2024年2月改訂（第12版）

日本標準商品分類番号
872399

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

口腔乾燥症状改善薬
セビメリン塩酸塩水和物カプセル

サリグレン®カプセル30mg
Saligren®Capsules 30mg

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
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（JAN） 洋名：Cevimeline Hydrochloride Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	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 販売開始年月日：2001年 9月 4日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：**日本化薬株式会社**
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社　医薬品情報センター TEL 0120-505-282 FAX 050-3730-9238 日本化薬株式会社　医療関係者向けサイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本ＩＦは 2023 年 6 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

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

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

4．利用に際しての留意点

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

目　　次

Ⅰ　概要に関する項目

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

Ⅱ　名称に関する項目

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

Ⅲ　有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ･･･ 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ･･･ 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 ･･･ 8

Ⅳ　製剤に関する項目

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

Ⅴ　治療に関する項目

1. 効能又は効果 ･･･ 12
2. 効能又は効果に関連する注意 ･･･ 12
3. 用法及び用量 ･･･ 12
4. 用法及び用量に関連する注意 ･･･ 12
5. 臨床成績 ･･･ 12

Ⅵ　薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ･･･ 17
2. 薬理作用 ･･･ 17

Ⅶ　薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 ･･･ 29
2. 薬物速度論的パラメータ ･･･ 37
3. 母集団（ポピュレーション）解析 ･･･ 38
4. 吸収 ･･･ 38
5. 分布 ･･･ 39
6. 代謝 ･･･ 41
7. 排泄 ･･･ 42
8. トランスポーターに関する情報 ･･･ 43
9. 透析等による除去率 ･･･ 43
10. 特定の背景を有する患者 ･･･ 43
11. その他 ･･･ 43

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 ･･･ 44
2. 禁忌内容とその理由 ･･･ 44
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ･･･ 45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ･･･ 45
5. 重要な基本的注意とその理由 ･･･ 45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ･･･ 46
7. 相互作用 ･･･ 49
8. 副作用 ･･･ 51
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ･･･ 57
10. 過量投与 ･･･ 57
11. 適用上の注意 ･･･ 57
12. その他の注意 ･･･ 57

Ⅸ　非臨床試験に関する項目
1. 薬理試験 ･･････････････････････････････････ 58
2. 毒性試験 ･･････････････････････････････････ 64

Ⅹ　管理的事項に関する項目
1. 規制区分 ･･････････････････････････････････ 69
2. 有効期間 ･･････････････････････････････････ 69
3. 包装状態での貯法 ･･････････････････････････ 69
4. 取扱い上の注意 ････････････････････････････ 69
5. 患者向け資材 ･･････････････････････････････ 69
6. 同一成分・同効薬 ･･････････････････････････ 69
7. 国際誕生年月日 ････････････････････････････ 69
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ･･････････････････････ 69
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ････････････････････････ 69
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ･･････････････････････････････････ 69
11. 再審査期間 ････････････････････････････････ 69
12. 投薬期間制限に関する情報 ･･････････････････ 70
13. 各種コード ････････････････････････････････ 70
14. 保険給付上の注意 ･･････････････････････････ 70

XI　文献
1. 引用文献 ･･････････････････････････････････ 71
2. その他の参考文献 ･･････････････････････････ 72

Ⅻ　参考資料
1. 主な外国での発売状況 ･･････････････････････ 73
2. 海外における臨床支援情報 ･･････････････････ 73

XIII　備考
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ･････････････････････････････ 74
2. その他の関連資料 ･･････････････････････････ 74

略語表

ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the serum concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}6hr}$	area under the serum concentration-time curve from time 0 to 6 hours	投与 0 時間から 6 時間後までの血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	area under the serum concentration-time curve from time 0 to 24 hours	投与 0 時間から 24 時間後までの血中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the serum concentration-time curve from zero to infinity	無限時間までの血中濃度－時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン 1 リン酸
Cmax	maximum drug concentration	最高血中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
LAP	leucine aminopeptidase	ロイシンアミノペプチダーゼ
LD_{50}	lethal dose 50%	50%致死量
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MEC	minimal effective concentration	最小有効濃度
MR	maximum response	最大反応率
NAG	N-acetyl glucosaminidase	N-アセチルグルコサミニダーゼ
$t_{1/2}$	half-life	半減期
Tmax	time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
γ-GTP	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

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㈱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㈱と日本化薬㈱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月にシェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善に対する承認を取得し、「サリグレンカプセル®30mg」として 2001 年 9 月に販売を開始した。

２．製品の治療学的特性

(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）。
（「Ⅶ．5．分布」を参照）

(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。
（「Ⅵ．2．(1)作用部位・作用機序」を参照）

(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。
（「Ⅴ．5．(4) 1)有効性検証試験」を参照）

(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。
（「Ⅴ．5．(4) 2)安全性試験」を参照）

(5) 承認時までの調査における主な副作用は、嘔気、腹痛、下痢、多汗、嘔吐等であった。また、主な臨床検査値の異常変動は、血清アミラーゼ上昇、尿中 NAG 上昇、ALT 上昇、AST 上昇等であった。重大な副作用として、間質性肺炎の増悪が認められている。
承認後における使用成績調査で報告された主な副作用は、悪心、下痢等の胃腸障害、多汗等の皮膚及び皮下組織障害、めまい等の神経系障害、頻尿等の腎及び尿路障害、倦怠感等の全身障害、ALT 上昇等の臨床検査であった。
また承認後における特別調査で報告された主な副作用は、悪心等の胃腸障害、多汗等の皮膚及び皮下組織障害、中性脂肪上昇等の臨床検査であった。（再審査終了時）
（「Ⅷ．8．副作用」を参照）

３．製品の製剤学的特性

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）を含有する硬カプセル剤である。
（「Ⅳ．1．剤形」及び「Ⅳ．2．製剤の組成」を参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

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

（2024 年 1 月時点）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項	
(1) 承認条件	該当しない
(2) 流通・使用上の制限事項	該当しない
６．ＲＭＰの概要	該当しない

II　名称に関する項目

１．販売名

(1)和名　サリグレン®カプセル30mg

(2)洋名　Saligren® Capsules 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（シェーグレン）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。

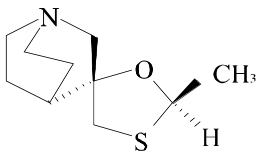
２．一般名

(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)ステム（stem）　コリン作動薬：-meline

３．構造式又は示性式



・HCl・1/2H_2O　及び鏡像異性体

４．分子式及び分子量

分子式：$C_{10}H_{17}NOS$・HCl・1/2H_2O
分子量：244.78

５．化学名（命名法）又は本質

(±)-*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

Ⅲ 有効成分に関する項目

1．物理化学的性質[1)]

(1)外観・性状

白色の結晶性の粉末で、わずかに特異なにおいがあり、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℃）

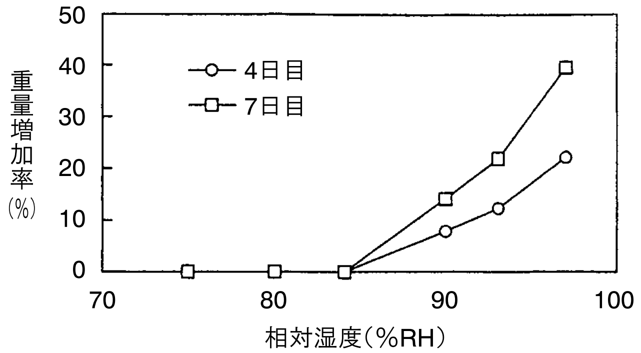
溶　媒	溶解度(mg/mL)	セビメリン塩酸塩水和物1gを溶かすのに要した溶媒量(mL)	溶解性
水	766	0.44	極めて溶けやすい
酢酸（100）	539	0.73	極めて溶けやすい
メタノール	504	1.1	溶けやすい
クロロホルム	381	1.8	溶けやすい
エタノール（99.5）	199	4.1	溶けやすい
2-プロパノール	49.3	19	やや溶けやすい
アセトニトリル	35.0	27	やや溶けやすい
1-オクタノール	18.2	54	やや溶けにくい
無水酢酸	13.7	72	やや溶けにくい
アセトン	4.59	210	溶けにくい
1,4-ジオキサン	3.41	290	溶けにくい
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1g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 $E^{1\%}_{1cm}$ 2.5）及び 244.0nm（比吸光度 $E^{1\%}_{1cm}$ 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 $E^{1\%}_{1cm}$ 56.4）、0.01%pH8 緩衝液 208.0nm（比吸光度 $E^{1\%}_{1cm}$ 44.2）、0.01%pH12 緩衝液 213.5nm（比吸光度 $E^{1\%}_{1cm}$ 46.9）。

2．有効成分の各種条件下における安定性[2)]

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

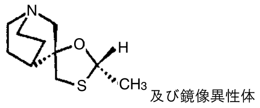
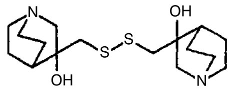
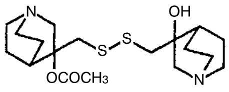
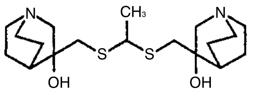
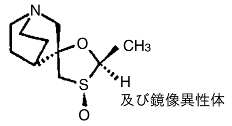
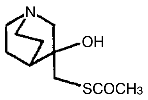
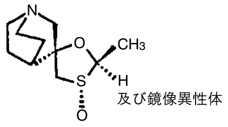
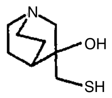
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">試験</th><th colspan="3">保存条件</th><th rowspan="2">保存形態</th><th rowspan="2">保存期間</th><th rowspan="2">結果</th></tr>
<tr><th>温度</th><th>湿度</th><th>光</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25℃</td><td>60%RH</td><td>暗所</td><td>包装袋二重＋ファイバードラム*1</td><td>3, 6, 9, 12, 18, 24, 36ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃</td><td>75%RH</td><td>暗所</td><td>包装袋二重＋ファイバードラム*1</td><td>1, 2, 3, 6ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="7">苛酷試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>60℃</td><td rowspan="2">－</td><td rowspan="2">暗所</td><td rowspan="2">ガラス瓶（密栓）</td><td>1, 2, 3ヵ月</td><td rowspan="2">規格内</td></tr>
<tr><td>80℃</td><td>1, 2ヵ月</td></tr>
<tr><td rowspan="2">湿度</td><td>40℃</td><td>75%RH</td><td rowspan="2">暗所</td><td rowspan="2">ガラス瓶（開放）</td><td>1, 2, 3, 6ヵ月</td><td rowspan="2">規格内</td></tr>
<tr><td>60℃</td><td>65%RH</td><td>1, 2, 3ヵ月</td></tr>
<tr><td rowspan="2">光</td><td rowspan="2">25℃</td><td rowspan="2">－</td><td rowspan="2">D65ランプ(10001lux×24hr/日)</td><td>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）</td><td rowspan="2">25日及び50日
(600,000
1,200,000
lux・hr*2)</td><td rowspan="2">規格内</td></tr>
<tr><td>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</td></tr>
</table>

＊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[1)]

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）	
B-1（熱）	
B-3（熱）	
QTA（熱）	
SNI-c-SO（熱、過酸化水素）	
UK-6（熱）	
SNI-t-SO（過酸化水素）	
QHT（酸性）	

3．有効成分の確認試験法、定量法[1)]

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、だいだ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：ペースト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。

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

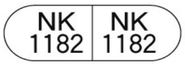
Ⅳ　製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	サリグレンカプセル30mg
色・剤形	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
外形	 3号カプセル
質量	0.27g

(3) 識別コード

表示部位：薬物本体表面

表示内容：NK1182

(4) 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。

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	サリグレンカプセル30mg
有効成分	1カプセル中 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)
添加剤	乳糖水和物 （カプセル本体） ラウリル硫酸ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

強制分解により分解物が考えられる。

「Ⅲ．2．(2)強制分解生成物」を参照

6．製剤の各種条件下における安定性 [3)]

製剤（30mg カプセル）の安定性

測定項目：性状、確認試験、純度試験・類縁物質、水分、溶出試験、含量、光学異性体の含量比

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	PTP 包装 紙箱入り	36 ヵ月	規格内
		ポリエチレン瓶入り	36 ヵ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH	PTP 包装 紙箱入り	6 ヵ月	カプセル剤皮が変化し、SNI-c&t-SO が 0.27～0.35%増加し、また、溶出率が約 30%まで低下し、規格外であった。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 ヵ月	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、規格外であった。その他、SNI-c&t-SO が 0.06%増加した。
	30℃ 60%RH	PTP 包装 紙箱入り	12 ヵ月	規格内
		ポリエチレン瓶入り	12 ヵ月	規格内
苛酷試験 温度	40℃	ガラス瓶（密栓）	6 ヵ月	SNI-c&t-SO が 0.06%及び未知物質（HPLC2 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、規格内であった。
苛酷試験 温度	50℃	ガラス瓶（密栓）	3 ヵ月	カプセル剤皮が変化し、内容物が着色した。また、SNI-c&t-SO が 0.24%増加し、溶出率が 56.1%まで低下し、規格外であった。その他、未知物質（HPLC1 法）が 0.08%増加した。
苛酷試験 湿度	40℃ 75%RH	ガラス瓶（開放）	6 ヵ月	カプセル剤皮が変化し、SNI-c&t-SO が 0.49%増加し、また、溶出率が 23.3%まで低下し、規格外であった。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。
苛酷試験 光	D65 ランプ	無色 ガラスシャーレ	1,200,000 Lux・hr	規格内

7．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8．他剤との配合変化（物理化学的変化）	該当しない
9．溶出性[3)]	試験液に水 900mL を用い、日局一般試験法の溶出試験法第 2 法により、毎分 50 回転で試験を行った。本品の 20 分間の溶出率が 80%以上のときは適合とした。 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。
10. 容器・包装	
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	該当しない
(2)包装	42 カプセル［21 カプセル（PTP）×2］ 100 カプセル［10 カプセル（PTP）×10］
(3)予備容量	該当しない
(4)容器の材質	PTP：ポリ塩化ビニルフィルム／アルミ箔
11. 別途提供される資材類	該当しない
12. その他	該当資料なし

Ⅴ　治療に関する項目

１．効能又は効果	シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善
２．効能又は効果に関連する注意	設定されていない
３．用法及び用量	
(1) 用法及び用量の解説	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。
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	「Ⅴ．5．(3)用量反応探索試験」を参照
４．用法及び用量に関連する注意	設定されていない
５．臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	該当資料なし
(2) 臨床薬理試験	国内第Ⅰ相試験[4)] 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、ALT、γ-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と考えられる顎下腺腫張（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。 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及び用量は、「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) 用量反応探索試験

国内前期第Ⅱ相試験[5)]

シェーグレン症候群患者 50 例に対し、1 日用量を 30mg（10mg×3 回）、60mg（20mg×3 回）、90mg（30mg×3 回）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。唾液分泌改善度、自覚症状改善度及び他覚症状改善度を総合評価した結果、改善率（中等度改善以上）は 55.3%（21/38 例）であり、1 日 60～90mg の範囲で有効性が期待できるものとされた。

主な副作用は、嘔気 14.3%（7/49 例）、腹痛 8.2%（4/49 例）、倦怠感 6.1%（3/49 例）であった。

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及び用量は、「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) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内後期第Ⅱ相試験[6)]

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 4 週間食後反復投与による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。

90mg 群の唾液分泌改善度、自覚症状改善度及び他覚症状改善度を総合評価した結果、6mg との間に有意差が認められた（Steel 検定：p=0.011）。改善率（中等度改善以上）は 47.2%（25/53 例）であり、主な副作用は、嘔気 12.9%（8/62 例）、腹痛 6.5%（4/62 例）であった。

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及び用量は、「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。

国内第Ⅲ相比較試験[7)]

シェーグレン症候群患者 214 例を対象に、本剤を 1 日 90mg（30mg×3 回）投与した際の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 週間食後反復投与による二重盲検群間比較試験を実施した。唾液分泌改善度、自覚症状改善度及び他覚症状改善度を総合評価した結果、改善率（中等度改善以上）は、本剤群 56.0%（47/84 例）、プラセボ群 23.3%（21/90 例）であり、両群間に有意差が認められた（U 検定：p＜0.001）。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。

主な副作用は、嘔気 10.9%（11/101 例）、アミラーゼ上昇 10.1%（8/79 例）、腹痛 6.9%（7/101 例）であった。

2) 安全性試験

国内一般臨床試験（長期投与試験）[8)]
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食後反復経口投与を実施した。唾液分泌改善度、自覚症状改善度及び他覚症状改善度を総合評価した結果、改善率（中等度改善以上）は、4週後24.8%（80/323例）、12週後40.6%（121/298例）、28週後54.6%（131/240例）、52週後61.2%（101/165例）であり、最終評価時において55.6%（200/360例）であった。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。
主な副作用は、嘔気11.3%（52/462例）、腹痛7.6%（35/462例）、下痢5.2%（24/462例）であり、28週以上の投与において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なかった。
なお、投与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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容[9)]

（1）使用成績調査
使用成績調査は、平成13年10月1日から平成18年3月31日までの期間に中央登録方式にて実施され、国内269施設から2,212例の症例が収集された。このうち安全性は、2,020例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は23.9％（483/2,020例）であり、承認時までの試験と比較して高くはなかった。器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、胃腸障害14.5％（292例）、皮膚及び皮下組織障害4.5％（91例）、神経系障害1.9％（39例）等で、発現した主な副作用は、悪心130件、多汗症78件、下痢35件、胃不快感30件等であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。
安全性に影響を及ぼす背景因子を検討したところ、罹病期間の長い症例で胃腸障害の発現率が高くなる傾向が認められ、シェーグレン症候群は臓器病変を伴うことがある進行性の自己免疫疾患であることに起因しているものと考えられた。また、コリン系薬剤を併用することによって本剤の消化器系への作用が増強することが考えられた。
有効性は、2,017例が解析対象とされた。有効率は79.0％（1,443/1,826例）であり、承認時までの試験と比較して低くはなかった。
有効性に影響を及ぼす背景因子を検討したところ、罹病期間が長いと有効率が低くなる傾向であり、本剤は唾液腺細胞に作用し、唾液分泌を促進するが、シェーグレン症候群は唾液腺が破壊される進行性の疾患であるため、罹病期間が長い患者においては病変の進行により残存する唾液腺が減少しているために、有効率が低くな

ったと推測された。

本剤はムスカリン受容体刺激作用を有するコリン系の薬剤であり、ムスカリン受容体を介した副作用が発現する可能性があるため、特に循環器系及び消化器系副作用の発現状況、抗コリン作用を有する薬剤との併用による影響について、また、シェーグレン症候群の約半数の患者では乾燥症状以外の臓器病変を有し、その一つに間質性肺炎が含まれるため、間質性肺炎の増悪について重点調査項目として、調査した。循環器系副作用の発現率は 1.2 %〔25/2,020 例、心臓障害 0.9 %（19 例）及び血管障害 0.3 %（6 例）〕であり、承認時までの試験における発現率と比較して高くなる傾向は認められなかった。一方、消化器系副作用の発現率も 14.5 %(292/2,020 例）であり、承認時までの試験における発現率と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した消化器系副作用の発現時期については、承認時までの試験と同様に投与初期に多い傾向であった。抗コリン系薬剤併用の有無別の有効率は、本調査においては有意な差は認められなかった。

間質性肺炎を合併する症例は 43 例であり、うち 1 例に増悪が認められたが、承認時までの試験における間質性肺炎増悪の発現率と比較して増加傾向にはなかった。

(2) 特定使用成績調査

特定使用成績調査は、日常診療下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性に関する情報を把握することを目的に、平成 14 年 9 月 1 日から平成 18 年 3 月 31 日までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 57 施設から 273 例の症例が収集された。

このうち安全性は、255 例が解析対象とされた。副作用発現率は 38.0 %（97/255 例）であり、承認時までの試験と比較して高くなる傾向は認められなかった。

器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、胃腸障害 18.0 %(46 例)、皮膚及び皮下組織障害 7.8 %（20 例）、臨床検査 6.3 %（16 例）等で、発現した主な副作用は、悪心及び多汗症各 18 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子を検討したところ、罹病期間が長い症例で副作用発現率が高くなる傾向であり、使用成績調査と同様な理由が考えられた。

安全性解析対象症例 255 例の平均観察期間（± 標準偏差、以下同様）は 400.5 ± 329.8 日、中央値（最小-最大、以下同様）は 354 日（1-1,030 日）であった。

副作用発現時期に関して、副作用発現時期と副作用発現率との関係を検討した。「臨床検査」の副作用発現率については、いずれの時期においてほぼ同程度の発現率であったが、「胃腸障害」、「皮膚及び皮下組織障害」副作用発現率については、投与初期に最も高く、その後、長期投与に伴って高くなる傾向は認められなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子を検討したところ、罹病期間が長い症例で有効率が低くなる傾向が認められた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	該当しない
(7) その他	

Ⅵ 薬効薬理に関する項目

1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アセチルコリン塩化物、アンベノニウム塩化物、カルプロニウム塩化物、ベタネコール塩化物、ジスチグミン臭化物、ピリドスチグミン臭化物、アクラトニウムナパジシル酸塩、ネオスチグミン、ピロカルピン塩酸塩等のコリン作動薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は電子添文を参照すること。

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_3 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[10)]

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	[^{3}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
オキソトレモリン	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

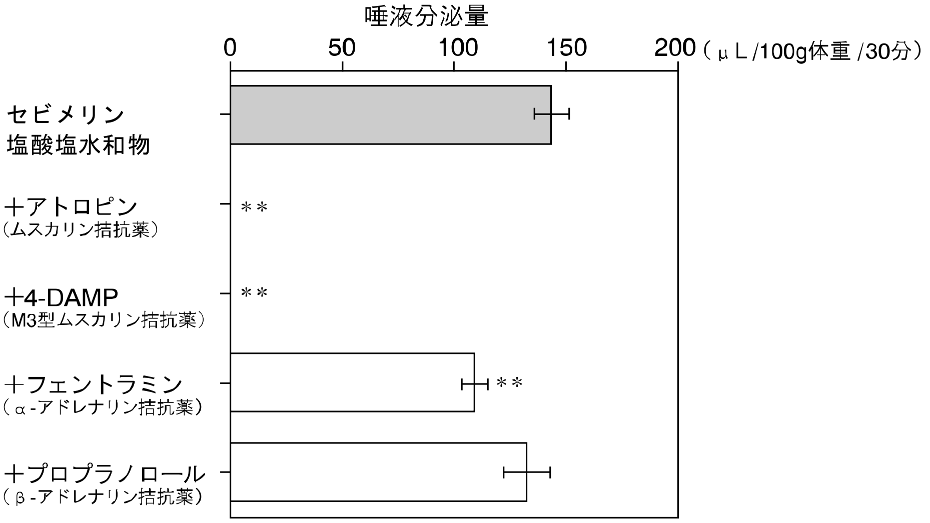
QNB：quinuclidinyl benzilate（平均値±標準偏差、n=3）

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[11,12)]

ラットを用いて唾液分泌促進効果に対する各種拮抗薬（1mg/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 1mg/kg をそれぞれ静脈内投与し、20 分後に、サリグレン 6mg/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。



＊＊$p<0.01$
（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（6mg/kg、静注）はムスカリン拮抗薬（アトロピン）、M_3 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〉[13)]

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_1、M_3 又は M_5 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_2 又は M_4 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_1 型及び M_3 型受容体を介した反応は、1×10^{-6}mol/L から、その他の反応は 1×10^{-5}mol/L から認められた。唾液分泌に関与している M_3 型受容体での有効濃度は、1×10^{-6}mol/L（1μmol/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_1、M_3 又は M_5 受容体サブタイプを発現させた CHO-K1 細胞に［^{3}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_2 又は M_4 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

	M_1		M_3		M_5	
作動薬	MEC	MR	MEC	MR	MEC	MR
セビメリン塩酸塩水和物	1×10^{-6}	83.3	1×10^{-6}	69.4	1×10^{-5}	15.0
ピロカルピン	1×10^{-6}	94.4	1×10^{-6}	44.9	1×10^{-6}	50.0
カルバコール	1×10^{-6}	100.0	1×10^{-7}	100.0	1×10^{-7}	100.0

cAMP 生成抑制

	M_2		M_4	
作動薬	MEC	MR	MEC	MR
セビメリン塩酸塩水和物	1×10^{-5}	66.0	1×10^{-5}	54.6
ピロカルピン	1×10^{-6}	94.3	1×10^{-5}	66.9
カルバコール	1×10^{-7}	100.0	1×10^{-6}	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)

〈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[14)]。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、α-アドレナリン拮抗薬（フェントラミン）及びβ-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）。

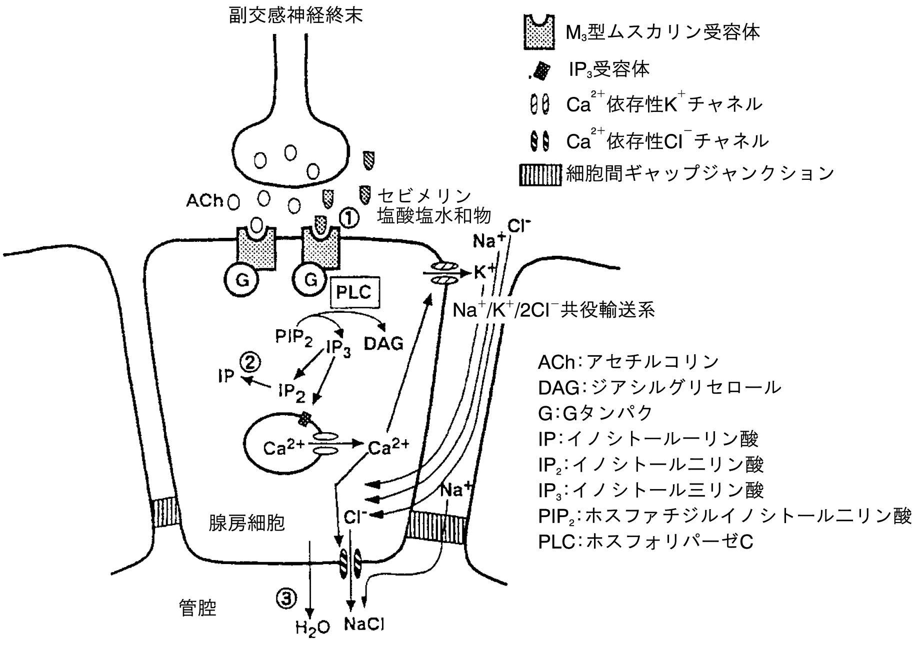


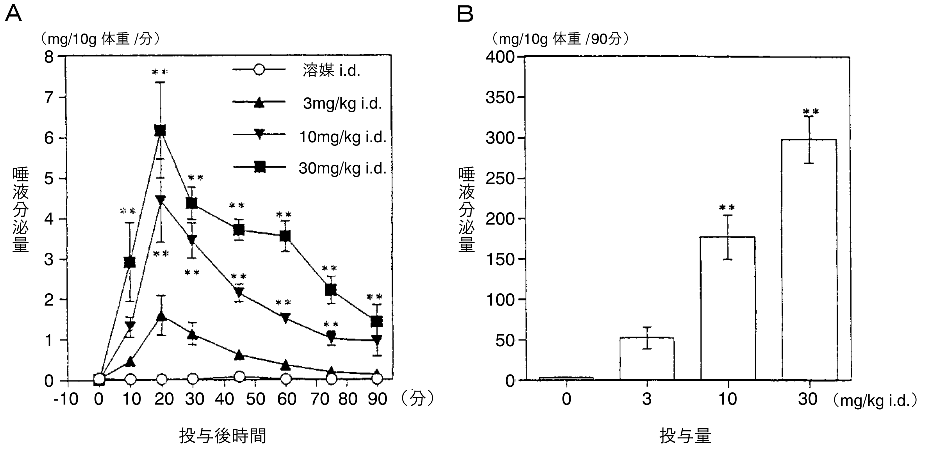
図　セビメリン塩酸塩水和物の唾液分泌促進作用機序の模式図。
セビメリン塩酸塩水和物は、①M_3型ムスカリン受容体を刺激し、
②イノシトールリン脂質代謝回転を促進して、
③唾液分泌を促進する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 唾液分泌促進作用
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[10,15)]。

(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[10)]
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3mg/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。

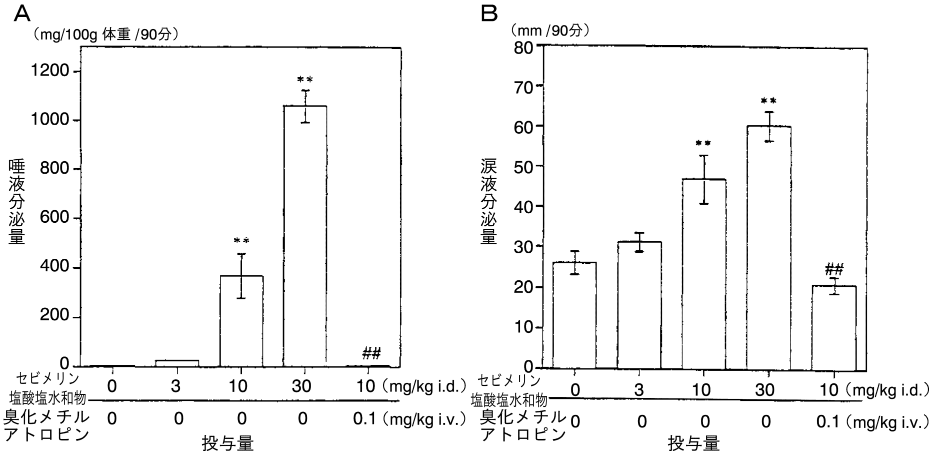
マウスの唾液分泌に対するセビメリン塩酸塩水和物の作用



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、Dunnett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[10)]
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。

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



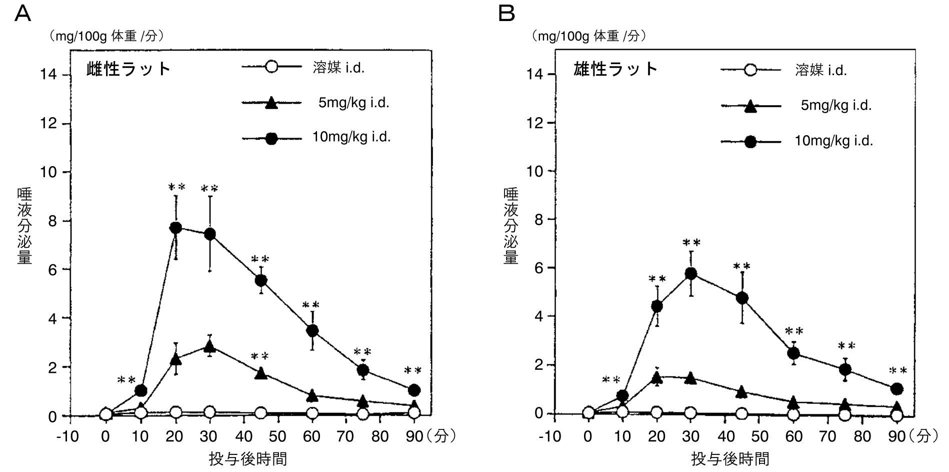
A：唾液分泌量
B：涙液分泌量
平均値±標準誤差 (n=6)
溶媒群（セビメリン塩酸塩水和物 0mg/kg）に対して＊＊p＜0.01、セビメリン塩酸塩水和物 10mg/kg 群に対して＃＃p＜0.01（一元配置分散分析、Tukey compromise 多重比較）

注）本剤の承認された効能又は効果は、「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[16)]

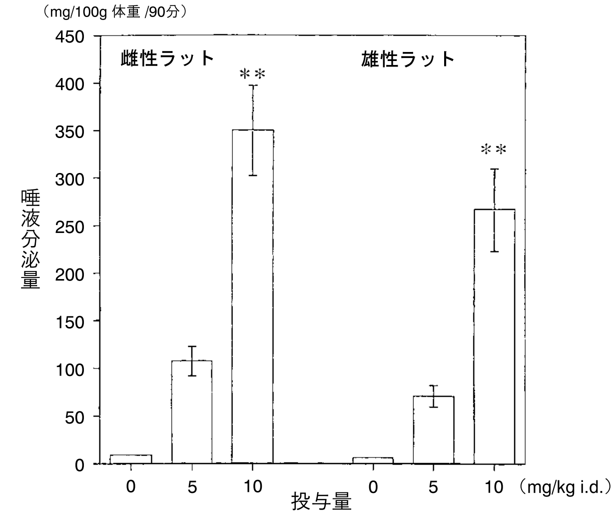
8 週齢の Wistar 系雌性及び雄性ラットを 1 群 10 匹として使用し、セビメリン塩酸塩水和物の唾液分泌促進作用を検討した。麻酔下のラットにセビメリン塩酸塩水和物 5 及び 10mg/kg 又は溶媒（生理食塩液）を十二指腸内投与した。投与前 10 分間及び投与後 90 分まで、分泌された唾液を、口腔内に挿入した綿球で拭い取り、10 ないし 15 分毎に重量を測定した。
セビメリン塩酸塩水和物は、雌雄いずれにおいても、5 及び 10mg/kg 投与で、全ての個体の唾液分泌量が、溶媒群の分泌量の 2 倍を越え、用量依存的な唾液分泌促進作用を示した。
雌雄ラットにおいて、セビメリン塩酸塩水和物は 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）

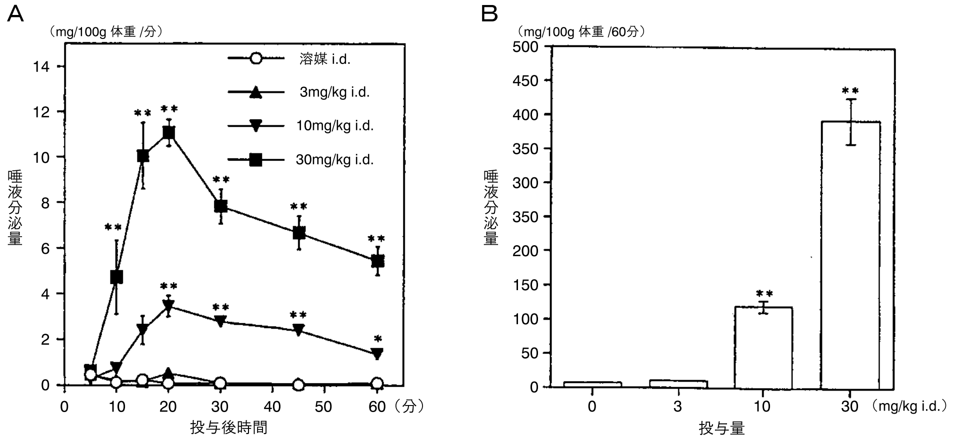
④ラットにおける唾液分泌促進作用と血漿中濃度との関係[17)]

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。

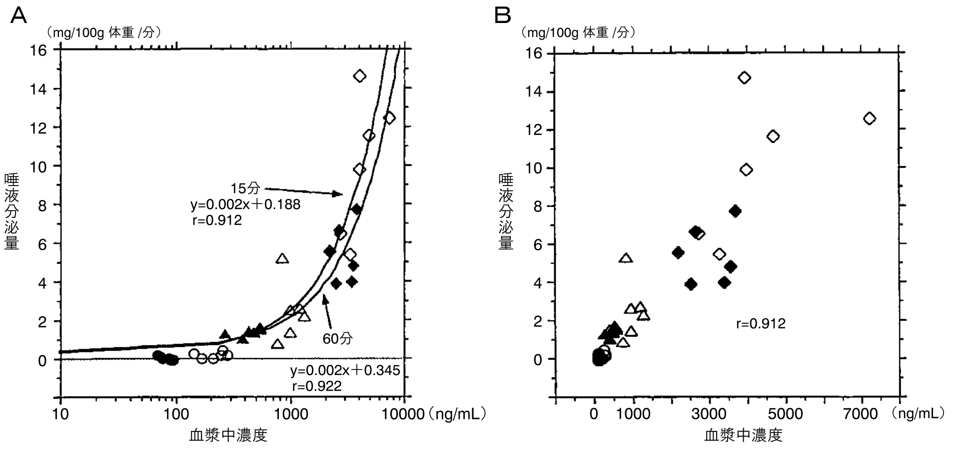
セビメリン塩酸塩水和物は、10mg/kg 以上の用量において用量依存的な唾液分泌促進作用を示した。その効果は投与約 10 分後には出現し、15 から 20 分後に最大に達し、少なくとも 60 分後まで持続した。セビメリン塩酸塩水和物の血漿中濃度と唾液分泌量との間には強い相関（r=0.912）が認められた。また、溶媒群と比べて有意な唾液分泌量の増加が認められた 10mg/kg 投与 60 分後の血漿中濃度と唾液分泌量から、セビメリン塩酸塩水和物は、ラットにおいて、ほぼ 300ng/mL の血漿中濃度から唾液分泌促進作用を示し、その時の唾液分泌量は、およそ 1mg/100g 体重/分であった。

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、Dunnett 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



A：血漿中濃度対数表示
B：血漿中濃度実数表示
各測定時における個々の動物の値を示した。

○ 3mg/kg、15分
● 3mg/kg、60分
△ 10mg/kg、15分
▲ 10mg/kg、60分
◇ 30mg/kg、15分
◆ 30mg/kg、60分

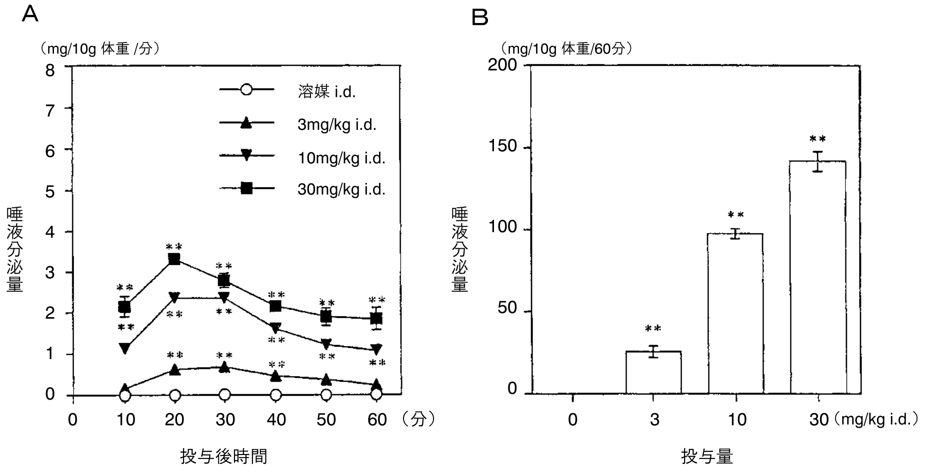
(2)病態動物における唾液分泌促進作用

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[10)]

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 3mg/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、3mg/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）

②IQI/Jcl マウス（自己免疫疾患モデル）における唾液分泌促進作用 [10)]

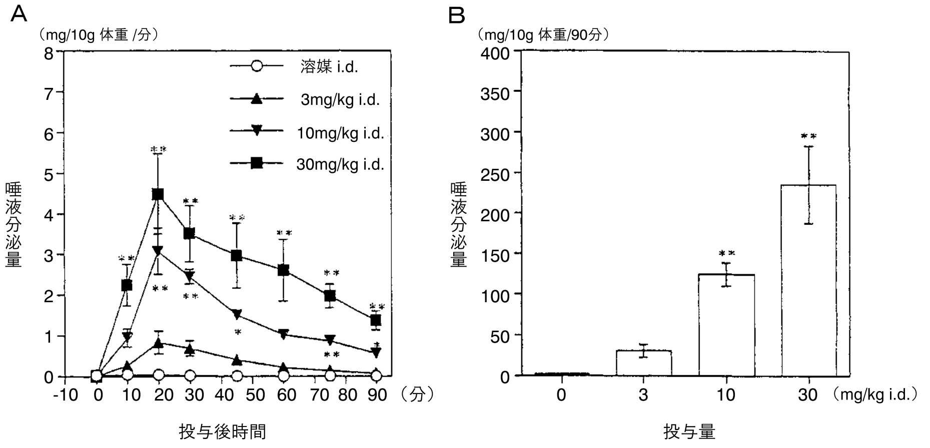
36 週齢の IQI/Jcl 系（IQI）雌性マウス（1 群 n=6）を使用し、自己免疫疾患モデルにおける唾液分泌促進作用を検討した。

IQI/Jcl 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、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 [10]



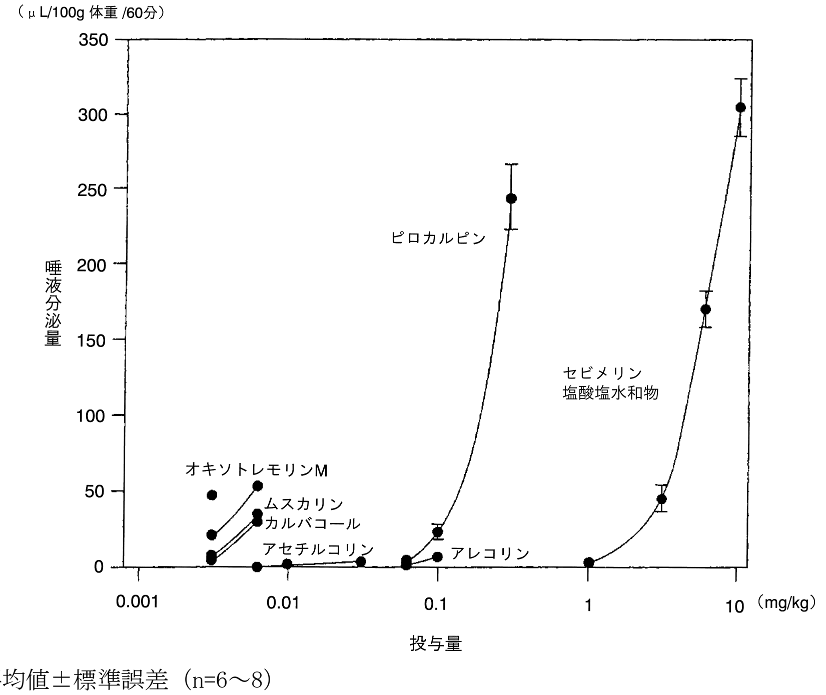
A：唾液分泌量の経時変化
B：90 分間の唾液分泌量
平均値±標準誤差（n=6）
溶媒群に対して＊p＜0.05、＊＊p＜0.01（一元配置分散分析、Dunnett の多重比較）

(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 [11,12]

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、オキソトレモリン 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。



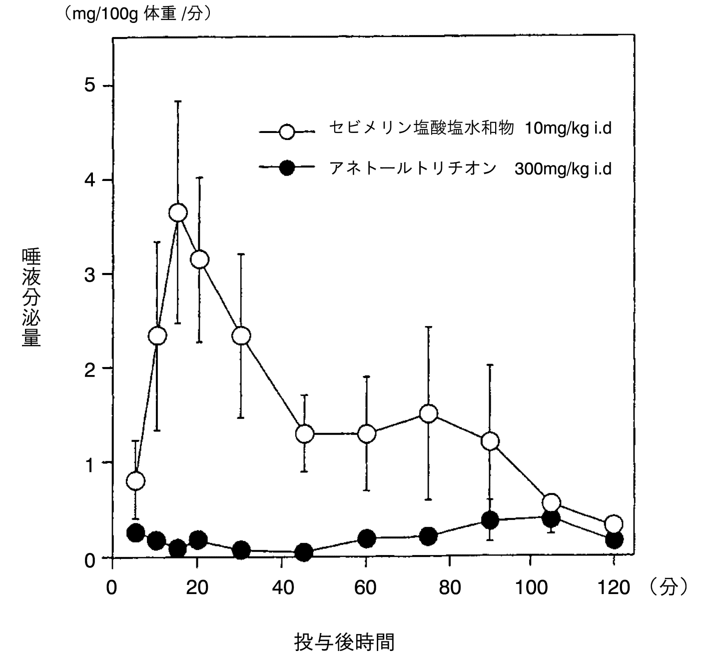
平均値±標準誤差（n=6～8）

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（2011 年 11 月販売中止）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）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

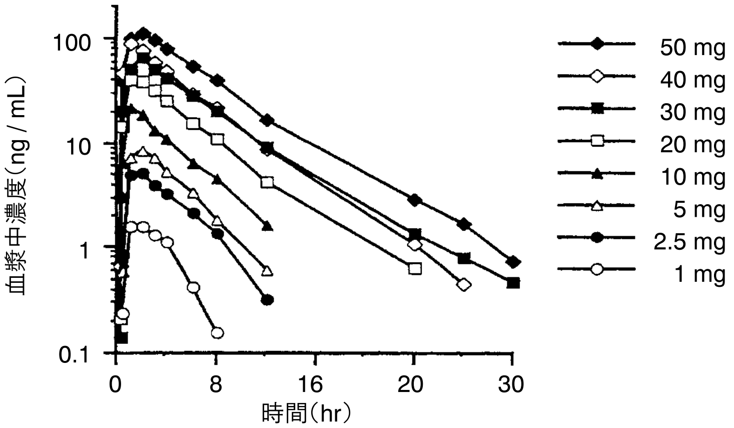
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男子の体内動態（第Ⅰ相試験）[4)]

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含有カプセル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 Cmax に達した後、2.7～4.3 時間の $t_{1/2}$ 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）

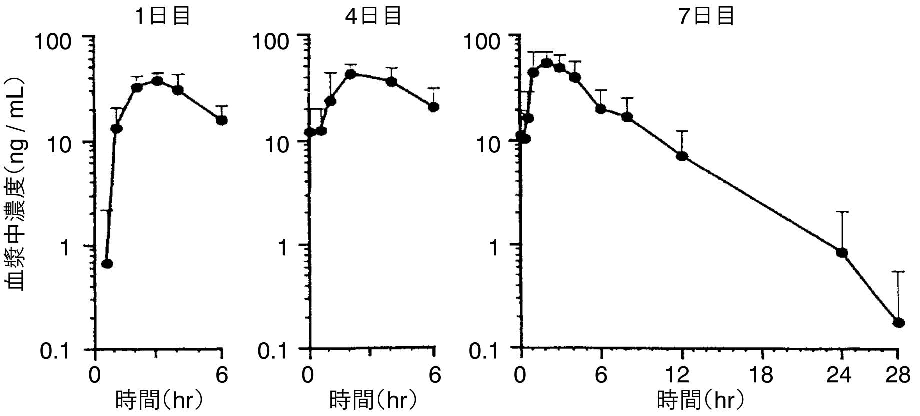
投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	CLr (L/hr/kg)	Vd/F (L/kg)	尿中排泄率[a] (%)
1	1.7± 0.4	1.7±0.5	N.C.	7.3± 4.3[b]	2.19±0.90	0.34±0.08	－	16.4± 3.4
2.5	5.5± 0.7	1.5±0.6	3.8±0.6	32.6± 6.5	1.00±0.19	0.18±0.04	5.5±1.4	18.1± 3.9
5	9.6± 4.0	1.8±1.0	2.8±0.5	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。
a）0～24 時間尿、投与量に対する％　b）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。

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及び用量は、「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_{0hr} や C_{6hr} 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 回目、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_{0hr} [a] (ng/mL)	C_{6hr} [b] (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	尿中排泄率[c] (%)
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。
a) 各投与日の第 1 回目投与直前値。　b) 各投与日の第 2 回目投与直前値。
c) 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[18)]

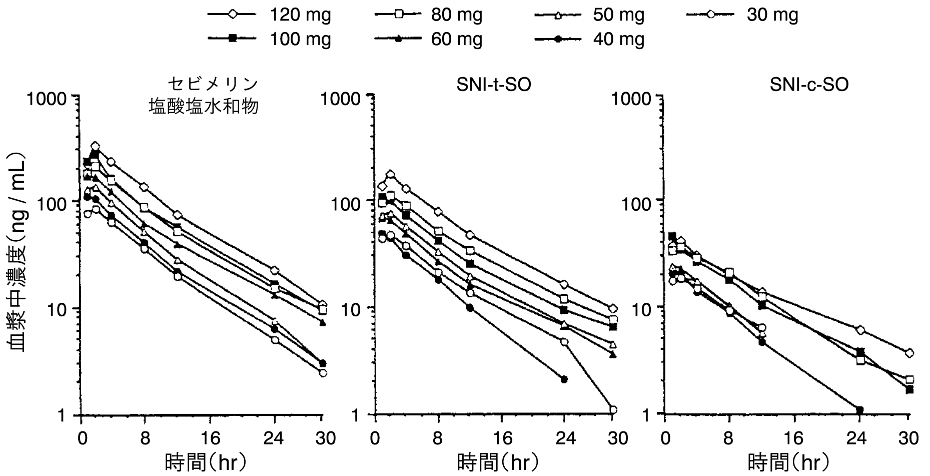
健康高齢男子にセビメリン塩酸塩水和物含有カプセルを空腹時に単回経口投与(30～120mg、Aグループ：62～80歳、平均年齢71歳、平均体重60.7kg、Bグループ：60～77歳、平均年齢68歳、平均体重62.3kg)又は食後に反復経口投与(1日量180mg、60mg×3回/日で6日間及び7日目に1回、60～79歳、平均年齢69歳、平均体重61.4kg)したときの未変化体と代謝物の血漿中濃度推移及び尿中排泄について検討した。

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Cmax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Cmaxに達した後、5.7～11.2時間の$t_{1/2}$で消失した。SNI-SO_2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。

未変化体の Cmax 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、Vd/F、Tmax 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)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	CL/F (L/hr/kg)	Vd/F (L/kg)	CLr (L/hr/kg)
セビメリン塩酸塩水和物[a]							
30[b]	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[c]	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[b]	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[c]	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[b]	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[c]	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[b]	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[b]	50.6± 28.9	1.8±1.2	8.2±1.7	520.2± 181.0	－	－	－
40[c]	51.4± 32.3	1.7±0.5	6.5±2.1	420.3± 162.0	－	－	－
50[b]	83.0± 56.0	1.3±0.5	8.7±1.6	786.9± 387.5	－	－	－
60[c]	71.7± 37.2	1.3±0.5	8.8±2.1	690.4± 270.3	－	－	－
80[b]	114.0± 69.3	1.5±0.5	8.8±1.7	1241.8± 531.2	－	－	－
100[c]	112.9± 40.6	1.3±0.5	8.7±1.2	1046.2± 305.1	－	－	－
120[b]	184.4±118.1	1.8±0.4	8.4±1.9	1804.0± 859.7	－	－	－
SNI-c-SO							
30[b]	19.5± 7.5	1.5±1.2	7.5±2.2	216.4± 56.7	－	－	－
40[c]	22.8± 9.4	1.7±0.5	7.7±3.5	208.8± 41.7	－	－	－
50[b]	24.6± 13.7	1.2±0.4	6.1±1.9	213.0± 80.6	－	－	－
60[c]	25.4± 10.6	1.7±1.2	5.7±1.7	215.7± 56.2	－	－	－
80[b]	41.3± 24.5	2.2±1.0	8.0±2.3	445.2± 159.2	－	－	－
100[c]	47.3± 12.5	1.2±0.4	8.8±2.5	423.7± 95.2	－	－	－
120[b]	46.2± 23.2	1.7±0.5	11.2±4.1	539.9± 155.9	－	－	－

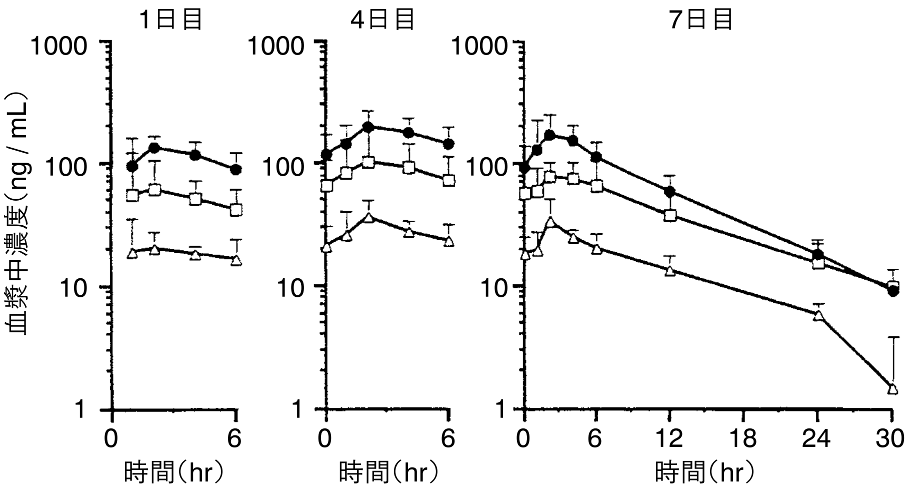
a）セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す。
b）A グループ。(62～80 歳、平均年齢 71 歳、平均体重 60.7kg)
c）B グループ。(60～77 歳、平均年齢 68 歳、平均体重 62.3kg)

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及び用量は、「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 Cmax に達し、その後減少した（図）。未変化体の Cmax、Tmax 及び $AUC_{0\text{-}6hr}$ 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±0.8 時間の $t_{1/2}$ で消失し、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 2051.7±726.8ng・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[a)]　　－□－：SNI-t-SO

－△－：SNI-c-SO

a) 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及び用量は、「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	Cmax (ng/mL)	C_{0hr}[a] (ng/mL)	C_{6hr}[b] (ng/mL)	Tmax (hr)	$AUC_{0\text{-}6hr}$ (ng・hr/mL)
セビメリン塩酸塩水和物[c]					
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

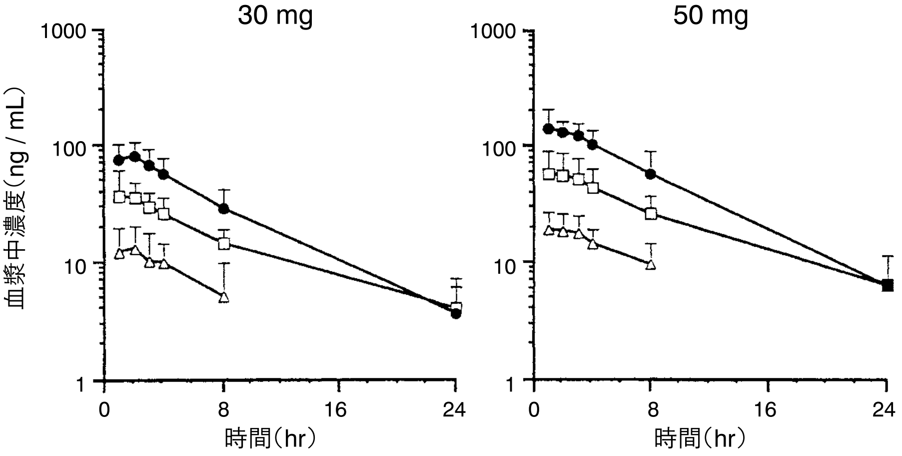
a）各投与日の第 1 回目投与直前値
b）各投与日の第 2 回目投与直前値
c）セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す

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及び用量は、「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[19)]

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 Cmax に達した後、4.7～5.1 時間の $t_{1/2}$ 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 Cmax に達した後、4.9～7.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。未変化体と代謝物の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の値は用量に比例して増大した（表）。なお、血漿中の $SNI\text{-}SO_2$ 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[a)]　―□―：SNI-t-SO

―△―：SNI-c-SO

a）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	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (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[a)]	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[a)]	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	―	―

a）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及び用量は、「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) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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 Tmax は食前投与に比べ遅れていたが、Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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[20)]。

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	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (ng・hr/mL)	尿中排泄率[a)] (%)
A) 食前投与					
セビメリン塩酸塩水和物[b)]	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[c)]	5.6±1.9
B) 食後投与					
セビメリン塩酸塩水和物[b)]	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.：血漿中濃度が低いため算出できなかった　　SNI-t-CO：代謝物、SNI-c-SO：代謝物
a)　0～24 時間尿、投与量に対する％
b)　セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す　　c)　n＝5
＊：p＜0.05（t 検定)、平均値±標準偏差（n＝6)

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及び用量は、「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．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(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) その他

該当資料なし

3．母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4．吸　収

(1)吸収部位

〈参考：動物実験（ラット）〉[21)]

雄ラットの結紮した消化管の各部位ループ内に［^{14}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}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〉[22)]

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及び用量は、「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)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）[23)]

27.9％（イヌ）[24)]

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及び用量は、「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。

5．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）〉[21)]

ラットに［^{14}C］セビメリン塩酸塩水和物 5mg/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［^{14}C］セビメリン塩酸塩水和物を 5mg/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

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし
〈参考：動物実験〉[21]
ラットに［^{14}C］セビメリン塩酸塩水和物 5mg/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) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし
〈参考：動物実験（ラット）〉[25]
妊娠 18 日目の絶食した雌ラットに［^{14}C］セビメリン塩酸塩水和物を 5mg/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) 乳汁への移行性

該当資料なし
〈参考：動物実験（ラット）〉[25]
分娩後 11 日目の授乳中ラットに［^{14}C］セビメリン塩酸塩水和物を 5mg/kg で単回投与した。
血漿中の放射能濃度は投与後 30 分で Cmax に達した後、2.6 時間の $t_{1/2}$ 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 Cmax に達した後、血漿中と同様に 2.7 時間の $t_{1/2}$ 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、$AUC_{0-\infty}$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）〉[21]
ラットに［^{14}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。

(6) 血漿蛋白結合率

(1) *in vitro* 試験成績[26]

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 50～1,000ng/mL の添加濃度で 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。

6. 代　謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

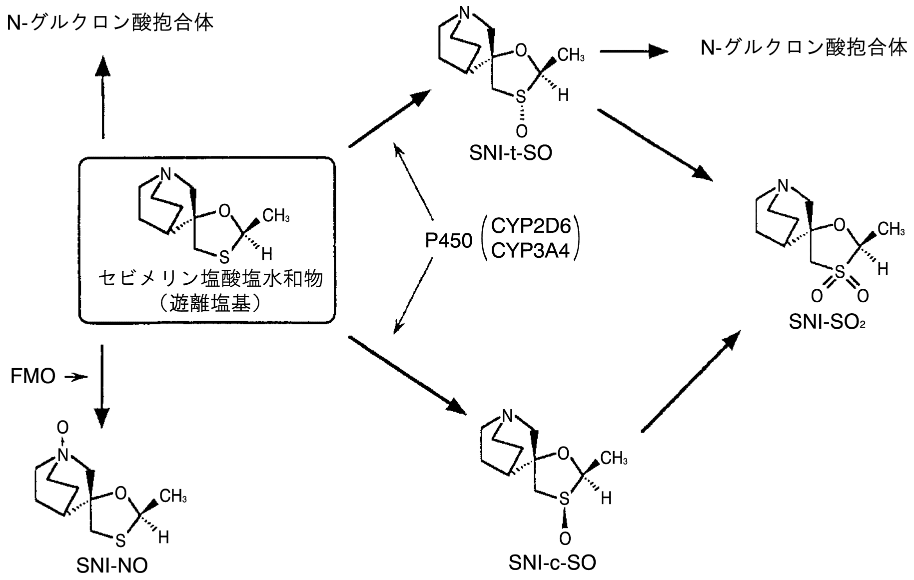
(1) 代謝部位：主に肝臓（従として腎臓）

（ヒト・外国人でのデータ）[22]

健康成人男子（24～43 歳、平均年齢 31.5 歳）に $[^{14}C]$ 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[27]

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（CYP 等）の分子種、寄与率

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[28]。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[29]。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[30]。

(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活性比、存在比率

主代謝物 SNI-c-SO、SNI-t-SO、SNI-SO_2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[31)]。

7．排　泄

(1)排泄部位
〈参考：外国人でのデータ〉[22)]
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[4)]。
〈参考：[^{14}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）〉[22)]
健康成人男子に [^{14}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 [^{14}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。

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及び用量は、「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}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±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± 6.6
SNI-t-SO	35.8±10.4
SNI-c-SO	8.7± 1.3
SNI-NO	4.1± 0.8
UK-U1[a)]	14.6± 6.8
UK-U2[b)]	7.7± 1.9
合　　計	86.8± 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

8．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)高齢者男子[32)]

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) 2)健康高齢男子での体内動態」を参照

(2)シェーグレン症候群患者（女性）[33)]

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 Cmax 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．(2) 3)シェーグレン症候群患者での体内動態」を参照

11. その他

該当資料なし

Ⅷ　安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

設定されていない

2．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者［冠状動脈硬化に伴う狭窄所見を冠状動脈攣縮により増強し、虚血性心疾患の病態を悪化させるおそれがある。］

2.2 気管支喘息及び慢性閉塞性肺疾患の患者［気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。］

2.3 消化管及び膀胱頸部に閉塞のある患者［消化管又は膀胱筋を収縮又は緊張させ、症状を悪化させるおそれがある。］

2.4 てんかんのある患者［てんかん発作を起こすおそれがある。］

2.5 パーキンソニズム又はパーキンソン病の患者［パーキンソニズム又はパーキンソン病の症状を悪化させるおそれがある。］

2.6 虹彩炎のある患者［縮瞳が症状を悪化させるおそれがある。］

【解説】

2.1 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[34]ことから「重篤な虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者」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。

2.2 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。

2.3 消化管及び膀胱頸部に閉塞のある患者にコリン作動薬を投与することにより、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。

2.4 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。

2.5 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。

2.6 虹彩炎のある患者にコリン作動薬を投与することにより、瞳孔に作用し、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．効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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】

8.1 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。

8.2 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。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高度の唾液腺腫脹及び唾液腺の疼痛を有する患者
症状を悪化させるおそれがある。

9.1.2 間質性肺炎の患者
間質性肺炎を増悪する可能性がある。［11.1.1 参照］

9.1.3 膵炎の患者
膵液の分泌が亢進し、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4 過敏性腸疾患の患者
腸管運動が亢進し、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.5 消化性潰瘍の患者
消化液の分泌が亢進し、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.6 胆のう障害又は胆石のある患者
胆管を収縮させ、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.7 尿路結石又は腎結石のある患者
尿管及び尿道を収縮させ、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.8 前立腺肥大に伴う排尿障害のある患者
膀胱筋を収縮又は緊張させ、排尿障害を悪化させるおそれがある。

9.1.9 甲状腺機能亢進症の患者
心血管系に作用し、不整脈又は心房細動を起こすおそれがある。

9.1.10 全身性進行性硬化症の患者
心血管系、消化器系に作用し、症状を悪化させるおそれがある。

【解説】

9.1.1 高度の唾液腺腫脹及び唾液腺の疼痛を有する患者に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。

9.1.2 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。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、「8. (1)重大な副作用と初期症状」を参照。

9.1.3 膵炎の患者にコリン作動薬を投与することにより、膵液の分泌が亢進し、膵炎の症状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。

9.1.4 過敏性腸疾患の患者にコリン作動薬を投与することにより、腸管運動が亢進し、過敏性腸疾患の症状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。

9.1.5 消化性潰瘍の患者にコリン作動薬を投与することにより、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。

9.1.6 胆のう障害又は胆石のある患者にコリン作動薬を投与することにより、胆管開口部の Oddi 括約筋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。

9.1.7 尿路結石又は腎結石のある患者にコリン作動薬を投与することにより、尿管及び尿道平滑筋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。

9.1.8 前立腺肥大のある患者にコリン作動薬を投与することにより、膀胱筋が収縮又は緊張し、排尿障害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。

9.1.9 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。

9.1.10 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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
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。

【解説】

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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
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。

【解説】
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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット）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。

(6) 授乳婦

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

【解説】
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。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

【解説】
本剤は小児等への使用経験がないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者への投与
慎重に投与すること。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。

【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

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
コリン作動薬 アセチルコリン塩化物 ベタネコール塩化物　等 コリンエステラーゼ阻害薬 ネオスチグミン アンベノニウム塩化物　等 アセチルコリン放出促進作用を有する薬剤 モサプリド　等	本剤又はこれらの薬剤の作用が増強されることがある。	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。	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。	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。

【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（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

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用
11.1.1 間質性肺炎の増悪（0.2%）
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。［9.1.2 参照］

【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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛	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、唾液腺痛、唾液腺腫大	消化不良、鼓腸放屁、便秘	胃部不快感
循環器		心悸亢進、心電図異常	脈拍不整、高血圧、頻脈	
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、そう痒	
肝臓		ALT上昇、AST上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇	LAP上昇、LDH上昇、総ビリルビン上昇、肝機能異常	
腎臓		尿中NAG上昇	尿蛋白陽性、BUN上昇	
その他		血清アミラーゼ上昇、胸痛、倦怠感、中性脂肪上昇	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、	浮腫、熱感

◆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）[35)]

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上昇	1(0.1%)
中枢・末梢神経系障害		ALT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%)

(2) 臨床検査値異常発現状況（承認時）[35)]

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 上昇 2.3%（18/791）、AST 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 上昇	17/793(2.1)
	ALT 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)

(3) 副作用発現状況（承認後）[9)]

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 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)

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

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない
〈参考〉
問い合わせ先　表紙参照

11. 適用上の注意

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

【解説】
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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ 非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [36,37]

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（3～5mg/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（1mg/kg 以上）と呼吸数の増加傾向及び徐脈（3mg/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	3mg/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	2mg/kgまで溶媒と異なる変化は認められなかった。 4mg/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。 8mg/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。

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	8mg/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。
中枢神経系に及ぼす影響	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。
中枢神経系に及ぼす影響	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。
中枢神経系に及ぼす影響	抗痙攣作用	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。
中枢神経系に及ぼす影響	抗痙攣作用	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。
中枢神経系に及ぼす影響	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。
中枢神経系に及ぼす影響	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。
中枢神経系に及ぼす影響	体温	正常温度	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。
中枢神経系に及ぼす影響	体温	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。
中枢神経系に及ぼす影響	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。
中枢神経系に及ぼす影響	脳波	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。
中枢神経系に及ぼす影響	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。
中枢神経系に及ぼす影響	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。

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*	1×10^{-5} 1×10^{-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*	1×10^{-8} ～ 1×10^{-5} mol/L	1×10^{-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*	1×10^{-8} ～ 1×10^{-4} mol/L	1×10^{-6}mol/L 以上で収縮。 1×10^{-4}mol/L で収縮率はアセチルコリンの3×10^{-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*	3×10^{-5} ～ 3×10^{-3} mol/L	3×10^{-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*	1×10^{-7} ～ 3×10^{-4} mol/L	1×10^{-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*	1×10^{-7} ～ 3×10^{-4} mol/L	3×10^{-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。

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*	1×10^{-8} ～ 1×10^{-3} mol/L	3×10^{-6}mol/L 以上で収縮。 1×10^{-3}mol/L での収縮率はアセチルコリンの 1×10^{-3}mol/L での収縮の 51.5%。
自律神経・平滑筋に及ぼす影響（続き）	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*	1×10^{-8} ～ 1×10^{-4} mol/L	1×10^{-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。
自律神経・平滑筋に及ぼす影響（続き）	摘出輸精管標本	フェニレフリン収縮	ラット Wistar系 (9)	*in vitro*	1×10^{-8} ～ 1×10^{-4} mol/L	1×10^{-4}mol/Lで輸精管標本のフェニレフリン誘発収縮を増強。
自律神経・平滑筋に及ぼす影響（続き）	摘出子宮標本	非妊娠子宮	ラット Wistar系 (3～7)	*in vitro*	1×10^{-5} ～ 1×10^{-4} mol/L	影響なし。
自律神経・平滑筋に及ぼす影響（続き）	摘出子宮標本	妊娠子宮	ラット Wistar系 (5～11)	*in vitro*	1×10^{-6} ～ 1×10^{-4} mol/L	妊娠18～20日目の子宮標本で、1×10^{-5}mol/L以上で自動運動増強。
自律神経・平滑筋に及ぼす影響（続き）	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。
自律神経・平滑筋に及ぼす影響（続き）	生体位子宮	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。
自律神経・平滑筋に及ぼす影響（続き）	摘出膀胱標本		モルモット Hartley系 (8)	*in vitro*	1×10^{-7} ～ 1×10^{-3} mol/L	3×10^{-6}mol/L以上で自動運動亢進、筋緊張増大。 1×10^{-3}mol/Lでの収縮率はアセチルコリンの1×10^{-3}mol/Lでの収縮の60.1%。
自律神経・平滑筋に及ぼす影響（続き）	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。 1mg/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。
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 (2～3)	十二指腸内投与	0.1,0.3,1,3,10 mg/kg	1mg/kg以上で大腿動脈血流量減少。 3mg/kg以上で呼吸数の増加傾向、徐脈。
呼吸・循環器系に及ぼす影響	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。 1mg/kg以上で頻脈。 3mg/kgで呼吸数の増加。
呼吸・循環器系に及ぼす影響	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。 3mg/kg以上で持続性の昇圧。
呼吸・循環器系に及ぼす影響	血圧 心拍数		無麻酔 ラット Wistar系 (5～6)	経口投与	30mg/kg	影響なし。

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）	心拍数・血圧反応	迷走神経刺激	麻酔イヌ ビーグル (3)	十二指腸内投与	3mg/kg	影響なし。
		両側総頸動脈閉塞	麻酔イヌ ビーグル (3)	十二指腸内投与	3mg/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*	1×10^{-7} ～ 1×10^{-5} mol/L	1×10^{-6}mol/L以上で収縮力の減少。 3×10^{-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*	1×10^{-6} ～ 1×10^{-4}・g/心臓	1×10^{-5}g/心臓以上で心拍数減少。 1×10^{-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	1mg/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^{+}及びCl^{-}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。

<table>
<tr><th colspan="3">試験項目</th><th>動物種及び系統（n）</th><th>投与経路</th><th>投与量又は濃度</th><th>試験成績</th></tr>
<tr><td rowspan="9">その他の作用（続き）</td><td colspan="2">メトヘモグロビン形成</td><td>ラット
Wistar系
(6)</td><td>in vitro</td><td>10,30,100μg/mL</td><td>作用なし。</td></tr>
<tr><td colspan="2">血液凝固能
PT、APTT</td><td>ラット
Wistar系
(7)
(10)</td><td>経口投与
単回
5週間
反復</td><td>30mg/kg
30mg/kg/日</td><td>影響なし。
影響なし。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">血小板凝集能</td><td rowspan="2">ADP 凝集</td><td>ラット
Wistar系
(5～11)</td><td>in vitro</td><td>30,100μg/mL</td><td>影響なし。</td></tr>
<tr><td>ラット
Wistar系
(7)
(10)</td><td>経口投与
単回
5週間
反復</td><td>30mg/kg
30mg/kg/日</td><td>影響なし。
影響なし。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">コラーゲン凝集</td><td>ラット
Wistar系
(5～11)</td><td>in vitro</td><td>30,100μg/mL</td><td>100μg/mLで凝集の反応潜時延長。</td></tr>
<tr><td>ラット
Wistar系
(8)
(10)</td><td>経口投与
単回
5週間
反復</td><td>30mg/kg
30mg/kg/日</td><td>影響なし。
影響なし。</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">溶血作用</td><td>ラット
Wistar系
ウサギ
JW系
イヌ
ビーグル
(各3)</td><td>in vitro</td><td>10,30,100μg/mL</td><td>作用なし。</td></tr>
<tr><td>ラット
Wistar系
(10)</td><td>経口投与
5週間
反復</td><td>30mg/kg/日</td><td>作用なし。</td></tr>
</table>

(3) その他の薬理試験

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[38)]。

4種の主要代謝物は、(SNI-c-SO、SNI-t-SO、SNI-SO_2、SNI-NO（「Ⅶ. 6. 代謝」を参照））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[31)]。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[39,40]

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_{50}（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_{50} (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 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
		♀	104,118,136, 156,180	LD_{50} (95%信頼限界)	108.5	
	静脈内	♂	22.5,33.8, 45.0,56.3, 67.5	LD_{50} (95%信頼限界)	49.7	一般状態 ♂♀：痙攣、呼吸困難、流涙、散瞳、挙尾 ♂：振戦、腹臥、眼球突出 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
		♀	30.6,39.4 48.1,56.9, 65.6	LD_{50} (95%信頼限界)	44.8	
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

(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[41)]

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　♂：90.2～108.4g ♀：67.2～85.0g				
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 回復群	♂：10　♀：10 ♂：8　♀：8	♂：10　♀：10 ♂：8　♀：8	♂：10　♀：10 ♂：8♀：8	♂：10　♀：10 ♂：8　♀：8	♂：10　♀：10 ♂：8　♀：8
死亡数 投与終了時剖検群 回復数	♂：0　♀：0 ♂：0　♀：0	♂：0　♀：0 ♂：0　♀：0	♂：0　♀：0 ♂：0　♀：0	♂：0　♀：0 ♂：0　♀：0	♂：0　♀：7 ♂：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）[a)] 膵臓（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

a) 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[42)]

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 1mg/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、6mg/kg/日群以上で散瞳が、36mg/kg/日群で流涎、流涙、軟便及び痙攣、並びに膵臓（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 6mg/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　♂：88～102g　♀：81～94g			
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[a)] ♀：0	♂：0 ♀：0	♂：1 ♀：6 (1)[b)]
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[c)]	―	―	―	―
摂餌量[c)]	―	―	―	―
摂水量[c)]	―	―	―	―
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 ♀：膵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］ ♂♀：膵臓・顎下腺の腺房細胞の肥大
無毒性量	6mg/kg/日			

―：特記すべき変化なし

a) 第 37 週に投与過誤により死亡した。

b) 6 例中 1 例は、第 49 週に体重減少のため、切迫屠殺した。

c) 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

(3) 遺伝毒性試験 [43)]

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) がん原性試験 [44)]

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。

(5) 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）[45)]

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3mg/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）[46)]

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_1）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_2）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_1）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_0）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/日以上の群で流涎、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5mg/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_1）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_0）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）[47)]

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_1）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_2）の発育に影響は認められなかった。

母動物（F_0）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/日群で一過性の間代性・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3mg/kg/日と推定された。

(6)局所刺激性試験

該当資料なし

(7)その他の特殊毒性

(1) 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[36)]ので、依存性試験は実施しなかった。

(2) 抗原性[48)]

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。

Ⅹ　管理的事項に関する項目

1．規制区分

製剤：サリグレンカプセル®30mg　該当しない

有効成分：セビメリン塩酸塩水和物　劇薬

2．有効期間

3年

3．包装状態での貯法

室温保存

4．取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて保存すること。

5．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり

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　　：ピロカルピン塩酸塩

〈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、アクラトニウムナパジシル酸塩、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、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
サリグレン®カプセル30mg	2001年6月20日	21300AMZ00481	2001年8月31日	2001年9月4日

9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 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。

11. 再審査期間

8年（2001年6月～2009年6月）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
サリグレン®カプセル30mg	2399012M1034	2399012M1034	42カプセル：1141290010203 100カプセル：1141290010102	610451016

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI 文献

1．引用文献

1）2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ロ.1
2）2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ハ.1
3）2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ハ.2
4）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)
5）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)
6）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 6mg、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)
7）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)
8）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)
9）再審査報告書（2010 年 10 月 1 日）
10）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 acethylcholine receptors. Jpn. J. Pharmacol. 78(3) 373-380 (1998) (PMID:9869272)
11）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)
12）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(1) 123-129 (1994) (PMID:7517901)
13）2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.7
14）作用機序（2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.1.(2)）
15）Masunaga H, et al. : Long-lasting salivation induced by a novel muscarinic receptor agonist SNI-2011 in rats and dogs. Eur. J. Pharmacol. 339(1) 1-9 (1997) (PMID:9450610)
16）2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.3
17）2001 年 6 月 20 日承認、申請資料概要ホ.4

18）2001年6月20日承認、申請資料概要ト.7
19）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(4) 393-405 (2001)
20）2001年6月20日承認、申請資料概要ト.6
21）2001年6月20日承認、申請資料概要ヘ.2
22）2001年6月20日承認、申請資料概要 参考資料ト2追加
23）2001年6月20日承認、申請資料概要ヘ9.2(3)
24）2001年6月20日承認、申請資料概要ヘ10.2
25）2001年6月20日承認、申請資料概要ヘ.8
26）2001年6月20日承認、申請資料概要ヘ.5
27）2001年6月20日承認、申請資料概要ヘ.6,7,11～14
28）2001年6月20日承認、申請資料概要ヘ.13
29）2001年6月20日承認、申請資料概要ヘ.6
30）2001年6月20日承認、申請資料概要ヘ.14
31）2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.13,14
32）2001年6月20日承認、申請資料概要ヘ.20, ト.7
33）2001年6月20日承認、申請資料概要ト.8
34）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)
35）承認審査資料　：　臨床試験成績のまとめ（承認時集計）
36）2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.16
37）2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.17
38）2001年6月20日承認、申請資料概要ホ.12
39）2001年6月20日承認、申請資料概要ニ.1
40）2001年6月20日承認、申請資料概要ニ.2
41）2001年6月20日承認、申請資料概要ニ.3
42）2001年6月20日承認、申請資料概要ニ.5
43）2001年6月20日承認、申請資料概要ニ.17
44）2001年6月20日承認、申請資料概要ニ.13,14
45）2001年6月20日承認、申請資料概要ニ.7
46）2001年6月20日承認、申請資料概要ニ.8
47）2001年6月20日承認、申請資料概要ニ.10
48）2001年6月20日承認、申請資料概要ニ.11

２．その他の参考文献

該当資料なし

XII 参考資料

1．主な外国での発売状況	該当資料なし
2．海外における臨床支援情報	該当資料なし

XIII 備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
(1) 粉砕	該当資料なし
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当資料なし
2．その他の関連資料	該当資料なし

最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

● 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構　医療用医薬品 情報検索
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

● 専用アプリ「添文ナビ®」にて下記の GS1 バーコードを読み取り、ご覧ください。

(01)14987170005352

「添文ナビ®」の使い方は下記ページをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

製造販売元
日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求 No.	SAL-10-B

2024 年 2 月作成