2024年1月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号 873961

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

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

剤形	錠剤（素錠）			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品[注)] 注）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「Me」　：1錠中 日局グリメピリド0.5mg グリメピリド錠1mg「Me」　：1錠中 日局グリメピリド1.0mg グリメピリド錠3mg「Me」　：1錠中 日局グリメピリド3.0mg			
一般名	和名：グリメピリド（JAN） 洋名：Glimepiride（JAN）			
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	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	錠0.5mg	2012年8月15日	2017年10月1日 （販売名変更による）	2012年12月14日
	錠1mg	2010年7月15日	2017年10月1日 （販売名変更による）	2010年11月19日
	錠3mg	2010年7月15日	2017年10月1日 （販売名変更による）	2010年11月19日
製造販売（輸入）・ 提携・ 販売会社名	製造販売元：Meファルマ株式会社 販売提携：Meiji Seikaファルマ株式会社			
医薬情報担当者の 連絡先				
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 （Me ファルマ株式会社専用ダイヤル） TEL：(0120)261-158、FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/me-pharma/medical/			

本IFは2023年10月改訂（第1版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
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－

（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、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（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

IF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。IF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IF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、IF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。

目次

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
(1)承認条件 1
(2)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
(1)和名 2
(2)洋名 2
(3)名称の由来 2
2．一般名 2
(1)和名（命名法） 2
(2)洋名（命名法） 2
(3)ステム（stem） 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
(1)外観・性状 3
(2)溶解性 3
(3)吸湿性 3
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点..... 3
(5)酸塩基解離定数 3
(6)分配係数 3
(7)その他の主な示性値 3
2．有効成分の各種条件下における安定性.... 3
3．有効成分の確認試験法、定量法..... 3

Ⅳ．製剤に関する項目 4
1．剤形 4
(1)剤形の区別 4
(2)製剤の外観及び性状 4
(3)識別コード 4
(4)製剤の物性 4
(5)その他 4
2．製剤の組成 5
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 5
(2)電解質等の濃度 5
(3)熱量 5
3．添付溶解液の組成及び容量..... 5
4．力価 5
5．混入する可能性のある夾雑物..... 5
6．製剤の各種条件下における安定性..... 5
7．調製法及び溶解後の安定性..... 6
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）.... 6
9．溶出性..... 6
10．容器・包装..... 12
(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..... 12
(2)包装..... 12
(3)予備容量..... 12
(4)容器の材質..... 13
11．別途提供される資材類..... 13
12．その他..... 13

Ⅴ．治療に関する項目..... 14
1．効能又は効果..... 14
2．効能又は効果に関連する注意..... 14
3．用法及び用量..... 14
(1)用法及び用量の解説..... 14
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠..... 14
4．用法及び用量に関連する注意..... 14
5．臨床成績..... 14
(1)臨床データパッケージ..... 14
(2)臨床薬理試験..... 14
(3)用量反応探索試験..... 14
(4)検証的試験..... 14
(5)患者・病態別試験..... 15
(6)治療的使用..... 15
(7)その他..... 15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目..... 16
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群. 16
2．薬理作用..... 16
(1)作用部位・作用機序..... 16
(2)薬効を裏付ける試験成績..... 16
(3)作用発現時間・持続時間..... 16

Ⅶ．薬物動態に関する項目..... 17
1．血中濃度の推移..... 17
(1)治療上有効な血中濃度..... 17
(2)臨床試験で確認された血中濃度..... 17
(3)中毒域..... 19
(4)食事・併用薬の影響..... 19
2．薬物速度論的パラメータ..... 19
(1)解析方法..... 19
(2)吸収速度定数..... 19
(3)消失速度定数..... 19
(4)クリアランス..... 19
(5)分布容積..... 19
(6)その他..... 20
3．母集団（ポピュレーション）解析..... 20
(1)解析方法..... 20
(2)パラメータ変動要因..... 20

４．吸収 20
５．分布 20
(1)血液－脳関門通過性 20
(2)血液－胎盤関門通過性 20
(3)乳汁への移行性 20
(4)髄液への移行性 20
(5)その他の組織への移行性..... 20
(6)血漿蛋白結合率 20
６．代謝 20
(1)代謝部位及び代謝経路 20
(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率 20
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 21
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 21
７．排泄 21
８．トランスポーターに関する情報..... 21
９．透析等による除去率 21
10．特定の背景を有する患者..... 21
11．その他 21

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目... 22
１．警告内容とその理由 22
２．禁忌内容とその理由 22
３．効能又は効果に関連する注意とその理由. 22
４．用法及び用量に関連する注意とその理由. 22
５．重要な基本的注意とその理由..... 22
６．特定の背景を有する患者に関する注意... 22
(1)合併症・既往歴等のある患者..... 22
(2)腎機能障害患者 23
(3)肝機能障害患者 23
(4)生殖能を有する者 23
(5)妊婦 23
(6)授乳婦 23
(7)小児等 23
(8)高齢者 23
７．相互作用 24
(1)併用禁忌とその理由 24
(2)併用注意とその理由 24
８．副作用 26
(1)重大な副作用と初期症状..... 26
(2)その他の副作用 26
９．臨床検査結果に及ぼす影響..... 27
10．過量投与 27
11．適用上の注意 27
12．その他の注意 27
(1)臨床使用に基づく情報 27
(2)非臨床試験に基づく情報..... 27

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 28
１．薬理試験 28
(1)薬効薬理試験 28
(2)安全性薬理試験 28
(3)その他の薬理試験 28
２．毒性試験..... 28
(1)単回投与毒性試験..... 28
(2)反復投与毒性試験..... 28
(3)遺伝毒性試験..... 28
(4)がん原性試験..... 28
(5)生殖発生毒性試験..... 28
(6)局所刺激性試験..... 28
(7)その他の特殊毒性..... 28

Ⅹ．管理的事項に関する項目..... 29
１．規制区分..... 29
２．有効期間..... 29
３．包装状態での貯法..... 29
４．取扱い上の注意..... 29
５．患者向け資材..... 29
６．同一成分・同効薬..... 29
７．国際誕生年月日..... 29
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..... 29
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..... 30
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... 30
11．再審査期間..... 30
12．投薬期間制限に関する情報..... 30
13．各種コード..... 30
14．保険給付上の注意..... 31

Ⅺ．文献..... 32
１．引用文献..... 32
２．その他の参考文献..... 32

Ⅻ．参考資料..... 33
１．主な外国での発売状況..... 33
２．海外における臨床支援情報..... 33

XIII．備考 37
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..... 37
(1)粉砕..... 37
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性..... 37
２．その他の関連資料..... 37

略語表

略語	略語内容
Al-P	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
CK	クレアチンキナーゼ
Cmax	最高血中濃度
CYP	チトクロム P450
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
GLP-1	グルガドン様ペプチドー1
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	ヘモグロビン A1c
ITT	Intention to treat
JDS	Japan Diadetes Society
LDH	乳酸脱水素酵素
NIDDM	インスリン非依存型糖尿病、2 型糖尿病
SGLT2	ナトリウム・グルコース共輸送体 2
SU	スルホニル尿素
$T_{1/2}$	消失半減期
Tmax	最高血中濃度到達時間

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

グリメピリドはインスリン分泌能の残存する膵ランゲルハンス島β細胞を刺激してインスリンの分泌を高める。インスリン分泌促進作用は、β細胞の ATP 依存性 K^+チャネルを閉口して脱分極を起こすことにより Ca^{2+}チャネルを開口し、Ca^{2+}を細胞内に流入させることによる[1)]。

グリメピリド錠 1mg「タカタ」及び 3mg「タカタ」は、高田製薬株式会社が後発医薬品として開発を企画し、医食発第 0331015 号(平成 17 年 3 月 31 日)で求められている規格及び試験方法、加速試験、生物学的同等性試験に関する資料を添付して、2010 年 7 月に製造販売承認を取得、2010 年 11 月に上市に至った。

2011 年 2 月に「効能・効果」、「用法・用量」の一部変更承認申請（1 日 0.5mg からの使用開始が可能となる用法・用量の変更）が承認されたことにより、「効能・効果」、「用法・用量」を変更した。承認された用法・用量の変更により成人 2 型糖尿病患者において 1 日 0.5mg からの使用開始と小児 2 型糖尿病患者への使用が可能となった。

2012 年 8 月に 0.5mg 錠の含量規格を追加し、2012 年 12 月より発売した。

2017 年 9 月に Me ファルマ株式会社が製造販売承認を承継、販売名変更し、2017 年 10 月 1 日にグリメピリド錠 0.5mg・1mg・3mg「Me」として薬価収載され、同月 17 日に発売した。

２．製品の治療学的特性

(1)下記の適応症を有する。(「Ⅴ.1.(1)効能又は効果」の項参照)

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)副作用

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.(1)重大な副作用と初期症状」の項参照)

３．製品の製剤学的特性

該当資料なし

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

(2024年1月現在)

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「Me」
グリメピリド錠1mg「Me」
グリメピリド錠3mg「Me」

(2)洋名

GLIMEPIRIDE Tablets「Me」

(3)名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「Me」

２．一般名

(1)和名（命名法）

グリメピリド（JAN）

(2)洋名（命名法）

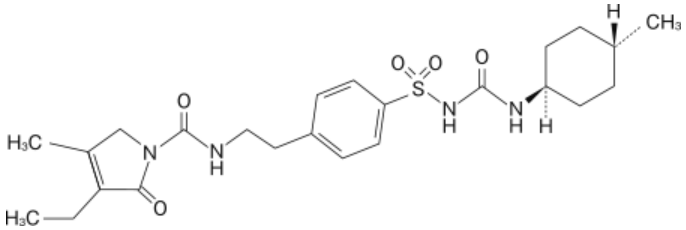
Glimepiride（JAN）

(3)ステム（stem）

antihyperglycaemics：gli(x)[2)]

３．構造式又は示性式

化学構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{24}H_{34}N_4O_5S$
分子量：490.62

５．化学名（命名法）又は本質

化学名：
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

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、水にほとんど溶けない。

37℃における溶解度[3)]

液性	溶解度
pH1.2	7.0×10^{-6}mg/mL
pH4.0	9.4×10^{-6}mg/mL
pH6.8	1.0×10^{-3}mg/mL
水	2.7×10^{-4}mg/mL
pH7.8（リン酸塩緩衝液）	7.1×10^{-3}mg/mL
pH7.8（薄めたMcIlvaine緩衝液）	8.4×10^{-3}mg/mL

(3) 吸湿性

25℃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[4)]。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融　点：約202℃（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 p*K*a=6.2 [4)]

(6) 分配係数

該当資料なし

(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[3)]

条件	結果
液性（pH）	水溶液は酸性～中性で安定である。pH9.1 及び pH11.0 において、10 時間でそれぞれ 2.6%、4.2%分解する。
光	人工太陽光下、96時間は安定である。

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「グリメピリド」の確認試験による[5)]。
(1)紫外可視吸光度測定法
(2)赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定　量　法：日局「グリメピリド」の定量法による[5)]。
液体クロマトグラフィー

Ⅳ．製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			表	裏	側面
グリメピリド錠 0.5mg「Me」	裸錠	白色			
			直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
			5.0	1.8	42.5
グリメピリド錠 1mg「Me」	割線入り裸錠	淡紅色			
			直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
			6.0	2.4	85
グリメピリド錠 3mg「Me」	割線入り裸錠	微黄白色			
			直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
			8.0	2.7	170

(3) 識別コード

販売名	グリメピリド錠 0.5mg「Me」	グリメピリド錠 1mg「Me」	グリメピリド錠 3mg「Me」
識別コード	MeP01	MeP02	MeP03
記載場所	製剤本体、PTP シート		

(4) 製剤の物性

溶出性：「Ⅳ.9.溶出性」の項を参照

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分（1錠中）	添加剤
グリメピリド錠0.5mg「Me」	日局グリメピリド0.5mg	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ポリオキシル40
グリメピリド錠1mg「Me」	日局グリメピリド1.0mg	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ポリオキシル40、三二酸化鉄
グリメピリド錠3mg「Me」	日局グリメピリド3.0mg	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスポビドン、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ポリオキシル40、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

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

有効性成分の類縁物質が混入する可能性がある。

６．製剤の各種条件下における安定性

グリメピリド錠0.5mg「Me」[6,7]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装（包装製品、乾燥剤/アルミ袋入り）	6ヵ月	性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性、溶出性、含量	規格内
苛酷試験	40℃	無包装（遮光、気密）	3ヵ月	性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、含量 硬度（参考値）	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
	25℃、75%RH	無包装（遮光、開放）			判定基準の範囲内 硬度低下が認められた（45.1N→25.2N）。
	昼光色蛍光ランプ1000lux	無包装（気密）	50日 120万lux・hr		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。

グリメピリド錠 1mg「Me」[8,9]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装（包装製品、乾燥剤/アルミ袋入り）	6ヵ月	性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性、溶出性、含量	規格内
苛酷試験	40℃	無包装（遮光、気密）	3ヵ月	性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、含量 硬度（参考値）	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
	25℃、75%RH	無包装（遮光、開放）			判定基準の範囲内 硬度低下が認められた（36.4N→16.3N）。
	昼光色蛍光ランプ 1000lux	無包装（気密）	50日 120万 lux・hr		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。

グリメピリド錠 3mg「Me」[10,11]

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装（包装製品、乾燥剤/アルミ袋入り）	6ヵ月	性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性、溶出性、含量	規格内
苛酷試験	40℃	無包装（遮光、気密）	3ヵ月	性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、含量 硬度（参考値）	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
	25℃、75%RH	無包装（遮光、開放）			判定基準の範囲内 硬度低下が認められた（62.0N→29.3N）。
	昼光色蛍光ランプ 1000lux	無包装（気密）	50日 120万 lux・hr		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。

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（物理化学的変化）

該当しない

9．溶出性

＜溶出挙動における同等性＞

グリメピリド錠 0.5mg「Me」[12]

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」医薬審第 487 号（平成 9 年 12 月 22 日付）、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験」医薬審第 786 号（平成 13 年 5 月 31 日付））

試験方法：日局一般試験法　溶出試験法　パドル法

試験条件：

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃
試験液：pH7.5 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液
回転数：50 回転
試験回数：12 ベッセル

判定基準：
平均溶出率
pH7.5 50 回転
標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
個々の溶出率
pH7.5 50 回転
標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

試験結果：グリメピリド錠 0.5mg「Me」は、「含量が異なる経口固形製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「Me」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

pH7.5　50 回転

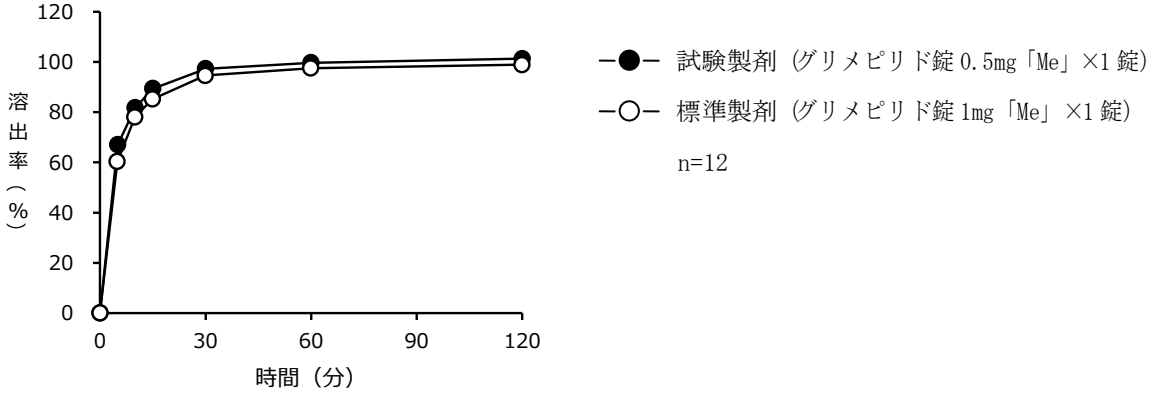


図　グリメピリド錠 0.5mg「Me」の溶出挙動における同等性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

表　グリメピリド錠0.5mg「Me」の溶出挙動における同等性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		判定時点	平均溶出率（%）		判定
回転数	試験液		標準製剤（グリメピリド錠1mg「Me」）	試験製剤（グリメピリド錠0.5mg「Me」）	
50回転	pH7.5	15分	85.2	89.4	適合

(n=12)

（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		判定時点	溶出率		判定
回転数	試験液		個々の溶出率（%）	平均溶出率（%）	
50回転	pH7.5	15分	89.2、92.2、87.9、88.6、91.0、87.4、87.0、92.9、88.0、89.4、88.5、90.7	89.4	適合

(n=12)

＜溶出挙動における類似性＞
グリメピリド錠1mg「Me」[13)]
(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」医薬審第487号(平成9年12月22日付)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」薬食審査発第1124004号(平成18年11月24日付))

試験方法：日局一般試験法　溶出試験法　パドル法
試験条件：
試験液量：900mL
試験液温度：37±0.5℃
試験液：pH1.2　（日本薬局方溶出試験第1液）
pH6.5　（薄めたMcIlvaineの緩衝液）
pH6.8　（日本薬局方溶出試験第2液）
水　（日本薬局方精製水）
回転数：50回転　pH1.2、pH6.5、pH6.8、水
100回転　pH6.8
試験回数：各12ベッセル

判定基準：
平均溶出率
pH1.2 50回転、水 50回転
標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合
規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。
pH6.5 50回転
標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。
pH6.8 50回転、pH6.8 100回転
標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

試験結果：グリメピリド錠 1mg「Me」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出試験の項に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において類似性の判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動は類似していると判定された。

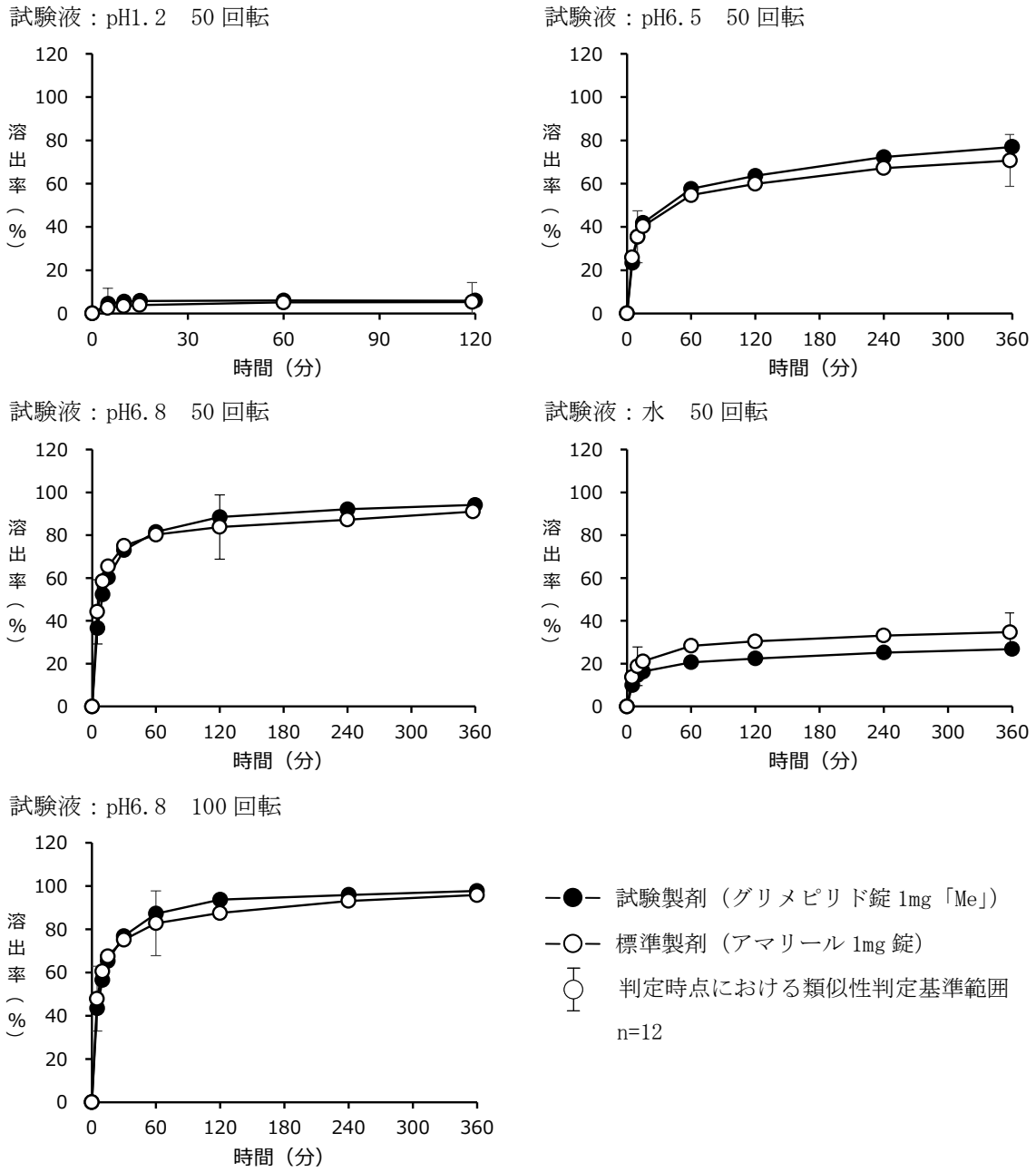


図　グリメピリド錠 1mg「Me」の溶出挙動における類似性

表　グリメピリド錠1mg「Me」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		判定時点	平均溶出率（%）		判定
回転数	試験液		標準製剤（アマリール 1mg 錠）	試験製剤（グリメピリド錠 1mg「Me」）	
50 回転	pH1.2	5 分	2.6	4.5	適合
		120 分	5.3	5.9	
	pH6.5	10 分	35.4	35.4	適合
		360 分	70.7	77.0	
	pH6.8	5 分	44.2	36.5	適合
		120 分	83.8	88.4	
	水	10 分	18.8	14.6	適合
		360 分	34.7	26.8	
100 回転	pH6.8	5 分	47.9	43.5	適合
		60 分	82.8	87.2	

(n=12)

グリメピリド錠 3mg「Me」[14)]
(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」医薬審第 487 号(平成 9 年 12 月 22 日付)、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」薬食審査発第 1124004 号(平成 18 年 11 月 24 日付))

試験方法：日局一般試験法　溶出試験法　パドル法
試験条件：
　試験液量：900mL
　試験液温度：37±0.5℃
　試験液：pH1.2　（日本薬局方溶出試験第 1 液）
　　pH6.5　（薄めた McIlvaine の緩衝液）
　　pH7.2　（日本薬局方溶出試験第 2 液）
　　水　（日本薬局方精製水）
　回転数：50 回転　pH1.2、pH6.5、pH7.2、水
　　100 回転　pH7.2
　試験回数：各 12 ベッセル

判定基準：
　平均溶出率
　　pH1.2 50 回転、pH6.5 50 回転、水 50 回転
　　標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合
　　規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。
　　pH7.2 50 回転、pH7.2 100 回転
　　標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合
　　規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の

平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

試験結果：グリメピリド錠 3mg「Me」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の溶出試験の項に従って試験を行った結果、規定されたすべての溶出試験条件において類似性の判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動は類似していると判定された。

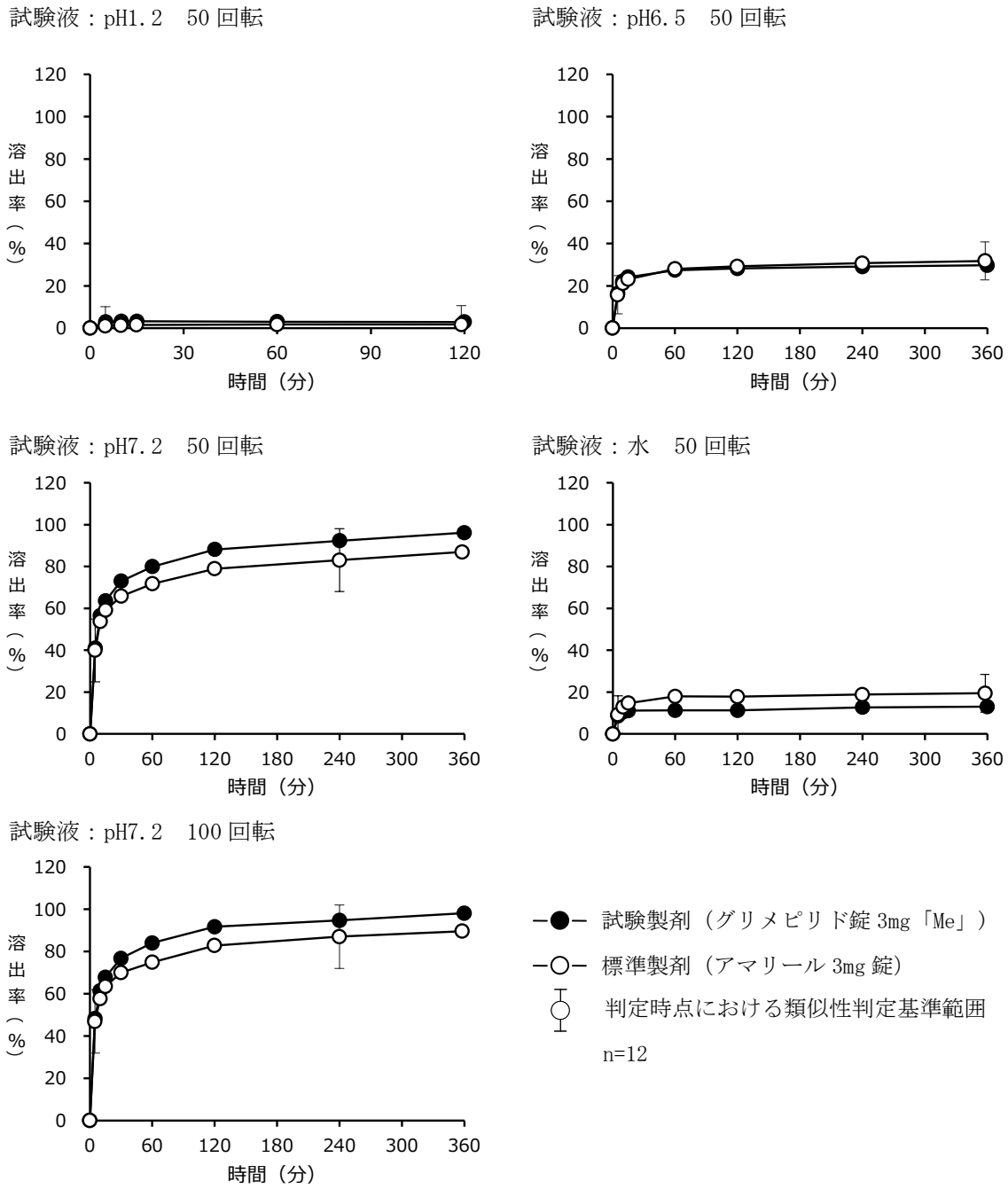


図　グリメピリド錠 3mg「Me」の溶出挙動における類似性

表　グリメピリド錠3mg「Me」の溶出挙動における類似性
（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件		判定時点	平均溶出率（%）		判定
回転数	試験液		標準製剤（アマリール 3mg 錠）	試験製剤（グリメピリド錠 3mg「Me」）	
50 回転	pH1.2	5 分	1.1	2.9	適合
		120 分	1.7	2.9	
	pH6.5	5 分	15.8	16.4	適合
		360 分	31.8	29.7	
	pH7.2	5 分	39.9	41.0	適合
		240 分	83.0	92.3	
	水	5 分	9.2	8.5	適合
		360 分	19.4	13.0	
100 回転	pH7.2	5 分	46.9	48.2	適合
		240 分	87.0	94.7	

(n=12)

＜公的溶出規格への適合性＞
グリメピリド錠 0.5mg・1mg・3mg「Me」は、いずれも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[15～17]。

試験方法	回転数	試験液	販売名	規定時間	溶出規格	溶出率	判定
溶出試験法 パドル法	50 回転	pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液 900mL	グリメピリド錠 0.5mg「Me」	15 分	75%以上	86.1～95.8%	適合
			グリメピリド錠 1mg「Me」	15 分	75%以上	83.1～87.2%	適合
			グリメピリド錠 3mg「Me」	30 分	70%以上	90.8～98.0%	適合

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「Me」〉
PTP 包装（乾燥剤入）　100 錠（10 錠×10）
〈グリメピリド錠 1mg「Me」〉
PTP 包装（乾燥剤入）　100 錠（10 錠×10）　500 錠（10 錠×50）
〈グリメピリド錠 3mg「Me」〉
PTP 包装（乾燥剤入）　100 錠（10 錠×10）

(3) 予備容量
該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
ピロー：ポリエチレン、アルミニウム箔
箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

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．効能又は効果に関連する注意

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

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

設定されていない

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1） 有効性検証試験

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、本剤 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）は本剤投与群で 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、本剤投与群で 27.0%（10/37 例）、プラセボ投与群で 20.0%（8/40 例）であり、本剤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[18]。

＜電子添文 17.1.1 より転記＞

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、本剤 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、本剤投

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[19]。

＜電子添文 17.1.2 より転記＞

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

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、本剤 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、試験前本剤未治療の小児患者（10 例）では 8.24%から 7.61%へ、試験前に本剤 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（ITTpopulation）。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[20]。[9.7.1 参照]

＜電子添文 17.2.1 より転記＞

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

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド[21)]

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。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は主に膵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[22)]。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[23)]。

＜電子添文 18.1 より転記＞

(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本剤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[24)]。

ウサギ、ラット、イヌを用いた経口投与試験において、本剤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[25)]。

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[26)]。

＜電子添文 18.2.1 より転記＞

2）インスリン作用の増強

イヌ正常血糖インスリンクランプ試験で、本剤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。また、本剤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[23)]。

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[23,27)]。

＜電子添文 18.2.2 より転記＞

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

健康成人男子6例に本剤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血清中濃度推移、及び薬物動態学的パラメータを示す[28]。

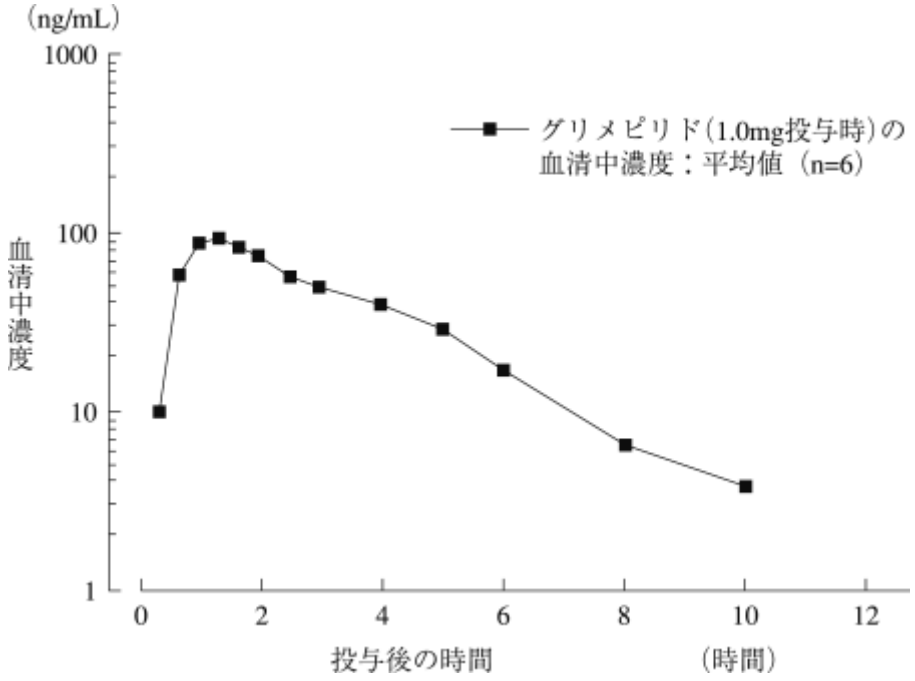


表　血清中濃度パラメータ

T_{max}	C_{max} (平均±SD)	半減期
1.33時間	103.5±29.1ng/mL	1.47時間

＜電子添文 16.1.1より転記＞

2) 反復投与

インスリン非依存型糖尿病患者9例に本剤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[29]。

＜電子添文 16.1.2より転記＞

3) 生物学的同等性試験

グリメピリド錠1mg「Me」、グリメピリド錠3mg「Me」

（「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」 医薬審第487号（平成9年12月22日付）、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」薬食審査発第1124004号（平成18年11月24日付））

グリメピリド錠 1mg「Me」とアマリール 1mg 錠又はグリメピリド錠 3mg「Me」とアマリール 3mg 錠を、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 又は 3mg）健康成人男子に朝食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、いずれも log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、それぞれ両剤の生物学的同等性が確認された[30,31]。

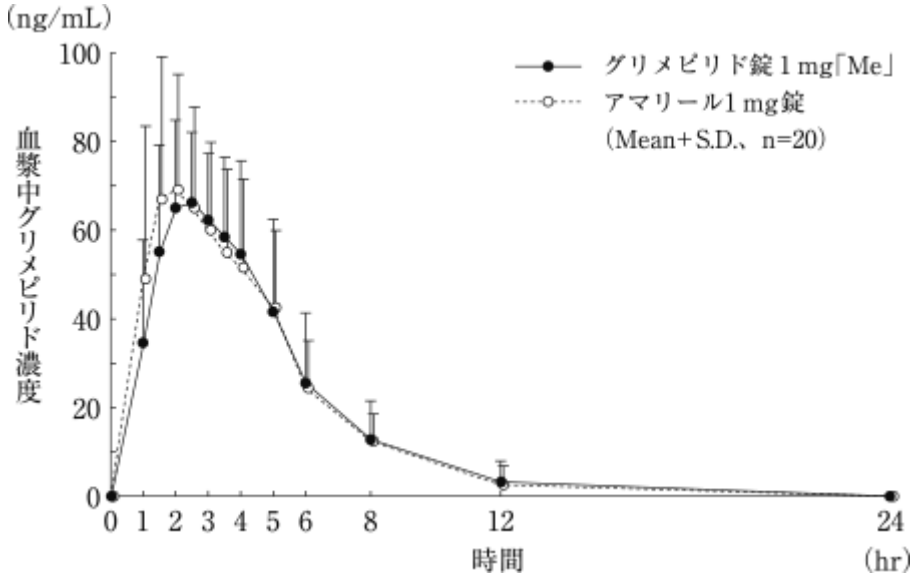


図　1mg 錠投与時の血漿中グリメピリド濃度推移

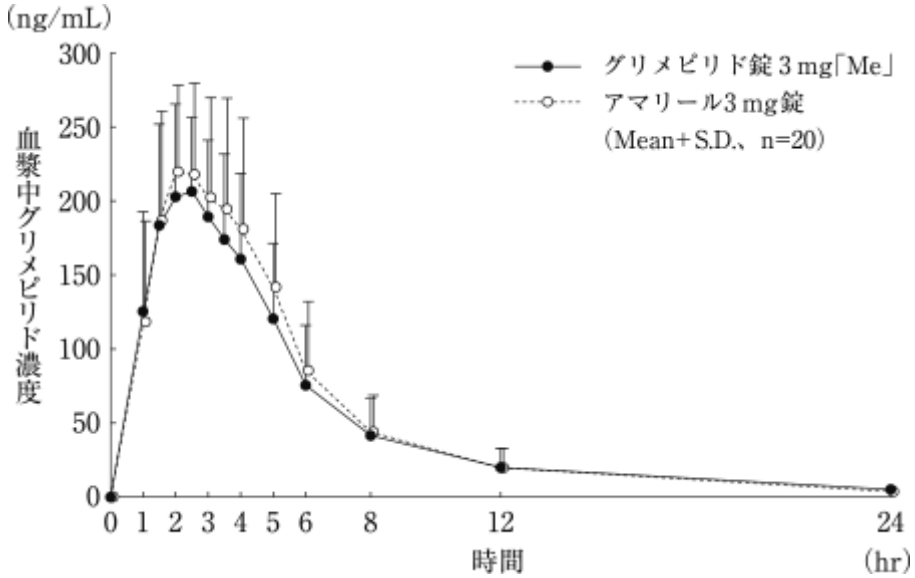


図　3mg 錠投与時の血漿中グリメピリド濃度推移

表　薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
グリメピリド錠 1mg「Me」	20	365.43±122.44	78.44±15.78	2.5±0.9	2.1±0.6
アマリール 1mg 錠	20	370.39±122.34	83.53±18.79	2.3±1.0	2.1±0.6
グリメピリド錠 3mg「Me」	20	1240.40±435.47	224.73±54.80	2.5±0.8	5.0±2.0
アマリール 3mg 錠	20	1312.98±476.61	243.60±66.83	2.3±0.9	3.8±1.5

Mean±S.D.

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。

グリメピリド錠0.5mg「Me」
グリメピリド錠0.5mg「Me」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（医薬審第786号、平成13年5月31日付）に基づき、グリメピリド錠1mg「Me」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた[12]（「Ⅳ.9.溶出性」の項参照）。

4）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[32]。［9.7.1参照］

表　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）（平均±SD）	Vss/F（L）（平均±SD）	$t_{1/2}$（h）（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

＜電子添文 16.1.4より転記＞

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

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
k_{el}(hr^{-1})：0.349±0.092（1mg錠単回経口投与時）[30]
0.163±0.068（3mg錠単回経口投与時）[31]

(4) クリアランス
該当資料なし

(5) 分布容積
該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

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

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ーはほぼ 100%であり、消化管からの吸収は良好であると考えられた[33)]。

＜電子添文 16.2 より転記＞

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ.6.(6)授乳婦」の項参照

(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

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

「Ⅶ.6.(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

本剤は、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[34,35)]。

（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[36)]。

＜電子添文 16.4.1 より転記＞

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「Ⅶ.4.吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７．排泄

健康成人男子 6 例に本剤 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[28,37)]。

外国人 3 例に ^{14}C-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[37)]。

＜電子添文 16.5 より転記＞

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

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・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

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．用法及び用量に関連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］

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］

(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］

(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、16.1.4、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 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		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		
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		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		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑

スルファメトキサゾール　等		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 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。 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		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。
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。
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降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降下作用が減弱される。

リファンピシン		肝代謝促進（CYP 誘導）により血糖降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降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降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降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、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（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）

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	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	味覚異常、CK 上昇、浮腫、倦怠感、

	解質異常	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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：グリメピリド錠0.5mg「Me」　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　グリメピリド錠1mg「Me」　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　グリメピリド錠3mg「Me」　劇薬、処方箋医薬品[注)]
　　注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：グリメピリド　劇薬

２．有効期間

有効期間：3年

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
その他の患者向け資材：有り
＜患者向け指導せん＞グリメピリド錠「Me」を服用されている方へ
（「XIII 2.その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：アマリール0.5mg錠・1mg錠・3mg錠
同　効　薬：アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリクロピラミド、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド等

７．国際誕生年月日

1995年6月[4)]

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

グリメピリド錠0.5mg「Me」

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
旧販売名 グリメピリド錠 0.5mg「タカタ」	2012年8月15日	22400AMX01046000	2012年12月14日	2012年12月14日
製造販売承認承継 及び販売名変更 グリメピリド錠 0.5mg「Me」	2017年9月29日	同上	2017年10月1日	2017年10月17日

グリメピリド錠 1mg「Me」

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
旧販売名 グリメピリド錠 1mg 「タカタ」	2010 年 7 月 15 日	22200AMX00584000	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
製造販売承認承継 及び販売名変更 グリメピリド錠 1mg 「Me」	2017 年 9 月 29 日	同上	2017 年 10 月 1 日	2017 年 10 月 17 日

グリメピリド錠 3mg「Me」

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
旧販売名 グリメピリド錠 3mg 「タカタ」	2010 年 7 月 15 日	22200AMX00585000	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
製造販売承認承継 及び販売名変更 グリメピリド錠 3mg 「Me」	2017 年 9 月 29 日	同上	2017 年 10 月 1 日	2017 年 10 月 17 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

グリメピリド錠 1mg「Me」及びグリメピリド錠 3mg「Me」

2011 年 2 月 17 日：「効能・効果」の変更及び「用法・用量」の追加

変更前	変更後
【効能・効果】 インスリン非依存型糖尿病（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、成人にはグリメピリドとして 1mg より開始し、1 日 1～2 回朝又は朝夕、食前又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	【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 回朝又は朝夕、食前又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。

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

グリメピリド錠 0.5mg「Me」

統一名（告示名）	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	HOT(9 桁)番号	レセプト電算コード （統一名）
グリメピリド 0.5mg 錠	3961008F3015	121900502	622897600
販売名	個別医薬品コード （YJ コード）		レセプト電算コード （販売名）
グリメピリド錠 0.5mg「Me」	3961008F3317		622190002

令和 4 年 3 月 4 日付厚生労働省告示第 57 号「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部を改正する件」による変更

グリメピリド錠 1mg「Me」

統一名（告示名）	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	HOT(9 桁)番号	レセプト電算コード （統一名）
グリメピリド 1mg 錠	3961008F1012	120047802	622897500
販売名	個別医薬品コード （YJ コード）		レセプト電算コード （販売名）
グリメピリド錠 1mg「Me」	3961008F1357		622004702

令和 4 年 3 月 4 日付厚生労働省告示第 57 号「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部を改正する件」による変更

グリメピリド錠 3mg「Me」

統一名（告示名）	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	HOT(9 桁)番号	レセプト電算コード （統一名）
グリメピリド 3 mg錠	3961008F2019	120048502	622847100
販売名	個別医薬品コード （YJ コード）		レセプト電算コード （販売名）
グリメピリド錠 3mg「Me」	3961008F2353		622004802

令和 3 年 3 月 5 日付厚生労働省告示第 62 号「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部を改正する件」による変更

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

XI．文献

１．引用文献

1) 第十八改正日本薬局方解説書
2) The Use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (World Health Organization)
3) オレンジブック総合版ホームページ＜http://www.jp-orangebook.gr.jp/＞（2023/9/19 アクセス）
4) 株式会社じほう：第十八改正日本薬局方医薬品情報 JPDI 2021
5) 第十八改正日本薬局方
6) グリメピリド錠0.5mg「Me」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）
7) グリメピリド錠0.5mg「Me」の無包装状態における安定性に関する資料（社内資料）
8) グリメピリド錠1mg「Me」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）
9) グリメピリド錠1mg「Me」の無包装状態における安定性に関する資料（社内資料）
10) グリメピリド錠3mg「Me」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）
11) グリメピリド錠3mg「Me」の無包装状態における安定性に関する資料（社内資料）
12) グリメピリド錠0.5mg「Me」の溶出性（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）
13) グリメピリド錠1mg「Me」の溶出試験に関する資料（社内資料）
14) グリメピリド錠3mg「Me」の溶出試験に関する資料（社内資料）
15) グリメピリド錠0.5mg「Me」の溶出性（公的溶出試験）に関する資料（社内資料）
16) グリメピリド錠1mg「Me」の溶出性（公的溶出試験）に関する資料（社内資料）
17) グリメピリド錠3mg「Me」の溶出性（公的溶出試験）に関する資料（社内資料）
18) アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要ト.Ⅰ.7.（1）
19) アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要ト.Ⅰ.7.（2）
20) アマリール錠：2010年6月18日承認、審査報告書
21) 薬剤分類情報閲覧システム＜https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/＞（2023/9/19 アクセス）
22) アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.Ⅰ.2.（1）
23) アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.Ⅰ.2.（2）
24) 中島光好　他：臨床医薬. 1993；9（3）：535-548
25) アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.Ⅰ.1
26) アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.Ⅰ.2.（1）
27) Müller, G., et al.：Biochem. Pharmacol. 1994；48（5）：985-996（PMID:8093111）
28) 中島光好　他：臨床医薬. 1993；9（3）：503-522
29) アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3.（2）.1）
30) グリメピリド錠1mg「Me」の生物学的同等性に関する資料（社内資料）
31) グリメピリド錠3mg「Me」の生物学的同等性に関する資料（社内資料）
32) アマリール錠：2010年6月18日承認、審査報告書
33) アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3.（1）.1）
34) Niemi, M., et al.：Clin. Pharmacol. Ther. 2002；72：326-332（PMID:12235454）
35) アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2.（7）.1）
36) アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2.（7）.6）
37) アマリール錠：1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3.（1）.2）

２．その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである。（2023年9月時点）

国名	販売名
米国	AMARYL®他

注）上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は、以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from a small number of published studies and postmarketing experience with AMARYL use in pregnancy over decades have not identified any drug associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal outcomes. However, sulfonylureas (including glimepiride) cross the placenta and have been associated with neonatal adverse reactions such as hypoglycemia. Therefore, AMARYL should be discontinued at least two weeks before expected delivery (*see Clinical Considerations*). Poorly controlled diabetes in pregnancy is also associated with risks to the mother and fetus (*see Clinical Considerations*). In animal studies (*see Data*), there were no effects on embryo-fetal development following administration of glimepiride to pregnant rats and rabbits at oral doses approximately 4000 times and 60 times the maximum human dose based on body surface area, respectively. However, fetotoxicity was observed in rats and rabbits at doses 50 times and 0.1 times the maximum human dose, respectively. The estimated background risk of major birth defects is 6% to 10% in women with pre gestational diabetes with a HbA1c >7% and has been reported to be as high as 20% to 25% in women with a HbA1c >10%. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> Disease-associated maternal and/or embryo-fetal risk Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth

	defects, still birth, and macrosomia related morbidity. **Fetal/neonatal adverse reactions** Neonates of women with gestational diabetes who are treated with sulfonylureas during pregnancy may be at increased risk for neonatal intensive care admission and may develop respiratory distress, hypoglycemia, birth injury, and be large for gestational age. Prolonged severe hypoglycemia, lasting 4-10 days, has been reported in neonates born to mothers receiving a sulfonylurea at the time of delivery and has been reported with the use of agents with a prolonged half-life. Observe newborns for symptoms of hypoglycemia and respiratory distress and manage accordingly. **Dose adjustments during pregnancy and the postpartum period** Due to reports of prolonged severe hypoglycemia in neonates born to mothers receiving a sulfonylurea at the time of delivery, AMARYL should be discontinued at least two weeks before expected delivery (*see Fetal/Neonatal Adverse Reactions*). **Data** **Animal data** In animal studies, there was no increase in congenital anomalies, but an increase in fetal deaths occurred in rats and rabbits at glimepiride doses 50 times (rats) and 0.1 times (rabbits) the maximum recommended human dose (based on body surface area). This fetotoxicity was bserved only at doses inducing maternal hypoglycemia and is believed to be directly related to the pharmacologic (hypoglycemic) action of glimepiride, as has been similarly noted with other sulfonylureas. **8.2 Lactation** **Risk Summary** Breastfed infants of lactating women using AMARYL should be monitored for symptoms of hypoglycemia (*see Clinical Considerations*). It is not known whether glimepiride is excreted in human milk and there are no data on the effects of glimepiride on milk production. Glimepiride is present in rat milk [*see Data*]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AMARYL and any potential adverse effects on the breastfed child from AMARYL or from the underlying maternal condition. **Clinical Considerations** **Monitoring for adverse reactions** Monitor breastfed infants for signs of hypoglycemia (e.g., jitters, cyanosis, apnea, hypothermia,excessive sleepiness, poor feeding, seizures). **Data** During prenatal and postnatal studies in rats, significant concentrations of glimepiride were present in breast milk and the serum of the pups. Offspring of rats exposed to high levels of glimepiride during pregnancy and lactation developed skeletal deformities consisting of shortening, thickening, and bending of the humerus during the postnatal period. These skeletal deformations were determined to be the result of nursing from mothers exposed to glimepiride.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C※

※:https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database (2023年9月アクセス)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details

(2)小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.特定の背景を有する患者に関する注意

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

9.7.2 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月)	8.4 Pediatric Use The pharmacokinetics, efficacy and safety of AMARYL have been evaluated in pediatric patients with type 2 diabetes as described below. AMARYL is not recommended in pediatric patients because of its adverse effects on body weight and hypoglycemia. The pharmacokinetics of a 1 mg single dose of AMARYL was evaluated in 30 patients with type2 diabetes (male=7; female=23) between ages 10 and 17 years. The mean (±SD) $AUC_{(0-last)}$ (339±203 ng·hr/mL), C_{max} (102±48 ng/mL) and $t_{1/2}$ (3.1±1.7 hours) for glimepiride were comparable to historical data from adults ($AUC_{(0-last)}$ 315±96 ng·hr/mL, C_{max} 103±34 ng/mL, and $t_{1/2}$ 5.3±4.1 hours). The safety and efficacy of AMARYL in pediatric patients was evaluated in a single-blind, 24-week trial that randomized 272 patients (8-17 years of age) with type 2 diabetes to AMARYL (n=135) or metformin (n=137). Both treatment-naive patients (those treated with only diet and exercise for at least 2 weeks prior to randomization) and previously treated patients (those previously treated or currently treated with other oral antidiabetic medications for at least 3 months) were eligible to participate. Patients who were receiving oral antidiabetic agents at the time of study entry discontinued these medications before randomization without a washout period. AMARYL was initiated at 1 mg, and then titrated up to 2, 4, or 8 mg (mean last dose 4mg) through Week 12, targeting a self-monitored fasting fingerstick blood glucose <126 mg/dL. Metformin was initiated at 500 mg twice daily and titrated at Week 12 up to 1000 mg twice daily (mean last dose 1365 mg). After 24 weeks, the overall mean treatment difference in HbA1c between AMARYL and metformin was 0.2%, favoring metformin (95% confidence interval -0.3% to +0.6%). Based on these results, the trial did not meet its primary objective of showing a similar reduction in HbA1c with AMARYL compared to metformin. Table：Change from Baseline in HbA1C and Body Weight in Pediatric Patients Taking Amaryl or Metformin

	Metformin	AMARYL
Treatment-Naive Patients*	N=69	N=72

HbA1C (%)		
Baseline (mean)	8.2	8.3
Change from baseline (adjusted LS mean)†	-1.2	-1.0
Adjusted Treatment Difference‡ (95%CI)	0.2 (-0.3; 0.6)	
Previously Treated Patients*	N=57	N=55
HbA1C (%)		
Baseline (mean)	9.0	8.7
Change from baseline (adjusted LS mean)†	-0.2	0.2
Adjusted Treatment Difference‡ (95%CI)	0.4 (-0.4; 1.2)	
Body Weight (kg)*	N=126	N=129
Baseline (mean)	67.3	66.5
Change from baseline (adjusted LS mean)†	0.7	2.0
Adjusted Treatment Difference‡ (95% CI)	1.3 (0.3; 2.3)	

* Intent-to-treat population using last-observation-carried-forward for missing data (AMARYL, n=127; metformin, n=126)

† adjusted for baseline HbA_{1c} and Tanner Stage

‡ Difference is AMARYL - metformin with positive differences favoring metformin

The profile of adverse reactions in pediatric patients treated with AMARYL was similar to that observed in adults *[see Adverse Reactions (6)]*.

Hypoglycemic events documented by blood glucose values <36 mg/dL were observed in 4% of pediatric patients treated with AMARYL and in 1% of pediatric patients treated with metformin. One patient in each treatment group experienced a severe hypoglycemic episode (severity was determined by the investigator based on observed signs and symptoms).

XIII. 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

(1) 粉砕

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室（Me ファルマ株式会社専用ダイヤル）
TEL（0120）261-158　FAX（03）3272-2438

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

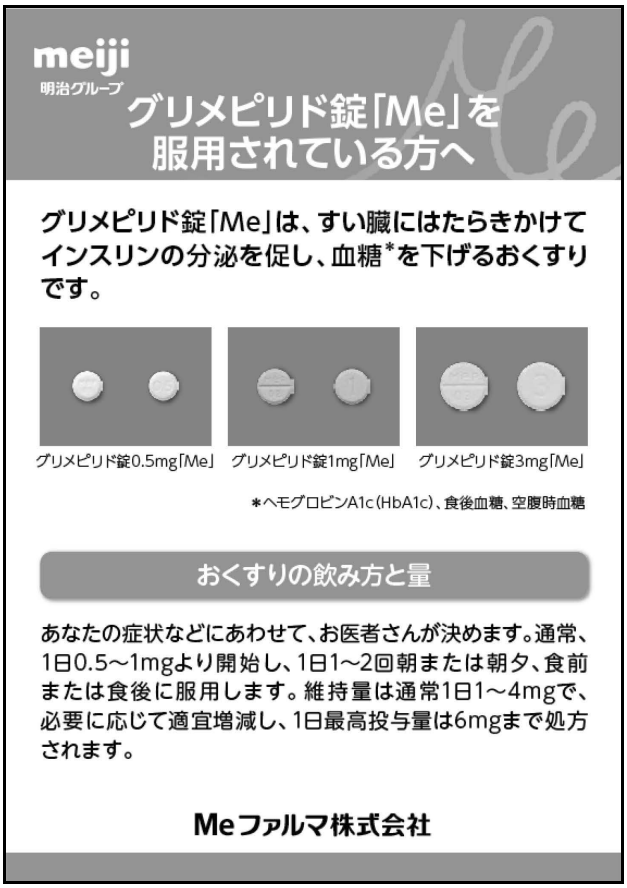
個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室（Me ファルマ株式会社専用ダイヤル）
TEL（0120）261-158　FAX（03）3272-2438

2. その他の関連資料

患者指導箋（表面）

※Me ファルマ株式会社 医療用ホームページからダウンロードしてご活用ください。



製造販売元
Meファルマ株式会社
東京都中央区京橋2-4-16
販売提携
Meiji Seikaファルマ株式会社
東京都中央区京橋2-4-16

IFGMM000406