

※※2014年 8 月改訂12
 ※2014年 4 月改訂11

日本標準商品分類番号
8 7 2 3 9 9

口腔乾燥症状改善薬

サリグレン[®]カプセル30mg

Saligren[®]Cap. 30mg

セビメリン塩酸塩水和物製剤

<貯法> 室温保存、吸湿注意 ※<使用期限> 3年（PTPシート及び外箱に表示）

承認番号	21300AMZ00481
薬価収載	2001年 8 月
販売開始	2001年 9 月
国際誕生	2000年 1 月
再審査結果	2010年10月

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 重篤な虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症等）のある患者
 [冠状動脈硬化に伴う狭窄所見を冠状動脈攣縮により増強し、虚血性心疾患の病態を悪化させるおそれがある。]
- (2) 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患の患者
 [気管支収縮作用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
 [てんかん発作を起こすおそれがある。]
- (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) 虹彩炎のある患者
 [縮瞳が症状を悪化させるおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

サリグレンカプセル30mgは、1カプセル中に次の成分を含有する。

有効成分・含有量	セビメリン塩酸塩水和物 31.15mg (セビメリン塩酸塩として30mg)
添加物	乳糖水和物 (カプセル本体) ラウリル硫酸Na

2. 製剤の性状

サリグレンカプセル30mgは、黄色と白色からなる硬カプセルで、内容物は白色の粉末である。

識別コード	外形	質量 (g)
NK1182	 3号カプセル	0.27

【効能・効果】

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、成人にはセビメリン塩酸塩として1回30mgを1日3回、食後に経口投与する。

【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) 肝障害又は腎障害を有する患者
 [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。]
 - (12) 高齢者
 [[「5. 高齢者への投与」の項参照]
 - (13) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
 [[「6. 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) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。
 - (2) 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。

サリグレンカプセル30mg

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 ピタネコル塩化物 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 シサプリド モサプリド 等	本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されることがある。	併用によりムスカリン様作用が増強されると考えられている。
抗コリン作動薬 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。	
チトクロームP450CYP2D6の阻害薬 キニジン硫酸塩水和物 等 チトクロームP450CYP3A4の阻害薬 イトラコナゾール エリスロマイシン 等 チトクロームP450の非特異的阻害薬 シメチジン 等	本剤の作用が増強される可能性がある。	これらの薬剤により、本剤の代謝酵素が阻害されるため、本剤の血中濃度が上昇すると考えられている。
チトクロームP450の誘導薬 フェノバルビタール リファンピシン 等	本剤の作用が減弱される可能性がある。	これらの薬剤により、本剤の代謝酵素が誘導されるため、本剤の血中濃度が低下すると考えられている。

4. 副作用

〈概要〉

承認前の調査813例中251例（30.9％）に副作用が認められ、主な副作用は嘔気10.3％（84/813）、腹痛7.7％（63/813）、下痢4.4％（36/813）、多汗3.9％（32/813）、嘔吐3.1％（25/813）等であった。また、臨床検査値の異常変動は803例中89例（11.1％）に認められ、主な臨床検査値の異常変動は血清アミラーゼ上昇3.5％（23/666）、尿中NAG上昇2.5％（8/320）、ALT(GPT)上昇2.3％（18/791）、AST(GOT)上昇2.1％（17/793）等であった。〔承認時〕

承認後における使用成績調査2,020例中報告された副作用は483例（23.9％）で、主な副作用は、悪心6.4％（130件）、下痢1.7％（35件）等の胃腸障害、多汗3.9％（78件）等の皮膚及び皮下組織障害、めまい0.9％（19件）等の神経系障害、頻尿1.2％（24件）等の腎及び尿路障害、倦怠感0.4％（7件）等の全身障害、ALT(GPT)上昇0.5％（9件）等の臨床検査であった。

また承認後における特別調査255例中報告された副作用は97

例（38.0％）で、主な副作用は、悪心7.1％（18件）等の胃腸障害、多汗7.1％（18件）等の皮膚及び皮下組織障害、中性脂肪上昇1.2％（3件）等の臨床検査であった。〔再審査終了時〕

(1) 重大な副作用

間質性肺炎の増悪（0.1％未満）：間質性肺炎を増悪させることがあるので、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) その他の副作用

	5％以上	1～5％未満	1％未満
精神神経系			めまい、振戦、不眠、うつ病、傾眠
感覚器			霧視
消化器	嘔気、腹痛	下痢、嘔吐、食欲不振	消化不良、鼓腸放屁、便秘、唾液腺痛、唾液腺腫大、胃部不快感
循環器			脈拍不整、高血圧、頻脈、心悸亢進、心電図異常
呼吸器			呼吸困難、肺浸潤
血液			赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値低下、白血球減少
泌尿器		頻尿	
皮膚		多汗	発疹、掻痒
肝臓			LAP上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇
腎臓		尿中NAG上昇	尿蛋白陽性、BUN上昇
その他		頭痛	血清カリウム低下、味覚異常、総コレステロール上昇、悪寒、筋肉痛、血清アミラーゼ上昇、胸痛、倦怠感、中性脂肪上昇、浮腫、熱感

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。

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）で出生児の体重減少が認められている。〕

- (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. 適用上の注意

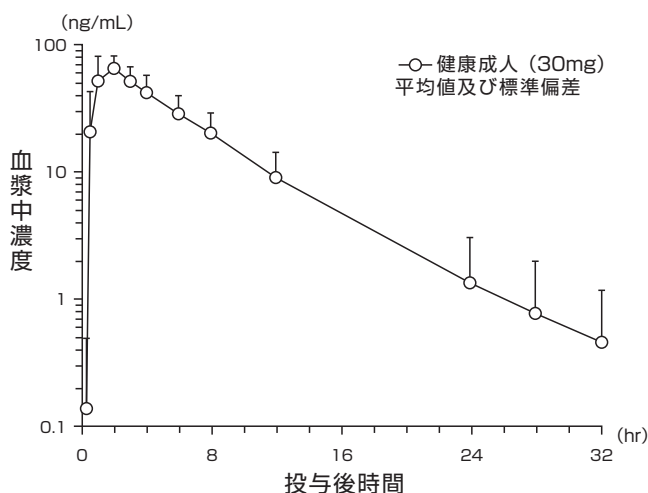
薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

【薬物動態】

(1) 血中濃度

1) 健康成人¹⁾

健康成人（男性、平均体重66.2kg）6名に本剤30mgを空腹時に単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、投与後1.5時間で70.9ng/mLのC_{max}に達した後、約4時間のt_{1/2}で消失した。AUC_{0-∞}は435.7ng・hr/mLであった。



2) シェーグレン症候群患者²⁾

シェーグレン症候群患者（女性、平均体重43.4kg）6名に本剤30mgを空腹時に単回経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、投与後1.5時間で91.6ng/mLのC_{max}に達した後、約5時間のt_{1/2}で消失した。AUC_{0-∞}は711.1ng・hr/mLであった。シェーグレン症候群患者では健康成人と比較して、t_{max}は同じ値を示したが、C_{max}及びAUC_{0-∞}はそれぞれ1.3倍及び1.6倍高い値を示した。

薬物動態パラメーター

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
健康成人 ¹⁾	70.9±17.3	1.5±0.6	3.9±1.2	435.7±165.1
患者 ²⁾	91.6±23.0	1.5±0.8	5.1±1.6	711.1±270.7

	CL/F (L/hr/kg)	Vd/F (L/kg)
健康成人 ¹⁾	1.00±0.37	5.2±0.8
患者 ²⁾	0.97±0.48	6.7±2.4

- 1) 男性：平均年齢30.5歳、平均体重66.2kg
2) 女性：平均年齢53.8歳、平均体重43.4kg

(2) 代謝

主な代謝物はトランススルホキシド体及びシススルホキシド体であった。In vitroの試験において、これらの代謝

物は主として肝代謝酵素チトクロームP450の分子種CYP2D6及びCYP3A4によって生成することが示された。

(3) 排泄

本剤の主排泄経路は尿であった。健康成人男子6名に本剤30mgを単回投与したとき、投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は18.2±8.6%であった。

(4) 食事の影響

健康成人男子6名に本剤30mgを食後又は空腹時に単回経口投与したとき、未変化体のt_{max}は食後及び空腹時でそれぞれ2.5及び1.2時間であり、食事により有意に遅延した。C_{max}及びAUC_{0-∞}は食後及び空腹時でほとんど変化しなかった。

(5) 蛋白結合率 (in vitro)

本剤の血漿蛋白に対する結合率は、50~1,000ng/mLの添加濃度で17.4~19.5%であり、結合率の濃度依存性は認められなかった。

【臨床成績】³⁻⁶⁾

シェーグレン症候群患者を対象とした、二重盲検法群間比較試験を含む臨床試験（総対象例数813例）において、本剤の改善率「中等度改善以上」は52.0%（290例/558例）であった。

また、長期投与試験において、28週以上投与しても副作用の頻度の増加又は新たな重度の副作用の発現等は認められず、有効性の減弱も認められなかった。

なお、長期投与試験において、中止例は安全性採用例462例中147例（31.8%）あり、そのうち副作用による中止例は93例（20.1%）であった。また、副作用により中止した93例中47例（50.5%）は投与開始後4週間以内に中止し、さらに、93例中64例（68.8%）は消化器障害による中止であった。

【薬効薬理】^{7,8)}

本剤は、健常動物（マウス、ラット及びイヌ）、自己免疫疾患モデル（MRL/lpr, IQI）マウス及び唾液分泌障害モデル（X線照射）ラットにおいて、用量依存的な唾液分泌促進効果を示した。本剤は、ヒト型M3受容体発現細胞において、細胞内情報伝達系のイノシトールリン脂質代謝回転を濃度依存的に促進させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：セビメリン塩酸塩水和物

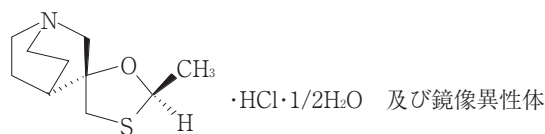
cevimeline hydrochloride hydrate

化学名：(±)-cis-2-methylspiro[1,3-oxathiolane-5,3'-quinuclidine]monohydrochloride hemihydrate

分子式：C₁₀H₁₇NOS・HCl・1/2H₂O

分子量：244.78

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

水に極めて溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

【包装】

サリグレンカプセル30mg：100カプセル
500カプセル
42カプセル
84カプセル

サリグレンカプセル30mg

※※【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 大谷義夫 他：臨床医薬, **6**, 1551 (1990)
- 2) 柏崎禎夫 他：診療と新薬, **38**, 393 (2001)
- 3) 柏崎禎夫 他：診療と新薬, **38**, 313 (2001)
- 4) 柏崎禎夫 他：診療と新薬, **38**, 333 (2001)
- 5) 市川陽一 他：診療と新薬, **38**, 349 (2001)
- 6) 市川陽一 他：診療と新薬, **38**, 369 (2001)
- 7) Iga, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol., **78**, 373 (1998)
- 8) Masunaga, H. et al. : Eur. J. Pharmacol., **339**, 1 (1997)

〈文献請求先〉

日本化薬株式会社 医薬品情報センター
(住所) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
(TEL) 0120-505-282(フリーダイヤル)

® 登録商標