

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

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「フェルゼン」

グリメピリド錠 1mg「フェルゼン」

グリメピリド錠 3mg「フェルゼン」

Glimepiride Tablets「FELDSENF」

貯法：室温保存

有効期間：3年

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠0.5mg	錠1mg	錠3mg
承認番号	23000AMX00299000	23000AMX00297000	23000AMX00298000
販売開始	2018年6月	2018年6月	2018年6月

1. 警告

重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。[8.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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。]
- 2.2 重篤な肝又は腎機能障害のある患者[低血糖を起こすおそれがある。][9.2.1、9.3.1、11.1.1 参照]
- 2.3 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。]
- 2.4 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者[低血糖を起こすおそれがある。][11.1.1 参照]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]
- 2.6 本剤の成分又はスルホニアミド系薬剤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	グリメピリド錠 0.5mg「フェルゼン」	グリメピリド錠 1mg「フェルゼン」	グリメピリド錠 3mg「フェルゼン」
有効成分	1錠中 日局グリメピリド 0.5mg	1錠中 日局グリメピリド 1mg	1錠中 日局グリメピリド 3mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄*1、黄色三二酸化鉄*2		

*1：グリメピリド錠 1mg「フェルゼン」のみ含有

*2：グリメピリド錠 3mg「フェルゼン」のみ含有

3.2 製剤の性状

販売名	グリメピリド錠 0.5mg「フェルゼン」	グリメピリド錠 1mg「フェルゼン」	グリメピリド錠 3mg「フェルゼン」	
性状	白色の素錠	淡紅色の割線入りの素錠	微黄白色の割線入りの素錠	
外形	表			
	裏			
	側面			
大きさ等	直径 4.5mm 厚さ 2.1mm 質量 40mg	直径 6.0mm 厚さ 2.3mm 質量 80mg	直径 8.0mm 厚さ 2.8mm 質量 160mg	
識別コード	F1	F2	F3	

4. 効能又は効果

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。)

6. 用法及び用量

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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者及びその家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[1.、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 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。
- 8.3 重篤かつ遷延性の低血糖を起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。[11.1.1 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 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・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
- ・高齢者

[8.1、11.1.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。低血糖を起こすおそれがある。[2.2、11.1.1 参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者(重篤な腎機能障害のある患者を除く)

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。低血糖を起こすおそれがある。[2.2、11.1.1 参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者(重篤な肝機能障害のある患者を除く)

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1 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。[2.5 参照]

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。授乳を継続する場合、児の低血糖の症状について観察を十分に行うこと。本剤のヒト

母乳への移行性及び乳汁産生への影響は不明である。動物実験(ラット)において、母乳への移行が認められている。また、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。

9.7 小児等

9.7.1 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。[11.1.1、16.1.3、17.2.1 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は9歳未満の小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。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。[11.1.1 参照]

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2C9 により代謝される。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 DPP-4 阻害薬 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤等	低血糖症状が起こることがある。 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。	血糖降下作用が増強される。
プロベネシド	低血糖症状が起こることがある。 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。	腎排泄抑制により血糖降下作用が増強される。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	低血糖症状が起こることがある。 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。	肝代謝抑制により血糖降下作用が増強される。
サリチル酸剤 アスピリン サザビリン 等	低血糖症状が起こることがある。 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。	血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用により血糖降下作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロピオン酸系消炎剤 ナプロキセン ロキソプロフェンナトリウム水和物 等	低血糖症状が起こることがある。 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。	血中蛋白との結合抑制により、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。
アリール酢酸系消炎剤 アンフェナクナトリウム水和物 ナブメトン 等	低血糖症状が起こることがある。 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。	血中蛋白との結合抑制により、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。
オキシカム系消炎剤 ロルノキシカム 等	低血糖症状が起こることがある。 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。	血中蛋白との結合抑制により、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。
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	低血糖症状が起こることがある。 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。	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により血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素阻害剤	低血糖症状が起こることがある。 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。	インスリン分泌促進、糖新生抑制により血糖降下作用が増強される。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クラリスロマイシン	低血糖症状が起こることがある。 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。	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 スルファメトキシゾール 等	低血糖症状が起こることがある。 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。	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制により血糖降下作用が増強される。
クロラムフェニコール	低血糖症状が起こることがある。 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。	肝代謝抑制により血糖降下作用が増強される。
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	低血糖症状が起こることがある。 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。	インスリン感受性促進により血糖降下作用が増強される。
シプロフロキサシン レボフロキサシン水和物	低血糖症状が起こることがある。 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。	機序不明

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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	低血糖症状が起こることがある。 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。	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制により血糖降下作用が増強される。
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール 等	低血糖症状が起こることがある。 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。	肝代謝抑制 (CYP2C9阻害)、血中蛋白との結合抑制により血糖降下作用が増強される。
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	低血糖症状が起こることがある。 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。	インスリン分泌促進によると考えられる血糖降下作用の増強のおそれがある。
アドレナリン	高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼吸のアセトン臭等）が起こることがある。 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。	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進により血糖降下作用が減弱される。
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	高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼吸のアセトン臭等）が起こることがある。 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。	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により血糖降下作用が減弱される。
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	高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼吸のアセトン臭等）が起こることがある。 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。	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により血糖降下作用が減弱される。
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	高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼吸のアセトン臭等）が起こることがある。 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。	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、肝機能の変化等によると考えられる血糖降下作用の減弱のおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 トリクロルメチ アジド フロセミド 等	高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。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。	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により血糖降下作用が减弱される。
ピラジナミド	高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。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。	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	高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。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。	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常により血糖降下作用が减弱される。
リファンピシン	高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。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。	肝代謝促進（CYP誘導）により血糖降下作用が减弱される。
ニコチン酸	高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。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。	肝臓でのブドウ糖の同化抑制により血糖降下作用が减弱される。
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	高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。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。	インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離により血糖降下作用が减弱される。
フェニトイン	高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。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。	インスリンの分泌阻害により血糖降下作用が减弱される。
ブセレリン酢酸塩	高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。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。	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。

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 低血糖（4.08%）

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糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との

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は再発することがある。[1.、2.2、2.4、8.1、8.3、9.1.1、9.2.1、9.2.2、9.3.1、9.3.2、9.7.1、9.8、13.1 参照]

11.1.2 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少（いずれも頻度不明）

11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、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。

11.1.4 再生不良性貧血（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
血液	白血球減少、貧血	
肝臓	AST上昇、ALT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、腹部膨満感	便秘、腹痛
過敏症	発疹、そう痒感等	光線過敏症
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	味覚異常、CK上昇、浮腫、倦怠感、脱毛、一過性視力障害

13. 過量投与

13.1 症状

低血糖が起こることがある。[11.1.1 参照]

13.2 処置

13.2.1 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。

13.2.2 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。

13.2.3 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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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、低血糖が起こりやすいつとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子6例にグリメピリド錠1mgを朝食直前に単回経口投与したときのグリメピリドの薬物動態学的パラメータを示す¹⁾。

血中濃度パラメータ

T _{max}	C _{max} (平均±SD)	半減期
1.33時間	103.5±29.1ng/mL	1.47時間

16.1.2 反復投与

インスリン非依存型糖尿病患者 9 例にグリメピリド 0.5mg もしくは 1mg を 1 日 1 回 7 日間朝食前に連続投与したとき、初回及び最終回投与時のグリメピリドの薬物動態学的パラメータに差は認められなかった²⁾。

16.1.3 2 型糖尿病患者 (小児及び成人) における薬物動態

国内の小児 2 型糖尿病患者及び成人 2 型糖尿病患者 [解析対象集団 136 例 (小児 31 例及び成人 105 例)、血清中濃度 517 点] を対象に、0.5~6mg/日の用量で、一定用量を 2 週間以上投与した任意の時点で母集団薬物動態解析を行った。

その結果、グリメピリドの消失プロファイルは 1-コンパートメントモデルによくフィットした。共変量の検討を行った結果、最終モデルに反映される影響因子はなかった。母集団モデルを用いて推定したパラメータを以下に示す。小児及び成人患者の推定パラメータは同様の値であった³⁾。[9.7.1 参照]

母集団モデルを用いて推定した薬物動態パラメータ

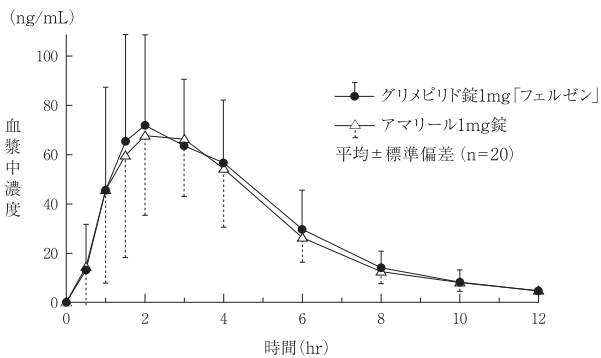
2 型糖尿病患者	CL/F (L/hr) (平均±SD)	Vss/F (L) (平均±SD)	T _{1/2} (hr) (平均±SD)
小児 (9~16 歳)	1.79±0.77	6.84±0.09	3.15±1.38
成人 (17 歳以上)	1.64±0.59	6.83±0.11	3.30±1.60

CL/F: 見かけのクリアランス、Vss/F: 見かけの分布容積

16.1.4 生物学的同等性試験

〈グリメピリド錠 1mg 「フェルゼン」〉

健康成人男子にグリメピリド錠 1mg 「フェルゼン」とアマリール 1mg 錠のそれぞれ 1 錠 (グリメピリドとして 1mg) を、食後単回経口投与して血漿中グリメピリド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) 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 (クロスオーバー法)⁴⁾。



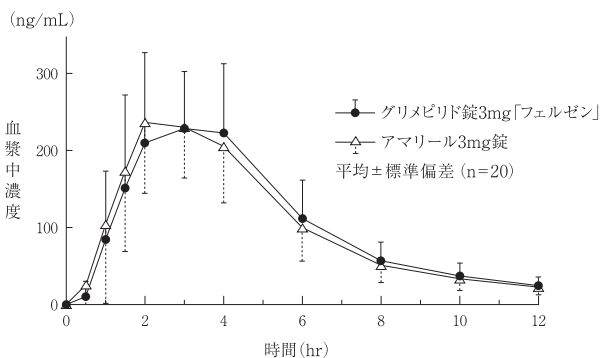
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
グリメピリド錠 1mg 「フェルゼン」	373.90±97.63	94.35±24.85	2.2±0.9	2.8±0.8
アマリール 1mg 錠	358.53±91.53	88.05±22.62	2.3±1.0	2.8±0.7

平均±標準偏差 (n = 20)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

〈グリメピリド錠 3mg 「フェルゼン」〉

健康成人男子にグリメピリド錠 3mg 「フェルゼン」とアマリール 3mg 錠のそれぞれ 1 錠 (グリメピリドとして 3mg) を、食後単回経口投与して血漿中グリメピリド濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) 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 (クロスオーバー法)⁴⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
グリメピリド錠 3mg 「フェルゼン」	1273.97±259.65	293.75±66.23	3.1±1.2	3.4±0.5
アマリール 3mg 錠	1255.33±213.25	282.38±57.64	2.7±1.2	3.4±0.7

平均±標準偏差 (n = 20)

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 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。

16.2 吸収

外国人 12 例にグリメピリド 1mg をクロスオーバー法にて単回経口投与及び静脈内投与した時、それぞれの AUC の比から得られたバイオアベイラビリティはほぼ 100%であり、消化管からの吸収は良好であると考えられた⁵⁾。

16.4 代謝

16.4.1 代謝酵素

グリメピリドは、主に肝代謝酵素 CYP2C9 の関与により、シクロヘキシル環メチル基の水酸化を受ける⁶⁾。

(参考)

ラット肝細胞分画を用いて代謝酵素を検討した結果、グリメピリドは主に CYP2C サブファミリーの関与によりシクロヘキシル環メチル基の水酸化を受け、引き続きサイトゾールの酵素によってカルボン酸体に変換されることが示唆された⁷⁾。

16.5 排泄

健康成人男子 6 例にグリメピリド 1mg を朝食直前に単回経口投与したとき、血清中にはグリメピリド及び代謝物が、尿中には代謝物のみが検出された。この代謝物は、シクロヘキシル環のメチル基の水酸化体及びカルボン酸体で、投与後 24 時間までに投与量の 44.9%が尿中に排泄された¹⁾。

外国人 3 例に¹⁴C-グリメピリドを単回経口投与した時、投与後 168 時間までに尿及び糞中にそれぞれ投与量の 57.5%及び 35.0%が排泄された⁸⁾。

16.8 その他

〈グリメピリド錠 0.5mg 「フェルゼン」〉

グリメピリド錠 0.5mg 「フェルゼン」は、「含量が異なる錠剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、グリメピリド錠 1mg 「フェルゼン」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた⁹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 3 相プラセボ対照二重盲検比較試験

食事療法のみにて治療中で、HbA1c (JDS 値) が 7.0%以上の成人 NIDDM 患者 (±0.5%以内の変動で安定) を対象に、グリメピリド 1~4mg/日又はプラセボを 12 週間経口投与した結果、改善率 (HbA1c (JDS 値) が 1.0%以上低下した症例) は 67.6% (25/37 例) であった。また、HbA1c (JDS 値) はグリメピリド投与群で 8.26%から 6.94%に低下し、プラセボ投与群で 8.24%から 8.40%に上昇した。

副作用発現割合は、グリメピリド投与群で 27.0% (10/37 例)、プラセボ投与群で 20.0% (8/40 例) であり、グリメピリド投与群での主な副作用は、γ-GTP 増加 (3 例) 及び ALT 増加 (2 例) であった¹⁰⁾。

17.1.2 国内第 3 相二重盲検比較試験

グリベンクラミド 7.5mg/日以上投与を受けているにもかかわらず、HbA1c (JDS 値) が 8.0%以上の NIDDM 患者 (±0.5%以内の変動で安定) を対象に、グリメピリド 4~6mg/日を用量漸増法にて 28 週間経口投与した結果、改善率 (HbA1c (JDS 値) が 1.0%以上低下した症例) は 7.6% (12/158 例) であった。また、HbA1c (JDS 値) は 9.66%から 9.93%と 0.27%上昇した。副作用発現割合は、グリメピリド投与群で 19.6% (31/158 例) であり、主な副作用は、LDH 増加 (7 例)、γ-GTP 増加 (6 例)、AST 増加 (5 例)、ALT 増加 (4 例) であった¹¹⁾。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内小児製造販売後臨床試験

食事療法・運動療法にて治療中の小児 2 型糖尿病患者 (9~16 歳) 35 例を対象に、グリメピリド 0.5~6mg/日を用量漸増法にて 12~28 週間経口投与した非盲検非対照試験において、投与開始時から最終観察時の HbA1c (JDS 値) は、試験前グリメピリド未治療の小児患者 (10 例) では 8.24%から 7.61%へ、試験前にグリメピリド 2mg/日以下で治療していた小児患者 (25 例) では 8.27%から 7.94%へ低下の傾向が認められた。なお、服薬不良又は維持用量の投与期間不足の症例が 5 例 (未治療 3 例、既治療 2 例) 含まれていた。投与終了時の維持用量は 0.5mg/日 4 例、1mg/日 13 例、2mg/日 6 例、4mg/日 6 例、6mg/日 6 例であった (ITT population)。副作用発現割合は、11.4% (4/35 例) で、低血糖 (3 例) 及び蛋白尿 (1 例) であった¹²⁾。[9.7.1 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

グリメピリドは主に膵β細胞の刺激による内因性インスリン分泌の促進(膵作用)により、血糖降下作用を発現するものと考えられる。また、*in vitro*試験において糖輸送担体の活性化等の関与が示されている¹³⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 血糖降下作用及びインスリン分泌作用

健康成人男子9例にグリメピリド1mgを朝食直前に単回投与した時、プラセボ投与時と比べ、朝食後の血中グルコース濃度は本剤投与時において有意に低下した。

この時の血清中インスリン濃度のC_{max}は、プラセボ投与時と比べグリメピリド投与時では有意差は認められなかったが、朝食後4時間までのAUCはプラセボ投与時と比べ有意に増加した¹⁴⁾。

ウサギ、ラット、イヌを用いた経口投与試験において、グリメピリドの血糖降下作用は投与1時間後から認められた。

グリベンクラミドとの比較では同等もしくはそれ以上の血糖降下作用を示した¹⁵⁾。

ラットβ細胞腫を用いた*in vitro*試験で、β細胞上のSU剤レセプターに対してグリメピリドはグリベンクラミドに比して1/5の結合親和性を示した¹⁶⁾。

18.2.2 インスリン作用の増強

人工膵島を用いたイヌ正常血糖インスリンクランプ試験で、グリメピリドの投与により末梢組織での糖取り込み促進と、肝糖処理能の増加を認めた^{17),18)}。また、グリメピリドはインスリン抵抗性KK-Ayマウスへの長期経口投与により、高血糖及び高インスリン血症を改善した¹⁹⁾。

筋肉・脂肪細胞を用いた*in vitro*試験において、糖輸送担体の活性化や糖輸送の増加等の機序による膵外作用の関与が報告されている²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

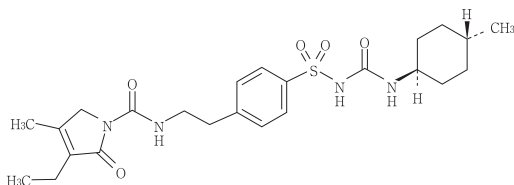
一般名：グリメピリド (Glimepiride)

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

分子式：C₂₄H₃₄N₄O₅S

分子量：490.62

構造式：



性状：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)

22. 包装

〈グリメピリド錠0.5mg「フェルゼン」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈グリメピリド錠1mg「フェルゼン」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 (バラ)

〈グリメピリド錠3mg「フェルゼン」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) 中島光好他：臨床医薬。1993；9(3)：503-522
- 2) 加来浩平他：臨床医薬。1993；9(4)：795-807
- 3) 2型糖尿病患者(小児及び成人)における薬物動態(アマリール錠：2010年6月18日承認、審査報告書)
- 4) 社内資料：生物学的同等性試験(グリメピリド錠1mg・3mg「フェルゼン」)
- 5) Badian, M. et al. : Drug Metabol. Drug Interact. 1994；11：331-339
- 6) Niemi, M. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2002；72：326-332
- 7) Yamazaki, H. et al. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res. 1993；43：1317-1321
- 8) Eckert, H.G. et al. : 基礎と臨床。1993；27(5)：1493-1524
- 9) 社内資料：生物学的同等性試験(グリメピリド錠0.5mg「フェルゼン」)
- 10) 豊田隆謙他：臨床医薬。1997；13(17)：4457-4478
- 11) 兼子俊男他：臨床医薬。1997；13(17)：4479-4511
- 12) 製造販売後臨床試験(アマリール錠：2010年6月18日承認、審査報告書)
- 13) 薬理作用(アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.I)
- 14) 中島光好他：臨床医薬。1993；9(3)：535-548
- 15) Geisen, K. : Arzneimittel.-Forsch./Drug Res. 1988；38：1120-1130
- 16) ラットβ細胞腫を用いたSU剤レセプターへの結合親和性(アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.I.2。(1))

- 17) 久保田昌詞他：糖尿病。1995；38(6)：447-453
- 18) 久保田昌詞他：糖尿病。1992；35(Suppl.1)：204
- 19) Müller, G. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 1995；28 Suppl. : S115-S137
- 20) Müller, G. et al. : Diabetes. 1993；42：1852-1867

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社フェルゼンファーマ 安全管理部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目1番18号
TEL：03-6368-5160 FAX：03-3580-1522

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



株式会社フェルゼンファーマ
札幌市中央区北10条西24丁目3番地