

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本歯科薬物療法学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2位 (全4要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	ピロカルピン塩酸塩
	販売名	サラジェン錠 5mg
	会社名	キッセイ薬品工業株式会社
	国内関連学会	日本口腔粘膜学会 (選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	薬剤性口腔乾燥症
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	1日3回毎食後内服 1回用量 5mg、1日用量 15mg
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	(上記の基準に該当すると考えた根拠) 現状では適応が限られているが、それ以外の原因で生じる口腔乾燥症患者は多く、それらの患者では著しく生活の質が低下している。しかし、生命に重大な影響を及ぼす疾患ではない。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない (上記の基準に該当すると考えた根拠)
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	SALAGEN(EISAI INC)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	SALAGEN(Novartis)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	Salagen(Novartis Pharma)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
仏国	販売名 (企業名)	Salagen(Novartis Pharma)	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

	加国	販売名（企業名）	SALAGEN(Pfizer)	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕			
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）			
	米 国	ガイ ドラ イン 名	なし	
		効 能・ 効果 (ま たは 効 能・ 効果 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)	①頭頸部がん患者の放射線治療に伴う口腔乾燥症 ②シェーグレン患者に伴う口腔乾燥症	
	用 法・ 用量 (ま たは 用 法・ 用量 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)	ア)5mg錠 イ)7.5mg錠 ① 5mg 1日3回(通常用量範囲は15-30mg/日、1回10mgを超えないこと。) ② 5mg1日4回		
	ガイ ドラ			

		インの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	①頭頸部がん患者の放射線治療に伴う口腔乾燥症②シェーグレン患者に伴う口腔乾燥症③シェーグレン症候群に伴う眼乾燥症
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ア)5mg錠 ① 5mg 1日3回(最大用量 30mg/日まで) ② 5mg1日4回(最大用量 30mg/日まで) ③ 5mg1日4回(最大用量 30mg/日まで)
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独 国	ガイドライン	なし

		名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	①頭頸部がん患者の放射線治療に伴う口腔乾燥症②シェーグレン患者に伴う口腔乾燥症③シェーグレン症候群に伴う眼乾燥症
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ア)5mg錠 ① 5mg 1日3回(最大用量 30mg/日まで) ② 5mg1日4回(最大用量 30mg/日まで) ③ 5mg1日4回(最大用量 30mg/日まで)
		ガイドラインの根拠論文	
仏国	備考		
	ガイドライン名	なし	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	①頭頸部がんの放射線治療によって引き起こされる唾液腺分泌能低下に伴う口腔乾燥症②シェーグレン患者に伴う口腔乾燥症③シェーグレン症候群に伴う眼乾燥症

		連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ア)5mg錠 ① 5mg または 10mg を 1日3回 ② 5mg1日4回 ③ 5mg1日4回
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	Management of Medication Induced Xerostomia An Evidence Based Report
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	①頭頸部がんの放射線治療によって引き起こされる唾液腺分泌能低下に伴う口腔乾燥症②シェーグレン患者に伴う口腔乾燥症③シェーグレン症候群に伴う眼乾燥症
		用	ア)5mg錠

	<p>法・ 用量 (ま たは 用 法・ 用量 に関 連の ある 記載 箇 所)</p>	<p>① 5mg または 10mg を 1 日 3 回(最大用量 30mg/日を超えないこと) ② 5mg または 7.5mg を 1 日 4 回 ③ 5mg または 7.5mg を 1 日 4 回</p>
	<p>ガイ ドラ イン の根 拠論 文</p>	<p>1) Davies,A.N.,Daniels,C.,Pugh,R.,&Sharma,K.(1998). A comparison of artificial saliva and pilocarpine in the management of xerostomia in patients with advanced cancer.Palliative Medicine,12(2),105-111 2) Aframian,D.,Helcer,M.,Livni,D.,Robinson,S.d.,Markitziu,A., &Nadler,C.(2007).Pilocarpine treatment in a mixed cohort of xerostomic patients. Oral Diseases,13(1),88-92 3)Mercadante,S.,Calderone,L.,Villari,P.,Serretta,R.,Sapia,M.,Casuccio,A., et al.(2000).The use of pilocarpine in opioid-induced xerostomia. Palliative Medicine,14(6),529-531 4)Alajbeg,I.,Hladki,N.,Alajbeg,I.,Rosin-Grget,K.,Vucicevic-Boras,V.,&Cekic- Arambasin,A.(2005).The treatment effects of pilocarpine in patients with xerostomia.Periodicum Biologorum,107(2),201-206</p>
	<p>備考</p>	
<p>豪 州</p>	<p>ガイ ドラ イン 名</p>	
	<p>効 能・ 効果 (ま たは 効 能・ 効果</p>	<p>なし</p>

	に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)	
	用 法・ 用量 (ま たは 用 法・ 用量 に 関 連 の あ る 記 載 箇 所)	
	ガイ ドラ イン の根 拠論 文	
	備考	

海外のサラジェン錠の添付文書情報を閲覧できるウェブサイトの例は下記の通りですので、参考までにお知らせいたします。

米国

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory

欧州

<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/5786>

カナダ

http://www.pfizer.ca/en/our_products/products/product/204

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 米国の国立衛生研究所(National Institutes of Health :NIH)の U.S.National Library of Medicine の文献データベース Pub Med を用いて検索した(~2011年)

1. pilocarpine, xerostomia, drug induce

Result 4

2. pilocarpine, xerostomia, drug induce ,human

Result 2

2) JMEDPLUS(1981年~) JAPICDOC(1983年~) 医中誌(1983年~) MEDLINE(1951年~)の文献データベースを用いて検索した(~2011年)

①PILOCARPINE,ピロカルピン②口腔~乾燥(症),XEROSTOMIA,DRY MOUTH シェーグレン症候群 ,SJOEGREN SYNDROME ③薬剤性,化学的誘発,DRUG INDUCED,ADVERSE,副作用

①×②×③Result 9

<海外における臨床試験等>

1)トラマドールによる口渇とピロカルピン 総蛋白とIgAに対する効果

Loostrom, et al 2011, Tramadol-induced oral dryness and pilocarpine treatment: effects on total protein and IgA. Arch Oral Biol. 2011 Apr;56(4):395-400

ピロカルピンは唾液分泌を促し、薬剤性の口渇の場合、唾液産生を再構築するかも知れない。本研究は、先に実施した薬剤性の口渇に対するピロカルピンの効果を検討した試験のサブスタディで、治療による唾液の質的变化について検討したものである。その試験は65例を対象とする無作為化二重盲検プラセボ比較試験で、被験者にトラマドールを投与して口渇を誘発させ、投与前後の唾液量をピロカルピン、プラセボ、および無処置後に分けて測定した。ピロカルピン15例、プラセボ12例の全唾液から蛋白量とIgA量について分析した。ベースライン時の唾液流量は0.47±0.05ml/分、蛋白量0.17±0.2mg/分、IgA量0.022±0.002mg/分であった。トラマドール50mg×3/日を2日間投与後、唾液流量は64%、蛋白量は52%、IgA量は38%、それぞれ低下した。プラセボ投与後は何ら変化はなかったが、ピロカルピン5mg投与後、唾液流量は120%、蛋白量は193%、IgA量は83%、それぞれベースラインから変化した。トラマドールによる口渇状態下で、ピロカルピンは蛋白濃度を維持しつつ唾液量を増加させたが、IgA濃度は低下したままであった。しかしながら、ベースライン時と比較すると、IgA濃度は量も濃度も低下はなかった。

2)トラマドールにより生じた口腔乾燥症とピロカルピン治療による総タンパクとIgAへの影響

Gotrick et al 2004, Oral pilocarpine for treatment of opioid-induced oral dryness in healthy adults. J Dent Res. 2004 May;83(5):393-7.

ピロカルピンを経口投与すると、多量の唾液分泌を誘発するが、薬物性口腔乾燥に対する効果は調べられていない。そこでオピオイド投与による口腔乾燥においてピロカルピンが唾液産生を増加させるかを検討した。65例を対象とする無作為化二重盲検プラセボ比較試験を行った。被験者にトラマドール(50mg, 1日3回)を投与して口腔乾燥を誘発した後、3群に割付けた。トラマドールの投与前と投与後、ピロカルピン(5mg)経口投与後、プラセボ経口投与後、無処置後に唾液分泌速度を測定した。ベースライン値に群間差はなく(0.37±0.06mL/分)、トラマドールは全群同レベルで分泌を減少させた(0.15±0.02mL/分)。ピロカルピンはプラセボよりも唾液流速を増加させた(0.66±0.19対0.15±0.02mL/分)。ピロカルピンはトラマドールによる口腔乾燥状態において唾液流を再確立させる。

3) オピオイドによる口腔乾燥症に対するピロカルピン使用

Mercadante et al 2000. The use of pilocarpine in opioid-induced xerostomia. Palliat Med. 2000 Nov;14(6):529-31.

前向き、オープンラベル研究で、1998年から1999年まで、強いオピオイド(モルヒネ)服用し、強い口腔乾燥症(グレード2、3)を呈している19名の進行がん患者に対し、サラジェン5mgを1週間、1日3回服用させた。ピロカルピンの効果は24時間以内に現れ、スタディの間その効果を維持していた。ピロカルピンは忍容性の有る薬剤であると考えられる。

4) オピオイドによる口腔乾燥症に対するピロカルピン使用

Alajbeg I (Department of Oral Medicine, School of Dental Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia); The treatment effects of pilocarpine in patients with xerostomia Period Biol,2005.107(2)201-206

背景及び目的:ピロカルピン(ムスカリン様コリン作動薬)は口腔乾燥症患者の唾液分泌を増加させ、口腔乾燥症状を改善する。本試験では、唾液流量減少患者の小唾液腺と全唾液産生に及ぼす塩酸ピロカルピン(PHC)経口投与の短期作用と長期作用を評価・比較した。対象及び方法:口腔乾燥症患者18例(12例は薬物誘発性口腔乾燥症, 6例はシェーグレン症候群の診断)を対象に単純盲検プラセボ比較試験を実施した。試験1では、開始時からPHC(5mg)単回経口投与後2時間までの間に、唇・口蓋小唾液腺の流量測定(15~30分の間隔)を7回、全唾液測定(30分間隔)を5回実施した。試験2では、唾液流速に及ぼすPHCの長期的影響を評価するた

めに、PHC(5mg)を1日3回、5週間経口投与し、小唾液腺測定を週1回、全唾液測定を開始時と5週間の治療終了時に実施した。両試験において、小唾液腺流速はPeriotron8000を用いて下唇・口蓋で測定し、全唾液を検量試験管に集めた。デクспанテノール液剤をプラセボとして用いた。結果:試験1では、PHCは患者全例の唾液分泌を増加させ、開始時及びプラセボとの比較でも差は有意であった($p < 0.05$)。PHCによる唾液流速増加は時間とともに減衰した。試験2では、PHC経口投与は唾液流速を長期間増加させなかった。結論:PHCによる治療は緩和効果があるが、投薬をいったん中止すると唾液腺刺激が残留しないので、治癒的とは言えない。

<日本における臨床試験等>

なし。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

JAMA. 2010 Jul 28;304(4):452-60.(MEDLINE と EMBASE で無作為化比較試験、前向きコホート試験に絞って検索し、レビューを行なった(レビュー、実験的研究、ケースレポートを除く。)。このレビューでは、ピロカルピン塩酸塩を用いた、3 文献について評価がなされている。

1) Vivino et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome: A randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial 1999.159(2).174-181 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9927101>)

シェーグレン症候群 (SS) 患者では涙腺と唾液腺への単核細胞の緩やかな進行性浸潤を認める。その結果、分泌が減少し、口腔乾燥や眼球乾燥の症状が現れる。塩酸ピロカルピン錠は現在、放射線性口腔乾燥症の治療に適用されるが、SS患者の口腔乾燥や眼球乾燥に効果があるかは明確でない。目的:多施設共同二重盲検プラセボ比較試験において、SSによる口腔乾燥と眼球乾燥の対症療法としてのピロカルピン(サラジェン)錠の安全性と有効性を評価する。方法:原発性または続発性SSで臨床的に著しい口腔乾燥と眼球乾燥の症状を有する患者373例を、ピロカルピン2.5mg錠、5mg錠またはプラセボのいずれかに無作為に割り付け、1日4回、12週間投与した。症状は視覚的アナログ尺度または分類別チェックボックスを用いたアンケートにより評価した。口内全体の唾液流速を測定した。結果:口腔乾燥、眼球乾燥、その他の乾燥症状の全般的評価では、改善した患者の比率は5mgピロカルピン群がプラセボ群を有意に上回った(口腔乾燥、眼球乾燥; $p \leq 0.01$, その他の乾燥症状; $p \leq 0.05$)。唾液流量は初回投与後に2~3倍になり($p < 0.001$)、12週間の試験期間中不変であった。最も一般的な有害作用は発汗であり、薬物関連の深刻な有害事象の報告はなかった。結論:ピロカルピン5mg錠の1日4回投与(20mg/日)の忍容性は良好であり、SS患者の口腔乾燥、眼球乾燥、その他の乾燥症状を有意に改善した。

2) Papas AS et al. Successful treatment of dry mouth and dry eye

symptoms in Sjogren's syndrome patients with oral pilocarpine: A randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. J Clin Rheumatol 2004.10(4).169-177

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17043506>)

シェーグレン症候群の特徴は口腔乾燥症や眼球乾燥症である。ムスカリン性コリン作動薬ピロカルピンは放射線性口腔乾燥症（最高30mg/日）及びシェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状（最高20mg/日）に有効である。目的：シェーグレン症候群の眼球乾燥と口腔乾燥症状に対する経口ピロカルピン（用量調整）の安全性と有効性をプラセボを対照として6週目と12週目に比較する。方法：11施設256例を対象としてプラセボ比較試験を行い、シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥と眼球乾燥の症状軽減について、経口ピロカルピン（1日20～30mg）の安全性と有効性を評価した。症状と唾液流量の変化を12週間にわたって測定した。結果：プラセボに比べ、ピロカルピン群の唾液流量は初回投与後並びに試験期間を通して有意に増加した（ $p \leq 0.0001$ ）。ピロカルピン群患者では、7種の口腔症状のうち5種が軽減し（ $p \leq 0.02$ ）、口腔乾燥に関する患者の総合評価が試験期間を通して有意に（ $p \leq 0.0001$ ）改善した。8種の眼球症状のうち3種は6週目（用量5mg）には小差を示したに留まったが、12週目（用量5～7.5mg）になると、ピロカルピン群は眼球乾燥の総合評価においても（ $p \leq 0.0001$ ）、8症状中6症状においても（ $p \leq 0.04$ ）有意な改善を示した。いずれの用量でも忍容性は良好であった。最も多かったピロカルピンの副作用は発汗、頻尿、潮紅、悪寒であった。結論：20mg/日では口腔乾燥症状が有意に軽減し、30mg/日まで増量すると、眼球症状が有意に軽減（人工涙液の必要性の軽減など）した。

3) Wu C-H. et al. Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome in Taiwan - A double-blind, placebo-controlled trial. 2006.105(10).796-803.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000452>)

背景・目的：シェーグレン症候群（SS）は外分泌腺の減退による口腔乾燥と眼球乾燥を特徴とする。遺伝的素因や民族性は薬物の治療効果に影響する可能性があるため、異なった集団でのSS患者に対する唾液分泌促進薬ピロカルピンの有効性と安全性を評価する必要がある。方法：SS患者44例を対象にピロカルピン（サラジェン）5mgとプラセボ錠1日4回投与（12週間）との二重盲検無作為化比較試験を実施した。総合評価と患者の自覚症状についてVASによるアンケートとカテゴリー別チェック表により検討した。唾液分泌はサクソン変法により測定した。結果：ピロカルピンは口腔乾燥の総合評価、口腔乾燥関連症状（口腔不快感、睡眠障害、会話障害）、唾液分泌に対してプラセボに比し有意な改善を認めた。ピロカルピンの忍容性は良好であり、最も多く認められた副作用はコリン作動作用に基づく発汗（5/23例、21.7%）であり、重篤な副作用は認められなかった。結論：台湾において、ピロカルピン5mgの1日4回投与はSS患者の口腔症状に対して有効であり安全性にも問題はないと考えられた。

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 経口ピロカルピン 薬理学的特性と口腔乾燥症における臨床効果に関する総説

ピロカルピンはコリン作動薬であり、唾液腺機能が正常な被験者及び唾液流量障害（口腔乾燥症）患者の唾液分泌を促進する。ピロカルピン経口投与後に唾液流速が急増し、最低1～2時間はピークレベルを維持する。平均唾液流速はプラセボよりも2～10倍高く、5か月までの長期投与では、本剤の薬理学的作用に対する耐性徴候は観察されなかった。頭頸部放射線療法または唾液腺機能不全に由来する口腔乾燥症の症状（口腔乾燥及び、咀嚼、嚥下、発語困難）軽減にピロカルピンが臨床的に有効であることが、二重盲検プラセボ比較臨床試験で明らかにされている。これらの試験では、ピロカルピン（5～10mgを1日3回）はプラセボと比べて有意に高い比率（1件の試験では54%対25%）の患者の唾液流量を増し、口腔乾燥症の症状を改善した。予備的所見は放射線療法中のピロカルピン投与が口腔乾燥症の重篤度を抑えることを示したが、詳しく調べる必要がある。口腔乾燥症のためにピロカルピンを経口投与した患者の多くは有害事象（最も一般的なのは発汗）を経験するが、おおむね軽症で忍容可能である。ピロカルピンは口腔乾燥症の治療に効果があり、プラセボと比べて唾液流量を増やして症状の重篤度を有意に軽減する。今後の臨床試験では、長期治療中の虫歯や口腔カンジダ症の発生率にピロカルピンが好ましい作用を示すか、放射線療法中に予防効果があるかを評価し、他の唾液促進剤と有効性を比較する必要がある

<日本における教科書等>

1) 口腔乾燥症の臨床－診断と治療のガイドライン 口腔乾燥症に対する薬物療法

口腔乾燥症に対する薬物療法について、以下の項目を解説した。1) 唾液分泌改善－サリグレン・エボザック、フェルビデン、その他（唾液腺ホルモン、去痰剤、白血球減少症治療薬など）、2) 漢方薬－口腔乾燥症に効果のある主な漢方製剤10種、口腔乾燥症に効果のある主な漢方薬の選択と適応基準、口腔乾燥及び唾液分泌低下症候群、関連症状、漢方薬の使用法（主な漢方薬の選択基準の例、漢方処方例）、3) その他薬剤－保湿効果のある絹水やオーラルウェットを人工唾液的に使用する、カンジダ症が見られる場合には、フロリードゲルを使用も効果がある、アルコール含有の洗口液は乾燥傾向のある粘膜には、刺激が強いことがあるので注意する。シェーグレン症候群以外の口腔乾燥症では、使用できる唾液分泌改善効果の薬剤がほとんどなく、漢方薬の使用は臨床上有効である。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) GVHD に対するガイドライン

(Biol Blood Marrow Transplant. 2006 Apr;12(4):375-96. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16545722>)

Ancillary therapy and supportive care of chronic graft-versus-host disease: national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic Graft-versus-host disease: V. Ancillary Therapy and Supportive Care Working

Group Report.

口に対するケアではピロカルピンは C I b に推奨されている。
(推奨度：C I 科学的根拠は不十分であるが、GVHD に関する直接的な、一つ以上のランダムイズドコントロールトリアルがエビデンスとしてある。)

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) なし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1)

<要望用法・用量について>

1)

<臨床的位置づけについて>

1)

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)