

貯法：室温保存

有効期間：24ヵ月

長時間作用性吸入気管支拡張剤
グリコピロニウム臭化物吸入用カプセル

承認番号	22400AMX01403000
販売開始	2012年11月

シーブリー[®] 吸入用カプセル50 μ g
seebri[®] inhalation capsules 50 μ g

処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

 NOVARTIS

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 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。〕[8.3参照]
- 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。〕[9.1.2参照]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	シーブリー吸入用カプセル50 μ g
有効成分	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)
添加剤	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	シーブリー吸入用カプセル50 μ g		
性状	外観	橙色透明の硬カプセル ^(B)	
	内容物	白色の粉末	
識別コード	 GPL 50		
外形			
	大きさ（約）	長径：15.8mm	短径：5.6mm 質量：0.074g

注) カプセル本体に黄色5号（サンセットイエロー-FCF）を含有

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 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。

6. 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回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 本剤は吸入用カプセルであり、必ず本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー[®]）を用いて吸入し、内服しないこと。[14.1.2参照]
- 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。

8. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。[2.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 前立腺肥大（排尿障害がある場合を除く）のある患者

排尿障害が発現するおそれがある。[2.2参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（eGFRが30mL/min/1.73m²未満）又は透析を必要とする末期腎不全の患者

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。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。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（マウス、ウサギ、イヌ）で、胎盤通過性が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 心房細動（0.53%）

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
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	発声障害	—	副鼻腔うっ血、湿性咳嗽、咽喉刺激感、鼻出血、気管支痙攣
胃腸障害	口内乾燥	—	胃腸炎、消化不良、齲歯、嘔吐
過敏症	—	発疹	血管浮腫、そう痒症
筋骨格系障害	—	—	四肢痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、頸部痛

	1%以上	1%未満	頻度不明
腎及び尿路障害	排尿困難	—	尿閉
全身障害	—	—	疲労、無力症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

- (1) 医療従事者は、患者に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、正しい使用方法を十分に指導すること。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。
- (2) 吸入の直前にブリストア（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。
- (3) 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。

14.1.2 吸入時

本剤は吸入用カプセルであり、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。[7.1参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

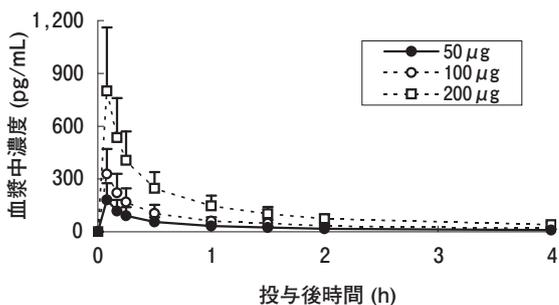
16.1.1 単回投与

日本人健康成人にグリコピロニウム50～200 μg ^{註2)}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¹⁾。

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 (μg)	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 ^{註1)}	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
注1) : 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）

16.1.2 反復投与

外国人慢性閉塞性肺疾患患者にグリコピロニウム25～200 μg ^{註2)}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 μg の用量範囲では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²⁾ (外国人のデータ)。

16.2 吸収

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^{註2)}の絶対的バイオアベイラビリティは約5%であった³⁾ (外国人のデータ)。

16.3 分布

*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⁴⁾。静脈内投与時^{註2)}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³⁾ (外国人のデータ)。

16.4 代謝

*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。酸化代謝には複数のCYP分子種の関与が考えられた⁵⁻⁸⁾。

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³⁾。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²⁾ (外国人のデータ)。

16.5 排泄

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¹⁾。

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^{3,9)}。吸入投与時の消失半減期は33～57時間であった^{3,10)} (外国人のデータ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者における薬物動態

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30mL/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⁹⁾ (外国人のデータ)。[9.2.1参照]

16.7 薬物相互作用

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 μM 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 μM 及び230 μM であった^{11,12)}。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 μM の濃度範囲まで、OATP1B1、OATP1B3、OAT1並びにOAT3を200 μM の濃度範囲まで阻害しなかった¹³⁻¹⁵⁾。OCT1及びOCT2に対しては阻害作用を示し、IC50はそれぞれ47 μM 及び17 μM であった¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

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 μg ^{註2)}（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¹⁰⁾ (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 μg の吸入投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

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 μg 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³⁾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¹⁸⁾。

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 ^{注)}	群間差 [95% 信頼区間] ^{注)}
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)

注)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β₂刺激薬投与前のFEV₁及び短時間作用性β₂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

副作用発現頻度は、本剤投与群で6.2% (34/550例、日本人64例を含む) であった。主な副作用は、口内乾燥0.7% (4例) 等であった¹⁸⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験)

慢性閉塞性肺疾患患者163例を対象とした無作為化非盲検並行群間比較の1年間の長期投与試験で、123例に本剤50μgを1日1回吸入投与した。本剤50μg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。

副作用発現頻度は、本剤投与群で11.4% (14/123例) であった。主な副作用は、口内乾燥、排尿困難各1.6% (2例) 等であった¹⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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²⁰⁾。

18.2 気道収縮抑制作用

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²¹⁾。

18.3 作用持続時間

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^{22, 23)}。

18.4 作用発現時間

慢性閉塞性肺疾患患者に本剤50μg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¹⁸⁾ (日本人及び外国人のデータ)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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

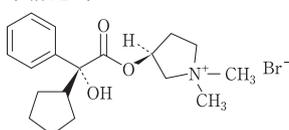
分子量

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。

化学構造式



及び鏡像異性体

**22. 包装

- 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]

23. 主要文献

- 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 (2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.1.1) [20124339]
- 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 (2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.2.1) [20124345]
- 社内資料：吸入投与時のバイオアベイラビリティの評価 (2012年9月28日承認、CTD2.7.6-1.1.1) [20124340]
- 社内資料：血球移行性及び血漿中蛋白結合率 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-4.1) [20124349]
- 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 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5) [20124350]
- 社内資料：肝細胞での代謝 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5) [20124436]
- 社内資料：小腸ミクロソーム及び小腸S9画分での代謝 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5) [20124437]
- 社内資料：代謝に関わるCYP分子種の同定 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5) [20124351]
- 社内資料：腎機能低下が薬物動態に及ぼす影響 (2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.1.2) [20124342]
- Dumitras S., et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013; 51 (10) : 771-779 [20143374]
- 社内資料：CYP各分子種に対する阻害作用 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1) [20124438]
- 社内資料：CYP2B6に対する阻害作用 (2012年9月28日承認、CTD2.7.2-3.3.1) [20124354]
- 社内資料：MDR1、MRP2及びBCRPに対する阻害作用 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1) [20124353]
- 社内資料：OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害作用 [20143488]
- 社内資料：OAT1及びOAT3に対する阻害作用 [20143489]
- 社内資料：OCT1及びOCT2に対する阻害作用 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1) [20124355]
- 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 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-7.1) [20124352]
- 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 (2012年9月28日承認、CTD2.7.6-4.1.2) [20124343]
- 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 (2012年9月28日承認、CTD2.7.6-4.1.3) [20124344]
- 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 (2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.1) [20124346]
- Villetti G., et al. : Br. J. Pharmacol. 2006 ; 148 (3) : 291-298 [20124439]
- 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 (2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.3.1.1) [20124347]
- 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 (2012年9月28日承認、CTD2.6.2-2.3.1.3) [20124348]

*24. 文献請求先及び問い合わせ先

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
(祝日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

*26. 製造販売業者等

**26.1 製造販売（輸入）

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

(13)