

貯法：

室温保存

(【取扱い上の注意】の項参照)

使用期限：

包装に表示の使用期限内に

使用すること

長時間作用性吸入気管支拡張剤

処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

シーブリー® 吸入用カプセル50 μ g
seebri® inhalation capsules 50 μ g
グリコピロニウム臭化物吸入用カプセル

承認番号	22400AMX01403000
薬価収載	2012年11月
販売開始	2012年11月
国際誕生	2012年9月

 **NOVARTIS**

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 前立腺肥大等による排尿障害がある患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。〕
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

品名	シーブリー吸入用カプセル50 μ g	
成分・含量	1カプセル中グリコピロニウム臭化物63 μ g (グリコピロニウムとして50 μ g)	
添加物	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム	
性状	外観	橙色透明の3号硬カプセル*
	内容物	白色の粉末
外形		
識別コード	 GPL 50	
大きさ(約)	長径：15.8mm 短径：5.6mm 質量：0.074g	

*カプセル本体に黄色5号(サンセットイエロー FCF)を含有

【効能又は効果】

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

【用法及び用量】

通常、成人には1回1カプセル(グリコピロニウムとして50 μ g)を1日1回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤は吸入用カプセルであり、必ず本剤専用の吸入器具(ブリーズヘラー®)を用いて吸入し、内服しないこと。(「8. 適用上の注意」の項参照)
- (2) 本剤は1日1回、一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、可能な限り速やかに1回分を吸入すること。ただし1日1回を超えて吸入しないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者〔心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。〕
- (2) 重度の腎機能障害のある患者(推算糸球体濾過量(eGFR)が30mL/min/1.73m²未満の患者)又は透析を必要とする末

期腎不全の患者〔本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。〕(【薬物動態】の項参照)

- (3) 前立腺肥大のある患者〔排尿障害が発現するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) 本剤の投与時に、本剤が目に入らないように患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。
- (3) 重度の腎機能障害のある患者または透析を必要とする末期腎不全の患者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、副作用の発現に注意すること。(「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照)
- (4) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。

3. 副作用

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤50 μ gを26週間投与した国際共同第Ⅲ相臨床試験において、550例(日本人64例含む)中34例(6.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥4例(0.7%)等であった。日本人患者では64例中4例(6.3%)に副作用が認められた。

慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤50 μ gを52週間投与した国内長期投与試験において、123例中14例(11.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥2例(1.6%)、排尿困難2例(1.6%)等であった。(承認時までの集計)

(1) 重大な副作用

心房細動(0.53%)：心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「1. 慎重投与」の項参照)

* (2) その他の副作用

	頻度不明	1%以上	1%未満
感染症	鼻炎、膀胱炎、鼻咽頭炎	—	—
代謝及び栄養障害	高血糖、糖尿病	—	—
精神障害	不眠症	—	—
神経系障害	感覚鈍麻	—	—
心臓障害	動悸	—	—
呼吸器障害	副鼻腔うっ血、湿性咳嗽、咽喉刺激感、鼻出血、気管支痙攣	発声障害	—



	頻度不明	1%以上	1%未満
胃腸障害	胃腸炎、消化不良、 嘔吐、嘔吐	口内乾燥	—
過敏症	血管浮腫、そう痒 症	—	発疹
筋骨格系障害	四肢痛、筋骨格系 胸痛、筋骨格痛、 頸部痛	—	—
腎及び尿路障 害	尿閉	排尿困難	—
全身障害	疲労、無力症	—	—

副作用の発現頻度は、国際共同第Ⅲ相臨床試験の日本人投与例及び国内長期投与試験に基づいて記載した。なお、本集計で認められなかった副作用は頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

臨床試験において75歳以上の高齢者では、尿路感染、頭痛の発現率がプラセボ群1.5%、0%に比べて本剤投与群で高く、3.0%、2.3%であった。一方、65歳以上75歳未満の高齢者では、それぞれプラセボ群2.1%、3.6%に対し、本剤投与群では2.3%、3.6%と同様であった。

5. 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マウス、ウサギ、イヌ）で、胎盤通過性が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、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）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

6. 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）。

7. 過量投与

本剤を高用量投与した場合、抗コリン作用性の徴候及び症状（口内乾燥、動悸、排尿困難等）が発現する可能性がある。しかし、慢性閉塞性肺疾患患者に1日1回100 μ gもしくは200 μ gを28日間吸入投与した反復投与試験において、安全性上の問題は認められなかった。

健康成人にグリコピロニウム臭化物150 μ g（グリコピロニウムとして120 μ g）を静脈内投与後の最高血漿中濃度及び全身暴露量は、本剤の推奨用量（50 μ g）を吸入投与した場合に比べそれぞれ50倍及び6倍高かったが、安全性上の問題は認められなかった。

本剤の経口投与後のバイオアベイラビリティ（生物学的利用率）は低いため、経口摂取による急性中毒の発現の可能性は低いと考えられる。

8. 適用上の注意

本剤は必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー[®]）を用いて吸入し、内服しないこと。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。また、呼吸状態の改善が認められない場合には、本剤を吸入せずに内服していないか確認すること。【取扱以上の注意】の項参照

9. その他の注意

本剤と他の抗コリン作動性気管支拡張剤との併用に関する臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨されない。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度推移及び尿中排泄^{1,2)}

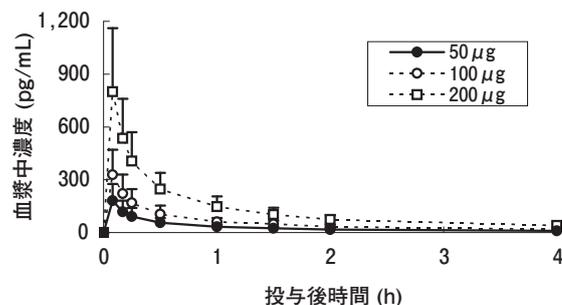
- (1) 日本人健康成人にグリコピロニウム50～200 μ g³⁾を単回吸入投与したとき、血漿中濃度は5分で最高値に達した。

日本人健康成人にグリコピロニウムを単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (μ g)	n	Tmax (h)	Cmax (pg/mL)	AUC (pg·h/ mL)	尿中排 泄量 (%dose)	腎クリア ランス (L/h)
50	18*	0.08 (0.08～ 0.08)	181±95.6	257±154	15.5±5.23	—
100	18	0.08 (0.02～ 0.15)	328±142	578±219	13.0±4.28	23.5±4.89
200	18	0.08 (0.08～ 0.17)	801±359	1,270±357	13.2±3.26	21.4±4.47

Tmaxは中央値（最小値～最大値）を、それ以外は平均値±標準偏差を示す

※：Tmax、Cmax、AUCはn=17



日本人健康成人にグリコピロニウムを単回吸入投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

- (2) 外国人慢性閉塞性肺疾患患者にグリコピロニウム25～200 μ g³⁾を反復吸入投与したとき、投与開始6日後に血漿中暴露量が定常状態に到達した。定常状態時における血漿中暴露量は50～200 μ gの用量範囲でほぼ用量に比例して増加した。定常状態時の血漿中暴露量は単回投与時の1.4～1.7倍であった。

（外国人のデータ）

注1) グリコピロニウムの承認された用法及び用量は、1日1回50 μ gの吸入投与である。

2. 吸収³⁾

吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約40%であり、血漿中暴露量に対する肺吸収及び消化管吸収の寄与はそれぞれ約90%及び約10%であった。経口投与時³⁾の絶対的バイオアベイラビリティは約5%であった。（外国人のデータ）

注2) グリコピロニウムの承認された用法及び用量は、1日1回50 μ gの吸入投与である。

3. 分布^{3,4)}

*In vitro*試験において、グリコピロニウムのヒト血漿中蛋白結合率は1～10ng/mLの濃度範囲で38～41%であった。静脈内投与時³⁾の定常状態時及び消失相での分布容積はそれぞれ83L及び376Lであった。（外国人のデータ）

注3) グリコピロニウムの承認された用法及び用量は、1日1回50 μ gの吸入投与である。

4. 代謝^{2,3,5-8)}

*In vitro*試験において、グリコピロニウムの主な代謝物は、水酸化による一水酸化体、二水酸化体、並びに加水分解で生じたカルボン酸誘導体であった。酸化的代謝には複数のCYP分子種の関与が考えられた。

吸入投与時のカルボン酸誘導体の血漿中暴露量は未変化体と同程度であった。外国人慢性閉塞性肺疾患患者にグリコピロニウムを吸入投与したとき、抱合代謝物は尿中に投与量の約3%排泄された。（外国人のデータ）

5. 排泄^{1,3,9,10)}

日本人健康成人にグリコピロニウムを吸入投与したときの未変化体の尿中排泄量は、投与量の13.0～15.5%であった。また、腎クリアランスは21.4～23.5L/hであり、尿細管分泌の関

与が考えられた。

腎クリアランス及び腎外クリアランスは、それぞれ全身クリアランスの60%～70%及び30%～40%であった。吸入投与時の消失半減期は33～57時間であった。(外国人のデータ)

6. 薬物間相互作用¹⁰⁻¹⁷⁾

グリコピロニウムはヒト肝ミクロソームCYP分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1)活性を200 μ Mの濃度範囲まで阻害しなかった。CYP2D6及びCYP3A4/5(ミダゾラム水酸化)に対しては阻害作用を示し、IC50はそれぞれ100 μ M及び230 μ Mであった。トランスポーターを強制発現させたMDCKII細胞を用いた検討で、グリコピロニウムはMRP2、MDR1及びBCRP(MXR)を300 μ Mの濃度範囲まで、OATP1B1、OATP1B3、OAT1並びにOAT3を200 μ Mの濃度範囲まで阻害しなかった。OCT1及びOCT2に対しては阻害作用を示し、IC50はそれぞれ47 μ M及び17 μ Mであった。ヒト初代培養肝細胞を用いた検討では、グリコピロニウムはCYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、3A4のmRNA及び酵素活性を、また、CYP1A1、3A5、UGT1A1、MDR1及びMRP2のmRNAを50nMの濃度範囲まで誘導しなかった。

健康成人にシメチジン800mg(経口投与)とグリコピロニウム100 μ g^{注4)}(吸入投与)を併用したとき、グリコピロニウムのAUCは22%増加し、腎クリアランスは23%低下した。

(外国人のデータ)

注4) グリコピロニウムの承認された用法及び用量は、1日1回50 μ gの吸入投与である。

7. 腎機能障害患者における薬物動態⁹⁾

腎機能障害患者にグリコピロニウムを吸入投与したとき、軽度又は中等度の腎機能障害患者(eGFRが30 mL/min/1.73m²以上)及び重度(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)又は透析を必要とする末期腎不全患者のAUCは、それぞれ健康成人の1.0～1.4倍及び2.1～2.2倍であった。(外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 日本を含めた13カ国で実施した第Ⅲ相国際共同試験成績¹⁸⁾

慢性閉塞性肺疾患患者822例(日本人96例)を対象とした第Ⅲ相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験で、552例(日本人64例)に本剤50 μ gを1日1回吸入投与した。投与12週後のトラフFEV₁(投与23時間15分後及び23時間45分後のFEV₁の平均値)は次表のとおりであり、プラセボとの対比較において、統計学的に有意な差が示され、日本人部分集団でも同様であった。また、本剤投与により、プラセボに対し、生活の質(QOL)[St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)]、呼吸困難[Baseline dyspnea index/Transition dyspnea index (BDI/TDI)]が有意に改善し、レスキュー薬の平均1日使用回数が有意に減少し、最初のCOPD増悪発現までの期間が有意に延長した。

投与12週後のトラフFEV₁(L)(FAS、LOCF)

		ベースライン	投与12週後	最小二乗平均*	群間差 [95%信頼区間]*
全集団	本剤群	1.313 ± 0.4570 (534)	1.428 ± 0.4752 (514)	1.408 (512)	0.108 [0.0785～0.1368] p<0.001
	プラセボ群	1.261 ± 0.4567 (259)	1.270 ± 0.4779 (243)	1.301 (243)	
日本人集団	本剤群	1.253 ± 0.3965 (64)	1.365 ± 0.4751 (64)	1.404 (64)	0.108 [0.0158～0.2011]
	プラセボ群	1.325 ± 0.4565 (32)	1.384 ± 0.5509 (30)	1.296 (30)	

平均値±標準偏差(例数)

*投与群、ベースラインの喫煙状況(喫煙中又は過去に喫煙)、ベースライン値、ベースラインICSの使用の有無、短時間作用性 β_2 刺激

薬投与前のFEV₁及び短時間作用性 β_2 刺激薬投与45分後のFEV₁を固定効果、治験実施医療機関(地域にネスト)を変量効果とした混合効果モデル

2. 国内長期投与試験成績¹⁹⁾

慢性閉塞性肺疾患患者163例を対象とした1年間の長期投与試験で、123例に本剤50 μ gを1日1回吸入投与した。本剤50 μ g群で肺機能検査値(投与前FEV₁)は上昇し、52週時までその効果は維持された。

【薬効薬理】

1. 作用機序²⁰⁾

グリコピロニウムは、長時間作用性のムスカリン受容体拮抗薬であり、すべてのムスカリン受容体M₁～M₅受容体に対して高い親和性を示す。チオトロピウムと比較した場合、M₂受容体に比べてM₃受容体に対してやや高い選択性を有する。

2. 気道収縮抑制作用²¹⁾

グリコピロニウムは、ムスカリン受容体刺激によって誘発されたモルモット及びヒトの摘出気管収縮に対して抑制作用を示した。

3. 作用持続時間^{22,23)}

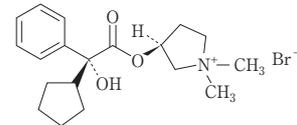
グリコピロニウムは、ラット及びアカゲザルにおけるメサコリン誘発気道収縮を顕著に抑制し、その作用持続時間は、チオトロピウムとほぼ同程度であった。

4. 作用発現時間¹⁸⁾

慢性閉塞性肺疾患患者に本剤50 μ gを吸入投与した時、初回投与後5分で、FEV₁はプラセボに対し有意に上昇した。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



及び鏡像異性体

一般名: グリコピロニウム臭化物 (Glycopyrronium Bromide)

化学名: (3*RS*)-3-[(2*SR*)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide

分子式: C₁₉H₂₈BrNO₃

分子量: 398.33

性状: 白色の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくい。

【取扱い上の注意】

- 患者には本剤専用の吸入用器具(ブリーズヘラー[®])及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- 吸入の直前にプリスター(アルミシート)からカプセルを取り出すように指導すること。
- 本剤のカプセル内容物は少量であり、カプセル全体に充填されていない。

【包装】

シーブリ吸入用カプセル50 μ g:

- 14カプセル(7カプセル×2シート、ブリーズヘラー[®]1個)
- 28カプセル(7カプセル×4シート、ブリーズヘラー[®]1個)
- 28カプセル(7カプセル×4シート)

【主要文献】

1) 社内資料: 日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験

(SEBU00001)



- 2) 社内資料：外国人慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした反復投与試験
〔SEBU00007〕
- 3) 社内資料：吸入投与時のバイオアベイラビリティの評価〔SEBU00002〕
- 4) 社内資料：血球移行性及び血漿中蛋白結合率 〔SEBU00011〕
- 5) 社内資料：肝細胞、肝ミクロソーム及び肺ミクロソームでの代謝
〔SEBU00012〕
- 6) 社内資料：肝細胞での代謝 〔SEBU00018〕
- 7) 社内資料：小腸ミクロソーム及び小腸S9画分での代謝 〔SEBU00019〕
- 8) 社内資料：代謝に関わるCYP分子種の同定 〔SEBU00013〕
- 9) 社内資料：腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響 〔SEBU00004〕
- 10) Dumitras, S. et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 51 (10), 771, 2013
〔SEBF00013〕
- 11) 社内資料：CYP各分子種に対する阻害作用 〔SEBU00020〕
- 12) 社内資料：CYP2B6に対する阻害作用 〔SEBU00016〕
- 13) 社内資料：代謝酵素及びトランスポーターに対する誘導作用
〔SEBU00014〕
- 14) 社内資料：MDR1、MRP2及びBCRPに対する阻害作用
〔SEBU00015〕
- 15) 社内資料：OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害作用 〔SEBU00029〕
- 16) 社内資料：OAT1及びOAT3に対する阻害作用 〔SEBU00030〕
- 17) 社内資料：OCT1及びOCT2に対する阻害作用 〔SEBU00017〕
- 18) 社内資料：慢性閉塞性肺疾患患者（日本人を含む）を対象とした国際
共同第III相臨床試験 〔SEBU00005〕
- 19) 社内資料：日本人慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした長期投与試験
〔SEBU00006〕
- 20) 社内資料：in vitroにおけるムスカリン受容体に対する親和性試験
〔SEBU00008〕
- 21) Villetti, G. et al. : Br. J. Pharmacol. 148 (3), 291, 2006 〔SEBF00001〕
- 22) 社内資料：ラットにおけるメサコリン誘発in vivo気管支収縮モデルを
用いた気管支収縮抑制効果の検討 〔SEBU00009〕
- 23) 社内資料：アカゲザルにおけるメサコリン誘発in vivo気道収縮モデル
を用いた気道収縮抑制効果の検討 〔SEBU00010〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

**Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16
フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438
受付時間：9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く）

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
（祝祭日及び当社休業日を除く）

www.novartis.co.jp

(10)

**販売

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2-4-16

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1