

# 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 2013 に準拠して作成

口腔乾燥症状改善薬

**エボザック<sup>®</sup>カプセル30mg**

(セビメリン塩酸塩水和物カプセル)

**EVOXAC<sup>®</sup> Capsules 30mg**

|                           |                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形                        | 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<br>(セビメリン塩酸塩として 30mg) を含有                                                                                                                                      |
| 一般名                       | 和名：セビメリン塩酸塩水和物（JAN）<br>洋名：Cevimeline Hydrochloride Hydrate（JAN）                                                                                                                            |
| 製造販売承認年月日<br>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<br>薬価基準収載年月日：2001 年 8 月 31 日<br>発売年月日：2001 年 9 月 4 日                                                                                                             |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名  | 製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社                                                                                                                                                                      |
| 医薬情報担当者の連絡先               |                                                                                                                                                                                            |
| 問い合わせ窓口                   | アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部<br>TEL:06-6941-0306 FAX：06-6943-8212<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/">https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/</a> |

本 IF は 2021 年 12 月作成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください。

# IF 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

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（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、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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に審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式】

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目次

|                                     |   |                                                 |    |
|-------------------------------------|---|-------------------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目                         | 1 | 10. 製剤中の有効成分の定量法                                | 9  |
| 1. 開発の経緯                            | 1 | 11. 力 価                                         | 9  |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性                   | 1 | 12. 混入する可能性のある夾雑物                               | 9  |
| II. 名称に関する項目                        | 2 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に<br>関する情報                 | 9  |
| 1. 販売名                              | 2 | 14. その他                                         | 9  |
| (1) 和 名                             | 2 | V. 治療に関する項目                                     | 10 |
| (2) 洋 名                             | 2 | 1. 効能又は効果                                       | 10 |
| (3) 名称の由来                           | 2 | 2. 用法及び用量                                       | 10 |
| 2. 一般名                              | 2 | 3. 臨床成績                                         | 10 |
| (1) 和 名（命名法）                        | 2 | (1) 臨床データパッケージ                                  | 10 |
| (2) 洋 名（命名法）                        | 2 | (2) 臨床効果                                        | 10 |
| (3) システム                            | 2 | (3) 臨床薬理試験                                      | 10 |
| 3. 構造式又は示性式                         | 2 | (4) 探索的試験                                       | 10 |
| 4. 分子式及び分子量                         | 2 | (5) 検証的試験                                       | 11 |
| 5. 化学名（命名法）                         | 2 | 1) 無作為化並行用量反応試験                                 | 11 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号                   | 2 | 2) 比較試験                                         | 11 |
| 7. CAS登録番号                          | 2 | 3) 安全性試験                                        | 11 |
| III. 有効成分に関する項目                     | 3 | 4) 患者・病態別試験                                     | 11 |
| 1. 物理化学的性質                          | 3 | (6) 治療的使用                                       | 11 |
| (1) 外観・性状                           | 3 | 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・<br>製造販売後臨床試験(市販後臨床試験) | 11 |
| (2) 溶解性                             | 3 | 2) 承認条件として実施予定の内容<br>又は実施した試験の概要                | 12 |
| (3) 吸湿性                             | 4 | VI. 薬効薬理に関する項目                                  | 13 |
| (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点                  | 4 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群                           | 13 |
| (5) 酸塩基解離定数                         | 4 | 2. 薬理作用                                         | 13 |
| (6) 分配係数                            | 4 | (1) 作用部位・作用機序                                   | 13 |
| (7) その他の主な示性値                       | 4 | (2) 薬効を裏付ける試験成績                                 | 17 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性                | 5 | (3) 作用発現時間・持続時間                                 | 20 |
| 3. 有効成分の確認試験法                       | 6 | VII. 薬物動態に関する項目                                 | 21 |
| 4. 有効成分の定量法                         | 6 | 1. 血中濃度の推移・測定法                                  | 21 |
| IV. 製剤に関する項目                        | 7 | (1) 治療上有効な血中濃度                                  | 21 |
| 1. 剤 形                              | 7 | (2) 最高血中濃度到達時間                                  | 21 |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状                    | 7 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度                              | 21 |
| (2) 製剤の物性                           | 7 | (4) 中毒域                                         | 23 |
| (3) 識別コード                           | 7 | (5) 食事・併用薬の影響                                   | 23 |
| (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、<br>無菌の旨及び安定なpH域等 | 7 | (6) 母集団（ポピュレーション）解析により<br>判明した薬物体内動態変動要因        | 23 |
| 2. 製剤の組成                            | 7 | 2. 薬物速度論的パラメータ                                  | 23 |
| (1) 有効成分（活性成分）の含量                   | 7 | (1) 解析方法                                        | 23 |
| (2) 添加物                             | 7 | (2) 吸収速度定数                                      | 23 |
| (3) その他                             | 7 | (3) バイオアベイラビリティ                                 | 23 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意                 | 7 | (4) 消失速度定数                                      | 24 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性                  | 8 | (5) クリアランス                                      | 24 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性                     | 9 | (6) 分布容積                                        | 24 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）                | 9 | (7) 血漿蛋白結合率                                     | 24 |
| 7. 溶出性                              | 9 |                                                 |    |
| 8. 生物学的試験法                          | 9 |                                                 |    |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法                   | 9 |                                                 |    |

|                                                   |    |                                              |    |
|---------------------------------------------------|----|----------------------------------------------|----|
| 3. 吸 収 .....                                      | 24 | 13. 過量投与 .....                               | 40 |
| 4. 分 布 .....                                      | 24 | 14. 適用上の注意 .....                             | 40 |
| (1) 血液－脳関門通過性 .....                               | 24 | 15. その他の注意 .....                             | 41 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 .....                              | 24 | 16. その他 .....                                | 41 |
| (3) 乳汁への移行性 .....                                 | 25 |                                              |    |
| (4) 髄液への移行性 .....                                 | 25 | <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....                 | 42 |
| (5) その他の組織への移行性 .....                             | 25 | 1. 薬理試験 .....                                | 42 |
| 5. 代 謝 .....                                      | 26 | (1) 薬効薬理試験 .....                             | 42 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 .....                              | 26 | (2) 副次的薬理試験 .....                            | 42 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）<br>の分子種 .....              | 27 | (3) 安全性薬理試験 .....                            | 42 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....                         | 27 | (4) その他の薬理試験 .....                           | 47 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....                           | 27 | 2. 毒性試験 .....                                | 48 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....                         | 27 | (1) 単回投与毒性試験 .....                           | 48 |
| 6. 排 泄 .....                                      | 27 | (2) 反復投与毒性試験 .....                           | 48 |
| (1) 排泄部位及び経路 .....                                | 27 | (3) 生殖発生毒性試験 .....                           | 48 |
| (2) 排泄率 .....                                     | 27 | (4) その他の特殊毒性 .....                           | 49 |
| (3) 排泄速度 .....                                    | 28 | <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....                  | 50 |
| 7. トランスポーターに関する情報 .....                           | 28 | 1. 規制区分 .....                                | 50 |
| 8. 透析等による除去率 .....                                | 28 | 2. 有効期間又は使用期限 .....                          | 50 |
|                                                   |    | 3. 貯法・保存条件 .....                             | 50 |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....             | 29 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 .....                          | 50 |
| 1. 警告内容とその理由 .....                                | 29 | 5. 承認条件等 .....                               | 50 |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....                       | 29 | 6. 包 装 .....                                 | 50 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意<br>とその理由 .....               | 29 | 7. 容器の材質 .....                               | 50 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意<br>とその理由 .....               | 30 | 8. 同一成分・同効薬 .....                            | 50 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 .....                              | 30 | 9. 国際誕生年月日 .....                             | 51 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....                      | 31 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....                    | 51 |
| 7. 相互作用 .....                                     | 31 | 11. 薬価基準収載年月日 .....                          | 51 |
| (1) 併用禁忌とその理由 .....                               | 31 | 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の<br>年月日及びその内容 ..... | 51 |
| (2) 併用注意とその理由 .....                               | 32 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日<br>及びその内容 .....         | 51 |
| 8. 副作用 .....                                      | 33 | 14. 再審査期間 .....                              | 51 |
| (1) 副作用の概要 .....                                  | 33 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....                    | 51 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 .....                             | 33 | 16. 各種コード .....                              | 51 |
| (3) その他の副作用 .....                                 | 34 | 17. 保険給付上の注意 .....                           | 51 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び<br>臨床検査値異常一覧 .....               | 35 | <b>XI. 文 献</b> .....                         | 52 |
| (5) 基礎疾患、合併症、重症度<br>及び手術の有無等背景別の<br>副作用発現頻度 ..... | 39 | 1. 引用文献 .....                                | 52 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意<br>及び試験法 .....                  | 39 | 2. その他の参考文献 .....                            | 52 |
| 9. 高齢者への投与 .....                                  | 40 | <b>XII. 参考資料</b> .....                       | 53 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....                          | 40 | 1. 主な外国での発売状況 .....                          | 53 |
| 11. 小児等への投与 .....                                 | 40 | 2. 海外における臨床支援情報 .....                        | 53 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                            | 40 | <b>XIII. 備 考</b> .....                       | 55 |
|                                                   |    | その他の関連資料 .....                               | 55 |



## 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は雪印乳業株式会社がイスラエル生物学的研究所と共同で、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探索し、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のラセミ体化合物である。当初、本剤はアルツハイマー病の記憶及び学習障害を改善することを期待して開発を始めた。しかし、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国内外の臨床医から強く要請され、並行して開発を進めた。1992年から開始されたシェーグレン症候群患者を対象とした臨床試験により、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の改善を示すことが検証され、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、「エボザックカプセル30mg」として2001年9月発売された。また、2010年10月には、薬事法第14条第2項第3号イからハマまでのいずれにも該当しない、との再審査結果を得た。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### (1)有効性

- 1) シェーグレン症候群における口腔乾燥症状の自覚症状、他覚所見を改善する（「V. 治療に関する項目」参照）。
- 2) 唾液腺のムスカリン受容体を刺激し、唾液分泌を促進する（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）。
- 3) 経口投与後速やかに吸収され、唾液分泌促進作用を示す（「VII. 薬物動態に関する項目」参照）。
- 4) 52週の投与においても、有効性及び安全性の低下は認められなかった（「V. 治療に関する項目」参照）。

#### (2)安全性

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（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1)和 名

エボザック<sup>®</sup>カプセル 30mg

#### (2)洋 名

EVOXAC<sup>®</sup> Capsules 30mg

#### (3)名称の由来

エボザック (EVOXAC) の EVO は、Evolution (進化・発展・進展) に、XAC は Exact (正確・的確) に由来する。効果が確実で、未来に向かって進化する薬剤ということでエボザック (EVOXAC) 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 (JAN)

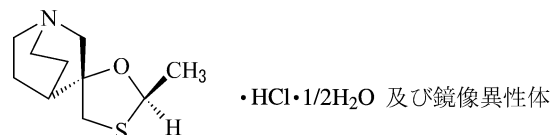
#### (2)洋 名 (命名法)

Cevimeline Hydrochloride Hydrate (JAN) 、cevimeline (INN)

#### (3)ステム

-meline : コリン作動薬

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{10}H_{17}NOS \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

分子量 : 244.79

### 5. 化学名 (命名法)

(±)-*cis*-2-Methylspiro[1,3-oxathiolane-5,3'-quinuclidine]monohydrochloride hemihydrate

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : SNI-2011、AF102B、FKS-508、SND-5008、SNK-508

### 7. CAS 登録番号

153504-70-2

## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

## (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解度及び溶解性（25℃）

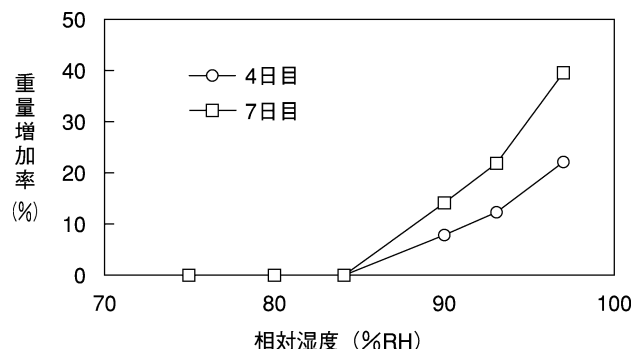
| 溶媒名         | 溶解度<br>(mg/mL) | セビメリン塩酸塩水和物 1g を<br>溶かすのに要した溶媒量 (mL) | 溶解性      |
|-------------|----------------|--------------------------------------|----------|
| 水           | 766            | 0.44                                 | 極めて溶けやすい |
| 酢酸（100）     | 539            | 0.73                                 | 極めて溶けやすい |
| メタノール       | 504            | 1.1                                  | 溶けやすい    |
| 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<br>(mg/mL) | セビメリン塩酸塩水和物 1g を<br>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

25℃で相対湿度 84%RH 以下では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

融点：約 203℃（分解）

(5)酸塩基解離定数

pKa：8.94

(6)分配係数

本品は酸性領域では解離型となっているため、ほとんど有機相へ分配せず、弱塩基性領域から次第に有機相へ分配し始め、塩基性領域では遊離塩基となり有機相へ分配する。

分配係数（1-オクタノール/緩衝液）

| pH   | 分配係数 |
|------|------|
| 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

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。

各 pH 緩衝液中の極大吸収波長と比吸光度

| 溶 媒            | 極大吸収波長  | 比吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ |
|----------------|---------|----------------------|
| 0.01% pH4 緩衝液  | 203.0nm | 56.4                 |
| 0.01% pH8 緩衝液  | 208.0nm | 44.2                 |
| 0.01% pH12 緩衝液 | 213.5nm | 46.9                 |

pH：本品 1g を水 100mL に溶かした時の pH は 4.9～5.4。

水分：「日局一般試験法」水分測定法（カールフィッシャー法）により測定した時、3.5～3.8%を示す。

旋光性：本品の水溶液（1→10）は旋光性を示さない。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

## (1) 各種条件下における安定性

各種条件下で本品の安定性（性状、確認試験、pH、純度試験、水分及び含量）を検討した結果は以下のとおりであった。

| 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                               | 36 ヶ月                 | 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                               | 6 ヶ月                  | 変化は認められなかった。                                   |
| 苛<br>酷<br>試<br>験 | 温度 | 60℃  | —      | 暗所                             | ガラス瓶（密栓）                                       | 3 ヶ月                  | 変化は認められなかった。                                   |
|                  |    | 80℃  |        |                                |                                                | 2 ヶ月                  |                                                |
|                  | 湿度 | 40℃  | 75% RH | 暗所                             | ガラス瓶（開放）                                       | 6 ヶ月                  | 性状において 1 ヶ月より凝集が認められ不安定であったが、他の項目に変化は認められなかった。 |
|                  |    | 60℃  | 60% RH |                                |                                                | 3 ヶ月                  |                                                |
|                  | 光  | 25℃  | —      | D65 ランプ<br>(1000lx×<br>24hr/日) | 測定検体：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）             | 60 万 120 万<br>lx・hr*2 | 変化は認められなかった。                                   |
|                  |    |      |        |                                | 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）をアルミニウム箔で覆った |                       |                                                |

\*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) 強制分解による生成物

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） | <br>及び鏡像異性体 |
| B-1（熱）             |             |
| B-3（熱）             |             |
| QTA（熱）             |             |
| SNI-c-SO（熱、過酸化水素）  | <br>及び鏡像異性体 |
| UK-6（熱）            |             |
| SNI-t-SO（過酸化水素）    | <br>及び鏡像異性体 |
| QHT（酸性）            |             |

## 3. 有効成分の確認試験法

- ・第三級アミンのドラーゲンドルフ試液による呈色・沈殿反応
- ・塩化物の硝酸銀試液による沈殿反応
- ・日局一般試験法「赤外吸収スペクトル測定法」

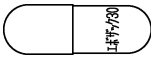
## 4. 有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤 形

## (1)剤形の区別、外観及び性状

| 販売名                   | 有効成分<br>(1 カプセル中)                                 | 剤 形           | 内容物       | 色    |      | 外 形                                                                                 |            |
|-----------------------|---------------------------------------------------|---------------|-----------|------|------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                       |                                                   |               |           | キャップ | ボディー | 全長<br>(mm)                                                                          | 重さ<br>(mg) |
| エボザック<br>カプセル<br>30mg | セビメリン塩酸塩<br>水和物 31.15mg<br>(セビメリン塩酸塩<br>として 30mg) | カプセル<br>(3 号) | 白色の<br>粉末 | 黄色   | 白色   |  |            |
|                       |                                                   |               |           |      |      | 16                                                                                  | 271        |

## (2)製剤の物性

該当資料なし

## (3)識別コード

該当しない

## (4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1)有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

## (2)添加物

乳糖水和物

カプセル：ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム

## (3)その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下で本剤の安定性を検討した。その結果は以下のとおりであった。本品の最終包装品（PTP・アルミピロー・函）は 25℃/60%RH の長期保存試験で 36 ヶ月及び 30℃/60%RH の加速試験で 12 ヶ月安定であった。

製剤の安定性

| 試 験    | 保存条件  |        |        | 保存形態                   | 保存期間               | 結 果*4,5                                                                                                         |
|--------|-------|--------|--------|------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | 温度    | 湿度     | 光      |                        |                    |                                                                                                                 |
| 長期保存試験 | 25℃   | 60% RH | 暗所     | PTP・アルミピロー・函           | 36 ヶ月              | 変化は認められなかった。*1                                                                                                  |
| 加速試験   | 40℃   | 75% RH | 暗所     | PTP・アルミピロー・函           | 6 ヶ月               | 6 ヶ月間保存した結果、カプセル剤皮が変化し、溶出率が約 30%まで低下し、不安定であった。また、SNI-c-及び t-SO が 0.27～0.35%、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                |                    | 6 ヶ月間保存した結果、溶出率が低下し、規格から外れるものがあり不安定であった。また、SNI-c-及び t-SO が 0.06%増加した。                                           |
|        | 30℃*2 | 60% RH | 暗所     | PTP・アルミピロー・函           | 12 ヶ月              | 変化は認められなかった。                                                                                                    |
|        |       |        |        | ポリエチレン瓶                |                    |                                                                                                                 |
| 苛酷試験   | 温度    | 40℃    | —      | 暗所                     | ガラス瓶（密栓）           | 6 ヶ月間保存した結果、SNI-c-及び t-SO が 0.06%、未知物質が 0.05%増加した。                                                              |
|        |       | 50℃    |        |                        |                    | 3 ヶ月間保存した結果、カプセル剤皮が変化し、溶出率が 56.1%まで低下し、不安定であった。また、内容物が着色し、SNI-c-及び t-SO が 0.24%、未知物質が 0.08%増加した。                |
|        | 湿度    | 40℃    | 75% RH | 暗所                     | ガラス瓶（開放）           | 6 ヶ月間保存した結果、カプセル剤皮が変化し、溶出率が 23.3%まで低下し、不安定であった。また、SNI-c-及び t-SO が 0.49%、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     | 25℃    | —      | D65 ランプ（1000lx×24hr/日） | 60 万 120 万 lx・hr*3 | 変化は認められなかった。                                                                                                    |
|        |       |        |        |                        |                    |                                                                                                                 |

\*1：試験項目：外観、類縁物質、溶出試験、含量

\*2：40℃/75%RH における加速試験では、溶出率の低下が予想されたため、30℃/60%RH における加速試験も実施した。

\*3：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 2.7 であり、平成 9 年 5 月 28 日薬審第 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。

\*4：SNI-c-及び t-SO：分解生成物「Ⅲ.2.(2)強制分解による生成物」参照

\*5：セビメリン塩酸塩水和物トランス異性体：分解生成物「Ⅲ.2.(2)強制分解による生成物」参照

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法第2法」による

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 第三級アミンのドラーゲンドルフ試液による呈色・沈殿反応

(2) 塩化物の硝酸銀試液による沈殿反応

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

## 11. 力 価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.2.(2)強制分解による生成物」参照

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. 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)臨床データパッケージ

該当しない

#### (2)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<sup>2,3,4</sup>。

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

なお、長期投与試験において、中止例は安全性採用例 462 例中 147 例（31.8%）あり、そのうち副作用による中止例は 93 例（20.1%）であった。また、副作用により中止した 93 例中 47 例（50.5%）は投与開始後 4 週間以内に中止し、さらに 93 例中 64 例（68.8%）は消化器障害による中止であった<sup>5</sup>。

#### (3)臨床薬理試験

##### 第 I 相臨床試験

##### 1) 単回投与<sup>1)</sup>

健康成人にセビメリン塩酸塩水和物 1、2.5、5、10、20、30、40、50mg を単回経口投与した。C<sub>max</sub> 及び AUC は用量に相関して増加し、臨床症状としては本剤の薬理作用によると考えられる唾液分泌亢進、消化管症状、尿道痛、発汗等を認めたが、頻度は低かった。また、臨床上問題となる臨床検査値変動は見られず、50mg までの忍容性を確認した。

##### 2) 反復投与<sup>1)</sup>

健康成人にセビメリン塩酸塩水和物 1 回 30mg 1 日 3 回、食後 7 日間反復経口投与した。血漿中濃度は少なくとも 4 日目には定常状態に達していると考えられ、また連続投与による蓄積はないと考えられた。本剤投与群の 6 例中、2 例に唾液分泌亢進が見られ、2 例に唾液分泌亢進によると考えられる顎下腺腫脹を認めたが、投与中及び投与中止後 24 時間以内に消失した。また軟便、下痢を認めた以外、臨床上問題となる変化は認めず、1 回 30mg 1 日 3 回 7 日間反復投与による忍容性を確認した。

注) 本剤の承認された用法・用量は、セビメリン塩酸塩として 1 回 30mg を 1 日 3 回食後経口投与である。

#### (4)探索的試験

##### 前期第 II 相臨床試験<sup>2)</sup>

シェーグレン症候群患者を対象に、セビメリン塩酸塩水和物を漸増法に従い、1 回 10mg、20mg 及び 30mg を 1 日 3 回 2～4 週間、毎食前 1 時間に投与し、口腔乾燥症状に対する有効性、安全性を検討した。その結果、1 日 60mg（1 回 20mg 1 日 3 回）～90mg（1 回 30mg 1 日 3 回）で有効性が期待できると判断された。また、1 日 90mg 投与までの安全性が確認された。

注) 本剤の承認された用法・用量は、セビメリン塩酸塩として 1 回 30mg を 1 日 3 回食後経口投与である。

## (5) 検証的試験

## 1) 無作為化並行用量反応試験

後期第Ⅱ相臨床試験<sup>3)</sup>

シェーグレン症候群患者を対象に、セビメリン塩酸塩水和物を 1 回 2mg (6mg/日)、1 回 20mg (60mg/日)、1 回 30mg (90mg/日) を毎食後 1 日 3 回 4 週間経口投与し、口腔乾燥症状に対する有効性、安全性を比較した。その結果、3 群の比較で自覚症状の「飲水切望感」及び「口腔内粘稠感」の改善度、全般改善度及び有用性において 6mg 投与群と 90mg 投与群の間に有意差が認められた。安全性では 3 群間に差は認められなかったことから、至適投与量は 1 日 90mg (30mg×3 回) が適当と判断した。

注) 本剤の承認された用法・用量は、セビメリン塩酸塩として 1 回 30mg を 1 日 3 回食後経口投与である。

## 2) 比較試験

第Ⅲ相臨床試験<sup>4)</sup>

シェーグレン症候群患者を対象に、セビメリン塩酸塩水和物 1 回 30mg とプラセボを 1 日 3 回食後に 4 週間経口投与する二重盲検比較試験で口腔乾燥症状に対する有効性、安全性を検討した。その結果、本剤はプラセボに比較し、安全性で副作用が多くみられたものの唾液分泌量を増加させ、「口腔内乾燥感」「食物摂取困難」「口腔内粘稠感」及び「口腔粘膜・舌・口唇・口角の乾燥感」の自他覚所見及び全般改善度を改善することから本剤の有用性が確認された。

注) 本剤の承認された用法・用量は、セビメリン塩酸塩として 1 回 30mg を 1 日 3 回食後経口投与である。

## 3) 安全性試験

長期投与試験<sup>5)</sup>

シェーグレン症候群患者を対象に、セビメリン塩酸塩水和物 1 回 30mg を 1 日 3 回食後に 28 週以上 (平均投与期間 41.6 週、最大 52 週) 経口投与しても副作用の頻度の増加又は新たな重度の副作用の発現等は認められず、有効性の減弱も認められなかった。

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

注) 本剤の承認された用法・用量は、セビメリン塩酸塩として 1 回 30mg を 1 日 3 回食後経口投与である。

## 4) 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・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

①使用成績調査<sup>6)</sup>

本剤の使用実態下での、安全性及び有効性に関する問題点・疑問点を把握することを目的として使用成績調査を実施し、269 施設から 2,212 例の調査票を収集した。

副作用発現率については、「Ⅷ.8.(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照。

重篤な副作用は 9 例 9 件 (間質性肺疾患 2 件、高血圧、腸管虚血、突発難聴、高血糖、腸閉塞、性器出血、血栓症各 1 件) で、いずれの副作用も回復もしくは軽快した。副作用発現時期は、投与開始から 28 日までに発現する割合が多く、承認時までの臨床試験と同様の傾向であった。患者背景で統計学的に有意に副作用発現率が高かった要因は、女性、医薬品の副作用歴あり、既往歴あり、合併症あり、間質性肺炎合併あり、肝障害合併あり、併用薬剤あり、であった。また、各罹病期間の副作用発現率にも有意な差が認められ、罹病期間が長い方が副作用発現率が高い傾向にあると考えられた。注目すべき副作用発現項目として循環器系、消化器系の副作用について検討したが、承認時までの臨床試験と比較して、これらの副作用発現率に上昇はみられなかった。間質性肺炎の憎悪については、間質性肺炎を合併

していた 43 例中、間質性肺炎の憎悪をみたのは 1 例のみであった。

有効性については、口腔内乾燥感、飲水切望感、食物摂取困難、口腔内粘稠感の自覚症状のうち、口腔内乾燥感における、投与開始 4 週後の有効率は 65% で、他の項目でも 8～12 週後には同程度の有効率が得られた。口腔粘膜、舌、口唇・口角の乾燥症状をみる他覚所見における有効率は、投与開始 4 週後に 52% で、12 週後に 67% であった。自覚症状と他覚所見を総合して評価すると、有効率は 79% であった。抗コリン系薬剤との併用による本剤の有効性への影響はみられなかった。

## ②特別調査<sup>7)</sup>

本剤を長期投与した際の安全性及び有効性について検討することを目的として、長期使用に関する特別調査を 57 施設にて実施した。安全性集計対象は 255 例（うち女性 239 例：93.73%、平均年齢 61.45 歳）、有効性集計対象は 240 例であった。また、安全性集計対象における観察期間（投与期間）の平均は 400.49 日、中央値は 354 日で、観察期間が 60 週を超えた症例は 113 例（44.31%）であった。

副作用発現率は 38.04%（97/255 例）であり、主な副作用は悪心等の胃腸障害、多汗症等の皮膚及び皮下組織障害で、承認時までの試験における副作用発現率 30.87%（251/813 例）よりもやや高いが、このことは主に副作用の集計の相違によるものであり、長期投与に伴う新規副作用の発現、特定の副作用の発現率の上昇は認められなかった。重篤な副作用 3 例 6 件のうち、観察期間 60 週以降に発現したものは血小板減少の 1 例 1 件であり、本剤の長期投与が重篤な副作用発現に影響を及ぼすとは考えられなかった。以上のことから、本剤は 60 週超の長期投与により副作用発現率が増加する傾向にはないと考えられた。

有効性についての総合評価は、60 週以降の有効率は 90% 以上であり、自他覚所見も長期投与による低下傾向は認められなかったことから、本剤の長期投与が有効性の減弱に影響を及ぼすとは考えられなかった。また、長期投与により唾液量が減弱する傾向もないと考えられた。

## 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

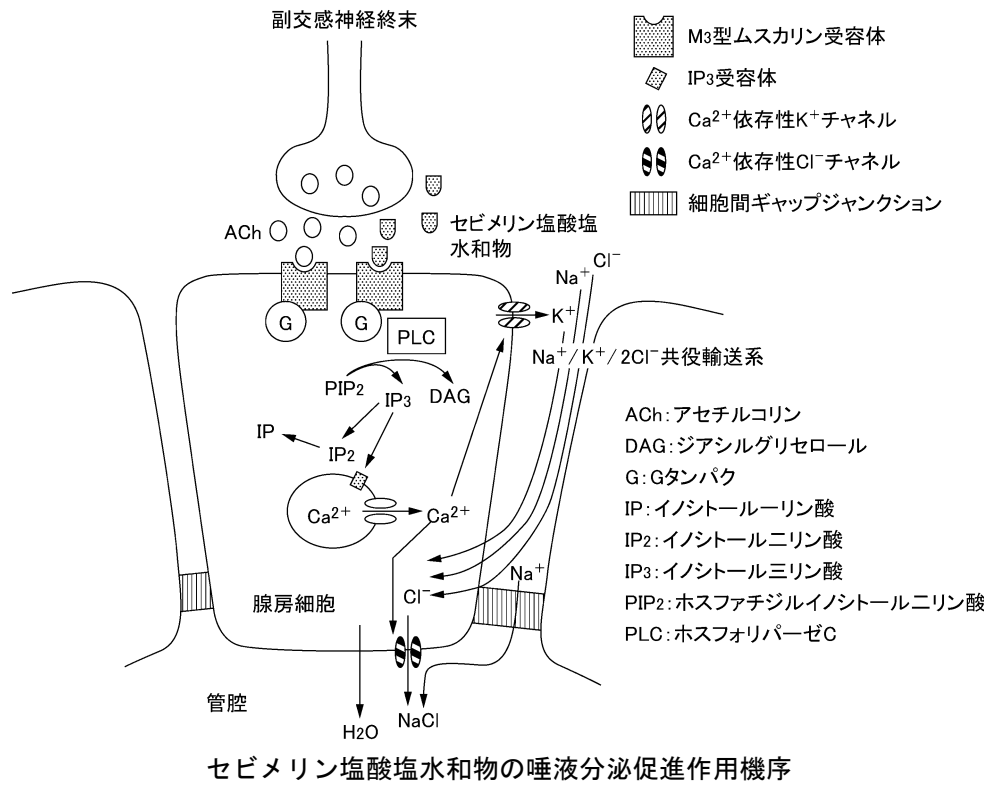
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アネトールトリチオン、ピロカルピン塩酸塩、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、ネオスチグミン等のコリン作動薬

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

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作用し、細胞内情報伝達系のイノシトールリン脂質代謝回転を濃度依存的に促進させることにより、唾液分泌を促進すると考えられる。



1) 唾液腺ムスカリン受容体結合部位に対する親和性 (in vitro)<sup>8)</sup>

セビメリン塩酸塩水和物のラット唾液腺膜画分のムスカリン受容体に対する親和性はオキシトレモリンとほぼ同等で、アレコリンの約 2.7 倍、ピロカルピンの約 3.8 倍、ベタネコールの約 18.3 倍であった。

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 (K <sub>i</sub> 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                                              |

平均値±標準誤差 (n=3)、QNB: quinuclidinyl benzilate

2) ムスカリン受容体サブタイプ発現チャイニーズハムスター卵巣（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*）

M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub>又はM<sub>5</sub>型受容体サブタイプを発現させた CHO-K1 細胞を用い、セビメリン塩酸塩水和物のムスカリン受容体と連結した細胞内情報系に対する作用を検討した。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 $\mu$ mol/L）以上であった。

（社内資料）

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*）

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 | $1 \times 10^{-6}$ | 83.3  | $1 \times 10^{-6}$ | 69.4  | $1 \times 10^{-5}$ | 15.0  |
| ピロカルピン      | $1 \times 10^{-6}$ | 94.4  | $1 \times 10^{-6}$ | 44.9  | $1 \times 10^{-6}$ | 50.0  |
| カルバコール      | $1 \times 10^{-6}$ | 100.0 | $1 \times 10^{-7}$ | 100.0 | $1 \times 10^{-7}$ | 100.0 |

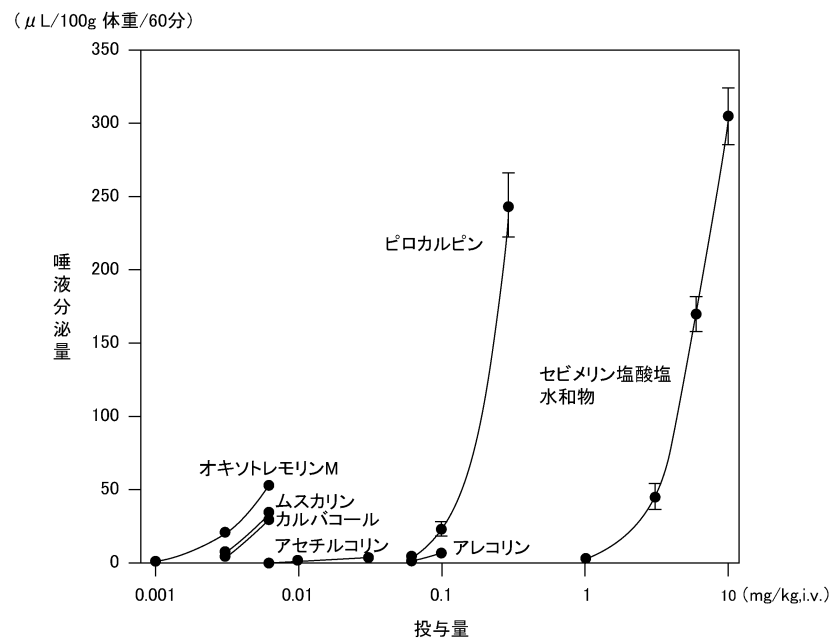
cAMP 生成抑制

| 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 | $1 \times 10^{-5}$ | 66.0  | $1 \times 10^{-5}$ | 54.9  |
| ピロカルピン      | $1 \times 10^{-6}$ | 94.3  | $1 \times 10^{-5}$ | 66.9  |
| カルバコール      | $1 \times 10^{-7}$ | 100.0 | $1 \times 10^{-6}$ | 100.0 |

MEC：最少有効濃度（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）

3) ラットにおける各種ムスカリン作動薬の唾液分泌促進作用<sup>9)</sup>

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、麻酔ラットにおいて顕著な唾液分泌促進作用を示した。

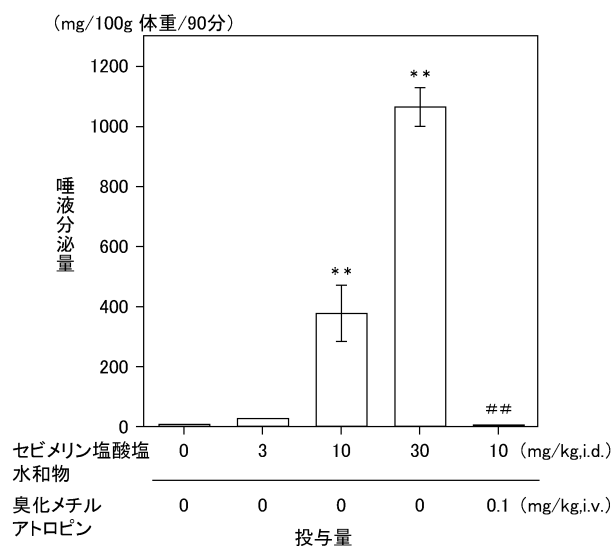


平均値±標準誤差 (n=6~8)

## ラットにおけるセビメリン塩酸塩水和物と各種ムスカリン作動薬の唾液分泌促進作用

## 4) ラットにおける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

①セビメリン塩酸塩水和物による唾液分泌促進作用に及ぼすムスカリン拮抗薬の影響をラットを用い検討した。セビメリン塩酸塩水和物は十二指腸内投与により、10mg/kg 以上の用量で用量依存的な唾液分泌促進作用を示した。セビメリン塩酸塩水和物 10mg/kg の唾液分泌はムスカリン拮抗薬（臭化メチルアトロピン）で完全に抑制された<sup>8)</sup>。



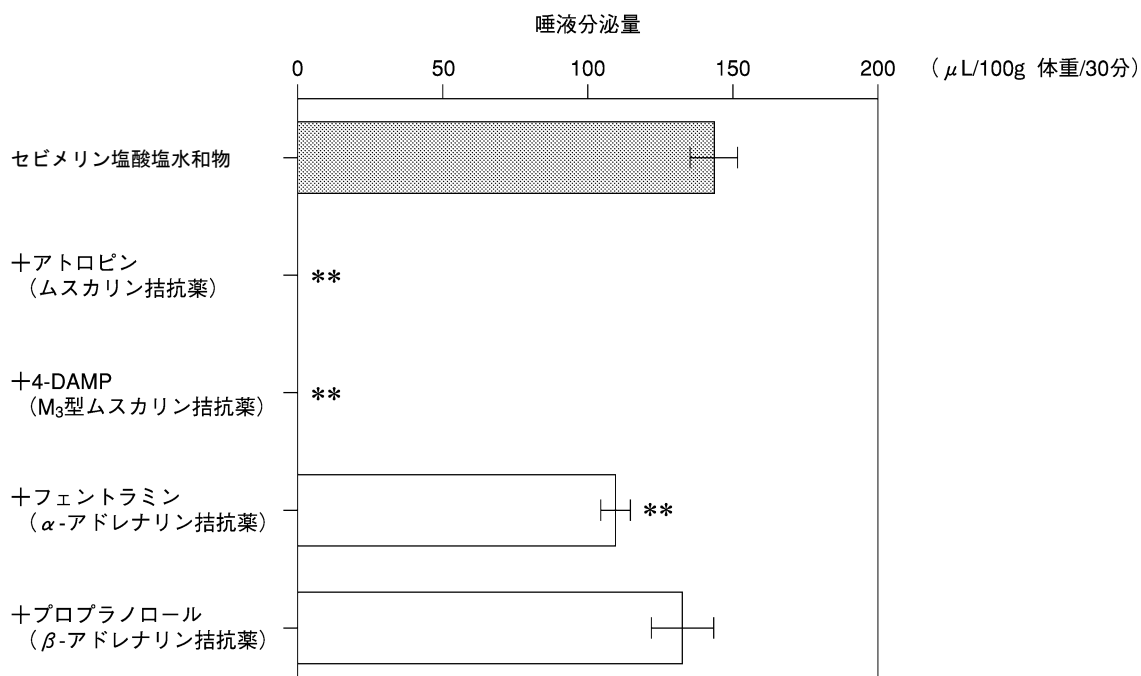
溶媒群（セビメリン塩酸塩水和物 0mg/kg）に対して\*\*p<0.01、セビメリン塩酸塩水和物 10mg/kg 群に対して##p<0.01

（一元配置分散分析、Tukey compromise 多重比較）

平均値±標準誤差 (n=6)

## ラットにおけるセビメリン塩酸塩水和物の唾液分泌促進作用に及ぼすムスカリン拮抗薬の作用

- ②セビメリン塩酸塩水和物の唾液分泌促進作用に関与している受容体を確認するために、各種受容体拮抗薬のセビメリン塩酸塩水和物による唾液分泌促進作用に及ぼす影響をラットを用い検討した。セビメリン塩酸塩水和物の唾液分泌促進効果はムスカリン拮抗薬（アトロピン：非選択的及び4-DAMP：M<sub>3</sub>型選択的拮抗薬）で完全に抑制されたが、 $\alpha$ -及び $\beta$ -アドレナリン拮抗薬では顕著な抑制は認められなかった<sup>10)</sup>。



セビメリン塩酸塩水和物単独群に対して\*\* $p < 0.01$  (一元配置分散分析、Dunnett の多重比較)

4-DAMP：4-ジフェニルアセトキシ-N-メチルピペリジン

平均値±標準誤差 (n=8)

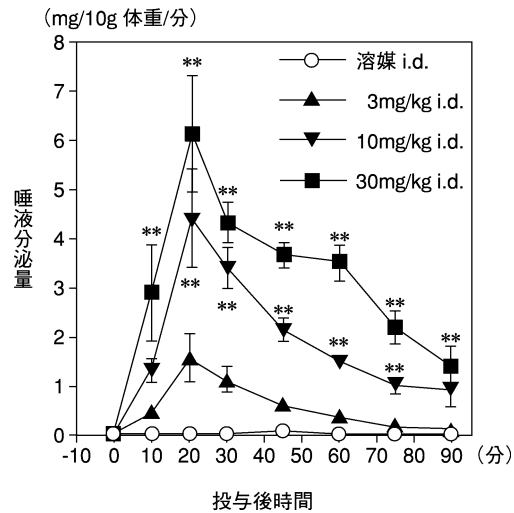
ラットにおけるセビメリン塩酸塩水和物の唾液分泌促進作用に及ぼす各種拮抗薬の影響

## (2)薬効を裏付ける試験成績

## 1) 正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>8)</sup>

セビメリン塩酸塩水和物 3mg/kg～30mg/kg を十二指腸内投与することにより、用量依存的な唾液分泌促進作用を示した。



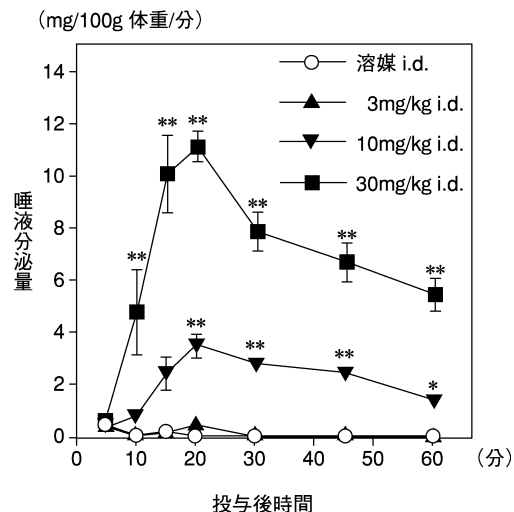
溶媒群に対して\*\* $p < 0.01$  (一元配置分散分析、Dunnett の多重比較)

平均値±標準誤差 (n=6)

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

②ラットにおける唾液分泌促進作用<sup>8)</sup>

セビメリン塩酸塩水和物 3～30mg/kg を十二指腸内投与することにより、用量依存的な唾液分泌促進作用を示した。



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)

平均値±標準誤差 (n=6)

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

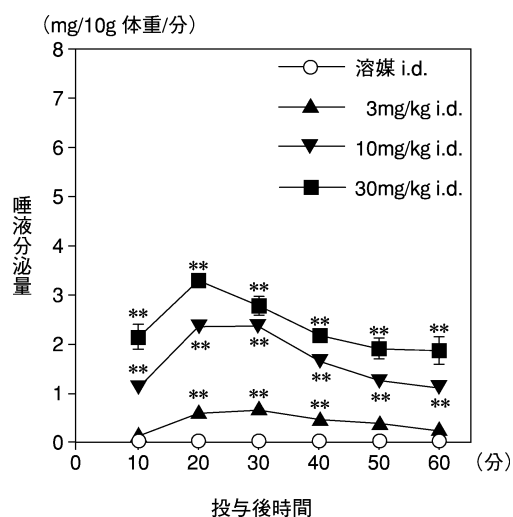
③イヌにおける唾液分泌促進作用<sup>11)</sup>

セビメリン塩酸塩水和物 1～3mg/kg を静脈内投与することにより、用量に依存した唾液分泌促進作用を示した。さらに、この唾液分泌促進作用はピロカルピンのそれに比べ持続的であった。

2) 病態動物における唾液分泌促進作用

①MRL/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>8)</sup>

セビメリン塩酸塩水和物は 3～30mg/kg の十二指腸内投与で、用量依存的な唾液分泌促進作用を示した。



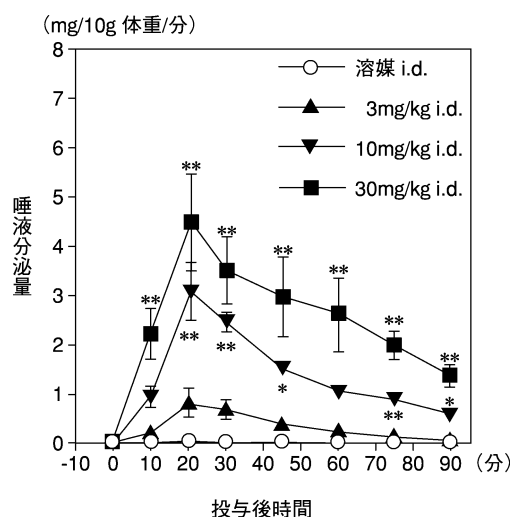
溶媒群に対して\*\*p<0.01（一元配置分散分析、Dunnett の多重比較）

平均値±標準誤差（n=6）

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

②IQI 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>8)</sup>

セビメリン塩酸塩水和物は 3～30mg/kg の十二指腸内投与で、用量依存的な唾液分泌促進作用を示した。



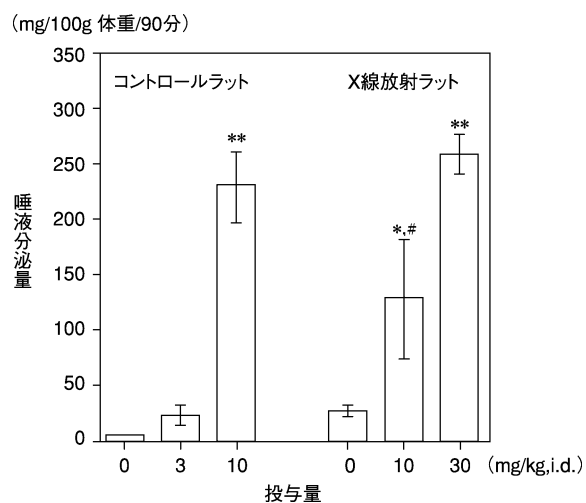
溶媒群に対して\*p<0.05、\*\*p<0.01（一元配置分散分析、Dunnett の多重比較）

平均値±標準誤差（n=6）

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

③X線照射ラット（唾液分泌障害モデル）における唾液分泌促進作用<sup>8)</sup>

セビメリン塩酸塩水和物は健常ラットに比べ、分泌量は少なくなるものの10～30mgの十二指腸内投与で、用量に依存して唾液分泌促進作用を示した。



A: コントロール（健常）ラット B: X線照射ラット

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

平均値±標準誤差（n=6）

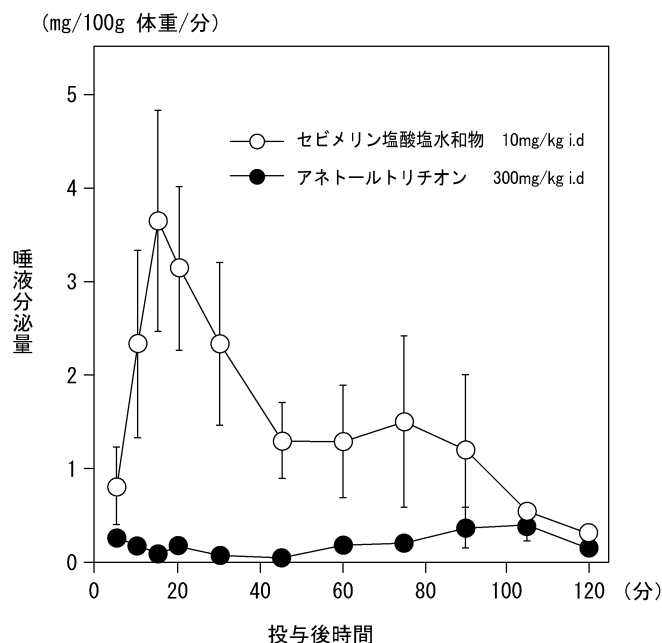
## X線照射ラットの唾液分泌に対するセビメリン塩酸塩水和物の作用

## 3) 類薬との比較

＜参考：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（2011年11月販売中止）と、本剤の単回十二指腸内投与によるラットでの唾液分泌促進作用を比較した。

セビメリン塩酸塩水和物は10mg/kgで唾液分泌量を増加させたが、300mg/kgの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。（社内資料）



平均値±標準誤差（n=6）

## 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

4) 反復投与による影響<sup>8)</sup>

ラットにセビメリン塩酸塩水和物（10mg/kg）及び溶媒を1日2回、2又は4週間反復経口投与し、唾液分泌機能及び唾液腺ムスカリン受容体数に及ぼす影響を検討した。

セビメリン塩酸塩水和物の反復投与は唾液分泌促進作用及び唾液腺ムスカリン受容体数を変化させなかった。

唾液分泌機能に及ぼすセビメリン塩酸塩水和物反復経口投与の影響

| 群                          | 唾液分泌量（mg/100g 体重/60 分） |            |
|----------------------------|------------------------|------------|
|                            | 投与期間（週）                |            |
|                            | 2                      | 4          |
| 溶媒                         | 374.2±59.3             | 236.6±56.0 |
| セビメリン塩酸塩水和物（10mg/kg×2 回/日） | 268.0±82.8             | 229.4±26.1 |

平均値±標準誤差（n=6）

唾液腺[<sup>3</sup>H]QNB 結合に及ぼすセビメリン塩酸塩水和物反復経口投与の影響

| 群                          | 特異的[ <sup>3</sup> H]QNB 結合（fmol/mg たん白質） |          |
|----------------------------|------------------------------------------|----------|
|                            | 投与期間（週）                                  |          |
|                            | 2                                        | 4        |
| 溶媒                         | 17.1±1.1                                 | 15.1±0.9 |
| セビメリン塩酸塩水和物（10mg/kg×2 回/日） | 17.2±1.0                                 | 15.5±0.7 |

平均値±標準誤差（n=6）

QNB : quinuclidinyl benzilate

(3)作用発現時間・持続時間

シェーグレン症候群患者に 30mg 単回投与したところ、唾液分泌量は投与後 1～3 時間で最大に達し、効果は 4 時間以上にわたって持続した<sup>12)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2)最高血中濃度到達時間

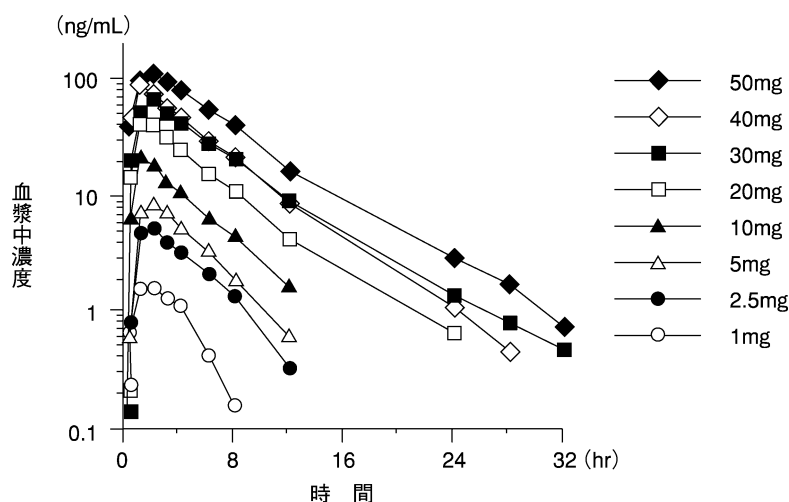
「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

## (3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与<sup>1)</sup>

## ①健康成人

健康成人男子にセビメリン塩酸塩水和物 1、2.5、5、10、20、30、40、50mg を絶食下に経口投与したとき、セビメリン塩酸塩水和物は速やかに吸収され、投与後 1.0～2.2 時間に最高血中濃度（C<sub>max</sub>）に達し、2.7～4.3 時間の血中半減期（t<sub>1/2</sub>）で速やかに血中より消失した。未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0～∞</sub> は 1～50mg の範囲で用量に比例して増加した。



セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す（平均値、n=6）

セビメリン塩酸塩水和物単回経口投与後の未変化体の血漿中濃度推移

セビメリン塩酸塩水和物単回経口投与後の未変化体の薬物動態パラメータ

| 投与量<br>(mg) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0～∞</sub><br>(ng·hr/mL) | CL/F<br>(L/hr/kg) | CL <sub>r</sub><br>(L/hr/kg) | Vd/F<br>(L/kg) | 尿中排泄率 <sup>a)</sup><br>(%) |
|-------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------|------------------------------|----------------|----------------------------|
| 1           | 1.7±0.4                     | 1.7±0.5                  | N.C.                     | 7.3±4.3 <sup>b)</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

平均値±標準偏差（n=6）

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）本剤の承認された用法・用量は、セビメリン塩酸塩として 30mg を 1 日 3 回食後経口投与である。

＜参考：食事の影響＞

健康成人 6 例にセビメリン塩酸塩水和物 30mg を食後又は空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の Tmax は食後及び空腹時でそれぞれ 2.5 及び 1.2 時間であり、食事により有意に遅延した。Cmax 及び AUC<sub>0-∞</sub>は食後及び空腹時でほとんど変化しなかった。（社内資料）

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<br>代謝物              | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・hr/mL) | 尿中排泄率 <sup>a)</sup><br>(%) |
|---------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| A) 食前投与                   |                 |              |                          |                                  |                            |
| セビメリン塩酸塩水和物 <sup>b)</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±20.2 <sup>c)</sup>          | 5.6±1.9                    |
| B) 食後投与                   |                 |              |                          |                                  |                            |
| セビメリン塩酸塩水和物 <sup>b)</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.：血漿中濃度が低いため算出できなかった

SNI-t-SO：代謝物（構造式は「VII.5.(2)代謝に關与する酵素（CYP450 等）の分子種」参照）

SNI-c-SO：代謝物（構造式は「VII.5.(2)代謝に關与する酵素（CYP450 等）の分子種」参照）

a) 0～∞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）

②高齢者

高齢者（60～80 歳）男子にセビメリン塩酸塩水和物 30～120mg を絶食下に単回経口投与した後の薬物動態パラメータを非高齢者（平均 32.2 歳）のそれ<sup>1)</sup>と比較すると、未変化体の AUC<sub>0-∞</sub>値が非高齢者に比べ 2～3 倍大であり、腎クリアランスも低下する傾向を示した。（社内資料）

③患者（シェーグレン症候群）<sup>12)</sup>

シェーグレン症候群患者（女性、平均体重 43.4kg）にセビメリン塩酸塩水和物 30 及び 50mg を絶食下に単回経口投与した後の薬物動態を検討した。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投与後 1.5 及び 1.3 時間で Cmax（91.6±23.0ng/mL 及び 160.5±44.8ng/mL）に達した後、5.1 及び 4.7 時間の血中半減期（t<sub>1/2</sub>）で消失した。シェーグレン症候群患者における未変化体の薬物動態パラメータを健康成人男子（平均体重 30mg 投与群 66.2kg、50mg 投与群 62.4kg）のそれ<sup>1)</sup>と比較すると Cmax や AUC<sub>0-∞</sub>がやや大であったが、患者における体重当りの投与量が約 1.5 倍大きかったことを考えると、体内動態の差は少ないものと考えられた。

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薬物動態パラメータ

| 投与量  | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・hr/mL) | CL/F<br>(L/hr/kg) | Vd/F<br>(L/kg) |
|------|-----------------|--------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------|----------------|
| 30mg | 91.6±23.0       | 1.5±0.8      | 5.1±1.6                  | 711.1±270.7                      | 0.97±0.48         | 6.7±2.4        |
| 50mg | 160.5±44.8      | 1.3±0.8      | 4.7±1.3                  | 1320.0±523.8                     | 0.88±0.46         | 5.5±1.4        |

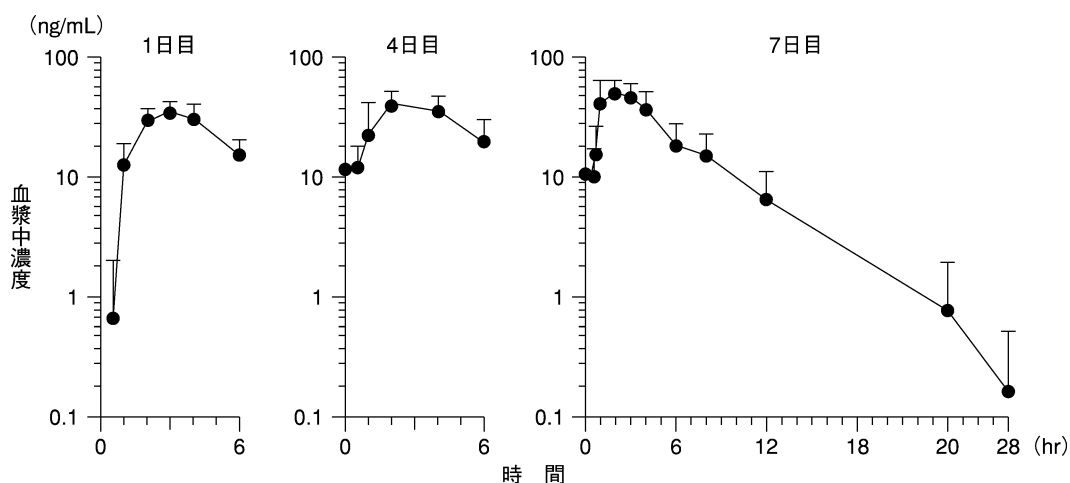
セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す

平均値±標準偏差（n=6）

注）本剤の承認された用法・用量は、セビメリン塩酸塩として 1 回 30mg を 1 日 3 回食後経口投与である。

2) 反復投与<sup>1)</sup>

健康成人男子にセビメリン塩酸塩水和物 30mg を 1 日 3 回、7 日間食後に反復投与したとき、血中濃度はほぼ 4 日目までに定常状態に達していると考えられた。最高血中濃度は 7 日目に 59.9ng/mL となり、1 日目に比べ約 1.5 倍となった。7 日目の血中半減期は約 3.3 時間で、最終投与後 32 時間の血漿中濃度は定量限界以下となり蓄積性は認められなかった。



セビメリン塩酸塩水和物遊離塩基の濃度を示す

平均値±標準偏差 (n=5)

## セビメリン塩酸塩水和物反復経口投与後の未変化体の血漿中濃度推移

## セビメリン塩酸塩水和物反復経口投与後の未変化体の薬物動態パラメータ

| 投与<br>日数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | C <sub>0hr</sub> <sup>a)</sup><br>(ng/mL) | C <sub>6hr</sub> <sup>b)</sup><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | 尿中排泄率 <sup>c)</sup><br>(%) |
|----------|-----------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 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)、平均値±標準偏差 (n=5)

## (4)中毒域

該当資料なし

## (5)食事・併用薬の影響

「VII.1.(3) 1)単回投与」、「VIII.7.相互作用」参照

## (6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 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)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：動物データ><sup>13)</sup>

52.5% (ラット)

27.9% (イヌ)

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

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

(6)分布容積

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

(7)血漿蛋白結合率

*in vitro* 試験成績<sup>14)</sup>

セビメリン塩酸塩水和物の血漿蛋白に対する結合率は、50～1,000ng/mL の添加濃度で 17.4～19.5%であり、結合率の濃度依存性は認められなかった。この血漿蛋白結合は可逆的であると考えられた。

また、セビメリン塩酸塩水和物（終濃度 1000ng/mL）とヒト血清アルブミン（40mg/mL）、 $\gamma$ -グロブリン（5mg/mL）及び $\alpha_1$ -酸性糖蛋白（1mg/mL）との結合率はいずれも約 9%であった。

3. 吸 収

(1)吸収部位

該当資料なし

<参考：動物データ>

絶食ラットで消化管の各部位ループ内に <sup>14</sup>C-セビメリン塩酸塩水和物（1.25mg/ループ）を注入し、吸収部位を検討した。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、回腸及び結腸であった。胃からはほとんど吸収されなかった<sup>14)</sup>。

(2)吸収率

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人男子 6 例に <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、放射能は投与後速やかに尿中に排泄され、投与量の 86.8%が 24 時間以内に、97.3%が 168 時間までに排泄された<sup>15)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量はセビメリン塩酸塩として 1 回 30mg を 1 日 3 回食後経口投与である。

4. 分 布

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

ラットに <sup>14</sup>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<sup>14)</sup>。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

妊娠 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-セビメリン塩酸塩水和物 5mg/kg を単回経口投与した。胎児の血中放射能濃度は投与後 0.5 時間に 1090.9ng/mL、4 時間後には 602.6ng/mL となり、胎児への移行が認められた。母体の血漿中濃度は投与後 0.5、4 時間後でそれぞれ 1393.2ng/mL 及び 409.6ng/mL であり、胎児血中濃度と母体血

漿中濃度はほぼ同程度であった<sup>14)</sup>。

### (3)乳汁への移行性

該当資料なし

#### <参考：動物データ>

分娩後 11 日の授乳中ラットに <sup>14</sup>C-セビメリン塩酸塩水和物 5mg/kg を単回経口投与した。投与 0.5 時間以降の乳汁中濃度は血漿中濃度よりも約 3.0～4.7 倍高く推移した<sup>14)</sup>。

### (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：動物データ>

ラットに <sup>14</sup>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、特に膀胱、腎臓、外涙腺、肝臓、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。各組織への分布は下表のとおりであった<sup>14)</sup>。また、血球移行率は、33.3～54.0%であり、投与後の時間経過に伴う大きな変動は認められなかった<sup>14)</sup>。

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

| 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 (平均値±標準偏差、n=3)

N.D. : 検出限界未満

## 5. 代 謝

### (1)代謝部位及び代謝経路

主として肝臓

＜参考：外国人データ＞

健康成人男子に  $^{14}\text{C}$ -セビメリン塩酸塩水和物 30mg を経口投与した後 24 時間までの尿中には未変化体 16.0%、SNI-t-SO（トランススルホキシド体）35.8%、SNI-c-SO（シススルホキシド体）8.7%、SNI-NO 4.1%及び極性の高い未知代謝物が認められた<sup>15)</sup>。

$^{14}\text{C}$ -セビメリン塩酸塩水和物（30mg）を単回経口投与後の尿の未変化体と代謝物

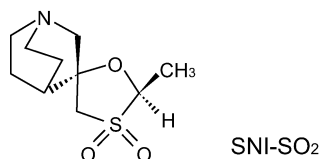
| 未変化体と代謝物                | 尿中排泄率<br>(投与量に対する%) |
|-------------------------|---------------------|
| セビメリン塩酸塩水和物             | 16.0±6.6            |
| SNI-t-SO（トランススルホキシド体）*1 | 35.8±10.4           |
| SNI-c-SO（シススルホキシド体）*2   | 8.7±1.3             |
| SNI-SO <sub>2</sub> *3  | N.D.                |
| SNI-NO*4                | 4.1±0.8             |
| UK-U1*5                 | 14.6±6.8            |
| UK-U2*6                 | 7.7±1.9             |
| 合 計                     | 86.8±4.1            |

N.D.：検出限界未満 0～24 時間尿、平均値±標準偏差 (n=6)

\*1：構造式は「VII.5.(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種」参照

\*2：構造式は「VII.5.(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種」参照

\*3：構造式は下記に記載



\*4：構造式は「VII.5.(2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種」参照

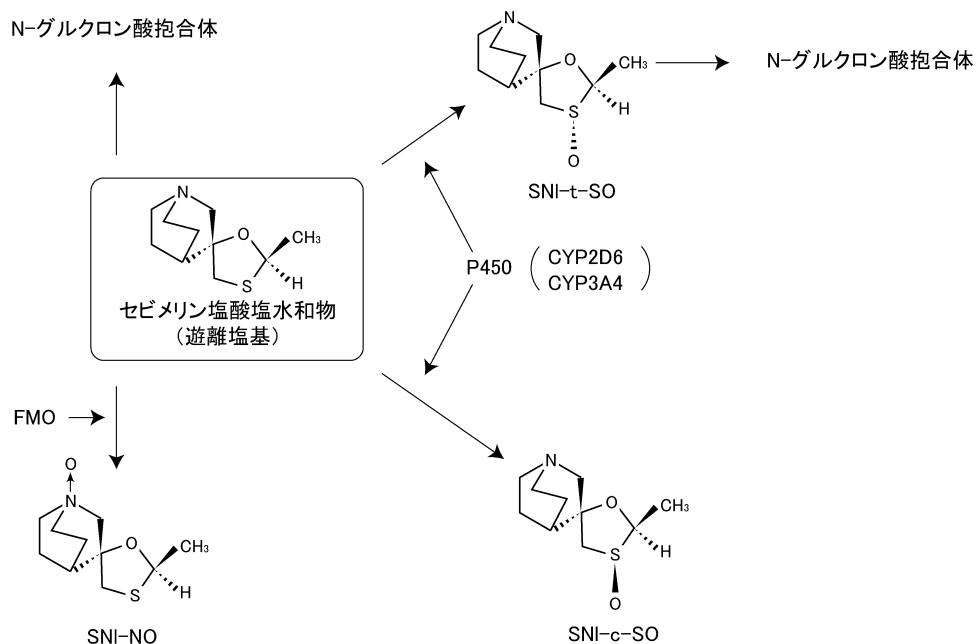
\*5：セビメリン塩酸塩水和物の N-グルクロン酸抱合体と推定

\*6：SNI-t-SO の N-グルクロン酸抱合体と推定

注）本剤の承認された用法・用量は、セビメリン塩酸塩として 1 回 30mg を 1 日 3 回食後経口投与である。

## (2)代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

セビメリン塩酸塩水和物の代謝には主に肝臓のチトクローム P-450 の CYP2D6、CYP3A4 が関与することが示唆されている<sup>16)</sup>。



## 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

## (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

主な代謝物 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。

## (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)排泄部位及び経路

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞

主排泄経路は尿であった<sup>15)</sup>。

## (2)排泄率

健康成人男子 6 例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±2.5～23.6±8.0% (平均値±標準偏差) であった<sup>1)</sup>。

＜参考：外国人データ＞

健康成人男子 6 例に <sup>14</sup>C-セビメリン塩酸塩水和物 30mg を経口投与したとき、未変化体及び代謝物の総量は、投与後 168 時間までに尿中に 97.3%、糞中に 0.5%排泄された<sup>15)</sup>。

注) 本剤の承認された用法・用量は、セビメリン塩酸塩として 1 回 30mg を 1 日 3 回食後経口投与である。

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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（原則禁忌を含む）

## 【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. てんかんのある患者〔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. 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>17)</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患者」を投与禁忌と設定した。
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、瞳孔に作用して縮瞳を起こし、虹彩炎の症状を悪化させるおそれがあることから「虹彩炎のある患者」を投与禁忌と設定した。

なお、承認時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。

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

#### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

#### 5. 慎重投与内容とその理由

##### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高度の唾液腺腫脹及び唾液腺の疼痛を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 間質性肺炎の患者〔間質性肺炎を増悪する可能性がある。〕
- (3) 膵炎の患者〔膵液の分泌が亢進し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4) 過敏性腸疾患の患者〔腸管運動が亢進し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 消化性潰瘍の患者〔消化液の分泌が亢進し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 胆のう障害又は胆石のある患者〔胆管を収縮させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 尿路結石又は腎結石のある患者〔尿管及び尿道を収縮させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (8) 前立腺肥大に伴う排尿障害のある患者〔膀胱筋を収縮又は緊張させ、排尿障害を悪化させるおそれがある。〕
- (9) 甲状腺機能亢進症の患者〔心血管系に作用し、不整脈又は心房細動を起こすおそれがある。〕
- (10) 全身性進行性硬化症の患者〔心血管系、消化器系に作用し、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (11) 肝障害又は腎障害を有する患者〔高い血中濃度が持続し、副作用の発現率が高まるおそれがある。〕
- (12) 高齢者（「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（「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。

(2) 国内治験において、間質性肺炎の増悪が 813 例のうち 2 例（0.2%）に認められたことから設定した。

(3) 膵炎の患者にコリン作動薬を投与することにより、膵液の分泌が亢進し、膵炎の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。

(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。

(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、本剤の薬効用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。

(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。

(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。

(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。

(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又は心房細動を起こすおそれがあることから設定した。

(10) 国内治験で、全体の副作用発現率 30.9%（251/813）に比較し、全身性進行性硬化症合併例で、やや高い副作用発現率 43.5%（20/46）を示したこと、なら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<sup>18)</sup>。

(11) 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。

(12) 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。

(13) 「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与」参照。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 2. 重要な基本的注意

(1) 本剤投与により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

(2) 縮瞳を起こすおそれがあるので、投与中の患者には夜間の自動車の運転及び暗所での危険を伴う機械の操作に注意させること。

解説：(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。

(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、承認時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

| 3. 相互作用                                                                                                                                            |                           |                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------|
| 併用注意（併用に注意すること）                                                                                                                                    |                           |                                                 |
| 薬剤名等                                                                                                                                               | 臨床症状・措置方法                 | 機序・危険因子                                         |
| <b>コリン作動薬</b><br>アセチルコリン塩化物、<br>ベタネコール塩化物等<br><b>コリンエステラーゼ阻害薬</b><br>ネオスチグミン、<br>アンベノニウム塩化物等<br><b>アセチルコリン放出促進作用を有する薬剤</b><br>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。                    |
| <b>抗コリン作動薬</b><br>アトロピン硫酸塩水和物、<br>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。                         |
| <b>抗コリン作用を有する薬剤</b><br>フェノチアジン系抗精神病薬<br>（クロルプロマジン等）<br>三環系抗うつ薬<br>（アミトリプチリン塩酸塩、<br>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。         |                                                 |
| <b>チトクローム P450 CYP2D6 の阻害薬</b><br>キニジン硫酸塩水和物等<br><b>チトクローム P450 CYP3A4 の阻害薬</b><br>イトラコナゾール、<br>エリスロマイシン等<br><b>チトクローム P450 の非特異的阻害薬</b><br>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。 |
| <b>チトクローム P450 の誘導薬</b><br>フェノバルビタール、<br>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。 |

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。

・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。

・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。

・本剤は、チトクローム P450 CYP2D6、CYP3A4 により代謝されるため、チトクローム P450 CYP2D6 の阻害薬（キニジン硫酸塩水和物等）、チトクローム 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 P450 の非特異的阻害薬（シメチジン等）と併用した場合、これら薬剤により本剤の代謝酵素が阻害され、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。

・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）との併用により、本剤の代謝酵素が誘導され、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。

## 8. 副作用

## (1)副作用の概要

## 4. 副作用

## 承認時

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。

## 再審査終了時

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）等の臨床検査値異常であった。

また特別調査 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）等の臨床検査値異常であった。

## (2)重大な副作用と初期症状

## 4. 副作用

## (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。

## (3)その他の副作用

## 4. 副作用

## (2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

|       | 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、そう痒                                                                 |
| 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          |

## (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 項目別副作用発現頻度

| 項 目               | 承認時までの<br>状況 | 使用成績調査<br>の累計 | 特別調査の<br>累計 | 合 計       |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|-----------|
| 調査施設数             | 78           | 264           | 55          | 397       |
| 調査症例数             | 813          | 2,020         | 255         | 3,088     |
| 副作用の発現症例数         | 251          | 483           | 97          | 831       |
| 副作用の発現件数          | 423          | 672           | 142         | 1,237     |
| 副作用の発現症例率         | 30.87%       | 23.91%        | 38.04%      | 26.91%    |
| 副作用の種類            | 発現症例（件数）率（%） |               |             |           |
|                   | 承認時まで        | 使用成績調査        | 特別調査        | 合 計       |
| <b>感染症及び寄生虫症</b>  | 2 (0.25)     | 2 (0.10)      | 1 (0.39)    | 5 (0.16)  |
| 膀胱炎               | 1 (0.12)     | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 2 (0.06)  |
| 帯状疱疹              | 0 (0)        | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 鼻咽頭炎              | 1 (0.12)     | 0 (0)         | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 口腔カンジダ症           | 0 (0)        | 0 (0)         | 1 (0.39)    | 1 (0.03)  |
| <b>血液及びリンパ系障害</b> | 0 (0)        | 5 (0.25)      | 1 (0.39)    | 6 (0.19)  |
| 貧血                | 0 (0)        | 4 (0.20)      | 1 (0.39)    | 5 (0.16)  |
| 白血球減少症            | 0 (0)        | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 血小板減少症            | 0 (0)        | 2 (0.10)      | 0 (0)       | 2 (0.06)  |
| <b>代謝及び栄養障害</b>   | 17 (2.09)    | 20 (0.99)     | 4 (1.57)    | 41 (1.33) |
| 食欲不振              | 16 (1.97)    | 10 (0.50)     | 1 (0.39)    | 27 (0.87) |
| 高コレステロール血症        | 0 (0)        | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 高血糖               | 0 (0)        | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 高カリウム血症           | 0 (0)        | 0 (0)         | 1 (0.39)    | 1 (0.03)  |
| 低カリウム血症           | 1 (0.12)     | 0 (0)         | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 低蛋白血症             | 0 (0)        | 0 (0)         | 1 (0.39)    | 1 (0.03)  |
| 食欲減退              | 0 (0)        | 6 (0.30)      | 1 (0.39)    | 7 (0.23)  |
| 高脂血症              | 0 (0)        | 2 (0.10)      | 0 (0)       | 2 (0.06)  |
| <b>精神障害</b>       | 5 (0.62)     | 3 (0.15)      | 3 (1.18)    | 11 (0.36) |
| 不安                | 1 (0.12)     | 0 (0)         | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| うつ病               | 2 (0.25)     | 0 (0)         | 0 (0)       | 2 (0.06)  |
| 不快気分              | 0 (0)        | 0 (0)         | 1 (0.39)    | 1 (0.03)  |
| 不眠症               | 2 (0.25)     | 3 (0.15)      | 2 (0.78)    | 7 (0.23)  |
| <b>神経系障害</b>      | 27 (3.32)    | 39 (1.93)     | 8 (3.14)    | 74 (2.40) |
| 浮動性めまい            | 7 (0.86)     | 19 (0.94)     | 2 (0.78)    | 28 (0.91) |
| 体位性めまい            | 0 (0)        | 2 (0.10)      | 0 (0)       | 2 (0.06)  |
| よだれ               | 0 (0)        | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 異常感覚              | 1 (0.12)     | 0 (0)         | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 味覚異常              | 3 (0.37)     | 3 (0.15)      | 0 (0)       | 6 (0.19)  |
| 頭痛                | 13 (1.60)    | 15 (0.74)     | 3 (1.18)    | 31 (1.00) |
| 傾眠                | 0 (0)        | 2 (0.10)      | 2 (0.78)    | 4 (0.13)  |
| 振戦                | 3 (0.37)     | 4 (0.20)      | 2 (0.78)    | 9 (0.29)  |
| 書字障害              | 1 (0.12)     | 0 (0)         | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| <b>眼障害</b>        | 2 (0.25)     | 7 (0.35)      | 1 (0.39)    | 10 (0.32) |
| 眼脂                | 1 (0.12)     | 0 (0)         | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 散瞳                | 0 (0)        | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 光視症               | 0 (0)        | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 霧視                | 0 (0)        | 2 (0.10)      | 1 (0.39)    | 3 (0.10)  |
| 視力障害              | 1 (0.12)     | 2 (0.10)      | 0 (0)       | 3 (0.10)  |
| 眼部不快感             | 0 (0)        | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| <b>耳及び迷路障害</b>    | 1 (0.12)     | 2 (0.10)      | 0 (0)       | 3 (0.10)  |
| 耳鳴                | 1 (0.12)     | 0 (0)         | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 耳不快感              | 0 (0)        | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 突発難聴              | 0 (0)        | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| <b>心臓障害</b>       | 12 (1.48)    | 19 (0.94)     | 3 (1.18)    | 34 (1.10) |
| 狭心症               | 0 (0)        | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 不整脈               | 1 (0.12)     | 0 (0)         | 0 (0)       | 1 (0.03)  |
| 動悸                | 10 (1.23)    | 17 (0.84)     | 3 (1.18)    | 30 (0.97) |
| 頻脈                | 2 (0.25)     | 1 (0.05)      | 0 (0)       | 3 (0.10)  |

| 副作用の種類              | 発現症例（件数）率（％） |             |            |             |
|---------------------|--------------|-------------|------------|-------------|
|                     | 承認時まで        | 使用成績調査      | 特別調査       | 合 計         |
| <b>血管障害</b>         | 3 (0.37)     | 6 (0.30)    | 1 (0.39)   | 10 (0.32)   |
| 高血圧                 | 2 (0.25)     | 3 (0.15)    | 1 (0.39)   | 6 (0.19)    |
| 血栓症                 | 0 (0)        | 1 (0.05)    | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| ほてり                 | 1 (0.12)     | 2 (0.10)    | 0 (0)      | 3 (0.10)    |
| <b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b> | 5 (0.62)     | 9 (0.45)    | 3 (1.18)   | 17 (0.55)   |
| 喘息                  | 0 (0)        | 1 (0.05)    | 1 (0.39)   | 2 (0.06)    |
| 咳嗽                  | 0 (0)        | 2 (0.10)    | 0 (0)      | 2 (0.06)    |
| 呼吸困難                | 3 (0.37)     | 1 (0.05)    | 1 (0.39)   | 5 (0.16)    |
| しゃっくり               | 0 (0)        | 1 (0.05)    | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 間質性肺疾患              | 0 (0)        | 2 (0.10)    | 0 (0)      | 2 (0.06)    |
| 肺浸潤                 | 2 (0.25)     | 0 (0)       | 0 (0)      | 2 (0.06)    |
| 湿性咳嗽                | 1 (0.12)     | 0 (0)       | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 鼻漏                  | 0 (0)        | 0 (0)       | 1 (0.39)   | 1 (0.03)    |
| 上気道の炎症              | 0 (0)        | 1 (0.05)    | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 口腔咽頭水疱形成            | 0 (0)        | 1 (0.05)    | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| <b>胃腸障害</b>         | 174 (21.40)  | 292 (14.46) | 46 (18.04) | 512 (16.58) |
| 腹部不快感               | 0 (0)        | 8 (0.40)    | 0 (0)      | 8 (0.26)    |
| 腹部膨満                | 0 (0)        | 17 (0.84)   | 1 (0.39)   | 18 (0.58)   |
| 腹痛                  | 63 (7.75)    | 19 (0.94)   | 5 (1.96)   | 87 (2.82)   |
| 下腹部痛                | 0 (0)        | 2 (0.10)    | 0 (0)      | 2 (0.06)    |
| 上腹部痛                | 1 (0.12)     | 21 (1.04)   | 5 (1.96)   | 27 (0.87)   |
| 腹水                  | 0 (0)        | 0 (0)       | 1 (0.39)   | 1 (0.03)    |
| 口唇炎                 | 0 (0)        | 1 (0.05)    | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 便秘                  | 4 (0.49)     | 12 (0.59)   | 1 (0.39)   | 17 (0.55)   |
| 下痢                  | 36 (4.43)    | 35 (1.73)   | 4 (1.57)   | 75 (2.43)   |
| 消化不良                | 6 (0.74)     | 14 (0.69)   | 1 (0.39)   | 21 (0.68)   |
| 嚥下障害                | 1 (0.12)     | 0 (0)       | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| おくび                 | 1 (0.12)     | 1 (0.05)    | 0 (0)      | 2 (0.06)    |
| 鼓腸                  | 6 (0.74)     | 1 (0.05)    | 1 (0.39)   | 8 (0.26)    |
| 胃潰瘍                 | 0 (0)        | 3 (0.15)    | 0 (0)      | 3 (0.10)    |
| 胃炎                  | 0 (0)        | 2 (0.10)    | 1 (0.39)   | 3 (0.10)    |
| 胃食道逆流性疾患            | 1 (0.12)     | 0 (0)       | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 胃腸障害                | 0 (0)        | 3 (0.15)    | 3 (1.18)   | 6 (0.19)    |
| 舌炎                  | 1 (0.12)     | 0 (0)       | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 腸管虚血                | 0 (0)        | 1 (0.05)    | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 腸閉塞                 | 0 (0)        | 1 (0.05)    | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 口腔嚢胞                | 0 (0)        | 1 (0.05)    | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 口腔内潰瘍形成             | 1 (0.12)     | 0 (0)       | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 悪心                  | 84 (10.33)   | 130 (6.44)  | 18 (7.06)  | 232 (7.51)  |
| 食道狭窄                | 1 (0.12)     | 0 (0)       | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 膵嚢胞                 | 0 (0)        | 0 (0)       | 1 (0.39)   | 1 (0.03)    |
| 耳下腺腫大               | 0 (0)        | 3 (0.15)    | 0 (0)      | 3 (0.10)    |
| 唾液変性                | 1 (0.12)     | 0 (0)       | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 唾液腺腫大               | 11 (1.35)    | 3 (0.15)    | 0 (0)      | 14 (0.45)   |
| 唾液腺痛                | 13 (1.60)    | 2 (0.10)    | 0 (0)      | 15 (0.49)   |
| 流涎過多                | 1 (0.12)     | 2 (0.10)    | 3 (1.18)   | 6 (0.19)    |
| 胃不快感                | 0 (0)        | 30 (1.49)   | 5 (1.96)   | 35 (1.13)   |
| 口内炎                 | 1 (0.12)     | 0 (0)       | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 舌障害                 | 0 (0)        | 1 (0.05)    | 1 (0.39)   | 2 (0.06)    |
| 嘔吐                  | 25 (3.08)    | 19 (0.94)   | 2 (0.78)   | 46 (1.49)   |
| 消化管運動過剰             | 1 (0.12)     | 0 (0)       | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 心窩部不快感              | 0 (0)        | 1 (0.05)    | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 直腸しぶり               | 1 (0.12)     | 0 (0)       | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 口の感覚鈍麻              | 0 (0)        | 1 (0.05)    | 0 (0)      | 1 (0.03)    |
| 胃腸音異常               | 0 (0)        | 3 (0.15)    | 0 (0)      | 3 (0.10)    |
| 肛門直腸不快感             | 0 (0)        | 0 (0)       | 1 (0.39)   | 1 (0.03)    |

| 副作用の種類                | 発現症例（件数）率（％） |           |           |            |
|-----------------------|--------------|-----------|-----------|------------|
|                       | 承認時まで        | 使用成績調査    | 特別調査      | 合 計        |
| <b>肝胆道系障害</b>         | 3 (0.37)     | 20 (0.99) | 7 (2.75)  | 30 (0.97)  |
| 肝機能異常                 | 3 (0.37)     | 8 (0.40)  | 1 (0.39)  | 12 (0.39)  |
| 肝障害                   | 0 (0)        | 12 (0.59) | 6 (2.35)  | 18 (0.58)  |
| <b>皮膚及び皮下組織障害</b>     | 40 (4.92)    | 91 (4.50) | 20 (7.84) | 151 (4.89) |
| 冷汗                    | 0 (0)        | 3 (0.15)  | 0 (0)     | 3 (0.10)   |
| 薬疹                    | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 湿疹                    | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 1 (0.39)  | 2 (0.06)   |
| 皮下出血                  | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 多汗症                   | 32 (3.94)    | 78 (3.86) | 18 (7.06) | 128 (4.15) |
| そう痒症                  | 3 (0.37)     | 2 (0.10)  | 1 (0.39)  | 6 (0.19)   |
| 発疹                    | 5 (0.62)     | 2 (0.10)  | 1 (0.39)  | 8 (0.26)   |
| 紅斑性皮疹                 | 1 (0.12)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 汗腺障害                  | 0 (0)        | 2 (0.10)  | 0 (0)     | 2 (0.06)   |
| 蕁麻疹                   | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| <b>筋骨格系及び結合組織障害</b>   | 4 (0.49)     | 1 (0.05)  | 2 (0.78)  | 7 (0.23)   |
| 骨痛                    | 1 (0.12)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 筋肉痛                   | 2 (0.25)     | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 3 (0.10)   |
| 骨粗鬆症                  | 0 (0)        | 0 (0)     | 2 (0.78)  | 2 (0.06)   |
| 四肢痛                   | 1 (0.12)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| <b>腎及び尿路障害</b>        | 10 (1.23)    | 28 (1.39) | 8 (3.14)  | 46 (1.49)  |
| 遺尿                    | 0 (0)        | 0 (0)     | 1 (0.39)  | 1 (0.03)   |
| 血尿                    | 1 (0.12)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 尿意切迫                  | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 夜間頻尿                  | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 頻尿                    | 9 (1.11)     | 24 (1.19) | 7 (2.75)  | 40 (1.30)  |
| 多尿                    | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 蛋白尿                   | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 尿失禁                   | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| <b>生殖系及び乳房障害</b>      | 0 (0)        | 3 (0.15)  | 0 (0)     | 3 (0.10)   |
| 乳房腫脹                  | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 不規則月経                 | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 性器出血                  | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| <b>全身障害及び投与局所様態</b>   | 24 (2.95)    | 28 (1.39) | 5 (1.96)  | 57 (1.85)  |
| 無力症                   | 0 (0)        | 2 (0.10)  | 0 (0)     | 2 (0.06)   |
| 胸部不快感                 | 0 (0)        | 4 (0.20)  | 0 (0)     | 4 (0.13)   |
| 胸痛                    | 10 (1.23)    | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 11 (0.36)  |
| 悪寒                    | 2 (0.25)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 2 (0.06)   |
| 疲労                    | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 異常感                   | 0 (0)        | 6 (0.30)  | 1 (0.39)  | 7 (0.23)   |
| 冷感                    | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 倦怠感                   | 9 (1.11)     | 7 (0.35)  | 2 (0.78)  | 18 (0.58)  |
| 浮腫                    | 1 (0.12)     | 0 (0)     | 2 (0.78)  | 3 (0.10)   |
| 末梢性浮腫                 | 1 (0.12)     | 2 (0.10)  | 0 (0)     | 3 (0.10)   |
| 発熱                    | 1 (0.12)     | 2 (0.10)  | 0 (0)     | 3 (0.10)   |
| 口渇                    | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 異物感                   | 0 (0)        | 2 (0.10)  | 0 (0)     | 2 (0.06)   |
| <b>臨床検査</b>           | 3 (0.37)     | 25 (1.24) | 16 (6.27) | 44 (1.42)  |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   | 1 (0.12)     | 9 (0.45)  | 2 (0.78)  | 12 (0.39)  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.12)     | 7 (0.35)  | 1 (0.39)  | 9 (0.29)   |
| 血中アミラーゼ増加             | 1 (0.12)     | 1 (0.05)  | 2 (0.78)  | 4 (0.13)   |
| 血中ビリルビン増加             | 0 (0)        | 0 (0)     | 1 (0.39)  | 1 (0.03)   |
| 血中コレステロール増加           | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 血中クレアチニン増加            | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 血圧低下                  | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| 血圧上昇                  | 0 (0)        | 1 (0.05)  | 1 (0.39)  | 2 (0.06)   |
| 血中トリグリセリド増加           | 0 (0)        | 3 (0.15)  | 3 (1.18)  | 6 (0.19)   |
| 血中尿素増加                | 0 (0)        | 3 (0.15)  | 0 (0)     | 3 (0.10)   |
| 心電図異常                 | 1 (0.12)     | 0 (0)     | 0 (0)     | 1 (0.03)   |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 0 (0)        | 4 (0.20)  | 2 (0.78)  | 6 (0.19)   |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用の種類          | 発現症例（件数）率（％） |          |          |          |
|-----------------|--------------|----------|----------|----------|
|                 | 承認時まで        | 使用成績調査   | 特別調査     | 合 計      |
| 眼圧上昇            | 0 (0)        | 0 (0)    | 1 (0.39) | 1 (0.03) |
| 血小板数減少          | 0 (0)        | 0 (0)    | 1 (0.39) | 1 (0.03) |
| 総蛋白減少           | 0 (0)        | 0 (0)    | 1 (0.39) | 1 (0.03) |
| 総蛋白増加           | 0 (0)        | 1 (0.05) | 0 (0)    | 1 (0.03) |
| 尿蛋白             | 0 (0)        | 1 (0.05) | 0 (0)    | 1 (0.03) |
| 白血球数減少          | 0 (0)        | 1 (0.05) | 1 (0.39) | 2 (0.06) |
| 白血球数増加          | 0 (0)        | 0 (0)    | 1 (0.39) | 1 (0.03) |
| 血小板数増加          | 0 (0)        | 1 (0.05) | 0 (0)    | 1 (0.03) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 (0)        | 4 (0.20) | 2 (0.78) | 6 (0.19) |
| 尿量減少            | 0 (0)        | 1 (0.05) | 0 (0)    | 1 (0.03) |
| 肝酵素上昇           | 0 (0)        | 1 (0.05) | 0 (0)    | 1 (0.03) |

## 臨床検査値異常

（承認時成績）

|            |                 |
|------------|-----------------|
| 異常変動評価症例   | 803             |
| 発現例数（％）    | 89（11.1）        |
| 臨床検査値異常の種類 | 異常件数／前・後実施例数（％） |
| 血液学的検査     |                 |
| 赤血球数減少     | 6／790（0.8）      |
| 血色素量減少     | 6／790（0.8）      |
| ヘマトクリット値低下 | 5／790（0.6）      |
| 白血球数増加     | 1／790（0.1）      |
| 白血球数減少     | 4／790（0.5）      |
| 血小板数減少     | 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）      |
| 尿素窒素上昇     | 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）      |
| 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        |                 |
| NAG 上昇     | 8／320（2.5）      |
| 蛋白陽性       | 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）      |

## (5)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

(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<br>(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) | 334  |
|               | 65≤     | 163     | 51 (31.3)  | 89   |
| 罹病期間<br>(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<br>(mg/日) | 6       | 69      | 19         | 29   |
|               | 30      | 9       | 10         | 16   |
|               | 60      | 80      | 23         | 36   |
|               | 90      | 655     | 199        | 342  |

## (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

## 4. 副作用

## (2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

|     | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満   |
|-----|------|--------|--------|
| 皮 膚 |      | 多汗     | 発疹、そう痒 |

## 9. 高齢者への投与

### 5. 高齢者への投与

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

解説：一般に高齢者では、肝・腎機能が低下していることが多い。健康成人男子と健康高齢者男子の薬物動態パラメータを比較すると、 $C_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ の上昇が認められている。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・腎機能が低下している高齢者では、高い血中濃度が持続する可能性が高く、副作用が発現する可能性が考えられる。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が、危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で出生児の体重減少が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕

解説：ラット周産期及び授乳期投与試験で、母動物の摂餌量の減少による出生時の体重減少が確認されていること、及び妊婦への使用経験がないため設定した。

## 11. 小児等への投与

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当資料なし

＜参考：海外添付文書の過量投与に関する記載<sup>注)</sup>

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、アドレナ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。

注) 米国の添付文書 EVOXAC Capsules (cevimeline hydrochloride): Daiichi Sankyo Pharma Development, a Division of Daiichi Sankyo, Inc. (2006 年 11 月)

## 14. 適用上の注意

### 8. 適用上の注意

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

15. その他の注意

該当しない

16. その他

## 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」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

セビメリン塩酸塩水和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が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。これら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一覧表

| 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<br>ICR系<br>(6)  | 経口投与       | 1,3,10,30,100<br>mg/kg    | 10mg/kg以上で散瞳。<br>30mg/kg以上で自発運動低下、流涎。<br>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<br>F344系<br>(5) | 経口投与       | 1,3,10,30,100<br>mg/kg    | 10mg/kg以上で散瞳。<br>30mg/kg以上で自発運動低下、流涎、下痢。<br>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<br>F344系<br>(5) | 静脈内投与      | 0.3,1,3,10,30,<br>60mg/kg | 3mg/kg以上で散瞳。<br>30mg/kg以上で痙攣、振戦、自発運動低下、流涎、下痢、流涙。<br>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<br>(2)        | 経口投与<br>単回 | 0.5,2,4,8,16,<br>32mg/kg  | 2mg/kgまで溶媒と異なる変化は認められなかった。<br>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。<br>8mg/kgで1例に抱腹姿勢。<br>16mg/kgで1例に嘔吐と怯え表情の減少及び咳。<br>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。<br>(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<br>14日間<br>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。<br>後半では、2～3例に流涎と抱腹姿勢、2例に縮瞳、1例に咳。<br>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。<br>（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 <sup>19)</sup>                     |                             | マウス<br>ICR系<br>（10～20）               | 経口投与     | 1,3,10,30<br>mg/kg                                                                                                                                                                               | 30mg/kgで自発運動量の減少                                                          |
|                | 睡眠時間<br>延長作用<br>（チオペンタール） <sup>19)</sup> |                             | マウス<br>ICR系<br>（8～10）                | 経口投与     | 1,3,10,30<br>mg/kg                                                                                                                                                                               | 10mg/kg以上で睡眠時間の延長。<br>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<br>ショック <sup>19)</sup> | マウス<br>ICR系<br>（10～11）               | 経口投与     | 1,3,10,30<br>mg/kg                                                                                                                                                                               | 30mg/kgで痙攣を増強する傾向                                                         |
|                |                                          | ベンチレン<br>テトラゾール             | マウス<br>ICR系<br>（10）                  | 経口投与     | 1,3,10,30<br>mg/kg                                                                                                                                                                               | 影響なし                                                                      |
|                |                                          | ストリキニーネ                     | マウス<br>ICR系<br>（9～10）                | 経口投与     | 1,3,10,30<br>mg/kg                                                                                                                                                                               | 影響なし                                                                      |
|                | 鎮痛作用（酢酸ライジング法） <sup>19)</sup>            |                             | マウス<br>ICR系<br>（10）                  | 経口投与     | 1,3,10,30<br>mg/kg                                                                                                                                                                               | 30mg/kgでライジング回数の抑制                                                        |
|                | 体温                                       | 正常体温                        | ウサギ<br>JW系<br>（4～5）                  | 静脈内投与    | 0.3,1,3,10<br>mg/kg                                                                                                                                                                              | 10mg/kgで投与後60分に体温低下                                                       |
|                |                                          |                             | ラット <sup>19)</sup><br>Wistar系<br>（7） | 経口投与     | 1,3,10,30<br>mg/kg                                                                                                                                                                               | 30mg/kgで投与後30～60分に体温低下                                                    |
|                |                                          | 解熱作用                        | ラット<br>Wistar系<br>（5～6）              | 経口投与     | 1,3,10,30<br>mg/kg                                                                                                                                                                               | 30mg/kgで投与後30～90分に解熱作用                                                    |
|                | 脳波                                       | ガラミン不動化 <sup>19)</sup>      | ラット<br>Wistar系<br>（6）                | 静脈内投与    | 0.3,1,3,10<br>mg/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<br>Wistar系<br>（5～6）              | 経口投与     | 3,10,30mg/kg                                                                                                                                                                                     | 影響なし                                                                      |
|                | 脊髄反射 <sup>19)</sup>                      |                             | ネコ<br>（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） <sup>19)</sup>                |                             | マウス<br>ICR系<br>（10）                  | 経口投与     | 1,3,10,30<br>mg/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                    | 生体位神経一筋伝達 <sup>20)</sup> | ラット Wistar 系 (5)      | 静脈内投与    | 1,3,10mg/kg                                   | 影響なし                                                                                                           |
|                |                            | 横隔膜神経一筋標本                | 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) <sup>20)</sup> |                          | マウス ICR 系 (8)         | 経口投与     | 1,3,10,30 mg/kg                               | 影響なし                                                                                                           |
|                | 局所麻酔作用                     | 表面麻酔作用 <sup>20)</sup>    | モルモット Hartley 系 (5)   | 点眼       | 1,2,4%                                        | 影響なし                                                                                                           |
|                |                            | 浸潤麻酔作用 <sup>20)</sup>    | 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 <sup>20)</sup>         |                          | ウサギ JW 系 (4~5)        | 静脈内投与    | 0.3,1,3,10 mg/kg                              | 3mg/kg 以上で散瞳する傾向 (100 ルクスの環境で測定)                                                                               |
|                |                            |                          | ラット F344 系 (5~6)      | 経口投与     | 1,3,10,30 mg/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 <sup>20)</sup>        |                          | 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   | 10,30,100 µg/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 <sup>20)</sup>      | 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 での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 以上で回腸のヒスタミン誘発収縮を抑制                                                                    |
|                | 摘出血管標本 <sup>20)</sup>      | 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                                                              |
|                | 摘出気管標本 <sup>20)</sup>      |                          | 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%) |

| 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) | 摘出輸精管標本 <sup>20)</sup>                           | 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 <sup>21)</sup>                             | 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 <sup>21)</sup>                            |            | 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%)。 |
|                     | 生体位膀胱自動運動 <sup>21)</sup>                         |            | 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<br>血圧<br>心拍数<br>大腿動脈血流量<br>心電図 <sup>22)</sup> |            | 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、大腿動脈血流量増加。<br>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、これらの作用はアトロピンで拮抗された。                       |
|                     |                                                  |            | 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。<br>3mg/kg 以上で呼吸数の増加傾向、徐脈（これらの作用はアトロピンで拮抗された）。                                                        |
|                     | 呼吸<br>血圧<br>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き昇圧。<br>1mg/kg 以上で頻脈。<br>3mg/kg で呼吸数の増加。                                                            |
|                     | 血圧<br>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。<br>3mg/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)                                | 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         | 0.03,0.3,3 mg/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         | 0.03,0.3,3 mg/kg                              | 影響なし                                                                              |
|                                                   | 摘出心房筋標本 <sup>22)</sup>            |            | モルモット Hartley 系 (5) | in vitro      | 1×10 <sup>-7</sup> ~ 1×10 <sup>-5</sup> mol/L | 1×10 <sup>-6</sup> mol/L 以上で収縮力の減少。<br>3×10 <sup>-6</sup> 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 <sup>-6</sup> ~ 1×10 <sup>-4</sup> g/心臓  | 1×10 <sup>-5</sup> g/心臓以上で心拍数減少。<br>1×10 <sup>-4</sup> 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         | 0.3,1,3,10 mg/kg                              | 1mg/kg から用量依存的に唾液分泌促進                                                             |
|                                                   | 腸管炭末輸送能 <sup>21)</sup>            |            | マウス ICR 系 (10)      | 経口投与          | 1,3,10,30 mg/kg                               | 影響なし                                                                              |
|                                                   | 胃液分泌<br>胃液量、pH、総酸度 <sup>21)</sup> |            | ラット Wistar 系 (8~9)  | 十二指腸内投与       | 1,3,10,30 mg/kg                               | 影響なし                                                                              |
|                                                   | 水浸拘束胃潰瘍 <sup>21)</sup>            |            | ラット SD 系 (8~9)      | 経口投与          | 1,3,10,30 mg/kg                               | 影響なし                                                                              |
|                                                   | 胆汁分泌 <sup>21)</sup>               |            | 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 <sup>21)</sup><br><br>尿量、pH、浸透圧、電解質 |                                   |            | ラット Wistar 系 (5~7)  | 経口投与          | 1,3,10,30 mg/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) <sup>21)</sup>    |            | ラット Wistar 系 (8)    | 経口投与          | 1,3,10,30 mg/kg                               | 影響なし                                                                              |
|                                                   | 血管透過性 <sup>21)</sup>              |            | マウス ICR 系 (10)      | 経口投与          | 1,3,10,30 mg/kg                               | 影響なし                                                                              |
|                                                   | 血液性状 <sup>21)</sup>               |            | ラット Wistar 系 (10)   | 経口投与 (5 週間反復) | 30mg/kg/日                                     | 影響なし                                                                              |
|                                                   | メトヘモグロビン形成                        |            | ラット Wistar 系 (6)    | in vitro      | 10,30,100 µg/mL                               | 作用なし                                                                              |

| 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                 |                     |
|-------------|---------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|---------------------|
| その他の作用 (続き) | 血液凝固能<br>PT、APTT <sup>21)</sup> |             | ラット<br>Wistar 系<br>(7)<br>(10)                        | 経口投与<br>単回<br>5 週間<br>反復 | 30mg/kg<br>30mg/kg/日 | 影響なし<br>影響なし        |
|             | 血小板凝集能                          | ADP 凝集      | ラット<br>Wistar 系<br>(5～11)                             | in vitro                 | 30,100μg/mL          | 影響なし                |
|             |                                 |             | ラット<br>Wistar 系<br>(7)<br>(10)                        | 経口投与<br>単回<br>5 週間<br>反復 | 30mg/kg<br>30mg/kg/日 | 影響なし<br>影響なし        |
|             |                                 | コラーゲン凝集     | ラット<br>Wistar 系<br>(5～11)                             | in vitro                 | 30,100μg/mL          | 100μg/mL で凝集の反応潜時延長 |
|             |                                 |             | ラット<br>Wistar 系<br>(8)<br>(10)                        | 経口投与<br>単回<br>5 週間<br>反復 | 30mg/kg<br>30mg/kg/日 | 影響なし<br>影響なし        |
|             | 溶血作用 <sup>21)</sup>             |             | ラット<br>Wistar 系<br>ウサギ<br>JW 系<br>イヌ<br>ビーグル<br>(各 3) | in vitro                 | 10,30,100<br>μg/mL   | 作用なし                |
|             |                                 |             | ラット<br>Wistar 系<br>(10)                               | 経口投与<br>5 週間<br>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一般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 (SNI-c-SO、SNI-t-SO、SNI-SO<sub>2</sub>、SNI-NO (「Ⅶ.5.代謝」参照) は、いずれもほとんど一般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。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

## (1) 単回投与毒性試験

|                | マウス              |       | ラット                  |                      | イヌ                 |
|----------------|------------------|-------|----------------------|----------------------|--------------------|
|                | LD <sub>50</sub> |       | LD <sub>50</sub>     |                      | 概略の致死量*            |
|                | 雄                | 雌     | 雄                    | 雌                    | 雌                  |
| 経口<br>(mg/kg)  | 139.2            | 167.3 | 122.2 <sup>15)</sup> | 108.5 <sup>15)</sup> | >60 <sup>16)</sup> |
| 静脈内<br>(mg/kg) | 45.2             | 40.8  | 49.7                 | 44.8                 | —                  |

\* 概略の致死量（50%致死量でなく最小致死量に近い）（mg/kg）：14日間観察

## (2) 反復投与毒性試験

## 1) ラット 13 週間経口投与試験

ラットを用い、0（対照群）、2、6、18、54mg/kg/日の用量を13週間経口投与した。その結果、54mg/kg/日群で雌11/18例が死亡した。その他、18mg/kg/日以上群の雌雄で投与後一過性に流涎及び散瞳が、54mg/kg/日群の雌雄で流涎及び軟便が認められ、雌で振戦、痙攣が認められた。同群の雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、β-LP及びTGの低下が、雌雄でRBC及びHtの低下、雌でHbの低下が認められたが、いずれも軽微であった。流涎及び散瞳は薬理作用によると考えられ、無毒性量は18mg/kg/日と推定された。

2) ラット 52 週間経口投与試験<sup>23)</sup>

ラットを用い、0（対照群）、1、6、36mg/kg/日の用量を52週間経口投与した。その結果、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の低値ならびに平均赤血球血色素量、平均赤血球容積の高値が認められたが、いずれも軽微であった。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、ならびに脾臓（チモールゲン顆粒増加）及び唾液腺（粘液成分の増加）の重量増加が認められた。これら変化のうち散瞳、流涎、流涙、脾臓、唾液腺の変化は薬理作用によるものと考えられ、無毒性量は6mg/kg/日と推定された。

## 3) イヌ 13 週間経口投与試験

ビーグル犬を用い、0（対照群）、0.5、3、18mg/kg/日の用量を13週間経口投与した。その結果、3mg/kg/日以上群で流涎、鼻汁が、さらに18mg/kg/日群で流涙、咳、下痢及び振戦が認められた。これら変化のうち流涎、鼻汁及び流涙は薬理作用によると考えられ、無毒性量は3mg/kg/日と推定された。

4) イヌ 52 週間経口投与試験<sup>24)</sup>

ビーグル犬を用い、0（対照群）、0.5、3、18mg/kg/日の用量を52週間経口投与した。その結果、18mg/kg/日群で振戦、嘔吐が認められ、3mg/kg/日以上群で流涎、流涙、下痢が認められた。これら変化のうち流涎、流涙は薬理作用によるもの、下痢、嘔吐については消化管の病理組織変化が認められなかったことから毒性学的意義は低いと判断し、無毒性量を3mg/kg/日と推定した。

## (3) 生殖発生毒性試験

## 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/日を用いて実施した。その結果、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/日を用いて実施した。その結果、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作用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/日群で生存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、3、45mg/kg/日を用いて実施した。その結果、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/日を用いて実施した。その結果、出生児 (F<sub>1</sub>) では、45mg/kg/日群の雌雄に、母体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。生存例では、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。

## (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効果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

マウス、モルモット、ウサギを用いた試験で抗原性は認められなかった。

### 3) 変異原性

微生物 (ネズミチフス菌及び大腸菌) を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験ならびにマウスを用いた小核試験で、いずれも変異原性は認められなかった。

### 4) がん原性

マウス及びラットにおける試験で、がん原性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：該当しない

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

3 年

### 3. 貯法・保存条件

室温保存、吸湿注意

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1)薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(2)」、「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

くすりのしおり：有り、医薬品ガイド：無し

#### (3)調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

エボザックカプセル 30mg

(PTP) 84 カプセル      100 カプセル

(21 カプセル×4)

### 7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、金属

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分：サリグレンカプセル 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

## 9. 国際誕生年月日

2000 年 1 月 11 日（米国）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2001 年 6 月 20 日

承認番号：21300AMZ00477

## 11. 薬価基準収載年月日

2001 年 8 月 31 日

## 12. 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

## 13. 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

内容：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

## 14. 再審査期間

8 年（2001 年 6 月 20 日～2009 年 6 月 19 日：終了）

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

| 販売名            | HOT（9 桁）番号 | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | レセプト<br>電算コード |
|----------------|------------|-----------------------|---------------|
| エボザックカプセル 30mg | 114128303  | 2399012M1026          | 610451013     |

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 大谷義夫ほか：臨床医薬 1990;6(8):1551-1576
- 2) 柏崎禎夫ほか：診療と新薬 2001;38(4):313-332
- 3) 柏崎禎夫ほか：診療と新薬 2001;38(4):333-347
- 4) 市川陽一ほか：診療と新薬 2001;38(4):349-368
- 5) 市川陽一ほか：診療と新薬 2001;38(4):369-391
- 6) 日本化薬株式会社医薬事業本部薬制部、第一三共株式会社信頼性保証本部学術調査部：診療と新薬 2008;45(11):1093-1115
- 7) 第一三共株式会社信頼性保証本部学術調査部、日本化薬株式会社医薬事業本部薬制部：診療と新薬 2009;46(3):307-323
- 8) Iga Y, et al. : Jpn J Pharmacol 1998;78(3):373-380
- 9) Iwabuchi Y, et al. : Sjögren's syndrome-state of the Art(Proceedings of the Fourth international symposium Tokyo Japan August 11-13,1993) 1994;311-320
- 10) Iwabuchi Y and Masuhara T : Gen Pharmacol 1994;25(1):123-129
- 11) Masunaga H, et al. : Eur J Pharmacol 1997;339(1):1-9
- 12) 柏崎禎夫ほか：診療と新薬 2001;38(4):393-405
- 13) Washio T, et al. : Arzneimittelforschung 2003;53(1) :26-33
- 14) 河城孝史ほか：薬物動態 2001;16(6):537-552
- 15) Washio T, et al. : Arzneimittelforschung 2003;53(2):80-86
- 16) Washio T, et al. : Biol Pharm Bull 2001;24(11):1263-1266
- 17) 久木山清貴ほか：実験医学 1998;16(5):725-728
- 18) 後藤 眞 編, 猪熊茂子：リウマチ・膠原病診療実践マニュアル 1995:187-190, 文光堂
- 19) Arisawa H, et al. : Arzneimittelforschung 2002;52(1):14-20
- 20) Arisawa H, et al. : Arzneimittelforschung 2002;52(2):81-88
- 21) Arisawa H, et al. : Arzneimittelforschung 2002;52(4):225-232
- 22) Arisawa H, et al. : Arzneimittelforschung 2002;52(3):162-167
- 23) 有沢広彦ほか：応用薬理 2001;60(3):53-72
- 24) 有沢広彦ほか：応用薬理 2001;60(3):73-94

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

米国：EVOXAC

(Martindale 38th ed. 2014)

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。

米国の添付文書 EVOXAC Capsules (cevimeline hydrochloride): Daiichi Sankyo Pharma Development, a Division of Daiichi Sankyo, Inc. (2006 年 11 月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

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

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。

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

|                         | 分類                                                                                                                                | 参考：分類の概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FDA: Pregnancy Category | C [EVOXAC Capsules (cevimeline hydrochloride), Daiichi Sankyo Pharma Development, a Division of Daiichi Sankyo, Inc. 2006 年 11 月] | 1. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no adequate and well-controlled studies in humans, and the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks<br>2. There are no animal reproduction studies and no adequate and well-controlled studies in humans |

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が、危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で出生児の体重減少が認められている。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。〕

## 小児等に関する記載

| 出典                                                                                                                                        | 記載内容                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国添付文書<br>[EVOXAC Capsules (cevimeline hydrochloride), Daiichi Sankyo Pharma Development, a Division of Daiichi Sankyo, Inc. 2006 年 11 月] | <b>Pediatric Use</b><br>Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. |

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

## XIII. 備考

その他の関連資料