

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	吸入粉末剤（硬カプセル剤）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中グリコピロニウム臭化物63µg（グリコピロニウムとして50µg）を含有
一般名	和名：グリコピロニウム臭化物 洋名：Glycopyrronium Bromide
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年9月28日 薬価基準収載年月日：2012年11月22日 販売開始年月日：2012年11月22日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス 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	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 TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

®：登録商標

本IFは2021年9月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. I Fとは

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

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

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

目次

I. 概要に関する項目	1	(3) 予備容量	7
I-1. 開発の経緯	1	(4) 容器の材質	7
I-2. 製品の治療学的特性	1	IV-11. 別途提供される資材類	7
I-3. 製品の製剤学的特性	1	IV-12. その他	7
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	V. 治療に関する項目	8
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	V-1. 効能又は効果	8
(1) 承認条件	1	V-2. 効能又は効果に関連する注意	8
(2) 流通・使用上の制限事項	1	V-3. 用法及び用量	8
I-6. RMP の概要	1	(1) 用法及び用量の解説	8
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8		
II. 名称に関する項目	2	V-4. 用法及び用量に関連する注意	9
II-1. 販売名	2	V-5. 臨床成績	9
(1) 和名	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(2) 洋名	2	(2) 臨床薬理試験	10
(3) 名称の由来	2	(3) 用量反応探索試験	10
II-2. 一般名	2	(4) 検証的試験	12
(1) 和名 (命名法)	2	(5) 患者・病態別試験	16
(2) 洋名 (命名法)	2	(6) 治療的使用	16
(3) ステム	2	(7) その他	16
II-3. 構造式又は示性式	2	VI. 薬効薬理に関する項目	17
II-4. 分子式及び分子量	2	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	2	VI-2. 薬理作用	17
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(1) 作用部位・作用機序	17
III. 有効成分に関する項目	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
III-1. 物理化学的性質	3	(3) 作用発現時間・持続時間	19
(1) 外観・性状	3	VII. 薬物動態に関する項目	21
(2) 溶解性	3	VII-1. 血中濃度の推移・測定法	21
(3) 吸湿性	3	(1) 治療上有効な血中濃度	21
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	21
(5) 酸塩基解離定数	3	(3) 中毒域	23
(6) 分配係数	3	(4) 食事・併用薬の影響	23
(7) その他の主な示性値	3	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	23
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 解析方法	23
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 吸収速度定数	23
(3) 消失速度定数	23		
(4) クリアランス	23		
(5) 分布容積	23		
(6) その他	23		
IV. 製剤に関する項目	5	VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	23
IV-1. 剤形	5	(1) 解析方法	23
(1) 剤形の区別	5	(2) パラメータ変動要因	23
(2) 製剤の外観及び性状	5	VII-4. 吸収	24
(3) 識別コード	5	VII-5. 分布	24
(4) 製剤の物性	5	(1) 血液-脳関門通過性	24
(5) その他	5	(2) 血液-胎盤関門通過性	24
IV-2. 製剤の組成	5	(3) 乳汁への移行性	24
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	5	(4) 髄液への移行性	25
(2) 電解質等の濃度	5	(5) その他の組織への移行性	25
(3) 熱量	5	(6) 血漿蛋白結合率	25
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	5	VII-6. 代謝	25
IV-4. 力価	5	(1) 代謝部位及び代謝経路	25
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	6	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	26
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	6	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	27
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	6		
IV-9. 溶出性	6		
IV-10. 容器・包装	7		
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7		
(2) 包装	7		

VII-7. 排泄	27	(2) 反復投与毒性試験	37
VII-8. トランスポーターに関する情報	27	(3) 遺伝毒性試験	37
VII-9. 透析等による除去率	28	(4) がん原性試験	38
VII-10. 特定の背景を有する患者	28	(5) 生殖発生毒性試験	38
VII-11. その他	28	(6) 局所刺激性試験	39
		(7) その他の特殊毒性	39
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29	X. 管理的事項に関する項目	40
VIII-1. 警告内容とその理由	29	X-1. 規制区分	40
VIII-2. 禁忌内容とその理由	29	X-2. 有効期間	40
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	29	X-3. 包装状態での貯法	40
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	29	X-4. 取扱い上の注意	40
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	30	X-5. 患者向け資材	40
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31	X-6. 同一成分・同効薬	40
(1) 合併症・既往歴等のある患者	31	X-7. 国際誕生年月日	40
(2) 腎機能障害患者	31	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	40
(3) 肝機能障害患者	31	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
(4) 生殖能を有する者	31	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
(5) 妊婦	31	X-11. 再審査期間	40
(6) 授乳婦	31	X-12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	40
(7) 小児等	32	X-13. 各種コード	41
(8) 高齢者	32	X-14. 保険給付上の注意	41
VIII-7. 相互作用	33	XI. 文献	42
(1) 併用禁忌とその理由	33	XI-1. 引用文献	42
(2) 併用注意とその理由	33	XI-2. その他の参考文献	43
VIII-8. 副作用	33	XII. 参考資料	44
(1) 重大な副作用と初期症状	33	XII-1. 主な外国での発売状況	44
(2) その他の副作用	33	XII-2. 海外における臨床支援 情報	44
項目別副作用発現頻度 及び臨床検査値異常一覧	34	XIII. 備考	47
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34	XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床的判断を行うにあたっての参考情報	47
VIII-10. 過量投与	34	(1) 粉碎	47
VIII-11. 適用上の注意	35	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	47
VIII-12. その他の注意	35	XIII-2 その他の関連資料	47
(1) 臨床使用に基づく情報	35		
(2) 非臨床試験に基づく情報	35		
IX. 非臨床試験に関する項目	36		
IX-1. 薬理試験	36		
(1) 薬効薬理試験	36		
(2) 安全性薬理試験	36		
(3) その他の薬理試験	36		
IX-2. 毒性試験	36		
(1) 単回投与毒性試験	36		

略号表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
BCRP (MXR)	breast cancer resistance protein (mitoxantrone resistance protein)	乳癌耐性蛋白質 (ミトキサントロン耐性蛋白質)
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CL _r	renal clearance	腎クリアランス
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CYP	cytochrome P450 enzyme	チトクローム P450
ED ₅₀	50% effective dose	50%有効用量
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 second	1 秒量
FVC	forced vital capacity	努力 (性) 肺活量
hERG	human ether-a-go-go related gene	human ether-a-go-go 関連遺伝子
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICS	inhaled corticosteroid	吸入ステロイド
K _i	inhibition constant	阻害定数
LABA	long acting β_2 agonist	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	long acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LOCF	last observation carried forward	-
LS mean	least squares mean	最小二乗平均
MDR1	multidrug resistance1	多剤耐性蛋白質 1
MedDRA/J	Medica Dictionary for Regulatory Activities Terminology/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MRP2	multidrug resistance associated protein2	多剤耐性関連蛋白質 2
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cationic transporter	有機カチオントランスポーター
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire	-
TDI	transition dyspnea index	-

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

シーブリ®吸入用カプセルは、グリコピロニウム臭化物を有効成分とする長時間作用性抗コリン薬 (long acting muscarinic antagonist; LAMA) で、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) に対する 1 日 1 回の吸入治療薬である。

LAMA は、長時間作用性 β_2 刺激薬 (long acting β_2 agonist; LABA) と並んで、国際ガイドライン及び日本呼吸器学会のガイドラインのいずれでも、安定期の COPD の薬物治療の第一選択薬として推奨され国内外で広く使われている。しかし、国内で市販されている LAMA は 1 剤のみであり、LAMA 治療の選択肢は限られている。一方、COPD においては、長期間にわたり安定した効果が得られる治療法が期待され、さらに、「症状の速やかな改善」が患者のアドヒアランス向上のための重要な因子として挙げられている。そこで、COPD に対し持続性・即効性に優れた、1 日 1 回吸入の LAMA として、グリコピロニウムの開発が行われた。

グリコピロニウムは、COPD に対する吸入治療薬として、Arakis 社 (英国、現: Sosei R&D 社) と Vectura 社 (英国) により開発され、その後、ノバルティス社が開発を引き継いだ。ノバルティス社は独自に開発した吸入器 (ブリーズヘラー®) を用い国内外で臨床試験を実施し、COPD 患者に対する有効性及び安全性が確認された。

EU においては 2011 年 9 月に、国内においては 2011 年 11 月に承認申請を行った。国内においては 2012 年 9 月に、「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」を適応症として製造販売承認を取得した。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 1 日 1 回投与で、呼吸機能 (FEV₁) 改善効果が 24 時間持続する。
「VI. 薬効薬理に関する項目」参照
2. 特に投与後 4 時間までは優れた呼吸機能 (FEV₁AUC) の改善効果を示す。
「V. 治療に関する項目」参照
3. COPD 患者の「QOL (SGRQ スコア*)」を改善する。
「V. 治療に関する項目」参照
4. COPD の増悪を抑制する。
「V. 治療に関する項目」参照
5. 重大な副作用として、心房細動が報告されている。
「VIII-8 副作用」参照

* : St. George's Respiratory Questionnaire スコア

I-3. 製品の製剤学的特性

1. ブリーズヘラー®による投与によって、カプセル内の薬剤の有無を目で確認し、カプセルの回転音を聞き、乳糖によるかすかな甘みを感じることで、吸入を確認することができる。
「IV. 製剤に関する項目」参照

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

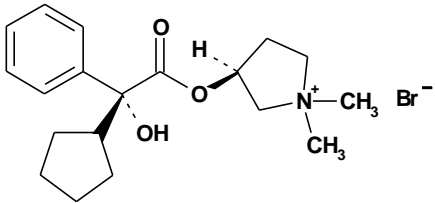
(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I-6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	シーブリー® 吸入用カプセル 50 μ g
(2) 洋名	Seebri® inhalation capsules 50 μ g
(3) 名称の由来	「海」を意味する「Sea」、「そよ風」を意味する「breeze」を組み合わせて「Seebri (シーブリー)」と命名した。
II-2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	グリコピロニウム臭化物 (JAN)
(2) 洋名 (命名法)	Glycopyrronium Bromide (JAN) Glycopyrronium Bromide (INN)
(3) ステム	第4級アンモニウム化合物: -ium
II-3. 構造式又は示性式	 <p style="text-align: right;">及び鏡像異性体</p>
II-4. 分子式及び分子量	<分子式> C ₁₉ H ₂₈ BrNO ₃ <分子量> 398.33
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	(3 <i>RS</i>)-3[-(2 <i>SR</i>)-(2-Cyclopentyl-2-hydroxy-2-phenylacetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号: NVA237

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくい。

グリコピロニウム臭化物の各種溶媒に対する溶解度 (25℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)
水	>100
エタノール (99.5)	31.5

(3) 吸湿性

80%RH 及び 93%RH (1 日後)、58%RH 及び 75%RH (1 週間後) で吸湿性は認められない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

<融点> 193~198℃

(5) 酸塩基解離定数

pH1~14 で完全に解離する。

(6) 分配係数

1-オクタノール/pH7.4 緩衝液 : 0.098

1-オクタノール/0.1mol/L 塩酸 : 0.188

(7) その他の主な示性値

旋光性は示さない。

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 照射量	結果
長期保存試験	25°C/60% RH	2重のポリエチレン袋に入れたものを金属ドラムに保存	3、6、9、12、18、24、36、48、60 カ月	規格内であった
加速試験	40°C/75% RH	2重のポリエチレン袋に入れたものを金属ドラムに保存	3、6 カ月	規格内であった
苛酷試験	50°C/ < 30%RH	2重のポリエチレン袋に入れたものを金属ドラムに保存	1 カ月	規格内であった
	50°C/75% RH	2重のポリエチレン袋に入れたものを金属ドラムに保存	1 カ月	わずかに凝集がみられたが、分解物の増加は認められなかった
	60°C / < 30%RH	2重のポリエチレン袋に入れたものを金属ドラムに保存	1 カ月	規格内であった
	60°C/75% RH	2重のポリエチレン袋に入れたものを金属ドラムに保存	1 カ月	わずかに凝集がみられたが、分解物の増加は認められなかった
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	120、240 万 lux・h ≥200 W・h/m ²	規格内であった

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量など

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）
 粉末 X 線回折測定法
 定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

吸入粉末剤（硬カプセル剤）

(2) 製剤の外観及び性状


性状	外観	橙色透明の硬カプセル*	
	内容物	白色の粉末	
外形			
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

吸入用器具（ブリーズヘラー®）の構造



(3) 識別コード

表示部位：カプセル
表示内容：  GPL 50

(4) 製剤の物性

肺に到達可能と考えられている約 $5\mu\text{m}$ 以下の原薬量を管理している。

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1 カプセル中グリコピロニウム臭化物 $63\mu\text{g}$ （グリコピロニウムとして $50\mu\text{g}$ ）
添加剤	乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

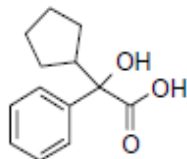
IV-4. 力価

該当しない

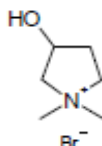
IV-5. 混入する可能性のある
夾雑物

グリコピロニウム臭化物の合成及び保存中に副生成物又は分解物として加水分解物 543-07、542-07 が混入する可能性がある。

Cyclopentylmandelic acid (543-07)



3-Hydroxy-1,1-dimethyl-pyrrolidinium bromide (542-07)



IV-6. 製剤の各種条件下にお
ける安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 照射量	結果
長期保存試験	25°C/60 % RH	両面アルミ ニウムブリ スター包装	24 ヶ月	規格内であった
中間的試験	30°C/75 % RH	両面アルミ ニウムブリ スター包装	24 ヶ月	規格内であった
加速試験	40°C/75 % RH	両面アルミ ニウムブリ スター包装	6 ヶ月	空気力学的微粒子 投与量及び送 達量が低下し、 規格を下回った
光安定性試験	キセノン ランプ	無包装	120 万 lux・h ≥ 200 W・ h/m ²	規格内であった

試験項目：性状、類縁物質、乾燥減量、空気力学的微粒子投与量、送達量均一性、含量など

IV-7. 調製法及び溶解後の
安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化（物
理化学的変化）

該当しない

IV-9. 溶出性

該当しない

IV-10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

本剤は吸入剤であるため決して内服しないよう、PTP シートに「のまないこと」として注意喚起している。



表面

裏面

- (2) 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]
28 カプセル [7 カプセル×4 シート]

- (3) 予備容量

該当しない

- (4) 容器の材質

<両面アルミニウムブリスター包装>

ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及びポリエチレンテレフタレート/アルミニウムフィルム

<ブリーズヘラー®>

- ・プラスチック製パーツのうち、プッシュボタンをのぞく部分：
ABS (アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体) 製
- ・プッシュボタン：
MABS (メタクリル酸メチル-アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン共重合体) 製
- ・穿孔針及びスプリング：
ステンレススチール製

IV-11. 別途提供される資材類

患者用情報提供資材

シーブリー®を吸入される患者様へ シーブリー ブリーズヘラーの使い方

請求先：ノバルティスファーマ フィールドサポートデスク

電話番号：0120-965-101

受付時間：月～金 9:00～17:45 (祝日及び当社休日を除く)

<https://www.novartis.co.jp/about-us/contact-us/novartis-direct#ui-id-1=1>

本剤の患者指導箋に以下の記載がある。

- ・週に一度を目安にお手入れします。乾いた清潔な布などでマウスピース (吸入口) の内側と外側を拭き取り、残っている薬 (粉末) を取り除いてください。水洗いはしないでください。
- ・30 日を目安に新しい吸入器 (ブリーズヘラー®) に交換することをお勧めします。交換時期がきたら医療機関にご相談ください。

IV-12. その他

本剤の患者指導箋に以下の記載がある。

使い終わったカプセルは、手で触らずに捨ててください。カプセルに残った薬剤が手についたまま目をこすると、目に異常が起きるおそれがあります。カプセルを触ってしまった場合は、すぐに水で手を洗ってください。

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

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

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 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。

（解説）

長時間作用性抗コリン薬（long acting muscarinic antagonist; LAMA）は、「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 2018 [第 5 版]（日本呼吸器学会）」において、安定期 COPD の管理薬として位置付けられている。本剤は LAMA であり、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を目的として定期的に使用されるべき薬剤である。増悪時における急性期治療を目的とする場合には、短時間作用性気管支拡張薬やステロイドの全身性投与（経口、経静脈投与）、抗菌薬などにより適切な治療を行うこと。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

日本人を含む COPD 患者を対象に実施したグリコピロニウムの用量設定試験（A2205 試験¹⁾）で、グリコピロニウム 12.5、25、50、及び 100 μ g を 1 日 1 回 7 日間投与した結果、用量の増加に応じた効果が認められた。投与 7 日後のトラフ FEV₁（投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した 1 秒量の平均値）のプラセボとの群間差は、50 μ g 投与で 0.131L、100 μ g 投与で 0.142L であった。またグリコピロニウム 50 μ g のトラフ FEV₁ のプラセボとの差は、チオトロピウム 18 μ g のプラセボ群との差（0.127L）と同程度であった。

第Ⅲ相試験（A2304 試験²⁾、A2303 試験³⁾）において、COPD 患者を対象にグリコピロニウム 50 μ g を 12 週間投与した結果、トラフ FEV₁ は、いずれの試験でもプラセボ群に比べて有意に高く、グリコピロニウムのプラセボに対する優越性が検証された。トラフ FEV₁ の非盲検チオトロピウム群とプラセボ群との差は 0.083L であり、グリコピロニウムと同程度であった。また、TDI 総スコア、SGRQ 総スコアはいずれもグリコピロニウムの 50 μ g 投与により、プラセボ群と比べて有意に改善した。

また、第Ⅲ相試験実施中に、グリコピロニウムを 28 日間投与した時の 1 日 1 回投与（1 回投与量：12.5、25、50、100 μ g）と 1 日 2 回投与（1 回投与量：12.5、25、50 μ g）の有効性及び安全性を評価する試験を実施した⁴⁾。Day28 のトラフ FEV₁ は、同一 1 日用量の 1 日 2 回投与に比べ 1 日 1 回投与で低かったが、グリコピロニウム 50 μ g 1 日 1 回投与のトラフ FEV₁ のプラセボ投与との差は 0.109L であり、0.1L を超えていた。また、Day28 の FEV₁ AUC_{0-24h} は同一 1 日用量の 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で同様であり、グリコピロニウム 50 μ g 1 日 1 回投与で十分な有効性が得られると判断した。投与別の有害事象発現率に用量依存性は認められなかった。

以上より、本剤の用法及び用量は、1 日 1 回 50 μ g（1 カプセル）を吸入することとした。

V-4. 用法及び用量に関する注意

7. 用法及び用量に関する注意

- 7.1 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]
- 7.2 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。

(解説)

- 7.1 本剤は吸入用カプセルであり、専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入する必要がある。内服等の吸入以外の投与経路、又は専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）以外を用いて吸入した場合の有効性及び安全性は確立されていないため、必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入すること。
- 7.2 本剤の気管支拡張効果は、1回の投与で24時間持続することが臨床試験で確認されているため、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吸入することが望ましい。ただし1日1回を超えて吸入しないこと。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的・投与	資料区分
生物薬剤学試験					
第 I 相	外国： 生物薬剤学試験 (バイオアベイラビリティ試験) [A2108] ⁶⁾	健康被験者 パート 1： 10 例	パート 1：単施設、ランダム化、非盲検、2期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> 経口投与時の消化管吸収に対する活性炭の阻害作用 グリコピロニウム 400 μg^注を単回経口投与 活性炭 	評価
		パート 2： 20 例	パート 2：単施設、ランダム化、第 1 及び 2 期二重盲検、第 3 及び 4 期非盲検、4 期 2 投与配列クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> 吸入投与時の BA グリコピロニウム 200 μg^注を単回吸入投与 グリコピロニウム 120 μg^注を単回静脈内投与 活性炭 	
臨床薬物動態 (PK) 試験					
第 I 相	外国： 内因性要因を検討した PK 試験 [A2105] ⁸⁾	健康被験者及び腎機能障害患者 48 例	単施設、非盲検、並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害が PK に及ぼす影響 グリコピロニウム 100 μg^注を単回吸入投与 	評価
第 I 相	外国： 外因性要因を検討した PK 試験 [A2109] ⁷⁾	健康被験者 20 例	単施設、ランダム化、非盲検、2期クロスオーバー	<ul style="list-style-type: none"> シメチジンを併用した時の PK、安全性 グリコピロニウム 100 μg^注を単回吸入投与 シメチジン 800mg を 1 日 2 回、6 日間経口投与+グリコピロニウム 100 μg^注を単回吸入投与 	評価
第 I 相	外国：COPD 患者を対象とした PK 試験 [A2103] ¹²⁾	COPD 患者 41 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> PK、PD、安全性 グリコピロニウム 25、50、100、及び 200 μg^注を 1 日 1 回、14 日間吸入投与 	参考

第Ⅱ相	外国： 臨床薬物動態試験 (健康被験者における PK 及び初期忍容性試験) [A2104] ⁵⁾	健康被験者 37 例 (日本人 18 例)	単施設、ランダム化、二重盲検、3 期クロスオーバー	・安全性、PK ・グリコピロニウム 50、100、及び 200 μg ^注 を単回吸入投与	評価
慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を対象にした有効性及び安全性試験					
第Ⅲ相	外国：COPD 患者を対象とした比較対照試験 [A2303] ^{3),9)}	COPD 患者 1066 例	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、非盲検チオトロピウム対照、並行群間比較	・有効性、安全性 ・グリコピロニウム 50 μg を 1 日 1 回、52 週間吸入投与 ・チオトロピウム 18 μg を 1 日 1 回、52 週間吸入投与	評価
第Ⅲ相	国際共同：COPD 患者を対象とした比較対照試験 [A2304] ^{2),10)}	COPD 患者 822 例 (日本人 96 例含む)	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	・有効性、安全性 ・グリコピロニウム 50 μg を 1 日 1 回、26 週間吸入投与	評価
第Ⅲ相	国内：COPD 患者を対象とした比較対照試験 [A1302] ¹¹⁾	COPD 患者 163 例	多施設共同、ランダム化、非盲検、チオトロピウム対照、並行群間比較	・有効性、安全性 ・グリコピロニウム 50 μg を 1 日 1 回、52 週間吸入投与 ・チオトロピウム 18 μg を 1 日 1 回、52 週間吸入投与	評価

上記のほか、海外の 5 試験 (A2101 試験、A2106 試験、QVA149A2103 試験、A2207 試験、A2310 試験) を臨床薬理の参考資料として、海外の 2 試験 (A2206 試験、A2208 試験) を有効性及び安全性の参考資料とした。

注：本剤の承認された用法及び用量は、「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 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

(2) 臨床薬理試験

1. 日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験 (A2104 試験) ⁵⁾

日本人 18 例 (登録被験者数) 及び白人 19 例 (登録被験者数) の男性健康成人を対象に、グリコピロニウム 50、100 及び 200 μg ^注を単回吸入投与し、安全性や忍容性を評価した。有害事象発現率は、日本人で 33.3% (6/18 例)、白人で 15.8% (3/19 例) であった。主な副作用は、頭痛、口内乾燥などで、すべての有害事象は軽度又は中等度であった。

注：本剤の承認された用法及び用量は、「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 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

2. 外国人 COPD 患者を対象とした反復投与試験 (A2103 試験) ¹²⁾

外国人 COPD 患者 41 例 (登録被験者数) を対象に、グリコピロニウム 25、50、100 及び 200 μg ^注を反復吸入投与し、安全性や忍容性を評価した。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象は、口内乾燥、疲労、筋骨格痛、頭痛、多幸気分、咳嗽、及び呼吸困難であった。

注：本剤の承認された用法及び用量は、「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 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

(3) 用量反応探索試験

日本を含む 3 カ国で実施した用量設定試験 (A2205 試験) ¹⁾

<目的>

中等症又は重症の COPD 患者を対象に 4 用量のグリコピロニウムを 1 日 1 回 7 日間投与し、Day7 のトラフ FEV₁ (投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した 1 秒量の平均値) を指標にグリコピロニウムの気管支拡張効果をプラセボと比較する。

<試験デザイン>

多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照（チオトロピウム 18 μ g/非盲検）、4期釣合型不完備ブロッククロスオーバー、用量反応試験
実施国（ベルギー、フランス、日本）

<対象>

COPD 患者 83 例（日本人 25 例）（登録被験者数）

<登録基準>

- ・40 歳以上の男女
- ・GOLD ガイドライン（2006 年）で、中等症から重症と診断された COPD 患者
- ・10 pack-years 以上の喫煙歴*を有する患者
- ・投与開始 1 日前の気管支拡張薬（イプラトロピウム）投与後の FEV₁ が予測正常値の 30%以上 80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 0.7 未満である患者

<主な除外基準>

- ・慢性低酸素血症で酸素療法を連日受けている患者、若しくは投与開始の前 6 週間以内又は投与開始 14 日前から投与開始日までに気道疾患の悪化のため、入院加療を行った患者
- ・投与開始 14 日前の前 6 週間以内に気道感染症に罹患した患者。投与開始 14 日前から投与開始日の間に気道感染症を発症した患者は試験を中止しなければならないが、気道感染症の消失から少なくとも 6 週間を経ているならば、試験に再登録することができる。
- ・以下により定義される喘息の既往を有する患者（ただし、以下の項目に限定しない）：血中好酸球数 400/mm³ 超又は 40 歳未満で喘息症状が発症

<グリコピロニウム及びチオトロピウムの用法・用量>

グリコピロニウム 12.5、25、50、及び 100 μ g^注 1 日 1 回（朝）投与
チオトロピウム 18 μ g、1 日 1 回（朝）投与

<投与期間>

投与期 7 日間×4 期、ウォッシュアウト期（投与期の間）7 日間

<主要評価項目>

7 日目のトラフ FEV₁（投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV₁ の平均値）

<副次評価項目>

1 日目のトラフ FEV₁ 等

<有効性の結果>

主要評価項目：

投与 7 日目のトラフ FEV₁ の最小二乗平均は、グリコピロニウム 12.5 μ g 投与群で 1.317L、グリコピロニウム 25 μ g 投与群で 1.333L、グリコピロニウム 50 μ g 投与群で 1.374L、グリコピロニウム 100 μ g 投与群で 1.385L、プラセボ投与群で 1.243L、チオトロピウム投与群で 1.370L であり、グリコピロニウムの用量の増加とともに上昇した。グリコピロニウムのいずれの用量投与でも、トラフ FEV₁ の最小二乗平均はプラセボ投与群に比べ有意に大きかった（いずれも p<0.05、ANCOVA）。

副次評価項目：

投与 1 日目では、いずれのグリコピロニウムの用量及びチオトロピウム投与群のトラフ FEV₁ の最小二乗平均も、プラセボ投与群に比べ有意に大きかった（p<0.05、ANCOVA）。

<安全性の結果>

投与群別の副作用発現率は、グリコピロニウム 12.5 μ g 投与群で 3.6%（2/55 例）、グリコピロニウム 25 μ g 投与群で 2.0%（1/51 例）、グリコピロニウム 50 μ g 投与群で 1.9%（1/53 例）、グリコピロニウム 100 μ g 投与群で 0%

(0/54 例)、プラセボ投与群で 1.8% (1/55 例)、チオトロピウム投与群で 1.9% (1/54 例) であり、グリコピロニウム用量の増加とともに増加する副作用はなかった。いずれかの投与で発現率が 2%以上の副作用は、呼吸困難のみであった。

* pack-years : 喫煙歴の単位、pack years=1 日喫煙本数÷20×喫煙年数

注：本剤の承認された用法及び用量は、「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 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①日本を含む 13 カ国で実施した第Ⅲ相国際共同試験 (A2304 試験/GLOW1) ^{2, 10)}

<目的>中等症又は重症の COPD 患者を対象に、グリコピロニウム 50 μg のプラセボに対する優越性を投与 12 週後のトラフ FEV₁ (投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した 1 秒量の平均値) を指標に検証する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施国	カナダ、アルゼンチン、オーストラリア、インド、日本、韓国、オランダ、ルーマニア、ロシア、シンガポール、スペイン、トルコ、米国
対象 (登録被験者数)	COPD 患者 822 例 (日本人 96 例) (全体、グリコピロニウム投与群 : 552 例、プラセボ投与群 270 例) (日本人、グリコピロニウム投与群 : 64 例、プラセボ投与群 32 例)
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 40 歳以上の男女 ・ GOLD ガイドライン (2008 年) で、中等症から重症と診断された COPD 患者 ・ 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者 ・ 投与開始 14 日前での気管支拡張薬 (イプラトロピウム) 投与後の FEV₁ が予測正常値の 30%以上 80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 0.7 未満である患者 ・ 投与開始 14 日前～投与初日に連日記録する電子患者日誌データの症状の総スコアが 1 以上の日が投与初日より前 7 日間のうち 4 日間以上ある患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性低酸素血症の治療のため、長時間の酸素療法 (1 日あたり 15 時間超) を連日受けている患者、若しくは投与開始 21 日前の前 6 週間以内又は投与開始 21 日前から投与開始日までに気道疾患の悪化のため、入院加療を行った患者 ・ 投与開始 21 日前の前 6 週間以内に下気道感染が発現した患者。スクリーニング期間中 (投与開始日まで) に下気道感染又は COPD 増悪が発現した患者は、下気道感染が消失してから 6 週間以上を経ていれば、スクリーニングを再度実施してもよい。 ・ 投与開始 21 日前の時点で 600/mm³ を超える血中好酸球数又は 40 歳未満での喘息症状の発症 (ただしこれらに現局しない) により定義される喘息の既往を有する患者。
試験方法	<p><グリコピロニウムの用法・用量> グリコピロニウム 50 μg、1 日 1 回 (朝) 投与</p> <p><投与期間> 26 週間</p>
主要評価項目	投与 12 週後のトラフ FEV ₁ (投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV ₁ の平均値)
副次評価項目	投与 26 週後の TDI* ¹ 総スコア、SGRQ* ² 総スコア *1 : TDI (Transition dyspnea index) *2 : SGRQ (St. George' s Respiratory Questionnaire) : COPD の疾患特異的な QOL 評価
解析方法	主要評価項目の解析には、投与群を固定効果、ベースライン FEV ₁ 、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 FEV ₁ 、及び短時間作用性 β ₂ 刺激薬投与 45 分後の FEV ₁ を共変量として含めた混合効果モデルを用いた。また、ランダム化の手法を反映し、モデルにはさらにベースラインに喫煙状況 (喫煙中又は過去に喫煙) 及び地域を固定効果、治験実施医療機関を変量効果として含めた。 ベースライン FEV ₁ を、投与開始日の最初の治験薬投与 45 分前及び 15 分前に測定した FEV ₁ の平均値と定義した。 トラフ FEV ₁ が欠測値の場合、投与前のトラフ FEV ₁ (投与 45 分前及び 15 分前に測定した FEV ₁ の平均値) は直前の来院日で補完した。ただし、直前の来院日が、投与 15 日以前、中止日の来院日、又は規定外の来院日でない場合に限り、補完した。

結果

COPD 患者 822 例のうち 552 例（日本人 64 例）にグリコピロニウム 50 μg を 1 日 1 回吸入投与した。
 <有効性の結果>
 主要評価項目：
 グリコピロニウム 50 μg 投与 12 週後のトラフ FEV₁ は、プラセボ投与群と比べて有意に高かった（p<0.001、混合効果モデル）。また、グリコピロニウム 50 μg 投与群とプラセボ投与群との 12 週後のトラフ FEV₁ の差の最小二乗平均は、0.108L であった。日本人集団でも同様であった。

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 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
全体集団	グリコピロニウム投与群	1.313±0.4570 (534)	1.428±0.4752 (514)	1.408 (512)	0.108 [0.0785~0.1368] p<0.001
	プラセボ投与群	1.261±0.4567 (259)	1.270±0.4779 (243)	1.301 (243)	
日本人集団	グリコピロニウム投与群	1.253±0.3965 (64)	1.365±0.4751 (64)	1.404 (64)	0.108 [0.0158~0.2011]
	プラセボ投与群	1.325±0.4565 (32)	1.384±0.5509 (30)	1.296 (30)	

平均値±標準偏差（例数）

a) 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、ベースライン吸入ステロイド（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

副次評価項目：

投与 26 週後の TDI 総スコアは、プラセボ投与群と比べ有意に大きかった（p<0.001、混合効果モデル）。また、投与 26 週後の SGRQ 総スコアは、プラセボ投与群と比べ有意に大きかった（p= 0.004、混合効果モデル）。更に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 26 週後の TDI 総スコア、SGRQ 総スコア

評価項目	投与群	症例数	評価結果	プラセボとの差(L) LS mean±SE (p 値)
投与 26 週後の TDI 総スコア	グリコピロニウム 50 μg	493	1.84±0.257	1.04±0.235 (p<0.001)
	プラセボ	240	0.80±0.294	
投与 26 週後の SGRQ 総スコア	グリコピロニウム 50 μg	502	39.50±0.813	-2.81±0.961 (p=0.004)
	プラセボ	246	42.31±0.992	

<安全性の結果>

投与群別の副作用発現率はグリコピロニウム 50 μg 投与群で 6.2%（34/550 例、日本人 64 例を含む）、プラセボ投与群で 5.6%（15/267 例）であった。グリコピロニウム 50 μg 投与群における主な副作用は、慢性閉塞性肺疾患 1.5%（8 例）、口内乾燥 0.7%（4 例）等であった。

日本人集団の投与群別の副作用発現率は、グリコピロニウム 50 μg 投与群で 6.3%（4/64 例）、プラセボ投与群で 6.3%（2/32 例）であった。副作用の内訳はグリコピロニウム 50 μg 投与群で心房細動、口喝、接触性皮膚炎、発疹、及び高血圧、プラセボ投与群で非心臓性胸痛、異常感覚、及び高血圧が各 1 例であった。

②海外 18 カ国で実施した第Ⅲ相国際共同試験（A2303 試験／GLOW2）^{3, 9)}

<目的> 中等症又は重症の COPD 患者を対象に、グリコピロニウム 50 μ g のプラセボに対する優越性を投与 12 週後のトラフ FEV₁（投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した 1 秒量の平均値）を指標に検証する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照（チオトロピウム 18 μ g /非盲検）、並行群間比較試験
実施国	カナダ、チリ、コロンビア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、韓国、メキシコ、オランダ、ニュージーランド、ペルー、ポーランド、ロシア、南アフリカ、タイ、米国
対象（登録被験者数）	COPD 患者 1,066 例（グリコピロニウム投与群：529 例、チオトロピウム投与群：268 例、プラセボ投与群 269 例）
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 40 歳以上の男女 ・ GOLD ガイドライン（2008 年）で、中等症から重症と診断された COPD 患者 ・ 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者 ・ 投与開始 14 日前での気管支拡張薬（イプラトロピウム）投与後の FEV₁ が予測正常値の 30%以上 80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 0.7 未満である患者 ・ 投与開始 14 日前～投与初日に連日記録する電子患者日誌データの症状の総スコアが 1 以上の日が投与初日より前 7 日間のうち 4 日間以上ある患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性低酸素血症の治療のため、長時間の酸素療法（1 日あたり 15 時間超）を連日受けている患者、若しくは投与開始 21 日前の前 6 週間以内又は投与開始 21 日前から投与開始日までに気道疾患の悪化のため、入院加療を行った患者 ・ 投与開始 21 日前の前 6 週間以内に下気道感染が発現した患者。スクリーニング期間中（投与開始日まで）に下気道感染又は COPD 増悪が発現した患者は、下気道感染が消失してから 6 週間以上を経ているれば、スクリーニングを再度実施してもよい。 ・ 投与開始 21 日前の時点で 600/mm³ を超える血中好酸球数又は 40 歳未満での喘息症状の発症（ただしこれらに現局しない）により定義される喘息の既往を有する患者。
試験方法	<p><グリコピロニウム及びチオトロピウムの用法・用量> グリコピロニウム 50μg、1 日 1 回（朝）投与 チオトロピウム 18μg、1 日 1 回（朝）投与 <投与期間> 52 週間</p>
主要評価項目	投与 12 週後のトラフ FEV ₁ （投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後に測定した FEV ₁ の平均値）
副的評価項目	投与 26 週後の TDI 総スコア、投与 52 週後の SGRQ 総スコア
解析方法	<p>主要評価項目の解析には、投与群を固定効果、ベースライン FEV₁、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 を共変量として含めた混合効果モデルを用いた。また、ランダム化の手法を反映し、モデルにはさらにベースラインの喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）及び地域を固定効果、治験実施医療機関を変量効果として含めた。</p> <p>ベースライン FEV₁ を、投与開始日の最初の治験薬投与 45 分前及び 15 分前に測定した FEV₁ の平均値と定義した。</p> <p>トラフ FEV₁ が欠測値の場合、投与前のトラフ FEV₁（投与 45 分前及び 15 分前に測定した FEV₁ の平均値）は直前の来院日で補完した。ただし、直前の来院日が、投与 15 日以前、中止日の来院日、又は規定外の来院日でない場合に限って、補完した。</p>

結果	<p>COPD 患者 1066 例のうち 529 例にグリコピロニウム 50μg を 1 日 1 回吸入投与した。 <有効性の結果> 主要評価項目： 12 週後のトラフ FEV₁ は、プラセボ投与群に比べグリコピロニウム 50μg 投与群で有意に大きく (p<0.001、混合効果モデル)、12 週後のトラフ FEV₁ のグリコピロニウム 50μg 投与群とプラセボ投与群の差は 97mL であった。 また、チオトロピウム投与群もプラセボ投与群に比べ 12 週後のトラフ FEV₁ が有意に大きく (p<0.001、混合効果モデル)、12 週後のトラフ FEV₁ のチオトロピウム投与群とプラセボ投与群の差は、83mL であった。</p> <p>副次評価項目： 26 週後の TDI 総スコアは、グリコピロニウム 50μg 投与群及びチオトロピウム投与群のいずれもプラセボ投与群に比べ有意に大きかった (いずれも p=0.002、混合効果モデル)。 52 週後の SGRQ 総スコアの最小二乗平均は、グリコピロニウム 50μg 投与群及びチオトロピウム投与群のいずれもベースラインに比べ減少し、プラセボ投与群との間に有意差が認められた (それぞれ p<0.001 及び p=0.014、混合効果モデル)。</p> <p>参考： 投与 1 日目の投与から 4 時間までの FEV₁AUC_{0-4h} は、グリコピロニウム 50μg 投与群とプラセボ投与群あるいはチオトロピウム投与群との群間に有意差がみられた (p<0.001、混合効果モデル)。</p> <p><安全性の結果> 投与群別の副作用発現率は、グリコピロニウム 50μg 投与群で 10.7% (56/525 例)、プラセボ投与群で 9.3% (25/268 例)、チオトロピウム投与群で 8.2% (22/267 例) であり、いずれの投与群でも同程度であった。いずれかの投与群で発現率が 1% 以上の副作用は、口内乾燥、慢性閉塞性肺疾患、及び咳嗽であった。</p>
----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2) 安全性試験

国内長期投与試験 (A1302 試験/GLOW4) ¹¹⁾

<目的> 中等症又は重症の日本人の COPD 患者を対象に、グリコピロニウム 50 μ g を 52 週間投与することによる長期安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照 (チオトロピウム 18 μ g/非盲検)、並行群間比較試験
対象 (登録被験者数)	COPD 患者 163 例 (グリコピロニウム投与群: 123 例、チオトロピウム投与群: 40 例)
登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 40 歳以上の男女 ・ GOLD ガイドライン (2008 年) で、中等症から重症と診断された COPD 患者 ・ 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者 ・ 投与開始 7 日目の気管支拡張薬 (イプラトロピウム) 投与後の FEV₁ が予測正常値の 30% 以上 80% 未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 0.7 未満である患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性低酸素血症で長時間の酸素療法を連日受けている患者、若しくは投与開始 14 日目の前 6 週間以内又は投与開始 14 日前から投与開始日までに気道疾患の悪化のため、入院加療を行った患者 ・ 投与開始 14 日目の前 6 週間以内に下気道感染が発現した患者。スクリーニング期間中 (投与開始日まで) に気道感染又は COPD 増悪が発現した患者は、気道感染が消失してから 6 週間以上を経ているならば、スクリーニングを再度実施してもよい。 ・ 投与開始 14 日目の時点で 600/mm³ を超える血中好酸球数又は 40 歳未満での喘息症状の発症 (ただしこれらに現局しない) により定義される喘息の既往を有する患者。
試験方法	<p><グリコピロニウム及びチオトロピウムの用法・用量> グリコピロニウム 50μg、1 日 1 回 (朝) 投与 チオトロピウム 18μg、1 日 1 回 (朝) 投与</p> <p><投与期間> 52 週間</p>
主要評価項目	長期安全性及び忍容性 (有害事象)

副次的評価項目	投与前 FEV ₁ 等
結果	<p>COPD 患者 163 例のうち 123 例にグリコピロニウム 50 μg を 1 日 1 回吸入投与した。</p> <p><有効性の結果> 副次評価項目：投与前 FEV₁ のベースラインからの変化量の平均値は、12 週後でグリコピロニウム 50 μg 投与群では 0.101L、チオトロピウム投与群では 0.173L、24 週後でグリコピロニウム 50 μg 投与群では 0.094L、チオトロピウム投与群では 0.144L であり、52 週後ではグリコピロニウム 50 μg 投与群では 0.068L、チオトロピウム投与群では 0.127L であった。グリコピロニウム投与により、52 週間の投与期間中は一貫して投与前 FEV₁ のベースラインからの上昇が認められた。</p> <p><安全性の結果> 主要評価項目： 有害事象発現率は、グリコピロニウム 50 μg 投与群で、82.9% (102/123 例)、チオトロピウム投与群で 82.5% (33/40 例) であった。最も発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎〔グリコピロニウム 50 μg 投与群：30.9% (38/123 例)、チオトロピウム投与群：32.5%、(13/40 例)、以下同順〕で、次に慢性閉塞性肺疾患〔24.4% (30/123 例)、32.5 (13/40 例)〕であった。</p> <p>投与群別の副作用発現率は、グリコピロニウム 50 μg 投与群で 11.4% (14/123 例)、チオトロピウム投与群で 5.0% (2/40 例) であり、チオトロピウム投与群に比べグリコピロニウム 50 μg 投与群で高かった。発現率が高かった副作用は、便秘、口内乾燥、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、排尿障害及び発声障害であり、グリコピロニウム 50 μg 投与群での発現はいずれも 2 例 (1.6%) であった。</p>

(5) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	該当資料なし
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	<p>特定使用成績調査：実施</p> <p>本調査は、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）患者に対する、本剤の使用実態下での長期安全性及び有効性を評価・検討することを目的として実施した。</p>
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	該当資料なし
(7) その他	該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

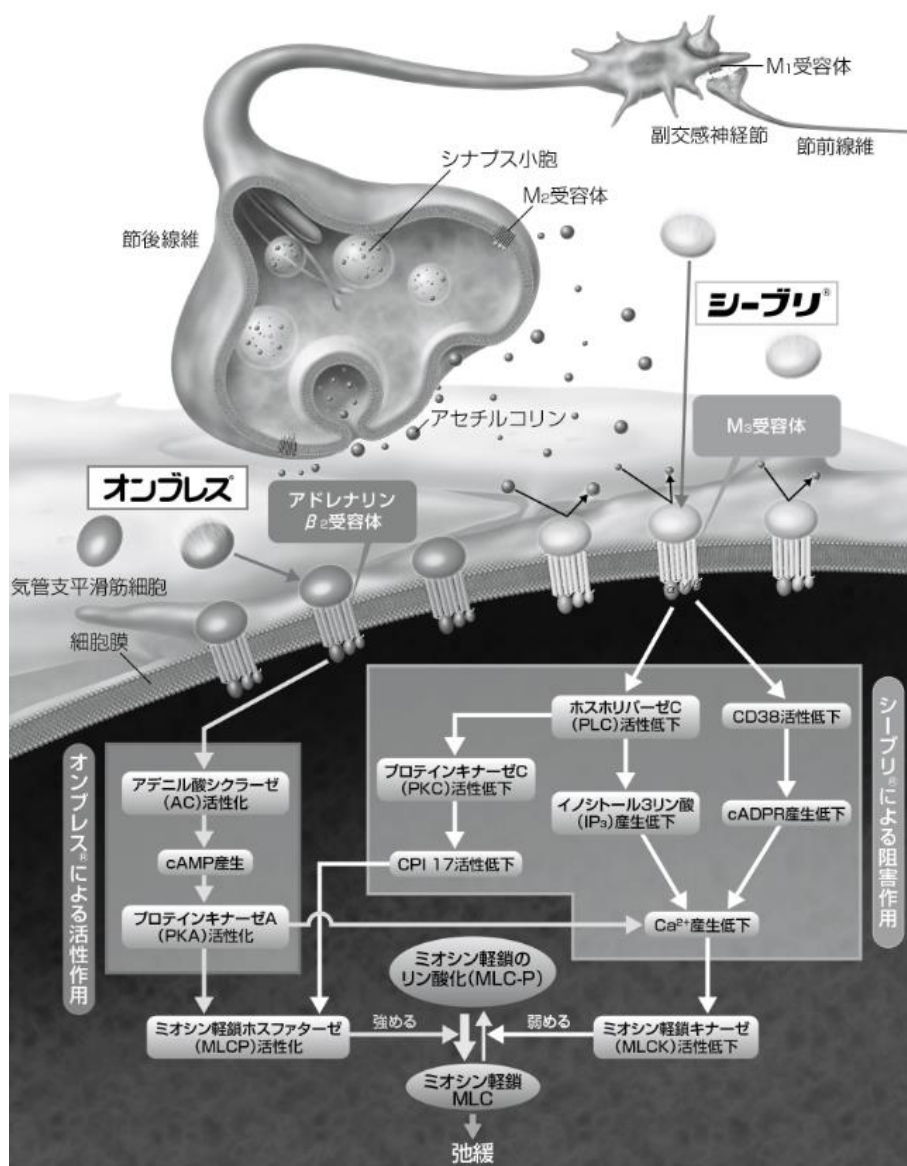
VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ムスカリン受容体遮断薬：チオトロピウム臭化物水和物
 4級アンモニウム化合物：チオトロピウム、イプラトロピウム、オキシトロピウム
 注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

<基本的な作用機序>
 グリコピロニウムは、長時間作用性の抗コリン薬（ムスカリン受容体拮抗薬）であり、気管支平滑筋の M₃ 受容体に結合し、副交感神経節後線維末端から放出されるアセチルコリンの作用を阻害することで、気管支収縮抑制効果を発揮する。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトムスカリン受容体サブタイプに対する阻害活性 (*in vitro*)¹³⁾

グリコピロニウム及び類薬であるチオトロピウムのヒト M1~M5 ムスカリン受容体に対する阻害定数 (pKi) を比較検討した。グリコピロニウムはいずれのヒトムスカリン受容体サブタイプに対しても高い阻害活性を示した。チオトロピウムと比較した場合、グリコピロニウムは M2 受容体よりも M1 及び M3 受容体に対してやや高い選択性を示した。

グリコピロニウム及びチオトロピウムのヒト M1~M5 ムスカリン受容体に対する阻害定数

化合物	ムスカリン受容体に対する阻害定数 (pKi)				
	M1	M2	M3	M4	M5
グリコピロニウム	9.69±0.04	9.25±0.02	9.64±0.03	9.06±0.01	8.91±0.04
チオトロピウム	10.62±0.04	10.51±0.03	10.58±0.03	10.18±0.07	9.76±0.07

2) ヒトムスカリン受容体サブタイプに対する選択性 (*in vitro*)¹³⁾

グリコピロニウムのそれぞれのムスカリン受容体に対する選択性を結合反応速度の観点から検討した。グリコピロニウムの M2 受容体に対する解離速度定数 (k_{off}) は M1 及び M3 受容体に対する解離速度定数より大きく、グリコピロニウムの M2 受容体からの解離は M1 及び M3 受容体からの解離よりも速いことが示された。この結果は、グリコピロニウムが、M2 受容体よりも M1 及び M3 受容体に対して高い阻害活性を示すことを裏付ける結果と考えられた。

グリコピロニウム及びチオトロピウムのヒト M1~M3 ムスカリン受容体に対する解離速度定数

化合物	ムスカリン受容体に対する解離速度定数 (k_{off})		
	M1	M2	M3
グリコピロニウム	0.05±0.002	0.646±0.04	0.07±0.004
チオトロピウム	0.0193±0.002	0.064±0.006	0.015±0.002

さらに、M2 受容体と M3 受容体に対する解離速度定数の比 (M2 に対する解離速度定数/M3 に対する解離速度定数) を、グリコピロニウムとチオトロピウムの間で比較すると、グリコピロニウムでは約 9 倍であるのに対し、チオトロピウムでは約 4 倍であった。この結果から、グリコピロニウムは、同等の効果を示す用量ではチオトロピウムよりも M2 受容体上での結合時間が短いため、グリコピロニウムの方が M3 受容体に対する選択性が高いと考えられた。

3) エナンチオマーのヒトムスカリン受容体サブタイプに対する阻害活性 (*in vitro*)¹⁴⁾

グリコピロニウムは、エナンチオマーである [3S,2R] 及び [3R,2S] のラセミ混合物 (QBA608 及び QBA609) であるため、グリコピロニウム及び各エナンチオマーの M3 受容体に対する阻害定数 (pKi) を検討した。グリコピロニウムと QBA608、QBA609 の M3 受容体に対する阻害定数はそれぞれ、9.59±0.05、10.08±0.07、8.03±0.02 であり、QBA608 の M3 受容体に対する阻害活性は、QBA609 の 100 倍高い値を示した。したがって、グリコピロニウムの活性本体は 3S,2R エナンチオマーである QBA608 であることが示された。

4) 気道収縮抑制作用¹²⁾

グリコピロニウムは、摘出モルモット気管及び摘出ヒト気道に対する電気刺激気管収縮を濃度依存的に抑制し、その効力 (IC₅₀) はそれぞれ 0.15 及び 0.44nM であった。さらに、グリコピロニウムは、チオトロピウム及びイプラトロピウムと同様に、摘出モルモット気管及び摘出ヒト気管支標本のカルバコール誘発収縮を抑制し、グリコピロニウムの効力 (pIC₅₀) はそれぞれ 9.0 及び 10.4 であった (それぞれの IC₅₀ 値は、1.0 及び 0.04nM であった)。

(3) 作用発現時間・持続時間

<作用発現時間>

1) M3 受容体発現細胞による検討¹⁶⁾

グリコピロニウム及びチオトロピウムの作用発現時間を、M3 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて比較検討した。グリコピロニウム及びチオトロピウムは、前処置時間依存的にメサコリンによる細胞内へのカルシウム流入を抑制し、十分な前処置時間（100 分）では完全に抑制した。グリコピロニウムがメサコリンの作用を 50%抑制した前処置時間は、 6.1 ± 2.1 分であり、チオトロピウムの 29.4 ± 4.2 分と比較すると 4.8 倍短かった。

グリコピロニウムの M3 受容体に対する解離速度定数はチオトロピウムに比べて高値（0.07 及び 0.015）であることから、同等の有効性を示す条件下ではグリコピロニウムはチオトロピウムより M3 受容体に対し早く結合の平衡状態に達することが示唆され、このことがグリコピロニウムの効果発現の早さに寄与している可能性が示唆された。

2) 臨床試験成績²⁾

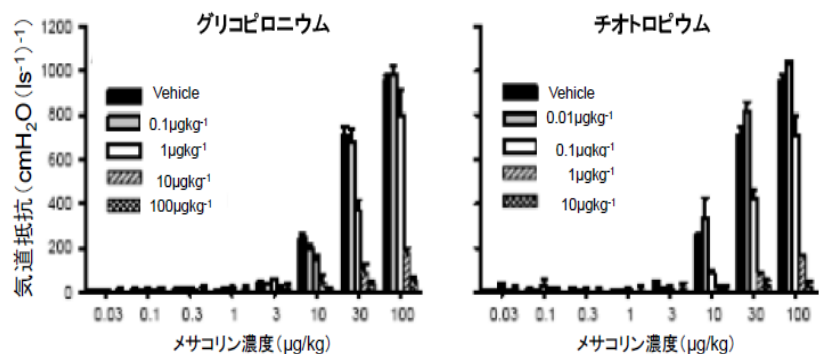
COPD 患者にグリコピロニウム $50 \mu\text{g}$ を吸入投与した時、初回投与後 5 分で、 FEV_1 はプラセボに対し有意に上昇した。

<作用持続時間>

1) ラットにおける作用持続時間 (*in vivo*)¹⁷⁾

麻酔下 Brown Norway ラットにおけるメサコリンによる気管支収縮モデルを用いて、グリコピロニウムの作用持続時間を検討した。グリコピロニウムの気管内投与により、メサコリン誘発性の気管支収縮は顕著に抑制され、投与後 24 時間での ED_{50} は、グリコピロニウムが $1.20 \pm 0.41 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、チオトロピウムは $0.14 \pm 0.01 \mu\text{g}/\text{kg}$ であった。したがって、同モデルではグリコピロニウムはチオトロピウムと同程度の長時間作用性を有することが示された。

グリコピロニウム及びチオトロピウムの麻酔下ラットにおけるメサコリン誘発気管支収縮抑制作用

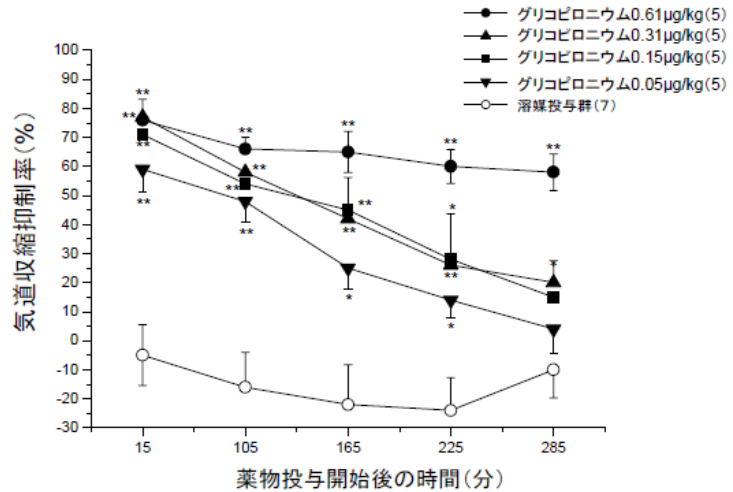


グリコピロニウム (0.1~100 µg/kg) 又はチオトロピウム (0.01~10 µg/kg) の気管内投与 24 時間後におけるメサコリン (0.03~100 µg/kg, 静脈内投与) 誘発気道抵抗の変化を示した。結果は、溶媒 (生理食塩液) 投与群では 9 例、投薬群では 3 例の動物のメサコリン未投与からの変化の平均値±標準誤差で示す。

2) アカゲザルにおける作用発現時間及び作用持続時間 (*in vivo*)¹⁸⁾

麻酔下アカゲザルにグリコピロニウムを吸入投与した後、メサコリンを吸入投与し、グリコピロニウムのメサコリン誘発性気管支収縮抑制効果の作用発現時間及び作用持続時間を検討した。グリコピロニウムの気管内投与により、メサコリン誘発気管支収縮が用量依存的に抑制され、作用発現は薬物投与開始から 15 分以内と速やかであった。グリコピロニウムを 0.61 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で投与した場合、観察時間中（投与 4 時間 45 分後まで）、気管収縮抑制作用が有意に維持されていた。

アカゲザルにおけるメサコリン誘発気管支収縮に対するグリコピロニウムの効果



提示した用量のグリコピロニウム又は溶媒対照を 10 分間吸入投与した後、メサコリンによる気管支収縮に対する抑制作用の時間経過を示す。結果は括弧内に示した数の動物の平均値 \pm 標準誤差で示す。* $p \leq 0.05$ 及び** $p \leq 0.01$ は、その値と対応する溶媒投与群の値との間に有意差があることを示す。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-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) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 日本人及び白人健康成人を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験 (A2104 試験)⁵⁾

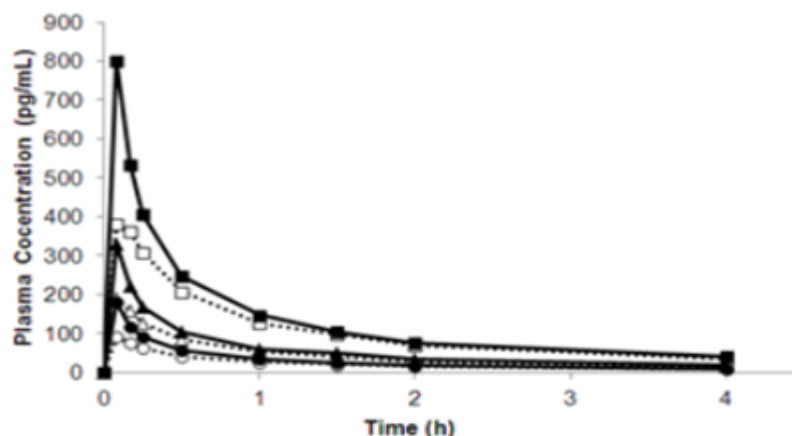
日本人及び白人健康成人に、グリコピロニウム 50、100、200 μg 注を単回吸入投与したとき、速やかに全身に移行し、投与 5 分後で C_{max} に到達した。

	日本人			白人		
	50	100	200	50	100	200
用量 (μg)	50	100	200	50	100	200
例数	18 ^{**}	18	18	19	17	18
T_{max} (h)	0.08 (0.08~ 0.08)	0.08 (0.02~ 0.15)	0.08 (0.08~ 0.17)	0.08 (0.08~ 0.25)	0.08 (0.08~ 0.25)	0.08 (0.08~ 0.25)
C_{max} (pg/mL)	181±95.6	328±142	801±359	94±35.7	192±97.2	401±129
AUClast (pg·h/mL)	257±154	578±219	1270±357	164±122	416±181	968±231
Ae0-48h (% dose)	15.5±5.23	13.0±4.28	13.2±3.26	10.2±4.34	10.2±3.55	9.45±3.23
CLr(L/h)	—	23.5±4.89	21.4±4.47	—	24.4±5.00	19.8±5.38

T_{max} 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

※ T_{max} 、 C_{max} 、AUC は n=17

日本人及び白人健康成人にグリコピロニウム 50、100、及び 200 μg を単回投与したときの血漿中グリコピロニウム濃度推移



算術平均値を示す

日本人 (—; 実線、●、▲、及び■)、白人 (---; 点線、○、△、及び□)

投与量: ○ / ●=50 μg 、△ / ▲=100 μg 、□ / ■=200 μg

注: 本剤の承認された用法及び用量は、「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 μg) を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

2. 外国人 COPD 患者を対象にした反復投与試験 (A2103 試験)¹²⁾

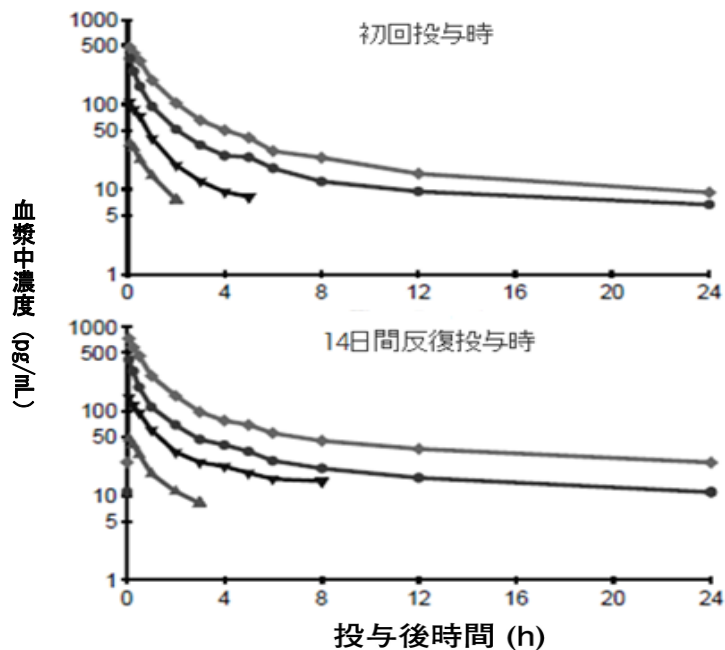
外国人慢性閉塞性肺疾患患者に、グリコピロニウム 25、50、100 及び 200 μ g^注を 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、初回及び反復投与時ともに投与後速やかに全身暴露が認められ、T_{max} は投与後 5~6.5 分 (各用量の中央値) であった。また、血漿中トラフ濃度推移より、いずれの用量でも投与開始 6 日後に血漿中暴露量が定常状態に到達することが示された。定常状態時の血漿中暴露量は単回投与時の 1.4~1.7 倍であった。

用量 (μ g)		25	50	100	200
例数		8	8	8	9
1 日目	T _{max} (h)	0.08 (0.08~0.25)	0.08 ^{a)} (0.08~0.50)	0.08 (0.08~0.12)	0.08 (0.07~0.50)
	C _{max} (pg/mL)	41±20.8	146±109 ^{a)}	360±79.6	565±248
	AUC _{0-24h} (pg h/mL)	-	-	568±146	1030±320
14 日目	T _{max} (h)	0.11 (0.08~0.25)	0.08 (0.08~0.25)	0.08 (0.08~0.25)	0.08 ^{b)} (0.08~0.10)
	C _{max} (pg/mL)	51±17.4	166±97.3	436±135	865±545 ^{b)}
	AUC _{0-24h} (pg h/mL)	-	464±213	778±155	1780±653 ^{b)}
	CL/F (L/h)	-	132±66.7	133±27.4	133±71.5 ^{b)}
	T _{1/2} (h)	-	13.43±8.02 ^{d)}	20.77±8.61 ^{d)}	21.64±3.24 ^{d)}

T_{max} 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

a)n=7、b)n=8、c)n=4、d)n=3

外国人 COPD 患者にグリコピロニウムを 14 日間反復投与したときの血漿中濃度推移



片対数表示

幾何平均値を示す

投与量: ▲=25 μ g、▼=50 μ g、●=100 μ g、◆=200 μ g

注: 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

(3) 中毒域	該当資料なし
(4) 食事・併用薬の影響	<p><食事の影響> 該当資料なし</p> <p><併用薬の影響> 「VIII-7.相互作用」の項参照</p>
VII-2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	外国人の健康成人に、グリコピロニウム 120 μ g ^注 を単回静脈内投与したときのクリアランスは、42.5 \pm 6.36L/h (mean \pm SD)であった。 ⁶⁾
(5) 分布容積	外国人の健康成人に、グリコピロニウム 120 μ g ^注 を単回静脈内投与したとき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。 ⁶⁾
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>注：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には1回1カプセル（グリコピロニウムとして50μg）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。</p> </div>	
(6) その他	該当資料なし
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	一次吸収を含む3コンパートメントモデル
(2) パラメータ変動要因	体重、年齢、喫煙、民族が定常状態の血漿中曝露量に及ぼす影響を考察した。体重の減少、加齢とともに曝露量が増加することが予測された。喫煙者と非喫煙者では曝露量に大きな違いはないことが推定された。日本人は外国人に比べ曝露量が大きくなると推定された、日本人患者と外国人患者の体重差が曝露量の差に起因すると考えられた。

VII-4. 吸収

<吸収部位>

主として肺、一部、消化管からも吸収されることが考えられる。グリコピロニウム吸入投与時の血漿中暴露量に対する肺吸収及び消化管吸収の比率はそれぞれ約 90%及び約 10%であった。⁶⁾

<吸収率>

参考：ラット

ラットに[14C]-標識グリコピロニウムを気管内投与したとき、グリコピロニウムは速やかに循環血中に移行し、血漿中濃度は投与後 0.083 時間に最高値を示した。T_{1/2} は 11 時間であった。放射能の AUC から算出した肺の吸収率は 96.3%であり、ほぼ全量が肺から吸収された。気管内投与時のバイオアベイラビリティは 96%であり、肺の初回通過効果はないと考えられる¹⁹⁾。

<腸肝循環>

該当資料なし

<絶対的バイオアベイラビリティ>⁶⁾

約 40%

外国人の健康成人に、グリコピロニウム 120 μg^注を単回静脈内投与及び 200 μg^注を単回吸入投与し、得られた血漿中暴露量よりグリコピロニウムの吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティを算出した。

<経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ>⁶⁾

約 5%

外国人の健康成人に、グリコピロニウム 400 μg^注を単回経口投与及び 120 μg^注を単回静脈内投与したときの AUC の平均値を比較し、経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを算出した。

注：本剤の承認された用法及び用量は、「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 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考：イヌ、マウス、ラット>

イヌに[14C]-標識グリコピロニウム 0.1mg/kg を静脈内投与した後の脳脊髄液／血清中濃度比は 0.1 であった。同様に、マウス及びラットに[14C]-標識グリコピロニウムを静脈内投与後の脳／血液中放射能濃度比はマウスで 0.08、ラットでは脳内放射能濃度は定量下限未満であった^{19)、20)}。

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考：ウサギ>

妊娠ウサギに妊娠 7 日目から 19 日目までグリコピロニウム 0.4、1.3、及び 3.5mg/kg を 1 日 1 回吸入投与したとき、いずれの用量でも最終吸入投与後 25～26 時間の胎児中グリコピロニウム濃度は定量下限未満であった²¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

<参考：ラット>

授乳中のラットに[14C]-標識グリコピロニウム 4mg/kg を単回静脈内投与し、未変化体及びその代謝物の乳汁への移行について検討した。放射能は速やかに乳汁中に移行し、投与後 1 時間で C_{max} に到達した。乳汁中放射能の約 40%は未変化体であった。投与後 1 時間以降、乳汁中グリコピロニウム濃度は母動物の血漿中濃度より 6.5～15 倍高かった²²⁾。

(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

<参考：マウス>

マウスに[14C]-標識グリコピロニウム 3mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに臓器及び組織に分布し、多くの臓器及び組織で T_{max} は投与後 0.25 時間であった。投与後 24 時間でほとんどの臓器及び組織で放射能が検出可能であり、投与後 168 時間では眼（脈絡膜）、ハーダー腺、及び肝臓でのみ放射能が検出された。T_{1/2}は多くの臓器及び組織で4～16時間と算出された。また、[14C]-標識グリコピロニウム 25mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 24 時間で放射能濃度が血液より高かったのは、胆汁、腸壁、陰茎、胃及び肝臓だった。投与後 168 時間では、肝臓でのみ放射能が検出可能だった。静脈内投与後と経口投与後の組織内分布に大きな差は認められなかった²⁰⁾。

<参考：ラット>

アルビノラットに[14C]-標識グリコピロニウム 1.7mg/kg を単回気管内投与したとき、放射能は速やかに臓器及び組織に分布し、褐色脂肪、胃、及び精嚢を除く大部分の臓器及び組織で T_{max} は投与後 0.25～1 時間であった。投与経路に関連した組織（肺及び気管）、次いで肝臓及び腎臓では高い放射能が認められ、投与後 0.25～1 時間の肺及び気管／血液中放射能濃度比は 14～75、肝臓及び腎臓／血液中放射能濃度比は 11～26 であった。多くの臓器及び組織において、放射能は比較的速やかに消失し T_{1/2} は約 4～24 時間であった。なお、肺、気管、及び腎臓からの放射能の消失は遅く、投与後 168 時間でも放射能濃度が定量可能であった¹⁹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

グリコピロニウムのヒト血漿中蛋白結合率は 1～10ng/mL の濃度の範囲で評価したところ、38%～41%であった (*in vitro*)。²³⁾

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

グリコピロニウムは肺、小腸、及び肝臓ではほとんど代謝を受けないことから、吸入投与時に認められたカルボン酸誘導体は、嚥下されたグリコピロニウムが消化管で分解されて吸収されたと考えられた。

In vitro 試験において、グリコピロニウムの主な代謝経路として、①シクロペンタン及びフェニル環の酸化、②①に引き続いて起こる脱水素反応、③エステル結合の加水分解が考えられた。^{24) 25) 26)}

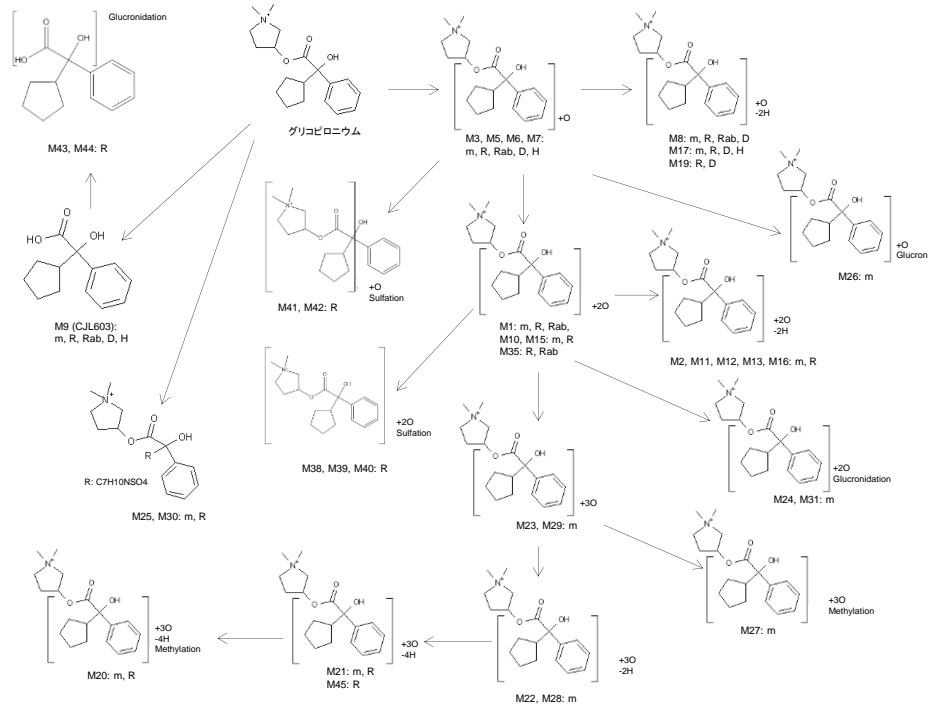
外国人の健康成人に、グリコピロニウム 120 μg^注を静脈内投与及び 200 μg^注を吸入投与し、主な代謝物であるカルボン酸誘導体の CJL603 (M9) の血漿中暴露量を評価した。

吸入投与時ではグリコピロニウムに対する CJL603 の血漿中暴露量の比の平均値は C_{max} 及び AUC でそれぞれ 0.286 及び 1.23 であった。一方、静脈内投与時ではグリコピロニウムに対する CJL603 の血漿中暴露量の比の平均値は C_{max} 及び AUC でそれぞれ 0.0418 及び 0.0403 であった。²⁾

外国人 COPD 患者にグリコピロニウム 200 μg^注を 14 日間吸入投与したときの抱合代謝物（グルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体）の尿中排泄量は投与量の約 3%であり、未変化体（投与量の 14.0%）と比べて小さかった。¹²⁾

注：本剤の承認された用法及び用量は、「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 μg）を1日1回本剤専用の吸入器具を用いて吸入する。」である。

グリコピロニウムの推定代謝経路 19、20、25、27)



m : mouse、R : rat、Rab : rabbit、D : dog、H : human

in vitro 試験は >1% of total area の代謝物を記載

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

in vitro 試験で、酸化的代謝には複数の CYP 分子種の関与が考えられ、グリコピロニウムの代謝には、CYP2D6、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、及び CYP3A4 の関与が示唆されている。²⁸⁾ ヒト肝ミクロソームを用いた検討で、グリコピロニウムは 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。^{29、30)}

また、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 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。^{31、32、33)} 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。³⁴⁾

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。³⁵⁾

なお、ヒトにグリコピロニウム 50 μg を 1 日 1 回反復吸入投与したときの C_{max} (166 pg/mL ≒ 0.5nM) は、各代謝酵素及びトランスポーターの IC₅₀ を大きく下回ることから、グリコピロニウムが併用薬に対し、各種代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物間相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

グリコピロニウムの *in vitro* 代謝物として、シクロペンタン及びフェニル環の水酸化体 (M3、M5、M6、M7、M1、M10、M15、M35、M23、M29) 及びその脱水素体 (M8、M17、M19、M2、M11、M12、M13、M16、M22、M28、M21、M45)、並びにエステル結合の加水分解によるカルボン酸誘導体 M9 が認められた。また第Ⅱ相反応として、水酸化体及び M9 のグルクロン酸抱合並びに水酸化体の硫酸抱合が認められた^{24) 25) 26)}。

主要代謝物 M9 のエナンチオマーである QAW665 のムスカリン受容体や GPCR、トランスポーター、イオンチャネルそして酵素に対する活性を評価した結果、QAW665 は 10 μ M まで、いずれにおいても活性を示さず、QAW665 には薬理活性がないことが明らかとなった。

GPCR (G protein-coupled receptor) : G タンパク質共役受容体

VII-7. 排泄

1) 排泄部位及び経路
主に腎排泄されると考えられる。

6 例の被験者で胆管にドレーン管を挿入し、[3H]-グリコピロニウム臭化物 0.2mg^注を静脈内投与したとき、投与後 48 時間までに総放射能の 85%が尿中に回収され、残りの一部が胆汁中にも回収された。尿中及び胆汁中の総放射能の 80%以上は未変化体であった。したがって、グリコピロニウムの腎排泄以外の消失経路として、代謝及び未変化体の胆汁排泄が考えられた。³⁶⁾

2) 排泄率

日本人及び白人健康成人にグリコピロニウム 50~200 μ g^注を単回吸入投与したとき、各用量の Ae_{0-48h} (投与後 0~48 時間までの尿中未変化体排泄量) は、日本人で投与量の 13.0~15.5%、並びに白人で投与量の 9.45~10.2%であった。⁵⁾

外国人健康成人にグリコピロニウム 120 μ g^注を静脈内投与したときの全身クリアランス (CL) 及び腎クリアランス (CL_r) の平均値はそれぞれ 42.5L/h 及び 26.0L/h であった。したがって、腎クリアランスと腎外クリアランスの寄与はそれぞれ CL の 61%及び 39%と考えられた。⁶⁾

<参考：ラット>

ラットに[14C]-標識グリコピロニウムを気管内投与したとき、放射能の尿中及び糞中排泄率 (投与量に対する割合) は約 30%及び約 60%であり、放射能は主に糞中に排泄された。なお、未変化体の尿中及び糞中排泄率は約 10%及び約 30%であった。

3) 排泄速度

日本人及び白人健康成人にグリコピロニウム 50~200 μ g^注を単回吸入投与したときの腎クリアランスは 21.4~23.5L/h であり、尿細管分泌の関与が考えられた。⁵⁾

健康成人にグリコピロニウム 100~200 μ g^注を単回吸入投与したときの消失半減期は 33~57 時間であった。(外国人のデータ)^{6) 7)}

注：本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

VII-8. トランスポーターに関する情報

「VII. 薬物動態に関する項目 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率」の項参照

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

外国人の末期腎不全患者にグリコピロニウム 100 μ g^注を吸入投与し、透析を投与後 4 時間まで実施したときの Cmax 及び AUC は、いずれも非透析時と比べてそれぞれ 0.55 倍及び 0.75 倍であった。また、透析クリアランスは 2.40L/h であり、透析液中への排泄量は投与量の約 1%と考えられた。⁴⁾

注：本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

VII-10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

外国人の腎機能障害患者にグリコピロニウム 100 μ g^注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 30 mL/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。また、CLr（腎クリアランス）は、腎機能の低下に伴い低下した。⁸⁾
 （「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意（2）腎機能障害患者」参照）

外国人腎機能障害患者、末期腎不全患者及び健康成人にグリコピロニウム 100 μ g^注を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

PK パラメータ		腎機能障害患者			末期腎不全患者	健康成人
		軽症	中等症	重症		
	例数	8	8	8	6	18
Cmax (pg/mL)	Mean	336	277	334	303	356
	\pm SD	\pm 158	\pm 123	\pm 106	\pm 174	\pm 164
	CV%	47.1	44.4	31.9	57.4	46.1
AUClast (pg·h/mL)	Mean	1180	847	2080	1940	821
	\pm SD	\pm 428	\pm 276	\pm 1410	\pm 1560	\pm 288
	CV%	36.2	32.7	67.5	80.7	35.1
Tmax (h)	Median	0.083	0.083	0.083	0.125	0.083
	min-max	0.083 ~0.083	0.083 ~0.25	0.083 ~0.25	0.083 ~0.25	0.083 ~0.167
CL/F (L/h)	Mean	66.8	79.7	49.5	50.9	114
	\pm SD	\pm 21.6 ^{a)}	\pm 20.3 ^{b)}	\pm 26.5 ^{a)}	\pm 23.1	\pm 46.2 ^{c)}
	CV%	32.3	25.4	53.6	45.4	40.6

a)n=7、b)n=4、c)n=12

注：本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

VII-11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p><p>2.1 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。〕〔8.3 参照〕</p><p>2.2 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。〕〔9.1.2 参照〕</p><p>2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p></div> <p>（解説）</p> <p>2.1 本剤の抗コリン作用により、眼圧が上昇し、急性緑内障発作を誘発する可能性がある。そのため、閉塞隅角緑内障のある患者では投与を避けること。</p> <p>2.2 本剤の抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、尿閉を誘発する可能性がある。そのため、前立腺肥大等による排尿障害のある患者では投与を避けること。</p> <p>2.3 本剤の成分（グリコピロニウム臭化物、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム）に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として記載した。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与を避けること。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意と
その理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
- 8.3 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]

(解説)

- 8.1 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、COPDに基づく症状を安定させるため継続して投与する薬剤である。ただし、用法・用量どおり正しく使用して継続投与を行っても効果が認められない場合には、漫然と投与を継続しないこと。
- 8.2 吸入薬の一般的な注意として記載した。本剤吸入の際、気管支が刺激され、一時的に気管支痙攣が生じるおそれがある。場合によっては生命を脅かすおそれもあるため、気管支痙攣が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8.3 本剤投与時に本剤が目に入ると、抗コリン作用により急性閉塞隅角緑内障が発現する可能性がある。したがって、患者には、誤って目に入れないように、また、急性閉塞隅角緑内障の症状が発現した場合、専門医による速やかな治療を行うように、注意を喚起することが適切であることから記載した。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 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（排尿障害のある場合を除く）のある患者
排尿障害が発現するおそれがある。[2.2 参照]

(解説)

9.1.1 類薬と比較して、本剤の「心不全、心房細動、期外収縮」の発現リスクが低いことを裏付けるデータが得られていないため、類薬の添付文書に合わせて記載した。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においては、これらの症状が発現又は悪化するおそれがある。
9.1.2 本剤の抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、排尿障害を誘発する可能性がある。

(2) 腎機能障害患者

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/1.73 m² 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]

(解説)

本剤は腎排泄型であり、重度の腎機能障害のある患者又は透析を必要とする末期腎不全の患者では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ことから、注意を喚起するために記載した。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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

(解説)

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、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²¹⁾、イヌ）で、わずかな胎盤通過性が報告されているため、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。

(6) 授乳婦

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

(解説)

授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施していないが、授乳中のラットにグリコピロニウム4mg/kgを単回静脈内投与後の、乳汁中グリコピロニウム濃度は母動物の血漿中濃度より6.5～15倍高かったとの報告がある²²⁾。このため、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。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等（低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児）を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

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。

(解説)

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の症例に比べて本剤投与群で高かったことから記載した。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 設定されていない

(2) 併用注意とその理由 設定されていない

<参考>

シメチジン

外国人健康成人にシメチジン 800mg を 1 日 2 回 6 日間反復経口投与し、4 日目にグリコピロニウム 100 μg^注を単回吸入投与した。グリコピロニウムの AUC はシメチジン投与により 22%増加した。また、CLr (腎クリアランス) はシメチジン投与により 23%低下した。^{7, 37)}

シメチジンのような有機カチオン系トランスポーターを介した尿細管分泌を阻害する薬剤と併用投与したとき、グリコピロニウムの AUC は増加し CLr は低下する可能性はあるが、これらの変化は小さいことから、臨床的に問題となる相互作用を引き起こさないと考えられた。

注：本剤の承認された用法及び用量は、「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 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。」である。

VIII-8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心房細動 (0.53%)

(解説)

類薬の添付文書において記載があり、本剤にて実施された臨床試験の日本人投与例においても、心房細動 (非重篤) の発現が認められていることから、注意を喚起するために記載した。本剤投与後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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
腎及び尿路障害	排尿困難	-	尿閉
全身障害	-	-	疲労、無力感

◆項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一覧

<第Ⅲ相臨床試験の日本人投与例で認められた副作用一覧*>
国際共同第Ⅲ相臨床試験（A2304 試験）及び国内長期投与試験（A1302 試験）
の本剤投与例の集計

		国際共同臨床試験 (A2304)	国内長期投与試験 (A1302)	合計
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
解析症例		64	123	187
副作用発現症例		4(6.3)	14(11.4)	18(9.6)
感染症および寄生虫症	尿路感染	-	1(0.8)	1(0.5)
良性、悪性および 詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	胃癌	-	1(0.8)	1(0.5)
神経系障害	意識消失	-	1(0.8)	1(0.5)
耳および迷路障害	回転性めまい	-	1(0.8)	1(0.5)
心臓障害	心房細動	1(1.6)	-	1(0.5)
血管障害	高血圧	1(1.6)	1(0.8)	2(1.1)
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	発声障害	-	2(1.6)	2(1.1)
胃腸障害	便秘	-	2(1.6)	2(1.1)
	口内乾燥	-	2(1.6)	2(1.1)
肝胆道系障害	肝機能異常	-	1(0.8)	1(0.5)
皮膚および皮下組織 障害	接触性皮膚炎	1(1.6)	-	1(0.5)
	発疹	1(1.6)	-	1(0.5)
腎および尿路障害	排尿困難	-	2(1.6)	2(1.1)
生殖系および乳房障 害	良性前立腺肥大症	-	1(0.8)	1(0.5)
一般・全身障害およ び投与部位の状態	口渇	1(1.6)	-	1(0.5)
臨床検査	γ-グルタミルトラ ンスフェラーゼ増加	-	2(1.6)	2(1.1)
	アラニン・アミノト ランスフェラーゼ増加	-	1(0.8)	1(0.5)
	アスパラギン酸アミ ノトランスフェラー ゼ増加	-	1(0.8)	1(0.5)
	血中ビリルビン増加	-	1(0.8)	1(0.5)
	心電図 QT 延長	-	1(0.8)	1(0.5)

*ICH 国際医薬用語集日本語版第 14.1 版(MedDRA/J version 14.1)の基本語を使用し
表示した。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす
影響

該当しない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

VIII-11. 適用上の注意

14. 適応上の注意

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®）及び使用説明文書を渡し、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。
- (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 吸入後

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]

（解説）

本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）以外を用いて吸入した場合の有効性及び安全性は確立していないため、必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入すること。また、吸入にあたっては、本剤が正しく吸入されるよう、吸入用器具の使用方法及び吸入の仕方等を患者に十分に説明すること。呼吸状態の改善が認められない場合には本剤を内服していないか確認すること。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

（解説）

本剤と他の抗コリン作動性気管支拡張剤との併用についてはデータがなく、有効性、安全性は確立していないことから設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

<中枢神経系及び呼吸器系に関する安全性薬理試験>

ラットにグリコピロニウム 0.168mg/kg を単回吸入投与し、機能観察総合評価、握力、後肢開脚幅、及び体温の測定を行ったところ、グリコピロニウムの投与に関連した影響は認められなかった。投与直後に瞳孔の拡大がみられたが、この影響は軽度かつ一過性であった。呼吸機能（換気量、呼吸数、及び分時換気量）に関して、グリコピロニウムの投与に関連した影響はみられず、また一般状態にも異常はみられなかった。

<心血管系に関する安全性薬理試験>

hERG (human ether-a-go-go related gene) を発現させた HEK293 細胞を用いて、グリコピロニウムの hERG チャンネルに対する作用を検討した。グリコピロニウムは 9.6、31.8 及び 95.5 μ g/mL で hERG 電流をそれぞれ 6.3%、24.2%及び 30.6%抑制したが、50%以上の hERG 電流の抑制が認められなかったため IC₅₀ 値は決定できなかった (*in vitro*)。

ビーグル犬を用いた単回吸入投与による心血管系に対する検討では、グリコピロニウムの投与により心拍数の一過性の増加がみられ、暴露期間中に約 82%まで増加したが、投与後 7 時間でほぼ投与前値まで回復した。心拍数の増加は PR 間隔、P 幅及び QT 間隔の短縮も伴い、QTc 値はグリコピロニウムの投与後 2 時間にわたって投与前値と比較して最大で 30msec 短縮した。収縮期血圧及び拡張期血圧に異常は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

<種々の酵素や受容体に対する作用>

種々の酵素や受容体に対するグリコピロニウムのエナンチオマーの作用を検討した。いずれのエナンチオマーも、検討したいずれの酵素に対しても作用を示さなかった。10 μ M では両エナンチオマーともに σ 1 受容体へのリガンド結合を阻害したが、グリコピロニウムの M3 受容体に対する結合と比較すると阻害の程度は約 10,000 分の 1 であったことから、グリコピロニウムの薬理作用が認められる用量では σ 1 受容体に対する作用は発現しないと考えられた (*in vitro*)。

<唾液分泌及び心血管系への影響>

麻酔下ラットを用いてメサコリン誘発気管支収縮抑制効果を評価した際に、唾液分泌、及び心血管系への影響を検証した。その結果、メサコリン静脈内投与の影響がみられたパラメータ（唾液分泌、血圧低下及び徐脈）のいずれに対しても、グリコピロニウムはチオトロピウムと比較して、抑制作用が弱いことが明らかになった。

Ⅸ-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

参考：

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びネコにグリコピロニウムを経口投与 (p.o.)、腹腔内投与 (i.p.)、皮下投与 (s.c.)、又は静脈内投与 (i.v.) した際の急性毒性 (50%致死量) の結果 (マウス : i.v.;約 15~20mg/kg、i.p.;約 100~120mg/kg、s.c.; 約 580~650mg/kg、p.o.;約 550~970mg/kg、ラット : i.v.;約 15mg/kg、i.p.;約 200~280mg/kg、s.c.;約 830~960mg/kg、p.o.; 約 1300~1800mg/kg、ウサギ : i.v.;約 25~29mg/kg、p.o.;約 2400mg/kg、イヌ : i.v.;約 15~30mg/kg、ネコ : i.v.;約 15~30mg/kg) が公表論文により報告されている。また、静脈内投与で実施したイヌを用いた安全性薬理試験及びイヌを用いた 1 週間吸入投与による投与量設定試験の結果から急性毒性を評

価した際、一般状態の変化としてグリコピロニウムの薬理作用の過剰発現と考えられる散瞳、頻脈、口腔粘膜及び鼻腔の乾燥、並びに摂餌量低下などが認められたが、投与に起因する死亡はみられなかった。

(2) 反復投与毒性試験

＜ラットを用いた反復吸入投与毒性試験＞

26週間吸入投与毒性試験では、雌雄20匹のWistarラットにグリコピロニウムを0.07、0.54、及び3.98mg/kg/日の投与量で鼻部暴露により吸入投与した。さらに、回復性試験群として雌雄各10匹のラットを対照群及びグリコピロニウム3.98mg/kg/日投与群に割り当てた。

体重増加量の減少が、0.54mg/kg/日以上以上の雌雄で認められた。軽度な摂餌量減少が3.98mg/kg/日投与群の雌雄で散発的に認められたが、休薬後に回復した。0.54mg/kg/日以上以上の投与量で瞳孔への影響が観察されたが、回復性試験時には認められなかった。試験26週目に、0.54mg/kg/日以上以上の投与群で水晶体前囊の混濁が観察され、4週間の回復期間後でもみられた。病理組織学的検査において、眼における変化は認められなかった。鼻腔における炎症性変化に関連すると考えられる好中球数の増加が3.98mg/kg/日投与群の雄で認められた。

グリコピロニウム投与に起因する病理組織学的変化が、0.07mg/kg/日以上以上の投与群ではハーダー腺、鼻腔、及び喉頭において、0.54mg/kg/日以上以上の投与群では肺においてみられた。ハーダー腺において、ポルフィリン沈着の増加がすべての投与群で認められ、グリコピロニウムの薬理作用により生じた可能性が考えられた。喉頭では、喉頭蓋腹側部において扁平上皮化生がみられた。鼻腔では、呼吸及び嗅上皮における好酸性滴状物、並びに杯細胞（呼吸上皮）の肥大又は過形成がみられた。肺では、細気管支肺胞接合部の上皮細胞肥大が0.54mg/kg/日以上以上の投与群で認められた。

以上の結果から、本試験の無毒性量は決定できなかったが、0.07mg/kg/日は、最小毒性量であると判断した。

＜イヌを用いた反復吸入投与毒性試験＞

39週間吸入投与毒性試験では、雌雄各4匹のビーグル犬にグリコピロニウムを0.02、0.09、及び0.27mg/kg/日の投与量で鼻口部より吸入投与した。さらに、4週間の回復性試験として、雌雄各2匹のイヌを0.27mg/kg/日投与群に割り当てた。0.09mg/kg/日以上以上の投与群で観察された眼の変化は、眼の粘液状分泌物、結膜充血、軽度な角膜混濁、又は角膜潰瘍の痕跡などであり、0.27mg/kg/日投与群の1例では角膜浮腫がみられた。所見は片側性又は両側性で、大部分が散発的で軽度であった。また、涙液分泌減少が投与群の全例に認められた。関連する病理組織学的検査として0.09mg/kg/日投与群の雄、並びに0.27mg/kg/日投与群の雌1例及び雄で涙腺分泌細胞肥大が認められた。さらに、0.27mg/kg/日投与群の雄に眼瞼発赤0.09mg/kg/日及び0.27mg/kg/日投与群の雌雄に眼の発赤が認められた。

歯茎乾燥も0.27mg/kg/日投与群の雌雄で認められた。病理組織学的検査では0.09mg/kg/日投与群の雄1例及び0.27mg/kg/日投与群の雄の唾液腺において、軽微な分泌細胞肥大も観察された。

体重及び体重増加量のわずかな減少が、両対照群と比較して0.09mg/kg/日以上以上の投与群の雄で投与期間終了時に認められた。これらの所見と関連して、0.27mg/kg/日投与群では軽度な摂餌量減少が認められた。

平均心拍数の増加が、0.09及び0.27mg/kg/日投与群で認められた。軽度の脱水/糸球体濾過率低下を示唆する軽微から軽度な血中尿素増加（リンの増加を伴う又は伴わない）が0.02mg/kg/日以上以上の投与群で認められた。咽頭では、腺管及び粘膜下腺腺房の拡張が、0.09mg/kg/日投与群の雄3例及び雌1例、並びに0.27mg/kg/日投与群の雄1例及び雌3例にみられた。主に粘膜下咽頭腺管の軽微な炎症が、0.09mg/kg/日投与群の雄及び0.27mg/kg/日投与群の雌雄で増加した。みられた変化の多くは本薬の薬理作用又はそれに伴う二次的作用によるものであり、4週間の休薬により回復性も認められた。

以上、本試験条件下での無毒性量は0.02mg/kg/日であると考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

復帰突然変異試験（ネズミチフス菌）、染色体異常試験（ヒト末梢血リンパ球）、及び小核試験（ラット）において、本薬による遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

がん原性は、CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic トランスジェニックマウス (rasH2 マウス) に 26 週間経口又は Wistar ラットに 104 週間吸入投与して評価した。いずれの試験においても本薬による発がん性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

<受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験>

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (0.15、0.5、及び 1.5mg/kg/日) を皮下投与により実施した。1.5mg/kg/日投与群の雄 4 例では注射部位周囲領域のびらん及び痂皮が観察された。体重及び摂餌量は、0.5mg/kg/日以上投与群の雄で減少した。体重増加量が 1.5mg/kg/日投与群の雌で投与開始時に減少した。1.5mg/kg/日投与群の雌では、本薬の投与に起因すると考えられる、黄体数及び着床数の有意な減少が認められた。本試験の結果から、親動物の一般毒性に対する無毒性量は雄で 0.15mg/kg/日、雌で 0.5mg/kg/日と考えられ、また親動物の生殖発生及び初期胚の発生に対する無毒性量は雄で 1.5mg/kg/日、雌で 0.5mg/kg/日と考えられた。

<胚・胎児発生に関する試験>

ラットの胚・胎児発生に関する試験 (0.09、0.54、及び 3.05mg/kg/日) を吸入投与により実施した。3.05mg/kg/日投与群で妊娠 6~9 日目の間に体重減少した。カーカス重量は、3.05mg/kg/日投与群で有意に減少し、妊娠 9~12 日目で、摂餌量の減少も認められた。その他、本薬投与による影響は認められなかった。

以上、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.54mg/kg/日であり、母動物の生殖発生毒性及び胎児に対する無毒性量は 3.05mg/kg/日と考えられた。いずれの投与量でも胎児死亡、胎児毒性、及び催奇形性に及ぼす影響はなかった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験 (0.4、1.3、及び 3.5mg/kg/日) を皮下投与により実施した。3.5mg/kg/日投与群の 1 例は本薬投与に起因する一般状態悪化のため切迫殺処分となった。本薬投与に関連した一般状態の変化は、0.4mg/kg/日投与群の雌 1 例及び 1.3mg/kg/日投与群の雌 1 例でのみ認められた (無便及び便の減少、消瘦、活動低下、並びに受胎物の排出)。3.5mg/kg/日投与群ではグリコピロニウムの投与に関連する体重増加量の抑制と体重減少がみられた。すべてのグリコピロニウム投与群で有意な摂餌量の減少が全投与期間にわたり認められた。

以上、1.3mg/kg/日の投与により母動物でみられた影響は軽度かつ一過性であったことから、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 1.3mg/kg/日と考えられた。また、いずれの用量においても、胚及び胎児への影響はみられなかったことから、母動物の生殖発生毒性及び胎児に対する無毒性量は 3.5mg/kg/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

<出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験>

ラットを用いた皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (0.15、0.5、及び 1.5mg/kg/日) では、母動物に投与に関連する死亡及び一般状態の変化はなかった。体重増加量の減少が、0.15mg/kg/日以上投与群で散見され、1.5mg/kg/日投与群では有意な低値を示し、摂餌量の減少も認められた。出生児の体重 (雄、雌、及び雌雄合算) は、1.5mg/kg/日投与群で有意に低値を示した。1.5mg/kg/日投与群では分娩後、雄で 35 日目、雌で 28 日目までの体重が有意に低値を示した。その他、本薬投与による変化は認められなかった。

以上、母動物の一般毒性及び出生児に対する無毒性量は 0.5mg/kg/日であり、母動物の生殖発生毒性に対する無毒性量は 1.5mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

BALB/c マウスを用いて本薬の感作性について検討したが、感作性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

<免疫毒性試験>

ラットを用いた 4 週間吸入毒性試験の中で免疫毒性試験として、リンパ球サブセット解析及びヒツジ赤血球に対する一次免疫反応を調べたが、いずれも変化は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	処方箋医薬品 ^註 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
X-2.	有効期間	有効期間：24 ヶ月
X-3.	包装状態での貯法	室温保存
X-4.	取扱い上の注意	設定されていない
X-5.	患者向け資材	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり その他の患者指導箋：シーブリ®を吸入される患者さんへ シーブリ®ブリーズヘラー®の使い方 (ノバルティスファーマ株式会社ホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/seebri/document/ 参照)
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：チオトロピウム臭化物水和物
X-7.	国際誕生年月日	2012年9月28日
X-8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日：2012年9月28日 承認番号：22400AMX01403000 薬価基準記載年月日：2012年11月22日 販売開始年月日：2012年11月22日
X-9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
X-10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない
X-11.	再審査期間	8年（2012年9月28日～2020年9月27日）
X-12.	投薬期間制限医薬品に関する情報	該当しない

X-13. 各種コード

シーブリ®吸入用 カプセル 50 μ g

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理システム用コード
14 カプセル ブリーズヘラー®	2259712G1029	2259712G1029	1221046020101	622210401
28 カプセル ブリーズヘラー®			1221046020102	
28 カプセル			1221046020201	

X-14. 保険給付上の注意

該当資料なし

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1) 社内資料：日本を含む3カ国で実施した第Ⅱ相用量設定試験 (2012年9月28日承認、CTD2.7.2-4.1.4) | [20124440] |
| 2) 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] |
| 3) 社内資料：海外18カ国で実施した第Ⅲ相国際共同試験 (2012年9月28日承認、CTD2.7.2-4.1.1) | [20124441] |
| 4) Arievidich, H. et al.: BMC Pulm Med; 2012, 12, 74 (PMID:23217058) | [20130990] |
| 5) 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] |
| 6) 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] |
| 7) 社内資料：シメチジンとの薬物間相互作用 (2012年9月28日承認、CTD2.7.2-2.4.1) | [20124341] |
| 8) 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] |
| 9) Kerwin, E. et al.: Eur Respir J; 2012, 40(5), 1106-1114 (PMID:23060624) | [20124562] |
| 10) D'Urzo, A. et al.: Respir Res; 2011, 12(1), 156, (PMID:22151296) | [20124561] |
| 11) 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] |
| 12) 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] |
| 13) 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] |
| 14) 社内資料：In vitroにおけるグリコピロリウムのエナンチオマーの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) | [20124442] |
| 15) Villetti, G. et al.: Br J Pharmacol; 2006, 148(3), 291-8 (PMID:16565730) | [20124439] |
| 16) Sykes, DA. et al.: J Pharmacol Exp Ther; 2012, 343(2), 520-528 (PMID:22854200) | [20124443] |
| 17) 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] |
| 18) 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] |
| 19) 社内資料：ラット吸収率、血液-脳関門通過性、組織分布、代謝物 (in vivo) 並びに排泄率 | [20125855] |
| 20) 社内資料：マウス血液脳関門、組織分布、代謝物 (in vivo) | [20125854] |
| 21) 社内資料：血液胎盤関門通過性 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-4.4) | [20125856] |
| 22) 社内資料：乳汁移行性 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-6.2) | [20125857] |
| 23) 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] |
| 24) 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] |
| 25) 社内資料：肝細胞での代謝 (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5) | [20124436] |
| 26) 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] |
| 27) 社内資料：ラット代謝物 (in vivo) (2012年9月28日承認、CTD2.6.4-5.3) | [20125858] |
| 28) 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] |
| 29) 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] |
| 30) 社内資料：CYP2B6に対する阻害作用 (2012年9月28日承認、 | [20124354] |

CTD2.7.2-3.3.1)

- 31) 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]
- 32) 社内資料：OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用 [20143488]
- 33) 社内資料：OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用 [20143489]
- 34) 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]
- 35) 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]
- 36) Kaltiala, E. et al. : J Pharm Pharmacol; 1974, 26(5), 352-4 (PMID:4153115) [20124455]
- 37) Dumitras, S. et al. : Int J Clin Pharmacol Ther.; 2013, 51(10), 771-779 (PMID:24040847) [20143374]

XI -2. その他の参考文献

日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 5 版作成委員会 編集：『COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 2018 第 5 版』,2018,メディカルレビュー社

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

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

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。

国名	EU
販売名	Seebri® Breezhaler®, Enurev® Breezhaler®, Tovanor® Breezhaler®
承認年月日	2012年9月28日
剤型・含量	吸入粉末硬カプセル・50 μ g
効能・効果	成人慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の症状緩解のための気管支拡張維持療法
用法・用量	1日1回1カプセルを専用吸入器を用いて吸入投与すること。

上記を含み、2021年9月現在、本剤は90カ国以上で承認され、イギリス、オランダ、ドイツ、デンマーク、アメリカ、カナダ等で発売されている。

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、豪 ADEC 分類とは異なる。

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。

9.5 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年1月)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p>There are no adequate and well-controlled studies with SEEBRI NEOHALER in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, SEEBRI NEOHALER should only be used during pregnancy if the potential benefit to the patient justifies the potential risk to the fetus. Women should be advised to contact their physician if they become pregnant while taking SEEBRI NEOHALER.</p> <p>Glycopyrrolate was not teratogenic in Wistar rats and New Zealand White rabbits at approximately 1400 and 530 times, respectively, the MRHD in adults (on an AUC basis at maternal inhaled doses up to 3.83 mg/kg/day in rats and up to 4.4 mg/kg/day in rabbits).</p>

	<p>Non-teratogenic Effects: Glycopyrrolate had no effects on peri-natal and post-natal developments in rats at approximately 1100 times the MRHD in adults (on an AUC basis at maternal subcutaneous doses up to 1.88 mg/kg/day).</p> <p>8.2 Labor and Delivery There are no adequate and well-controlled human trials that have investigated the effects of SEEBRI NEOHALER during labor and delivery. In human parturients undergoing Caesarean section, 86 minutes after a single intramuscular injection of 0.006 mg/kg glycopyrrolate, umbilical plasma concentrations were low.</p> <p>8.3 Nursing Mothers It is not known whether SEEBRI NEOHALER is excreted in human breast milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when SEEBRI NEOHALER is administered to a nursing woman. Since there are no data from well-controlled human studies on the use of SEEBRI NEOHALER by nursing mothers, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue SEEBRI NEOHALER, taking into account the importance of SEEBRI NEOHALER to the mother.</p> <p>It is not known whether glycopyrrolate is excreted in human breast milk. Glycopyrrolate (including its metabolites) have been detected in the milk of lactating rats and reached up to 10-fold higher concentrations in the milk than in the blood of the dam.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

オーストラリアでの分類

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2018 年 3 月改訂)

オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

2) 小児等への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及び EU 共通の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年1月)	8.4 Pediatric Use SEEBRI NEOHALER is not indicated for use in children. The safety and efficacy of SEEBRI NEOHALER in pediatric patients have not been established.
欧州の添付文書 (2021年4月)	4.2 Posology and method of administration Paediatric population There is no relevant use of Seebri Breezhaler in the paediatric population (under 18 years) in the indication COPD.

XIII. 備考

XIII-1 調剤・服薬支援に際して臨床的判断を行うにあたっての参考情報

- (1) 粉砕
- (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし（吸入剤のため）

該当資料なし（吸入剤のため）

XIII-2 その他の関連資料

シーブリ®を吸入される患者様へ
<https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/seebri/document/>

シーブリを吸入される患者様へ

本剤は吸入薬であって、飲み薬ではありませんので決して内服しないでください。

本剤を吸入している間は、フルティプロ®を吸入しないでください（同じ薬が含まれています）

本剤は、発作を速やかに抑えるお薬ではありません。

●吸入用カプセルは、必ず専用の吸入器（ブリーズヘラー）を用いて吸入してください。

●一定の時間帯に吸入できなかった場合は、できるだけ速やかに1回分を吸入してください。吸入できていないことに翌日気づいた場合は、できるだけ速やかに1回分を吸入し、その日に予定していた吸入を行わないでください。1日1回を超えて吸入しないでください。その後の吸入時間帯は医師、薬剤師にご相談ください。

●吸入の直前にアルミシートからカプセルを取り出してください。

●アルミシートからカプセルを押し出さないでください。

●カプセルは開けしないでください。なお、内容物は少量であり、カプセル全体には充填されていません。

●本剤を吸入するとき、お薬が目に入らないように注意してください。もし、目に入って目の異常に気づいたときは、できるだけ早く医療機関を受診してください。

●吸入後、カプセルを吸入器（ブリーズヘラー）に入れたままにしないでください。

●使い終わったカプセルは、手で触らずに捨ててください。カプセルに残った薬剤が手に付いたまま目をこすると、目に異常が起きるおそれがあります。カプセルを触ってしまった場合は、すぐに水で手を洗ってください。

シーブリブリーズヘラーの使い方

吸入器（ブリーズヘラー）の使い方：用意するもの

「吸入器（ブリーズヘラー）」と薬剤カプセルが入った「アルミシート」を用意してください。

●吸入器（ブリーズヘラー）



マウスピース（吸入口）
フィルター
カプセル充填部
ボタン

●アルミシート



※1カプセル分切りはしてからシートを折り、カプセルを取り出してください。
※アルミシートからカプセルを押し出さないでください。
※内服しないでください。

この矢印のところに開けてください。

吸入器（ブリーズヘラー）のお手入れ方法

●週に一度を目安にお手入れします。洗った清潔な布などでマウスピース（吸入口）の内側と外側を拭き取り、乾いている状態に乾かしてください。
●お薬は、乾かしてください。
●30日を過ぎた新しい吸入器（ブリーズヘラー）に交換することを勧めます。

お薬については、カプセルの包装に詳しく記載されています。

株式会社 ノバルティスファーマ株式会社
薬品部 吸入薬部（ブリーズヘラー）

吸入器（ブリーズヘラー）の使い方：吸入方法

1 吸入器（ブリーズヘラー）にカプセルを1つだけ充填します。



2 オレンジ色のボタンをしっかりと押し、閉じます。



3 息を吐き出してから、正座を向いたまま深く、できるだけ深く吸入します。



空になっていることを確認し、カプセルを捨てます。



吸入器（ブリーズヘラー）のキャップを閉じ、マウスピース（吸入口）を開け、アルミシートから取り出したカプセル1つを必ずカプセル充填部に投入します。



マウスピース（吸入口）を「向き」は必ず向きを変えておきます。



マウスピース（吸入口）を吸入するときは必ず開けてください。

両側のオレンジ色のボタンを上向きにしっかりと押し、閉じます。



両側を押した後は、オレンジ色のボタンを閉じます。（ボタンを押したままでは吸入できません）



吸入する前に、必ず息を吐き出します。



吸入が終わったら、決して息を吐き出さず、そのまま正座を向いたまま深く、できるだけ深く吸入します。



息を吐き出した後は必ず両側のボタンを押して閉じます。正座を向いたまま、マウスピース（吸入口）を閉じたまま、正座を向いたまま、できるだけ深く、できるだけ深く吸入します。

空になっていることを確認し、カプセルを捨てます。



カプセルの取出しは必ず1カプセルずつ行ってください。カプセルの取出しは必ず1カプセルずつ行ってください。カプセルの取出しは必ず1カプセルずつ行ってください。

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

SEB00010ZG0001

' 21.09