







き、グリメピリド錠1mg「ケミファ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた<sup>4)</sup>。

## 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、 $\gamma$ -GTP増加 (3例) 及びALT増加 (2例) であった<sup>9)</sup>。

#### 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 の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)、 $\gamma$ -GTP増加 (6例)、AST増加 (5例)、ALT増加 (4例) であった<sup>10)</sup>。

### 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<sup>9)</sup>。 [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<sup>11)</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>12)</sup>。

### 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グリメピリド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<sub>max</sub>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<sup>13)</sup>。

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<sup>14)</sup>。

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<sup>15)</sup>。

#### 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>16,17)</sup>。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<sup>18)</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膵外作用の関与が報告されている<sup>19)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：グリメピリド (Glimepiride)

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

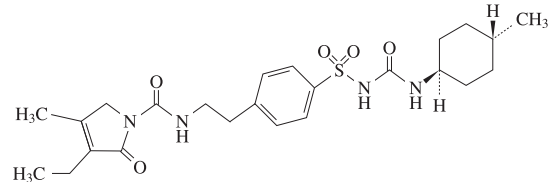
分子式：C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

分子量：490.62

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。

化学構造式：



融点：約202℃ (分解)

## \* 22. 包装

〈グリメピリド錠0.5mg「ケミファ」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

〈グリメピリド錠1mg「ケミファ」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

〈グリメピリド錠3mg「ケミファ」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10]

500錠 [10錠 (PTP) × 50]

## 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) 国内小児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)
- 4) 日本薬品工業株式会社：生物学的同等性に関する資料 (社内資料)
- 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) 豊田隆謙 他：臨床医薬. 1997; 13 (17) : 4457-4478
- 10) 兼子俊男 他：臨床医薬. 1997; 13 (17) : 4479-4511
- 11) 薬効薬理試験 (アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要ホ. I. 総括)
- 12) 脂肪細胞での糖輸送担体に及ぼす作用 (アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要ホ. I. 2. (2) 4)
- 13) 中島光好 他：臨床医薬. 1993; 9 (3) : 535-548
- 14) Geisen K : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1988; 38 : 1120-1130
- 15) 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) 3)
- 16) 久保田昌詞 他：糖尿病. 1995; 38 (6) : 447-453
- 17) 久保田昌詞 他：糖尿病. 1992; 35 Suppl.1 : 204
- 18) Müller G, et al. : Diabetes Res Clin Pract. 1995; 28 Suppl : S115-S137
- 19) Müller G, et al. : Diabetes. 1993; 42 : 1852-1867

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ケミファ株式会社 安全管理課  
〒101-0032 東京都千代田区岩本町2丁目2-3  
TEL 0120-47-9321 03-3863-1225  
FAX 03-3861-9567

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



日本薬品工業株式会社

東京都千代田区岩本町2丁目2-3

### 26.2 販売元



日本ケミファ株式会社

東京都千代田区岩本町2丁目2-3