

2014年9月改訂

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。 ——

新医薬品の「使用上の注意」の解説

口腔乾燥症状改善薬

劇薬

サラジェン[®]錠 5 mg

SALAGEN[®]Tab. 5 mg

日本薬局方ピロカルピン塩酸塩錠

サラジェン[®]顆粒 0.5 %

SALAGEN[®]Granules 0.5 %

ピロカルピン塩酸塩顆粒

【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) てんかんのある患者[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[縮腫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

製造販売元 キッセイ薬品工業株式会社

はじめに

サラジェン錠は、米国 MGI Pharma 社（現 Eisai-inc）が開発し、国内ではキッセイ薬品工業株式会社が開発したピロカルピン塩酸塩を有効成分とする経口の口腔乾燥症状改善薬です。

2014 年 8 月時点で、「頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善」に対して日本を含め世界 31 カ国、また、「シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善」に対して日本を含め 24 カ国で承認されています。

本剤はコリン作動薬であり、唾液腺のムスカリン M₃ 受容体に直接作用して、自然な唾液分泌を促進します。

この度サラジェン[®]錠 5mg に加え、サラジェン[®]顆粒 0.5 % の製造販売承認を取得しましたので、併せて「使用上の注意」の解説を改訂いたしました。

本冊子では、サラジェン[®]錠 5 mg 及びサラジェン[®]顆粒 0.5 % のご使用に当たり、ご注意ください点を使用上の注意の項目ごとに記載しております。

本剤の適正使用の一助となれば幸甚と存じます。

※本冊子で本剤と記載されているものについては「サラジェン[®]錠 5mg 及びサラジェン[®]顆粒 0.5 %」の両製剤を示します。

<目次>

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】	1
【効能・効果】	5
【用法・用量】	5
【使用上の注意】	7
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	7
2. 重要な基本的注意.....	13
3. 相互作用	15
4. 副作用.....	25
(1) 重大な副作用-1	37
(1) 重大な副作用-2	39
(2) その他の副作用.....	41
5. 高齢者への投与	49
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与.....	51
7. 小児等への投与	53
8. 過量投与	53
9. 適用上の注意.....	53
10. その他の注意.....	55

別添：副作用並びに臨床検査値異常変動プロファイル表
サラジェン[®]顆粒 0.5%，サラジェン[®]錠 5mg の概要

【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。]

解説

- (1) 本剤は、ムスカリン M₃ 受容体に作用することが確認されています。ムスカリン M₃ 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ますが、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ります¹⁾。
- (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ります。
- (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現するおそれがあります。

参考

【コリン作動薬による全身反応】

効果器官	反応
眼	縮瞳，涙液分泌増加
唾液腺	唾液分泌増加
鼻咽喉腺	分泌増加
肺	気管支収縮，気管支分泌増加
心臓	心拍数抑制，収縮力減少，A-V ブロック
血管	拡張
胃	収縮促進，胃酸分泌増加
腸	収縮促進
膀胱	排尿促進
皮膚	発汗増加

参考資料

- 1) 久木山 清貴他：冠動脈攣縮の分子病態-NO を中心として，実験医学 16,725（1998）

(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。]

(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



解説

- (4) てんかんは、脳内神経の過剰な興奮を原因とします。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ります。
- (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ます。従って、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ります。
- (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ました。
- (7) 一般的留意事項として設定しました。
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、本剤の投与を避けてください。

【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

【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。

<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。

解説

本剤の体内動態に及ぼす食事の影響は,2つ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ませんが,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ました。サラジェン錠の承認時(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,本剤は口腔乾燥感およ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させることが確認されました。

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・用量に関連する注意事項として記載しました。

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5 mgを超える増量を行わないようご注意ください。

サラジェン錠の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)

<蓮沼智子ほか:薬理と治療,35 (supple.2) ,S-123,2007.ID:58282>

なお、サラジェン顆粒 0.5 %については、サラジェン錠 5 mg との生物学的同等性が確認されています。生物学的同等性試験の概要及び結果について以下に示します。健康成人男性にサラジェン顆粒 0.5 %又はサラジェン錠 5 mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 g 又は 1 錠（ピロカルピン塩酸塩として 5 mg）を空腹時に経口投与して血漿中未変化体濃度を測定しました。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ました。

サラジェン錠, 顆粒の薬物動態パラメータ

	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
サラジェン錠 5 mg	68.05±33.30	27.01±8.68	0.957±0.335	1.536±0.310

(n=29, 平均値±標準偏差)

<健康成人を対象とした生物学的同等性試験（社内資料）>

【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。]

解説

- (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ました。

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)が発現しています。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)が発現しています。

なお、使用成績調査においては、副作用として唾液腺腫大 0.05 % (1/2155) が発現しましたが、唾液腺痛は認められませんでした。特定使用成績調査においては、唾液腺腫大、唾液腺痛ともに認められませんでした。

- (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、「1.慎重投与」で注意喚起を図っておりました。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致しました。詳細は、「4.副作用（1）重大な副作用-1」の項（37～38 ページ）をご参照ください。

なお、使用成績調査及び特定使用成績調査において、間質性肺炎は認められませんでした。

- (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ります。
- (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ります。
- (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ります。

【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）

(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。]



解説

- (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ります。
- (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ります。
- (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ります。
- (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ります。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または心房細動が起こるおそれがあります。
- (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ます。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ります。

【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）

(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）

解説

(11) 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ました。

肝機能低下者（Child-Pugh 分類 A：9 例，B：3 例）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（CL_{tot}/F）が有意に低下し，AUC_{0-inf}の有意な増加が認められています。

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

(n=6 あるいは 12, 平均値±標準偏差)

被験者	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-inf} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _{tot} /F (mL/min/kg)
肝機能正常者(n=6)	25.0±7.3	1.00±0.41	57.50±18.10	1.27±0.18	19.6±4.7
肝機能低下者(n=12)	33.1±9.5	0.89±0.32	108.42±54.24	2.09±1.13	11.8±5.7

<肝機能低下者を対象とした海外臨床薬理試験（社内資料）>

(12) コリンエステラーゼ阻害薬（ジスチグミン臭化物）の記載を参考にして設定しました。
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ります。

(13) 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ます。

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ります。

詳細は「5. 高齢者への投与」の項（49～50 ページ）をご参照ください。

(14) 米国の添付文書を参考にして設定しました。

詳細は「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項（51～52 ページ）をご参照ください。

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。

解説

(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ました。

(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ました。

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) が発現しています。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) が発現しています。

また、使用成績調査においては、多汗 21.8 % (469/2155) が発現しています。特定使用成績調査においては、多汗 20.9 % (107/512) が発現しています。

(3) 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ました。

米国の添付文書の解説書に以下の記載があります。

「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。」

(4) サラジェン錠の承認時の国内臨床試験成績（頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善）に基づき，米国の添付文書を参考にして設定しました。

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ます。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。」との記載があります。以上のことから，12 週が効果を見極めていただく目安と考え，重要な基本的注意に記載しました。

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，投与継続を判断して頂くようお願いします。

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)

参考 (本剤添付文書より)

【薬物動態】

2. 代謝, 排泄

健康成人男性にピロカルピン塩酸塩錠 5 mg 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 3 α -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, この大部分が投与後 8 時間までに排泄された。

ピロカルピン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, 3 α -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。

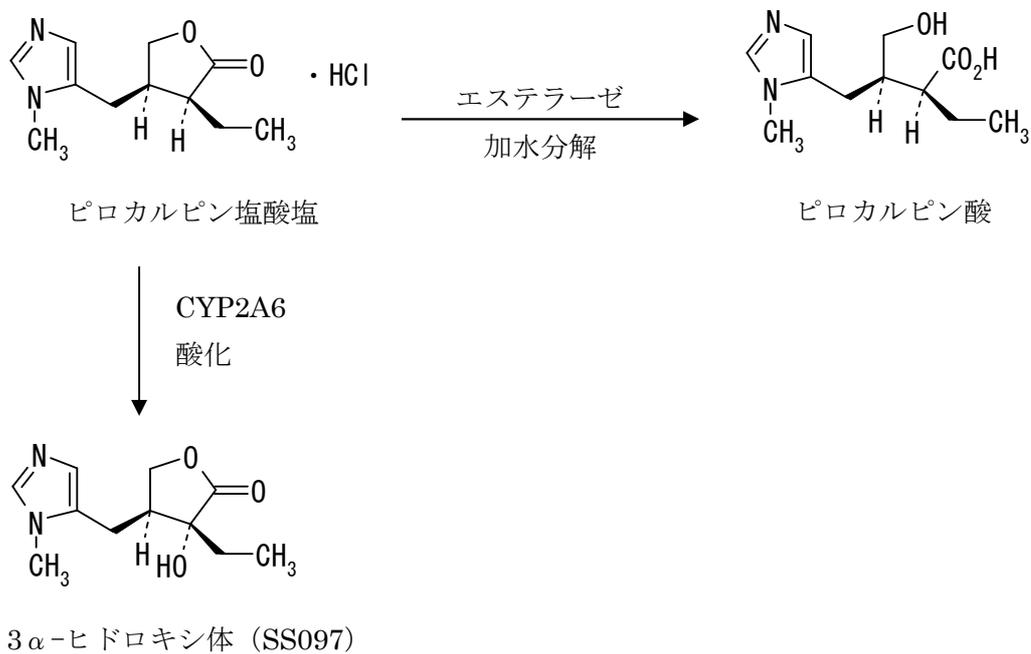
ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において, ピロカルピンは CYP2A6 に対して競合阻害を示し, K_i 値は 4.08 μ M であった。

解説

ピロカルピン塩酸塩は、ヒトの血清、肝臓、眼の組織中においてピロカルピン酸に加水分解されることが報告されています。ピロカルピン酸以外の主代謝物としては、3 α -ヒドロキシ体 (SS097) がピロカルピンを経口投与したヒト尿より同定されました。

なお、CYP2A6による代謝との相互作用については、「3.相互作用 併用注意」の項(21～22 ページ)をご参照ください。

推定主代謝経路



3. 相互作用

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。	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。



解説

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）およ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りますので併用には注意してください。

本剤との併用により、ムスカリン様作用が増強される可能性のある薬剤の作用メカニズムは以下の通りです。

- ・コリン作動薬

主に副交感神経支配組織のムスカリン様受容体に作用し、ムスカリン様作用（副交感神経の興奮）を引き起こします。

- ・コリンエステラーゼ阻害薬

主にコリン作動性神経末端から放出された、アセチルコリンのアセチルコリンエステラーゼによる分解を阻害することで、アセチルコリンの作用を増強します。

- ・アセチルコリン放出促進作用を有する薬剤

セロトニン 5-HT_4 受容体を刺激し、コリン作動性神経末端からのアセチルコリンの遊離を促進します。

3. 相互作用

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
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 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 等	本剤の作用が減弱されることが ある。	

解説

本剤はコリン作動薬であるため、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りますので併用には注意してください。

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りますので併用には注意してください。

- ・抗コリン作動薬

主に副交感神経支配組織に作用し、アセチルコリン、ムスカリン様薬物に対して、競争的に拮抗作用を示します。

- ・フェノチアジン系抗精神病薬

本来の作用以外に抗コリン作用を有しているため、コリン作動性神経の抑制を引き起こします。

- ・三環系抗うつ薬

神経末端において、モノアミン（ノルアドレナリンやセロトニン）の再取り込みを阻害します。抗コリン作用を有しているため、コリン作動性神経の抑制を引き起こします。

3. 相互作用

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
CYP2A6で主に代謝されて活性化される薬剤 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 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。

解説

本剤とこれらの薬剤を併用すると、肝臓の薬物代謝酵素 CYP2A6 で競合的に代謝されるため、本剤の作用が増強または併用薬の作用が減弱、増強される可能性があります。

ヒト肝マイクロソームを用いてピロカルピンの酸化体である 3 α -ヒドロキシ体 (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 %以上が阻害されました。

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ませんでした。

これらの結果から、SS097 生成に関与する薬物代謝酵素は CYP2A6 であると推定されました。

一方、ヒト肝マイ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ました。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 (K_i 値) は 4.08 μ M と算出されました。以上のことから、CYP2A6 で主に代謝される薬剤を併用した場合、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ました。

3. 相互作用

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
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

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しています。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りますので、併用には注意してください。

4. 副作用

<頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善>

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。(サラジェン錠承認時)

製造販売後に実施された使用成績調査の安全性解析対象症例 2,155 例中、副作用が報告されたのは 685 例 (31.8%) であった。その主なものは、多汗 21.8% (469/2,155)、嘔気 1.8% (38/2,155)、下痢 1.3% (27/2,155)、頻尿 1.1% (24/2,155) であった。(サラジェン錠再審査終了時)

<シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善>

これまでに実施された臨床試験の総症例 367 例中、副作用が報告されたのは 282 例 (76.8%) であった。その主なものは、多汗 40.6% (149/367)、頭痛 15.5% (57/367)、嘔気 14.2% (52/367)、下痢 13.1% (48/367)、悪寒 9.3% (34/367)、ほてり 7.1% (26/367)、頻尿 6.8% (25/367)、嘔吐 6.5% (24/367)、めまい 6.3% (23/367)、腹痛 6.0% (22/367)、鼻炎 6.0% (22/367)、咳 5.7% (21/367)、高血圧 5.2% (19/367)、倦怠感 5.2% (19/367) 等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例 353 例中 102 例 (28.9%) に認められた。その主なものは、トリグリセリド上昇 6.9% (24/348)、 γ -GTP 上昇 5.4% (19/349)、AST (GOT) 上昇 3.5% (12/347)、LDH 上昇 3.5% (12/347)、ALT (GPT) 上昇 3.4% (12/348)、尿潜血陽性 3.4% (12/348)、Al-P 上昇 2.9% (10/347)、赤血球数減少 2.6% (9/349)、血色素量減少 2.6% (9/349) 等であった。(サラジェン錠効能追加承認時)

製造販売後に実施された特定使用成績調査の安全性解析対象症例 512 例中、副作用が報告されたのは 194 例 (37.9%) であった。その主なものは、多汗 20.9% (107/512)、嘔気 6.6% (34/512)、肝機能異常 2.1% (11/512)、下痢 2.0% (10/512)、頻尿 1.6% (8/512)、倦怠感 1.6% (8/512) であった。(サラジェン錠再審査終了時)

「副作用の概要」に記載した、副作用の発現例数・発現率は、「頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善」と「シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善」のそれぞれの承認時と再審査終了時のデータに基づいています。

副作用発現状況につきましては、巻末の「別添：副作用並びに臨床検査値異常変動プロファイル表」をご参照ください。

解説

サラジェン錠の副作用発現状況

	放射線治療*1 承認時	シエーグレン*12 効能追加承認時	放射線治療*3 使用成績調査	シエーグレン*4 特定使用成績調査	計
安全性評価例数	665 例	367 例	2155 例	512 例	3699 例
副作用発現例数 (%)	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

副作用種類	放射線治療*1 承認時		シエーグレン*2 効能追加承認時		放射線治療*3 使用成績調査		シエーグレン*4 特定使用成績調査		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
皮膚・皮膚付属器障害	256	38.50	165	44.96	487	22.60	110	21.48	1018	27.52
アレルギー性皮膚炎	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
皮膚炎	2	0.30	1	0.27	1	0.05	—	—	4	0.11
接触性皮膚炎	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
眼のかゆみ	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
掻痒感	5	0.75	10	2.72	4	0.19	1	0.20	20	0.54
汗疹	—	—	2	0.54	1	0.05	—	—	3	0.08
丘疹	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
紅斑	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
紅斑性発疹	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
湿疹	4	0.60	4	1.09	1	0.05	—	—	9	0.24
発疹	10	1.50	6	1.63	9	0.42	2	0.39	27	0.73
蕁麻疹	2	0.30	3	0.82	1	0.05	1	0.20	7	0.19
小結節	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
水疱	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
多汗	246	36.99	149	40.60	469	21.76	107	20.90	971	26.25
脂漏	1	0.15	1	0.27	—	—	—	—	2	0.05
爪疾患	1	0.15	—	—	1	0.05	—	—	2	0.05
爪変色	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
蜂巣炎, 蜂窩織炎	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
筋・骨格系障害	9	1.35	26	7.08	1	0.05	—	—	36	0.97
顔面痛	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
顎痛	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
頸部痛	3	0.45	2	0.54	—	—	—	—	5	0.14
頸肩痛	—	—	2	0.54	—	—	—	—	2	0.05
背部痛	—	—	3	0.82	—	—	—	—	3	0.08
側腹部痛	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
腰痛	—	—	5	1.36	1	0.05	—	—	6	0.16
関節炎	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03

*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 シエ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 シエ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

副作用種類	放射線治療*1 承認時		シェーグレン*2 効能追加承認時		放射線治療*3 使用成績調査		シェーグレン*4 特定使用成績調査		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
関節痛	1	0.15	10	2.72	—	—	—	—	11	0.30
筋肉痛	4	0.60	3	0.82	—	—	—	—	7	0.19
骨粗鬆症	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
(有痛性)骨腫脹	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
膠原病	—	—	1	0.27	—	—	2	0.39	3	0.08
関節リウマチ悪化	—	—	1	0.27	—	—	1	0.20	2	0.05
全身性エリテマトーデス	—	—	—	—	—	—	1	0.20	1	0.03
中枢・末梢神経系障害	62	9.32	87	23.71	27	1.25	12	2.34	188	5.08
ぼんやり	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
めまい	19	2.86	23	6.27	12	0.56	6	1.17	60	1.62
意識喪失	1	0.15	1	0.27	1	0.05	1	0.20	4	0.11
意識低下	1	0.15	2	0.54	—	—	1	0.20	4	0.11
冷感	1	0.15	1	0.27	—	—	—	—	2	0.05
発作(てんかんの)	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
頭痛	30	4.51	57	15.53	10	0.46	6	1.17	103	2.78
頭部圧迫感	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
口周囲緊張	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
嗄声	1	0.15	2	0.54	1	0.05	—	—	4	0.11
舌麻痺	1	0.15	1	0.27	—	—	—	—	2	0.05
頸部硬直	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
首すじの痛み	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
肩こり	2	0.30	5	1.36	—	—	—	—	7	0.19
手指のこわばり	2	0.30	1	0.27	—	—	—	—	3	0.08
神経痛	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
振戦	4	0.60	—	—	3	0.14	1	0.20	8	0.22
しびれ	5	0.75	6	1.63	—	—	—	—	11	0.30
知覚減退	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
歩行異常	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
自律神経系障害	19	2.86	33	8.99	19	0.88	13	2.54	84	2.27
唾液分泌過多	3	0.45	—	—	6	0.28	2	0.39	11	0.30
高血圧	3	0.45	19	5.18	3	0.14	4	0.78	29	0.78
低血圧	1	0.15	1	0.27	1	0.05	—	—	3	0.08
心悸亢進	12	1.80	13	3.54	9	0.42	7	1.37	41	1.11
発赤	1	0.15	2	0.54	—	—	—	—	3	0.08
腸管痙攣	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
痰のからみ(感)	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
視覚障害	18	2.71	19	5.18	9	0.42	2	0.39	48	1.30
黄斑部異常	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
飛蚊症	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03

*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

副作用種類	放射線治療*1 承認時		シェーグレン*2 効能追加承認時		放射線治療*3 使用成績調査		シェーグレン*4 特定使用成績調査		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
網膜出血	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
眼底出血	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
眼痛	1	0.15	2	0.54	—	—	—	—	3	0.08
流涙	8	1.20	—	—	3	0.14	—	—	11	0.30
羞明	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
視野が明るくなった	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
疲れ目	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
視力異常	8	1.20	6	1.63	2	0.09	—	—	16	0.43
結膜下出血	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
結膜炎	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
眼やに	—	—	1	0.27	1	0.05	—	—	2	0.05
眼球乾燥	2	0.30	—	—	—	—	—	—	2	0.05
眼瞼腫脹	—	—	2	0.54	—	—	—	—	2	0.05
眼瞼炎	—	—	2	0.54	—	—	—	—	2	0.05
眼刺激（症状）	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
眼窩部不快感	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
散瞳	—	—	—	—	—	—	1	0.20	1	0.03
縮瞳	—	—	—	—	1	0.05	1	0.20	2	0.05
聴覚・前庭障害	8	1.20	8	2.18	—	—	—	—	16	0.43
耳痛	1	0.15	1	0.27	—	—	—	—	2	0.05
耳鳴	6	0.90	6	1.63	—	—	—	—	12	0.32
神経性難聴	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
鼓膜近辺の異和感	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
その他の特殊感覚障害	3	0.45	1	0.27	4	0.19	—	—	8	0.22
味覚異常	3	0.45	1	0.27	4	0.19	—	—	8	0.22
精神障害	15	2.26	26	7.08	6	0.28	—	—	47	1.27
傾眠	8	1.20	17	4.63	3	0.14	—	—	28	0.76
睡眠障害	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
不眠症	6	0.90	5	1.36	2	0.09	—	—	13	0.35
悪夢	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
うつ病	1	0.15	2	0.54	—	—	—	—	3	0.08
浮遊感	—	—	1	0.27	1	0.05	—	—	2	0.05
消化管障害	151	22.71	166	45.23	116	5.38	62	12.11	495	13.38
食欲不振	6	0.90	6	1.63	7	0.32	1	0.20	20	0.54
歯痛	2	0.30	1	0.27	—	—	—	—	3	0.08
齲歯	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
歯肉炎	1	0.15	3	0.82	—	—	—	—	4	0.11
歯肉腫脹	1	0.15	—	—	1	0.05	—	—	2	0.05
歯肉痛	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03

*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

副作用種類	放射線治療*1 承認時		シェーグレン*2 効能追加承認時		放射線治療*3 使用成績調査		シェーグレン*4 特定使用成績調査		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
口角炎	1	0.15	2	0.54	1	0.05	1	0.20	5	0.14
口角痛	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
口角糜爛	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
口唇炎	2	0.30	—	—	—	—	—	—	2	0.05
口唇腫脹	—	—	2	0.54	—	—	—	—	2	0.05
口腔内ロイコプラキー	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
口内異常感	—	—	1	0.27	1	0.05	—	—	2	0.05
口内炎	7	1.05	4	1.09	3	0.14	1	0.20	15	0.41
口内乾燥	1	0.15	—	—	2	0.09	—	—	3	0.08
平滑舌	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
舌炎	2	0.30	2	0.54	—	—	—	—	4	0.11
舌刺激感	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
舌変色	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
唾液腺腫大	3	0.45	6	1.63	1	0.05	—	—	10	0.27
唾液腺障害	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
唾液腺痛	5	0.75	11	3.00	—	—	—	—	16	0.43
咽喉乾燥	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
食道炎	1	0.15	—	—	—	—	2	0.39	3	0.08
嘔気	29	4.36	52	14.17	38	1.76	34	6.64	153	4.14
嘔吐	10	1.50	24	6.54	12	0.56	7	1.37	53	1.43
ゲップ	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
しゃっくり	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
胃炎	4	0.60	1	0.27	2	0.09	1	0.20	8	0.22
胃重感	—	—	4	1.09	2	0.09	1	0.20	7	0.19
胃痛	10	1.50	15	4.09	4	0.19	2	0.39	31	0.84
胃不快感	10	1.50	18	4.90	16	0.74	7	1.37	51	1.38
胃部刺激感	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
心窩部不快感	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
心窩部痛（心窩部の疼痛）	—	—	4	1.09	—	—	—	—	4	0.11
消化不良	12	1.80	12	3.27	2	0.09	3	0.59	29	0.78
過酸症	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
胃食道逆流	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
胃潰瘍	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
胃腸炎	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
十二指腸潰瘍	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
腹部膨満	9	1.35	11	3.00	1	0.05	—	—	21	0.57
腹鳴	1	0.15	1	0.27	—	—	—	—	2	0.05
腹部不快感	3	0.45	5	1.36	3	0.14	3	0.59	14	0.38
鼓腸放屁	2	0.30	7	1.91	1	0.05	1	0.20	11	0.30

*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

副作用種類	放射線治療*1 承認時		シェーグレン*2 効能追加承認時		放射線治療*3 使用成績調査		シェーグレン*4 特定使用成績調査		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
腹痛	19	2.86	22	5.99	5	0.23	1	0.20	47	1.27
出血性大腸炎	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
腸炎	—	—	2	0.54	—	—	—	—	2	0.05
消化管良性腫瘍	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
下腹部痛	6	0.90	5	1.36	—	—	—	—	11	0.30
排便回数増加	—	—	2	0.54	—	—	—	—	2	0.05
排便習慣の変化	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
下痢	41	6.17	48	13.08	27	1.25	10	1.95	126	3.41
硬便	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
便秘	11	1.65	12	3.27	5	0.23	—	—	28	0.76
肛門疼痛	1	0.15	—	—	1	0.05	—	—	2	0.05
肛門周囲炎	1	0.15	1	0.27	—	—	—	—	2	0.05
痔核	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
痔出血	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
メレナ	1	0.15	1	0.27	—	—	—	—	2	0.05
便失禁	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
肝臓・胆管系障害	2	0.30	2	0.54	5	0.23	11	2.15	20	0.54
肝機能異常	—	—	2	0.54	5	0.23	11	2.15	18	0.49
肝腫	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
胆石	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
胆嚢疾患	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
代謝・栄養障害	4	0.60	4	1.09	1	0.05	—	—	9	0.24
血糖値上昇	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
血清カルシウム低下	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
コリンエステラーゼ低下	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
浮腫	1	0.15	3	0.82	—	—	—	—	4	0.11
顔面浮腫	4	0.60	1	0.27	2	0.09	—	—	7	0.19
末梢性浮腫	1	0.15	1	0.27	—	—	—	—	2	0.05
脱水（症）	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
内分泌障害	1	0.15	2	0.54	—	—	—	—	3	0.08
唾液腺炎	1	0.15	2	0.54	—	—	—	—	3	0.08
心・血管障害（一般）	—	—	6	1.63	1	0.05	—	—	7	0.19
ST低下	—	—	3	0.82	1	0.05	—	—	4	0.11
T波振幅増加	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
末梢循環障害	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
末梢神経障害	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	—	—	—	—	2	0.09	—	—	2	0.05
狭心症	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
心筋梗塞	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03

*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

副作用種類	放射線治療*1 承認時		シェーグレン*2 効能追加承認時		放射線治療*3 使用成績調査		シェーグレン*4 特定使用成績調査		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
心拍数・心リズム障害	1	0.15	13	3.54	19	0.88	—	—	33	0.89
QT延長	—	—	1	0.27	1	0.05	—	—	2	0.05
心室性期外収縮	—	—	1	0.27	5	0.23	—	—	6	0.16
上室性期外収縮	—	—	8	2.18	1	0.05	—	—	9	0.24
頻脈	—	—	3	0.82	5	0.23	—	—	8	0.22
不整脈	1	0.15	—	—	1	0.05	—	—	2	0.05
T波逆転	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
右脚ブロック	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
脚ブロック	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
心房細動	—	—	—	—	2	0.09	—	—	2	0.05
洞性徐脈	—	—	—	—	2	0.09	—	—	2	0.05
血管(心臓外)障害	2	0.30	2	0.54	—	—	—	—	4	0.11
四肢熱感	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
四肢冷感	1	0.15	1	0.27	—	—	—	—	2	0.05
下腿血栓性静脈炎	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
呼吸器系障害	73	10.98	56	15.26	23	1.07	4	0.78	156	4.22
鼻炎	54	8.12	22	5.99	11	0.51	1	0.20	88	2.38
鼻粘膜炎	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
副鼻腔炎	1	0.15	2	0.54	—	—	—	—	3	0.08
鼻出血	2	0.30	1	0.27	—	—	—	—	3	0.08
咽喉頭症状	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
咽頭異和感	3	0.45	2	0.54	2	0.09	—	—	7	0.19
咽頭炎	2	0.30	—	—	—	—	—	—	2	0.05
喉頭痛	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
咽頭痛	4	0.60	8	2.18	—	—	—	—	12	0.32
咳	4	0.60	21	5.72	3	0.14	—	—	28	0.76
喀痰増加	4	0.60	3	0.82	2	0.09	—	—	9	0.24
喀痰排出困難	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
喀血	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
間質性肺炎	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
肺炎	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
気管支炎	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
気胸	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
気腫	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
喘息発作	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
呼吸困難	4	0.60	4	1.09	1	0.05	3	0.59	12	0.32
インフルエンザ	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
かぜ症候群	2	0.30	14	3.81	3	0.14	—	—	19	0.51
花粉症	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03

*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

副作用種類	放射線治療*1 承認時		シェーグレン*2 効能追加承認時		放射線治療*3 使用成績調査		シェーグレン*4 特定使用成績調査		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
声帯麻痺	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
慢性閉塞性気道疾患	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
喘息	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
赤血球障害	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
貧血	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
血小板・出血凝固障害	—	—	—	—	1	0.05	1	0.20	2	0.05
血小板減少（症）	—	—	—	—	—	—	1	0.20	1	0.03
汎血球減少（症）	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
白血球・網内系障害	—	—	—	—	—	—	1	0.20	1	0.03
白血球減少（症）	—	—	—	—	—	—	1	0.20	1	0.03
泌尿器系障害	52	7.82	51	13.90	35	1.62	11	2.15	149	4.03
尿失禁	1	0.15	3	0.82	1	0.05	2	0.39	7	0.19
尿量増加	—	—	2	0.54	2	0.09	—	—	4	0.11
尿異常	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
尿臭	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
赤色尿	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
排尿困難	3	0.45	3	0.82	1	0.05	—	—	7	0.19
排尿障害	3	0.45	4	1.09	—	—	—	—	7	0.19
排尿痛	4	0.60	3	0.82	1	0.05	—	—	8	0.22
残尿感	3	0.45	7	1.91	2	0.09	—	—	12	0.32
夜間頻尿	3	0.45	3	0.82	2	0.09	2	0.39	10	0.27
頻尿	36	5.41	25	6.81	24	1.11	8	1.56	93	2.51
膀胱炎	—	—	4	1.09	—	—	—	—	4	0.11
尿路感染	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
尿閉	—	—	—	—	2	0.09	—	—	2	0.05
尿量減少	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
男性生殖（器）障害	3	0.45	—	—	—	—	—	—	3	0.08
前立腺肥大	2	0.30	—	—	—	—	—	—	2	0.05
辜丸痛	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
女性生殖（器）障害	3	0.45	7	1.91	—	—	—	—	10	0.27
乳房緊満感	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
外陰部不快感	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
月経異常	2	0.30	2	0.54	—	—	—	—	4	0.11
月経過多	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
不正（子宮）出血	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
閉経後出血	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
無月経	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
白帯下	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
新生物（腫瘍）	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
硬口蓋乳頭腫再増大	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03

*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

副作用種類	放射線治療*1 承認時		シェーグレン*2 効能追加承認時		放射線治療*3 使用成績調査		シェーグレン*4 特定使用成績調査		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
一般的全身障害	68	10.23	87	23.71	44	2.04	22	4.30	221	5.97
ほてり	29	4.36	26	7.08	9	0.42	7	1.37	71	1.92
発熱	2	0.30	11	3.00	4	0.19	—	—	17	0.46
悪寒	16	2.41	34	9.26	6	0.28	4	0.78	60	1.62
倦怠感	15	2.26	19	5.18	19	0.88	8	1.56	61	1.65
腰部倦怠感	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
脱力感	5	0.75	4	1.09	1	0.05	1	0.20	11	0.30
疲労	4	0.60	3	0.82	—	—	—	—	7	0.19
重感	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
半身圧迫感	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
疼痛	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
リンパ節疼痛	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
胸痛	6	0.90	7	1.91	1	0.05	—	—	14	0.38
下肢痛	1	0.15	1	0.27	—	—	—	—	2	0.05
腫脹	1	0.15	—	—	1	0.05	—	—	2	0.05
体重減少	—	—	1	0.27	—	—	1	0.20	2	0.05
下顎部腫脹	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
灼熱感	—	—	—	—	—	—	1	0.20	1	0.03
肉芽腫病変	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
有害事象	—	—	—	—	1	0.05	—	—	1	0.03
抵抗機構障害	7	1.05	12	3.27	1	0.05	1	0.20	21	0.57
カンジダ症	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
カンジダ性口内炎	1	0.15	—	—	—	—	—	—	1	0.03
口腔カンジダ症	—	—	—	—	—	—	1	0.20	1	0.03
帯状疱疹	3	0.45	6	1.63	—	—	—	—	9	0.24
帯状疱疹後神経痛	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
単純疱疹	2	0.30	3	0.82	—	—	—	—	5	0.14
蓄膿症	—	—	1	0.27	—	—	—	—	1	0.03
中耳炎	1	0.15	1	0.27	—	—	—	—	2	0.05
真菌感染	—	—	—	—	1	0.05	1	0.20	2	0.05
二次用語	1	0.15	3	0.82	—	—	—	—	4	0.11
腰椎部椎間板病変	—	—	2	0.54	—	—	—	—	2	0.05
損傷	1	0.15	1	0.27	—	—	—	—	2	0.05

*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

サラジェン錠の臨床検査値異常変動発現状況

	放射線治療*1 承認時	シェーグレン*2 効能追加承認時	放射線治療*3 使用成績調査	シェーグレン*4 特定使用成績調査	計
安全性評価例数	628 例	353 例	2155 例	512 例	3648 例
臨床検査値異常変動発現例数 (%)	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*1 承認時		シェーグレン*2 効能追加承認時		放射線治療*3 使用成績調査		シェーグレン*4 特定使用成績調査		計			
	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	%		
一般血液検査	赤血球数	減少	9/620	1.45	9/349	2.58	—	—	—	—	18/3636	0.50
	血色素量	減少	9/620	1.45	9/349	2.58	—	—	—	—	18/3636	0.50
	ヘマトクリット	減少	10/620	1.61	8/348	2.30	—	—	—	—	18/3635	0.50
	血小板数	減少	2/617	0.32	2/342	0.58	—	—	—	—	4/3626	0.11
	白血球数	増加	2/619	0.32	2/346	0.58	—	—	—	—	4/3632	0.11
		減少	10/619	1.62	8/346	2.31	—	—	—	—	18/3632	0.50
	好中球	増加	2/585	0.34	3/346	0.87	—	—	—	—	5/3598	0.14
		減少	—	—	4/346	1.16	—	—	—	—	4/3598	0.11
	好酸球	増加	2/586	0.34	3/347	0.86	—	—	—	—	5/3600	0.14
		減少	—	—	1/347	0.29	—	—	—	—	1/3600	0.03
	単球	増加	—	—	3/346	0.87	—	—	—	—	3/3601	0.08
	リンパ球	増加	—	—	1/346	0.29	—	—	—	—	1/3604	0.03
		減少	—	—	3/346	0.87	—	—	—	—	3/3604	0.08
血液生化学検査	総蛋白	上昇	—	—	5/344	1.45	—	—	—	—	5/3620	0.14
		下降	2/609	0.33	1/344	0.29	—	—	—	—	3/3620	0.08
	アルブミン	上昇	1/598	0.17	—	—	—	—	—	—	1/3610	0.03
		下降	4/598	0.67	3/345	0.87	—	—	—	—	7/3610	0.19
	総ビリルビン	上昇	4/610	0.66	3/346	0.87	—	—	—	—	7/3623	0.19
	AST (GOT)	上昇	15/619	2.42	12/347	3.46	2/2155	0.09	1/512	0.20	30/3633	0.83
	ALT (GPT)	上昇	14/619	2.26	12/348	3.45	2/2155	0.09	—	—	28/3634	0.77
	γ-GTP	上昇	14/601	2.33	19/349	5.44	—	—	2/512	0.39	35/3617	0.97
	LDH	上昇	20/616	3.25	12/347	3.46	1/2155	0.05	—	—	33/3630	0.91
	Al-P	上昇	6/606	0.99	10/347	2.88	—	—	1/512	0.20	17/3620	0.47
総コレステロール	上昇	5/598	0.84	7/348	2.01	—	—	—	—	12/3613	0.33	
	下降	—	—	2/348	0.57	—	—	—	—	2/3613	0.06	

*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

臨床検査値異常変動の種類		放射線治療*1 承認時		シェーグレン*2 効能追加承認時		放射線治療*3 使用成績調査		シェーグレン*4 特定使用成績調査		計		
		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	トリグリセリド	上昇	23/552	4.17	24/348	6.90	—	—	—	—	47/3567	1.32
		下降	1/552	0.18	—	—	—	—	—	—	1/3567	0.03
	BUN	上昇	6/613	0.98	5/348	1.44	—	—	—	—	11/3628	0.30
	尿酸	上昇	5/555	0.90	3/347	0.86	—	—	—	—	8/3569	0.22
		下降	1/555	0.18	—	—	—	—	—	—	1/3569	0.03
	クレアチニン	上昇	7/613	1.14	2/347	0.58	—	—	—	—	9/3627	0.25
		下降	—	—	1/347	0.29	—	—	—	—	1/3627	0.03
	アミラーゼ	上昇	2/557	0.36	7/346	2.02	1/2155	0.05	—	—	10/3570	0.28
		下降	4/557	0.72	—	—	—	—	—	—	4/3570	0.11
	CPK	上昇	—	—	—	—	—	—	1/512	0.20	1/3628	0.03
	Na	上昇	—	—	2/348	0.57	—	—	—	—	2/3624	0.06
		下降	1/609	0.16	1/348	0.29	—	—	—	—	2/3624	0.06
	K	上昇	5/609	0.82	3/346	0.87	1/2155	0.05	—	—	9/3622	0.25
		下降	—	—	3/346	0.87	—	—	—	—	3/3622	0.08
Ca	上昇	—	—	—	—	1/2155	0.05	—	—	1/3622	0.03	
Cl	上昇	—	—	2/347	0.58	—	—	—	—	2/3621	0.06	
	下降	1/607	0.16	—	—	—	—	—	—	1/3621	0.03	
尿検査	尿蛋白	上昇	5/580	0.86	3/347	0.86	—	—	—	—	8/3594	0.22
	尿糖	上昇	3/576	0.52	1/347	0.29	—	—	—	—	4/3590	0.11
	尿ウロビリ ノゲン	上昇	2/564	0.35	—	—	—	—	—	—	2/3578	0.06
	尿潜血	陽性	13/514	2.53	12/348	3.45	—	—	—	—	25/3529	0.71

*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

※サラジェン錠の承認時臨床試験における臨床検査異常は異常変動として情報収集していますが、サラジェン錠の製造販売後調査においては有害事象として情報収集しています。

<Memo>

4. 副作用

(1) 重大な副作用-1

1) 間質性肺炎 (0.1%未満) :

間質性肺炎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。

解説

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、「1.慎重投与」で注意喚起を図っておりました。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致しました。以下に国内臨床試験で報告された間質性肺炎発現症例を紹介いたします。なお、使用成績調査及び特定使用成績調査において、間質性肺炎は認められませんでした。

性 年齢	投与目的 合併症 既往歴	サラジェン錠 1日投与量 投与期間	副作用 経過	転帰
女性 70代	シェーグレン 症候群に伴う 口腔乾燥症 (合併症) 腰痛 (既往歴) 乳癌術後 左胸部帯状疱 疹	15 mg 311日	間質性肺炎 [サラジェン錠投与開始日] 胸部 X 線上、気管支周囲の肥厚以外に重大な所見はなく、サラジェン錠の投与を開始した。 [投与開始 308 日目] 約 20 日前頃より息が入ってこない感じがあり、深呼吸にて咳が出るとの訴えあり (SpO ₂ : 97~98 %)。喘息なし。併用薬の麦門冬湯を 3 g/日から 9 g/日へ増量した。 [投与開始 311 日目 (投与中止日)] サラジェン錠と麦門冬湯の投与を中止した。 [投与中止 3 日後] 発熱、呼吸困難があり A 病院に入院した。受診時は、体温 38.2 度、呼吸時に喘鳴を認め、低酸素血症は認めなかった。その後、ネブライザーを施行したが、呼吸困難感は改善せず、心因的な要素が強いと判断され、薬剤の静脈投与にて鎮静を図ったが、呼吸抑制を呈したため、人工呼吸管理を行った。呼吸時喘鳴が強く上気道の狭窄が疑われたが、喉頭鏡では異常を認めず、気管支炎及び気管支喘息が疑われ、同日からステロイド剤および抗生剤の静脈投与を開始した。 [投与中止 4 日後] 人工呼吸管理を脱離した。 [投与中止 5 日後] 胸部 CT の結果、間質性肺炎を疑う所見が認められた。 [投与中止 7 日後] ステロイドの投与を終了した。 [投与中止 9 日後] 経口気管支拡張剤、吸入ステロイドの投与を開始した。 [投与中止 12 日後] O ₂ 吸入中止した。 [投与中止 15 日後] 歩行時の呼吸困難も軽度した。 [投与中止 17 日後] A 病院を退院した。	軽快

			<p>[投与中止 18 日後] B 病院受診し、精査・治療のため入院となった。胸部 CT の結果、サラジェン錠投与中止 5 日後と比較して、両下肺のスリガラス影の改善を認めた。</p> <p>[投与中止 19 日後] 呼吸機能検査で混合性（肺活量 69.8 %，1 秒率 76.97 %）の喚起障害を認めた。</p> <p>[投与中止 22 日後] 気管支肺胞洗浄では間質性肺炎による特異的な所見は認めなかった。また、一般細菌の検出もなかった。</p> <p>[投与中止 24 日後] 検査結果を総合的に判断し、間質性肺炎、気管支炎と診断した。</p> <p>[投与中止 31 日後] せきの悪化があり、鎮咳薬の投与を開始した。</p> <p>[投与中止 36 日後] 労作時の呼吸困難は持続した。</p> <p>[投与中止 37 日後] 胸部 CT 施行し、サラジェン錠投与中止 18 日後と比べ、両肺背側の間質影は不変であった。</p> <p>[投与中止 38 日後] 呼吸機能検査を実施（肺活量 62.7 %，1 秒率 100 %）した。</p> <p>[投与中止 40 日後] 間質病変の改善が不十分と考え、経口ステロイド剤の投与を開始した。</p> <p>[投与中止 51 日後] 動脈血ガス値が改善した。</p> <p>[投与中止 52 日後] 胸部 CT 所見はほぼ不変、縦隔気腫発症あり。</p> <p>[投与中止 55～90 日後] 経口ステロイド剤を漸減した。</p> <p>[投与中止 106 日後] 胸部 CT にて縦隔気腫の消失を確認し、間質性変化、気道病変は軽快のまま不変であった。</p> <p>[投与中止 118 日後] B 病院を退院となる。 DLST：サラジェン錠（-），麦門冬湯（+）</p>						
併用被疑薬：麦門冬湯（バクモンドウ，ハンゲ，タイソウ，カンゾウ等）									
		単位	投与中止 3 日後	投与中止 5 日後	投与中止 16 日後	投与中止 18 日後	投与中止 22 日後	投与中止 36 日後	投与中止 51 日後
血液 ガス	pH	—	7.322	7.407	—	—	—	7.412	7.429
	PaO ₂	Torr	175.6	67.8	84.2	81.6	90.8	81.7	91.3
	PaCO ₂	Torr	50.1	53.9	47.8	45.3	41.9	46.1	44
	O ₂ 流量	L/分	4	3	0	0	0	0	0
	CRP	mg/dL	1.74	3.05	—	<0.1	<0.1	—	—
	KL-6*	U/mL	—	865	—	—	—	—	—
	SP-D*	ng/mL	—	487	—	—	—	—	—
	SP-A*	ng/mL	—	71.1	—	—	—	—	—
<p>医師（B 病院）のコメント：</p> <p>胸部レントゲン所見，胸部 CT 所見，呼吸機能検査，血液ガス分析等から，呼吸困難の原因は間質性肺炎及び気管支炎と考えた。これらの所見については改善傾向を認めるが，未だ回復していない。間質性肺炎の原因として，治療薬，併用薬などの薬剤や，原疾患，ウイルス等の感染による可能性が考えられ，原因の同定は困難である。しかし，本事象は薬剤により誘発された可能性が高く，他の薬剤と同様に，本剤との因果関係はおそらくありと考える。</p>									

* KL-6：間質性肺炎で血中に上昇するマーカー。

SP-D（肺サーファクタントプロテイン D）：特発性，膠原病性間質性肺炎で血中に上昇するマーカー。

SP-A：特発性間質性肺炎で血中に上昇するマーカー。

4. 副作用

(1) 重大な副作用-2

2) 失神・意識喪失 (0.1%)

一過性の意識喪失等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し、適切な処置を行うこと。

解説

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 例の意識消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致しました。以下に国内臨床試験で報告された意識消失がみられた 2 症例を紹介します。なお、サラジェン錠の使用成績調査及び特定使用成績調査において、意識喪失が 2 例認められています。

<症例 1>

性 年齢	投与目的 合併症 既往歴	サラジェン錠 1日投与量 投与期間	副作用 経過	転帰
男性 70代	下咽頭癌に対する放射線治療後の口腔乾燥症 (合併症) 胃潰瘍 便秘 (既往歴) 左膝・足関節骨折 下咽頭癌の外科治療、放射線治療	15 mg 10日	意識喪失 [サラジェン錠投与約 3 年前] 放射線治療 (40 Gy), 外科手術 (咽喉食摘, 遊離結腸による再建術, 両頸部郭清, 甲状腺右葉摘出) 施行した。 [投与開始日] 口腔乾燥のためサラジェン錠を投与開始した。 [投与開始 3 日目] 元来便秘症 (時に緩下剤服用) であったが, サラジェン錠内服後排便がなかった。 [投与開始 9 日目] 家人, 本人の判断で自宅にあったピコスルファートナトリウム液 15 滴内服も排便なく, 浣腸 (薬剤名不明) 20cc 使用。排便はなし。 その後より気分不快出現し, 意識消失した。 約 10~15 分後, 意識回復し, その後排便を認めた。 近医受診し, 糖質・電解質輸液+ビタミン B 複合剤の点滴を受けた。その 3 時間後には帰宅した。 以降サラジェン錠の内服なし。	回復
併用薬: ピコスルファートナトリウム, 浣腸 (薬剤名不明), ファモチジン, 流動栄養剤				
医師のコメント: 本剤との関連性はあるかもしれない。				

<症例 2>

性 年齢	投与目的 合併症 既往歴	サラジェン錠 1日投与量 投与期間	副作用 経過	転帰				
女性 50代	シェーグレン症候 群に伴う口腔乾燥 症 (合併症) 高血圧 五十肩 片頭痛 慢性湿疹 (既往歴) 胃潰瘍 交通事故むちうち 腰痛 不正性器出血 アレルギー性鼻炎 めまい	15 mg 358日	意識喪失 [サラジェン錠投与 14 日前] 臨床試験のためセビメリン塩酸塩中止した。 [投与開始日] サラジェン錠投与開始当日、電車内で意識消失発作（中等 度）あり、数秒間ですぐに回復した。サラジェン錠の投与 は継続。 同日に、頭重感、心窩部不快、フワフワ感出現（軽度）。 [投与開始 6 日目] 低血圧症状の意識消失を疑い、アムロジピンベシル酸塩を 5 mg から 2.5 mg に減量した。 [投与開始 23 日目] 頭重感消失。 [投与開始 54 日目] アムロジピンベシル酸塩からシラザプリル 0.5 mg に変更 した。 [投与開始 84 日目] 心窩部不快、フワフワ感消失。 [投与開始 230 日目] 自宅でめまい、頭痛発現し、血圧上昇（150/100）した、 と患者の訴えあり。 [投与開始 252 日目] 血圧上昇の訴えにてジルチアゼム塩酸塩を投与開始した。 [投与開始 357 日目] サラジェン錠を投与終了した。	回復				
併用薬：ジメトチアジンメシル酸塩、アムロジピンベシル酸塩								
	単位	投与開始 14 日前	投与 開始日	投与開始 14 日目	投与開始 28 日目	投与開始 56 日目	投与開始 112 日目	投与開始 357 日目
収縮期血圧	mmHg	110	110	114	104	110	120	110
拡張期血圧	mmHg	70	72	72	72	72	76	72
医師のコメント： 投与開始当日に電車内で意識消失発作あり、数秒間ですぐに回復。意識消失発作の発現を低血圧症状と疑い、 ベシル酸アムロジピンを減量した。								

4. 副作用

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
精神神経系		頭痛, めまい	うつ病, 意識低下, 傾眠, 不眠, 舌麻痺, 振戦, 手指のこわばり, しびれ
消化器		嘔気, 嘔吐, 胃不快感, 腹痛, 下痢	食欲不振, 口内炎, 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, 唾液腺痛, 食道炎, 心窩部痛, 胃炎, 胃重感, 胃痛, 腹鳴, 腹部不快感, 腹部膨満, 消化不良, 下腹部痛, 鼓腸放屁, 腸炎, メレナ, 便秘, 排便回数増加, 肛門周囲炎
循環器		心悸亢進	上室性期外収縮, 頻脈, 不整脈, ST低下, 低血圧, 高血圧
呼吸器		鼻炎	副鼻腔炎, 鼻出血, 喀痰増加, 咽頭異和感, 咽頭炎, 咽頭痛, 嘎声, 咳, 呼吸困難, 肺炎, 喀血, かぜ症候群
血液			赤血球数減少, 血色素量減少, ヘマトクリット減少, 白血球数增多, 白血球数減少, 好酸球增多, 好中球增多, 好中球減少, 単球增多, 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

各副作用の頻度はサラジェン錠承認時までの臨床試験, 並びにサラジェン錠製造販売後の使用成績調査及び特定使用成績調査の合算に基づく。

「その他の副作用」は、サラジェン錠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）並びに製造販売後の使用成績調査及び特定使用成績調査における副作用を合算・集計して、記載しています。

主な副作用は、「頭痛，下痢，嘔気，鼻炎，頻尿，多汗，ほてり，トリグリセリド上昇」でした。

以下に上記の副作用について紹介致します。詳細は巻末の「副作用並びに臨床検査値異常変動プロファイル表」をご参照ください。

【精神神経系】

◎ 頭痛

- ・頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠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、頭痛は36件・30例（4.5%）報告されています。約6割（26件）が投与開始60日以内に発現しています。1件が高度，6件が中等度，29件が軽度でした。高度の1件は投与中止により，回復しています。中等度の6件は，1件が投与継続，1件が減量，4件が投与中止により，いずれも回復しています。

サラジェン錠の使用成績調査において，頭痛は10件・10例（0.5%）報告されています。7件が投与開始7日以内に発現しています。いずれも非重篤と判断されました。

- ・シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠の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，頭痛は88件・57例（15.5%）報告されています。約6割（56件）が投与開始60日以内に発現しています。5件が中等度，83件が軽度でした。中等度の5件は，4件が投与継続，1件が投与中止により，いずれも回復しています。

サラジェン錠の特定使用成績調査において，頭痛は6件・6例（1.2%）報告されています。5件が投与開始7日以内に発現しています。いずれも非重篤と判断されました。

【消化器】

◎ 下痢

- ・頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠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，下痢は43件・41例（6.2%）報告されています。21件が投与開始14日以内に発現しています。2件が高度，11件が中等度，30件が軽度でした。高度の2件は投与中止により，いずれも回復しています。中等度の11件は，4件が投与継続，1件

が減量，2件が休薬，4件が投与中止により，いずれも回復・軽快しています。

サラジェン錠の使用成績調査において，下痢は28件・27例（1.3%）報告されています。14件が投与開始7日以内に発現しています。重篤な下痢は1件のみであり，27件は非重篤と判断されました。重篤な1件については，投与中止11日後に回復しています。

- ・シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠の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，下痢は67件・48例（13.1%）報告されています。37件が投与開始28日以内に発現しています。4件が中等度，63件が軽度でした。中等度の4件は，1件が減量，1件が休薬，2件が投与中止により，いずれも回復しています。

サラジェン錠の特定使用成績調査において，下痢は11件・10例（2.0%）報告されています。5件が投与開始7日以内に発現しています。いずれも非重篤と判断されました。

◎ 嘔気

- ・頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠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，嘔気は33件・29例（4.4%）報告されています。16件が投与開始14日以内に発現しています。1件が高度，5件が中等度，27件が軽度でした。高度の1件は投与中止により，回復しています。中等度の5件は，1件が投与継続，1件が休薬，3件が投与中止により，いずれも回復しています。

サラジェン錠の使用成績調査において，嘔気は39件・38例（1.8%）報告されています。26件が投与開始7日以内に発現しています。1件が重篤と判断されました。重篤な1件については，投与中止11日後に回復しています。

- ・シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠の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，嘔気は54件・52例（14.2%）報告されています。25件が投与開始3日以内に発現しています。2件が高度，8件が中等度，44件が軽度でした。高度の2件は投与中止により，いずれも回復しています。中等度の8件は，3件が投与継続，5件が投与中止により，いずれも回復しています。

サラジェン錠の使用成績調査において，嘔気は34件・34例（6.6%）報告されています。20件が投与開始7日以内に発現しています。いずれも非重篤と判断されました。

【呼吸器】

◎ 鼻炎

- ・頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠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、鼻炎は 59 件・54 例（8.1%）報告されています。33 件が投与開始 60 日以内に発現しています。1 件が中等度、58 件が軽度でした。中等度の 1 件は投与中止により、回復しています。

サラジェン錠の使用成績調査において、鼻炎は 12 件・11 例（0.5%）報告されています。

1 件が投与開始 7 日以内に発現しています。いずれも非重篤と判断されました。

- ・シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠の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、鼻炎は 22 件・22 例（6.0%）報告されています。11 件が投与開始 7 日以内に発現しています。2 件が中等度、20 件が軽度でした。中等度の 2 件は投与中止により、回復しています。

サラジェン錠の使用成績調査において、鼻炎は 1 件・1 例（0.2%）報告されています。

同症例は投与開始 7 日以内に発現しており、非重篤と判断されました。

【泌尿器】

◎ 頻尿

- ・頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠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、頻尿は 37 件・36 例（5.4%）報告されています。19 件が投与開始 7 日以内に発現しています。4 件が中等度、33 件が軽度でした。中等度の 4 件は、2 件が投与継続、1 件が休薬その後減量、1 件が投与中止により、いずれも回復・軽快しています。

サラジェン錠の使用成績調査において、頻尿は 24 件・24 例（1.1%）報告されています。9 件が投与開始 7 日以内に発現しています。いずれも非重篤と判断されました。

- ・シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠の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、頻尿は 27 件・25 例（6.8%）報告されています。約 6 割（16 件）が投与開始 14 日以内に発現しています。1 件が中等度、26 件が軽度でした。中等度の 1 件は、投与中止により回復しています。

サラジェン錠の特定使用成績調査において、頻尿は 8 件・8 例（1.6%）報告されています。4 件が投与開始 7 日以内に発現しています。いずれも非重篤と判断されました。

4. 副作用

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
皮膚	多汗		帯状疱疹, 単純疱疹, 湿疹, 蕁麻疹, 汗疹, 発疹, 発赤, 皮膚炎, 脂漏, 癢痒感
筋骨格系			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, 関節痛
眼			眼瞼腫脹, 眼瞼炎, 流涙, 眼球乾燥, 眼痛, 視力異常
耳			耳痛, 中耳炎, 難聴, 耳鳴
肝臓			肝機能異常, AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, γ -GTP 上昇, LDH 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, 尿蛋白陽性, 尿糖陽性, 尿潜血陽性
生殖器			前立腺肥大, 月経異常
その他		悪寒, ほてり, 倦怠感, トリグリセリド上昇	脱力感, 疲労, 顔面浮腫, 浮腫, 末梢性浮腫, 味覚異常, 発熱, 冷感, 四肢冷感, しゃっくり, 胸痛, 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, 総コレステロール上昇, 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

各副作用の頻度はサラジェン錠承認時までの臨床試験, 並びにサラジェン錠製造販売後の使用成績調査及び特定使用成績調査の合算に基づく。

【皮膚】

◎ 多汗

- ・頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠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、多汗は266件・246例（37.0%）報告されています。約4割（117件）が投与開始3日以内に発現しています。5件が高度、27件が中等度、234件が軽度でした。高度の5件は投与中止により、いずれも回復・軽快しています。中等度の27件は、11件が投与継続、1件が休薬その後減量、4件が減量、11件が投与中止により、いずれも回復・軽快しています。

サラジェン錠の使用成績調査において、多汗は473件・469例（21.8%）報告されており、非重篤が472件、重篤が1件でした。重篤と判断された事象については、投与中止により回復しています。半数以上の262件が投与開始7日以内に発現していました。

- ・シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠の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、多汗は181件・149例（40.6%）報告されています。約半数（89件）が投与開始3日以内に発現しています。3件が高度、25件が中等度、153件が軽度でした。高度の3件は、2件が投与継続、1件が中止により、いずれも回復しています。中等度の25件は、4件が投与継続、2件が減量、1件が休薬、1件が減量その後中止、18件が投与中止により、いずれも回復しています。

サラジェン錠の特定使用成績調査において、多汗は107件・107例（20.9%）報告されており、いずれも非重篤でした。約半数の57件が投与開始7日以内に発現していました。

【その他】

◎ ほてり

- ・頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠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、ほてりは30件・29例（4.4%）報告されています。16件が投与開始14日以内に発現しています。2件が中等度、28件が軽度でした。中等度の2件は、1件が投与継続、1件が投与中止により、いずれも回復しています。

サラジェン錠の使用成績調査において、ほてりは9件・9例（0.4%）報告されており、いずれも非重篤でした。4件が投与開始7日以内に発現していました。

- ・シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠の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、ほてりは29件・26例（7.1%）報告されています。14件が投与開始7日以内に発現しています。1件が中等度、28件が軽度でした。中等度の1件は投与中止により、回復しています。

サラジェン錠の特定使用成績調査において、ほてりは7件・7例（1.4%）報告されており、いずれも非重篤でした。4件が投与開始7日以内に発現していました。

◎ トリグリセリド上昇

- ・頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠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、臨床検査の評価が可能な552例中、臨床検査異常変動と判断され、サラジェン錠との因果関係が否定されなかったトリグリセリド上昇は23例（4.2%）報告されています。13例が投与開始90日以内に上昇がみられています。

サラジェン錠の使用成績調査において、トリグリセリド上昇は認められませんでした。

- ・シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

サラジェン錠の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、臨床検査の評価が可能な348例中、臨床検査異常変動と判断され、サラジェン錠との因果関係が否定されなかったトリグリセリド上昇は24例（6.9%）報告されています。16例が投与開始90日以内に上昇がみられています。

サラジェン錠の特定使用成績調査において、トリグリセリド上昇は認められませんでした。

発現率が5%未満の他の副作用の詳細は、巻末のプロファイル表をご参照ください。異常が認められた場合は、減量または投与を中止するなど適切な処置を行ってください。なお、通常のコリン作動薬は、循環器系に対して血圧低下および心機能抑制をもたらすことが知られていますが、サラジェン錠による副作用としては、心悸亢進が観察されています。その理由は不明ですが、動物実験において高用量のピロカルピン塩酸塩が交感神経節のニコチン受容体を介して、カテコールアミンを分泌させることにより間接的に末梢血管の α_1 受容体および心臓の β_1 受容体を刺激して昇圧作用および頻拍を起こすことが報告されています¹⁾。

参考資料 1) Wilffert B, Davidesko D, De Jonge A, Thoolen MJ, Timmermans PB, Van Zwieten PA. Role of ganglionic M-1 and M-2 receptors in the neuronal control of the cardiovascular system of the normotensive rat as determined with pilocarpine. Eur J Pharmacol 1983; 95: 109-16.

<Memo>

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。

解説

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ます。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ります。

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3 mg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ました。

血漿中未変化体濃度は高齢者で高い傾向を示しましたが、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ました。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りました。

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ませんでした。

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)

<キッセイ薬品工業株式会社：承認申請資料>

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。]



解説

(1)米国の添付文書を参考にして設定しました。

ラットを用いた出生前および出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の 36 mg/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ました。さらに、胚・胎児発生に関する試験の最高用量 (36 mg/kg) において骨化遅延胎児の発生頻度の増加が認められました。

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 (72 mg/kg) において、受胎率の低下が認められました。

(2)米国の添付文書を参考にして設定しました。

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ます。消失についても母体血と同様な推移を示しました。

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、アドレナリン投与（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。]

※サラジェン錠のみ

解説

平成9年4月25日付厚生省（現厚生労働省）薬務局長通知薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」を参考にして設定しました。

承認時までには、低出生体重児（体重2,500g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未実施で、本剤の安全性が確立されていません。

米国の添付文書を参考にして設定しました。

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あるいは静注にて投与する等の適切な処置を行ってください。また、重篤な心機能低下ある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あるいは筋肉内に投与することを考慮してください。

本剤が透析によって除去出来るかどうかは検討していないため不明です。

PTP包装の薬剤に共通の注意事項です。

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」に従い設定しました。

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ます¹⁾。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ます²⁾。

参考資料

1) 病院薬学, 23, 424-430, 1997

2) 救急医学, 16, 363-365, 1992

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。



解説

ラットがん原性試験（投与量：3, 9, 18 mg/kg/日，対照群 2 群）において，最高用量の 18 mg/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ました。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すが，肝細胞腺腫の発現が対照群に比べ有意に増加しました。

ラットにおける 18 mg/kg/日用量での暴露量（AUC）は，雄で 20,350 ng·hr/mL，雌で 14,133 ng·hr/mL であり，ヒトでの暴露量（AUC：248 ng·hr/mL）のそれぞれ 82 倍及び 57 倍に相当しました。ヒトの暴露量の 12 倍以上に相当する暴露量が得られる 9 mg/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ませんでした。

10. その他の注意

- (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。

解説

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、18 mg/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%，18 mg/kg/日群：80.8%，72 mg/kg/日群：75.0%）、精子運動率の低下（対照群：88.2%，18 mg/kg/日群：78.8%，72 mg/kg/日群：81.6%）及び異常精子率の増加（対照群：1.1%，18 mg/kg/日群：3.8%，72 mg/kg/日群：5.7%）の生殖機能への影響が認められました。

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ました。

劇薬

サラジェン®錠 5 mg, サラジェン®顆粒 0.5 %の概要

[詳細は添付文書をご参照ください]

日本標準商品分類番号

87239

販売名	和名	サラジェン®錠 5 mg, サラジェン®顆粒 0.5 %,					
	洋名	SALAGEN®Tab. 5 mg, SALAGEN®Granules 0.5 %					
承認番号	サラジェン錠 5 mg: 21700AMY00220000 サラジェン顆粒 0.5 % : 22600AMX00956000						
薬価基準記載年月 販売開始年月 国際誕生年月 効能追加 再審査結果	サラジェン錠		サラジェン顆粒				
	2005年9月			薬価基準未記載—			
	2005年9月			—			
	1994年3月			—			
	2007年10月			—			
再審査結果	2013年6月						
一般名	和名	ピロカルピン塩酸塩		洋名	Pilocarpine Hydrochloride		
禁忌（次の患者には投与しないこと）							
<ol style="list-style-type: none"> 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 [縮腫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						
	成分	販売名	サラジェン錠 5 mg				
		有効成分 (1錠中含量)	日局ピロカルピン塩酸塩 (5 mg)				
		添加物	ヒプロメロース, 酸化チタン, ステアリン酸, カルナウバロウ, 結晶セルロース, マクロゴール				
	成分	販売名	サラジェン顆粒 0.5 %				
		有効成分 (1g中含量)	日局ピロカルピン塩酸塩 (5 mg)				
		添加物	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				
	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				K 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			
サラジェン顆粒 0.5 %	色・剤形		白色～微黄白色・顆粒				
効能・効果	<ol style="list-style-type: none"> 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 						
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。						
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 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。	併用によりムスカリン様作用が増強 されたと考えられている。
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 アミトリプチリン塩酸塩 イミプラミン塩酸塩 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 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。

4. 副作用

<頭頸部の放射線治療に伴う口腔乾燥症状の改善>

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。(サラジェン錠承認時)

製造販売後に実施された使用成績調査の安全性解析対象症例 2,155 例中、副作用が報告されたのは 685 例 (31.8%) であった。その主なものは、多汗 21.8% (469/2,155)、嘔気 1.8% (38/2,155)、下痢 1.3% (27/2,155)、頻尿 1.1% (24/2,155) であった。(サラジェン錠再審査終了時)

<シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善>

これまでに実施された臨床試験の総症例 367 例中、副作用が報告されたのは 282 例 (76.8%) であった。その主なものは、多汗 40.6% (149/367)、頭痛 15.5% (57/367)、嘔気 14.2% (52/367)、下痢 13.1% (48/367)、悪寒 9.3% (34/367)、ほてり 7.1% (26/367)、頻尿 6.8% (25/367)、嘔吐 6.5% (24/367)、めまい 6.3% (23/367)、腹痛 6.0% (22/367)、鼻炎 6.0% (22/367)、咳 5.7% (21/367)、高血圧 5.2% (19/367)、倦怠感 5.2% (19/367) 等であった。また、臨床検査値の異常変動は、総症例 353 例中 102 例 (28.9%) に認められた。その主なものは、トリグリセリド上昇 6.9% (24/348)、 γ -GTP 上昇 5.4% (19/349)、AST (GOT) 上昇 3.5% (12/347)、LDH 上昇 3.5% (12/347)、ALT (GPT) 上昇 3.4% (12/348)、尿潜血陽性 3.4% (12/348)、Al-P 上昇 2.9% (10/347)、赤血球数減少 2.6% (9/349)、血色素量減少 2.6% (9/349) 等であった。(サラジェン錠効能追加承認時)

製造販売後に実施された特定使用成績調査の安全性解析対象症例 512 例中、副作用が報告されたのは 194 例 (37.9%) であった。その主なものは、多汗 20.9% (107/512)、嘔気 6.6% (34/512)、肝機能異常 2.1% (11/512)、下痢 2.0% (10/512)、頻尿 1.6% (8/512)、倦怠感 1.6% (8/512) であった。(サラジェン錠再審査終了時)

(1) 重大な副作用

- 1) 間質性肺炎 (0.1%未満) : 間質性肺炎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。
- 2) 失神・意識喪失 (0.1%) : 一過性の意識喪失等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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
精神神経系		頭痛、めまい	うつ病、意識低下、傾眠、不眠、舌麻痺、振戦、手指のこわばり、しびれ
消化器		嘔気、嘔吐、胃不快感、腹痛、下痢	食欲不振、口内炎、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、唾液腺痛、食道炎、心窩部痛、胃炎、胃重感、胃痛、腹鳴、腹部不快感、腹部膨満、消化不良、下腹部痛、鼓腸放屁、腸炎、メレナ、便秘、排便回数増加、肛門周囲炎
循環器		心悸亢進	上室性期外収縮、頻脈、不整脈、ST低下、低血圧、高血圧
呼吸器		鼻炎	副鼻腔炎、鼻出血、喀痰増加、咽頭異和感、咽頭炎、咽頭痛、嗆声、咳、呼吸困難、肺炎、咯血、かぜ症候群
血液			赤血球数減少、血色素量減少、ヘマトクリット減少、白血球数増多、白血球数減少、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		帯状疱疹、単純疱疹、湿疹、蕁麻疹、汗疹、発疹、発赤、皮膚炎、脂漏、痒痒感
筋骨格系			頸部硬直、頸部痛、頸肩痛、肩こり、背部痛、腰痛、腰部椎間板病変、下肢痛、筋肉痛、関節痛
眼			眼瞼腫脹、眼瞼炎、流涙、眼球乾燥、眼痛、視力異常

	5%以上	1~5%未満	1%未満
耳			耳痛, 中耳炎, 難聴, 耳鳴
肝臓			肝機能異常, AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, γ -GTP 上昇, LDH 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, 尿蛋白陽性, 尿糖陽性, 尿潜血陽性
生殖器			前立腺肥大, 月経異常
その他		悪寒, ほてり, 倦怠感, トリグリセリド上昇	脱力感, 疲労, 顔面浮腫, 浮腫, 末梢性浮腫, 味覚異常, 発熱, 冷感, 四肢冷感, しゃっくり, 胸痛, 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, 総コレステロール上昇, 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

各副作用の頻度はサラジェン錠承認時までの臨床試験, 並びにサラジェン錠製造販売後の使用成績調査及び特定使用成績調査の合算に基づく。

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, アドレナリン投与 (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 (サラジェン錠のみ)

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。

包装	サラジェン錠 5 mg : 100 錠(PTP), 210 錠(PTP), 500 錠(PTP) サラジェン顆粒 0.5% : 84g [1 g×84 包]
----	-----------------------------------------------------------------------------------

本書の内容を無断で複写・転載する
ことを禁ずる