

貯法：気密容器、室温保存
 使用期限：外箱、ラベルに表示
 規制区分：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の
 処方箋により使用すること）

スルホニルウレア系経口血糖降下剤
 日本薬局方 グリメピリド錠

グリメピリド錠 0.5mg「ZE」
グリメピリド錠 1mg「ZE」
グリメピリド錠 3mg「ZE」

GLIMEPIRIDE TABLETS 0.5mg「ZE」・ TABLETS 1mg「ZE」・ TABLETS 3mg「ZE」

| | 錠0.5mg | 錠1mg | 錠3mg |
|------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 承認番号 | 22300AMX 01125 | 22200AMX 00776 | 22200AMX 00777 |
| 薬価収載 | 2011年11月 | 2010年11月 | 2010年11月 |
| 販売開始 | 2011年11月 | 2010年11月 | 2010年11月 |
| 効能追加 | - | 2011年2月 | 2011年2月 |


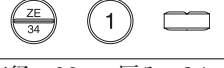
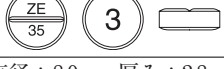
【警告】

重篤かつ遷延性の低血糖症をおこすことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病（若年型糖尿病、ブリットル型糖尿病等）の患者〔インスリンの適用である。〕
- 重篤な肝又は腎機能障害のある患者〔低血糖をおこすおそれがある。〕
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕
- 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖をおこすおそれがある。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

| 販売名 | 成分・分量 (1錠中) | 剤形 | 色調 | 外形・サイズ(識別コード) |
|----------------------|-----------------|--------------|------|---|
| グリメピリド錠 0.5mg「ZE」 | グリメピリド 0.5mg | 素錠 | 白色 |  直径：6.0mm 厚み：1.8mm 重量：65mg (ZE30, 0.5) |
| グリメピリド錠 1mg「ZE」 | グリメピリド 1mg | 素錠 (割線入り) | 淡紅色 |  直径：6.0mm 厚み：2.4mm 重量：85mg (ZE34, 1) |
| グリメピリド錠 3mg「ZE」 | グリメピリド 3mg | 素錠 (割線入り) | 微黄白色 |  直径：8.0mm 厚み：2.8mm 重量：170mg (ZE35, 3) |

添加物として、グリメピリド錠0.5mg「ZE」はD-マンニトール、結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ポビドン及びステアリン酸マグネシウムを、グリメピリド錠1mg「ZE」はD-マンニトール、結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ポビドン、三二酸化鉄及びステアリン酸マグネシウムを、グリメピリド錠3mg「ZE」はD-マンニトール、結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ポビドン、黄色三二酸化鉄及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

【効能・効果】

2型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）

【用法・用量】

通常、グリメピリドとして1日0.5～1mgより開始し、1日1～2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1～4mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6mgまでとする。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 次に掲げる低血糖をおこすおそれのある患者又は状態
 - 肝又は腎機能障害
 - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 激しい筋肉運動
 - 過度のアルコール摂取者
 - 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
 - 「3. 相互作用」の(1)に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用
 - 小児〔「2. 重要な基本的注意」、「7. 小児等への投与」の項参照〕
- 重要な基本的注意
 - 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
 - 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
 - 投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
 - 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
 - 重篤かつ遷延性の低血糖をおこすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。
 - 小児に投与する際には、低血糖症状及びその対処方法について保護者等にも十分説明すること。

3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素CYP2C9により代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

- 血糖降下作用を増強する薬剤
 - 臨床症状
血糖降下作用の増強による低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）がおこることがある。
 - 措置方法
併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察し、必要に応じて本剤又は併用薬剤の投与量を調節するなど慎重に投与すること。特にβ-遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

※ 3) 薬剤名等：作用機序

| 薬剤名等 | 作用機序 |
|---|--|
| インスリン製剤 ヒトインスリン等 | 血中インスリン増大 |
| ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩 | 肝臓での糖新生抑制、腸管でのブドウ糖吸収抑制 |
| チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン | インスリン作用増強 |
| α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等 | 糖吸収抑制 |
| DPP-4阻害薬 シタグリプチンリン酸塩 水和物等 | インスリン分泌促進、グルカゴン濃度低下 |
| GLP-1受容体作動薬 リラグルチド等 | インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制 |
| SGLT2阻害剤 イブラグリフロジンL-ブ ロリン トホグリフロジン水和物 等 | 尿中へのブドウ糖排泄促進 |
| プロベネシド | 腎排泄抑制 |
| クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム | 肝代謝抑制 |
| サリチル酸剤 アスピリン サザピリン等 | 血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用 |
| プロピオン酸系消炎剤 ナブロキセン ロキソプロフェンナトリ ウム水和物等 | 血中蛋白との結合抑制[これらの消炎剤は蛋白結合率が高いので、血中に本剤の遊離型が増加して血糖降下作用が増強するおそれがある。] |
| アリアル酢酸系消炎剤 アンフェナクナトリウム 水和物 ナブメトン等 | |
| オキシカム系消炎剤 ロルノキシカム等 | |
| β-遮断剤 プロプラノロール アテノロール ピンドロール等 | 糖新生抑制、アドレナリンによる低血糖からの回復抑制、低血糖に対する交感神経症状抑制 |
| モノアミン酸化酵素阻害剤 クラリスロマイシン | インスリン分泌促進、糖新生抑制 機序不明 左記薬剤が他のスルホニルウレア系薬剤の血中濃度を上昇させたとの報告がある。 |
| サルファ剤 スルファメトキサゾール 等 | 血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制 |
| クロラムフェニコール | 肝代謝抑制 |
| テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等 | インスリン感受性促進 |
| シプロフロキサシン レボフロキサシン水和物 | 機序不明 |
| フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート等 | 血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制 |
| アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール等 | 肝代謝抑制(CYP2C9阻害)、血中蛋白との結合抑制 |
| シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ビルメノール塩酸塩水和物 | インスリン分泌促進が考えられている。 |

(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

1) 臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状(嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等)がおこることがある。

2) 措置方法

併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

3) 薬剤名等：作用機序

| 薬剤名等 | 作用機序 |
|--|---|
| アドレナリン | 末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進 |
| 副腎皮質ホルモン コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン等 | 肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下 |
| 甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウ ム水和物 乾燥甲状腺等 | 腸管でのブドウ糖吸収亢進、グルカゴンの分泌促進、カテコールアミンの作用増強、肝臓での糖新生促進 |
| 卵胞ホルモン エストラジオール安息香 酸エステル エストリオール等 | 機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。 |
| 利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド等 | インスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下 |
| ピラジナミド | 機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。 |
| イソニアジド | 糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常 |
| リファンピシン | 肝代謝促進(CYP誘導) |
| ニコチン酸 | 肝臓でのブドウ糖の同化抑制 |
| フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン フルフェナジン等 | インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離 |
| フェニトイン | インスリンの分泌阻害 |
| ブセレリン酢酸塩 | 機序不明 ブセレリン酢酸塩投与により、耐糖能が悪化したという報告がある。 |

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

1) 低血糖：低血糖(初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等)があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。

また、本剤の投与により低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等)が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース等)との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

また、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間には再発することがある。

2) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少：汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少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し、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用(類薬)(頻度不明)

再生不良性貧血：再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア系薬剤で報告されているので、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。

(3) その他の副作用

| 種類 | 頻度 | 頻度不明 |
|-------|----|--|
| 血液 | | 白血球減少、貧血 |
| 肝臓 | | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇 |
| 腎臓 | | BUN上昇 |
| 消化器 | | 嘔気、嘔吐、心窩部痛、下痢、便秘、腹部膨満感、腹痛 |
| 過敏症 | | 発疹、痒痒感、光線過敏症等 |
| 精神神経系 | | めまい、頭痛 |
| その他 | | 血清カリウム上昇・ナトリウム低下等の電解質異常、倦怠感、CK(CPK)上昇、浮腫、脱毛、一過性視力障害、味覚異常 |

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、低血糖があらわれやすいので、少量から投与を開始し定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

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投与しないこと。[スルホニルウレア系薬剤は胎盤を通過することが報告されており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。また、本剤の動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形性作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[他のスルホニルウレア系薬剤で母乳へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は9歳未満の小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない) (小児については「2. 重要な基本的注意」の項参照)

8. 過量投与

徴候、症状：低血糖がおこることがある(「4. 副作用」の低血糖の項参照)

処置：① 飲食が可能な場合：ブドウ糖(5~15g)又は10~30gの砂糖の入った吸収の良いジュース、キャンディなどを摂取させる。

② 意識障害がある場合：ブドウ糖液(50%20mL)を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。

③ その他：血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。

9. 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、さら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。]

10. その他の注意

- (1) スルホニルウレア系薬剤(トルブタミド1日1.5g)を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。
- (2) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖がおこりやすいとの報告がある。
- (3) イヌを用いた慢性毒性試験において、最高用量の320mg/kg投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた*in vitro*試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。

【薬物動態】

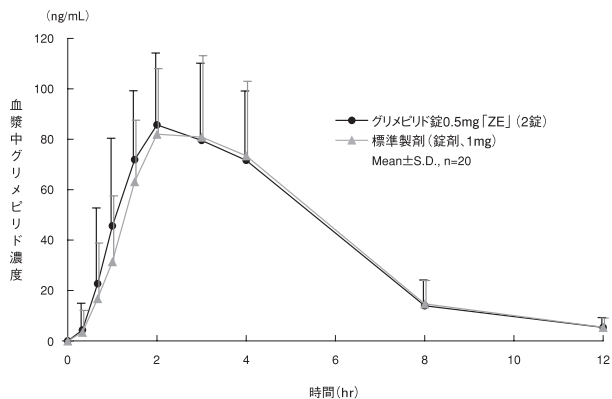
1. 生物学的同等性試験

- (1) グリメピリド錠0.5mg「ZE」¹⁾

グリメピリド錠0.5mg「ZE」2錠と標準製剤1錠(グリメピリドとして1mg)を、クロスオーバー法により健康成人男子に食後30分後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC _(0→12) (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| グリメピリド錠 0.5mg「ZE」(2錠) | 453.3 ± 128.0 | 101.2 ± 25.0 | 2.2 ± 0.9 | 2.1 ± 0.3 |
| 標準製剤 (錠剤、1mg) | 447.0 ± 153.8 | 94.5 ± 25.8 | 2.4 ± 0.8 | 2.1 ± 0.3 |

(Mean ± S.D., n=20)



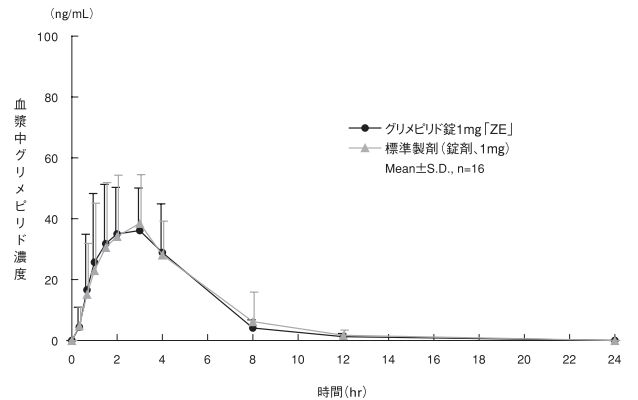
- (2) グリメピリド錠1mg「ZE」及び同錠3mg「ZE」²⁾

グリメピリド錠1mg「ZE」あるいはグリメピリド錠3mg「ZE」と各標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(グリメピリドとして1mgあるいは3mg)健康成人男子に食後30分後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

グリメピリド錠1mg「ZE」

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC _(0→24) (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| グリメピリド錠 1mg「ZE」 | 194.2 ± 46.4 | 49.4 ± 16.2 | 2.4 ± 0.9 | 1.7 ± 0.4 |
| 標準製剤 (錠剤、1mg) | 204.2 ± 50.9 | 51.7 ± 15.4 | 2.8 ± 1.6 | 1.9 ± 0.7 |

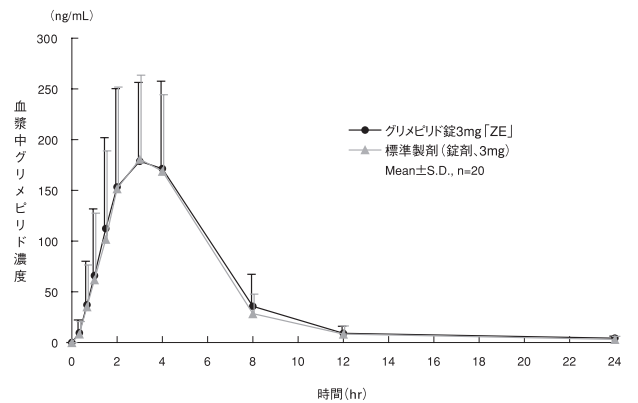
(Mean ± S.D., n=16)



グリメピリド錠3mg「ZE」

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | |
|--------------------|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| | AUC _(0→24) (ng·hr/mL) | Cmax (ng/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
| グリメピリド錠 3mg「ZE」 | 1077.8 ± 368.8 | 226.7 ± 79.1 | 3.2 ± 1.9 | 5.3 ± 1.3 |
| 標準製剤 (錠剤、3mg) | 1036.2 ± 392.8 | 220.1 ± 71.7 | 2.8 ± 1.0 | 4.7 ± 1.5 |

(Mean ± S.D., n=20)



血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2. 溶出挙動³⁾

グリメピリド錠0.5mg「ZE」、同錠1mg「ZE」及び同錠3mg「ZE」は、日本薬局方医薬品各条に定められたグリメピリド錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【薬効薬理】

作用機序⁴⁾

スルホニル尿素(SU)薬は膵β細胞表面にあるSU受容体に結合し、ATP感受性K⁺チャネルを閉鎖し、血糖非依存性に内因性のインスリン分泌を促進し、血糖を降下させる。また、インスリン分泌作用に比して血糖降下作用が強く、インスリン感受性増強作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

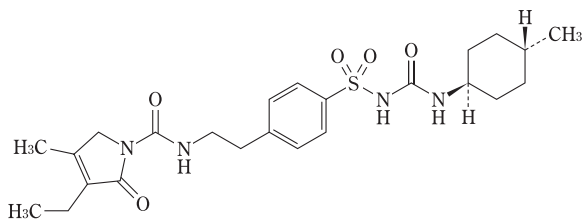
一般名：グリメピリド (Glimepiride) (JAN)

化学名：1-(4-[2-[(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carbonyl)amino]ethyl]phenylsulfonyl)-3-(*trans*-4-methylcyclohexyl)urea

分子式：C₂₄H₃₄N₄O₅S

分子量：490.62

構造式：



性状：グリメピリドは白色の結晶性の粉末である。

ジクロロメタンに溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約202℃(分解)

【取扱い上の注意】

○安定性試験

- ・グリメピリド錠0.5mg「ZE」⁵⁾

PTP包装及びバラ包装(ポリエチレン瓶・密栓)を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6箇月)の結果、グリメピリド錠0.5mg「ZE」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

- ・グリメピリド錠1mg「ZE」及び同錠3mg「ZE」⁶⁾

PTP包装及びバラ包装(ポリエチレン製容器(乾燥剤入り)・密栓)したものをを用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6箇月)の結果、グリメピリド錠1mg「ZE」及び同錠3mg「ZE」は通常の市場流通下においていずれも3年間安定であることが推測された。

※※【包装】

グリメピリド錠0.5mg「ZE」 PTP：100錠、140錠、500錠

バラ：500錠

グリメピリド錠1mg「ZE」 PTP：100錠、500錠、700錠、1,000錠

バラ：500錠

グリメピリド錠3mg「ZE」 PTP：100錠、500錠、700錠

【主要文献】

- 1) 全星薬品工業(株)：生物学的同等性試験に関する資料1(社内資料)
- 2) 全星薬品工業(株)：生物学的同等性試験に関する資料2(社内資料)
- 3) 全星薬品工業(株)：溶出試験に関する資料(社内資料)
- 4) NEW 薬理学(改訂第5版)(南江堂)，498(2007)
- 5) 全星薬品工業(株)：安定性試験に関する資料1(社内資料)
- 6) 全星薬品工業(株)：安定性試験に関する資料2(社内資料)

【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。


全星薬品工業株式会社 医薬情報部

〒545-0051 大阪市阿倍野区旭町1-2-7

☎ 0120-189-228

TEL 06-6630-8820

FAX 06-6630-8990

発売元
 全星薬品株式会社
堺市堺区向陵中町2-4-12

製造販売元
 全星薬品工業株式会社
大阪市阿倍野区旭町1-2-7