、舌炎、唾液分泌過多、唾液腺炎、唾液腺腫大、食道炎、心窩部痛、胃炎、胃重感、腹鳴、腹部不快感、鼓腸放屁、腸炎、メレナ、排便回数増加、肛門周囲炎
循環器		心悸亢進、高血圧	上室性期外収縮、頻脈、不整脈、ST 低下、低血圧
呼吸器	鼻炎	咳、咽頭痛、かぜ症候群	副鼻腔炎、鼻出血、喀痰増加、咽頭異和感、咽頭炎、嗄声、呼吸困難、肺炎、喀血
血液		赤血球数減少、血色素量減少、ヘマトクリット減少、白血球数減少	白血球数増多、好酸球増多、好中球増多、好中球減少、単球増多、リンパ球減少、血小板数減少
泌尿器	頻尿		膀胱炎、尿路感染、残尿感、排尿障害、排尿痛、排尿困難、夜間頻尿、尿失禁、尿量増加
皮膚	多汗	そう痒感、発疹	帯状疱疹、単純疱疹、湿疹、蕁麻疹、汗疹、発赤、皮膚炎、脂漏
筋骨格系		関節痛	頸部硬直、頸部痛、頸肩痛、肩こり、背部痛、腰痛、腰椎部椎間板病変、下肢痛、筋肉痛
眼		視力異常	眼瞼腫脹、眼瞼炎、流涙、眼球乾燥、眼痛
耳		耳鳴	耳痛、中耳炎、難聴
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇、γ-GTP 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇	肝機能異常、総ビリルビン上昇
腎臓		BUN 上昇、尿潜血陽性	クレアチニン上昇、尿蛋白陽性、尿糖陽性
生殖器			前立腺肥大、月経異常
その他	ほてり、トリグリセリド上昇	悪寒、発熱、倦怠感、胸痛、総コレステロール上昇	脱力感、疲労、顔面浮腫、浮腫、末梢性浮腫、味覚異常、冷感、四肢冷感、しゃっくり、疼痛、アルブミン減少、アミラーゼ上昇、アミラーゼ低下、総蛋白上昇、総蛋白減少、総コレステロール低下、尿酸上昇、ナトリウム上昇、ナトリウム低下、カリウム上昇、カリウム低下、クロライド上昇、尿ウロビリノゲン陽性

◆ **項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧**

1）副作用の種類及び発現頻度

	放射線治療 承認時*1	シェーグレン 効能追加承認時*2	放射線治療 使用成績調査*3	シェーグレン 特定使用成績調査*4	計
安全性評価対象例数	665例	367例	2155例	512例	3699例
副作用発現例数（発現率）	385例（57.9%）	282例（76.8%）	685例（31.8%）	194例（37.9%）	1546例（41.8%）
副作用発現件数	960件	1187件	849件	279件	3275件

副作用の種類	放射線治療 承認時*1 例数（%）	シェーグレン 効能追加承認時*2 例数（%）	放射線治療 使用成績調査*3 例数（%）	シェーグレン 特定使用成績調査*4 例数（%）	計 例数（%）
皮膚・皮膚付属器障害	**256（38.5）**	**165（45.0）**	**487（22.6）**	**110（21.5）**	**1018（27.5）**
アレルギー性皮膚炎	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
皮膚炎	2（0.3）	1（0.3）	1（0.0）	——	4（0.1）
接触性皮膚炎	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
眼のかゆみ	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
そう痒感	5（0.8）	10（2.7）	4（0.2）	1（0.2）	20（0.5）
汗疹	——	2（0.5）	1（0.0）	——	3（0.1）
丘疹	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
紅斑	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
紅斑性発疹	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
湿疹	4（0.6）	4（1.1）	1（0.0）	——	9（0.2）
発疹	10（1.5）	6（1.6）	9（0.4）	2（0.4）	27（0.7）
蕁麻疹	2（0.3）	3（0.8）	1（0.0）	1（0.2）	7（0.2）
小結節	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
水疱	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
多汗	246（37.0）	149（40.6）	469（21.8）	107（20.9）	971（26.3）
脂漏	1（0.2）	1（0.3）	——	——	2（0.1）
爪疾患	1（0.2）	——	1（0.0）	——	2（0.1）
爪変色	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
蜂巣炎、蜂窩織炎	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
筋・骨格系障害	**9（1.4）**	**26（7.1）**	**1（0.0）**	**——**	**36（1.0）**
顔面痛	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
顎痛	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
頸部痛	3（0.5）	2（0.5）	——	——	5（0.1）
頸肩痛	——	2（0.5）	——	——	2（0.1）
背部痛	——	3（0.8）	——	——	3（0.1）
側腹部痛	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
腰痛	——	5（1.4）	1（0.0）	——	6（0.2）
関節炎	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
関節痛	1（0.2）	10（2.7）	——	——	11（0.3）
筋肉痛	4（0.6）	3（0.8）	——	——	7（0.2）
骨粗鬆症	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
（有痛性）骨腫脹	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
膠原病	**——**	**1（0.3）**	**——**	**2（0.4）**	**3（0.1）**
関節リウマチ悪化	——	1（0.3）	——	1（0.2）	2（0.1）
全身性エリテマトーデス	——	——	——	1（0.2）	1（0.0）
中枢・末梢神経系障害	**62（9.3）**	**87（23.7）**	**27（1.3）**	**12（2.3）**	**188（5.1）**
ぼんやり	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
めまい	19（2.9）	23（6.3）	12（0.6）	6（1.2）	60（1.6）
意識喪失	1（0.2）	1（0.3）	1（0.0）	1（0.2）	4（0.1）
意識低下	1（0.2）	2（0.5）	——	1（0.2）	4（0.1）
冷感	1（0.2）	1（0.3）	——	——	2（0.1）

（サラジェン錠：承認時、効能追加承認時及び再審査終了時より集計）
＊1：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善承認時
＊2：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善効能追加承認時
＊3：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に対して実施された使用成績調査
＊4：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に対して実施された特定使用成績調査

副作用の種類	放射線治療 承認時*1 例数（%）	シェーグレン 効能追加承認時*2 例数（%）	放射線治療 使用成績調査*3 例数（%）	シェーグレン 特定使用成績調査*4 例数（%）	計 例数（%）
発作（てんかんの）	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
頭痛	30（4.5）	57（15.5）	10（0.5）	6（1.2）	103（2.8）
頭部圧迫感	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
口周囲緊張	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
嗄声	1（0.2）	2（0.5）	1（0.0）	——	4（0.1）
舌麻痺	1（0.2）	1（0.3）	——	——	2（0.1）
頸部硬直	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
首すじの痛み	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
肩こり	2（0.3）	5（1.4）	——	——	7（0.2）
手指のこわばり	2（0.3）	1（0.3）	——	——	3（0.1）
神経痛	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
振戦	4（0.6）	——	3（0.1）	1（0.2）	8（0.2）
しびれ	5（0.8）	6（1.6）	——	——	11（0.3）
知覚減退	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
歩行異常	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
自律神経系障害	**19（2.9）**	**33（9.0）**	**19（0.9）**	**13（2.5）**	**84（2.3）**
唾液分泌過多	3（0.5）	——	6（0.3）	2（0.4）	11（0.3）
高血圧	3（0.5）	19（5.2）	3（0.1）	4（0.8）	29（0.8）
低血圧	1（0.2）	1（0.3）	1（0.0）	——	3（0.1）
心悸亢進	12（1.8）	13（3.5）	9（0.4）	7（1.4）	41（1.1）
発赤	1（0.2）	2（0.5）	——	——	3（0.1）
腸管痙攣	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
痰のからみ（感）	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
視覚障害	**18（2.7）**	**19（5.2）**	**9（0.4）**	**2（0.4）**	**48（1.3）**
黄斑部異常	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
飛蚊症	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
網膜出血	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
眼底出血	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
眼痛	1（0.2）	2（0.5）	——	——	3（0.1）
流涙	8（1.2）	——	3（0.1）	——	11（0.3）
羞明	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
視野が明るくなった	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
疲れ目	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
視力異常	8（1.2）	6（1.6）	2（0.1）	——	16（0.4）
結膜下出血	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
結膜炎	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
眼やに	——	1（0.3）	1（0.0）	——	2（0.1）
眼球乾燥	2（0.3）	——	——	——	2（0.1）
眼瞼腫脹	——	2（0.5）	——	——	2（0.1）
眼瞼炎	——	2（0.5）	——	——	2（0.1）
眼刺激（症状）	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
眼窩部不快感	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
散瞳	——	——	——	1（0.2）	1（0.0）
縮瞳	——	——	1（0.0）	1（0.2）	2（0.1）
聴覚・前庭障害	**8（1.2）**	**8（2.2）**	**——**	**——**	**16（0.4）**
耳痛	1（0.2）	1（0.3）	——	——	2（0.1）
耳鳴	6（0.9）	6（1.6）	——	——	12（0.3）
神経性難聴	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
鼓膜近辺の異和感	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）

(サラジェン錠：承認時、効能追加承認時及び再審査終了時より集計)

＊1：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善承認時

＊2：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善効能追加承認時

＊3：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に対して実施された使用成績調査

＊4：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に対して実施された特定使用成績調査

副作用の種類	放射線治療 承認時*1 例数（%）	シェーグレン 効能追加承認時*2 例数（%）	放射線治療 使用成績調査*3 例数（%）	シェーグレン 特定使用成績調査*4 例数（%）	計 例数（%）
その他の特殊感覚障害	**3（0.5）**	**1（0.3）**	**4（0.2）**	**——**	**8（0.2）**
味覚異常	3（0.5）	1（0.3）	4（0.2）	——	8（0.2）
精神障害	**15（2.3）**	**26（7.1）**	**6（0.3）**	**——**	**47（1.3）**
傾眠	8（1.2）	17（4.6）	3（0.1）	——	28（0.8）
睡眠障害	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
不眠症	6（0.9）	5（1.4）	2（0.1）	——	13（0.4）
悪夢	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
うつ病	1（0.2）	2（0.5）	——	——	3（0.1）
浮遊感	——	1（0.3）	1（0.0）	——	2（0.1）
消化管障害	**151（22.7）**	**166（45.2）**	**116（5.4）**	**62（12.1）**	**495（13.4）**
食欲不振	6（0.9）	6（1.6）	7（0.3）	1（0.2）	20（0.5）
歯痛	2（0.3）	1（0.3）	——	——	3（0.1）
齲歯	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
歯肉炎	1（0.2）	3（0.8）	——	——	4（0.1）
歯肉腫脹	1（0.2）	——	1（0.0）	——	2（0.1）
歯肉痛	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
口角炎	1（0.2）	2（0.5）	1（0.0）	1（0.2）	5（0.1）
口角痛	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
口角糜爛	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
口唇炎	2（0.3）	——	——	——	2（0.1）
口唇腫脹	——	2（0.5）	——	——	2（0.1）
口腔内ロイコプラキー	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
口内異常感	——	1（0.3）	1（0.0）	——	2（0.1）
口内炎	7（1.1）	4（1.1）	3（0.1）	1（0.2）	15（0.4）
口内乾燥	1（0.2）	——	2（0.1）	——	3（0.1）
平滑舌	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
舌炎	2（0.3）	2（0.5）	——	——	4（0.1）
舌刺激感	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
舌変色	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
唾液腺腫大	3（0.5）	6（1.6）	1（0.0）	——	10（0.3）
唾液腺障害	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
唾液腺痛	5（0.8）	11（3.0）	——	——	16（0.4）
食道炎	1（0.2）	——	——	2（0.4）	3（0.1）
嘔気	29（4.4）	52（14.2）	38（1.8）	34（6.6）	153（4.1）
嘔吐	10（1.5）	24（6.5）	12（0.6）	7（1.4）	53（1.4）
ゲップ	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
しゃっくり	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
胃炎	4（0.6）	1（0.3）	2（0.1）	1（0.2）	8（0.2）
胃重感	——	4（1.1）	2（0.1）	1（0.2）	7（0.2）
胃痛	10（1.5）	15（4.1）	4（0.2）	2（0.4）	31（0.8）
胃不快感	10（1.5）	18（4.9）	16（0.7）	7（1.4）	51（1.4）
胃部刺激感	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
心窩部不快感	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
心窩部痛（心窩部の疼痛）	——	4（1.1）	——	——	4（0.1）
消化不良	12（1.8）	12（3.3）	2（0.1）	3（0.6）	29（0.8）
過酸症	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
胃食道逆流	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
胃潰瘍	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
胃腸炎	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）

(サラジェン錠：承認時、効能追加承認時及び再審査終了時より集計)

＊1：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善承認時

＊2：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善効能追加承認時

＊3：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に対して実施された使用成績調査

＊4：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に対して実施された特定使用成績調査

副作用の種類	放射線治療 承認時*1 例数（%）	シェーグレン 効能追加承認時*2 例数（%）	放射線治療 使用成績調査*3 例数（%）	シェーグレン 特定使用成績調査*4 例数（%）	計 例数（%）
十二指腸潰瘍	1（0.2）	――	――	――	1（0.0）
腹部膨満	9（1.4）	11（3.0）	1（0.0）	――	21（0.6）
腹鳴	1（0.2）	1（0.3）	――	――	2（0.1）
腹部不快感	3（0.5）	5（1.4）	3（0.1）	3（0.6）	14（0.4）
鼓腸放屁	2（0.3）	7（1.9）	1（0.0）	1（0.2）	11（0.3）
腹痛	19（2.9）	22（6.0）	5（0.2）	1（0.2）	47（1.3）
出血性大腸炎	――	1（0.3）	――	――	1（0.0）
腸炎	――	2（0.5）	――	――	2（0.1）
消化管良性腫瘍	1（0.2）	――	――	――	1（0.0）
下腹部痛	6（0.9）	5（1.4）	――	――	11（0.3）
排便回数増加	――	2（0.5）	――	――	2（0.1）
排便習慣の変化	――	1（0.3）	――	――	1（0.0）
下痢	41（6.2）	48（13.1）	27（1.3）	10（2.0）	126（3.4）
硬便	――	1（0.3）	――	――	1（0.0）
便秘	11（1.7）	12（3.3）	5（0.2）	――	28（0.8）
肛門疼痛	1（0.2）	――	1（0.0）	――	2（0.1）
肛門周囲炎	1（0.2）	1（0.3）	――	――	2（0.1）
痔核	――	1（0.3）	――	――	1（0.0）
痔出血	――	1（0.3）	――	――	1（0.0）
メレナ	1（0.2）	1（0.3）	――	――	2（0.1）
咽喉乾燥	――	――	1（0.0）	――	1（0.0）
便失禁	――	――	1（0.0）	――	1（0.0）
肝臓・胆管系障害	**2（0.3）**	**2（0.5）**	**5（0.2）**	**11（2.1）**	**20（0.5）**
肝機能異常	――	2（0.5）	5（0.2）	11（2.1）	18（0.5）
肝腫	1（0.2）	――	――	――	1（0.0）
胆石	1（0.2）	――	――	――	1（0.0）
胆嚢疾患	1（0.2）	――	――	――	1（0.0）
代謝・栄養障害	**4（0.6）**	**4（1.1）**	**1（0.0）**	**――**	**9（0.2）**
血糖値上昇	1（0.2）	――	――	――	1（0.0）
血清カルシウム低下	1（0.2）	――	――	――	1（0.0）
コリンエステラーゼ低下	1（0.2）	――	――	――	1（0.0）
浮腫	1（0.2）	3（0.8）	――	――	4（0.1）
顔面浮腫	4（0.6）	1（0.3）	2（0.1）	――	7（0.2）
末梢性浮腫	1（0.2）	1（0.3）	――	――	2（0.1）
脱水（症）	――	――	1（0.0）	――	1（0.0）
内分泌障害	**1（0.2）**	**2（0.5）**	**――**	**――**	**3（0.1）**
唾液腺炎	1（0.2）	2（0.5）	――	――	3（0.1）
心・血管障害（一般）	**――**	**6（1.6）**	**1（0.0）**	**――**	**7（0.2）**
ST低下	――	3（0.8）	1（0.0）	――	4（0.1）
T波振幅増加	――	1（0.3）	――	――	1（0.0）
末梢循環障害	――	1（0.3）	――	――	1（0.0）
末梢神経障害	――	1（0.3）	――	――	1（0.0）
心筋･心内膜･心膜･弁膜障害	**――**	**――**	**2（0.1）**	**――**	**2（0.1）**
狭心症	――	――	1（0.0）	――	1（0.0）
心筋梗塞	――	――	1（0.0）	――	1（0.0）
心拍数・心リズム障害	**1（0.2）**	**13（3.5）**	**19（0.9）**	**――**	**33（0.9）**
QT延長	――	1（0.3）	1（0.0）	――	2（0.1）
心室性期外収縮	――	1（0.3）	5（0.2）	――	6（0.2）
上室性期外収縮	――	8（2.2）	1（0.0）	――	9（0.2）

(サラジェン錠：承認時、効能追加承認時及び再審査終了時より集計)

＊1：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善承認時

＊2：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善効能追加承認時

＊3：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に対して実施された使用成績調査

＊4：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に対して実施された特定使用成績調査

副作用の種類	放射線治療 承認時*1 例数（%）	シェーグレン 効能追加承認時*2 例数（%）	放射線治療 使用成績調査*3 例数（%）	シェーグレン 特定使用成績調査*4 例数（%）	計 例数（%）
頻脈	——	3（0.8）	5（0.2）	——	8（0.2）
不整脈	1（0.2）	——	1（0.0）	——	2（0.1）
T波逆転	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
右脚ブロック	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
脚ブロック	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
心房細動	——	——	2（0.1）	——	2（0.1）
洞性徐脈	——	——	2（0.1）	——	2（0.1）
血管（心臓外）障害	**2（0.3）**	**2（0.5）**	**——**	**——**	**4（0.1）**
四肢熱感	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
四肢冷感	1（0.2）	1（0.3）	——	——	2（0.1）
下腿血栓性静脈炎	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
呼吸器系障害	**73（11.0）**	**56（15.3）**	**23（1.1）**	**4（0.8）**	**156（4.2）**
鼻炎	54（8.1）	22（6.0）	11（0.5）	1（0.2）	88（2.4）
鼻粘膜炎	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
副鼻腔炎	1（0.2）	2（0.5）	——	——	3（0.1）
鼻出血	2（0.3）	1（0.3）	——	——	3（0.1）
咽喉頭症状	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
咽頭異和感	3（0.5）	2（0.5）	2（0.1）	——	7（0.2）
咽頭炎	2（0.3）	——	——	——	2（0.1）
喉頭痛	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
咽頭痛	4（0.6）	8（2.2）	——	——	12（0.3）
咳	4（0.6）	21（5.7）	3（0.1）	——	28（0.8）
喀痰増加	4（0.6）	3（0.8）	2（0.1）	——	9（0.2）
喀痰排出困難	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
喀血	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
間質性肺炎	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
肺炎	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
気管支炎	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
気胸	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
気腫	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
喘息発作	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
呼吸困難	4（0.6）	4（1.1）	1（0.0）	3（0.6）	12（0.3）
インフルエンザ	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
かぜ症候群	2（0.3）	14（3.8）	3（0.1）	——	19（0.5）
花粉症	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
声帯麻痺	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
慢性閉塞性気道疾患	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
喘息	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
赤血球障害	**——**	**1（0.3）**	**——**	**——**	**1（0.0）**
貧血	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
血小板・出血凝固障害	**——**	**——**	**1（0.0）**	**1（0.2）**	**2（0.1）**
血小板減少（症）	——	——	——	1（0.2）	1（0.0）
汎血球減少（症）	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
白血球・網内系障害	**——**	**——**	**——**	**1（0.2）**	**1（0.0）**
白血球減少（症）	——	——	——	1（0.2）	1（0.0）
泌尿器系障害	**52（7.8）**	**51（13.9）**	**35（1.6）**	**11（2.1）**	**149（4.0）**
尿失禁	1（0.2）	3（0.8）	1（0.0）	2（0.4）	7（0.2）
尿量増加	——	2（0.5）	2（0.1）	——	4（0.1）
尿異常	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）

(サラジェン錠：承認時、効能追加承認時及び再審査終了時より集計)

＊1：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善承認時

＊2：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善効能追加承認時

＊3：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に対して実施された使用成績調査

＊4：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に対して実施された特定使用成績調査

副作用の種類	放射線治療 承認時*1 例数（%）	シェーグレン 効能追加承認時*2 例数（%）	放射線治療 使用成績調査*3 例数（%）	シェーグレン 特定使用成績調査*4 例数（%）	計 例数（%）
尿臭	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
赤色尿	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
排尿困難	3（0.5）	3（0.8）	1（0.0）	——	7（0.2）
排尿障害	3（0.5）	4（1.1）	——	——	7（0.2）
排尿痛	4（0.6）	3（0.8）	1（0.0）	——	8（0.2）
残尿感	3（0.5）	7（1.9）	2（0.1）	——	12（0.3）
夜間頻尿	3（0.5）	3（0.8）	2（0.1）	2（0.4）	10（0.3）
頻尿	36（5.4）	25（6.8）	24（1.1）	8（1.6）	93（2.5）
膀胱炎	——	4（1.1）	——	——	4（0.1）
尿路感染	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
尿閉	——	——	2（0.1）	——	2（0.1）
尿量減少	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
男性生殖（器）障害	**3（0.5）**	**——**	**——**	**——**	**3（0.1）**
前立腺肥大	2（0.3）	——	——	——	2（0.1）
睾丸痛	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
女性生殖（器）障害	**3（0.5）**	**7（1.9）**	**——**	**——**	**10（0.3）**
乳房緊満感	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
外陰部不快感	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
月経異常	2（0.3）	2（0.5）	——	——	4（0.1）
月経過多	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
不正（子宮）出血	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
閉経後出血	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
無月経	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
白帯下	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
新生物（腫瘍）	**1（0.2）**	**——**	**——**	**——**	**1（0.0）**
硬口蓋乳頭腫再増大	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
一般的全身障害	**68（10.2）**	**87（23.7）**	**44（2.0）**	**22（4.3）**	**221（6.0）**
ほてり	29（4.4）	26（7.1）	9（0.4）	7（1.4）	71（1.9）
発熱	2（0.3）	11（3.0）	4（0.2）	——	17（0.5）
悪寒	16（2.4）	34（9.3）	6（0.3）	4（0.8）	60（1.6）
けん怠感	15（2.3）	19（5.2）	19（0.9）	8（1.6）	61（1.6）
腰部けん怠感	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
脱力感	5（0.8）	4（1.1）	1（0.0）	1（0.2）	11（0.3）
疲労	4（0.6）	3（0.8）	——	——	7（0.2）
重感	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
半身圧迫感	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
疼痛	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）
リンパ節疼痛	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
胸痛	6（0.9）	7（1.9）	1（0.0）	——	14（0.4）
下肢痛	1（0.2）	1（0.3）	——	——	2（0.1）
腫脹	1（0.2）	——	1（0.0）	——	2（0.1）
体重減少	——	1（0.3）	——	1（0.2）	2（0.1）
下顎部腫脹	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
灼熱感	——	——	——	1（0.2）	1（0.0）
肉芽腫病変	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
有害事象	——	——	1（0.0）	——	1（0.0）
抵抗機構障害	**7（1.1）**	**12（3.3）**	**1（0.0）**	**1（0.2）**	**21（0.6）**
カンジダ症	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
カンジダ性口内炎	1（0.2）	——	——	——	1（0.0）

(サラジェン錠：承認時、効能追加承認時及び再審査終了時より集計)

＊1：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善承認時

＊2：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善効能追加承認時

＊3：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に対して実施された使用成績調査

＊4：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に対して実施された特定使用成績調査

副作用の種類	放射線治療 承認時*1 例数（%）	シェーグレン 効能追加承認時*2 例数（%）	放射線治療 使用成績調査*3 例数（%）	シェーグレン 特定使用成績調査*4 例数（%）	計 例数（%）
口腔カンジダ症	——	——	——	1（0.2）	1（0.0）
帯状疱疹	3（0.5）	6（1.6）	——	——	9（0.2）
帯状疱疹後神経痛	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
単純疱疹	2（0.3）	3（0.8）	——	——	5（0.1）
蓄膿症	——	1（0.3）	——	——	1（0.0）
中耳炎	1（0.2）	1（0.3）	——	——	2（0.1）
真菌感染	——	——	1（0.0）	1（0.2）	2（0.1）
二次用語	**1（0.2）**	**3（0.8）**	**——**	**——**	**4（0.1）**
損傷	1（0.2）	1（0.3）	——	——	2（0.1）
腰椎部椎間板病変	——	2（0.5）	——	——	2（0.1）

(サラジェン錠：承認時、効能追加承認時及び再審査終了時より集計)

＊1：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善承認時

＊2：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善効能追加承認時

＊3：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に対して実施された使用成績調査

＊4：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に対して実施された特定使用成績調査

2）臨床検査値異常変動

	放射線治療 承認時*1	シェーグレン 効能追加承認時*2	放射線治療 使用成績調査*3	シェーグレン 特定使用成績調査*4	計
安全性評価対象例数	628例	353例	2155例	512例	3648例
臨床検査値異常変動発現例数（発現率）	108例（17.2%）	102例（28.9%）	4例（0.2%）	5例（1.0%）	219例（6.0%）
臨床検査値異常変動発現件数	210件	211件	8件	5件	434件

臨床検査値異常変動の種類			放射線治療 承認時*1 発現例数/観察例数	%	シェーグレン 効能追加承認時*2 発現例数/観察例数	%	放射線治療 使用成績調査*3 発現例数/観察例数	%	シェーグレン 特定使用成績調査*4 発現例数/観察例数	%	計 発現例数/観察例数	%
一般血液検査	赤血球数	減少	9/620	1.5	9/349	2.6	—	—	—	—	18/3636	0.5
	血色素量	減少	9/620	1.5	9/349	2.6	—	—	—	—	18/3636	0.5
	ヘマトクリット	減少	10/620	1.6	8/348	2.3	—	—	—	—	18/3635	0.5
	血小板数	減少	2/617	0.3	2/342	0.6	—	—	—	—	4/3626	0.1
	白血球数	増加	2/619	0.3	2/346	0.6	—	—	—	—	4/3632	0.1
		減少	10/619	1.6	8/346	2.3	—	—	—	—	18/3632	0.5
	好中球	増加	2/585	0.3	3/346	0.9	—	—	—	—	5/3598	0.1
		減少	—	—	4/346	1.2	—	—	—	—	4/3598	0.1
	好酸球	増加	2/586	0.3	3/347	0.9	—	—	—	—	5/3600	0.1
		減少	—	—	1/347	0.3	—	—	—	—	1/3600	0.0
	単球	増加	—	—	3/346	0.9	—	—	—	—	3/3601	0.1
	リンパ球	増加	—	—	1/346	0.3	—	—	—	—	1/3604	0.0
		減少	—	—	3/346	0.9	—	—	—	—	3/3604	0.1
血液生化学検査	総蛋白	上昇	—	—	5/344	1.5	—	—	—	—	5/3620	0.1
		下降	2/609	0.3	1/344	0.3	—	—	—	—	3/3620	0.1
	アルブミン	上昇	1/598	0.2	—	—	—	—	—	—	1/3610	0.0
		下降	4/598	0.7	3/345	0.9	—	—	—	—	7/3610	0.2
	総ビリルビン	上昇	4/610	0.7	3/346	0.9	—	—	—	—	7/3623	0.2
	AST（GOT）	上昇	15/619	2.4	12/347	3.5	2/2155	0.1	1/512	0.2	30/3633	0.8
	ALT（GPT）	上昇	14/619	2.3	12/348	3.4	2/2155	0.1	—	—	28/3634	0.8
	γ-GTP	上昇	14/601	2.3	19/349	5.4	—	—	2/512	0.4	35/3617	1.0
	LDH	上昇	20/616	3.2	12/347	3.5	1/2155	0.1	—	—	33/3630	0.9

			放射線治療承認時*1		シェーグレン効能追加承認時*2		放射線治療使用成績調査*3		シェーグレン特定使用成績調査*4		計	
臨床検査値異常変動の種類			発現例数/観察例数	%	発現例数/観察例数	%	発現例数/観察例数	%	発現例数/観察例数	%	発現例数/観察例数	%
血液生化学検査	Al-P	上昇	6/606	1.0	10/347	2.9	—	—	1/512	0.2	17/3620	0.5
	総コレステロール	上昇	5/598	0.8	7/348	2.0	—	—	—	—	12/3613	0.3
		下降	—	—	2/348	0.6	—	—	—	—	2/3613	0.1
	トリグリセリド	上昇	23/552	4.2	24/348	6.9	—	—	—	—	47/3567	1.3
		下降	1/552	0.2	—	—	—	—	—	—	1/3567	0.0
	BUN	上昇	6/613	1.0	5/348	1.4	—	—	—	—	11/3628	0.3
	尿酸	上昇	5/555	0.9	3/347	0.9	—	—	—	—	8/3569	0.2
		下降	1/555	0.2	—	—	—	—	—	—	1/3569	0.0
	クレアチニン	上昇	7/613	1.1	2/347	0.6	—	—	—	—	9/3627	0.2
		下降	—	—	1/347	0.3	—	—	—	—	1/3627	0.0
	アミラーゼ	上昇	2/557	0.4	7/346	2.0	1/2155	0.1	—	—	10/3570	0.3
		下降	4/557	0.7	—	—	—	—	—	—	4/3570	0.1
	CPK	上昇	—	—	—	—	—	—	1/512	0.2	1/3628	0.0
	Na	上昇	—	—	2/348	0.6	—	—	—	—	2/3624	0.1
		下降	1/609	0.2	1/348	0.3	—	—	—	—	2/3624	0.1
	K	上昇	5/609	0.8	3/346	0.9	1/2155	0.1	—	—	9/3622	0.2
		下降	—	—	3/346	0.9	—	—	—	—	3/3622	0.1
	Ca	上昇	—	—	—	—	1/2155	0.1	—	—	1/3622	0.0
	Cl	上昇	—	—	2/347	0.6	—	—	—	—	2/3621	0.1
		下降	1/607	0.2	—	—	—	—	—	—	1/3621	0.0
尿検査	尿蛋白	上昇	5/580	0.9	3/347	0.9	—	—	—	—	8/3594	0.2
	尿糖	上昇	3/576	0.5	1/347	0.3	—	—	—	—	4/3590	0.1
	尿ウロビリノゲン	上昇	2/564	0.4	—	—	—	—	—	—	2/3578	0.1
	尿潜血	陽性	13/514	2.5	12/348	3.4	—	—	—	—	25/3529	0.7

（サラジェン錠：承認時、効能追加承認時及び再審査終了時より集計）

*1: 頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善承認時

*2: シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善効能追加承認時

*3: 頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に対して実施された使用成績調査

*4: シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に対して実施された特定使用成績調査

◆ 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

		放射線治療承認時*1 例数(%)	シェーグレン効能追加承認時*2 例数(%)	放射線治療使用成績調査*3 例数(%)	シェーグレン特定使用成績調査*4 例数(%)
背景因子		383/665 (57.6)	282/367 (76.8)	593/2155 (27.5)	194/512 (37.9)
性別	男	280/506 (55.3)	5/10 (50.0)	425/1665 (25.5)	12/36 (33.3)
	女	103/159 (64.8)	277/357 (77.6)	168/490 (34.3)	182/476 (38.2)
年齢	65歳未満	148/270 (54.8)	202/264 (76.5)	268/1047 (25.6)	92/238 (38.7)
	65歳以上	235/395 (59.5)	80/103 (77.7)	325/1108 (29.3)	102/274 (37.2)
合併症	あり	286/460 (62.2)	249/320 (77.8)	308/1098 (28.1)	145/382 (38.0)
	なし	97/205 (47.3)	33/47 (70.2)	285/1057 (27.0)	49/129 (38.0)
併用薬	あり	325/535 (60.7)	279/361 (77.3)	325/1258 (25.8)	147/384 (38.3)
	なし	58/130 (44.6)	3/6 (50.0)	268/897 (29.9)	46/127 (36.2)

（サラジェン錠：承認時、効能追加承認時及び再審査終了時より集計）

＊1：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善承認時

＊2：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善効能追加承認時

＊3：頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善に対して実施された使用成績調査
＊4：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に対して実施された特定使用成績調査

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

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こと。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、アドレナリン投与（皮下或いは筋肉内）を考慮すること。

（解説）

13.1	米国の添付文書を参考にして設定した。 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を皮下或いは静注にて投与する等の適切な処置を行うこと。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、アドレナリンを皮下或いは筋肉内に投与することを考慮する。

11. 適用上の注意

〈サラジェン錠 5mg〉

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

（解説）

14.1	PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。 日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日）「PTP の誤飲対策について」に従い設定した。 誤飲の要因として、外出のため慌てて服用、会話をしながら服用など、服用の際の注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている。[18] また、PTP シートの誤飲により食道穿孔等の非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている。[19]

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットに 104 週間経口投与したがん原性試験において、18mg/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。

15.2.2 ラットの生殖発生毒性試験において、18mg/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、3mg/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。

（解説）

15.2.1	ラットがん原性試験（投与量：3、9、18mg/kg/日、対照群 2 群）において、最高用量の 18mg/kg/日の雌雄両群で副腎髄質に褐色細胞腫の有意な増加が認められた。[1] また、同用量群の雌では、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あるが、肝細胞腺腫の発現が対照群に比べ有意に増加した。 ラットにおける 18mg/kg/日用量での曝露量（AUC）は、雄で 20350ng･hr/mL、雌で 14133ng･hr/mL であり、ヒトでの曝露量（AUC：248ng･hr/mL）のそれぞれ 82 倍及び 57 倍に相当した。ヒトの曝露量の 12 倍以上に相当する曝露量が得られる 9mg/kg/日では褐色細胞腫あるいは肝細胞腺腫の増加は認められなかった。
15.2.2	ラット生殖発生毒性試験の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、18mg/kg/日以上（体重換算で臨床用量の約 60 倍以上）の用量で対照群に比べ受胎率の低下（対照群：89.7%、18mg/kg/日群：80.8%、72mg/kg/日群：75.0%）、精子運動率の低下（対照群：88.2%、18mg/kg/日群：78.8%、72mg/kg/日群：81.6%）及び異常精子率の増加（対照群：1.1%、18mg/kg/日群：3.8%、72mg/kg/日群：5.7%）の生殖機能への影響が認められた。[1] また、イヌの 26 週間反復経口投与試験において、3mg/kg/日群（体重換算で臨床用量の約 10 倍）で精巣の小型化、重量の減少並びに精細管上皮の変性、成熟精子の減少の精子形成に対する影響が認められた。[1]

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び中枢神経系に対する作用（ウサギ、ラット）[1)]

10mg/kg 以上のピロカルピン塩酸塩をウサギに経口投与したところ海馬覚醒波が出現した。

10mg/kg 以上をラットに経口投与したところ睡眠延長作用及び鎮痛作用を示し、100mg/kg では痙攣誘発作用、体温低下作用及び協調運動抑制作用等を示した。自発運動量では 10mg/kg で増加、100mg/kg で一過性の低下を伴う増加を示した。一般症状では 100mg/kg 以上において、立毛、流涙、流涎、体温低下、下痢、自発運動量の変化等が観察された。

2) 呼吸器系に対する作用（ラット、イヌ）[1)]

10mg/kg 以上のピロカルピン塩酸塩をラットに経口投与したところ呼吸数及び分時換気量が増加し、100mg/kg では一回換気量が増加した。1mg/kg を麻酔イヌに静脈内投与したところ持続的に呼吸数が増加した。

3) 循環器系に対する作用（*in vitro*、イヌ）[1)]

0.001～0.1mg/kg のピロカルピン塩酸塩を麻酔イヌに静脈内投与したところ一過性の血圧低下、0.001mg/kg では左心室内圧の一過性の低下、0.01mg/kg では心拍数の一過性の増加、左心室収縮速度の一過性上昇及び左心室内圧の一過性の低下を伴う上昇が観察された。0.1mg/kg では心拍数の一過性の減少を伴う増加、左心室収縮速度の一過性上昇及び左心室内圧の一過性の低下を伴う上昇が観察された。0.01～0.1mg/kg では頸動脈血流の一過性の増加、大腿動脈血流の一過性の減少を伴う増加が観察された。1mg/kg では血圧の一過性の低下を伴う上昇ののち、持続的な血圧低下が観察された。また、左心室収縮速度の一過性の減少を伴う増加、左心室内圧の一過性の低下を伴う上昇、頸動脈及び大腿動脈血流の一過性の減少を伴う増加が観察され、持続的な心拍数の減少も観察された。心電図では QTc 間隔の短縮及び心拍数の低下による RR 間隔延長が認められ、PQ 間隔では房室伝導遅延と房室ブロックが観察された。10mg/kg を覚醒イヌに経口投与したところ、血圧上昇と PR 間隔短縮が認められた。

1×10^{-6}mol/L 以上のピロカルピン塩酸塩では、摘出したモルモット心房筋標本において陰性変時変力作用が観察され、1.0×10^{-5}mol/L では心停止が認められた。

4) HERG電流に対する作用（*in vitro*）[3)]

HERG チャネルを定常的に発現させた HEK293 細胞を用いて、ピロカルピン塩酸塩の HERG 電流に対する影響を、ホールセルクランプ法にて検討したところ、ピロカルピン塩酸塩（1×10^{-7}～1×10^{-5}mol/L）は、HERG 電流に対して影響を及ぼさなかった。

5) 消化器系に対する作用（*in vitro*、ラット）[1)]

ピロカルピン塩酸塩は摘出したラット胃条片及びモルモット回腸を濃度依存的に収縮させた（各 EC_{50} 値：4.9×10^{-6}mol/L、2.0×10^{-6}mol/L）。10mg/kg 以上のピロカルピン塩酸塩をラットに経口投与したところ、胃運動が促進された。

6) 泌尿器系に対する作用（*in vitro*、ラット）[1)]

ピロカルピン塩酸塩は摘出したウサギ膀胱を濃度依存的に収縮させ（EC_{50} 値：1.1×10^{-4}mol/L）、摘出したウサギ尿道も収縮させた（EC_{50} 値：$>1.0\times10^{-3}$mol/L）。10～100mg/kg のピロカルピン塩酸塩をラットに経口投与したところ尿中電解質排泄を増加させたが、尿の総排泄量には変化がみられなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	ラット		イヌ
	雄	雌	雄
投与経路	経　　口		
投与量 (mg/kg)	300、500、700		25、50
概略の致死量 (mg/kg)	500	300	50

(2) 反復投与毒性試験

動物種	イヌ		イヌ		ラット		ラット		イヌ		イヌ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与経路	経　　口											
投与期間	2週		4週 (回復4週)		90日		6ヵ月 (回復1ヵ月)		26週		39週 (回復4週)	
投与量 (mg/kg/日)	3、8、25		0、0.5、 1、5、25		0、3、9、 18、36		0、1、3、 10、30		0、0.5、 1、3		0、0.5、 1、3	
無毒性量 (mg/kg/日)	3	＜3	1	1	3	＞36	3	3	1	1	1	1

① 2週間反復経口投与試験（イヌ）[1)]

3mg/kg/日以上で嘔吐、流涎、咳嗽、自発運動減少、水様便及び鼻端乾燥が観察され、25mg/kg/日で高度に認められた。3mg/kg/日の雌及び8mg/kg/日以上の雌雄で震顫及び運動失調等が、25mg/kg/日の雌雄で直腸温低下等が観察された。3mg/kg/日以上で尿中ナトリウム(Na)、カリウム(K)及び塩素(Cl)1日排泄量の低値が、8mg/kg/日以上で血中Al-Pの高値が、25mg/kg/日で血中ALT及びγ-GTPの高値、顎下腺及び肝臓重量の高値、脾臓重量の低値が認められた。

② 4週間反復経口投与試験及び4週間回復性試験（イヌ）[1)]

5及び25mg/kg/日群の雌雄各1例が一般状態の悪化により切迫屠殺され、25mg/kg/日群への投与は5日目（4回投薬後）で中止した。0.5mg/kg/日以上で流涎が、5mg/kg/日で自発運動減少、嘔吐、流涙、震顫、咳嗽、腹部膨満、水様便及び鼻端乾燥等が顕著にみられ、血中Na、Cl濃度の低値、K濃度の高値、尿中Na、K、Clの1日排泄量の低値、顎下腺重量の高値、顎下腺及び食道腺の腺房細胞の肥大が認められた。

③ 90日間反復経口投与試験（ラット）[1)]

3mg/kg/日以上で異常呼吸音、流涙、赤涙、散瞳及び流涎が、9mg/kg/日以上でさらに軟便が認められた。9mg/kg/日以上の雄で体重増加量及び摂餌量の低値が、18mg/kg/日以上の雌で肝臓重量の高値が認められた。

④ 6ヵ月間反復経口投与試験及び1ヵ月回復性試験（ラット）[1)]

1mg/kg/日以上で流涙及び軟便、並びに膵臓、顎下腺及び耳下腺の腺房細胞の肥大が、3mg/kg/日以上で顎下腺、心臓、肝臓及び腎臓重量の高値が、10mg/kg/日以上で赤涙、散瞳、下痢便及び流涎、多数例の膵臓腺房の萎縮巣が、30mg/kg/日で副腎重量の高値が、雄には腎尿細管の好塩基性変化が認められた。

⑤ 26週間反復経口投与試験（イヌ）[1)]

0.5mg/kg/日以上で流涎が、1mg/kg/日以上で流涙、下痢便、咳嗽及び被毛汚染が、3mg/kg/日で嘔吐、自発運動減少、鼻端乾燥及び震顫が観察され、尿量及び尿中Na、K、Clの1日排泄量の低値、顎下腺、耳下腺、副腎及

び脾臓重量の高値、顎下腺及び耳下腺の腺房細胞の肥大、副腎皮質の肥大、精巣上体への生殖細胞の出現、精子数減少、精巣上体管周囲の慢性炎症、精巣での精細管上皮の変性及び成熟精子の減少が認められた。

⑥ 39 週間反復経口投与試験及び 4 週間回復性試験（イヌ）[1)]

3mg/kg/日群の雌雄各 2 例が死亡し、0.5mg/kg/日以上で流涎、流涙、軟便、粘液便、下痢便及び咳嗽が、3mg/kg/日で鼻端乾燥及び震顫が観察され、尿中 Na、K、Cl 濃度の低値を伴った尿量の高値、顎下腺及び副腎重量の高値、顎下腺、耳下腺及び食道腺の腺房細胞の肥大、副腎皮質の肥大/過形成が認められた。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験、ラットの初代培養肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験、マウスを用いる小核試験において、遺伝毒性は認められなかった。[1)]

(4) がん原性試験

マウス 104 週間がん原性試験の結果、がん原性を示さないと判断された。

ラット 104 週間がん原性試験の結果、18mg/kg/日群の雌雄において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あったが、肝細胞腺腫の発現が有意に増加した。[1)]

(5) 生殖発生毒性試験

① 受胎能及び着床までの初期胚発生試験（ラット）[1)]

18mg/kg/日以上で、雄に軽度な精子運動率の低値及び異常精子率の高値が、雌に発情休止期の延長が認められ、雌雄ともに流涎、流涙、散瞳及び軟便、並びに受胎率の軽度な低値が認められた。

② 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験（ラット）[1)]

18mg/kg/日以上で、母動物に流涎、流涙、散瞳及び軟便、並びに摂餌量及び妊娠期体重増加量の低値が認められた。出生児に関しては生後 4 日生存率の低値及び生後体重の低値が認められた。36mg/kg/日では、死産児率の高値、出生率の低値及び出生児体重の低値が認められた。

③ 胚・胎児発生試験（ラット、ウサギ）[1)]

ラットでは、7.5mg/kg/日以上で流涎が、26mg/kg/日以上で流涙及び軟便、並びに摂餌量及び体重増加量の低値が、90mg/kg/日で胎児体重の低値及び骨化遅延の発生頻度の増加が認められたが、催奇形性作用は認められなかった。ウサギでは、9mg/kg/日で母動物が死亡（4 例）し、摂餌量及び体重増加量の低値が認められたが、催奇形性作用は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

① 抗原性（マウス、モルモット）[1)]

マウス及びモルモットを用いた検討の結果、抗原性を示さないと判断された。

② 代謝物（3α-ヒドロキシ体）の毒性（*in vitro*、ラット）[1)]

ヒト主要代謝物である 3α-ヒドロキシ体の毒性については、ラットでの 4 週間反復経口投与毒性試験において、毒性は認められず、ピロカルピン塩酸塩と比較して低毒性であると判断された。また、細菌を用いる復帰突然変異試験において 3α-ヒドロキシ体に遺伝子突然変異を誘発する作用はないと判断され、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験において、染色体異常を誘発する作用はないと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：サラジェン錠 5mg：劇薬
　　サラジェン顆粒0.5%：劇薬
有効成分：ピロカルピン塩酸塩：毒薬

2. 有効期間

有効期間：サラジェン錠 5mg：4 年
　　サラジェン顆粒 0.5%：30 ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

〈サラジェン錠 5mg〉

20. 取扱い上の注意
アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

1994 年 3 月 22 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
サラジェン錠 5mg	2005 年 7 月 25 日	21700AMY00220000	2005 年 9 月 16 日	2005 年 9 月 22 日
サラジェン顆粒0.5%	2014 年 8 月 15 日	22600AMX00956000	2014 年 12 月 12 日	2014 年 12 月 12 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善　2007 年10 月19 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善＞
再審査結果通知年月日：2013 年 6 月 13 日
再審査結果の内容：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。

＜シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善＞
再審査結果通知年月日：2013 年 6 月 13 日
再審査結果の内容：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。

11. 再審査期間

＜頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善＞
6 年：2005 年 7 月 25 日～2011 年 7 月 24 日
＜シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善＞
4 年：2007 年 10 月 19 日～2011 年 10 月 18 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
サラジェン錠 5mg	2399013F1021	2399013F1021	117080101	620003109
サラジェン顆粒0.5%	2399013D1020	2399013D1020	123645301	622364501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

		ID	PMID
1)	キッセイ薬品工業株式会社：承認申請資料.		
2)	蓮沼智子ほか：薬理と治療. 2007；35（suppl.2）：S123-130	58282	
3)	キッセイ薬品工業株式会社：効能追加承認申請資料.		
4)	放射線治療後の慢性期の口腔乾燥症患者を対象とした第 III 相二重盲検比較試験（2005 年 7 月 25 日承認、申請資料概要ト.1.3.2）		
5)	社内資料：口腔乾燥症を有するシェーグレン症候群患者を対象とした第 III 相検証試験（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.6.3）	16444	
6)	社内資料：放射線治療後の慢性期の口腔乾燥症患者を対象とした長期投与試験（2005 年 7 月 25 日承認、申請資料概要ト.1.4.2）	16443	
7)	口腔乾燥症を有するシェーグレン症候群患者を対象とした長期投与試験（2007 年 10 月 19 日承認、CTD 2.7.6.7）		
8)	Baum, B. J. et al.：Biology of the salivary glands, CRC press, Florida. 1993：153-179	51251	
9)	丸山和容ほか：日本薬理学雑誌. 2006；127(5)：399-407	53498	
10)	浅利哲也ほか：薬理と治療. 2007；35(suppl.2)：S111-122	58281	
11)	社内資料：健康成人を対象とした生物学的同等性試験	86570	
12)	河合明日香ほか：薬理と治療. 2015；43(1)：33-38	83045	
13)	社内資料：血漿中代謝酵素の検討（2005 年 7 月 25 日承認、申請資料概要へ.2.3.2）	16439	
14)	社内資料：モノ水酸化代謝物(SS097)生成に関与する代謝酵素の同定（2005 年 7 月 25 日承認、申請資料概要へ.2.3.3）	16440	
15)	社内資料：腎機能低下者を対象とした海外臨床薬理試験（2005 年 7 月 25 日承認、申請資料概要へ.3.5）	16438	
16)	社内資料：肝機能低下者を対象とした海外臨床薬理試験（2005 年 7 月 25 日承認、申請資料概要へ.3.4）	16437	
17)	久木山清貴ほか：実験医学.1998；16(5)：725-728	51252	
18)	黒山政一ほか：病院薬学.1997；23(5)：424-430	40282	
19)	藤田浩志ほか：救急医学.1992；16(3)：363-365	40283	

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

＜効能又は効果＞

○頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善

○シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

＜用法及び用量＞

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。

【米国における添付文書（抜粋）】

組成	5mgのピロカルピン塩酸塩を含有する白色・丸型のフィルムコート剤であり、光沢剤などの不活性物質を含む。 7.5mgのピロカルピン塩酸塩を含有する青色・丸型のフィルムコート剤であり、光沢剤などの不活性物質を含む。
効能又は効果	１）頭頸部癌に対する放射線療法によって引き起こされる唾液分泌腺機能低下による口腔乾燥症の諸症状の改善 ２）シェーグレン症候群患者における口腔乾燥症の諸症状の改善
用法及び用量	効能・効果に関わらず、中等度の肝機能低下者における初回用量は1回5mg、1日2回投与とし、その後治療反応及び忍容性に応じて用量を調整する。 １）頭頸部癌患者 治療開始時に推奨される投与量は1回5mgの1日3回投与とするが、治療反応と忍容性に応じて用量を調整する。通常の用量範囲は1日15～30mgまでとし、1回10mgを超えないこととする。 ２）シェーグレン症候群患者 推奨される投与量は1回5mgの1日4回投与とする。効果は使用後6週間までに得られる。

【英国における添付文書（抜粋）】

組成	フィルムコート錠（白色、丸型の両凸錠）
効能又は効果	１）頭頸部癌に対する放射線療法によって引き起こされる唾液分泌腺機能低下による口腔乾燥症の諸症状の改善 ２）シェーグレン症候群患者における口腔乾燥症及び眼球乾燥症の諸症状の改善
用法及び用量	１）頭頸部癌患者 成人に対して治療開始時に推奨される投与量は1回5mg1錠の1日3回投与である。錠剤は食中又は食直後に水と共に服用する。最終服薬は夕食とともに行う。最大の治療効果は通常4～8週後に得られる。1回5mgの1日3回投与により忍容性が認められ、4週間後においても十分な治療効果が認められない患者では、1日量として最大30mgまでの増量を考慮する。しかし、高用量の投与では薬理作用に起因する副作用が増加するおそれがある。2～3ヵ月間の投与により口腔乾燥症の改善が認められない場合は治療を中止すべきである。 ２）シェーグレン症候群患者 成人に対して推奨される投与量は1回5mg1錠の1日4回投与である。錠剤は毎食時及び就寝前に水とともに服用する。1回5mgの1日4回投与に

	より忍容性が認められ、十分な治療効果が認められない患者では、1日量として最大30mgまでを分割投与する増量を考慮する。2～3ヵ月間の投与により口腔乾燥症及び眼球乾燥症の改善が認められない場合は治療を中止すべきである。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3)」
（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕

（社）日本病院薬剤師会「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について」を参考に実施した評価結果を以下に示す。

＜サラジェン錠 5mg＞

保存条件 (保存形態)	試験期間	結果		
		外観	含量	類縁物質
40℃ (気密容器)	6 ヵ月	変化なし	変化なし	規格内
30℃/75%RH (開放)	6 ヵ月	変化なし	変化あり (規格内)	2 ヵ月まで 規格内
25℃/75%RH (開放)	6 ヵ月	変化なし	変化あり (規格内)	4 ヵ月まで 規格内
D65 ランプ 4000lx、25℃ (開放)	積算照度 134.4 万 lx･hr	変化なし	変化なし	規格内

注：粉砕して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、粉砕した製品での臨床試験、薬物動態、有効性及び安全性等のデータはなく、本剤の粉砕投与は推奨しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

「内服薬経管投与ハンドブック（じほう社)」を参考に実施した評価結果を以下に示す。

〈サラジェン錠 5mg〉

サラジェン錠 5mg 1 錠をディスペンサーに入れ、55℃のお湯 20mL を吸い取り、5 分間放置し、90 度 15 往復横転したところ、錠剤は崩壊して懸濁したものの、一部に未崩壊の小さな塊が認められた。そのため、さらに 5 分間放置し、同様の操作を行ったところ、崩壊・懸濁した。

上記の崩壊・懸濁した液を、ディスペンサーを用いて 8Fr チューブに注入し、その通過性を検討した結果、通過可能であった。

〈サラジェン顆粒 0.5%〉

サラジェン顆粒 0.5% 1 包をディスペンサーに入れ、55℃のお湯 20mL を吸い取り、5 分間放置し、90 度 15 往復横転したところ、一部に未崩壊の小さな塊が認められた。そのため、さらに 5 分間放置し、同様の操作を行ったところ、崩壊・懸濁した。

上記の崩壊・懸濁した液を、ディスペンサーを用いて 8Fr チューブに注入し、その通過性を検討した結果、通過可能であった。

注：懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、安定性、有効性及び安全性等のデータはなく、本剤の懸濁投与は推奨しない。

2. その他の関連資料

該当資料なし