

経口血糖降下剤

劇薬、処方箋医薬品^(注1)

グリベンクラミド錠1.25mg「トーウ」 グリベンクラミド錠2.5mg「トーウ」

《グリベンクラミド錠》

GLIBENCLAMIDE TABLETS 1.25mg "TOWA" /

TABLETS 2.5mg "TOWA"

貯 法：室温保存

使用期限：外箱、ラベルに記載

日本標準商品分類番号 873961				
	承認番号	薬価収載	販売開始	再評価(品質)
錠1.25mg	22200AMX00633	2010年11月	2010年11月	—
錠2.5mg	22000AMX00432	2008年6月	1995年7月	2000年2月

【警告】

重篤かつ遷延性の低血糖症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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

		グリベンクラミド錠1.25mg 「トーウ」	グリベンクラミド錠2.5mg 「トーウ」
1錠中の有効成分		日局 グリベンクラミド1.25mg	日局 グリベンクラミド2.5mg
添加物		乳糖水和物、アラビアゴム末、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースCa、ステアリン酸Mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸Mg
性状		白色の割線入り素錠で、においはない。	白色の片面割線入りの素錠
識別コード	本体	Tw534	Tw102
	包装		
外形	表		
	裏		
	側面		
錠径(mm)		6.0	8.0/4.0（長径/短径）
厚さ(mm)		1.9	2.1
質量(mg)		70	80

【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、1日量グリベンクラミドとして1.25～2.5mgを経口投与し、必要に応じ適宜增量して維持量を決定する。ただし、1日最高投与量は10mgとする。

投与方法は、原則として1回投与の場合は朝食前又は後、2回投与の場合は朝夕それぞれ食前又は後に経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 肝機能障害又は腎機能障害のある患者
- 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 肝機能障害又は腎機能障害
 - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 激しい筋肉運動
 - 過度のアルコール摂取者
 - 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
 - 「相互作用」の項に示す血糖降下作用を増強するおそれのある薬剤との併用

2. 重要な基本的注意

- * 1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
 - 投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
 - 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
 - 重篤かつ遷延性の低血糖を起こすがあるので、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は注意すること。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

3. 相互作用

*本剤は主に肝代謝酵素CYP2C9及びCYP3A4により代謝される。

1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン水和物 トラクリア	本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が増加したとの報告がある。	本剤及びボセンタン水和物は胆汁酸塩の排泄を阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。

2) 併用注意（併用に注意すること）

(1) 血糖降下作用を増強する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
インスリン製剤 ヒトインスリン等	臨床症状 血糖降下作用の増強による低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）	血中インスリン増大
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩		肝臓での糖新生抑制、腸管でのブドウ糖吸収抑制
チアゾリジン系薬剤 ビオグリタゾン		インスリン作用増強
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース等	α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）が起こることがある。 措置方法	糖吸収抑制
DPP-4 阻害薬 シタグリプチニン酸塩水和物等	併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察し、必要に応じて本剤又は併用薬剤の投与量を調節するなど慎重に投与すること。特にβ-遮断剤と併用する場合にはプロブ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、グルカゴン濃度低下
GLP-1 受容体作動薬 リラグルチド等		インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制
SGLT2阻害剤 イプラグリフロジン L-プロリン トホグリフロジン水和物等	低血糖症状が認められた場合には尿中へのブドウ糖排泄促進	
プロベネシド		腎排泄抑制
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		肝代謝抑制
サリチル酸剤 アスピリン サザビリン等	血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用	
プロピオニ酸系消炎剤 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〔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		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β-遮断剤 プロプラノロール メトプロロール等	臨床症状 血糖降下作用の増強による低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）	糖新生抑制 アドレナリンによる低血糖からの回復抑制 低血糖に対する交感神経症状抑制
モノアミン酸化酵素阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制
クラリスロマイシン	機序不明 左記薬剤が本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。	
サルファ剤 スルファメトキサゾール スルファジメトキシン等	措置方法 併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察し、必要に応じて本剤又は併用薬剤の投与量を調節するなど慎重に投与すること。特にβ-遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制
クロラムフェニコール		肝代謝抑制
テトラサイクリン系抗生素質 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
シプロフロキサン レボフロキサン水和物		機序不明
フィブロート系薬剤 ペザフィブロート クロフィブロート等		血中蛋白との結合抑制 肝代謝抑制 腎排泄抑制
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール等		肝代謝抑制 血中蛋白との結合抑制
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌促進が考えられている。

(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	臨床症状 血糖降下作用の減弱による高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトニ臭等）	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進
副腎皮質ホルモン製剤 コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン等	機序不明 肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下	
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺等	措置方法 併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	腸管でのブドウ糖吸収促進、グルカゴンの分泌促進、カテコラミンの作用増強、肝臓での糖新生促進
卵胞ホルモン製剤 エストラジオール安息香酸エステル エストリオール等		機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド 等	臨床症状 血糖降下作用の減弱による高血糖症状(嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等)が起こることがある。	インスリン分泌の抑制、末梢組織でのインスリン感受性の低下
ピラジナミド		機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。
イソニアジド	措置方法 併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	糖質代謝の障害による、血中ブドウ糖濃度上昇及び糖耐性障害
リファンピシン		肝代謝促進
ニコチン酸		肝臓でのブドウ糖の同化抑制
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン フルフェナジンマレイン酸塩 等		インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離
フェニトイント		インスリンの分泌阻害
ブセレリン酢酸塩		機序不明 ブセレリン酢酸塩投与により、インスリン非依存型糖尿病患者が依存型になったとの報告が海外である。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用（頻度不明）

- (1) **低血糖**：低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。
また、本剤の投与により低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
また、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間は再発することがある。
- (2) **無顆粒球症、溶血性貧血**：無顆粒球症、溶血性貧血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。
- (3) **肝炎、肝機能障害、黄疸**：AST(GOT)・ALT(GPT)・ γ -GTPの上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
血液 ^{注2)}	血小板減少、白血球減少
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)上昇
消化器	下痢、胃部膨満感、便秘、恶心、食欲不振、心窓部痛
過敏症 ^{注3)}	発疹、光線過敏症、そう痒感
精神神経系	めまい、けん怠感、眠気
その他	流涙、視力低下、浮腫、アルコール耐性低下、脱毛

注2) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注3) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、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。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある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、動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。]
- 2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。[他のスルホニルウレア系薬剤（トルブタミド）で母乳へ移行することが報告されている。]

7. 過量投与

徴候・症状：低血糖が起こることがある。（「副作用」の低血糖の項参照）

処置法：

- 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よいジュース、キャンディ等を摂取させる。
- 2) 意識障害がある場合：ブドウ糖液（50%20mL）を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。
- 3) その他：血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

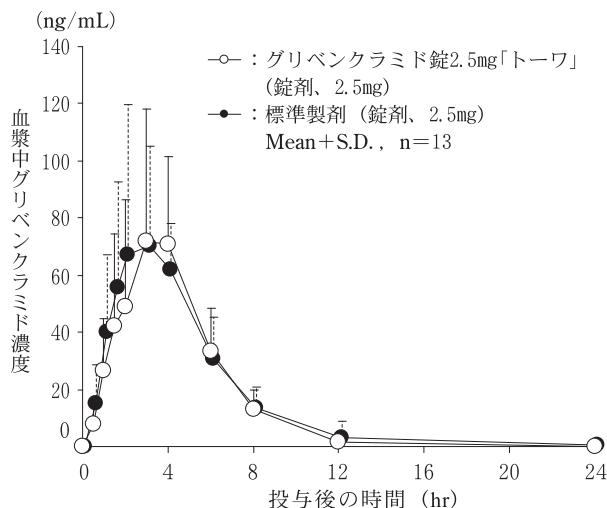
- 1) スルホニルウレア系薬剤（トルブタミド1日1.5g）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。
- 2) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

【薬物動態】

1. 生物学的同等性試験

1) グリベンクラミド錠2.5mg 「トーワ」

グリベンクラミド錠2.5mg 「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（グリベンクラミドとして2.5mg）健康成人男子（n=13）に絶食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）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された（昭和55年5月30日 薬審第718号に基づく）¹⁾。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₂₄ (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
グリベンクラミド錠2.5mg 「トーワ」 (錠剤、2.5mg)	369.2±159.9	89.6±36.0	3.50±1.04	1.79±0.57
標準製剤 (錠剤、2.5mg)	399.3±137.1	85.1±40.3	3.27±1.48	2.27±1.81

(Mean±S. D., n=13)

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

2) グリベンクラミド錠1.25mg 「トーワ」

<参考資料>

グリベンクラミド錠1.25mg 「トーワ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠（グリベンクラミドとして2.5mg）雄性ビーグル犬（n=12）に絶食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）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された²⁾。

2. 溶出挙動

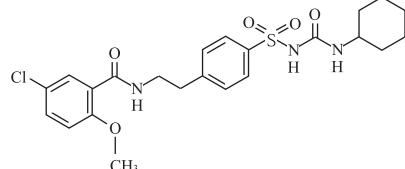
グリベンクラミド錠1.25mg 「トーワ」及びグリベンクラミド錠2.5mg 「トーワ」は、日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたグリベンクラミド錠の溶出規格にそれぞれ適合していることが確認されている^{3,4)}。

【薬効薬理】

インスリン分泌能の残存する脾ランゲルハンス島β細胞を刺激してインスリンの分泌を高める。インスリン分泌作用は、β細胞のATP依存性K⁺チャネルを閉じて脱分極を起こすことによりCa²⁺チャネルを開口し、Ca²⁺を細胞内に流入させることによる⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：グリベンクラミド (Glibenclamide)

化学名：4-[2-(5-Chloro-2-methoxybenzoylamino)ethyl]-N-(cyclohexylcarbamoyl)benzenesulfonamide

分子式：C₂₃H₂₈ClN₃O₅S

分子量：494.00

性状：白色～微帶黃白色の結晶又は結晶性の粉末である。
N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、クロロホルムにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（95）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：169～174°C

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験（40°C、相対湿度75%、6ヶ月）の結果、グリベンクラミド錠1.25mg 「トーワ」及びグリベンクラミド錠2.5mg 「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ3年間安定であることが推測された^{6,7)}。

【包 裝】

グリベンクラミド錠1.25mg 「トーワ」：100錠（PTP）

グリベンクラミド錠2.5mg 「トーワ」：100錠、1000錠（PTP）
1000錠（バラ）

【主 文 献】

- 1) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験（錠2.5mg）
- 2) 東和薬品株式会社 社内資料：生物学的同等性試験（錠1.25mg）
- 3) 東和薬品株式会社 社内資料：溶出試験（錠1.25mg）
- 4) 東和薬品株式会社 社内資料：溶出試験（錠2.5mg）
- 5) 第十六改正日本薬局方解説書、C-1352、2011
- 6) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験（錠1.25mg）
- 7) 東和薬品株式会社 社内資料：安定性試験（錠2.5mg）

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献（社内資料を含む）は下記にご請求下さい。

東和薬品株式会社 学術部DIセンター（24時間受付対応）

〒571-8580 大阪府門真市新橋町2番11号

☎ 0120-108-932 TEL 06-6900-9108 FAX 06-6908-5797

<http://www.towayakuhin.co.jp/forstaff>



製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号