

## 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

スルホニルウレア系経口血糖降下剤  
劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

日本薬局方 グリメピリド錠  
グリメピリド錠0.5mg「NC」  
グリメピリド錠1mg「NC」  
グリメピリド錠3mg「NC」

**Glimepiride Tablets 0.5mg • 1mg • 3mg “NC”**

剤形	錠剤	
製剤の規制区分	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）	
規格・含量	グリメピリド錠 0.5mg 「NC」：1錠中（日局）グリメピリド 0.5mg 含有 グリメピリド錠 1mg 「NC」：1錠中（日局）グリメピリド 1.0mg 含有 グリメピリド錠 3mg 「NC」：1錠中（日局）グリメピリド 3.0mg 含有	
一般名	和名：グリメピリド（JAN） 英名：Glimepiride（JAN、INN）	
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	2025年2月17日
	薬価基準収載年月日	2025年6月13日
	販売開始年月日	2025年6月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ケミファ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	日本ケミファ株式会社 くすり相談室 TEL.0120-47-9321 03-3863-1225／FAX.03-3861-9567 受付時間：8:45～17:30（土日祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.nc-medical.com/">https://www.nc-medical.com/</a>	

本 IF は 2025 年 2 月作成の電子添文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

## －日本病院薬剤師会－

### 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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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（<https://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IF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IF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、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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、その客觀性を見抜き、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を活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。

(2020年4月改訂)

# 目

I.概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	1
II.名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III.有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV.製剤に関する項目	5
1. 効能	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V.治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関する注意	9
5. 臨床成績	9
VI.薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
VII.薬物動態に関する項目	17
1. 血中濃度の推移	17
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 母集団(ポピュレーション)解析	20
4. 吸収	20
5. 分布	20
6. 代謝	22
7. 排泄	24

# 目次

8. トランスポーターに関する情報	24
9. 透析等による除去率	24
10. 特定の背景を有する患者	24
11. その他	24
VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目	25
1. 警告内容とその理由	25
2. 禁忌内容とその理由	25
3. 効能又は効果に関する注意とその理由	25
4. 用法及び用量に関する注意とその理由	26
5. 重要な基本的注意とその理由	26
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	26
7. 相互作用	28
8. 副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
10. 過量投与	31
11. 適用上の注意	32
12. その他の注意	32
IX.非臨床試験に関する項目	33
1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	33
X.管理的項目に関する項目	37
1. 規制区分	37
2. 有効期間	37
3. 包装状態での貯法	37
4. 取扱い上の注意	37
5. 患者向け資材	37
6. 同一成分・同効薬	37
7. 国際誕生年月日	37
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	37
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	37
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
11. 再審査期間	37
12. 投薬期間制限に関する情報	37
13. 各種コード	38
14. 保険給付上の注意	38
X I.文献	39
1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	41
X II.参考資料	42
1. 主な外国での発売状況	42
2. 海外における臨床支援情報	42
X III.備考	43
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	43
2. その他の関連資料	43

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

グリメピリドは、スルホニルウレア (SU) 系経口血糖降下剤であり、本邦では 2000 年に上市され、2 型糖尿病の治療に使用されている。

グリメピリド錠 0.5mg・1mg・3mg 「NC」 は、サノフィ株式会社が製造販売しているアマリール 0.5mg・1mg・3mg 錠と有効成分 (原薬)、添加剤、製造所、製造方法、効能又は効果、用法及び用量等が同一であるオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic : AG) であり、日本ケミファ株式会社が後発医薬品として、平成 26 年 11 月 21 日付薬食発第 1121 第 2 号に基づき承認申請を行い、2025 年 2 月に承認を取得した。その後同年 6 月に販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) グリメピリドは主に膵  $\beta$  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 (「VI.-2. 薬理作用」の項参照)。
- (2) 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) に対して適応症を有している。(「V.-1. 効能又は効果」の項参照)
- (3) 重大な副作用として、低血糖、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、肝機能障害、黄疸、再生不良性貧血があらわれることがある。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

- (1) グリメピリド錠 0.5mg・1mg・3mg 「NC」 は、先発医薬品アマリール 0.5mg・1mg・3mg 錠のオーソライズド・ジェネリック (AG) であり、有効成分 (原薬)、添加剤、製造所、製造方法、効能又は効果、用法及び用量等が、先発医薬品と同一である。(錠剤の識別コードや PTP シートのデザインは異なる。)
- (2) 規格の判別を容易にするために、低・高含量規格の有無を  デザインで PTP シートと外箱に表示している。
- (3) 薬剤の判別を容易にするため、PTP シートに「糖尿病用薬」を記載している。
- (4) 医療従事者の利便性に配慮し、1mg 錠にはバラ包装を取り揃えている。

### 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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

### 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

### 6. RMP の概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

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

#### (2) 洋名

Glimepiride Tablets 0.5mg "NC"  
Glimepiride Tablets 1mg "NC"  
Glimepiride Tablets 3mg "NC"

#### (3) 名称の由来

「一般名」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」より命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

グリメピリド (JAN)

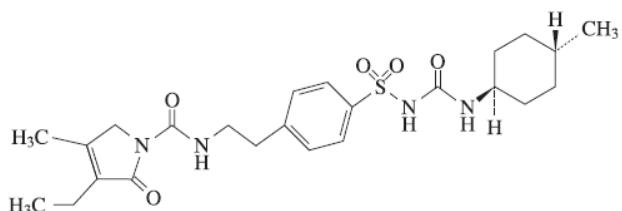
#### (2) 洋名 (命名法)

Glimepiride (JAN、INN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

分子量 : 490.62

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

1- (4- {2- [ (3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carbonyl) amino] ethyl} phenylsulfonyl) -3- (trans-4-methylcyclohexyl) urea (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

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、水にはほとんど溶けない。

グリメピリドの溶解性

溶媒名	グリメピリド 1g を溶かすのに 要する溶媒量(mL)	日局の表現
N, N-ジメチルホルムアミド	19~21	やや溶けやすい
ジクロロメタン	90~110	溶けにくい
メタノール	1,200~1,290	極めて溶けにくい
エタノール(99.5)	2,370~2,540	極めて溶けにくい
アセトニトリル	2,050~2,170	極めて溶けにくい
水	>10,000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	>10,000	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

25°Cで各相対湿度下 7 日間保存した結果、吸湿性は認められなかった。

グリメピリドの吸湿性 (w/w %)

期間	保存条件(25°C)					
	51%RH	62.5%RH	75%RH	84%RH	93%RH	100%RH
4 日	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
7 日	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約 202°C (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

水・アセトニトリル混液 (4 : 1) 中での pKa 値は 6.2 であった。

##### (6) 分配係数

pH1.2~10.9 におけるオクチルアルコール/水系で検討したところ、酸性~中性ではオクチルアルコールに移行するが、アルカリ性では両相に分配された。

グリメピリドの分配性 (25°C)

pH	1.2	7.0	7.8	9.0	10.0	10.9
分配係数	173 以上	173 以上	62	7.0	3.9	3.3

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### グリメピリドの各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	期間	結果
長期保存試験	室温 (25°C)	ポリエチレン瓶(気密) ポリエチレン袋(気密)*	6、12、18、 24、30、36 カ月	規格適合
苛酷試験	30°C	ポリエチレン瓶(気密)	2、4、6、9、 12 カ月	規格適合
	40°C	ポリエチレン瓶(気密) ポリエチレン袋(気密)*	2、4、6 カ月	規格適合
	40°C-50%RH	ポリエチレン瓶(開放)	2、4、6 カ月	規格適合
	人工太陽光 (30,000lx、30°C)	シャーレ	1、2、4、14 日	規格適合
	室内散光 (1,000lx)	ポリエチレン瓶(気密)	2、4、6 カ月	規格適合
加速試験	40°C-75%RH	ポリエチレン瓶(開放)	2、4、6 カ月	規格適合

\* : ポリエチレン袋(気密)はファイバードラム中で保存した。

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方「グリメピリド」の確認試験法による。

定量法：日本薬局方「グリメピリド」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

錠剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	表面	裏面	側面	性状
グリメピリド錠 0.5mg 「NC」				白色の錠剤
直径 : 4.5 mm、厚さ : 2.0 mm、重量 : 42.5 mg				
グリメピリド錠 1mg 「NC」				淡紅色の 割線入り錠剤
長径 : 6.0 mm、厚さ : 2.2 mm、重量 : 85 mg				
グリメピリド錠 3mg 「NC」				微黄白色の 割線入りの錠剤
長径 : 8.0 mm、厚さ : 2.6 mm、重量 : 170 mg				

#### (3) 識別コード

	グリメピリド錠 0.5mg 「NC」	グリメピリド錠 1mg 「NC」	グリメピリド錠 3mg 「NC」
識別コード	NC	NC 1	NC 3
記載場所	錠剤、PTP シート		

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

	グリメピリド錠 0.5mg 「NC」	グリメピリド錠 1mg 「NC」	グリメピリド錠 3mg 「NC」
有効成分 (1錠中)	(日局) グリメピリド 0.5mg	(日局) グリメピリド 1.0mg	(日局) グリメピリド 3.0mg
添加剤	乳糖水和物、ポビドン、 デンプングリコール酸ナ トリウム、結晶セルロー ス、ステアリン酸マグネ シウム	乳糖水和物、ポビドン、 デンプングリコール酸ナ トリウム、結晶セルロー ス、ステアリン酸マグネ シウム、三二酸化鉄	乳糖水和物、ポビドン、 デンプングリコール酸ナ トリウム、結晶セルロー ス、ステアリン酸マグネ シウム、黄色三二酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

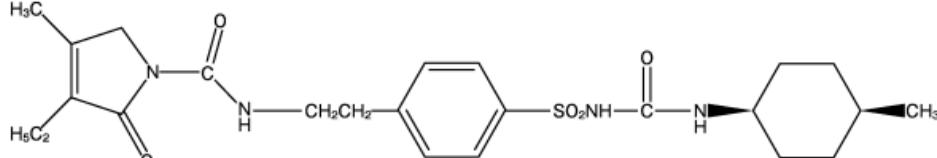
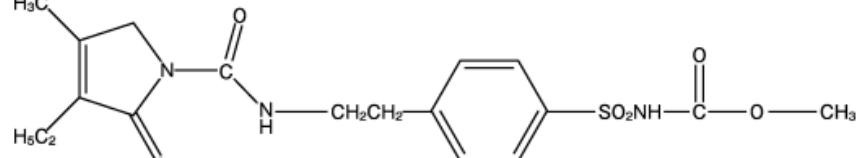
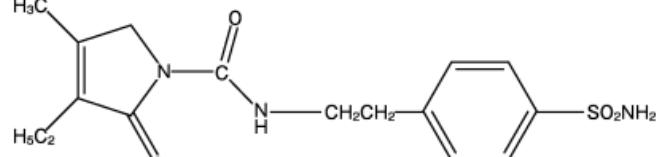
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

名称	構造式
シス体	
ウレタン体	
スルホンアミド体	

夾雑物の構造式

6. 製剤の各種条件下における安定性<sup>1)</sup>

グリメピリド錠 0.5mg、1mg、3mg 「NC」は、アマリール 0.5mg、1mg、3mg 錠とそれぞれ有効成分（原薬）、添加剤、製造所、製造方法、効能又は効果、用法及び用量等が同一である後発医薬品（オーソライズド・ジェネリック医薬品：AG）であるため、先発医薬品の安定性試験の結果を記載した。

アマリール 1mg・3mg 錠の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	期間	結果
長期保存試験	室温 25°C-60%RH	褐色ガラス瓶（気密） PTP	12、24、36 カ月	規格適合
加速試験	40°C-75%RH	褐色ガラス瓶（気密） PTP	1、3、6 カ月	規格適合
苛酷試験	30°C	褐色ガラス瓶（気密） PTP	3、6、12 カ月	規格適合
	40°C	褐色ガラス瓶（気密） PTP	1、3、6 カ月	規格適合
	40°C-50%RH	褐色ガラス瓶（気密） PTP	1、3、6 カ月	規格適合
光安定性試験	人口太陽光 (30,000lx、30°C)	無色ガラス瓶（気密） PTP	1、2、3 日	規格適合

アマリール 0.5mg 錠の各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	期間	結果
長期保存試験	25°C-60%RH	PTP	3、4.5、6、12、 18、24、36 カ月	規格適合
加速試験	40°C-75%RH	PTP	3、4.5、6 カ月	規格適合
光安定性試験	D65 ランプ*	無包装 (ガラスシャーレ)	120 万 lx・hr	規格適合

\*太陽光の波長特性に近い蛍光ランプ

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方「グリメピリド錠」の溶出性に従って試験を行うとき、これに適合する。

## 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  
該当しない

### (2) 包装

- グリメピリド錠 0.5mg 「NC」 : 100錠 [10錠 (PTP) × 10]  
グリメピリド錠 1mg 「NC」 : 100錠 [10錠 (PTP) × 10]、500錠 [10錠 (PTP) × 50]  
500錠 (瓶、バラ)  
グリメピリド錠 3mg 「NC」 : 100錠 [10錠 (PTP) × 10]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

[PTP]

シート : ポリ塩化ビニル、アルミニウム (グリメピリド錠 1mg・3mg 「NC」)  
ポリ塩化ビニリデン、ポリ塩化ビニル、アルミニウム (グリメピリド錠 0.5mg 「NC」)

バンド : オレフィン系樹脂

ピロー : オレフィン系樹脂

[瓶 : グリメピリド錠 1mg 「NC」 のみ]

本体 : ソーダ石灰ガラス

キャップ : 鋼

緩衝材 : ポリウレタン、ポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 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。）

### 2. 効能又は効果に関する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

### 4. 用法及び用量に関する注意

設定されていない

### 5. 臨床成績

臨床成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

##### 1) 単回投与試験

###### ①健康成人における朝食直前単回投与試験<sup>2)</sup>

健康成人男子を対象に、本剤0.25mg、0.5mg、1mg(各6例)およびプラセボ(9例)を朝食直前に単回経口投与したとき、本剤投与群18例中7例に軽度かつ一過性の頭痛、眠気および空腹感が認められたが、低血糖症状として判断された症状はなかった。プラセボ投与群9例中3例にも同様の症状が認められた。その他、安全性に関する観察項目に異常は認められなかった。

朝食後の血中グルコース濃度のC<sub>min</sub>は用量依存的に低下した。また、投与前値に対する変化率のAUC<sub>0-4</sub>はプラセボ投与時に比べ0.5mgおよび1mg投与時では、有意に減少した。

###### ②健康成人における空腹時単回投与試験<sup>3)</sup>

健康成人男子8例を対象に、朝食摂取5時間後に本剤1mgまたはプラセボを単盲検クロスオーバー法(休薬期間:1週間)により単回経口投与したとき、本剤投与後4例に軽度かつ一過性の頭痛、眠気および空腹感が、またプラセボ投与後1例に空腹感が認められた。その他、安全性に関する観察項目において異常は認められなかった。

血中グルコース濃度はプラセボ投与時と比べ本剤投与により、有意に低下した。一方、血清中インスリンおよびC-ペプチド濃度推移には、有意な差は認められなかった。

## 2) 反復投与試験<sup>4)</sup>

軽・中等症 2 型糖尿病患者を対象とし、本剤 0.5mg/日(5 例)および 1mg/日(4 例)を 1 日 1 回朝食前に 7 日間経口投与したところ、副作用は認められず、その他、安全性に関する観察項目においても異常は認められなかった。また、良好な血糖コントロールが得られた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

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。

## (3) 用量反応探索試験

1) 食事療法のみで入院治療中の 2 型糖尿病患者を対象とし、本剤 0.25mg(L 群 : 31 例)あるいは 0.5mg(H 群 : 31 例)、プラセボ(P 群 : 32 例)を 1 日 1 回 14 日間経口投与した二重盲検比較試験の結果、H 群は P 群と比較して空腹時血糖(FPG)、食後 2 時間血糖(PPG)、血糖の日内変動および主治医判定において有意な改善を認めたが、L 群は FPG および PPG に有意な改善は認められなかった。副作用は H 群で 4 例、P 群で 1 例が認められた。これより、本剤の最小有効用量は 0.5mg/日であることがわかった<sup>5)</sup>。

2) SU 剤にて治療中の軽・中等症 2 型糖尿病患者 53 例を対象とし、本剤 0.25~1mg/日から開始し用量漸増法(安全性を確認するため)にて 0.25~2mg/日を 3 カ月間経口投与した結果、血糖コントロール度の主治医判定において、前治療薬と比較して本剤が『やや優れる』以上 18.9%、『同等』60.3%、『劣る』18.9%、『不明』1.9%と、前治療と同等の血糖コントロールを示した。副作用発現率は 3.8%(2/53 例)であったが、低血糖発現例は認めなかった。臨床検査において血清カルシウムの上昇を 1 例に認めた。

他剤との用量同等性を推定すると、グリメピリドの 0.43mg はグリベンクラミドの 1.25mg もしくはグリクラジドの 40mg に相当すると考えられた。最終投与量の分布は、2mg/日投与例が 37.7%(20/53 例)と最も多かった<sup>6)</sup>

3) 食事療法もしくは既存の SU 剤(グリクラジドの 40~160mg/日ないしはグリベンクラミドの 2.5~10mg/日)で治療中の外来 2 型糖尿病患者 355 例を対象とし、本剤 0.5~6mg/日を用量漸増法により 6 カ月間経口投与した結果、試験前および後の血糖コントロール度に対する主治医判定を比較すると、改善 105 例(32.9%)、不变 158 例(49.5%)、悪化 56 例(17.6%)であり、本剤によって血糖コントロール度は改善した。副作用は 9.6%(34/355 例)に発現し、そのうち低血糖と判定されたものは 4 例(1.1%)であった。アマリール錠の最終投与量は、全症例の 81.7%が 1~4mg/日の範囲に含まれていた<sup>7)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

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。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

① 食事療法で、血糖コントロールが不十分(最近 12 週以内の安定型 HbA1c が安定 [±0.5%以内の変動] しており、HbA1c ≥ 7.0%)な 2 型糖尿病患者を対象とし、本剤 1~4mg/日(H 群: 37 例)とプラセボ(P 群: 40 例)を用量漸増法により 12 週間経口投与した二重盲検比較試験の結果、HbA1c は H 群で 8.3% から 6.9% へ、空腹時血糖は 186mg/dL から 147mg/dL へ、P 群に比べ有意に低下した。また、空腹時インスリン、朝食後 2 時間インスリン、朝食後 2 時間 C-ペプチドにおいて、H 群が P 群に比べ有意に高値を示した。しかし、空腹時 C-ペプチドは両群に有意差は認められなかった。

全般改善度では、H 群で 67.6%(25/37 例)、P 群で 7.5%(3/40 例)と、H 群に有意な改善効果が認められた。概括安全度では、H 群で 78.4%(24/37 例)、P 群で 80.0%(32/40 例)の安全率で両群に有意な差は認められなかった。臨床検査値異常も含めた副作用は、H 群で 10 例(27.0%)、P 群で 8 例(20.0%)と両群に有意差は認められなかった。低血糖の発現が疑われた症例は H 群の 2 例のみであった。

最終投与量の分布は、1.0mg 投与例が 67.6%(25/37 例)を占め、さらに 2.0mg 以下の投与例では 94.6%(35/37 例)であった<sup>8)</sup>。

② 食事療法もしくは既存の SU 剤(グリベンクラミド 2.5~10mg/日)による治療で、血糖コントロールが不十分(FPG が 140mg/dL 以上もしくは HbA1c が 7.0% 以上)な 2 型糖尿病患者 459 例を対象とし、6 カ月間経口投与した二重盲検比較試験<sup>9)</sup>および既存の SU 剤の高用量(グリベンクラミド ≥ 7.5mg/日)による治療で、血糖コントロールが不十分(最近 12 週以内の安定型 HbA1c が安定 [±0.5% 以内の変動] しており、HbA1c ≥ 8.0%)な 2 型糖尿病患者 300 例を対象とし、28 週間経口投与した二重盲検比較試験<sup>10)</sup>の結果、本剤 1~6mg/日および対照薬には同等性が認められた。

##### 2) 安全性試験<sup>11)</sup>

至適用量検索試験終了後、引き続き 6 カ月以上の投与継続が可能な 2 型糖尿病患者 65 例を対象に、アマリール錠 0.5~6mg/日、1 日 1~2 回 1 年以上(最長 477 日間)経口投与における安全性および有効性を検討した結果、副作用発現率は 6.2%(4/65 例)であったが重篤なものではなく、長期投与においても安全性に問題はないと思われた。また、有用度判定において有用とされたものは 62.5%(35/56 例)であった。

#### (5) 患者・病態別試験

##### 1) 小児 2 型糖尿病患者における臨床試験<sup>12)</sup>

試験登録前に少なくとも 2 週間の食事療法および運動療法を受け、HbA1c が 6.5% 以上、12.0% 未満の小児 2 型糖尿病患者(9~16 歳)35 例を対象に、本剤 0.5\*~6mg/日を 1 日 1~2 回、朝または朝夕、食前または食後に用量漸増法により 12~28 週間経口投与する多施設共同無対照非盲検試験を実施した。登録時に本剤を 2mg/日以下で投与されていた小児 2 型糖尿病患者も対象とし、本剤未治療小児(未治療)は 10 例、本剤治療中小児(既治療)は 25 例であった。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。

その結果、HbA1c は  $8.26 \pm 1.98\%$  から  $7.85 \pm 2.04\%$  に低下し、主要有効性評価項目である投与開始時と最終観察時における HbA1c の差は  $-0.41 \pm 1.90\%$  ( $p=0.2094$ 、両側 t 検定) であった。空腹時血糖(FPG)は  $159.6 \pm 64.0\text{mg/dL}$  から  $155.9 \pm 61.3\text{mg/dL}$  に低下し、副次的有効性評価項目である投与開始時と最終観察時における FPG の差は  $-3.7 \pm 60.6\text{mg/dL}$  であった( $p=0.7214$ 、両側 t 検定)。

副作用の発現率は、11.4%(4/35 例)、発現した副作用は低血糖症 8.6%(3/35 例)および蛋白尿 2.9%(1/35 例)であった。

\* : 0.5mg/日の場合は、アマリール 1mg 錠を 2 分割し、0.5mg として投与した。

未治療 10 例で用いられた投与開始時の本剤の用量(初期用量)は、1mg/日(6/10 例)および 0.5mg/日(4/10 例)であった。小児全体で最も多かった最終観察時の本剤の用量(維持用量)は、小児全体で 1mg/日(13/35 例)であった。なお、0.5mg/日が維持用量であった症例は 35 例中 4 例であり、最大用量の 6mg/日まで增量した症例は、小児全体で 35 例中 6 例であった。

\* : 小児期発症例では SU 剤の少量の使用で長期にわたって良好な血糖コントロールが得られる場合も少なくない<sup>13)</sup>点を考慮し、小児 2 型糖尿病患者の個々の血糖コントロールおよび低血糖等の状況に応じて適正用量を検討すること。

- 2) 腎機能低下 2 型糖尿病患者  
「VII.薬物動態に関する項目 1-(2)」参照

(6) 治療的使用

- 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  
該当資料なし
- 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

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 スルホニルウレア系経口血糖降下剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

グリメピリドは主に膵 $\beta$ 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<sup>14),15),16),17)</sup>。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<sup>18),19)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 血糖降下作用及びインスリン分泌作用

健康成人に本剤 1mg を朝食直前に単回経口投与したとき、プラセボ投与時と比べ、朝食後の血中グルコース濃度は有意に低下した。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<sup>14)</sup>。

ウサギ、ラット、イヌを用いた経口投与試験において、投与 1 時間後から血糖降下作用が認められた。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<sup>15),16)</sup>。

ラット $\beta$ 細胞腫を用いた *in vitro* 試験で、 $\beta$ 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<sup>17)</sup>。

##### ① 健康成人における血糖降下作用<sup>14)</sup>

健康成人男子 9 例を対象に、3 剤 3 期 3 群のラテン方格配置によるクロスオーバー法(休薬期間: 1 週間)にて本剤 1mg、グリベンクラミド 2.5mg 錠およびそれぞれのプラセボ錠を朝食直前単回経口投与したときの血糖降下作用を検討した結果、朝食後の血中グルコース濃度は、プラセボ投与時と比べ、本剤およびグリベンクラミド錠投与時において有意に低下した。また、朝食後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ベンクラミド投与時は有意に高かったが、本剤投与時には有意差は認められなかった。しかし、朝食後 4 時間までの AUC は両薬剤投与時ともプラセボ投与時と比べ有意に増加した。

##### ② イヌ(単回投与)における血糖降下作用<sup>16)</sup>

グリメピリド 10~100 $\mu$ g/kg あるいはグリクラジド 0.4~4mg/kg を単回経口投与したところ、血糖値は用量依存的に低下した。投与後の各時間における平均血糖降下率から、グリメピリドのグリクラジドに対する効力比は、それぞれ 1 時間で 20.7 倍、2 時間で 34.4 倍、3 時間で 23.1 倍、5 時間で 27.9 倍、8 時間で 38.2 倍であった。

また、血漿インスリン値は、グリメピリド投与群ではわずかな高値を示したが、有意な上昇は認められなかった。一方、グリクラジド投与群ではいずれの用量でも有意に上昇し、1.2、4mg/kg では投与 8 時間後でも有意に高値を示した。

※ グリメピリド錠「NC」は（非）臨床試験を実施していないため、（非）臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

### ③ SU剤レセプターへの結合親和性

1. ラット臍 $\beta$ 細胞腫の培養細胞を用いて、<sup>3</sup>H-グリベンクラミドを細胞に結合させた後、SU剤レセプターへの結合親和性を解離曲線から検討したところ、グリメピリドの50%阻害濃度( $IC_{50}$ )は81nmol/Lであり、結合親和性はグリベンクラミドの1/5と弱かった<sup>17)</sup>。
2. ラット $\beta$ 細胞腫およびRINm5F細胞を用いてグリメピリドの $\beta$ 細胞のSU剤レセプターへの親和性、結合・解離速度を検討したところ、グリベンクラミドに比べ結合親和性が低く、その $IC_{50}$ 値はグリベンクラミドのおよそ3倍であった。時間反応曲線より、 $\beta$ 細胞膜、RINm5F細胞膜およびRINm5F細胞に対して、グリメピリドはグリベンクラミドに比べ、明らかに早い結合と解離を示した。結合の $t_{1/2}$ はグリメピリド2.5分～3分に対し、グリベンクラミド6～10分であった。また、解離の $t_{1/2}$ はそれぞれ2～2.5分、10～14分であった<sup>20)</sup>。

### 2) インスリン作用の増強

人工胰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<sup>21),22),23)</sup>。また、インスリン抵抗性KK-Ayマウスへの長期経口投与により、高血糖および高インスリン血症を改善した<sup>24)</sup>。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臍外作用の関与が報告されている<sup>18),19)</sup>。

#### ① イヌでのインスリン作用の増強

##### 1. 単回投与試験<sup>23)</sup>

イヌの肝動脈、門脈、肝静脈、腸間膜静脈にカニューレあるいは血流計を装着し、正常血糖インスリンクランプ法を用いてグルコース注入率および肝糖取り込み量に及ぼすグリメピリドの急性効果(0.05 $\mu$ g/kg/分で90分間注入)を検討したところ、グルコース注入率は8.7mg/kg/分から9.8mg/kg/分へと有意に上昇した。一方、肝糖取り込み量は有意な変化を認めなかったことから、単回静脈投与時にはインスリン存在下で末梢組織における糖取り込みが促進していることが示された。

##### 2. 反復投与試験<sup>22)</sup>

グリメピリド0.1mg/kg/日を7日間反復経口投与後に正常血糖インスリンクランプ法を実施したところ、グルコース注入率を10.7mg/kg/分から15.1mg/kg/分へと有意に上昇させた。このときの肝糖取り込み量は、2.2mg/kg/分から5.8mg/kg/分へと有意に増加した。全グルコース処理に対する肝臓の寄与率が20.3±4.5%から40.4±7.7%へと有意に増加したことから、インスリン存在下で末梢組織に加え肝臓での糖取り込みが促進していることが示された。

※ グリメピリド錠「NC」は(非)臨床試験を実施していないため、(非)臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

② STZ 重症糖尿病ラットでのインスリン作用の改善<sup>25)</sup>

STZ(75mg/kg、i.v.)を投与して作成した重症糖尿病ラットに、グリメピリド 0.1mg/kg、グリベンクラミド 0.25mg/kg およびグリクラジド 4mg/kg を 2 週間経口投与し、正常血糖インスリンクランプ法を用いて、インスリン感受性（インスリン注入速度 6mU/kg/分）およびインスリン反応性（インスリン注入速度 30mU/kg/分）を検討した。インスリン感受性では対照群との比較からグリメピリド投与時(p<0.01)にのみ有意な改善作用が認められ、グリベンクラミドおよびグリクラジド投与時には明らかな作用はみられなかった。一方、インスリン反応性は対照群との比較からグリメピリド(p<0.05)およびグリベンクラミド(p<0.01)投与時に有意な改善作用が認められたが、グリクラジド投与時には明らかな作用はみられなかった。

③ インスリン抵抗性改善作用(2 型糖尿病モデル、反復経口投与)<sup>24)</sup>

インスリン抵抗性の 2 型糖尿病モデル動物である KK-Ay マウスを用いて、高血糖および高インスリン血症に対するグリメピリド(0.5mg/kg/日)、グリベンクラミド(1.25mg/kg/日)、グリクラジド(20mg/kg/日)の効果を 8 週間反復経口投与により比較検討したところ、血糖、HbA1c および血漿インスリンは対照群と比べてグリメピリド投与で有意に低下した。一方、グリベンクラミドおよびグリクラジド投与では、有意な変化は認められなかった。

④ 筋肉および脂肪細胞における糖輸送能の増強

1. 筋肉細胞における試験<sup>18)</sup>

ラット分離横隔膜にグリメピリドあるいはグリベンクラミドを添加した後、30 分もしくは 4 時間培養し、2[1-<sup>3</sup>H]deoxyglucose の取り込みを測定したところ、グリメピリドは糖輸送能を濃度依存的に増強した。その ED<sub>50</sub> は培養 30 分で 3.2μM、培養 4 時間で 0.7μM であった。

2. 脂肪細胞における試験<sup>18)</sup>

3T3 脂肪細胞にグリメピリドあるいはインスリンを添加した後、20 時間培養し、2[1-<sup>3</sup>H]deoxyglucose の取り込みを測定したところ、グリメピリドは糖輸送能を濃度依存的に増強した。その ED<sub>50</sub> は 3.2μM であった。

⑤ 脂肪細胞での糖輸送担体に及ぼす作用

1. インスリン抵抗性脂肪細胞による試験<sup>19)</sup>

高グルコース(20mmol/L)高インスリン(10nmol/L)存在下で 20 時間あらかじめ培養したインスリン抵抗性のラット単離脂肪細胞を 3 群に分け、総膜画分、ミクロゾーム画分および細胞膜画分に存在する糖輸送担体の GLUT1 並びに GLUT4 量を測定した。GLUT1 および GLUT4 は、グリメピリド添加によりミクロゾーム画分で減少し、逆に細胞膜画分で増加することが示され、糖輸送担体の細胞膜への移動を促進することが考えられた。

2. 3T3 脂肪細胞による試験<sup>18)</sup>

グリメピリドを 3T3 脂肪細胞に添加し、24 時間培養したところ、濃度依存的に細胞膜上の GLUT4 の割合を増加させた。

※ グリメピリド錠「NC」は（非）臨床試験を実施していないため、（非）臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

⑥ 肝 fructose-2,6-bisphosphate(F-2,6-P<sub>2</sub>)産生促進作用<sup>26)</sup>

ラット単離肝細胞においてグリメピリド 1、5、50μmol/L 处理による F-2,6-P<sub>2</sub> 量は、5.5mmol/L グルコース存在下でそれぞれ対照群の 112、135、170% であった。16.7mmol/L グルコース存在下においてもそれぞれ対照群の 99、130、150% であり、グリメピリドは用量依存的に F-2,6-P<sub>2</sub> 産生を促進した。したがって、グリメピリドは F-2,6-P<sub>2</sub> 産生を促進することにより、解糖系の促進と糖新生系の抑制を行い、肝臓からの糖放出を抑制することが強く示唆された。

3) その他の作用

① 血小板凝集抑制作用

1. ウサギ(単回、反復投与)<sup>27)</sup>

グリメピリドを単回静脈内投与(ADP 注入の 8 分前から 4 分間持続注入)、単回あるいは 1 週間反復経口投与(ADP 注入の 4 時間前に投与)を行ったウサギに、ADP(2mg/kg/分)を 4 分間耳介静脈から持続注入した。グリメピリド 0.1mg/kg 単回静脈内投与により血小板数の減少は対照群と比べて有意に抑制された。また、0.1mg/kg の 1 週間反復経口投与によっても血小板数の減少が有意に抑制された。

2. 正常および STZ 重症糖尿病ラット<sup>28)</sup>

ラットの洗浄血小板を  $4 \times 10^5$  cell/mm<sup>3</sup> に調製した後、試験を行なった。ADP およびコラーゲンによって惹起される血小板凝集に対し、グリメピリドおよびグリベンクラミドは対照群と比べていずれも有意な抑制作用を示した。また、それらの作用はグリクラジドより強かった。

3. ヒト血小板アラキドン酸代謝への作用<sup>29)</sup>

健康成人の洗浄血小板を  $2 \times 10^5$  cell/μL に調製して、トロンビン刺激後のアラキドン酸代謝に対する作用を比較検討した。グリメピリドは 40μmol/L までの濃度において、アラキドン酸代謝物である 12L-hydroxy-5, 8, 10-heptadecatrienoic acid(HHT) の産生を用量依存的に抑制した。しかし、12L-hydroxy-5, 8, 10, 14-eicosatetraenoic acid(12-HETE) の産生は抑制しなかった。以上の結果から、シクロオキシゲナーゼを特異的に阻害してトロンボキサン A<sub>2</sub> の産生を抑制することが、血小板凝集抑制の作用機序として考えられた。一方、グリベンクラミドは 40μmol/L までの濃度において、シクロオキシゲナーゼのみならず 12-リポキシゲナーゼの両方を抑制した。しかし、40μmol/L までの濃度のグリクラジドはアラキドン酸代謝に直接的な作用を及ぼさなかった。

② 粥状硬化抑制作用<sup>30)</sup>

グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジドを添加した 1% コレステロール食を与えたウサギを用いて、10 週間後に胸部大動脈内壁での粥状硬化病巣の面積比を算出した。対照群では粥状硬化病巣が約 60% を占めていたが、グリメピリド 0.1mg/kg/日投与により約 20% と有意に抑制された。一方、グリベンクラミド 0.25mg/kg/日やグリクラジド 4mg/kg/日投与では、有意な抑制作用は認められなかった。なお、同時に血清脂質に対する作用を検討したが、いずれの薬剤も影響を与えるなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

※ グリメピリド錠「NC」は（非）臨床試験を実施していないため、（非）臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (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) 単回投与

###### ① 健康成人における検討<sup>2)</sup>

健康成人男子各群 6 例に本剤 0.25mg、0.5mg または 1mg を朝食直前に単回経口投与したとき、速やかに吸収され、血清中グリメピリドは投与後 0.72～1.33 時間に  $C_{max}$  に達した後、0.98～1.98 時間の  $t_{1/2}$  で消失した。 $C_{max}$  および  $AUC_{0-24}$  は投与量に依存して増加した。

血清中濃度パラメータ

測定物質	投与量	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-24}$ (ng · hr/mL)
グリメピリド	0.25mg	24.3±6.2	1.17±0.35	1.98±0.61	72.0±15.1
	0.5mg	61.2±14.0	0.72±0.14	0.98±0.13	125.1±43.3
	1mg	103.5±29.1	1.33±0.37	1.47±0.60	339.0±89.7

(平均値±標準偏差、n=6)

###### ② 腎機能低下例における薬物動態<sup>31)</sup>

クレアチニンクリアランス(CLcr)により 3 群に分けた 2 型糖尿病患者 15 例(外国人)に、本剤 3mg を朝食前に単回経口投与した。このときのグリメピリドの相対的全身クリアランス(CL/f) は、腎機能低下例では正常例より高い値を示した。しかし、 $t_{1/2}$  には腎機能低下の程度に依存した変化は認められなかった。また、腎機能低下の程度によりグリメピリドの  $C_{max}$  の低下および CL/f の増加が認められた。

腎機能正常例および低下例における本剤 3mg 単回経口投与時のグリメピリドの薬物動態学的パラメータ

グループ	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/f (mL/min)
I	359.2±98.3	1.9±0.2	2.28±0.79	41.6±18.5
II	205.3±29.0	2.7±1.3	1.06±0.23	81.8±12.8
III	194.0±42.4	2.2±1.0	2.19±1.13	91.1±36.5

(平均値±標準偏差)

CLcr(mL/min) : グループ I (腎機能正常例、n=5) 77.7±21.9

グループ II (腎機能軽度低下例、n=3) 27.4±8.0

グループ III (腎機能高度低下例、n=7) 9.4±5.9

※ グリメピリド錠「NC」は(非)臨床試験を実施していないため、(非)臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

## 2) 反復投与

### ① 2型糖尿病患者における反復投与試験<sup>4)</sup>

2型糖尿病患者5例に本剤0.5mg、4例に本剤1mgをそれぞれ1日1回7日間朝食前に経口投与したときの血清中グリメピリドは、0.5mg投与時では投与後10時間以降、1mg投与時では投与後16時間以降、検出限界以下となった。1日目および7日目のグリメピリドの薬物動態学的パラメータに有意な差は認められず、血清中における $t_{1/2}$ は0.67～1.31時間であり、健常成人における単回投与時とほぼ同様の値であった。また、2～7日目の投与前の濃度はすべて検出限界以下であった。これらのことから、本剤に蓄積性はないと考えられた。

### 2型糖尿病患者における本剤朝食直前反復経口投与時の グリメピリドの薬物動態学的パラメータ

投与量	n	投与日	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-24}$ (ng · hr/mL)
0.5mg	5	1日目	29.6±11.5	2.40±2.07	0.67±0.39	75.9±26.8
		7日目	27.6±14.5	2.60±1.34	0.97±0.69	73.0±39.9
1mg	4	1日目	89.0±47.4	3.75±2.06	1.31±0.15	303.6±149.6
		7日目	110.8±36.6	2.00±1.41	1.28±0.59	358.3±134.5

(平均値±標準偏差)

### ② 2型糖尿病患者（小児及び成人）における薬物動態（反復投与）<sup>32)</sup>

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の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。最終モデルから得られた母集団のパラメータはCL/Fが1.56L/h、Vss/Fが6.84Lであった。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。

### 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/h)	Vss/F (L)	$t_{1/2}$ (h)
小児（9～16歳、n=31）	1.79±0.77	6.84±0.09	3.15±1.38
成人（17歳以上、n=105）	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

(平均値±標準偏差)

## （3）中毒域

該当資料なし

※ グリメピリド錠「NC」は（非）臨床試験を実施していないため、（非）臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

#### (4) 食事・併用薬の影響

食事の影響<sup>33)</sup>

健康成人男子 20 例(外国人)に、本剤 1mg をクロスオーバー法にて空腹時および食直後に 1 錠単回経口投与したときの血清中グリメピリドの薬物動態学的パラメータに有意差は認められず、食事による影響はないと考えられた。

#### 健康成人男子における本剤 1mg 単回経口投与時（空腹時および食直後）の 血清中グリメピリドの薬物動態学的パラメータ

投与時期	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · hr/mL)
空腹時	91.8±29.1	2.5±1.1	1.6±0.5	423.3±160.4
食直後	84.9±21.9	2.8±0.9	1.7±0.3	388.5±120.8

(平均値±標準偏差、n=20)

## 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

健康成人男子 12 例(外国人)にグリメピリド 1mg を静脈内投与したときのクリアランスは、47.8±19.7mL/min であった<sup>34)</sup>。

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の母集団薬物動態解析を行った結果、見かけのクリアランスは小児(9~16 歳)1.79±0.77L/h、成人(17 歳以上)1.64±0.59L/h と推定された<sup>32)</sup>。

#### (5) 分布容積

健康成人男子 12 例(外国人)にグリメピリド 1mg を静脈内投与したときの分布容積は、8.8±2.9L であった<sup>34)</sup>。

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の母集団薬物動態解析を行った結果、見かけの分布容積は小児(9~16 歳)6.84±0.09L、成人(17 歳以上)6.83±0.11L と推定された<sup>32)</sup>。

#### (6) その他

該当しない。

※ グリメピリド錠「NC」は(非)臨床試験を実施していないため、(非)臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

該当資料なし

### 4. 吸収

健康成人男子 12 例(外国人)に、クロスオーバー法にて空腹時にグリメピリド 1mg を単回経口投与あるいは単回静脈内投与したときのグリメピリドの AUC の比から求めたバイオアベイラビリティは 107% であり、消化管からの吸収は良好であると考えられた<sup>35)</sup>。

#### グリメピリド 1mg 単回経口投与あるいは静脈内投与時のグリメピリドの 薬物動態学的パラメータ

投与経路	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · hr/mL)
経口	87.9±21.1	2.7±1.4	3.1±1.2	449±248
静脈内	—	—	3.4±2.0	412±184

(平均値±標準偏差、n=12)

<参考：ラット、ウサギ、イヌ>

#### 1. 吸収率<sup>36)</sup>

ラット、ウサギおよびイヌに <sup>14</sup>C-グリメピリド 0.5mg/kg を静脈内または経口投与したときの、AUC または尿中排泄率の比から求めたグリメピリドの吸収率は 81% 以上と良好であった。

#### 2. 吸収部位<sup>37)</sup>

結紮ループ法を用いた吸収実験から、ラットにおいてグリメピリドは腸管の広い範囲にわたって吸収された。一方、胃からの吸収は少ないことが確認された。

#### <sup>14</sup>C-グリメピリドをラットの結紮ループ内に注入(0.08mg/ループ) したときの吸収率(%)

時間 (hr)	胃	小腸上部	小腸中部	小腸下部	大腸
0.5	1.3±0.9	39.6±1.8	31.2±3.0	13.9±4.0	16.1±3.1
1	5.3±0.4	49.6±1.4	36.5±1.9	33.0±1.3	36.2±1.0

(平均値±標準偏差、n=5)

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラット脳への移行性<sup>36)</sup>

雄ラットに <sup>14</sup>C-グリメピリド 0.5mg/kg を経口投与したとき、脳への放射能移行は認められなかった。

※ グリメピリド錠「NC」は（非）臨床試験を実施していないため、（非）臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラット胎児への移行性<sup>36)</sup>

妊娠 18 日目のラットに <sup>14</sup>C-グリメピリド 0.5mg/kg を経口投与したとき、胎児組織内濃度は投与 4 時間後に最高値を示し、その濃度は同時点の母獣血液中濃度の 16%以下であった。投与 24 時間後では、胎児組織内濃度は最高濃度の 1/2 以下に減少した。また、妊娠 14 日目においても妊娠 18 日目と同様であり、胎児への放射能の移行はわずかであった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラット乳汁への移行性<sup>36)</sup>

授乳期のラットに <sup>14</sup>C-グリメピリド 0.5mg/kg を経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 5 時間で最高値に達したが、そのレベルは血液中濃度の約 1/3 であった。その後、血液中濃度とほぼ並行して消失し、 $t_{1/2}$  は 8.0 時間であった。

(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

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットの臓器・組織内濃度<sup>36)</sup>

雄ラットに <sup>14</sup>C-グリメピリド 0.5mg/kg を単回経口投与したとき、肝臓で最も高い放射能濃度を示し、4 時間後に最高濃度(0.94 $\mu$ g eq./g)に達した。次いで、腎臓が高く、他の組織はいずれも血液より低かった。24 時間後では肝臓のみ放射能が検出されたが、そのレベルは最高濃度の 2%以下であり、96 時間後には消失していた。

また、雄ラットに <sup>14</sup>C-グリメピリド 0.5mg/kg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、最終回投与後の組織内分布パターンは単回投与時と同様であった。最終回投与後 4 時間の血液および組織内濃度は単回経口投与時の 1.39 倍以下であった。消失も速やかで、72 時間後では肝臓、血漿および腎臓で低濃度の放射能が検出されたが、336 時間後には完全に消失した。

(6) 血漿蛋白結合率<sup>38)</sup>

ヒト血清にグリメピリドを 0.01~10 $\mu$ g/mL 添加したとき、血清蛋白との結合率は、99.4%であった。なお、結合蛋白は主としてアルブミンであった。*(in vitro* 試験)

<参考：イヌ>

イヌに <sup>14</sup>C-グリメピリド 0.5mg/kg を経口投与したとき、投与後 1~4 時間の血漿蛋白結合率は常に 99%以上であった<sup>38)</sup>。*(in vivo* 試験)

※ グリメピリド錠「NC」は（非）臨床試験を実施していないため、（非）臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### 1) 代謝部位

肝臓で代謝されると推定される。

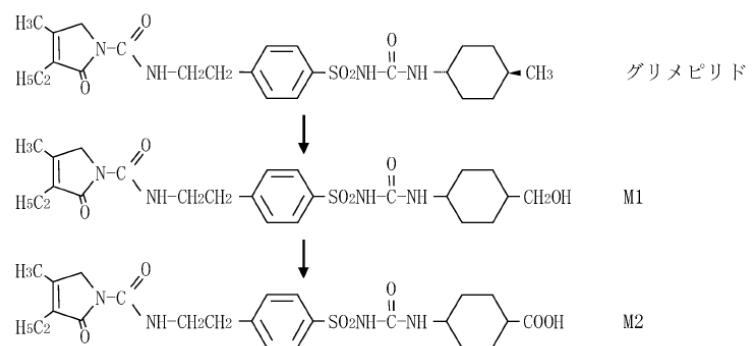
<参考：ラット>

ラット組織ホモジネートを用いた *in vitro* 試験の結果、グリメピリドは主に肝臓で代謝されることが示唆された<sup>39)</sup>。

#### 2) 代謝経路<sup>36)</sup>

ヒトにおけるグリメピリドの主代謝物の構造および推定代謝経路を図に示した。

主要な代謝過程はシクロヘキシル環のメチル側鎖の酸化であり、主代謝物として水酸化体(M1)およびカルボン酸体(M2)が認められた。



グリメピリドの推定代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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<sup>40)</sup>。

(参考：*in vitro*<sup>39)</sup>)

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、引き続いて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。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

バイオアベイラビリティの結果<sup>35)</sup>(「VII-4-吸収の項目」参照)より、初回通過効果はほぼ無いと考えられる。

※ グリメピリド錠「NC」は（非）臨床試験を実施していないため、（非）臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性化、存在比率

健康成人男子 12 例（外国人）にグリメピリドの代謝物 M1 1.5mg を空腹時に単回静脈内投与したとき、プラセボに比べて最低血糖値を 12% 低下させ、投与後 4 時間までの平均血糖値を 9% 低下させた<sup>41)</sup>。

健康成人男子 6 例に本剤 1mg を朝食前に単回経口投与したとき、血清中 M1 はグリメピリドより約 1 時間遅れて  $C_{max}$  に達し、グリメピリドの約 1/3 であった。また、 $AUC_{0-24}$  はグリメピリドの約 1/2 であった。血清中 M2 は検出限界付近の低い濃度で推移し、 $C_{max}$  および  $AUC_{0-24}$  はグリメピリドのそれぞれ約 1/20 であった<sup>2)</sup>。

M1、M2 とも投与後 10 時間までに検出限界以下となった。

本剤 1mg 朝食直前単回経口投与時の薬物動態学的パラメータ

測定物質	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-24}$ (ng · hr/mL)
グリメピリド	103.5±29.1	1.33±0.37	1.47±0.60	339.0±89.7
M1	34.5±9.1	2.61±0.82	2.67±0.98	164.3±89.2
M2	6.3±3.2	2.70±0.27 <sup>a)</sup>	—	19.0±12.8

a) : n=5、－：算出不能

(平均値±標準偏差、n=6)

＜参考：ウサギ、ラット＞

1. ウサギの単回静脈内投与試験<sup>42)</sup>

グリメピリドの代謝物 M1(35、200 $\mu$ g/kg)、M2(350、1,000 $\mu$ g/kg)の血糖降下作用をグリメピリド(3、5 $\mu$ g/kg)の作用と比較したところ、M1 が 1/123.6、M2 が 1/1642.2 と著しく小さかった。

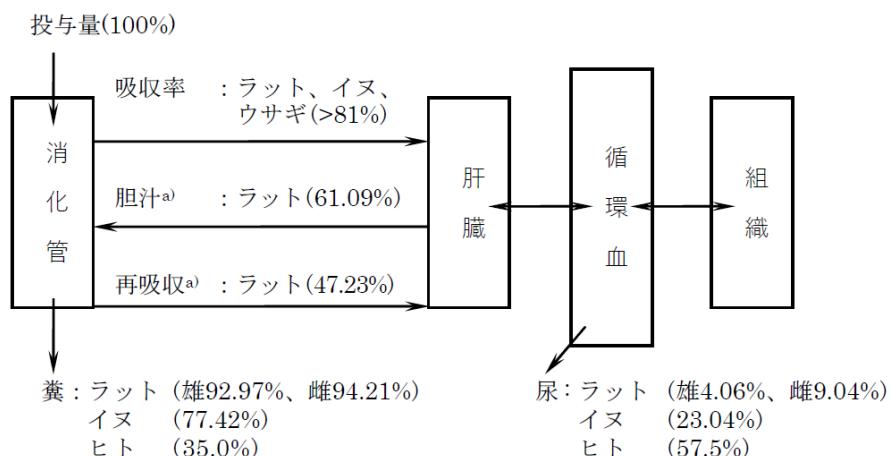
2. ラットの単回静脈内投与試験<sup>43)</sup>

グリメピリドの代謝物 M1(100、200、500 $\mu$ g/kg)、M2(1,000、2,000 $\mu$ g/kg)の血糖降下作用をグリメピリド(50、100、200 $\mu$ g/kg)の作用と比較したところ、M1 では 1/3.3 であり、M2 では最高投与量の 2,000 $\mu$ g/kg でも作用を示さなかった。

※ グリメピリド錠「NC」は（非）臨床試験を実施していないため、（非）臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

## 7. 排泄

ヒトおよび動物に  $^{14}\text{C}$ -グリメピリドを経口投与したときの生体内動態をまとめて図に示す。この結果より、ヒトにおける主要排泄経路は腎臓(尿)および肝臓(胆汁)と考えられる。



### ヒトおよび動物における $^{14}\text{C}$ -グリメピリドの生体内動態のまとめ

a) : 胆管カニューレを施した雄ラットにおける胆汁中排泄率

健康成人男子各群 6 例に本剤 0.25mg、0.5mg および 1mg を朝食直前に単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの M1 と M2 を合わせた投与量に対する累積尿中回収率は、それぞれ 36.6、38.1 および 44.9% であった。また、投与後 12 時間までにこれらの 90% 以上が回収された。総回収量のうち約 60% は M1 であり、M1 と M2 の割合に投与量による差はみられなかった<sup>2)</sup>。また、健康成人男子 3 例(外国人)に  $^{14}\text{C}$ -グリメピリド 1mg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までの尿中および糞中放射能回収率は、それぞれ平均 57.5% および平均 35.0% であった<sup>36)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

※ グリメピリド錠「NC」は(非)臨床試験を実施していないため、(非)臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 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]**

(解説)

SU 剤による低血糖（症）は遷延しやすく、グルコースの静脈内注射などでいったん回復しても再び低血糖に陥ることが少なくない。また、SU 剤の効果は個人差が大きく、予想以上に患者の血糖が低下することがあるので注意すること。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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ンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

- 2.1 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡または前昏睡のような急性代謝失調の状態にあるものは、インスリン療法が絶対適応で経口糖尿病剤は無効とされている。また、インスリン依存型糖尿病（1型糖尿病、若年型糖尿病、ブリットル型糖尿病等）は膵β細胞からインスリンがほとんど分泌されないため、β細胞に作用してインスリン分泌を促進する SU 剤のような経口糖尿病剤は無効と考えられている。
- 2.2 重篤な肝障害の場合には、肝グリコーゲン分解とインスリンの分解低下が認められるので、このような患者では、SU 剤による低血糖を起こすおそれがある。SU 剤は大部分が肝で代謝され、主に腎から排泄されるので、重篤な肝または腎機能障害がある患者では薬物動態に影響がでて一定した臨床効果が得られない上に重篤な副作用発現の危険性がある。進行した肝硬変や肝炎が活動期にあるもの、腎障害が進んだもの（BUN40 以上、クレアチニン 3.0 以上）では、SU 剤投与は適切でないとされ、インスリン治療を行うべきとされている。
- 2.3 糖尿病患者の代謝調整は、感染を機に急速に悪化しコントロール困難になりやすいといわれているので、重症感染症ではインスリン療法が絶対的適応であり、経口糖尿病剤を投与することは危険である。また、手術や外傷等のストレスにより、副腎髓質からエピネフリン分泌が増加し、グリコーゲンおよび脂肪の分解が促進され、インスリン分泌が抑制される。次いで視床下部からの刺激により脳下垂体前葉から ACTH の分泌が生じ、副腎皮質ホルモンの分泌が増加する。コルチゾールは蛋白、アミノ酸からの糖新生を促進して高血糖を起こす方向に作用するので、手術前後や重篤な外傷のある糖尿病患者は、血糖コントロールが困難であり、経口血糖降下剤の投与は危険である。一般には、インスリン治療に切り替えるのが原則である。
- 2.4 下痢や嘔吐の患者では、食物の吸収不全により、経口血糖降下剤を投与すると低血糖を起こすことがある。
- 2.5 「VIII-6 (5) 妊婦」、「VIII-6 (6) 授乳婦」参照。
- 2.6 SU 剤における一般的留意事項である。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

#### 4. 用法及び用量に関する注意とその理由

設定されていない

#### 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 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]

(解説)

- 8.1 小児では成人に比較し糖尿病や低血糖症状に対する理解が困難な場合も想定される。従って、保護者等にも低血糖症状とその対処方法について周知徹底する必要がある。
- 8.2 経口血糖降下剤は、少量から投与を開始し、血糖コントロール状況をみながら漸増するのが原則である。投与後2週から1ヶ月毎に通院してもらい、経過観察し、定期的に諸検査（一般血液検査、生化学検査等）を実施する。2～3ヶ月程度観察して効果不十分な場合、增量あるいは他剤への切り替えまたは併用を行う。
- 8.3 低血糖は進行すると、言葉が出ない、おかしな振る舞いをする、うまく歩けないなどの症状がみられ、さらには意識を失い、けいれんを起こして昏睡に陥ることがある。

#### 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

###### 9.1 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]

(解説)

###### 9.1. 以下の理由により、低血糖を起こすおそれがある。

###### 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

- ・脳下垂体からは、成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモンが、また副腎からはエピネフリン（髓質）、グルココルチコイド（皮質）が分泌されている。これらのホルモンは血糖を上昇させるため、脳下垂体または副腎の機能が低下している状態では、低血糖を起こすおそれがある。

食事量とくに糖質の摂取量が少なかつたり、食事時間が遅れたり、あるいは間食をしなかつたりすると低血糖の原因となる。

- ・食事量とくに糖質の摂取量が少なかつたり、食事時間が遅れたり、あるいは間食をしなかつたりすると低血糖の原因となる。

- ・予定外の仕事で労働量が多くなったときや、空腹時などに激しい運動をすると低血糖を起こすおそれがある。登山やマラソン等のように激しい運動を長時間行った後は、低血糖が起こりやすいのは当然であるが、長時間の運動の影響は、かなり長く続くので注意が必要である（「運動後遅発性低血糖」）。長時間の激しい運動では、筋肉や肝臓のグリコーゲンが大量に消費されて、運動後にかなりの量の糖質をとっても、吸収された糖分は消費されたグリコーゲンを貯える方にまわり、血糖値を回復する方向に向かわず、長時間低血糖が起こりやすい状態が続く。このような時には、十分に糖質を補給する必要がある。

ある。

- ・アルコール大量摂取時、SU 剤の作用が増強し、低血糖が発現することがある。エタノールがブドウ糖の代謝を変化させ糖新生を抑制して、それ自身が血糖低下作用を有するためと考えられている。
- ・「VIII-6 (8) 高齢者」参照。

(2) 腎機能障害患者

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]

(3) 肝機能障害患者

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]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠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]

(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。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。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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]

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP2C9 により代謝される。

(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

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 $\alpha$ -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 $\beta$ -遮断剤と併用する場合にはプロプロ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		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		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により血糖降下作用が増強される。
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		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		
オキシカム系消炎剤 ロルノキシカム 等		
$\beta$ -遮断剤 プロプロノロール 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により血糖降下作用が増強される。

## 10.2 併用注意（併用に注意すること）（続き）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 $\beta$ -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。
クラリスロマイシン		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		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素質 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		機序不明
フィブラート系薬剤 クロフィブラーート ベザフィブラーート等		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		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 ピルメノール塩酸塩水和物		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、呼気のアセトン臭等）が起こることがある。	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	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 レボチロキシンナトリウム水和物 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により血糖降下作用が減弱される。

## 10.2 併用注意（併用に注意すること）（続き）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
卵胞ホルモン エストラジオール安息 香酸エスチル エストリオール 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。	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低下作用の減弱のおそれがある。
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により血糖低下作用が減弱される。
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により血糖低下作用が減弱される。
リファンピシン		肝代謝促進（CYP誘導）により血糖低下作用が減弱される。
ニコチン酸		肝臓でのブドウ糖の同化抑制により血糖低下作用が減弱される。
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		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低下作用が減弱される。
フェニトイン		インスリンの分泌阻害により血糖低下作用が減弱される。
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。

## 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 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、 $\alpha$ -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。

<p>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]</p> <p>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）</p> <p>11.1.3 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）</p> <p>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。</p> <p>11.1.4 再生不良性貧血（頻度不明）</p>
---

### 重大な副作用とその初期症状

重大な副作用	初期症状
低血糖	脱力感、高度の空腹感、発汗、寒気、動悸、手足のふるえ、目のちらつき
溶血性貧血	動悸、息切れ、体がだるい、疲れやすい、目や皮膚が黄色くなる、頭痛、めまい、食欲不振、発熱、尿が赤くなる
無顆粒球症	のどの痛み、体がだるい、口内炎、発熱
汎血球減少	発熱、のどの痛み、口内炎、皮下出血、歯肉出血、動悸、息切れ
肝機能障害、黄疸	体がだるい、食欲がない、皮膚や眼が黄色くなる、尿が黄色になる
再生不良性貧血	発熱、のどの痛み、寒気、口内炎、皮下出血、歯肉出血、動悸、息切れ
血小板減少	点状出血、紫斑、鼻血、歯肉出血

### (2) その他の副作用

#### 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、 $\gamma$ -GTP 上昇	
腎臓	BUN 上昇	
消化器	嘔気、嘔吐、心窓部痛、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

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

#### 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。

## 11. 適用上の注意

### 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。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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との報告がある。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 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。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 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<sup>44)</sup>

一般薬理試験として、一般症状、中枢神経系、自律神経系と平滑筋、呼吸および循環器系、消化器系、腎機能に及ぼす影響を検討したが、グリメピリドは特記すべき作用を示さなかった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>45),46),47),48)</sup>

グリメピリドの LD<sub>50</sub> 値は以下の通りである。

ラットにおける急性毒性試験

動物種 (系統、週、月齢)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	性 別	例 数	成績	
					LD <sub>50</sub> (mg/kg)	特記所見
マウス <sup>46)</sup> NMRKf 5～6 週齢	経口	10,000	♂ ♀	5 5	>10,000 >10,000	一般状態：特記所見なし 剖検：異常なし
マウス <sup>47)</sup> ICR 6 週齢	腹腔内	2,000	♂ ♀	5 5	≥2,000 >2,000	一般状態：自発運動の減少、 腹臥姿勢、呼吸の異常 剖検：腹腔内あるいは腹腔内臓器 表面に白色物質の散在ない し付着、肝臓と横隔膜の癒着
ラット <sup>45)</sup> ウイスター 5～6 週齢	経口	10,000	♂ ♀	5 5	>10,000 >10,000	一般状態：特記所見なし 剖検：異常なし
イヌ <sup>48)</sup> ビーグル 5 カ月齢	経口	2,000	♂	2	>2,000	一般状態：特記所見なし 剖検：異常なし 検査：APTT の延長傾向、血糖値低下、一過性のクレアチニン値の上昇

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

※ グリメピリド錠「NC」は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

## (2) 反復投与毒性試験

### 1) ラットにおける試験<sup>45)</sup>

1 および 6 カ月間投与試験では、グリメピリド 1、50、2,500mg/kg を強制経口投与し、12 カ月間投与試験では、グリメピリド 20(1.2～1.5mg/kg/日)、1,000(60～75mg/kg/日)、50,000ppm(3,000～4,000mg/kg/日)を混餌投与した。1 カ月間投与試験では、50mg/kg 以上の投与群で血糖値低下を認めたのみであった。6 カ月間投与試験では、各群とも血糖値の上昇を示したが、この変化は、血糖値低下に対する反動と思われた。また、50mg/kg 以上の投与群では、膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞の脱顆粒を認めた。12 カ月間投与試験では、1,000ppm 以上の投与群で体重増加抑制を認めた。

また、28 日間の回復性試験では、いずれも特記すべき所見はみられなかった。

無毒性量は、1 および 6 カ月間投与試験では雌雄ともに 2,500mg/kg/日、12 カ月間投与試験では雄 20ppm・雌 1,000ppm と推察された。

### 2) イヌにおける試験

1 カ月<sup>49)</sup>、6 カ月<sup>49)</sup>および 12 カ月間<sup>49)</sup>グリメピリド 0.8、16、320mg/kg をそれぞれ強制経口投与した。1 カ月間投与試験では、各群で血糖値低下を認めた。また、320mg/kg 投与群の雌 1 例に軽度の摂餌量減少が認められた。6 カ月間投与試験では、16mg/kg 以上の投与群で各 1 例に一過性の横臥、強直性一間代性痙攣、よろめき等の低血糖状態がみられた。各群とも血糖値低下および膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞の脱顆粒を認めた。また、320mg/kg 投与群の雌雄各 1 例に体重の軽度減少を認めた。12 カ月間投与試験では、0.8 および 320mg/kg 投与群の各 1 例で一過性の低血糖状態(1 日のみ)を認めた。各群とも血糖値低下および膵臓ランゲルハンス島  $\beta$  細胞の脱顆粒を認めた。また、320mg/kg 投与群の雌雄各 1 例に水晶体後部被膜下の白内障を認めたが、ウシの水晶体を用いた *in vitro* 試験<sup>50)</sup>では、グリメピリドに水晶体への直接作用のないことが確認されており、また、白内障誘発ラットモデルを用いた *in vivo* 試験<sup>51)</sup>においても白内障発症を増強させる作用は認められなかった。

また、1 カ月投与試験では 4 週間、6 カ月投与試験では 5 週間の回復性試験を実施したところ、特記すべき所見はみられなかった。12 カ月投与試験では 4 週間の回復試験を実施したところ、白内障がみられた 1 例は回復を示さなかったが、他動物には特記すべき所見はみられなかった。

無毒性量は、1 カ月投与試験では雌 16mg/kg/日・雄 320mg/kg/日、6 カ月および 12 カ月投与試験では雌雄とも 16mg/kg/日と推察された。

## (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

※ グリメピリド錠「NC」は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

#### (4) がん原性試験

##### 1) マウスがん原性試験<sup>52)</sup>

NMRKf 系マウスに、グリメピリド 320ppm(47~54mg/kg)、1,265ppm(180~210mg/kg)および 5,000ppm(714~814mg/kg)を 24 カ月間混餌投与した。各群とも体重、摂餌量、生存率、生存期間、血液学的検査のいずれにおいても対照群との間に差を認めなかった。

臓器重量では、雌の各投与群および雄の 5,000ppm 投与群で肝重量の減少、また、雌の 1,265ppm 投与以上で心重量の減少を認めた。

病理組織学的検索では、1,265ppm 以上の投与群で有意に膵島細胞腺腫の増加を認めたが、この変化は薬理作用により膵島細胞が長期間刺激されたために生じた変化と推察された。

##### 2) ラットがん原性試験<sup>53)</sup>

ウイスター系ラットに、グリメピリド 320ppm(17~22mg/kg)、1,265ppm(66~87mg/kg)および 5,000ppm(264~345mg/kg)を 30 カ月間混餌投与した。各群とも体重、摂餌量、生存率、生存期間、血液学的検査、臓器重量のいずれにおいても対照群との間に差は認めなかった。

また、病理組織学的検索でも、腫瘍性病変あるいは非腫瘍性病変の発生頻度および種類とも対照群との間に差がなく、がん原性は認められなかった。

#### (5) 生殖発生毒性試験

##### 1) 交配前、妊娠中および授乳期投与試験<sup>54)</sup>

グリメピリドの 20、1,000 および 50,000ppm を、雄ラットには交配前 60 日および交配期間中、雌には交配 14 日前より離乳(分娩後 21 日目)まで混餌投与した。親動物の摂餌量、体重、交尾率、妊娠率に影響はみられなかった。F1 および F2 児の発育あるいは機能、行動・学習検査にも影響は認められなかった。

しかしながら、F1 離乳児では、1,000ppm 以上の群で前肢の短縮あるいは彎曲が観察された。また、F1 の生殖能検査では、1,000ppm および 50,000ppm 群の着床数が対照群に比べ低値であったが、施設のバックグラウンドデータの範囲内であり、薬物投与に起因するものとは考えられなかった。

##### 2) 胎児の器官形成期投与試験

###### ① ラットにおける試験<sup>55)</sup>

ラット胎児の器官形成期にグリメピリド 1、50 および 2,500mg/kg/日を、妊娠 7 日目より 18 日目まで経口投与した。母動物および出生児に影響は認められなかった。しかし、胎児については 1 および 50mg/kg/日投与で低頻度ではあったが無眼球がみられた。眼の異常は、インスリン投与あるいは類似の血糖降下剤投与でも認められており、低血糖によるものと推察された。

###### ② ウサギにおける試験<sup>55)</sup>

ウサギ胎児の器官形成期(妊娠 6 日目より 18 日目まで)にグリメピリド 0.0067、0.0212 および 0.0670mg/kg/日を経口投与した。0.0212mg/kg/日以上の投与群で、血糖値低下に起因すると思われる流産がみられた。また、0.0212mg/kg/日投与群を除くいずれの投与群においても、小眼球等の異常がみられた。これらの異常は、インスリンあるいは類似の血糖降下剤を妊娠ウサギに投与したときにもみられており、低血糖によるものと推察された。

※ グリメピリド錠「NC」は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

3) 周産期および授乳期投与試験<sup>56)</sup>

ラットの器官形成期投与試験(1、50 および 2,500mg/kg/日)と同一の投与量を用い、妊娠 17 日目より分娩後 21 日目まで経口投与したところ、母動物に影響は認められなかった。50 および 2,500mg/kg/日投与群で出生児数の減少、死産児数の増加および離乳率の低下がみられたが、この変化は血糖値低下に基づくものと思われた。また、1mg/kg/日投与群でも離乳率が低下したが、施設のバックグラウンドデータの範囲内であり、薬物投与に起因するものとは考えられなかった。2,500mg/kg/日投与群で離乳児 1 例に前肢の短縮、彎曲が認められた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

①モルモット抗原性試験<sup>57)</sup>

雄 Hartley 系モルモットに、グリメピリド単独を 1 週間に 5 回の割合で 15 回投与する経口投与群および Freund's Complete Adjuvant(FCA)あるいは Freund's Incomplete Adjuvant(FIA)とともに 1 週間隔で 4 回投与する皮下投与群について、最終投与 11 日後に部分採血した。得られた血清を用いて 4 時間の受身皮膚アナフィラキシー(PCA)試験を実施した。また、全身性アナフィラキシー試験は採血 2 日後に実施した。いずれも反応は陰性で、抗体は検出されなかった。

②マウス抗原性試験<sup>58)</sup>

雄 A/J マウスに、グリメピリドを FCA とともに 2 週間隔で 4 回皮下投与し、最終投与 14 日後血清を採取して、ラット 4 時間 PCA にて IgE 抗体産生を検索したが、抗体産生は認められなかった。

2) 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験<sup>59)</sup>、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験<sup>60)</sup>、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験<sup>61)</sup>およびげっ歯類を用いた小核試験<sup>62)</sup>を実施したが、いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

※ グリメピリド錠「NC」は非臨床試験を実施していないため、非臨床試験成績は先発医薬品アマリール錠の結果を記載した。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間

3年間

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：アマリール 0.5mg・1mg・3mg錠

### 7. 国際誕生年月日

該当しない

### 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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
グリメピリド 0.5mg「NC」	2025年2月17日	30700AMX00029000	2025年6月13日	2025年6月20日
グリメピリド錠 1mg「NC」	2025年2月17日	30700AMX00030000	2025年6月13日	2025年6月20日
グリメピリド錠 3mg「NC」	2025年2月17日	30700AMX00031000	2025年6月13日	2025年6月20日

### 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

### 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

### 11. 再審査期間

該当しない

### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

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 (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
グリメビリド 0.5mg 「NC」	3961008F3015	3961008F3368	129857401	622985701
グリメビリド錠 1mg 「NC」	3961008F1012	3961008F1403	129858101	622985801
グリメビリド錠 3mg 「NC」	3961008F2019	3961008F2400	129859801	622985901

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) 日本ケミファ株式会社：安定性に関する資料（社内資料）
- 2) 中島光好 他：臨床医薬. 1993 ; 9(3) : 503-522
- 3) 中島光好 他：臨床医薬. 1993 ; 9(3) : 523-534
- 4) 加来浩平 他：臨床医薬. 1993 ; 9(4) : 795-807
- 5) 兼子俊男 他：臨床医薬. 1993 ; 9(4) : 827-848
- 6) 兼子俊男 他：臨床医薬. 1993 ; 9(4) : 809-825
- 7) 兼子俊男 他：臨床医薬. 1993 ; 9(5) : 1107-1129
- 8) 豊田隆謙 他：臨床医薬. 1997 ; 13(17) : 4457-4478
- 9) 兼子俊男 他：臨床医薬. 1993 ; 9(5) : 1145-1177
- 10) 兼子俊男 他：臨床医薬. 1997 ; 13(17) : 4479-4511
- 11) 中川昌一 他：臨床医薬. 1993 ; 9(5) : 1131-1144
- 12) 臨床に関する資料（アマリール錠：2010年6月18日承認、審査報告書）
- 13) 小児・思春期糖尿病管理の手びき改訂第2版（南江堂）：128-129, 2007
- 14) 中島光好 他：臨床医薬. 1993 ; 9(3) : 535-548
- 15) Geisen K. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1988 ; 38(8) : 1120-1130
- 16) 社内資料：佐藤右典 他：新規スルホニルウレア剤グリメピリドの膵作用—グリクラジドとの比較、1993年（アマリール錠：1999年9月22日承認、CTDホ-14）
- 17) 社内資料：Summ H. D. : Binding competition of Glimepiride (Hoe490), Glibenclamide (HB419) and Tolbutamide (D860) with the sulfonylurea receptor from  $\beta$ -cell-tumor membranes, 1992年（アマリール錠：1999年9月22日承認、CTDホ-8）
- 18) Müller G., et al. : Biochem. Pharmacol. 1994 ; 48(5) : 985-996
- 19) Müller G., et al. : Diabetes. 1993 ; 42(12) : 1852-1867
- 20) Müller G., et al. : Biochim. Biophys. Acta. 1994 ; 1191 : 267-277
- 21) 久保田昌詞 他：糖尿病. 1992 ; 35(Suppl.1) : 204
- 22) 久保田昌詞 他：糖尿病. 1995 ; 38(6) : 447-453
- 23) 社内資料：久保田昌詞、他：Glimepiride (HOE490)のインスリン感受性改善作用—肝・末梢組織での糖取り込みに及ぼす Glimepiride の急性効果—（アマリール錠：1999年9月22日承認、CTDホ-11）
- 24) Müller G., et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 1995 ; 28(Suppl.)
- 25) 社内資料：佐藤寿一 他：Glimepiride のインスリン作用に及ぼす影響—Glibenclamide、Gliclazideとの比較、1992年（アマリール錠：1999年9月22日承認、CTDホ-15）
- 26) 加来浩平 他：新薬と臨牀. 2000 ; 49(2) : 147-151
- 27) 社内資料：佐藤右典 他：新規スルホニルウレア剤グリメピリドの抗粥状硬化作用、1992年（アマリール錠：1999年9月22日承認、CTDホ-4）
- 28) 社内資料：矢島隆二 他：HOE490 の血小板凝集能に対する作用—in vitro、1991年（アマリール錠：1999年9月22日承認、CTDホ-5）
- 29) Ozaki Y., et al. : Biochem. Pharmacol. 1992 ; 44(4) : 687-691
- 30) Shakuto S., et al. : Atherosclerosis. 2005 ; 182(2) : 209-217
- 31) 社内資料：Rosenkranz B., et al. : Pharmacokinetics of glimepiride(HOE490) in patients with renal impairment, 1989年（アマリール錠：1999年9月22日承認、CTD～-25）
- 32) 社内資料：臨床薬理に関する概括評価（アマリール錠：2010年6月18日承認、CTD2.5.3）
- 33) 社内資料：Griffiths L. : The Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Glimepiride(HOE490) in Healthy Men, 1989年（アマリール錠：1999年9月22日承認、CTD～-23）

- 34) 社内資料 : Badian M., et al. : Absolute bioavailability study of a 1.0mg glimepiride (HOE490) tablet in healthy volunteers, 1989 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-21)
- 35) Badian M., et al. : Drug Metabol. Drug Interact. 1994;11(4) : 331-339
- 36) Eckert H. G., et al. : 基礎と臨床. 1993 ; 27(5) : 1493-1524
- 37) 社内資料 : 坂本孝司 他 : HOE490 のラット胃腸管における吸収部位の検討、1993 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-7)
- 38) 社内資料 : Volz M. et al. : Determination of the protein binding of HOE490 *in vitro* and *in vivo*, 1987 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-10)
- 39) Yamazaki H., et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1993 ; 43(10) : 1317-1321
- 40) Niemi M., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2002 ; 72(3) : 326-332
- 41) Badian M., et al. : Drug Metabol. Drug Interact. 1996 ; 13(1) : 69-85
- 42) 社内資料 : Geisen K. : Blood glucose levels of normal rabbits after intravenous administration of HOE490 and its metabolites M1(S 88 0610) and M2(S 88 0611), 1988 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-16)
- 43) 社内資料 : Geisen K. : Blood glucose levels of normal rats after intravenous administration of HOE490 and its metabolites M1(S 88 0610) and M2(S 88 0611), 1988 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-17)
- 44) 伊南敏文 他 : 新薬と臨牀. 1993 ; 42(4) : 736-743
- 45) Donaubauer H. H., et al. : Arzneim-Forsch/Drug Res. 1993 ; 43(5) : 547-549
- 46) 社内資料 : Fuchs H., et al. : Single-dose oral toxicity study of HOE490(S 80 8490) in mice, 1984 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-2)
- 47) 社内資料 : 阿部節子 他 : HOE490 代謝産物のマウス腹腔内投与時における急性毒性試験、1990 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-3)
- 48) 社内資料 : 和田直人 他 : HOE490 のイヌ経口投与時における単回投与毒性試験、1992 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-5)
- 49) Schollmeier U., et al. : Arzneim. -Forsch./Drug Res. 1993 ; 43(10) : 1068-1071
- 50) 社内資料 : Hockwin O., et al. : *In vitro* investigations with bovine lenses under the influence of the preparation HOE490 (glimepiride), 1992 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD 参考～-2)
- 51) 社内資料 : Sasaki K., et al. : Study to test the possible cocataractogenic potential of anti-diabetic compound HOE490 (glimepiride) in experimental cataract models in rats, 1993 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD 追加参考～-1)
- 52) 社内資料 : Donaubauer H. H., et al. : HOE 490 (S 80 8490) ; Repeated-dose (24 months) oral carcinogenicity study in mice, 1993 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-24)
- 53) 社内資料 : Donaubauer H. H., et al. : HOE 490 (S 80 8490) ; Repeated-dose (30 months) oral carcinogenicity study in rats, 1993 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-25)
- 54) 社内資料 : Baeder C., et al. : Oral fertility study of HOE490(S 80 8490) administered to Wistar rats in their feed(Effect on fertility, pregnancy and postnatal development) (Segment I), 1992 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-13)
- 55) Baeder C., et al. : 基礎と臨床. 1993 ; 27(5) : 1477-1492
- 56) 社内資料 : Baeder C., et al. : Oral peri- and postnatal toxicity study of HOE 490 (S 80 8490) in Wistar rats(Effect on postnatal development including fertility)(SegmentIII), 1992 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-17)
- 57) 社内資料 : 井上幸子 他 : HOE 490 のモルモットを用いた抗原性試験 一能動全身性アナフィラキシー及び Homologous 4hr PCA 試験、1992 年 (アマリール錠 : 1999 年 9 月 22 日承認、CTD ～-18)

- 58) 社内資料：井上幸子 他：HOE490 のマウスを用いた IgE 抗体産生能の検討 一ラット 4hr PCA 試験、1992 年 (アマリール錠：1999 年 9 月 22 日承認、CTD =-19)
- 59) 社内資料：Saltuari S., et al. : A mutagenicity screening of S 80 8490 in bacteria (Ames test), 1984 年 (アマリール錠：1999 年 9 月 22 日承認、CTD =-20)
- 60) 社内資料：Müller W., et al. : S 80 8490 : Detection of gene mutations in somatic cells in culture HGPRT-test with V79 cells, 1987 年 (アマリール錠：1999 年 9 月 22 日承認、CTD =-21)
- 61) 社内資料：Kramer M., et al. : Evaluation of S 80 8490 in the unscheduled DNA synthesis test in mammalian cells *in vitro*, 1987 年 (アマリール錠：1999 年 9 月 22 日承認、CTD =-22)
- 62) 社内資料：Horstmann G., et al. : An oral mutagenicity study of HOE490 (S 80 8490) in mice (Micronucleus test), 1985 年 (アマリール錠：1999 年 9 月 22 日承認、CTD =-23)

## 2. その他の参考文献

特になし

## X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況  
該当しない
2. 海外における臨床支援情報  
該当資料なし

### X III. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「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する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

##### (1) 粉砕

個別に照会すること

照会先：日本ケミファ株式会社 くすり相談室

TEL. 0120-47-9321 03-3863-1225／FAX.03-3861-9567

受付時間：8:45～17:30（土日祝祭日を除く）

##### (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

#### 2. その他の関連資料

特になし

A-868