

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のI F記載要領（1998年9月）に準拠して作成

口腔乾燥症状改善薬

## サリグレン<sup>®</sup>カプセル30mg

セビメリン塩酸塩水和物  
Saligren<sup>®</sup> Cap. 30mg

剤形	硬カプセル剤
規格・含量	1カプセル中に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) 含有
一般名	和名：セビメリン塩酸塩水和物 洋名：cevimeline hydrochloride hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2001年6月20日 薬価基準収載年月日：2001年8月31日 発売年月日：2001年9月4日
開発・製造販売 ・発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：日本化薬株式会社
担当者の連絡 先・電話番号・ FAX番号	☎

本I Fは2014年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

自由にご利用下さい

## I F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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

### 2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

### 3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

### 4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

## I 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の特徴及び有用性……………2

## II 名称に関する項目

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)……………3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号……………3
7. CAS 登録番号……………3

## III 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分……………4
2. 物理化学的性質……………4
3. 有効成分の各種条件下における安定性……………6
4. 有効成分の確認試験法……………7
5. 有効成分の定量法……………7

## IV 製剤に関する項目

1. 剤形……………8
2. 製剤の組成……………8
3. 製剤の各種条件下における安定性……………9
4. 混入する可能性のある夾雑物……………10
5. 溶出試験……………10
6. 製剤中の有効成分の確認試験法……………10
7. 製剤中の有効成分の定量法……………10
8. 容器の材質……………10
9. その他……………10

## V 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………11
2. 用法及び用量……………11
3. 臨床成績……………11

## VI 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………13
2. 薬理作用……………13

## VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………25
2. 薬物速度論的パラメータ……………33
3. 吸収……………34
4. 分布……………35
5. 代謝……………37
6. 排泄……………38
7. 透析等による除去率……………39

## 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……………40
2. 禁忌内容とその理由……………40
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由……………41
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由……………41
5. 慎重投与内容とその理由……………42
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………44
7. 相互作用……………45
8. 副作用……………46
9. 高齢者への投与……………53
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………53
11. 小児等への投与……………54
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………54
13. 過量投与……………54
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)……………54
15. その他の注意……………54
16. その他……………54

## IX 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理…………… 55
2. 毒性…………… 61

## X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限…………… 66
2. 貯法・保存条件…………… 66
3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 66
4. 承認条件…………… 66
5. 包装…………… 66
6. 同一成分・同効薬…………… 66
7. 国際誕生年月日…………… 66
8. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 66
9. 薬価基準収載年月日…………… 66
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の  
年月日及びその内容…………… 66
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日  
及びその内容…………… 67
12. 再審査期間…………… 67
13. 長期投与の可否…………… 67
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード…………… 67
15. 保険給付上の注意…………… 67

## XI 文献

1. 引用文献…………… 68
2. その他の参考文献…………… 69
3. 文献請求先…………… 69

## XII 参考資料

- 主な外国での発売状況…………… 70

## XIII 備考

- その他の関連資料…………… 71

# I 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

セビメリン塩酸塩水和物(SNI-2011、以下「本剤」という)は、唾液腺のムスカリン性アセチルコリン受容体に高い親和性を示し、唾液腺を刺激して、唾液分泌を促進させるムスカリン受容体作動薬である。本剤は、雪印乳業株が、レセプター結合能とモルモットの回腸収縮反応を指標にイスラエル生物学研究所と共同で探索した結果、1985年に創製されたキヌクリジン環を基本構造とするアセチルコリン類似化合物である。

当初、本剤はアルツハイマー病の記憶及び学習能障害を改善する物質(FKS-508)として開発を始めたが、一般薬理試験や第I相臨床試験において、唾液分泌の促進作用が認められたことから、シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状治療への応用を米国の薬理学者や国内の臨床医から強く要請され、並行して開発を進めることになった。1994年からの後期第II相(用量設定)、第III相比較及び第III相長期投与の各臨床試験は雪印乳業株と日本化薬株が共同で実施した。1996年から開始した第III相比較試験の結果から、本剤がシェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状に対し、唾液分泌量、患者の自覚症状、他覚所見及び全般改善度において、統計学的に有意な改善効果を有することが検証され、2001年6月に本剤の製造が承認された。

その後、2009年9月に再審査申請を行った結果、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得た。

## I 概要に関する項目

### 2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 経口投与後、速やかに吸収され未変化体として唾液腺に高濃度に分布する(ラット)。
- (2) 唾液腺のムスカリン受容体に高い親和性を示し(in vitro)、ムスカリン受容体を介して速やかな唾液分泌促進作用を示す。
- (3) シェーグレン症候群患者の唾液分泌を促進し、「口腔乾燥感」「食物摂取困難」「口腔内粘稠感」の自覚症状及び「口腔粘膜・舌・口唇・口角の乾燥症状」の他覚所見を改善する。
- (4) 長期投与(52週)においても安全性、有効性の低下が認められない。
- (5) 副作用は、総症例813例中251例(30.9%)に認められ、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、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(GTP)上昇2.3%(18/791)、AST(GOT)上昇2.1%(17/793)等であった。重大な副作用として、間質性肺炎の増悪(0.1%未満)が認められている。(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)

## Ⅱ 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

サリグレン®カプセル 30mg

(2) 洋名

Saligren® Cap. 30mg

(3) 名称の由来

サリグレン(Saligren)のSaliは、Salivary gland(唾液腺)に、grenは、Sjögren(シエーグレン)に由来する。薬剤の性格を適切に判断できることからサリグレン(Saligren)と命名した。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

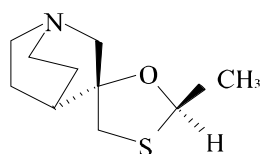
セビメリン塩酸塩水和物

(2) 洋名(命名法)

cevimeline hydrochloride hydrate(JAN)

cevimeline(INN)

### 3. 構造式又は示性式



・HCl・1/2H<sub>2</sub>O 及び鏡像異性体

### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NOS・HCl・1/2H<sub>2</sub>O

分子量：244.79

### 5. 化学名(命名法)

和名：(±)-シス-2-メチルスピロ [1,3-オキサチオラン-5,3'-キノクリジン] -  
塩酸塩 1/2 水和物

英名：(±)-*cis*-2-methylspiro [1,3-oxathiolane-5,3'-quinuclidine] monohydrochloride  
hemihydrate(IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、 略号、記号番号

SNI-2011、AF102B、FKS-508、SNK-508、SND-5008

### 7. CAS登録番号

153504-70-2

# Ⅲ 有効成分に関する項目

## 1. 有効成分の 規制区分

劇薬

## 2. 物理化学的性質

### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味は苦い。

### (2) 溶解性

セビメリン塩酸塩水和物の各種溶媒に対する溶解度及び溶解性(25℃)

溶 媒	溶解度 (mg/mL)	セビメリン塩酸塩水和物 1 g を 溶かすのに要した溶媒量(mL)	溶解性
水	766	0.44	極めて溶けやすい
酢酸(100)	539	0.73	極めて溶けやすい
メタノール	504	1.1	溶けやすい
クロロホルム	381	1.8	溶けやすい
エタノール(99.5)	199	4.1	溶けやすい
2-プロパノール	49.3	19	やや溶けやすい
アセトニトリル	35.0	27	やや溶けやすい
1-オクタノール	18.2	54	やや溶けにくい
無水酢酸	13.7	72	やや溶けにくい
アセトン	4.59	210	溶けにくい
1,4-ジオキサン	3.41	290	溶けにくい
テトラヒドロフラン	0.945	1000	極めて溶けにくい
酢酸エチル	0.588	1700	極めて溶けにくい
ヘキサン	0.309	3200	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	0.119	8400	極めて溶けにくい

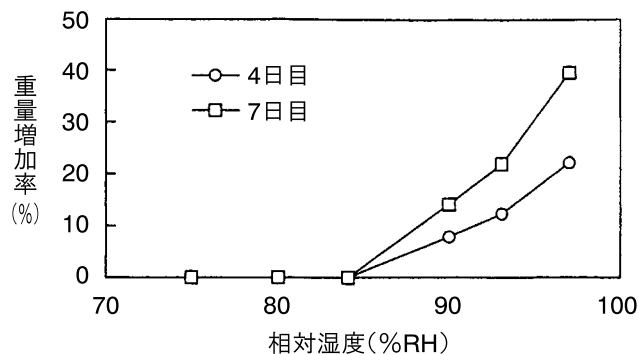
各種緩衝液及び酸、アルカリ溶媒に対する溶解度及び溶解性(25℃)

溶媒名	溶解度 (mg/mL)	セビメリン塩酸塩水和物 1 g を 溶かすのに要した溶媒量(mL)	溶解性
0.1mol/L HCl	672	0.65	極めて溶けやすい
pH2 緩衝液	674	0.63	極めて溶けやすい
pH4 緩衝液	639	0.72	極めて溶けやすい
pH6 緩衝液	664	0.62	極めて溶けやすい
pH8 緩衝液	694	0.60	極めて溶けやすい
pH10 緩衝液	683	0.61	極めて溶けやすい
pH12 緩衝液	679	0.62	極めて溶けやすい
0.1mol/L NaOH 溶液	658	0.67	極めて溶けやすい
1mol/L NaOH 溶液	22.5	44	やや溶けにくい



(3) 吸湿性

相対湿度 84%RH 以下で吸湿を認めなかったが、85%RH 以上では下図に示すような重量増加を示した。



各相対湿度における重量増加率

(4) 融点(分解点)、  
沸点、凝固点

203℃付近で融解したが融点付近で発泡が観察され、わずかに黄色に着色し、やがて褐色を示した。

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 8.94

(6) 分配係数

分配係数(25℃)

pH	分配係数(1-オクタノール/緩衝液)
2.0	0
4.0	0.29
6.0	0.29
8.0	2.3
10.0	50
12.0	∞

(7) その他の主な示性値

旋光性：本品の水溶液(1→10)は旋光性を示さなかった。

pH : 4.9~5.4

水分：3.5~3.8%

紫外吸収スペクトル：メタノール溶液(0.01%)では205.0nm(比吸光度  $E_{1cm}^{1\%} 2.5$ )及び244.0nm(比吸光度  $E_{1cm}^{1\%} 29.3$ )にキヌクリジン環及びオキサチオラン環に由来する極大吸収を示す。0.01%pH4 緩衝液の最大吸収波長 203.0nm(比吸光度  $E_{1cm}^{1\%} 56.4$ )、0.01%pH8 緩衝液 208.0nm(比吸光度  $E_{1cm}^{1\%} 44.2$ )、0.01%pH12 緩衝液 213.5nm(比吸光度  $E_{1cm}^{1\%} 46.9$ )。

### Ⅲ 有効成分に関する項目

#### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下で本品の安定性を検討した。その結果、性状、確認試験、pH、純度試験、水分及び含量に変化は認められず安定であった。

##### (1) 各種条件下における有効成分の安定性

試験	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	暗所	包装袋二重＋ファイバードラム*1	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36ヵ月	変化は認められなかった。	
加速試験	40℃	75% RH	暗所	包装袋二重＋ファイバードラム*1	1, 2, 3, 6ヵ月	変化は認められなかった。	
苛酷試験	温度	60℃	—	暗所	ガラス瓶(密栓)	1, 2, 3ヵ月	変化は認められなかった。
		80℃				1, 2ヵ月	
	湿度	40℃	75% RH	暗所	ガラス瓶(開放)	1, 2, 3, 6ヵ月	
		60℃	65% RH			1, 2, 3ヵ月	
光	25℃	—	D65ランプ(1000lux×24hr/日)	測定検定：無色ガラスシャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った) 対照検体：無色ガラスシャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)をアルミ箔で覆った	25日及び50日 $\begin{pmatrix} 600,000 \\ 1,200,000 \end{pmatrix}$ $\text{lux} \cdot \text{hr}^{*2}$	変化は認められなかった。	

\*1 内袋にポリエチレン袋を、外袋にアルミラミネート袋を用いて二重包装し、ファイバードラムに入れて保存した。

\*2 近紫外領域の曝光量は、キニーネ化学光量測定システムにより測定した結果、吸光度の変化が2.6であり、薬審第422号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」の基準に適合した。

(2) 強制分解生成物

強制分解物は構造の分かったもので次のものが確認されている。

名称(強制分解の方法)	化学構造
セビメリン塩酸塩トランス異性体(熱)	及び鏡像異性体
B-1(熱)	
B-3(熱)	
QTA(熱)	
SNI-c-SO(熱、過酸化水素)	及び鏡像異性体
UK-6(熱)	
SNI-t-SO(過酸化水素)	及び鏡像異性体
QHT(酸性)	

4. 有効成分の確認  
試験法

第三級アミン：水溶液(1→100)にドラーゲンドルフ試液を加えるとき、だいたい色の沈殿を生じる。

塩化物：水溶液(1→200)は硝酸銀試液で白色の沈殿を生じ、生じた沈殿は希硝酸で溶解せず、アンモニア試薬で溶解する。

赤外吸収スペクトル：ペーパ法で本品の参照スペクトル、又は標準品のスペクトルと同一の波数と強度を認める。

5. 有効成分の定量法

電気滴定法による非水滴定法

液体クロマトグラフ法

# IV 製剤に関する項目

## 1. 剤形

### (1) 剤形の区別及び性状

#### 1) 剤形の区別

1 カプセル中 セビメリン塩酸 塩水和物含量	添加物 (カプセル)	剤形	内容物	色	外形	
					全長 (mm)	質量 (mg)
31.15mg (セビメリン塩酸 塩として30mg)	乳糖水和物 (ラウリル硫酸 ナトリウム)	カプセル (3号)	白色の粉末	キャップ：黄色 ボディー：白色		
					16	約270

#### 2) 性状

硬カプセル剤(3号)

白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがあり、味は苦い。

#### (2) 製剤の物性

本剤は「日局一般試験法」、含量均一性試験により試験を行う場合、これに適合する。

#### (3) 識別コード

NK1182  
薬物本体

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1 カプセル中にセビメリン塩酸塩水和物として 31.15mg(セビメリン塩酸塩として 30mg)を含有する。

### (2) 添加物

カプセル本体にラウリル硫酸ナトリウムを含有する。

3. 製剤の各種条件下における安定性

製剤(30mg カプセル)の安定性

試験	保存条件	保存形態	試験結果
長期 保存 試験	25℃ 60%RH	PTP 包装 紙箱入り	36 箇月間保存した結果、いずれの測定項目においても経時変化はなく、安定であった。
		ポリエチレン瓶 入り	36 箇月間保存した結果、いずれの測定項目においても経時変化はなく、安定であった。
加 速 試 験	40℃ 75%RH	PTP 包装 紙箱入り	6 箇月間保存した結果、カプセル剤皮が変化し、SNI-c&t-S0 が 0.27~0.35%増加し、また、溶出率が約 30%まで低下し、不安定であった。その他、セビメリン塩酸塩水和物トランス異性体が 0.05~0.07%増加した。
		ポリエチレン瓶 入り	6 箇月間保存した結果、溶出率が低下し、個々値ではいずれの検体でも規格から外れるものがあり、不安定であった。その他、SNI-c&t-S0 が 0.06%増加した。
	30℃ 60%RH	PTP 包装 紙箱入り	12 箇月間保存した結果、いずれの測定項目においても経時変化はなく、安定であった。
		ポリエチレン瓶 入り	12 箇月間保存した結果、いずれの測定項目においても経時変化はなく、安定であった。
苛 酷 試 験	温 度	40℃	6 箇月間保存した結果、SNI-c&t-S0 が 0.06%及び未知物質(HPLC 2法)が 0.05%増加したが、その他の測定項目に経時変化はなく、安定であった。
		50℃	3 箇月間保存した結果、カプセル剤皮が変化し、内容物が着色した。また、SNI-c&t-S0 が 0.24%増加し、溶出率が 56.1%まで低下し、不安定であった。その他、未知物質(HPLC 1法)が 0.08%増加した。
	湿 度	40℃ 75%RH	6 箇月間保存した結果、カプセル剤皮が変化し、SNI-c&t-S0 が 0.49%増加し、また、溶出率が 23.3%まで低下し、不安定であった。その他、セビメリン塩酸塩水和物トランス異性体が 0.18%増加した。
		光	D65 ランプ

## IV 製剤に関する項目

### 4. 混入する可能性のある夾雑物

強制分解により分解物が考えられる。

III-3-2)参照

### 5. 溶出試験

溶出試験

本品1個をとり、試験液に水900mLを用い、溶出試験法第2法により、毎分50回転で試験を行う。溶出試験開始20分後、溶出液5mL以上を採取し、その液4mLを正確にとり、0.05mol/L塩酸1mLを正確に加え、孔径0.5 $\mu$ m以下のメンブランフィルターでろ過し、初めのろ液2mLを除き、次のろ液を試験溶液とする。別にセビメリン塩酸塩水和物標準品(別途水分を測定しておく)約0.012gを精密に量り、水に溶かして正確に25mLとする。この液3mLを正確に量り、0.1mol/L塩酸5mL及び水を加えて正確に50mLとし、標準溶液とする。試験溶液及び標準溶液20 $\mu$ Lにつき、以下に示す試験の再現性を除き定量法の操作条件を準用し、液体クロマトグラフ法により試験を行い、セビメリンのピーク面積 $A_T$ 及び $A_S$ を求める。

本品の20分間の溶出率が80%以上のときは適合とする。

セビメリン塩酸塩( $C_{10}H_{17}NOS \cdot HCl$ )の表示量に対する溶出率(%)

=脱水物に換算したセビメリン塩酸塩水和物標準品の量(mg)

$$\times \left(1 - \frac{P}{100}\right) \times \frac{A_T}{A_S} \times \frac{270}{C}$$

P:セビメリン塩酸塩水和物標準品の類縁物質の合計(%)

C:1カプセル中のセビメリン塩酸塩( $C_{10}H_{17}NOS \cdot HCl$ )の表示量30(mg)

操作条件

試験の再現性:標準溶液20 $\mu$ Lにつき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、セビメリンのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

結果、サリグレンの溶出率は規格に当てはまるものであった。

### 6. 製剤中の有効成分の確認試験法

第三級アミン:内容物の水溶液に、ドラーゲンドルフ試液を加えるとき、だいたい色の沈殿を生じる。

塩化物:内容物の水溶液は、硝酸銀試液で白色の沈殿を生じ、生じた沈殿は希硝酸とは溶解せず、アンモニア試験で溶解する。

### 7. 製剤中の有効成分の定量法

電気滴定法による非水滴定法

液体クロマトグラフ法

### 8. 容器の材質

PTP:ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔

### 9. その他

# V 治療に関する項目

## 1. 効能又は効果

シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善

## 2. 用法及び用量

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。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床効果

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は認められず、有効性の減弱もみられなかった。

### (2) 臨床薬理試験： 忍容性試験<sup>1)</sup>

健康成人男子 6 名に 1～50mg を単回投与した結果、本剤の薬理作用による唾液分泌亢進、腹痛、尿道痛、顎下腺の腫張、圧痛、発汗、悪心等を認めたが、用量依存的ではなかった。

臨床検査では、20mg 投与の 1 例で AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、LAP 等の上昇を認めたが、臨床上問題となる変動ではなかった。

また、健康成人男子 6 名に 1 日 90mg(30mg×3 回)の用量で 7 日間の反復経口投与を行い、2 例に唾液分泌亢進がみられた。また 2 例に唾液分泌亢進による顎下腺腫張(うち 1 例は圧痛を伴う)を認めたが、投与中及び中止後 24 時間以内に消失した。

また、軟便を 4 例、下痢を 1 例に認めた。その他臨床検査及び理学的検査等で臨床上問題となる変化はなかった。

大谷 義夫 他：臨床医薬 6 1551-1576(1990)

注) 本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。

### (3) 探索的試験：用量 反応探索試験<sup>2)</sup>

シェーグレン症候群患者 50 例に対し、1 日用量を 30、60、90mg まで漸増し、それぞれの期間を第 1、第 2 及び第 3 クールとし、各クール 2～4 週間反復経口投与を実施した結果、1 日 60～90mg の範囲で有効性が期待できるものとされた。

柏崎 禎夫 他：診療と新薬 38 313-332(2001)

注) 本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。

## V 治療に関する項目

### (4) 検証的試験

#### 1) 無作為化平行用量 反応試験<sup>3)</sup>

シェーグレン症候群患者を対象に至適投与量を検討するため、1日量6mg群76例、60mg群71例、90mg群63例の3群間で二重盲検比較試験を実施した結果、6mg群と90mg群との間に有意差が認められ、また、安全性では3群間に差が認められなかったことから本剤の至適投与量は1日90mg(30mg×3回)と判断された。

柏崎 禎夫 他：診療と新薬 38 333-347(2001)

注) 本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。

#### 2) 比較試験<sup>4)</sup>

シェーグレン症候群患者214例を対象に、口腔乾燥症状に対する有効性と安全性についてプラセボを対照とした4週間反復投与による二重盲検群間比較試験を実施した。結果として、本剤はプラセボに比較して安全性では劣るものの唾液分泌量を有意に増加させ、自覚症状及び他覚所見を有意に改善することから、シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状に対する本剤の臨床的有用性が確認された。

市川 陽一 他：診療と新薬 38 349-368(2001)

注) 本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。

#### 3) 安全性試験<sup>5)</sup>

シェーグレン症候群患者492例を対象に1日90mg(30mg×3回)、投与期間は原則として28週以上、効果の期待できる症例は52週投与することを目標に反復経口投与を実施した。本剤の長期投与により安全性の低下は認められず、また、効果は減弱しないことが確認された。

市川 陽一 他：診療と新薬 38 369-391(2001)

注) 本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (5) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験<sup>6)</sup>

<使用成績調査>

自覚症状、他覚所見より判断された総合評価では、改善以上の有効率は79.0%(1,442/1,825例)であった。なお、副作用については、VIII-8(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧を参照のこと。

#### 2) 承認条件として実施 予定の内容又は実施 した試験の概要

該当しない



# VI 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理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、ナパル酸アクラトニウム、ネオスチグミン、ピロカルピン塩酸塩等のコリン作動薬

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

〈作用部位〉

セビメリン塩酸塩水和物は唾液腺に存在する M<sub>3</sub>型ムスカリン受容体に結合し、受容体作動薬として唾液分泌を促進すると考えられる。

#### ムスカリン受容体に対する親和性<sup>7)</sup>

唾液腺膜画分を用いて、ムスカリン受容体に対する親和性を既存のムスカリン作動薬と比較した結果、セビメリン塩酸塩水和物は既存のムスカリン作動薬(オキシトレモリン、アレコリン、ピロカルピン及びベタネコール)と同等以上の親和性を示した。(in vitro)

方法：7週齢のSD系雄性ラットの顎下・舌下腺を摘出し、調整膜画分を用いて唾液腺ムスカリン受容体に対する親和性を既存のムスカリン作動薬と比較した。

セビメリン塩酸塩水和物及び他のムスカリン作動薬のムスカリン受容体結合部位に対する親和性(in vitro)

作動薬	[ <sup>3</sup> H] QNB 結合置換能(Ki 値、μmol/L)
セビメリン塩酸塩水和物	1.2±0.3
オキシトレモリン	1.4±1.6
アレコリン	3.2±0.5
ピロカルピン	4.6±3.1
ベタネコール	22±19

QNB : quinuclidinyl benzilate (平均値±標準偏差、n=3)

#### セビメリン塩酸塩水和物の唾液分泌促進作用に及ぼす各種拮抗薬の影響<sup>8,9)</sup>

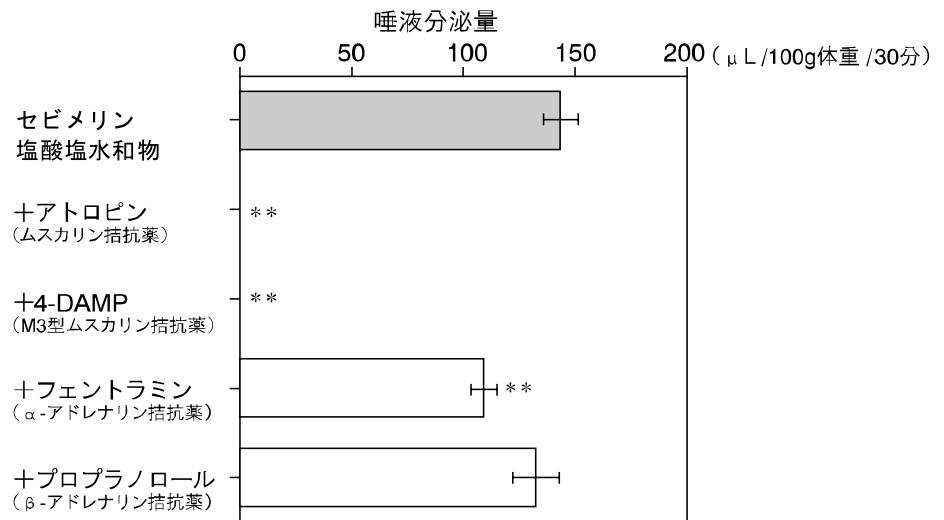
ラットを用いて唾液分泌促進効果に対する各種拮抗薬(1 mg/kg、静注)の作用を調べた。

対象：9～11週齢のSD系雄性ラット

1群8匹

方法：麻酔下のラットにムスカリン拮抗薬、α-アドレナリン拮抗薬、β-アドレナリン拮抗薬1 mg/kgをそれぞれ静脈内投与し、20分後に、サリグレン6 mg/kgを静脈内投与。サリグレン投与後30分間に分泌された唾液を口腔内に挿入したキャピラリーマイクロピペットを用いて測定した。

## VI 薬効薬理に関する項目



\*\* p < 0.01

(一元配置分散分析 Dunnett の多重比較) 平均値 ± 標準偏差 (n = 8)

セビメリン塩酸塩水和物の唾液分泌作用 (6 mg/kg、静注) はムスカリン拮抗薬 (アトロピン)、M<sub>3</sub> 型ムスカリン拮抗薬 (4-DAMP (4-ジフェニルアセトキシ-N-メチルピペリジン)) によって完全に抑制された。(ラット)

〈細胞内情報伝達系に対する作用〉

**ムスカリン受容体サブタイプ発現 CHO-K1 細胞における受容体刺激後の細胞内情報伝達系に対する作用 (in vitro)**

セビメリン塩酸塩水和物は、M<sub>1</sub>、M<sub>3</sub> 又は M<sub>5</sub> 型受容体を発現させた CHO-K1 細胞において、濃度依存的にイノシトールリン酸生成を促進し、M<sub>2</sub> 又は M<sub>4</sub> 型受容体を発現させた CHO-K1 細胞において、濃度依存的に cAMP 生成を抑制した。M<sub>1</sub> 型及び M<sub>3</sub> 型受容体を介した反応は、 $1 \times 10^{-6}$  mol/L から、その他の反応は  $1 \times 10^{-5}$  mol/L から認められた。唾液分泌に関与している M<sub>3</sub> 型受容体での有効濃度は、 $1 \times 10^{-6}$  mol/L (1 μmol/L) 以上であった。

ムスカリン受容体サブタイプ発現 CHO-K1 細胞におけるイノシトールリン酸又は cAMP 生成に対する作用比較(in vitro)

方法：M<sub>1</sub>、M<sub>3</sub>又はM<sub>5</sub>受容体サブタイプを発現させた CHO-K1 細胞に [<sup>3</sup>H] ミオイノシトールを取り込ませ、各種薬剤(セビメリン塩酸塩水和物、ピロカルピン、カルバコール)を添加してインキュベートし、カラムクロマトグラフィーでイノシトールリン酸を分離後、放射活性を測定した。M<sub>2</sub>又はM<sub>4</sub>受容体サブタイプを発現させた CHO-K1 細胞に、各種薬剤(セビメリン塩酸塩水和物、ピロカルピン、カルバコール)を添加してインキュベート後、フォルスコリンで cAMP 生成を誘導し放射免疫測定法で測定した。

イノシトールリン酸生成促進

作動薬	M <sub>1</sub>		M <sub>3</sub>		M <sub>5</sub>	
	MEC	MR	MEC	MR	MEC	MR
セビメリン塩酸塩水和物	1×10 <sup>-6</sup>	83.3	1×10 <sup>-6</sup>	69.4	1×10 <sup>-5</sup>	15.0
ピロカルピン	1×10 <sup>-6</sup>	94.4	1×10 <sup>-6</sup>	44.9	1×10 <sup>-6</sup>	50.0
カルバコール	1×10 <sup>-6</sup>	100.0	1×10 <sup>-7</sup>	100.0	1×10 <sup>-7</sup>	100.0

cAMP 生成抑制

作動薬	M <sub>2</sub>		M <sub>4</sub>	
	MEC	MR	MEC	MR
セビメリン塩酸塩水和物	1×10 <sup>-5</sup>	66.0	1×10 <sup>-5</sup>	54.6
ピロカルピン	1×10 <sup>-6</sup>	94.3	1×10 <sup>-5</sup>	66.9
カルバコール	1×10 <sup>-7</sup>	100.0	1×10 <sup>-6</sup>	100.0

MEC：最小有効濃度(mol/L)、MR：最大反応率(％、カルバコールの最大反応を100とした時の各薬物の最大反応の百分率)

## VI 薬効薬理に関する項目

### 〈作用機序〉

唾液腺膜画分を用いて、ムスカリン受容体結合部位に対する親和性を調べたところ、セビメリン塩酸塩水和物は既存のムスカリン作動薬(オキソトレモリン、アレコリン、ピロカルピン及びベタネコール)と同程度以上の親和性を示した。

また、ムスカリン受容体サブタイプを発現させた CHO-K1 細胞、及びヒト由来唾液腺細胞株において、本剤は、唾液腺に存在する  $M_3$  型ムスカリン受容体刺激後の細胞内情報伝達系であるイノシトールリン脂質代謝回転を濃度依存的に促進した。ラットを用いて本剤の唾液分泌促進効果に対する各種拮抗薬の作用を調べたところ、本剤の効果は、ムスカリン拮抗薬(アトロピン、4-DAMP)によって完全に抑制されたが、 $\alpha$ -アドレナリン拮抗薬(フェントラミン)及び  $\beta$ -アドレナリン拮抗薬(プロプラノロール)では顕著な抑制は認められなかった。したがって、セビメリン塩酸塩水和物は、唾液腺に存在する  $M_3$  型ムスカリン受容体に対する作動薬として、唾液分泌を促進すると考えられる(図)。

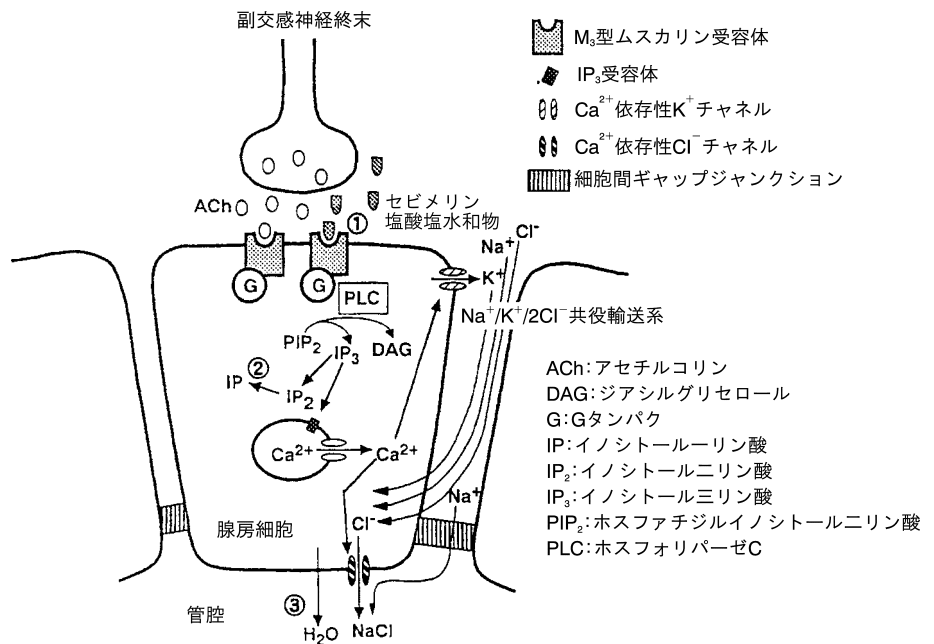


図 セビメリン塩酸塩水和物の唾液分泌促進作用機序の模式図。

- セビメリン塩酸塩水和物は、① $M_3$ 型ムスカリン受容体を刺激し、  
②イノシトールリン脂質代謝回転を促進して、  
③唾液分泌を促進する。

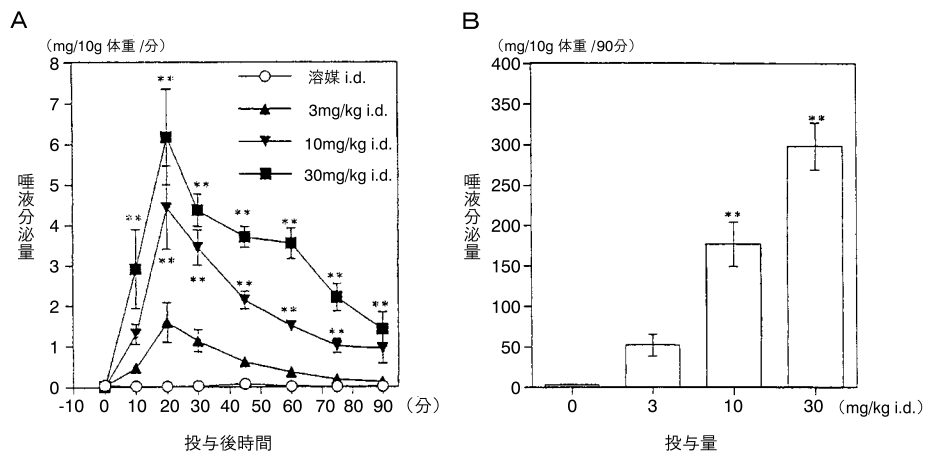
(2) 薬効を裏付ける  
試験成績

(1) 健常動物における唾液分泌促進作用

① マウスにおける唾液分泌促進作用<sup>7)</sup>

36 週齢の ICR 系雌性マウス(1 群 n = 6)を使用し、麻酔下のマウスにセビメリン塩酸塩水和物を十二指腸内に投与して唾液分泌促進作用を検討した。本剤は 3 mg/kg 以上の用量において用量依存的な唾液分泌促進作用を示した。その効果は、投与後約 10 分で出現し、約 20 分後に最大に達した。

マウスの唾液分泌に対するセビメリン塩酸塩水和物の作用



A : 分泌量の経時変化

B : 90 分間における分泌量

平均値±標準誤差 (n = 6)

溶媒群に対して \*\*p < 0.01 (一元配置分散分析、Dunnnett の多重比較)

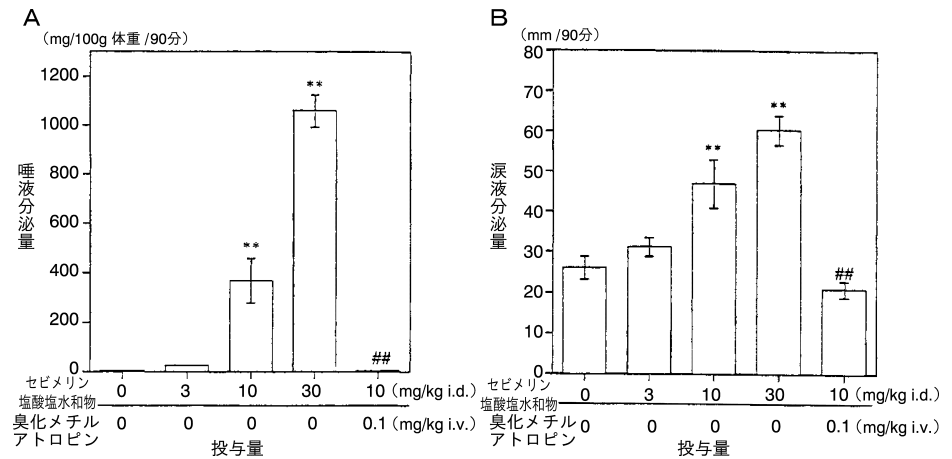
② ラットにおける唾液及び涙液分泌促進作用と臭化メチルアトロピンによる拮抗<sup>7)</sup>

8 週齢の Wistar 系雄性ラット(1 群 n = 6)に対し、麻酔下にセビメリン塩酸塩水和物を十二指腸内に投与し、唾液及び涙液分泌促進作用を検討した。また唾液及び涙液分泌におけるムスカリン受容体の役割を明らかにするために、ムスカリン拮抗薬臭化メチルアトロピンを前処置して唾液分泌量を測定した。臭化メチルアトロピンは、セビメリン塩酸塩水和物投与の 10 分前に投与した。

セビメリン塩酸塩水和物は、10mg/kg 以上の用量において、用量依存的な唾液及び涙液分泌促進作用を示した。その効果は、臭化メチルアトロピンによって抑制された。

## VI 薬効薬理に関する項目

ラットの唾液及び涙液分泌に対するセビメリン塩酸塩水和物の作用と臭化メチルアトロピンによる抑制



A：唾液分泌量

B：涙液分泌量

平均値±標準誤差 (n=6)

溶媒群(セビメリン塩酸塩水和物 0 mg/kg) に対して\*\* p<0.01、セビメリン塩酸塩水和物 10mg/kg 群に対して## p<0.01(一元配置分散分析、Tukey compromise 多重比較)

注) 本剤の承認された効能・効果は、「シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善」です。

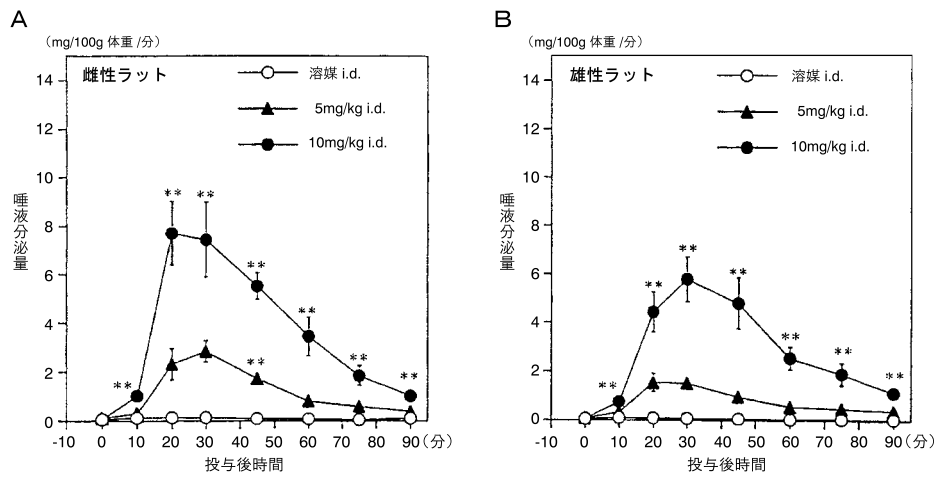
### ③雌雄ラットにおける唾液分泌促進作用

8週齢のWistar系雌性及び雄性ラットを1群10匹として使用し、セビメリン塩酸塩水和物の唾液分泌促進作用を検討した。麻酔下のラットにセビメリン塩酸塩水和物5及び10mg/kg又は溶媒(生理食塩液)を十二指腸内投与した。投与前10分間及び投与後90分まで、分泌された唾液を、口腔内に挿入した綿球で拭い取り、10ないし15分毎に重量を測定した。

セビメリン塩酸塩水和物は、雌雄いずれにおいても、5及び10mg/kg投与で、全ての個体の唾液分泌量が、溶媒群の分泌量の2倍を越え、用量依存的な唾液分泌促進作用を示した。

雌雄ラットにおいて、セビメリン塩酸塩水和物は5mg/kg以上で唾液分泌促進作用を示し、その効果に顕著な性差は認められなかった。

雌雄ラットの唾液分泌に対するセビメリン塩酸塩水和物の作用(唾液分泌量の経時変化)



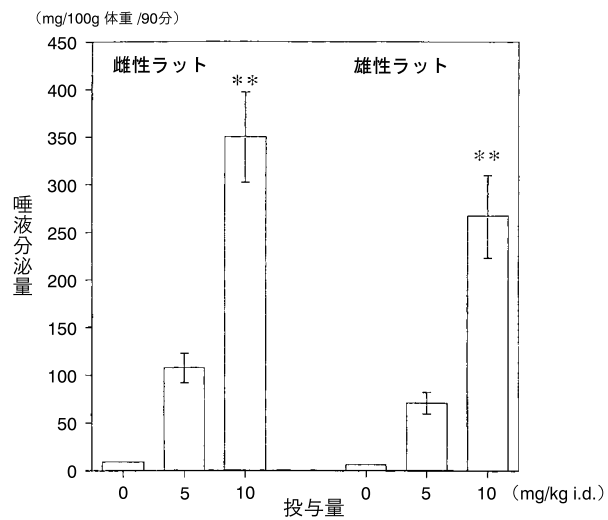
A : 雌性ラット

B : 雄性ラット

平均値±標準誤差 (n = 10)

各性の溶媒群に対して\*\*p<0.01(一元配置分散分析、Dunnett の多重比較)

雌雄ラットの唾液分泌に対するセビメリン塩酸塩水和物の作用(90 分間の唾液分泌量)



平均値±標準誤差 (n = 10)

雌雄各溶媒群に対して\*\*p<0.01、同用量の雌雄間に有意差なし(一元配置分散分析、Tukey compromise 多重比較)

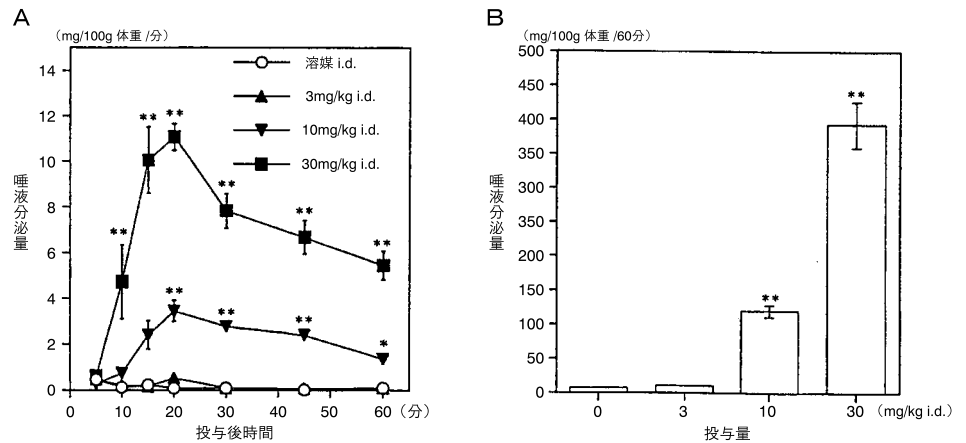
④ラットにおける唾液分泌促進作用と血漿中濃度との関係

8週齢の Wistar 系雄性ラットを1群6匹として使用し、唾液分泌量と血漿中濃度との関係を検討した。麻酔下のラットにセビメリン塩酸塩水和物 3、10 及び 30mg/kg 又は溶媒(生理食塩液)を十二指腸内投与した。投与後 60 分まで、分泌された唾液を、口腔内に挿入した綿球で拭い取り、5 から 15 分毎に重量を測定した。

また、投与 15 及び 60 分後に大腿静脈から約 0.7mL を採血し、ガスクロマトグラフィー/質量分析法で血漿中のセビメリン塩酸塩水和物濃度を定量した。

セビメリン塩酸塩水和物は、10mg/kg 以上の用量において用量依存的な唾液分泌促進作用を示した。その効果は投与約 10 分後には出現し、15 から 20 分後に最大に達し、少なくとも 60 分後まで持続した。セビメリン塩酸塩水和物の血漿中濃度と唾液分泌量との間には強い相関( $r = 0.912$ )が認められた。また、溶媒群と比べて有意な唾液分泌量の増加が認められた 10mg/kg 投与 60 分後の血漿中濃度と唾液分泌量から、セビメリン塩酸塩水和物は、ラットにおいて、ほぼ 300ng/mL の血漿中濃度から唾液分泌促進作用を示し、その時の唾液分泌量は、およそ 1 mg/100g 体重/分であった。

ラットの唾液分泌に対するセビメリン塩酸塩水和物の作用



A : 唾液分泌量の経時変化

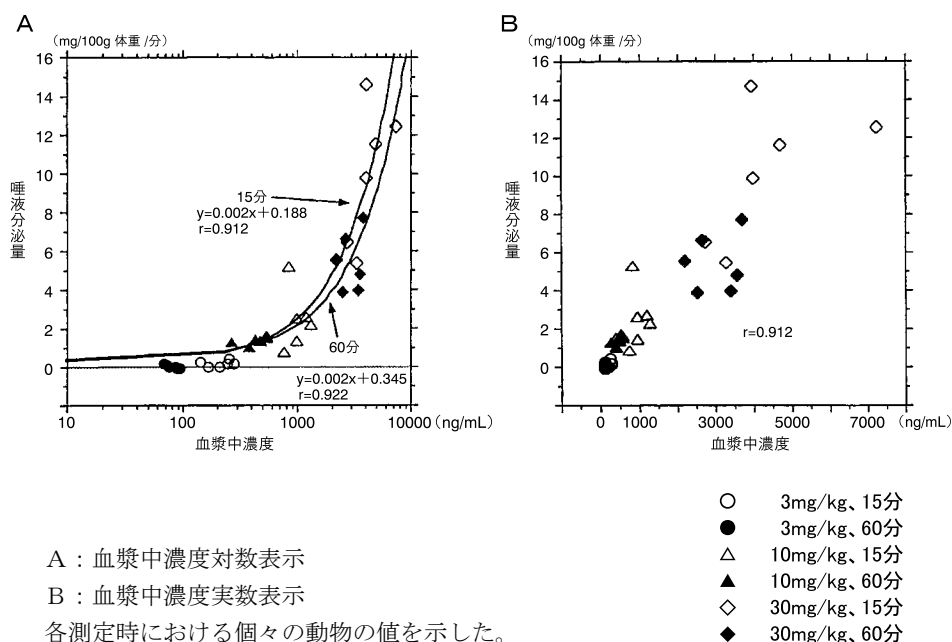
B : 60 分間の唾液分泌量

平均値±標準誤差 (n = 6)

溶媒群に対して \*p<0.05、\*\*p<0.01(一元配置分散分析、Dunnnett の多重比較)



ラットにおける唾液分泌量とセビメリン塩酸塩水和物血漿中濃度との相関



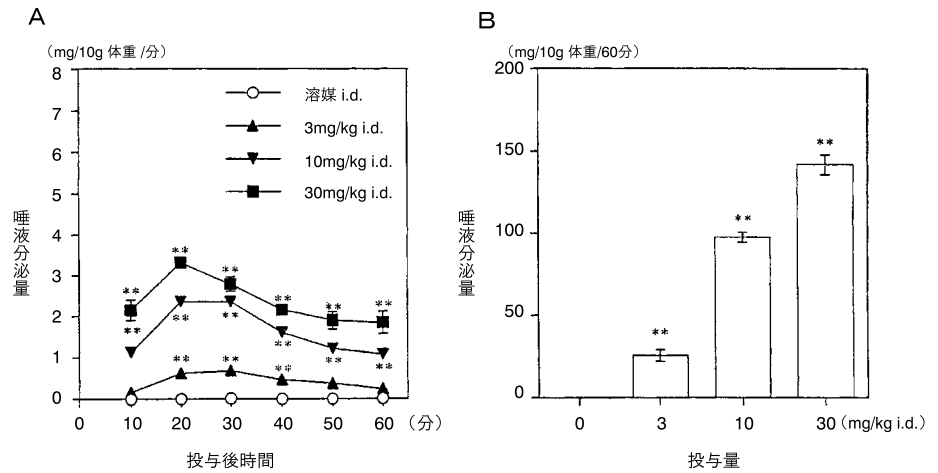
(2) 病態動物における唾液分泌促進作用

①MRL/MpJUmm Crj-lpr マウス(自己免疫疾患モデル)における唾液分泌促進作用<sup>7)</sup>

10 週齢の MRL/MpJUmm Crj-lpr 系 (MRL/lpr) 雌性マウスを 1 群 6 匹として使用し、自己免疫疾患モデルにおける唾液分泌促進作用について検討した。MRL/lpr マウスは、特に雌において、全身性エリテマトーデス様病態を示す自然発症自己免疫疾患モデルであり、唾液腺に炎症が認められることからシェーグレン症候群のモデルと考えられている。

麻酔下のマウスにセビメリン塩酸塩水和物 3、10 及び 30mg/kg 又は溶媒(蒸留水)を十二指腸内に投与した。投与後 60 分まで、分泌された唾液を口腔内に挿入した綿球で拭い取り、10 分毎に重量を測定した。

セビメリン塩酸塩水和物は 3 mg/kg 以上の用量において用量依存的な唾液分泌促進作用を示した。その効果は、投与約 10 分後には出現し約 20 分後に最大に達した後、3 mg/kg ではほぼ 40 分後まで、10mg/kg 以上では少なくとも 60 分後まで持続した。



MRL/lpr マウスの唾液分泌に対するセビメリン塩酸塩水和物の作用

A：唾液分泌量の経時変化

B：60 分間の唾液分泌量

平均値±標準誤差 (n=6)

溶媒群に対して\*\*p<0.01(一元配置分散分析、Dunnett の多重比較)

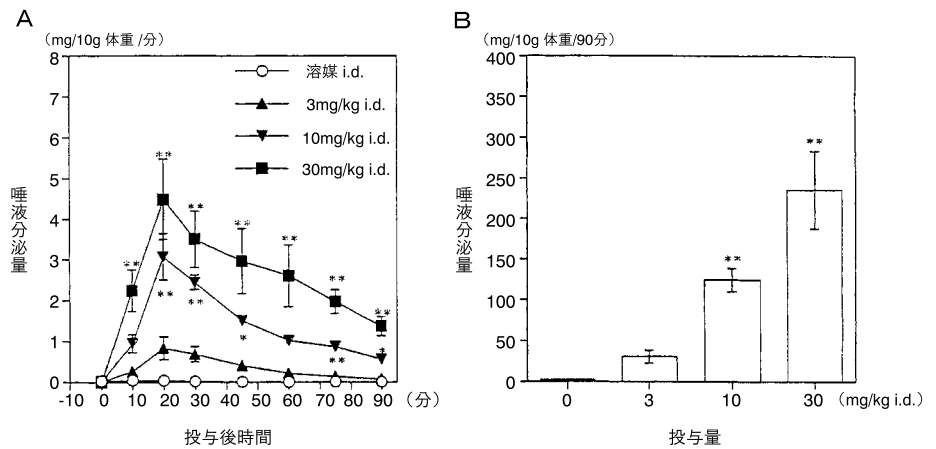
② IQI/Jc1 マウス (自己免疫疾患モデル) における唾液分泌促進作用<sup>7)</sup>

36 週齢の IQI/Jc1 系 (IQI) 雌性マウス (1 群 n = 6) を使用し、自己免疫疾患モデルにおける唾液分泌促進作用を検討した。

IQI/Jc1 マウスは、加齢に伴い、主として雌において唾液腺及び涙腺に臓器特異的な炎症が認められる自然発症自己免疫疾患モデルでシェーグレン症候群に伴う唾液腺障害のモデルと考えられている。

麻酔下のマウスにセビメリン塩酸塩水和物 3、10 及び 30mg/kg 又は溶媒 (生理食塩液) を十二指腸内に投与した。投与前 10 分間及び投与後 90 分まで、分泌された唾液を口腔内に挿入した綿球で拭き取り、10 ないし 15 分毎に重量を測定した。セビメリン塩酸塩水和物は、3、10 及び 30mg/kg 投与で、全ての個体の唾液分泌量が溶媒群の分泌の 2 倍を越え、用量依存的な唾液分泌促進作用を示した。その効果は、投与約 10 分後に出現し投与 20 分後に最大に達した。

IQI マウスの唾液分泌に対するセビメリン塩酸塩水和物の作用<sup>7)</sup>



A : 唾液分泌量の経時変化

B : 90 分間の唾液分泌量

平均値±標準誤差 (n = 6)

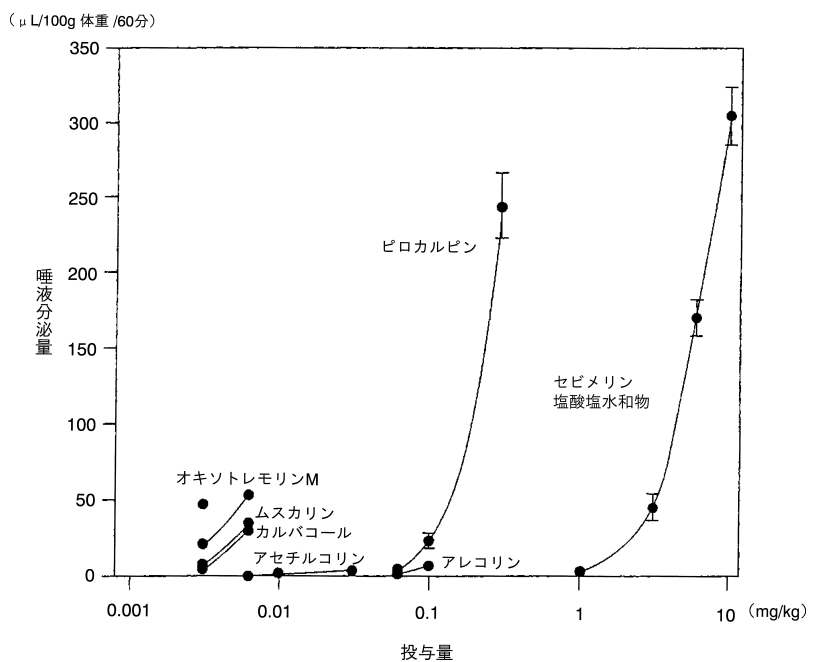
溶媒群に対して \*p<0.05、\*\*p<0.01 (一元配置分散分析、Dunnett の多重比較)

(3) 類薬との比較

① ラットにおける各種ムスカリン作働薬の唾液分泌促進作用<sup>8,9)</sup>

9 から 11 週齢の SD 系雄性ラットを麻酔し、各種ムスカリン作働薬を静脈内投与した。

セビメリン塩酸塩水和物及びピロカルピンは、アセチルコリン、カルバコール、ムスカリン、オキシトレモリンM、アレコリンと異なり、顕著な唾液分泌促進作用を示した。



平均値±標準誤差 (n = 6~8)

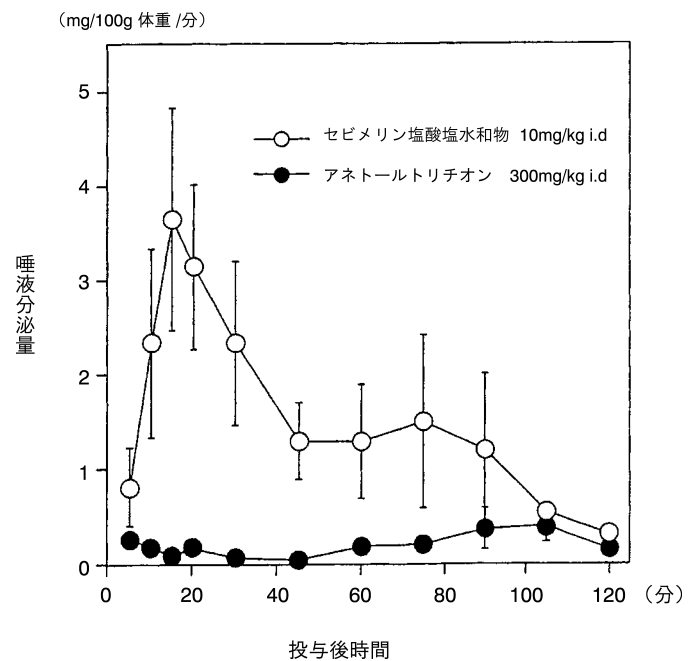
## VI 薬効薬理に関する項目

### ②Wistar 系ラットにおけるセビメリン塩酸塩水和物及びアネトールトリチオンの唾液分泌促進作用

シェーグレン症候群に伴う唾液分泌減少の改善で承認を得ているアネトールトリチオンと、本剤との唾液分泌促進作用をラットを用いて比較した。

8週齢の Wistar 系雄性ラットに対し、麻酔下にアネトールトリチオン又はセビメリン塩酸塩水和物を十二指腸内投与した。投与後 120 分まで、分泌された唾液を口腔内に挿入した綿球で拭い取り、5 から 15 分毎に重量を測定した。

セビメリン塩酸塩水和物は 10mg/kg の十二指腸内投与で唾液分泌量を増加させたが、アネトールトリチオンでは唾液分泌量の著しい増加は認められなかった。



平均値±標準誤差 (n=6)

# VII 薬物動態に関する項目

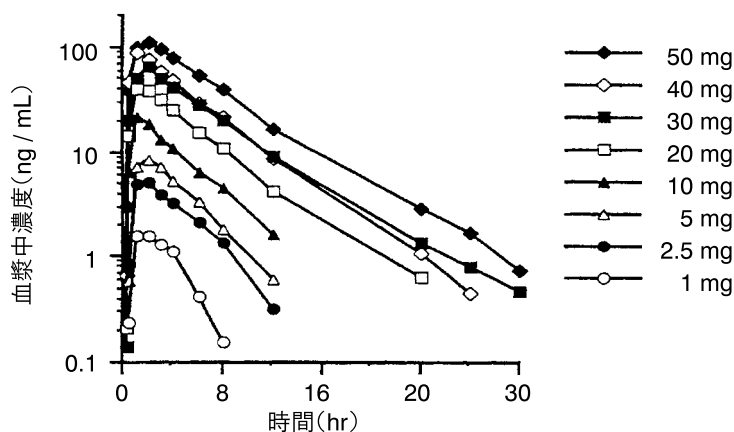
## 1. 血中濃度の推移・測定法

### (1) 健康成人男子の体内動態(第1相試験)<sup>1)</sup>

健康成人男子(21~43歳、平均年齢32.2歳、平均体重66.6kg)にセビメリン塩酸塩水和物を空腹時に単回経口投与(1~50mg)又は食後に反復経口投与(1日量90mg、30mg×3回/日で6日間及び7日目に1回)したときの未変化体の血漿中濃度推移及び尿中排泄について検討した。

#### ①単回投与試験

経口投与後セビメリン塩酸塩水和物は速やかに吸収され、未変化体の血漿中濃度は1.0~2.2時間でC<sub>max</sub>に達した後、2.7~4.3時間のt<sub>1/2</sub>で速やかに消失した。投与後24時間までの未変化体の尿中排泄率は20mg投与群で高く(23.6%)、50mg投与群で低かった(7.8%)が、それ以外の投与量ではほぼ一定(12.4~18.2%)であった(表)。



健康成人男子にセビメリン塩酸塩水和物を単回経口投与したときの未変化体の血漿中濃度推移(平均値、n=6)  
セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す。

健康成人男子にセビメリン塩酸塩水和物を単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメーター  
(平均値±標準偏差、n=6)

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	CL <sub>r</sub> (L/hr/kg)	V <sub>d</sub> /F (L/kg)	尿中排泄率 <sup>1)</sup> (%)
1	1.7 ± 0.4	1.7 ± 0.5	N. C.	7.3 ± 4.3 <sup>2)</sup>	2.19 ± 0.90	0.34 ± 0.08	—	16.4 ± 3.4
2.5	5.5 ± 0.7	1.5 ± 0.6	3.8 ± 0.6	32.6 ± 6.5	1.00 ± 0.19	0.18 ± 0.04	5.5 ± 1.4	18.1 ± 3.9
5	9.6 ± 4.0	1.8 ± 1.0	2.8 ± 0.5	47.5 ± 18.9	1.56 ± 0.64	0.24 ± 0.08	6.1 ± 2.0	18.0 ± 10.0
10	24.3 ± 8.0	1.2 ± 0.4	2.7 ± 0.7	107.5 ± 73.8	1.39 ± 0.52	0.18 ± 0.07	4.9 ± 1.2	14.2 ± 4.8
20	45.3 ± 10.0	1.5 ± 0.6	3.5 ± 0.9	249.1 ± 86.1	1.11 ± 0.33	0.25 ± 0.08	5.4 ± 0.8	23.6 ± 8.0
30	70.9 ± 17.3	1.5 ± 0.6	3.9 ± 1.2	435.7 ± 165.1	1.00 ± 0.37	0.17 ± 0.07	5.2 ± 0.8	18.2 ± 8.6
40	89.0 ± 9.8	1.0 ± 0.0	3.8 ± 0.3	505.9 ± 70.4	1.03 ± 0.11	0.13 ± 0.05	5.6 ± 0.9	12.4 ± 3.9
50	118.8 ± 31.6	2.2 ± 0.8	4.3 ± 0.2	824.8 ± 212.2	0.87 ± 0.20	0.07 ± 0.02	5.4 ± 1.0	7.8 ± 2.5

セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す。

1) 0~24時間尿、投与量に対する% 2) 実測値から台形法のみで求めた。

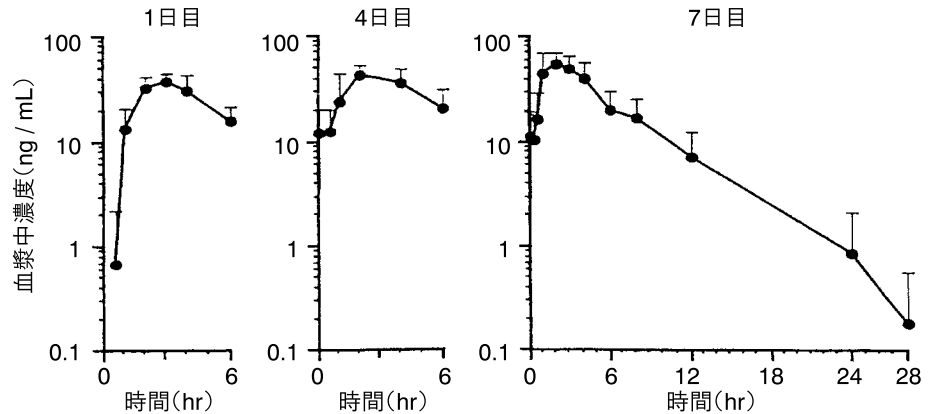
N. C. : 濃度が低いために算出できなかった。

## VII 薬物動態に関する項目

注)本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。

### ②反復投与試験

反復投与期間中の未変化体の血漿中濃度は投与後 1.8～3.0 時間で 37.7～59.9ng/mL の Cmax に達し、その後減少した。



健康成人男子にセビメリン塩酸塩水和物を反復経口投与したときの未変化体の血漿中濃度推移(1日量 90mg、30mg×3回/日、7日目は1回のみ投与、平均値と標準偏差、n=5)

セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す。

Cmax 値は1日目と7日目の間に有意差が見られ、Tmax も1日目と4日目及び1日目と7日目の間に有意差が見られた。反復経口投与時の C<sub>0hr</sub> や C<sub>6hr</sub> が4日目と7日目でほぼ一定の値を示し、Cmax 値にも有意差がみられなかったことから、4日目までにはほぼ定常状態に達しているものと推測され、未変化体の血漿中濃度の上昇は Cmax 値で1日目に比べて約 1.5 倍であった。

健康成人男子にセビメリン塩酸塩水和物を反復経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメーター

(1日量 90mg、30mg×3回日、7日目は1回のみ投与、平均値±標準偏差、n=5)

投与日数	Cmax (ng/mL)	C <sub>0hr</sub> <sup>1)</sup> (ng/mL)	C <sub>6hr</sub> <sup>2)</sup> (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	尿中排泄率 <sup>3)</sup> (%)
1	37.7±7.0	-	15.9±5.7	3.0±0.7	-	3.8±0.8
4	47.9±12.7	11.9±8.4	20.9±10.9	2.2±1.1*	-	10.6±2.9*
7	59.9±16.3*	11.2±8.3	20.3±10.6	1.8±0.8*	3.3±0.9	10.6±3.4*

セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す。

1) 各投与日の第1回目投与直前値。 2) 各投与日の第2回目投与直前値。

3) 各投与日の第1回目の投与後0～6時間尿、第1回目の投与量に対する%。

\* : 1日目に対して有意差あり(対応のある t 検定、p<0.05)。

最終投与後の未変化体の  $t_{1/2}$  は単回投与時とほぼ同じであり、投与後 32 時間では未変化体濃度が定量限界未満となった。各投与日の第 1 回目の投与後 0～6 時間尿中への未変化体の排泄率は 1 日目に比べて 4 及び 7 日目で有意に増加したが、4 日目以降では変化しなかった(表)。

## (2) 健康高齢男子での体内動態

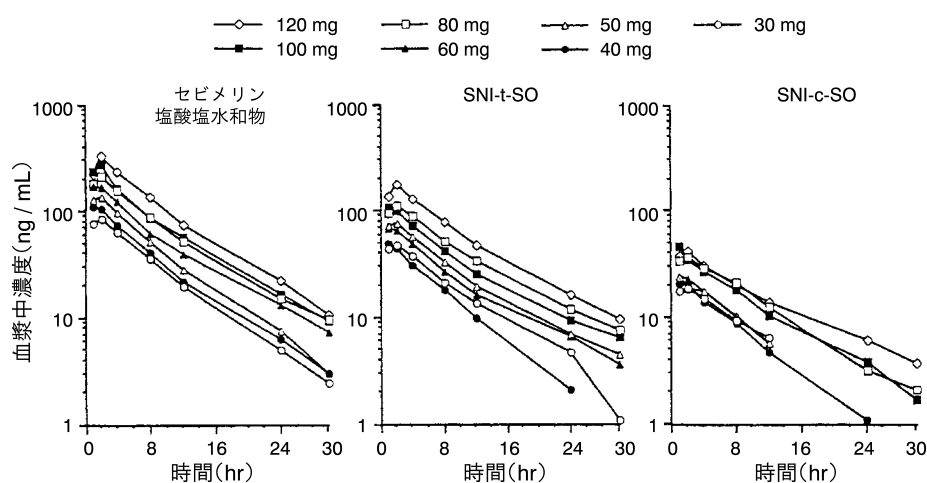
健康高齢男子にセビメリン塩酸塩水和物を空腹時に単回経口投与(30～120mg、Aグループ：62～80 歳、平均年齢 71 歳、平均体重 60.7kg、Bグループ：60～77 歳、平均年齢 68 歳、平均体重 62.3kg)又は食後に反復経口投与(1日量 180mg、60mg×3回/日で 6 日間及び 7 日目に 1 回、60～79 歳、平均年齢 69 歳、平均体重 61.4kg)したときの未変化体と代謝物の血漿中濃度推移及び尿中排泄について検討した。

### ① 単回投与試験

〈血漿中濃度〉

セビメリン塩酸塩水和物は速やかに吸収され、未変化体の血漿中濃度は 1.3～1.8 時間で  $C_{max}$  に達した後、5.7～6.7 時間の  $t_{1/2}$  で速やかに消失した。代謝物である SNI-t-SO 及び SNI-c-SO の血漿中濃度はそれぞれ未変化体の約 1/2 及び 1/4 の濃度で推移し、投与後 1.2～2.2 時間で  $C_{max}$  に達した後、5.7～11.2 時間の  $t_{1/2}$  で消失した。SNI-SO<sub>2</sub> は定量限界未満であった。

なお、その後新たに開発した LC/FAB-MS による未変化体と代謝物の定量法で 40mg 投与群の血漿を再分析したところ、動物での主要な代謝物の 1 つである SNI-NO はほとんどの血漿試料中で定量限界未満であった。



健康高齢男子にセビメリン塩酸塩水和物を単回経口投与したときの未変化体と代謝物の血漿中濃度推移(平均値、n=6)

セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す。

## VII 薬物動態に関する項目

未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  値は 30~120mg の範囲でほぼ用量に比例して増大し (図)、 $CL/F$ 、 $V_d/F$ 、 $T_{max}$  及び  $t_{1/2}$  はほぼ一定の値を示した (表) ことから、高齢者では 120mg の用量まで線形性が示された。

高齢者及び非高齢者 (第 I 相試験及び食事の影響に関する試験に参加した健康成人男子) の体重には大きな差が見られなかったが、高齢者における薬物動態パラメーターを非高齢者と比較したところ、未変化体の  $AUC_{0-\infty}$  値は非高齢者に比べて 2~3 倍大きく、腎クリアランスも低下する傾向を示した。このように、高齢者において未変化体の血漿中濃度が高い傾向を示した理由として、肝におけるセビメリン塩酸塩水和物の代謝速度及び腎クリアランスが低下している可能性が考えられた。

健康高齢男子にセビメリン塩酸塩水和物を単回経口投与したときの未変化体と代謝物の薬物動態パラメーター  
(平均値±標準偏差、n=6)

投与量 (mg)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$CL/F$ (L/hr/kg)	$V_d/F$ (L/kg)	$CL_r$ (L/hr/kg)
セビメリン塩酸塩水和物 <sup>1)</sup>							
30 <sup>2)</sup>	90.8±21.3	1.5±0.5	5.7±1.5	774.6±315.2	0.66±0.37	4.8±1.7	0.105±0.029
40 <sup>3)</sup>	115.8±22.2	1.3±0.5	5.7±2.1	937.3±432.4	0.70±0.30	5.1±1.2	0.092±0.036
50 <sup>2)</sup>	147.3±28.0	1.3±0.5	5.8±1.2	1185.0±433.4	0.69±0.33	5.4±1.8	0.080±0.032
60 <sup>3)</sup>	182.9±81.8	1.5±0.5	6.7±2.0	1602.2±731.1	0.62±0.29	5.6±2.4	0.083±0.019
80 <sup>2)</sup>	223.1±53.9	1.5±0.5	6.4±1.9	2032.8±914.8	0.66±0.30	5.4±1.7	0.077±0.031
100 <sup>3)</sup>	300.7±125.6	1.7±0.5	6.2±2.0	2269.4±1089.4	0.77±0.43	6.0±1.6	0.071±0.024
120 <sup>2)</sup>	346.9±55.0	1.8±0.4	5.9±1.5	2966.5±1180.7	0.38±0.33	5.1±1.0	0.076±0.045
SNI-t-SO							
30 <sup>2)</sup>	50.6±28.9	1.8±1.2	8.2±1.7	520.2±181.0	—	—	—
40 <sup>3)</sup>	51.4±32.3	1.7±0.5	6.5±2.1	420.3±162.0	—	—	—
50 <sup>2)</sup>	83.0±56.0	1.3±0.5	8.7±1.6	786.9±387.5	—	—	—
60 <sup>3)</sup>	71.7±37.2	1.3±0.5	8.8±2.1	690.4±270.3	—	—	—
80 <sup>2)</sup>	114.0±69.3	1.5±0.5	8.8±1.7	1241.8±531.2	—	—	—
100 <sup>3)</sup>	112.9±40.6	1.3±0.5	8.7±1.2	1046.2±305.1	—	—	—
120 <sup>2)</sup>	184.4±118.1	1.8±0.4	8.4±1.9	1804.0±859.7	—	—	—
SNI-c-SO							
30 <sup>2)</sup>	19.5±7.5	1.5±1.2	7.5±2.2	216.4±56.7	—	—	—
40 <sup>3)</sup>	22.8±9.4	1.7±0.5	7.7±3.5	208.8±41.7	—	—	—
50 <sup>2)</sup>	24.6±13.7	1.2±0.4	6.1±1.9	213.0±80.6	—	—	—
60 <sup>3)</sup>	25.4±10.6	1.7±1.2	5.7±1.7	215.7±56.2	—	—	—
80 <sup>2)</sup>	41.3±24.5	2.2±1.0	8.0±2.3	445.2±159.2	—	—	—
100 <sup>3)</sup>	47.3±12.5	1.2±0.4	8.8±2.5	423.7±95.2	—	—	—
120 <sup>2)</sup>	46.2±23.2	1.7±0.5	11.2±4.1	539.9±155.9	—	—	—

- 1) セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す。
- 2) Aグループ。(62~80歳、平均年齢71歳、平均体重60.7kg)
- 3) Bグループ。(60~77歳、平均年齢68歳、平均体重62.3kg)

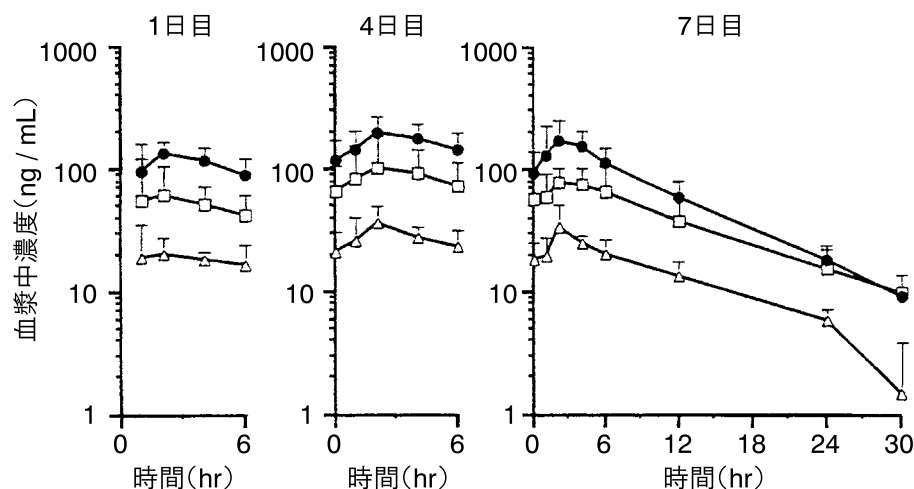
注) 本剤のシェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人にはセビメリン塩酸塩として1回30mgを1日3回、食後に経口投与する。」である。



## ②反復投与試験

〈血漿中濃度〉

反復投与期間中の未変化体の血漿中濃度は投与後 2.0～3.2 時間で 152.2～209.1ng/mL の  $C_{max}$  に達し、その後減少した(図)。未変化体の  $C_{max}$ 、 $T_{max}$  及び  $AUC_{0-6hr}$  の値には投与日間で有意差が見られず、また  $C_{0hr}$  や  $C_{6hr}$  が4日目と7日目でほぼ一定の値を示した(表)ことから、4日目までに定常状態に達しているものと推測された。7日目の未変化体の血漿中濃度は単回投与時とほぼ同じ  $6.6 \pm 0.8$  時間の  $t_{1/2}$  で消失し、 $AUC_{0-\infty}$  は  $2051.7 \pm 726.8 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$  であった。



健康高齢男子にセビメリン塩酸塩水和物を反復経口投与したときの未変化体の血漿中濃度推移(1日量 180mg、60mg×3回/日、7日目は1回のみ投与、平均値と標準偏差、n=6)

—●— : セビメリン塩酸塩水和物<sup>1)</sup>      —□— : SNI-t-SO  
—△— : SNI-c-SO

1) セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す。

注) 本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。

## VII 薬物動態に関する項目

健康高齢男子にセビメリン塩酸塩水和物を反復経口投与したときの未変化体と代謝物の薬物動態パラメーター(1日量 180mg、60mg×3回/日、7日目は1回のみ投与、平均値±標準偏差、n=6)

投与 日数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C <sub>0hr</sub> <sup>1)</sup> (ng/mL)	C <sub>6hr</sub> <sup>2)</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-6hr</sub> (ng・hr/mL)
セビメリン塩酸塩水和物 <sup>3)</sup>					
1	152.2±39.2	—	90.5±31.6	2.0±1.1	631.3±127.9
4	209.1±64.8	119.5±56.1	145.3±56.5	2.7±1.0	1013.2±338.4
7	187.0±75.8	92.6±48.2	117.3±36.8	3.2±1.8	871.9±358.7
SNI-t-SO					
1	72.7±56.2	—	42.1±19.6	3.0±2.0	292.4±194.6
4	109.5±78.6	65.7±41.7	74.5±41.1	3.0±1.1	539.1±361.1
7	87.2±35.5	57.3±39.9	67.6±38.9	3.3±1.6	430.3±174.5
SNI-c-SO					
1	27.3±11.5	—	16.6±7.9	2.7±2.0	102.5± 30.7
4	36.5±14.0	21.1±9.6	23.8±7.9	3.0±1.7	170.9± 55.8
7	35.5±17.2	18.3±7.2	20.7±6.8	3.3±1.6	150.7± 40.1

1) 各投与日の第1回目投与直前値

2) 各投与日の第2回目投与直前値

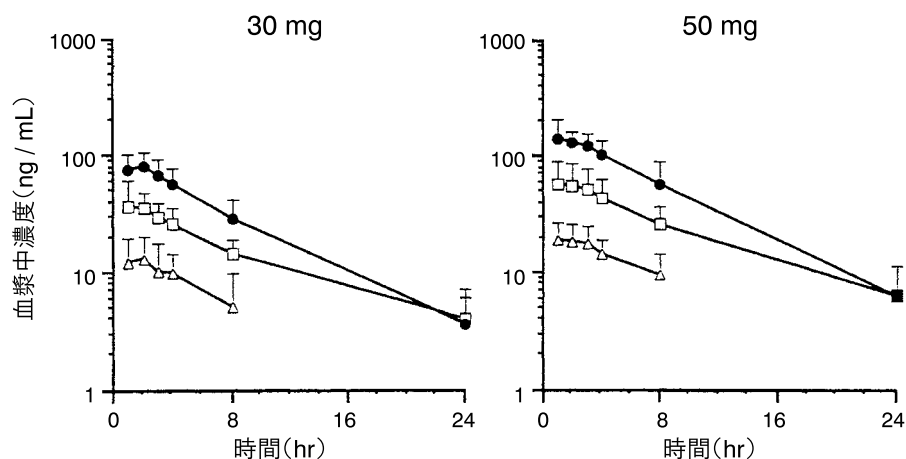
3) セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す

注) 本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。

### (3) シェーグレン症候群患者での体内動態<sup>10)</sup>

シェーグレン症候群患者(女性、48~68歳、平均年齢53.8歳、平均体重43.4kg)にセビメリン塩酸塩水和物(30及び50mg)カプセルを3日以上以上の休薬期間をおいて絶食下に単回経口投与したときの未変化体と代謝物の血漿中濃度推移について検討した。

投与後セビメリン塩酸塩水和物は速やかに吸収され、未変化体の血漿中濃度は1.3~1.5時間でC<sub>max</sub>に達した後、4.7~5.1時間のt<sub>1/2</sub>で速やかに消失した(図)。代謝物として血漿中にSNI-t-SOとSNI-c-SOが存在し、未変化体の約1/2及び1/5の濃度で推移した。これらの代謝物は投与後1.3~2.0時間でC<sub>max</sub>に達した後、4.9~7.6時間のt<sub>1/2</sub>で消失した。未変化体と代謝物のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の値は用量に比例して増大した(表)。なお、血漿中のSNI-SO<sub>2</sub>は定量限界未満であった。



シェーグレン症候群患者にセビメリン塩酸塩水和物を単回経口投与したときの未変化体と代謝物の血漿中濃度推移 (平均値と標準偏差、n = 6)

—●— : セビメリン塩酸塩水和物<sup>1)</sup>    —□— : SNI-t-SO  
 —△— : SNI-c-SO

1) セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す。

シェーグレン症候群患者にセビメリン塩酸塩水和物を単回経口投与したときの未変化体と代謝物の薬物動態パラメーター (平均値±標準偏差、n = 6)

未変化体と代謝物	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	Vd/F (L/kg)
A) 投与量30mg						
セビメリン塩酸塩水和物 <sup>1)</sup>	91.6 ± 23.0	1.5 ± 0.8	5.1 ± 1.6	711.1 ± 270.7	0.97 ± 0.48	6.7 ± 2.4
SNI-t-SO	41.2 ± 21.7	1.3 ± 0.5	7.6 ± 1.6	395.7 ± 164.2	—	—
SNI-c-SO	13.7 ± 5.2	1.7 ± 1.0	4.9 ± 1.0	113.0 ± 50.7	—	—
B) 投与量50mg						
セビメリン塩酸塩水和物 <sup>1)</sup>	160.5 ± 44.8	1.3 ± 0.8	4.7 ± 1.3	1320.0 ± 523.8	0.88 ± 0.46	5.5 ± 1.4
SNI-t-SO	62.6 ± 27.1	1.7 ± 1.2	7.4 ± 1.3	652.3 ± 237.5	—	—
SNI-c-SO	21.6 ± 6.3	2.0 ± 1.3	7.2 ± 5.0	231.7 ± 175.9	—	—

1) セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す。

シェーグレン症候群患者(女性、平均体重 43.4kg)における未変化体の血漿中濃度は健康成人男子(第 I 相試験)に比べて高かった。これは、患者での平均体重が健康成人男子(30mg 投与群 66.2kg、50mg 投与群 62.4kg)に比べて小さく、患者における体重当たりの投与量が約 1.5 倍大きかったためと考えられた。従って、ヒトではセビメリン塩酸塩水和物の体内動態に性差は少ないものと推測された。

注) 本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。

## VII 薬物動態に関する項目

(1) 治療上有用な血中濃度	該当資料なし
(2) 最高血中濃度到達時間	健康成人男子：1.5時間(30mg 空腹時単回経口投与時) 注) 本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。
(3) 通常用量での血中濃度	単回投与 最高血中濃度：70.9ng/mL (1回30mgを空腹時経口投与、健康成人男子) 反復投与 最高血中濃度：59.9ng/mL(定常状態7日目) (1回30mgを食後経口投与、健康成人男子)
(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
(5) 高齢者及び病態時における体内動態	(1) 高齢者男子 高齢者男子にセビメリン塩酸塩水和物単回経口投与後の薬物動態パラメータを非高齢者のそれと比較すると、未変化体の $AUC_{0-\infty}$ 値が非高齢者に比べ2～3倍大きく、腎クリアランスも低下する傾向を示した。 1-2) 参照 (2) シェーグレン症候群患者(女性) シェーグレン症候群患者(女性)にセビメリン塩酸塩水和物単回経口投与後の薬物動態パラメータを健康成人男子のそれと比較すると $C_{max}$ が成人男子に比べ高かったが、患者における体重当りの投与量が約1.5倍大きかったためと考えられ、体内動態に差は少ないものと考えられた。 1-3) 参照
(6) 食事の影響	健康成人男子にセビメリン塩酸塩として30mgを食前及び食後に経口投与したときの薬物動態パラメータを比較した。その結果、食後投与における $T_{max}$ は食前投与に比べ遅れていたが、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24hr}$ 値に差はなく生物学的利用率は食事による影響はないと考えられた。

セビメリン塩酸塩水和物を食前又は食後に単回経口投与したときの未変化体と代謝物の薬物動態パラメータ

未変化体と代謝物	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng・hr/mL)	尿中排泄率 <sup>1)</sup> (%)
A) 食前投与					
セビメリン塩酸塩水和物 <sup>2)</sup>	46.3±6.2	1.2±0.4	3.8±0.9	278.9±74.3	11.6±3.3
SNI-t-SO	21.7±9.5	1.0±0.0	5.2±1.1	116.7±48.1	25.1±9.8
SNI-c-SO	7.3±2.9	1.0±0.0	—	24.7±20.23	5.6±1.9
B) 食後投与					
セビメリン塩酸塩水和物 <sup>2)</sup>	53.9±6.0	2.5±0.5*	4.3±1.9	303.1±80.1	11.9±3.2
SNI-t-SO	20.0±6.0	2.5±0.5*	5.4±2.2	120.0±48.8	24.6±8.4
SNI-c-SO	8.4±2.6	2.3±0.5*	N.C.	38.0±20.2	5.9±1.5

N.C. : 血漿中濃度が低いいため算出できなかった SNI-t-CO : 代謝物、SNI-c-SO : 代謝物

1) 0～24時間尿、投与量に対する%

2) セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す 3) n=5

\* : p<0.05 (t検定)、平均値±標準偏差 (n=6)

2. 薬物速度論的  
パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラ  
ビリティ

該当資料なし

〈参考：動物でのデータ〉

52.5% (ラット)

27.9% (イヌ)

注) 本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

1.00L/hr/kg (セビメリン塩酸塩水和物 30mg 空腹時経口投与、健康成人男子、全身クリアランス)

(5) 分布容積

5.2L/kg (セビメリン塩酸塩水和物 30mg 空腹時経口投与、健康成人男子)

(6) 血漿蛋白結合率

(1) in vitro 試験成績

ヒト血漿蛋白との結合率はセビメリン塩酸塩濃度には依存せず17.4～19.5%であった。この血漿蛋白結合は可逆的であると考えられた。また、ヒト血清アルブミンとの結合率は約9%であった。

## VII 薬物動態に関する項目

### 3. 吸 収

#### (1) 吸収部位

〈参考：動物実験(ラット)〉

雄ラットの結紮した消化管の各部位ループ内に  $[^{14}\text{C}]$  セビメリン塩酸塩水和物を注入し、*in situ*における放射能の残存率から吸収率を求めた。

注入後1時間で90%以上の吸収率を示した部位は十二指腸、空腸、回腸及び結腸であり、胃からはほとんど吸収されなかった。

放射能の吸収率(%)

時間 (hr)	胃	十二指腸	空腸	回腸	盲腸	結腸
0.25	1.9±0.9	79.3±6.5	45.7±11.5	63.5±2.7	39.0± 8.1	33.7±6.8
1	5.8±0.8	97.1±3.0	98.7± 0.3	97.0±1.8	66.9±11.4	93.5±1.9
2	3.1±1.5	98.5±0.3	98.8± 0.3	98.1±0.2	86.1± 4.5	97.9±0.3

雄ラットにおける  $[^{14}\text{C}]$  セビメリン塩酸塩水和物の消化管吸収(注入量 1.25mg/ループ、平均値±標準偏差、n=3)

#### (2) 吸収率

〈参考：外国人でのデータ〉

約100%(セビメリン塩酸塩水和物 30mg 経口投与、健康成人男子)

注) 本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。

## 4. 分布

該当資料なし

各組織への分布濃度

〈参考：動物実験(ラット)〉

ラットに [<sup>14</sup>C] セビメリン塩酸塩水和物 5 mg/kg を経口投与すると、投与後 0.5 時間に組織内放射能濃度は最大となり、特に腎臓、外涙腺、膀胱、胃、ハーダー腺及び標的組織である舌下腺、顎下腺で高値を示した。組織の残留性は少ないと考えられた。

雌ラットに [<sup>14</sup>C] セビメリン塩酸塩水和物を 5 mg/kg で単回経口投与したときの組織内放射能濃度

(平均値±標準偏差、n=3)

組 織	組織内放射能濃度 (ng/g or mL)					
	30分	4時間	8時間	24時間	72時間	
血漿	1159.8± 78.3	194.4± 87.0	48.6± 19.7	10.7± 2.3	1.6± 2.8	
血液	1298.3± 110.1	188.0± 93.4	43.9± 16.6	N. D.	N. D.	
大脳	3233.8± 566.8	98.5± 38.6	36.8± 26.7	2.7± 4.6	N. D.	
小脳	2683.2± 577.8	84.4± 36.4	31.5± 21.3	N. D.	N. D.	
脊髄	2512.1± 549.0	76.0± 26.7	28.1± 22.4	N. D.	N. D.	
下垂体	6397.3± 627.6	683.7± 370.1	58.3± 101.0	N. D.	N. D.	
眼球	1218.0± 145.5	217.2± 68.7	67.2± 17.2	13.0± 1.2	3.7± 6.5	
ハーダー腺	9552.5± 1730.9	734.4± 213.4	370.8± 86.7	174.2± 20.0	69.7± 31.6	
外涙腺	15293.9± 3111.8	3372.4± 2877.8	566.4± 334.9	67.3± 21.7	16.3± 14.3	
甲状腺	4582.6± 668.3	549.9± 204.7	226.5± 76.8	42.6± 73.7	N. D.	
耳下腺	5109.1± 172.0	446.4± 155.6	137.8± 66.1	27.0± 3.4	4.5± 7.9	
舌下腺	9867.3± 377.7	1189.4± 731.5	304.2± 170.3	42.0± 7.6	N. D.	
顎下腺	9748.2± 2914.3	1244.0± 999.1	278.4± 176.4	29.4± 8.7	13.2± 5.0	
顎下リンパ節	5453.3± 1004.7	504.7± 236.5	163.8± 57.2	37.8± 5.6	5.5± 9.5	
胸腺	4434.7± 724.4	530.6± 181.2	216.5± 82.3	40.9± 6.0	8.5± 8.0	
心臓	2598.1± 276.6	368.3± 130.2	175.7± 24.1	111.5± 6.6	50.5± 20.7	
肺	8836.1± 1227.3	2811.5± 589.6	2559.1± 403.8	800.6± 33.7	115.9± 36.8	
肝臓	8471.9± 632.3	1846.0± 421.8	991.6± 152.7	276.8± 15.3	102.1± 41.6	
腎臓	15893.0± 1249.9	2196.5± 709.7	607.7± 290.5	150.5± 11.9	57.3± 28.7	
副腎	5400.5± 575.1	1109.8± 296.3	404.0± 175.9	38.9± 6.0	N. D.	
脾臓	9026.4± 761.0	623.1± 196.5	232.3± 86.3	52.3± 7.3	11.1± 10.2	
膵臓	6304.9± 521.5	569.1± 236.5	187.1± 49.9	40.1± 6.8	11.7± 10.9	
白色脂肪	543.0± 126.7	56.7± 34.9	5.4± 9.3	N. D.	N. D.	
褐色脂肪	4042.0± 932.1	581.8± 169.3	311.8± 41.6	88.6± 30.2	24.3± 10.7	
骨格筋	2954.8± 299.7	380.8± 139.6	125.6± 22.9	52.6± 9.9	19.1± 5.0	
皮膚	2294.2± 366.5	259.4± 93.0	130.2± 20.4	33.9± 6.5	44.7± 11.5	
骨髄	6799.9± 1181.6	671.0± 239.7	204.1± 77.9	13.7± 23.7	N. D.	
子宮	4247.1± 1194.1	362.0± 167.7	113.1± 27.9	21.2± 3.1	N. D.	
卵巣	4814.8± 675.5	466.8± 165.6	186.7± 40.7	58.4± 14.6	N. D.	
膣	3543.0± 815.1	326.8± 167.1	105.4± 43.4	N. D.	N. D.	
膀胱	11677.2± 2410.2	613.6± 172.0	197.8± 128.3	6.9± 12.0	N. D.	
胃	10396.7± 1350.0	1098.0± 490.7	156.6± 43.2	25.1± 2.2	4.9± 8.5	
小腸	4590.7± 2116.5	641.0± 110.0	315.8± 153.5	60.9± 10.2	15.4± 6.9	
盲腸	2720.3± 391.0	841.9± 300.1	608.1± 261.0	44.1± 12.3	11.9± 3.6	
大腸	3857.2± 1297.1	671.9± 89.9	265.8± 158.8	31.2± 9.0	13.1± 5.0	

セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す

N. D. : 検出限界未満

## VII 薬物動態に関する項目

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：動物実験〉

ラットに [<sup>14</sup>C] セビメリン塩酸塩水和物 5 mg/kg を経口投与すると、脳への移行が認められ、血液・脳関門を通過することが明らかにされている。

### (2) 胎児への移行性

該当資料なし

〈参考：動物実験(ラット)〉

妊娠 18 日目の絶食した雌ラットに [<sup>14</sup>C] セビメリン塩酸塩水和物を 5 mg/kg で単回投与した。

胎児内の放射能濃度は投与後 30 分で最高値を示し、母獣血漿中濃度と同程度かやや高く、放射能の胎盤通過性が確認された。胎児内の組織では肝臓、腎臓及び肺で放射能濃度が高かった。胎児及び胎児組織内の放射能濃度は母獣血漿と同様に経時的に減少し、24 時間後では最高値の 2 % 以下にまで低下したことから、胎児への放射能の残留性は少ないものと考えられた。

### (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

〈参考：動物実験(ラット)〉

分娩後 11 日目の授乳中ラットに [<sup>14</sup>C] セビメリン塩酸塩水和物を 5 mg/kg で単回投与した。

血漿中の放射能濃度は投与後 30 分で C<sub>max</sub> に達した後、2.6 時間の t<sub>1/2</sub> で速やかに減少し、48 時間後には検出されなかった。乳汁中の放射能濃度は投与後 30 分から 1 時間にかけて C<sub>max</sub> に達した後、血漿中と同様に 2.7 時間の t<sub>1/2</sub> で速やかに減少し、48 時間後には検出されなかった。乳汁中の放射能濃度はいずれの時間でも血漿中に比べて 3.0~4.7 倍高く、AUC<sub>0-∞</sub> は 4.2 倍大きい値を示した。一般的に脂溶性の高い塩基性薬物は乳汁中移行性が高いと報告されており、セビメリン塩酸塩水和物は体内で遊離型の塩基性化合物として存在すると考えられることから、比較的高い乳汁移行性を示したものと推察された。

### (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

該当資料なし

〈参考：動物実験(ラット)〉

ラットに [<sup>14</sup>C] セビメリン塩酸塩水和物を経口投与したときの血球移行率は、18.9~54.0% で、血球移行率は用量、雌雄、単回反復投与間で顕著な変動は見られなかった。



## 5. 代謝

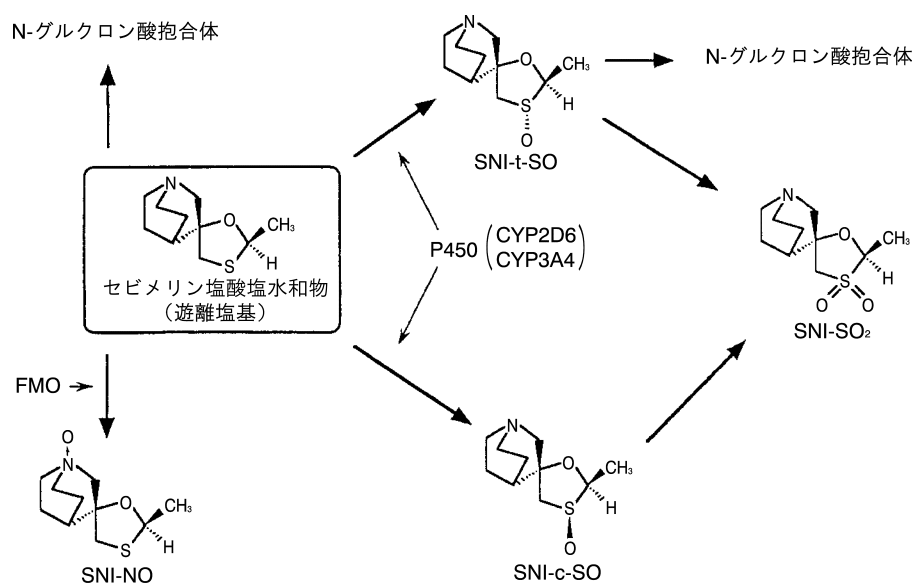
## (1) 代謝部位及び代謝経路

- (1) 代謝部位：主に肝臓(従として腎臓)  
(ヒト・米国で実施)

健康成人男子(24~43 歳、平均年齢 31.5 歳)に [ $^{14}\text{C}$ ] セビメリン塩酸塩水和物 30mg を単回経口投与したとき、尿中から、硫黄の酸化体(SNI-t-SO、SNI-c-SO)、窒素の酸化体(SNI-NO)及びN-グルクロン酸抱合体と推定される代謝物が検出された。

## (2) 代謝経路

セビメリン塩酸塩水和物の推定代謝経路を示した。



ラット、イヌ及びヒトにおけるセビメリン塩酸塩水和物の推定代謝経路  
各構造式はそれぞれの鏡像異性体を含む。

P450：チトクローム P450

FMO：フラビン含有モノオキシゲナーゼ

## (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

肝又は腎ミクロソームによる *in vitro* 代謝実験の結果、硫黄の酸化的代謝には P450(ヒト分子種:CYP2D6 と CYP3A4)が、窒素の酸化的代謝には FMO が関与していた。ラットにおけるセビメリン塩酸塩水和物の代謝速度には性差が認められた。また、ラット、イヌ及びヒトでの代謝速度に種差が認められた。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

主代謝物 SNI-c-SO、SNI-t-SO、SNI-SO<sub>2</sub>及び SNI-NO は、未変化体が効果を発現する用量で唾液分泌促進作用を示さなかった。

## VII 薬物動態に関する項目

### (5) 活性代謝物の速度 論的パラメータ

該当しない

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位

〈参考：外国でのデータ〉

主排泄経路は尿中であった。

### (2) 排泄率

健康成人男子にセビメリン塩酸塩水和物 1～50mg を空腹時に単回経口投与後 0～24 時間の未変化体の尿中排泄率は 7.8～23.6%であった。また、30mg を単回経口投与した場合の未変化体の尿中排泄率は 18.2±8.6 であった。

〈参考：<sup>14</sup>C セビメリン塩酸塩を用いた健康成人男子での体内動態(米国で実施)〉  
健康成人男子に <sup>14</sup>C セビメリン塩酸塩水和物 30mg を単回経口投与したとき、投与後放射能は速やかに排泄され、24 時間以内に投与量の 86.8%が、48 時間以内に 94.4%が尿中に排泄された。投与後 168 時間までの放射能の累積排泄率は尿中で 97.3%、糞中で 0.5%であった(表)。ヒトにおけるセビメリン塩酸塩水和物の主排泄経路は尿であった。

健康成人男子に <sup>14</sup>C セビメリン塩酸塩水和物 (30mg) を単回経口投与した時の尿及び糞中への放射能の累積排泄率(平均値±標準偏差、n=6)

投与後の時間 (hr)	放射能の累積排泄率(投与量に対する%)		
	尿	糞	合計
0～4	37.4±6.0	—	—
～8	58.4±4.9	—	—
～12	72.2±3.7	—	—
～24	86.8±4.1	0.1±0.1	86.8±4.0
～48	94.4±4.6	0.3±0.2	94.7±4.6
～96	96.9±4.9	0.4±0.2	97.3±4.9
～168	97.3±4.9	0.5±0.2	97.8±4.9

—：測定しなかった。

本剤の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承認されている用法・用量は、「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。」である。

健康成人男子に  $[^{14}\text{C}]$  セビメリン塩酸塩水和物 30mg を単回経口投与した時の未変化体と代謝物の尿中排泄率(平均値 $\pm$ 標準偏差、n = 6)

未変化体と代謝物	尿中排泄率(投与量に対する%)
セビメリン塩酸塩水和物	16.0 $\pm$ 6.6
SNI-t-SO	35.8 $\pm$ 10.4
SNI-c-SO	8.7 $\pm$ 1.3
SNI-NO	4.1 $\pm$ 0.8
UK-U1 <sup>a)</sup>	14.6 $\pm$ 6.8
UK-U2 <sup>b)</sup>	7.7 $\pm$ 1.9
合 計	86.8 $\pm$ 4.1

0～24時間尿

a) サリグレンのN-グルクロン酸抱合体と推定

b) SNI-t-SOのN-グルクロン酸抱合体と推定

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

## 2. 禁忌内容とその理由

**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。]

### 解説

- (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。]

本剤のようなムスカリン性アセチルコリン作動薬(コリン作動薬)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患者に投与することにより、血管が収縮し、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<sup>1)</sup>ことから「重篤な虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症等)のある患者」を投与禁忌と設定した。

なお、海外における治験において、心筋梗塞の既往のある患者で死亡例が1例報告されている。

- (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。]

気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患の患者にコリン作動薬を投与することにより、気管支の収縮又は気管支粘膜の分泌亢進を招き、症状を悪化させるおそれがあることから「気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患の患者」を投与禁忌と設定した。

- (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。]

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ことにより、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を起こすおそれがあることから「消化管及び膀胱頸部に閉塞のある患者」を投与禁忌と設定した。

(4) てんかんのある患者

[てんかん発作を起こすおそれがある。]

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、てんかん発作を起こすおそれがあることから「てんかんのある患者」を投与禁忌と設定した。

(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。]

パーキンソニズム又はパーキンソン病のある患者にコリン作動薬を投与することにより、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ことから「パーキンソニズム又はパーキンソン病のある患者」を投与禁忌と設定した。

(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。]

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「虹彩炎の患者」を投与禁忌と設定した。なお、これまでの国内治験では、投与した 813 例のうち 1 例(0.1%)に視力異常(眼がかすむ、眼脂の増加)が認められたのみだったが、米国の臨床試験では、視力異常が 1%以上 3%未満の頻度で出現している。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 慎重投与内容とその理由

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) 睥炎の患者  
[睥液の分泌が亢進し、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  
[「9. 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  
[「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

#### 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

[症状を悪化させるおそれがある。]

高度の唾液腺腫脹及び唾液腺の疼痛を有する患者に本剤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。国内治験においても、副作用として唾液腺腫大(腫脹)1.4%(11/813)、唾液腺痛1.6%(13/813)が発現している。したがって、高度の唾液腺腫脹及び唾液腺の疼痛を有する患者に本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察するように注意すること。

- (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。]

国内治験において、間質性肺炎の増悪が2例に認められたことから設定した。

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

したがって、間質性肺炎の患者に本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察するように注意すること。詳しくは、添付文書の使用上の注意「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項を参照。

### (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。]

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、膵炎の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。したがって、膵炎の患者に本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察するように注意すること。

### (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。]

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を悪化させるおそれがあることから設定した。したがって、本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察するように注意すること。

### (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。]

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、消化液の分泌が亢進し、消化性潰瘍の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。なお、本剤の薬効量を用いた非臨床試験では、胃酸分泌促進作用は観察されていない。したがって、本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察するように注意すること。

### (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。]

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 括約筋収縮作用を引き起こし、胆のう障害又は胆石の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。したがって、本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察するように注意すること。

### (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。]

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の収縮作用を引き起こし、尿路結石又は腎結石の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。したがって、本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察するように注意すること。

### (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。]

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、排尿障害を悪化させるおそれがあることから設定した。したがって、本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察するように注意すること。

### (9) 甲状腺機能亢進症の患者

[心血管系に作用し、不整脈・心房細動を起こすおそれがある。]

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

甲状腺機能亢進症の患者では、心機能に異常が認められる場合があり、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・心房細動を起こすおそれがあることから設定した。したがって、本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察するように注意すること。

### (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。]

国内治験で、全身性進行性硬化症合併例で、臨床試験全体の副作用発現率 30.9% (251/813) に比較し、やや高い副作用発現率 43.5% (20/46) を示したこと、並びに全身性進行性硬化症自体の病態を考慮して設定した。全身性進行性硬化症は、その疾患の進行に伴って、肺高血圧に伴う呼吸苦、動悸、浮腫、心筋病変に伴う不整脈、消化器症状として胸痛(逆流性食道炎)、胃部不快、腹部膨満、便秘等が発現することが知られている。したがって、本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察するように注意すること。

### (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。]

本剤は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、肝又は腎機能が低下している患者では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ため設定した。したがって、本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察するように注意すること。

### (12) 高齢者

[「高齢者への投与」の項参照]

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り、副作用が発現しやすいことが考えられる。したがって、高齢者では、患者の様態を十分観察しながら、慎重に投与する必要がある。

### (13) 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]

本剤は、動物実験(ラット)において、出生児の体重減少が確認されている。また、臨床試験における妊婦への使用経験はない。したがって、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とし、慎重投与とした。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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。

### 解説

- (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。本剤による改善が期待できない患者に長期間投与することを防ぐために設定した。



**Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目**

(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。本剤は、瞳孔に作用し、縮瞳を起こす可能性があるため設定した。なお、これまでの国内治験では、投与した 813 例のうち 1 例(0.1%)に視力異常(眼がかすむ)が認められたのみだったが、米国の臨床試験では、視力異常が 1%以上 3%未満の頻度で出現している。

**7. 相互作用**

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 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。

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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)及び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)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ので併用には注意すること。

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ので併用には注意が必要である。

本剤は、チトクローム P450 CYP2D6、CYP3A4 により代謝されるため、P450 CYP2D6 の阻害薬(キニジン硫酸塩水和物 等)、P450 CYP3A4 の阻害薬(イトラコナゾール、エリスロマイシン等)及びチトクローム P 450 の非特異的阻害薬(シメチジン等)との併用により、本剤の代謝酵素が阻害されクリアランスが低下する結果、本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強される可能性がある。

また、チトクローム P 450 の誘導薬(フェノバルビタール、リファンピシン等)との併用により、本剤の代謝酵素が誘導されクリアランスが上昇する結果、本剤の血中濃度が低下し、作用が減弱される可能性がある。したがって、それらの薬剤との併用には注意する必要がある。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 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〕

**Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目**

1) 重大な副作用と  
初期症状

(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。

**解説** : 本剤の国内治験において、間質性肺炎の増悪が2例に認められている。間質性肺炎の増悪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

(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、痒痒
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

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

#### (1) 副作用発現状況 (承認時)

安全性評価対象症例 813 例中、副作用発現例は 251 例(30.9%)、発現件数は 423 件であった。

主な副作用は、嘔気 10.3%(84 例)、腹痛 7.7%(63 例)、下痢 4.4%(36 例)、多汗 3.9%(32 例)、嘔吐 3.1%(25 例)等であった。

副作用の種類	症例数(発現率)	副作用の種類	症例数(発現率)
皮膚・皮膚付属器障害		便秘	4(0.5%)
多汗	32(3.9%)	嘔吐	25(3.1%)
発疹	5(0.6%)	嚥下障害	1(0.1%)
そう痒	3(0.4%)	唾液変性	1(0.1%)
紅斑性発疹	1(0.1%)	胃食道逆流	1(0.1%)
筋・骨格系障害		食道狭窄	1(0.1%)
骨痛	1(0.1%)	肝臓・胆管系障害	
筋肉痛	2(0.2%)	AST(GOT)上昇	1(0.1%)
中枢・末梢神経系障害		ALT(GPT)上昇	1(0.1%)
めまい	7(0.9%)	右季肋部痛	1(0.1%)
異常感覚	1(0.1%)	肝機能異常	3(0.4%)
協調異常	1(0.1%)	代謝・栄養障害	
振戦	3(0.4%)	アミラーゼ上昇	1(0.1%)
視覚障害		低カリウム血症	1(0.1%)
視力異常	1(0.1%)	心・血管障害(一般)	
結膜炎	1(0.1%)	高血圧	2(0.2%)
聴覚・前庭障害		ECG異常	1(0.1%)
耳鳴	1(0.1%)	心拍数・心リズム障害	
その他特殊感覚器障害		心悸亢進	10(1.2%)
味覚異常	3(0.4%)	頻脈	2(0.2%)
精神障害		不整脈	1(0.1%)
不安	1(0.1%)	呼吸器系障害	
不眠	2(0.2%)	かぜ症候群	1(0.1%)
うつ病	2(0.2%)	間質性肺炎の憎悪	2(0.2%)
消化管障害		呼吸困難	3(0.4%)
嘔気	84(10.3%)	喀痰増加	1(0.1%)
食欲不振	16(2.0%)	泌尿器系障害	
腹痛	63(7.7%)	血尿	1(0.1%)
舌炎	1(0.1%)	頻尿	9(1.1%)
唾液腺腫大	11(1.4%)	膀胱炎	1(0.1%)
唾液腺痛	13(1.6%)	一般的全身障害	
唾液増加	1(0.1%)	ほてり	1(0.1%)
おくび	1(0.1%)	悪寒	2(0.2%)
下痢	36(4.4%)	下肢痛	1(0.1%)
消化不良	6(0.7%)	下腿浮腫	1(0.1%)
潰瘍性口内炎	1(0.1%)	倦怠感	9(1.1%)
口内炎	1(0.1%)	胸痛	10(1.2%)
腸管運動亢進	1(0.1%)	頭痛	13(1.6%)
しぶり腹	1(0.1%)	発熱	1(0.1%)
鼓腸放屁	6(0.7%)	浮腫	1(0.1%)

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 臨床検査値異常発現状況 (承認時)

803 例中 89 例(11.1%)に臨床検査値異常変動が認められた。

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。

臨床検査値異常の種類		異常件数/実施例数(%)
血液学的検査	赤血球減少	6/790(0.8)
	血色素量減少	6/790(0.8)
	ヘマトクリット値減少	5/790(0.6)
	白血球増加	1/790(0.1)
	白血球減少	4/790(0.5)
	血小板減少	1/788(0.1)
生化学的検査	アルブミン低下	1/766(0.1)
	γ-グロブリン上昇	1/96(1.0)
	総ビリルビン上昇	3/764(0.4)
	総コレステロール上昇	2/757(0.3)
	総コレステロール低下	1/757(0.1)
	中性脂肪上昇	2/184(1.1)
	BUN 上昇	3/779(0.4)
	クレアチニン上昇	1/786(0.1)
	クレアチニン低下	1/786(0.1)
	血清アミラーゼ上昇	23/666(3.5)
	AST(GOT) 上昇	17/793(2.1)
	ALT(GPT) 上昇	18/791(2.3)
	LDH 上昇	7/780(0.9)
	ALP 上昇	9/769(1.2)
	LAP 上昇	5/509(1.0)
	γ-GTP 上昇	10/722(1.4)
	Na 上昇	1/443(0.2)
Na 低下	1/443(0.2)	
K 低下	3/443(0.7)	
Cl 上昇	1/440(0.2)	
尿検査	尿中 NAG 上昇	8/320(2.5)
	たん白陽性	5/749(0.7)
	糖陽性	1/749(0.1)
理学検査	脈拍数増加	2/570(0.4)
	脈拍不整	2/570(0.4)
	血圧上昇	1/634(0.2)
	心電図異常	6/483(1.2)

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (3) 副作用発現状況 (承認後)

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。

時 期		使用成績調査の累計	
調査施設数		264	
調査症例数		2020	
副作用等の発現症例数		483	
副作用等の発現件数		672	
副作用等の発現症例率		23.91%	
副作用等の種類	症例数 (発現率)	副作用等の種類	症例数 (発現率)
感染症および寄生虫症		* 散瞳	1 (0.05)
* 膀胱炎	1 (0.05)	* 光視症	1 (0.05)
* 帯状疱疹	1 (0.05)	霧視	2 (0.10)
* 鼻咽頭炎	-	* 視力障害	2 (0.10)
血液およびリンパ系障害		* 眼部不快感	1 (0.05)
貧血	4 (0.20)	耳および迷路障害	
白血球減少症	1 (0.05)	* 耳鳴	-
* 血小板減少症	2 (0.10)	* 耳不快感	1 (0.05)
代謝および栄養障害		* 突発難聴	1 (0.05)
食欲不振	10 (0.50)	心臓障害	
高コレステロール血症	1 (0.05)	* 狭心症	1 (0.05)
* 高血糖	1 (0.05)	不整脈	-
低カリウム血症	-	動悸	17 (0.84)
食欲減退	6 (0.30)	頻脈	1 (0.05)
高脂血症	2 (0.10)	血管障害	
精神障害		高血圧	3 (0.15)
* 不安	-	* 血栓症	1 (0.05)
うつ病	-	* ほてり	2 (0.10)
不眠症	3 (0.15)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	
神経系障害		* 喘息	1 (0.05)
浮動性めまい	19 (0.94)	* 咳嗽	2 (0.10)
体位性めまい	2 (0.10)	呼吸困難	1 (0.05)
* よだれ	1 (0.05)	* しゃっくり	1 (0.05)
* 異常感覚	-	* 間質性肺疾患	2 (0.10)
味覚異常	3 (0.15)	肺浸潤	-
頭痛	15 (0.74)	* 湿性咳嗽	-
傾眠	2 (0.10)	* 上気道の炎症	1 (0.05)
振戦	4 (0.20)	* 口腔咽頭水疱形成	1 (0.05)
* 書字障害	-	胃腸障害	
眼障害		腹部不快感	38 (1.88)
* 眼脂	-	腹部膨満	17 (0.84)

Ⅷ 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用等の種類	症例数(発現率)	副作用等の種類	症例数(発現率)
腹痛	19(0.94)	筋骨格系および結合組織障害	
下腹部痛	2(0.10)	*骨痛	-
上腹部痛	21(1.04)	筋肉痛	1(0.05)
*口唇炎	1(0.05)	*四肢痛	-
*虚血性大腸炎	1(0.05)	腎および尿路障害	
便秘	12(0.59)	*血尿	-
下痢	35(1.73)	尿意切迫	1(0.05)
消化不良	14(0.69)	夜間頻尿	1(0.05)
*嚥下障害	-	頻尿	24(1.19)
*おくび	1(0.05)	多尿	1(0.05)
鼓腸	1(0.05)	蛋白尿	1(0.05)
*胃潰瘍	3(0.15)	*尿失禁	1(0.05)
*胃炎	2(0.10)	生殖系および乳房障害	
*胃食道逆流性疾患	-	*乳房腫脹	1(0.05)
*胃腸障害	3(0.15)	*不規則月経	1(0.05)
*舌炎	-	*性器出血	1(0.05)
*腸閉塞	1(0.05)	全身障害および投与局所様態	
*口腔嚢胞	1(0.05)	*無力症	2(0.10)
*口腔内潰瘍形成	-	胸部不快感	4(0.20)
悪心	130(6.44)	胸痛	1(0.05)
*食道狭窄	-	悪寒	-
耳下腺腫大	3(0.15)	*疲労	1(0.05)
*唾液変性	-	異常感	6(0.30)
唾液腺腫大	3(0.15)	冷感	1(0.05)
唾液腺痛	2(0.10)	倦怠感	7(0.35)
*流涎過多	2(0.10)	浮腫	-
*口内炎	-	末梢性浮腫	2(0.10)
*舌障害	1(0.05)	*発熱	2(0.10)
嘔吐	19(0.94)	*口渴	1(0.05)
*消化管運動過剰	-	*異物感	2(0.10)
心窩部不快感	1(0.05)	臨床検査	
*直腸しぶり	-	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9(0.45)
*口の感覚鈍麻	1(0.05)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(0.35)
胃腸音異常	3(0.15)	血中アミラーゼ増加	1(0.05)
肝胆道系障害		血中コレステロール増加	1(0.05)
肝機能異常	8(0.40)	*血中クレアチニン増加	1(0.05)
肝障害	12(0.59)	*血圧低下	1(0.05)
皮膚および皮下組織障害		血圧上昇	1(0.05)
冷汗	3(0.15)	血中トリグリセリド増加	3(0.15)
薬疹	1(0.05)	血中尿素増加	3(0.15)
湿疹	1(0.05)	心電図異常	-
*皮下出血	1(0.05)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(0.20)
多汗症	78(3.86)	*総蛋白増加	1(0.05)
そう痒症	2(0.10)	尿蛋白	1(0.05)
発疹	2(0.10)	白血球数減少	1(0.05)
紅斑性皮疹	-		
汗腺障害	2(0.10)		
*蕁麻疹	1(0.05)		

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用等の種類	症例数(発現率)	副作用等の種類	症例数(発現率)
*血小板数増加	1(0.05)	*尿量減少	1(0.05)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(0.20)	肝酵素上昇	1(0.05)

施設数は診療科毎に集計している。

「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J12.0)」の基本語(PT)を用いて集計した。

\*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

### (3) 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

患者背景別副作用発現頻度

(承認時成績)

背景因子	副作用	安全性採用例数	副作用	
			発現例数(%)	発現件数
総計		813	251(30.9)	423
性別	男	22	6(27.3)	9
	女	791	245(31.0)	414
診断	確実例	678	201(29.6)	338
	疑い例	134	50(37.3)	85
	不明	1	0(0.0)	0
年齢(歳)	～19	1	0(0.0)	0
	20～29	13	5(38.5)	7
	30～39	46	15(32.6)	30
	40～49	148	49(33.1)	76
	50～59	271	90(33.2)	158
	60～69	275	75(27.3)	124
	70～79	51	16(31.4)	27
	80～	8	1(12.5)	1
		<65	650	200(30.8)
	65≦	163	51(31.3)	89
罹病期間(年)	<1	83	33(39.8)	55
	1≦<3	192	68(35.4)	106
	3≦<5	153	34(22.2)	69
	5≦<10	199	62(31.2)	103
	10≦	184	53(28.8)	86
	不明	2	1(50.0)	4
膠原病の合併	あり	249	87(34.9)	158
	なし	564	164(29.1)	265
膠原病以外の合併	あり	404	131(32.4)	231
	なし	409	120(29.3)	192
前治療	あり	459	136(29.6)	237
	なし	354	115(32.5)	186
併用薬	あり	661	199(30.1)	337
	なし	152	52(34.2)	86
用量(mg/day)	6	69	19	29
	30	9	10	16
	60	80	23	36
	90(申請用量)	655	199	342



(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

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。

解説：国内治験において下表のように高齢者と非高齢者の間で副作用発現率に差はなかった。しかし、一般に高齢者では、肝・腎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。また、国内治験において、下表のように高齢者では非高齢者に比較し、全身クリアランスの低下、消失半減期の延長が認められた。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。

高齢者、非高齢者における副作用発現頻度

	非高齢者(65歳未満)	高齢者(65歳以上)
副作用発現例数(発現率)	200/650例(30.8%)	51/163例(31.3%)

高齢者、非高齢者における全身クリアランス及び半減期

	例数	投与量	全身クリアランス(L/hr/kg)	半減期(時間)
非高齢者	健康成人(6例)	30mg	1.00±0.37	3.9±1.2
高齢者	健康成人(6例)	30mg	0.66±0.37	5.7±1.5

平均±標準偏差

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

解説：本剤のラット周産期及び授乳期投与試験で、母動物の摂取量の減少と出生児の体重減少が確認されており、また妊婦への使用経験がないため設定した。

(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：本剤のラットにおける乳汁中への移行性を検討した試験において、乳汁中への移行が確認されているため設定した。

## VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 11. 小児等への投与

#### 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)

解説: 本剤は小児等への使用経験がないため設定した。

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

該当しない

(参考)

2001年版のPDR(Physicians' Desk Reference(米国))には、次のように示されている。

セビメリン過量服用による急性の症状及び徴候にはムスカリン刺激薬に対する処置を行うべきである。緊急処置のため投薬が望ましい場合には、アトロピン(抗コリン剤)が有用である。さらに、重篤な心血管系の減弱あるいは気道収縮の徴候があれば、エピネフリンの処置も有用である。透析されるか否かは不明である。

### 14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

#### 重要な基本的注意

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。

解説: 本剤は、瞳孔に作用し、縮瞳を起こす可能性があるため設定した。なお、これまでの国内治験では、投与した813例のうち2例(0.2%)に視力異常(眼がかすむ、眼脂の増加)が認められたのみだったが、米国の臨床試験では、視力異常が1%以上3%未満の頻度で出現している。

**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)

解説: 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ため設定した。

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

該当しない

# IX 非臨床試験に関する項目

## 1. 一般薬理

セビメリン塩酸塩水和物及びセビメリン塩酸塩水和物の光学異性体と主要代謝物の一般薬理作用をマウス、ラット、アカゲザル、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌを用いて検討した。セビメリン塩酸塩水和物は、ムスカリン作動薬としての薬理作用を示した。In vivo の試験では、静脈内投与でムスカリン様作用はより顕著に現れたが、臨床投与経路の経口投与で 10mg/kg 以下で認められた作用は、マウスにおけるチオペンタール誘発睡眠時間の延長作用と、マウス及びラットにおける明環境での散瞳のみであった。睡眠時間の延長は末梢性ムスカリン拮抗薬(臭化メチルスコポラミン)で抑制され、散瞳は点眼でも認められたことから、いずれも末梢のムスカリン受容体に対する作用と考えられた。これ以外の作用のほとんどは、薬効量(3~5 mg/kg 十二指腸内投与)の6から10倍量に相当する30mg/kgで認められた。イヌの呼吸・循環器系に対して、十二指腸内投与で大腿動脈血流量の低下(1 mg/kg 以上)と呼吸数の増加傾向及び徐脈(3 mg/kg 以上)が観察されたが、これらの作用もムスカリン様作用に関連したものと考えられた。

セビメリン塩酸塩水和物の一般薬理作用

試験項目	動物種及び系統(n)	投与経路	投与量又は濃度	試験成績
一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス ICR系 (6)	経口投与	1, 3, 10, 30, 100 mg/kg	10mg/kg以上で散瞳。 30mg/kg以上で自発運動低下、流涎。 100mg/kgで6例中2例死亡、生存例で痙攣、振戦、異常姿勢・異常歩行、握力低下、外部刺激に対する反応低下。
	ラット F344系 (5)	経口投与	1, 3, 10, 30, 100 mg/kg	10mg/kg以上で散瞳。 30mg/kg以上で自発運動低下、流涎、下痢。 100mg/kgで5例中1例死亡、生存例で痙攣、振戦、異常歩行、流涎、外部刺激に対する反応低下。
	ラット F344系 (5)	静脈内投与	0.3, 1, 3, 10, 30, 60mg/kg	3 mg/kg以上で散瞳。 30mg/kg以上で痙攣、振戦、自発運動低下、流涎、下痢、流涙。 60mg/kgで5例中2例死亡、生存例で異常姿勢、異常歩行、外部刺激に対する反応低下。
	アカゲザル (2)	経口投与 単回	0.5, 2, 4, 8, 16, 32mg/kg	2 mg/kgまで溶媒と異なる変化は認められなかった。 4 mg/kgで2例に怯え表情の減少、1例に攻撃行動の増加、散瞳、抱腹姿勢と閉眼。 8 mg/kgで1例に抱腹姿勢。 16mg/kgで1例に嘔吐と怯え表情の減少及び咳。 32mg/kgで1例に流涎、嘔吐と縮瞳、他の1例に流涎と攻撃行動の増加。 典型的向精神薬に類似する中枢神経系の抑制や興奮効果はみられなかった。

IX 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種及び系統(n)	投与経路	投与量又は濃度	試験成績		
一般症状及び行動に及ぼす影響	アカゲザル(4)	経口投与 14日間 反復	8 mg/kg/日	セビメリン塩酸塩水和物投与前期間(溶媒投与)と異なる変化として、投与前半又は中間で、1例に自発運動の増加、嘔吐、悪心、下痢。 後半では、2～3例に流涎と抱腹姿勢、2例に縮瞳、1例に咳。 ほぼ投与全期間を通じて、2～4例に自発運動の低下、1～2例に攻撃行動の減少又は増加、1例に怯え表情の減少。 典型的向精神薬に類似する中枢神経系の抑制や興奮効果はみられなかった。		
中枢神経系に及ぼす影響	自発運動量	マウス ICR系 (10～20)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	30mg/kgで自発運動量の減少。	
	睡眠時間延長作用 (チオペンタール)	マウス ICR系 (8～10)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	10mg/kg以上で睡眠時間の延長。 臭化メチルスコポラミン(0.3～3mg/kg)及びスコポラミン(0.3mg/kg)によって拮抗された。	
	抗痙攣作用	最大電撃ショック	マウス ICR系 (10～11)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	30mg/kgで痙攣を増強する傾向。
		ペンチレンテトラゾール	マウス ICR系 (10)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	影響なし。
		ストリキニーネ	マウス ICR系 (9～10)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	影響なし。
	鎮痛作用(酢酸ライジング法)	マウス ICR系 (10)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	30mg/kgでライジング回数の抑制。	
	体温	正常温度	ウサギ JW系 (4～5)	経口投与	0.3, 1, 3, 10mg/kg	10mg/kgで投与後60分に体温低下。
			ラット Wistar系 (7)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	30mg/kgで投与後30～60分に体温低下。
		解熱作用	ラット Wistar系 (5～6)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	30mg/kgで投与後30～90分に解熱作用。
	脳波	ガラミン不動化	ラット Wistar系 (6)	静脈内投与	0.3, 1, 3, 10mg/kg	10mg/kgで海馬脳波のθ波帯域の割合の一過性の増加。
		無麻酔無拘束	ラット Wistar系 (5～6)	経口投与	3, 10, 30mg/kg	影響なし。
	脊髄反射	ネコ (3～4)	静脈内投与	1, 3, 10mg/kg	10mg/kgで多シナプス反射の亢進。	
協調運動(回転棒法)	マウス ICR系 (10)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	影響なし。		

IX 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物種及び系統(n)	投与経路	投与量又は濃度	試験成績	
体性神経系に及ぼす影響	神経・筋接合部	生体位神経-筋伝達	ラット Wistar系 (5)	静脈内投与	1, 3, 10mg/kg	影響なし。
		横隔膜神経-筋標本	ラット Wistar系 (5)	in vitro	$1 \times 10^{-5}$ $1 \times 10^{-4}$ mol/L	影響なし。
	筋弛緩作用 (懸垂法)		マウス ICR系 (8)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	影響なし。
	局所麻酔作用	表面麻酔作用	モルモット Hartley系 (5)	点眼	1, 2, 4%	影響なし。 リドカインは2%で角膜反射を抑制。
		浸潤麻酔作用	モルモット Hartley系 (7)	皮内投与	0.5, 1, 2%	1%以上で皮膚反射抑制。
自律神経・平滑筋に及ぼす影響	瞳孔径		ウサギ JW系 (4~5)	静脈内投与	0.3, 1, 3, 10mg/kg	3mg/kg以上で散瞳する傾向。 (100ルクスの影響で測定)
			ラット F344系 (5~6)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	10mg/kg以上で散瞳。
				点眼	0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1.3%	0.1%以上で散瞳。
	瞬膜収縮		ネコ (1~4)	静脈内投与	1, 3, 10mg/kg	3mg/kg以上で瞬膜収縮測定時の基線の上昇。
				舌動物内投与	10, 30, 100µg/動物	30µg/動物以上で瞬膜収縮測定時の基線上昇。
	摘出回腸標本	単独作用	ウサギ JW系 (9)	in vitro	$1 \times 10^{-8}$ ~ $1 \times 10^{-5}$ mol/L	$1 \times 10^{-6}$ mol/L以上で自動運動亢進、筋緊張増大。
			モルモット Hartley系 (9)	in vitro	$1 \times 10^{-8}$ ~ $1 \times 10^{-4}$ mol/L	$1 \times 10^{-6}$ mol/L以上で収縮。 $1 \times 10^{-4}$ mol/Lで収縮率はアセチルコリンの $3 \times 10^{-6}$ mol/Lでの収縮の78.7%。
		ヒスタミン収縮	モルモット Hartley系 (5~6)	in vitro	$3 \times 10^{-5}$ ~ $3 \times 10^{-3}$ mol/L	$3 \times 10^{-5}$ mol/Lで回腸のヒスタミン誘発収縮を抑制。
	摘出血管標本	ヒスタミン収縮	モルモット Hartley系 (6~7)	in vitro	$1 \times 10^{-7}$ ~ $3 \times 10^{-4}$ mol/L	$1 \times 10^{-5}$ mol/L以上で、ヒスタミンで収縮させた血管標本を弛緩。
		ノルアドレナリン収縮	モルモット Hartley系 (6~7)	in vitro	$1 \times 10^{-7}$ ~ $3 \times 10^{-4}$ mol/L	$3 \times 10^{-5}$ mol/L以上で、ノルアドレナリンで収縮させた血管標本を弛緩。

## IX 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物種及び系統(n)	投与経路	投与量又は濃度	試験成績	
自律神経・平滑筋に及ぼす影響(続き)	摘出気管標本	モルモット Hartley系 (6)	in vitro	$1 \times 10^{-8}$ ~ $1 \times 10^{-3}$ mol/L	$3 \times 10^{-6}$ mol/L 以上で収縮。 $1 \times 10^{-3}$ mol/L での収縮率はアセチルコリンの $1 \times 10^{-3}$ mol/L での収縮の 51.5%。	
	摘出輸精管標本	ノルアドレナリン収縮	ラット Wistar系 (9)	in vitro	$1 \times 10^{-8}$ ~ $1 \times 10^{-4}$ mol/L	$1 \times 10^{-4}$ mol/Lで輸精管標本のノルアドレナリン誘発収縮を増強。
		フェニレフリン収縮	ラット Wistar系 (9)	in vitro	$1 \times 10^{-8}$ ~ $1 \times 10^{-4}$ mol/L	$1 \times 10^{-4}$ mol/Lで輸精管標本のフェニレフリン誘発収縮を増強。
	摘出子宮標本	非妊娠子宮	ラット Wistar系 (3~7)	in vitro	$1 \times 10^{-5}$ ~ $1 \times 10^{-4}$ mol/L	影響なし。
		妊娠子宮	ラット Wistar系 (5~11)	in vitro	$1 \times 10^{-6}$ ~ $1 \times 10^{-4}$ mol/L	妊娠18~20日目の子宮標本で、 $1 \times 10^{-5}$ mol/L以上で自動運動増強。
	生体位子宮	非妊娠子宮	ラット Wistar系 (5~7)	静脈内投与	1, 3, 10mg/kg	影響なし。
		妊娠子宮	ラット Wistar系 (3~5)	静脈内投与	0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg	0.3mg/kg以上で自動運動増強。
	摘出膀胱標本	モルモット Hartley系 (8)	in vitro	$1 \times 10^{-7}$ ~ $1 \times 10^{-3}$ mol/L	$3 \times 10^{-6}$ mol/L以上で自動運動亢進、筋緊張増大。 $1 \times 10^{-3}$ mol/Lでの収縮率はアセチルコリンの $1 \times 10^{-3}$ mol/Lでの収縮の60.1%。	
	生体立膀胱自動運動	ラット Wistar系 (3~4)	静脈内投与	0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg	0.3mg/kg以上で自動運動亢進、筋緊張増大。	
	呼吸・循環器系に及ぼす影響	呼吸 血圧 心拍数 大腿動脈血流量 心電図	麻酔イヌ ビーグル (5)	静脈内投与	0.001, 0.01, 0.1, 1mg/kg	0.01mg/kg以上で一過性の降圧、頻脈、大腿動脈血流増加。 1 mg/kg で持続性の徐脈、大腿動脈流量減少、一過性のT波の陰性化、呼吸数増加。
麻酔イヌ ビーグル (2~3)			十二指腸内投与	0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg	1 mg/kg以上で大腿動脈血流量減少。 3 mg/kg以上で呼吸数の増加傾向、徐脈。	
呼吸 血圧 心拍数		無麻酔イヌ ビーグル (3)	静脈内投与	0.3, 1, 3mg/kg	0.3mg/kg以上で一過性の降圧に引き続く昇圧。 1 mg/kg 以上で頻脈。 3 mg/kg で呼吸数の増加。	
血圧 心拍数		無麻酔ラット Wistar系 (6~7)	静脈内投与	0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10mg/kg	0.3mg/kg以上で一過性の降圧、頻脈。 3 mg/kg以上で持続性の昇圧。	
		無麻酔ラット Wistar系 (5~6)	経口投与	30mg/kg	影響なし。	

IX 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物種及び系統(n)	投与経路	投与量又は濃度	試験成績
呼吸・循環器系に及ぼす影響(続き)	迷走神経刺激	麻酔イヌビートル(3)	十二指腸内投与	3 mg/kg	影響なし。
	両側総頸動脈閉塞	麻酔イヌビートル(3)	十二指腸内投与	3 mg/kg	影響なし。
	アセチルコリン誘発	無麻酔ラット Wistar系(6)	静脈内投与	0.03, 0.3, 3mg/kg	影響なし。
	ノルアドレナリン誘発	無麻酔ラット Wistar系(6)	静脈内投与	0.03, 0.3, 3mg/kg	影響なし。
	摘出心房筋標本	モルモット Hartley系(5)	in vitro	$1 \times 10^{-7}$ ~ $1 \times 10^{-5}$ mol/L	$1 \times 10^{-6}$ mol/L以上で収縮力の減少。 $3 \times 10^{-6}$ mol/L以上で拍動数の減少。
	摘出心臓	モルモット Hartley系(5)	in vitro	$1 \times 10^{-6}$ ~ $1 \times 10^{-4}$ g/心臓	$1 \times 10^{-5}$ g/心臓以上で心拍数減少。 $1 \times 10^{-4}$ g/心臓で収縮力増強、冠灌流量の一過性増加後の減少。
消化器系に及ぼす影響	唾液分泌	ラット Wistar系(5)	静脈内投与	0.3, 1, 3, 10mg/kg	1 mg/kgから用量依存的に唾液分泌促進。
	腸管炭末輸送能	マウス ICR系(10)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	影響なし。
	胃液分泌 胃液量、pH、総酸度	ラット Wistar系(8~9)	十二指腸内投与	1, 3, 10, 30mg/kg	影響なし。
	水浸拘束胃潰瘍	ラット SD系(8~9)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	影響なし。
	胆汁分泌	ラット Wistar系(6~7)	経口投与	3, 10, 30mg/kg	影響なし。
水・電解質代謝に及ぼす影響 尿量、pH、浸透圧、電解質	ラット Wistar系(5~7)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	30mg/kgで尿量増加、pH上昇、Na <sup>+</sup> 及びCl <sup>-</sup> の排泄量増加。	
その他の作用	抗炎症作用 (カラゲニン浮腫)	ラット Wistar系(8)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	影響なし。
	血管透過性	マウス ICR系(10)	経口投与	1, 3, 10, 30mg/kg	影響なし。
	血液性状	ラット Wistar系(10)	経口投与(5週間反復)	30mg/kg/日	影響なし。

## IX 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物種及び系統 (n)	投与経路	投与量又は濃度	試験成績
その他の作用（続き）	メトヘモグロビン形成	ラット Wistar系 (6)	in vitro	10, 30, 100µg/mL	作用なし。
	血液凝固能 PT、APTT	ラット Wistar系 (7) (10)	経口投与 単回 5週間 反復	30mg/kg 30mg/kg/日	影響なし。 影響なし。
	ADP 凝集	ラット Wistar系 (5~11)	in vitro	30, 100µg/mL	影響なし。
		ラット Wistar系 (7) (10)	経口投与 単回 5週間 反復	30mg/kg 30mg/kg/日	影響なし。 影響なし。
	コラーゲン凝集	ラット Wistar系 (5~11)	in vitro	30, 100µg/mL	100µg/mLで凝集の反応潜時延長。
		ラット Wistar系 (8) (10)	経口投与 単回 5週間 反復	30mg/kg 30mg/kg/日	影響なし。 影響なし。
	溶血作用	ラット Wistar系 ウサギ JW系 イヌ ビーグル (各3)	in vitro	10, 30, 100µg/mL	作用なし。
		ラット Wistar系 (10)	経口投与 5週間 反復	30mg/kg/日	作用なし。

### 〈参考〉

光学異性体(−)-セビメリン塩酸塩水和物と(+)-セビメリン塩酸塩水和物において、(−)-セビメリン塩酸塩水和物がセビメリン塩酸塩水和物の一般薬理作用の本体であり、(+)-セビメリン塩酸塩水和物は(−)-セビメリン塩酸塩水和物の薬理活性にほとんど影響しないものと推察された。

4種の主要代謝物は、(SNI-c-SO、SNI-t-SO、SNI-SO<sub>2</sub>、SNI-NO(VII 薬物動態に関する項目 5. 代謝の項参照))は、いずれもほとんど薬理活性を示さないか、未変化体であるセビメリン塩酸塩水和物より弱い活性であった。



2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

ラット、F344/DuCrj(Fischer)、5週齢にセビメリン塩酸塩水和物を経口及び静脈内に下表の投与量で単回投与し、14日間観察した。LD<sub>50</sub>(95%信頼限界)は、経口投与では雄 122.2mg/kg(116.5~128.0mg/kg)、雌 108.5mg/kg(100.3~116.7mg/kg)であった。

イヌ、ビーグル犬、28ヵ月齢に 240mg/kg を最高用量として投与量を 60, 15 及び 3.8mg/kg と設定した。

各用量を経口単回投与し、14日間観察をした結果、15mg/kg 群以上のすべての動物に嘔吐が認められたことから、予備試験で投与後の嘔吐が認められなかった最高用量が 60mg/kg であることを考え合わせ概略の致死量を 60mg/kg を超えるものと推定した。

	投与経路	性	投与量	(mg/kg)		死亡例
ラット F344/ DuCrj (Fischer)	経口	♂	100, 110, 120, 132, 146	LD <sub>50</sub> (95%信頼限界)	122.2	一般状態 ♂♀：鎮痛、痙攣、呼吸困難、流涎、流涙、軟便、跳躍、後退、挙尾 ♂：振戦、腹臥、散瞳、下痢、失禁 ♀：自発運動の低下
		♀	104, 118, 136, 156, 180	LD <sub>50</sub> (95%信頼限界)	108.5	器官・組織の肉眼的観察 ♂♀：肝臓のうっ血、肺のうっ血 ♂：心臓のうっ血 ♀：小腸の浮腫
	静脈内	♂	22.5, 33.8, 45.0, 56.3, 67.5	LD <sub>50</sub> (95%信頼限界)	49.7	一般状態 ♂♀：痙攣、呼吸困難、流涎、散瞳、挙尾 ♂：振戦、腹臥、眼球突出
		♀	30.6, 39.4 48.1, 56.9, 65.6	LD <sub>50</sub> (95%信頼限界)	44.8	器官・組織の肉眼的観察 ♂♀：肝臓のうっ血、腎臓のうっ血、肺のうっ血及び点状出血
イヌ	経口	♀	3.8, 15, 60, 240	概略の致死量	>60	なし

観察期間：14日間

## IX 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験

#### (1) セビメリン塩酸塩水和物のラット 13 週間経口投与毒性試験

2 週間経口投与毒性予備試験の結果から、最高用量を 54mg/kg/日とし、18、6、2mg/kg/日と用量を設定されたラットの 13 週間経口投与試験において、54mg/kg/日群で雌 11/18 例が死亡した。その他、18mg/kg/日群以上の雌雄で投与後一過性に流涎及び散瞳が、54mg/kg/日群の雌雄で流涙、軟便、赤血球数及びヘマトクリットの低下が認められ、雌で振戦、痙攣及び血色素量の低下、雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、β-リポたん白及びトリグリセリドの低下が認められたが、いずれも軽微であった。無毒性量は 18mg/kg/日と推定された。

また、休薬により全て回復した。

セビメリン塩酸塩水和物のラット 13 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験成績

動物種、系統、週齢、性、体重範囲	ラット、F344/DuCrj(Fischer)、5 週齢		♂ : 90.2~108.4 g ♀ : 67.2~85.0 g		
投与経路 (投与方法)	経口投与(セビメリン塩酸塩水和物を局方注射用水に溶解し、胃ゾンデを用いて強制投与した。対照群には局方注射用水を投与した。投与容量は10mL/kgとした。)				
投与量(mg/kg/日)	対照群	2	6	18	54
動物数					
投与終了時剖検群	♂ : 10 ♀ : 10	♂ : 10 ♀ : 10	♂ : 10 ♀ : 10	♂ : 10 ♀ : 10	♂ : 10 ♀ : 10
回復群	♂ : 8 ♀ : 8	♂ : 8 ♀ : 8	♂ : 8 ♀ : 8	♂ : 8 ♀ : 8	♂ : 8 ♀ : 8
死亡数					
投与終了時剖検群	♂ : 0 ♀ : 0	♂ : 0 ♀ : 0	♂ : 0 ♀ : 0	♂ : 0 ♀ : 0	♂ : 0 ♀ : 7
回復数	♂ : 0 ♀ : 0	♂ : 0 ♀ : 0	♂ : 0 ♀ : 0	♂ : 0 ♀ : 0	♂ : 0 ♀ : 4
一般状態	—	—	—	[生存例] ♂♀ : 散瞳、流涎、下腹部着色、軟便	[死亡・生存例] ♂♀ : 散瞳、流涎、下腹部着色、軟便、流涙 ♀ : 振戦、間代性・強直性痙攣
器官・組織の肉眼的観察	—	—	—	—	[死亡例] ♀ : 肝臓暗赤色、肺炎赤色、腎臓うっ血 [生存例] —
器官重量(相対) <sup>1)</sup> 脾臓(mg/g body weight)♂	2.63±0.70	3.05±0.65	2.82±0.64	2.87±0.93	3.56±0.83 ↑
病理組織学的検査	—	—	—	—	[死亡例] ♀ : 心臓、肺、肝臓、腎臓のうっ血 [生存例] —
電子顕微鏡学的検査 腎臓(各 2 例) ♂	—	NT	NT	NT	—
回復性試験(4 週間)	休薬により全て回復した。				
無毒性量	18mg/kg/日				

— : 特記すべき変化なし

NT : 実施せず

1) F 検定後、Student の t 検定又は Aspin-Weich の検定、↑又は↓(p<0.05)、↑↑又は↓↓(p<0.01) : 対照群に対して有意な高値又は低値

(2) セビメリン塩酸塩水和物のラット 52 週間経口投与毒性試験成績<sup>12)</sup>

ラット 13 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験の結果から、36mg/kg/日を最高用量とし、6 及び 1 mg/kg/日と用量を設定されたラットの 52 週間経口投与試験において、36mg/kg/日群で雄 1/20 例、雌 6/20 例が死亡した。36mg/kg/日群の雌雄に赤血球数の低値並びに平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の高値が認められたが、いずれも軽微だった。その他、6 mg/kg/日群以上で散瞳が、36mg/kg/日群で流涎、流涙、軟便及び痙攣、並びに脾臓(チモーゲン顆粒増加)及び唾液腺(粘液成分の増加)の重量増加が認められた。

無毒性量は死亡及び痙攣が認められなかった 6 mg/kg/日と推定された。

セビメリン塩酸塩水和物のラット 52 週間経口投与毒性試験成績

動物種、系統、週齢、性、体重範囲	ラット、F344/DuCrj(Fischer)、5 週齢		♂ : 88~102 g ♀ : 81~94 g	
投与経路 (投与方法)	経口投与(セビメリン塩酸塩水和物を局方注射用水に溶解し、胃ゾンデを用いて強制投与した。対照群には局方注射用水を投与した。投与容量は10mL/kgとした。)			
投与量(mg/kg/日)	対照群	1	6	36
動物数：試験群 TKサテライト 26週血液検査サテライト	♂ : 20 ♀ : 20 ♂ : 0 ♀ : 0 ♂ : 5 ♀ : 5	♂ : 20 ♀ : 20 ♂ : 40 ♀ : 40 ♂ : 5 ♀ : 5	♂ : 20 ♀ : 20 ♂ : 40 ♀ : 40 ♂ : 5 ♀ : 5	♂ : 20 ♀ : 20 ♂ : 40 ♀ : 40 ♂ : 5 ♀ : 5
死亡数	♂ : 0 ♀ : 0	♂ : 1 <sup>1)</sup> ♀ : 0	♂ : 0 ♀ : 0	♂ : 1 ♀ : 6 (1) <sup>2)</sup>
一般状態	—	—	[生存例] ♂♀ : 散瞳	[死亡・生存例] ♂♀ : 間代性・強直性痙攣、呼吸異常、一時的呼吸停止、流涎、流涙、散瞳、軟便
体重 <sup>3)</sup>	—	—	—	—
摂餌量 <sup>3)</sup>	—	—	—	—
摂水量 <sup>3)</sup>	—	—	—	—
器官・組織の肉眼的観察	—	[死亡例] ♂ : 肺暗赤色化、肺の退縮不全 [生存例] —	—	[死亡例] ♂♀ : 諸器官・組織の暗赤色 [生存例] —
病理組織学的検査	—	[死亡例] ♂ : 肺うっ血、水腫 [生存例] —	—	[死亡例] ♂♀ : 肺及び肝臓のうっ血 ♀ : 脾臓腺房細胞チモーゲン顆粒の増加、顎下腺腺房細胞の肥大 [生存例] ♂♀ : 脾臓・顎下腺の腺房細胞の肥大
無毒性量	6 mg/kg/日			

— : 特記すべき変化なし

- 1) 第 37 週に投与過誤により死亡した。
- 2) 6 例中 1 例は、第 49 週に体重減少のため、切迫屠殺した。
- 3) Bartlett の検定後、一元配置分散分析(等分散の場合)又は Kruskal-Wallis の検定(不等分散の場合)により有意差を認めた場合、それぞれ Duncan 又は Distribution Free Multiple Comparisons 法、↑ 又は ↓ ( $p < 0.05$ )、↑↑ 又は ↓↓ ( $p < 0.01$ ) : 対照群に対して有意な高値又は低値

## IX 非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生毒性試験

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験は、セビメリン塩酸塩水和物を雄は交配前 63 日及び交配期間を経て 96 日又は 97 日間、雌は交配前 14 日間から妊娠 7 日まで投与し、胎児器官形成期投与試験では、投与期間はラットでは妊娠 7 日から妊娠 17 日まで、ウサギでは妊娠 6 日から妊娠 18 日まで投与した。

ラット及びウサギの親動物の生殖機能に対する影響並びに胎児に対する致死、発育抑制及び催奇形性作用は認められなかった。胎児器官形成期投与試験時の出生児では母体の栄養状態の悪化に関連した変化と考えられる体重増加抑制が認められた。

#### (1) ラットの妊娠前及び妊娠初期経口投与試験 (Seg. I)

ラット Seg. I 試験は 0 (対照群)、0.2、3、45mg/kg を用いて実施した。

##### 〈試験成績〉

親動物の生殖能すなわち、交尾率及び受胎能に変化はみられなかったが、雌の 45mg/kg/日群で発情休止期の延長を示す性周期の不規則例の増加傾向がみられたが、大量投与によるストレスによる二次的性周期の乱れと考えられた。

45mg/kg/日群の雌雄で流涎、流涙、軟便、間代性・強直性痙攣、スクラッチ運動が、雄で一過性の腹臥、体重増加抑制及び摂餌量の減少が、雌で一過性の下腹部被毛の湿潤が認められた。これらの結果から、親動物の生殖機能ならびに胎児に対する無毒性量は 45mg/kg/日と推定され、親動物に対する一般毒性学的無毒性量は雌雄とも 3 mg/kg/日と推定された。

#### (2) ラットの胎児器官形成期経口投与試験 (Seg. II)

ラット Seg. II 試験は、0 (対照群)、5、30、60mg/kg を用いて実施した。

##### 〈試験成績〉

胎児 (F<sub>1</sub>) では、体重の低値が認められた以外、致死作用及び催奇形性は認められなかった。体重の低値も体表検査、骨格検査及び内臓検査で異常は認められず、骨化進行度にも発育抑制を示唆する変化は認められなかった。

胎児 (F<sub>2</sub>) において 60mg/kg/日群で生在胎児数の減少と体重増加が雄に認められたが、母動物 (F<sub>1</sub>) の生殖機能では関連した変化は認められなかった。

母動物 (F<sub>0</sub>) では、60mg/kg/日群の 2/34 例が痙攣を発現後死亡した。生存例は 60mg/kg/日群で振戦、痙攣、会陰部周辺の汚れ、眼球突出及び立毛、摂餌量の増加が、30mg/kg/日以上群で流涎、流涙、軟便、鎮静、腹臥、スクラッチ運動及び摂水量の増加が認められた。

これらの結果から、母動物の生殖機能及び次世代に対する無毒性量は 60mg/kg/日と推定された。母動物の一般毒性学的無毒性量は 5 mg/kg/日と推定された。

#### (3) ウサギの胎児器官形成期経口投与試験 (Seg. II)

ウサギ Seg. II 試験は、0 (対照群)、0.2、5、45mg/kg を用いて実施した。

##### 〈試験成績〉

胎児 (F<sub>1</sub>) では、いずれの投与群においても致死作用、発育抑制作用及び催奇形作用はいずれも認められなかった。母動物 (F<sub>0</sub>) では、いずれの投与群においても死亡及び流(早)産は認められず、45mg/kg/日で薬理作用によると考えられる軽度の流涎が認められた以外、変化は認められなかった。これらの結果から、母動物に

対する生殖機能ならびに一般毒性学的無毒性量及び胎児に対する無毒性量はいずれも 45mg/kg/日と推定された。

(4) ラットの周産期及び授乳期経口投与試験 (Seg. III)

ラット Seg. III 試験は、0 (対照群)、3、12、45mg/kg を用いて実施した。

〈試験成績〉

出生児 (F<sub>1</sub>) では、45mg/kg/日群の雌雄に、母胎の栄養状態の悪化による二次的影響によると考えられる体重抑制以外、変化は認められなかった。

胎児 (F<sub>2</sub>) の発育に影響は認められなかった。

母動物 (F<sub>0</sub>) では、45mg/kg/日群で 2/24 例が強直性痙攣を発現した後、死亡した。生在例では、45mg/kg/日群で一過性の間心性・強直性痙攣、流涙、軟便、腹臥、体重増加抑制、摂餌量の減少及び摂水量の減少が認められた。12mg/kg/日以上の群で薬理作用によると考えられる散瞳及び流涎が認められた。これらの結果から、母動物の生殖機能に対する無毒性量は 45mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 12mg/kg/日及び母動物に対する一般毒性学的無毒性量は 3 mg/kg/日と推定された。

(4) その他の特殊毒性

(1) 依存性

該当資料なし

〈参 考〉

アカゲザルを用いた単回及び2週間投与での一般症候観察(一般薬理試験)において依存性薬物に認められるような明らかな中枢神経系の抑制や興奮作用を示さなかったため、依存性試験は実施しなかった。

(2) 抗原性

ウサギ、モルモット及びマウスを用いた抗原性試験の結果ではいずれも陰性であり、抗原性はないと認められた。

(3) 変異原性

復帰突然変異試験、染色体異常試験、遺伝子突然変異(マウスリンフォーマ)試験、小核試験の結果はいずれも陰性であり、変異原性はないと認められた。

(4) がん原性

マウス及びラットを用いて検討した結果から、がん原性はないと認められた。

# X 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は 使用期限	3年（PTPシート及び外箱に表示）
2. 貯法・保存条件	室温保存、吸湿注意
3. 薬剤取扱い上の 注意点	該当しない
4. 承認条件	該当しない
5. 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 840カプセル
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：エボザックカプセル 30mg 同効薬：アネトールトリチオン 〈参考〉 コリン作動薬 アセチルコリン塩化物、アンベノニウム塩化塩、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、ナパジル酸アクラト ニウム、ネオスチグミン、ピロカルピン塩酸塩
7. 国際誕生年月日	2000年1月11日
8. 製造販売承認年月 日及び承認番号	承認年月：2001年6月20日 承認番号：21300AMZ00481
9. 薬価基準収載年月日	2001年8月31日
10. 効能・効果追加、 用法・用量変更追 加等の年月日及び その内容	該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果公表年月日：2010年10月1日 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得た。
12. 再審査期間	8年(2001年6月～2009年6月)（終了）
13. 長期投与の可否	該当しない
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	2399012M1034
15. 保険給付上の注意	該当しない

## 1. 引用文献

- 1) 大谷 義夫 他：FKS-508 の第 I 相試験－単回および連続投与試験－  
臨床医薬 6 (8) 1551-1576 (1990)
- 2) 柏崎 禎夫 他：シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対する SNI-2011 の有効性および安全性に関する用量漸増法による検討－SNI-2011 前期第 II 相試験－  
診療と新薬 38(4) 313-332 (2001)
- 3) 柏崎 禎夫 他：シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症状に対する SNI-2011 の至適用量の検討－1 日投与量 6 mg、60mg、90mg の 4 週間投与による二重盲検法群間比較試験－  
診療と新薬 38(4) 333-347 (2001)
- 4) 市川 陽一 他：シェーグレン症候群の口腔乾燥症状に対する SNI-2011 とプラセボとの二重盲検法群間比較試験－第 III 相比較試験－  
診療と新薬 38(4) 349-368 (2001)
- 5) 市川 陽一 他：シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状に対する SNI-2011 の長期投与試験  
診療と新薬 38(4) 369-391 (2001)
- 6) 日本化薬(株)・第一三共(株)：セビメリン塩酸塩水和物使用成績調査の結果報告  
診療と新薬 45(11) 23-45 (2008)
- 7) Iga, Y. et al. : (±)-*cis*-2-methylspiro [1,3-oxathiolane-5,3'-quinuclidine] hydrochloride, hemihydrate (SNI-2011, Cevimeline hydrochloride) induces saliva and tear secretions in rat and mice : The role of muscarinic acetylcholine receptors.  
Jpn. J. Pharmacol. 78 373-380 (1998)
- 8) Iwabuchi, Y. et al. : Sialogogic activities and histopathological observation of SNI-2011 in salivary glands of rat and mouse : identification of a potential therapeutic agent for treatment of Sjögren's syndrome.  
Sjögren's syndrome-state of the Art, edited by Homma, M. et al.  
(Proceedings of the Fourth international symposium, Tokyo, Japan, August 11-13, 1993) pp311-320, Kugler publications, Amsterdam/New York (1994)
- 9) Iwabuchi, Y. et al. : Sialogogic activities of SNI-2011 compared with those of pilocarpine and McN-A-343 in rat salivary glands : Identification of a potential therapeutic agent for treatment of Sjögren's syndrome.  
Gen. Pharmacol. 25 123-129 (1994)



- 10) 柏崎 禎夫 他：シェーグレン症候群患者における SNI-2011 単回経口投与時の体内動態と唾液分泌  
診療と新薬 38 393-405 (2001)
- 11) 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(5) 725-728 (1998)
- 12) 有沢 広彦 他：Cevimeline(SNI-2011)のラットにおける単回および 52 週間反復経口投与毒性試験  
応用薬理 60(3) 53-72 (2001)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## 3. 文献請求先

日本化薬株式会社 医薬事業本部 営業本部 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)

## XII 参考資料

### 主な外国での発売状況

米国においてシェーグレン症候群治療薬として、2000年1月に承認され、2000年3月に発売されている。

米国における効能・効果は「シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の治療」である。承認された用法・用量は「セビメリンの推奨用量は30mgの1日3回服用である。30mg 1日3回投与より高用量の用法の安全性を支持するに足る情報は得られていない。また、30mg 1日3回より高用量でセビメリンの効能が増大することを示す十分な証拠も得られていない」である。

注) 本邦において、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承認されている用法・用量は、「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。」である。

# XIII 備考

---

その他の関連資料



文献請求 No.	SAL-10
----------	--------

日本化薬医薬品情報  
<http://mink.nipponkayaku.co.jp/>

2014年9月作成  
SAL-10-DAI-201409-7-1-00