

## 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 2013 に準拠して作成

### 経口血糖降下剤

# ジメリン<sup>®</sup>錠250mg

Dimelin<sup>®</sup>

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬, 処方箋医薬品 <sup>注1)</sup> 注1) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 アセトヘキサミド 250mg
一般名	和名: アセトヘキサミド 洋名: Acetohexamide
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日: 1968年3月7日 薬価基準収載年月日: 1969年1月1日 発売年月日: 1968年11月1日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 営業本部 営業推進部 学術情報課 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/">http://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/</a>

本 IF は 2018 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# IF 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受け、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることになった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### [IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならぬ。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
<b>II. 名称に関する項目</b>	
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）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	10
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 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	12
2. 薬理作用	12
<b>VI. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	14
3. 吸收（外国人データ）	14
4. 分布	14
5. 代謝	15
6. 排泄	16
7. トランスポーターに関する情報	16
8. 透析等による除去率	16
<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	17
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
3. 効能又は効果に関する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	21
8. 副作用	28
9. 高齢者への投与	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	31
11. 小児等への投与	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
13. 過量投与	32
14. 適用上の注意	32

15. その他の注意	32
16. その他	32

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	33

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	35
2. 有効期間又は使用期限	35
3. 貯法・保存条件	35
4. 薬剤取扱い上の注意点	35
5. 承認条件等	35
6. 包装	35
7. 容器の材質	35
8. 同一成分・同効薬	36
9. 国際誕生年月日	36
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	36
11. 薬価基準収載年月日	36
12. 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	36
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	36
14. 再審査期間	36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	37
17. 保険給付上の注意	37

## X I. 文献

1. 引用文献	38
2. 他の参考文献	40

## X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41

## X III. 備考

他の関連資料	42
--------	----

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

1942年にスルホンアミド剤の血糖降下作用が発見され、1956年に開発されたカルブタミド、トルブタミドが、糖尿病に用いて有効であることが確認されて以来、各種のスルフォニル尿素系製剤が次々に創製された。

アセトヘキサミドは1961年にアメリカのイーライリリー社研究所において合成されたスルフォニル尿素系製剤で、構造上フェニル環のパラ位にアセチル基を、尿素の一端にシクロヘキシル基を有する。アセトヘキサミドはカナダで1962年に承認され、日本では1964年10月にジメリン錠(500mg)が承認され、1968年3月にジメリン錠250mgが承認された。また、2003年2月にジメリン錠からジメリン錠500mg\*への販売名変更が承認された。

本剤の第一次及び第二次再評価結果は、それぞれ1978年3月、1993年3月に通知された。なお、アセトヘキサミドは日局に9局から収載されている。

2016年12月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に販売を移管した。

2018年4月、塩野義製薬株式会社から共和薬品工業株式会社に製造販売承認が承継された。

\*ジメリン錠500mgは2018年3月に販売中止されている。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 主代謝物 L-(-)-ヒドロキシヘキサミドはアセトヘキサミドとほぼ同等の血糖降下作用を有する。(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 本剤の血糖降下作用の作用時間は、8～24時間である。(「VI. 2. (3) 作用発現時間・持続時間」の項参照)
- (3) 承認時における安全性評価対象例124例中、低血糖を除いた臨床検査値の異常変動を含む副作用は8例(6.5%)、9件認められた。主なものは、胃腸障害4件、食欲不振1件等であった。再評価結果における安全性評価対象例614例中、低血糖を除いた臨床検査値の異常変動を含む副作用は37例(6.0%)、44件認められた。主なものは、胃腸障害8件、恶心・嘔吐6件、Al-P上昇5件等であった。  
低血糖については、再評価結果において50例(頻度不明)の重症低血糖症が報告されている。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)
- (4) 重大な副作用：低血糖、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症があらわれることがある。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名 :

ジメリン<sup>®</sup>錠 250mg

(2) 洋名 :

Dimelin<sup>®</sup>

(3) 名称の由来 :

Diabetes mellitus (糖尿病) の, Di 及び meli をとり, 語呂調整に n を入れた。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法) :

アセトヘキサミド(JAN) [日局]

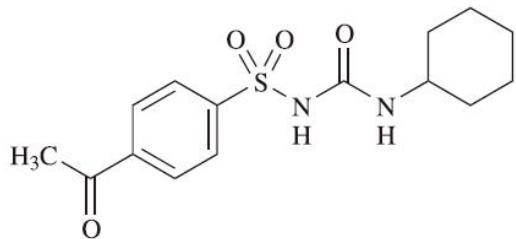
(2) 洋名(命名法) :

Acetohexamide (JAN)

(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>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

分子量 : 324.40

### 5. 化学名(命名法)

4-Acetyl-N-(cyclohexylcarbamoyl)benzenesulfonamide (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験成分記号 : S-5900

7. CAS 登録番号

968-81-0

### 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～帯黃白色の粉末である<sup>2)</sup>。

##### (2) 溶解性 :

表III-1 溶解性<sup>2)</sup>

(測定温度 20 ± 5°C)

溶 媒	溶質 1g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	1mL 以上	10mL 未満	溶けやすい
アセトン	30mL 以上	100mL 未満	やや溶けにくい
メタノール	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい
エタノール(99.5)	100mL 以上	1000mL 未満	溶けにくい
水	10000mL 以上		ほとんど溶けない

\* : 日局 17 通則 30 による

##### (3) 吸湿性 :

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点 :

融点 : 約 185°C (分解)<sup>2)</sup>

##### (5) 酸塩基解離定数 :

$pK_a = 6.75$  (スルホンアミド基) [滴定法]<sup>3)</sup>

$pK_a = 4.63$  (由来基 : 不明) [分光光度法]<sup>4)</sup>

##### (6) 分配係数 :

275 [pH 7.4, 1-オクタノール/緩衝液]<sup>4)</sup>

##### (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

### (1) 加速試験

試験項目：性状、確認試験、融点、溶状、シクロヘキシルアミン、1,3-ジシクロヘキシルウレア、類縁物質、乾燥減量、白度、定量法、タップデンシティ

表III-2 原薬の安定性(加速試験)

(3 ロットの成績)

保存条件	保存形態	保存期間(月)	試験結果
40°C 75%RH	ポリエチレン袋に入れ、口を折り曲げ結束バンドで留める。	0, 2, 4, 6	シクロヘキシルアミン、1,3-ジシクロヘキシルウレアが漸増し、白度がわずかに減少する傾向にあったがいずれも規格値内であった。その他の試験項目については変化は認められなかった。

測定法：GLC (Gas-Liquid Chromatography；気-液体クロマトグラフィー) ほか

### (2) 長期保存試験

アセトヘキサミドは結晶性粉末状態で、室温、遮光状態で4年間性状、含量の変化を認めない。

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「アセトヘキサミド」の確認試験による。

## 4. 有効成分の定量法

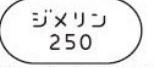
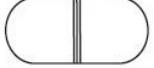
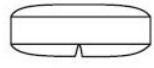
日局「アセトヘキサミド」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤 形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

表IV-1 組成・性状

販売名	ジメリン錠 250mg		
成分・含量 (1錠中)	アセトヘキサミド 250mg		
添加物	コムギデンプン、バレイショデンプン、メチルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク		
性状・剤形	白色又はわずかに黄色を帯びた白色の長い円形の錠剤（割線入り）		
外形			
	表面	裏面	側面
大きさ	長径 約 13.0mm 短径 約 6.0mm 厚さ 約 4.8mm		
重量	約 0.33g		
識別コード	ジメリン 250		

(2) 製剤の物性：

該当資料なし

(3) 識別コード：

「表IV-1 組成・性状」参照

(4) 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：

「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物：

「表IV-1 組成・性状」参照

(3) その他：

該当しない

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

該当資料なし

<参考：500mg 錠※のデータ>

表IV-2 製剤の安定性(錠 500 mg)

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目		
			性状	含量* (%) (規格値：90%～110%)	シクロヘキシルアミン(ppm) (規格値：500 以下)
室温	PTP 100錠 包装	試験開始時	白色	98.3～100.1	48.8～124.0
		12カ月	変化なし	99.0～101.5	103.8～232.9
		24カ月	変化なし	100.7～101.8	134.1～246.8
		36カ月	変化なし	99.6～100.9	164.9～307.2

測定法：GLC ほか

\*：表示量に対する百分率(%)

※ジメリン錠 500mg は 2018 年 3 月に販売中止されている。

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

## 7. 溶出性<sup>3)</sup>

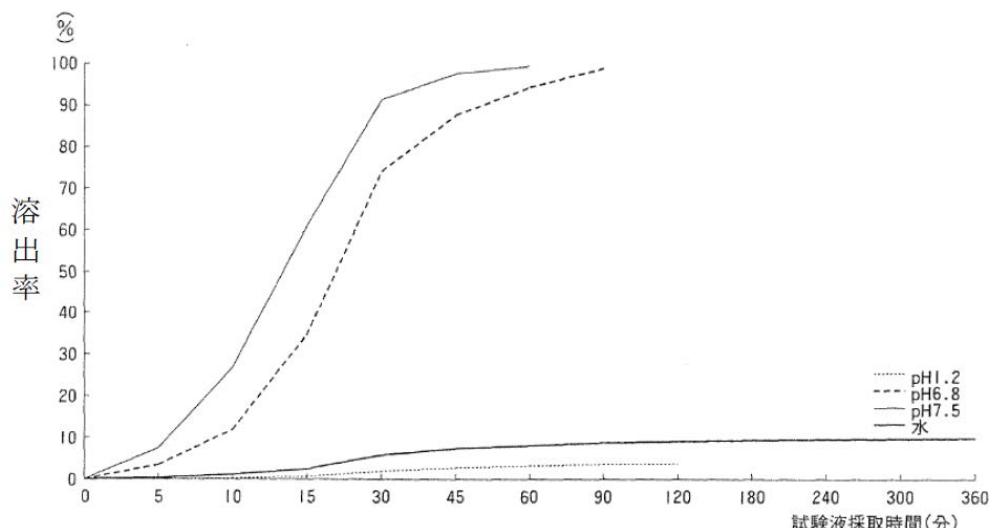
局外規第三部「アセトヘキサミド 250mg 錠」の溶出試験法により試験を行うとき、これに適合する(本品の 10 分間及び 45 分間の溶出率は、それぞれ 50%以下及び 75%以上である)。

[参考]品質再評価時の溶出試験結果

試験液: 水, pH 1.2, pH 6.8 (基準液), pH 7.5

回転数: 50 rpm

界面活性剤: 使用せず



図IV-1 溶出試験(錠 250 mg)

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン・エタノール試液による呈色沈殿反応

(2) 紫外可視吸収スペクトル

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法により定量する。

## 11. 力 価

本剤は力価表示に該当しない。

## 12. 混入する可能性のある夾雜物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## Ⅴ. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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。)

### 2. 用法及び用量

通常、1日量アセトヘキサミドとして250mg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1000mgとする。

投与方法は、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。

(解説)

上記用法に記載された食前又は食後に投与する理由として、以下のことが考えられる。

食前投与とする理由：スルフォニル尿素系製剤(SU剤)の主な作用はインスリンの分泌促進である。そのため、食後投与では血糖が既に上昇した後から作用させることになり、効率が悪いので食前投与を原則とするべきである<sup>5)</sup>。

食後投与とする理由：SU剤を食前投与すると血糖は下降するが、血中インスリンの上昇はみられない。SU剤を食事と共に投与したときに血中インスリンの分泌増加をみる。特に、SU剤の長期投与の場合には血糖降下と血中インスリンには有意の相関がみられない。したがって、長期SU剤療法での血糖コントロールにおいて食前投与の特別なメリットは期待し難い。胃への影響から食後投与が一般的である<sup>6)</sup>。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ：

該当しない

#### (2) 臨床効果：

(参考)

1) 承認時における有効性評価対象例は70例であり、有効率は64.3%（45例）であった<sup>7)</sup>。

再評価結果における有効性評価対象例は256例であり、有効率は75.8%（194例）であった<sup>8)</sup>。

塩野義製薬集計；吉田秀雄ほか：社内資料（アセトヘキサミドの臨床成績、1963）ほか  
(未公表文献計3文献の集計)

塩野義製薬集計；藤田進ほか：新薬と臨牀、1967, 16(6), 699を含む計11文献

2) 1日投与量別有効率

表V-1 1日投与量別有効率

	有効率* (%)			
	250mg	500 mg	750 mg	1000 mg
承認時 <sup>7)</sup>	— (4/6)	64.0 (16/25)	— (3/6)	75.0 (9/12)
再評価結果 <sup>9)</sup>	— (2/2)	90.9 (30/33)	— (2/2)	81.1 (30/37)

\* : 有効率(%) = (有効例数/有効性評価対象例数) × 100

塩野義製薬集計；吉田秀雄ほか：社内資料(アセトヘキサミドの臨床成績, 1963)ほか(未公表文献計3文献の集計)

塩野義製薬集計；三村悟郎ほか：現代の臨床, 1969, 3 (11), 715 を含む計3文献

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)：

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

---

## 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

スルフォニル尿素系製剤：トルブタミド, クロルプロパミド等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序：

- 1) 本剤は主として膵 $\beta$ 細胞を刺激して、内因性インスリンの分泌を促進し血糖を下げる<sup>10)</sup>。
- 2) 主代謝物 L-(–)-ヒドロキシヘキサミドはアセトヘキサミドとほぼ同等の血糖降下作用を有する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績：

##### 1) アセトヘキサミドの血糖降下作用(ラット)

ラット(Wistar 系雄,  $n = 6$ )にアセトヘキサミド 100 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 ~ 2 時間後に有意な血糖降下が認められ、血糖降下作用は 5 時間持続した。アセトヘキサミド 100 mg/kg を 1 日朝夕 2 回、7 日間連続経口投与したときも同様の血糖降下が認められた。(測定法：グルコースオキシダーゼ法、解析方法：多重比較) また、アセトヘキサミド 100 mg/kg を 7 時間の間隔を空け 2 回経口投与したとき、2 回目の経口投与後 2 時間目の血漿インスリン(IRI)濃度において、対照群と有意な差が認められた<sup>12)</sup>。(測定法：固相法、解析方法：多重比較)

##### 2) 糖尿病患者に対するアセトヘキサミドの血糖降下作用

入院中の未治療糖尿病患者(35 ~ 54 歳,  $n = 8$ )に約 1 週間食事療法を実施して血糖値の日内変動を観察した。続いて、ジメリン 500 mg を朝食前に連続経口投与し、約 1 週間後に再びジメリンを投与した状態で、血糖値の日内変動を観察した。食事療法のみの時期には、血糖値は 3 回の食事に対応して上昇しピークを示したが、ジメリンを投与している時期には、血糖値は投与前の血糖値に比較して 1 日中全般に下降し、食事による明らかなピークが認められなかつた<sup>13)</sup>。(測定法：グルコースオキシダーゼ法)

#### (3) 作用発現時間・持続時間：

##### 1) 作用発現時間

健康成人女性にアセトヘキサミド錠 500 mg ( $n = 4$ ), 1000 mg ( $n = 5$ )を単回経口投与したとき、血糖降下作用は投与後 1 時間ぐらいから始まり、500 mg では投与 3 時間後、1000 mg では投与 6 時間後が最大であった<sup>14)</sup>。

##### 2) 作用持続時間(外国人データ)

8 ~ 24 時間<sup>15)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度 :

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間 :

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度 :

糖尿病患者にアセトヘキサミド錠 250 mg を朝食前 30 分に単回経口投与したときのアセトヘキサミド及び主代謝物ヒドロキシヘキサミドの総和の血清中濃度は、投与後 0.90 ~ 1.45 時間で最高濃度に達し、 $T_{1/2}$  は 1.5 ~ 5.08 時間であった<sup>16)</sup>。

表VII-1 薬物動態パラメータ(糖尿病患者、単回経口投与)

投与量 (mg)	<i>n</i>	Cmax ( $\mu$ g/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu$ g · hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	Ka (hr <sup>-1</sup> )	Kel (hr <sup>-1</sup> )	Vd (L)
250	4	33.2 ± 8.7	1.11 ± 0.24	162.4 ± 75.5	3.17 ± 1.47	9.07 ± 3.42	0.27 ± 0.14	7.1 ± 2.1

測定法 : HPLC (High Performance Liquid Chromatography ; 液体クロマトグラフィー) (mean ± S.D.)

#### (4) 中毒域 :

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響 :

##### 1) 食事の影響

###### ① 食物

「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由 (2) 3)」参照

(解説)

低血糖を起こしやすい条件(食事が遅れたり、食事量又は糖質の摂取が少ない等)<sup>17)</sup>での本剤服用は低血糖発生の危険が増大する。

###### ②嗜好品：アルコール

「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由 (2) 5)」参照

(解説)

1. アルコール大量摂取時にスルフォニル尿素系製剤(SU 剤)を服用した場合は、SU 剤の作用が増強し、低血糖症状が発現することがある<sup>18)</sup>。1 日アセトヘキサミド 1000 mg 服用している 45 歳の男性がウイスキー水割り 3 杯飲酒後、急に血圧低下し、全身蒼白となり低血糖症状を呈した。直ちに補液等を施行し、数時間後に好転した<sup>19)</sup>。

2. アルコール長期大量服用者では、アセトヘキサミドは活性代謝物が増加し、血糖降下作用が増強するおそれがある<sup>18)</sup>。

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

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 :

「表VII-1 薬物動態パラメータ(糖尿病患者, 単回経口投与)」参照

(3) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(4) 消失速度定数 :

「表VII-1 薬物動態パラメータ(糖尿病患者, 単回経口投与)」参照

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

「表VII-1 薬物動態パラメータ(糖尿病患者, 単回経口投与)」参照

(7) 血漿蛋白結合率(外国人データ) :

平衡透析法にて測定されたアルブミンとの結合率は pH 6.5, 7.4, 8.4 のとき, それぞれ 85.1%, 88.1%, 85.0% であった<sup>20)</sup>。

## 3. 吸 収(外国人データ)

消化管から吸収される<sup>21)</sup>。

## 4. 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(外国人データ) :

アセトヘキサミドは胎盤を通過し, 胎児に移行し, 胎児の脳のラングルハンス島を刺激する。32歳の妊娠糖尿病の黒人女性に, 妊娠36週で自然分娩をする直前の3日間アセトヘキサミドを1000mg/日投与した。出生児の血中アセトヘキサミド濃度は, 生後1時間

及び 3 時間目が共に 90  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 7 時間目及び 10 時間目がそれぞれ 150  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 44  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、代謝物ヒドロキシヘキサミド濃度は 10 時間目が 54  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、低血糖が認められた<sup>22)</sup>。

(3) 乳汁への移行性(外国人データ) :

アセトヘキサミドが母乳中に移行するかどうかは不明である<sup>15)</sup>。

(参考)

他のスルフォニル尿素系製剤で母乳中に移行することが報告されている。糖尿病で妊娠中の婦人 2 例に、妊娠初期の 1/3 から期間内ずっとトルブタミド 500 mg を 1 日 2 回経口投与した。分娩後 3 日目、トルブタミド 500 mg 経口投与後 4 時間目の静脈血検体と母乳検体を採取した。トルブタミドはこれら 2 例の母乳中に移行し、母乳中濃度は平均 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 18  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、そのときの血清中濃度はそれぞれ平均 35  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 45  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった<sup>23)</sup>。

クロルプロパミドは母乳中に移行し、母乳中濃度は 500 mg 単回投与 5 時間後、5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (クロルプロパミド 250 mg 単回投与 5 時間後の血中濃度は 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) であった<sup>15)</sup>。

(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

## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路(外国人データ) :

代謝部位：肝臓<sup>21)</sup>

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種 :

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率(外国人データ) :

尿中の代謝物は L-(−)-ヒドロキシヘキサミド、4'-トランス-ヒドロキシアセトヘキサミド、L-(−)-4'-トランス-ヒドロキシヒドロキシヘキサミドで、主代謝物の L-(−)-ヒドロキシヘキサミドは活性である<sup>24)</sup>。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路(外国人データ) :

主に尿中、一部胆汁中に排泄される<sup>25)</sup>。

### (2) 排泄率(外国人データ) :

### (3) 排泄速度 :

糖尿病患者 6 例に <sup>14</sup>C-標識アセトヘキサミド 1000 mg を経口投与したとき、尿中総放射能排泄率は 24 時間で投与量の 71.6%，48 時間で 77.2% であった<sup>25)</sup>。

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

血液透析：透析による除去は少ない<sup>26)</sup>。

## 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

#### 【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。

(解説)

過量投与(摂食の抜け、激しい運動による二次的な過量も含む)により、重篤な意識障害を招來した症例があり、安易な投与が行われないように特記されたものである。

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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。]

(解説)

重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又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的適応であり、経口糖尿病用剤は無効とされている。また、若年型糖尿病やブリットル型糖尿病等のインスリン依存型糖尿病は膵臓の $\beta$ 細胞よりインスリンが分泌されないため、 $\beta$ 細胞に作用してインスリン分泌を促進する経口糖尿病用剤は無効である<sup>27, 28)</sup>。

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。]

(解説)

重篤な肝機能障害の場合には、肝グリコーゲン分解の障害、インスリン分解の低下が認められ、経口糖尿病用剤の投与は低血糖を引き起こすおそれがある<sup>27)</sup>。また、経口糖尿病用剤による直接の肝障害増悪の心配もある。重篤な腎機能障害の場合には、経口糖尿病用剤の蓄積が起り低血糖が誘発されるおそれがある<sup>29)</sup>。

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。]

(解説)

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。そのため、重症感染症にはインスリンが絶対的適応であり、経口糖尿病用剤を投与するのは危険である。手術や外傷等のストレスにより副腎髄質からアドレナリンの分泌が増加し、次いで視床下部からの刺激により脳下垂体前葉からACTHの分泌増加、更に、副腎皮質ホルモン(コルチゾール)の分泌が増加する。アドレナリンはグリコーゲン及び脂質の分解を促進し、インスリンの分泌を抑制する。コルチゾールは蛋白、アミノ酸から糖新生を促進して高血糖を起こす方向に作用するので、このような状態にある糖尿病患者では血糖のコントロー

ルが困難であり、経口糖尿病用剤の投与は危険である。一般に、経口糖尿病用剤からインスリン治療に切り替えるのが原則である<sup>27, 30)</sup>。

#### 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。]

(解説)

下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者では、食物の吸収不全により、経口糖尿病用剤の投与時、低血糖の発生をみることがある<sup>27, 29)</sup>。

#### 5. 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)

本剤の再投与により重篤な過敏症を起こすおそれがある。また、他のスルフォニル尿素系製剤に切り替えるても同様にアレルギー反応を起こす可能性が強い。

#### 6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「10. 妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項参照]

#### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

#### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

#### 5. 慎重投与内容とその理由

##### (1)既に肝又は腎機能障害のある患者

(解説)

ほとんどのスルフォニル尿素系製剤は肝において代謝され、腎から排泄される。したがって、肝、腎にある程度以上の障害があれば血糖降下作用は長く持続する。急性肝炎あるいは代謝不全にある肝疾患及び急性腎疾患等では、疾患そのもの、あるいは治療の影響で代謝状態が不安定である<sup>31)</sup>。更に、肝障害合併例ではスルフォニル尿素系製剤による肝障害増悪の心配もある<sup>29)</sup>。

##### (2)次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態

###### 1)肝又は腎機能障害

(解説)

ほとんどのスルフォニル尿素系製剤は肝において代謝され、腎から排泄されるため、肝の代謝、腎の排泄障害により血糖降下作用は長く持続する<sup>31)</sup>。

## 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

(解説)

脳下垂体機能不全又は副腎機能不全では、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有するホルモンの分泌不全あるいは欠乏のため、糖新生が減少し、インスリン感受性も亢進するので、低血糖を来しやすい<sup>32)</sup>。

## 3) 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

(解説)

スルフォニル尿素系製剤の適正量を使用していても食事摂取量の過少、下痢による吸収不全等の場合には低血糖を見ることがある<sup>29)</sup>。歯痛、抜歯時や体調不良による食欲不振で食事が十分摂れない場合に、いつもどおりの量の薬剤投与によって重症の低血糖に陥ることがしばしば経験される。したがって、体調不良時には食事、薬剤の用い方に適切な工夫が必要である<sup>33)</sup>。

## 4) 激しい筋肉運動

(解説)

スルフォニル尿素系製剤はインスリン分泌促進作用のほか、肝臓からの糖放出を抑制する作用もある。そのため、スルフォニル尿素系製剤の服用により血糖コントロールが良好に保たれている症例では、長時間又は激しい運動を続けた場合、低血糖を招来する危険性がある<sup>34)</sup>。

## 5) 過度のアルコール摂取者

(解説)

エタノールはグルコースの代謝を変化させ、糖新生を抑制するため、血糖降下作用を有する。そのため、過度のアルコール摂取者ではスルフォニル尿素系製剤の作用が増強し、低血糖を起こすおそれがある<sup>18)</sup>。

## 6) 高齢者[「9. 高齢者への投与」の項参照]

## 7) 「7. 相互作用」の 1) に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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、老人性糖代謝異常、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。

(解説)

スルフォニル尿素系製剤は膵臓からインスリンの分泌を促し糖代謝を改善させるだけでなく、細胞内への糖の取り込みに対しインスリン感受性を改善させ、血糖の正常化をはかる薬剤である。したがって、糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用となる<sup>35)</sup>。

(2) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。

(解説)

スルフォニル尿素系製剤はインスリン非依存型糖尿病患者で、食事療法、運動療法が十分に行われ、体重調節(減量)後にも、まだ満足な血糖コントロールが得られない患者に投与するのが原則である<sup>36)</sup>。

(3) 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。

(解説)

一般的には考慮すべき薬剤のうち効力の弱い薬剤から使用を開始し、効果不十分なら2～4週ごとに增量、あるいは効力のより強い薬剤に変更していく<sup>36)</sup>。

(4) 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。

(解説)

維持量が決まっても、定期的(2週間～1ヵ月に1回、少なくとも2ヵ月に1回)に検査・診察を行って効果を確認しなければならない。効果判定の指標は血糖(特に早朝空腹時血糖、ときには食後2時間値)、尿糖、尿ケトン体、ヘモグロビンA1(あるいはA1c)又はフルクトサミン、血中脂質、体重、合併症(眼底所見、蛋白尿、末梢神経症状)、副作用である<sup>37)</sup>。

(5) 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。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。

(解説)

低血糖の症状は通常まず冷汗、動悸、手足の震え、顔面蒼白等の交感神経系及びアドレナリンの分泌による症状(前駆症状)が認められる。次いで集中力の低下、気分の変調、行動の異常、錯乱状態といった行動や性格の変化として気づかれる中枢神経系の機能低下による症状が認められる<sup>38)</sup>。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由 :

該当しない

### (2) 併用注意とその理由 :

#### 1) 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

###### a) 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)が起こることがある。

###### b) 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 $\beta$ 遮断剤と併用する場合はプロプラノロール塩酸塩等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。低血糖症状が認められた場合には, 通常はショ糖を投与し,  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース, ボグリボース)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。

###### c) 薬剤名等, 機序・危険因子

薬剤名等	機序・危険因子
インスリン製剤 ヒトインスリン等	血中インスリンの増大

#### (解説)

作用増強機構: 血中インスリン分泌の増大<sup>39)</sup>

スルフォニル尿素系製剤は膵の $\beta$ 細胞を絶えず刺激して, インスリンを分泌させ, インスリンに対する受容体及び組織の感受性を増大させる。したがって, 両剤の併用は血糖降下作用を増強するが, 低血糖作用はあらかじめ予期できない<sup>15)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
ビグアナイド系製剤 メトホルミン塩酸塩, ブホルミン塩酸塩	糖吸收抑制, 肝の糖放出抑制

#### (解説)

作用増強機構: 糖吸收抑制, 肝の糖放出抑制<sup>39)</sup>

ビグアナイド系薬剤は正確な作用機序は不明であるが, 肝臓の糖新生を抑制し, 解糖作用を刺激し, 腸管からのブドウ糖の吸収を阻害することにより, インスリン様の作用を生じて血糖を下げる。ビグアナイド系薬剤は $\beta$ 細胞の機能に対しては効果がないが, 内因性インスリン分泌がいくらかある患者にのみ作用する<sup>21)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース, ボグリボース	糖吸收抑制

(解説)

作用増強機構：糖吸收抑制<sup>39)</sup>

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤はデンプン由来のオリゴ糖や食事性二糖類の消化吸收を遅延させ、食後の急激な血糖上昇を抑制する。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤とスルフォニル尿素系製剤を併用するとその作用が増強され、低血糖を起こすおそれがある<sup>41)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
インスリン抵抗性改善剤 トログリタゾン	インスリン作用増強

(解説)

トログリタゾンはインスリン抵抗性(筋肉・脂肪組織への糖の取り込みの低下及び肝臓での糖新生抑制の低下)の改善により内因性のインスリン作用を増強して血糖を低下させる。トログリタゾン単独投与では副作用としての低血糖症はまれであるが、スルフォニル尿素系製剤との併用では当然注意が必要である<sup>42)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
DPP-4 阻害剤 シタグリップチルリン酸塩水和物等	インスリン分泌促進, グルカゴン濃度低下
GLP-1 アナログ リラグルチド	インスリン分泌促進, グルカゴン濃度低下

(解説)

DPP-4 阻害剤や GLP-1 アナログと本剤の併用により、血糖降下作用が増強する可能性があることから、注意を喚起した。

なお、本剤と DPP-4 阻害剤や GLP-1 アナログとの相互作用による副作用は報告されていない。(2010 年 7 月追記)

薬剤名等	機序・危険因子
ケトフェニルブタゾン	血中蛋白との結合抑制, 肝代謝抑制, 腎排泄抑制

(解説)

作用増強機構：蛋白結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制<sup>39)</sup>

フェニルブタゾンはアセトヘキサミドの活性代謝物ヒドロキシヘキサミドの腎排泄を阻害するため、アセトヘキサミドの血糖降下作用を増強させる。その結果、血漿インスリン濃度を増大させ、血中ブドウ糖濃度を減少させる<sup>43)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
プロベネシド	腎排泄抑制

(解説)

作用増強機構：腎排泄抑制<sup>39)</sup>

プロベネシドは腎尿細管排泄をクロルプロパミドと競合し、その結果、クロルプロパミドを蓄積させるおそれがある<sup>44)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	肝代謝抑制

(解説)

作用増強機構：肝代謝抑制<sup>39)</sup>

スルフォニル尿素系製剤の代謝分解(肝)が経口抗凝固剤(ジクマロール)によって遅延し、スルフォニル尿素系製剤が蓄積する。トルブタミド又はクロルプロパミドとジクマロールの併用患者で臨床的に低血糖症が報告されている。ジクマロールとの併用でトルブタミド及びクロルプロパミドの血漿半減期が3倍に延長することが薬物動態研究で明らかにされている<sup>45)</sup>。ワルファリンはトルブタミドを除いてスルフォニル尿素系製剤の血糖降下作用を増強する<sup>46)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
サリチル酸剤 アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート、ザザピリン等	血中蛋白との結合抑制、インスリン分泌促進、インスリン代謝抑制

(解説)

作用増強機構：血中蛋白との結合抑制、インスリン分泌促進、インスリン代謝抑制<sup>39)</sup>アスピリン及び他のサリチル酸剤は血糖値を下げるおそれがあるが、少量の鎮痛用量では、通常、血糖降下剤服用患者に副作用をもたらすことはない。大量のサリチル酸剤を投与するときは、血糖降下剤の用量をある程度減量することが適切かもしれない。クロルプロパミドとサリチル酸ナトリウムの血糖降下作用は相加的であることが5例の健康人で明らかにされた。更に、6例の詳細研究で、サリチル酸ナトリウム1.5gとクロルプロパミド100mgは、クロルプロパミド200mg又はサリチル酸ナトリウム3gと同程度に血糖値を下げることが示された。クロルプロパミド1日500mg投与患者の血糖値は26mgの血清サリチル酸濃度を得るに十分なアスピリンの用量により2/3に低下した<sup>47)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
β遮断剤 プロプラノロール塩酸塩、アテノロール、ビンドロール等	糖新生抑制、アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制、低血糖に対する交感神経症状抑制

(解説)

β遮断剤はスルフォニル尿素系製剤と併用すると、遷延性低血糖を起こしやすいので注意が必要である。低血糖からの回復過程で重要な因子はグルカゴン及びアドレナリンによる血糖上昇作用であるが、β遮断剤はアドレナリンによる血糖上昇作用

を阻害する。また、低血糖に対する交感神経系の症状を抑制するため、無自覚低血糖を引き起こし、結果として遷延性低血糖を来すことになる。インスリン非依存型糖尿病患者では、グルカゴン分泌能の障害は少ないので、注意して使用すれば、 $\beta$ 遮断剤の併用は可能であるが、できる限り $\beta_1$ 選択性のもの、内因性交感神経刺激作用を有するものを選択すべきである<sup>39)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
MAO 阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制

(解説)

作用増強機構：インスリン分泌促進、糖新生抑制<sup>39)</sup>

モノアミン酸化酵素阻害剤の $\beta$ -アドレナリン受容体刺激、内因性インスリン分泌亢進作用と肝でのアミノ酸、乳糖からの糖新生の抑制により、スルフォニル尿素系製剤の作用が増強されると考えられている<sup>48)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
サルファ剤 スルファメトキサゾール、スルファモノメトキシン、スルファメチゾール等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制

(解説)

作用増強機構：血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制<sup>39)</sup>

サルファ剤はスルフォニル尿素系製剤の肝での代謝を阻害する。また、サルファ剤が血漿蛋白と結合したスルフォニル尿素系製剤と置換し、遊離のスルフォニル尿素系製剤を増加させる<sup>48)</sup>。サルファ剤自身は血糖降下作用を有する。トルブタミドとスルファメチゾールの併用でトルブタミドの半減期が60%増大し、代謝クリアランスが40%減少したとの臨床報告がある<sup>49)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
クロラムフェニコール	肝代謝抑制

(解説)

クロラムフェニコールは肝のミクロゾーム酵素活性を阻害するため、スルフォニル尿素系製剤の肝代謝を抑制し、スルフォニル尿素系製剤の濃度が増大する。クロラムフェニコールとトルブタミドの併用で低血糖の発症、クロラムフェニコールとトルブタミド又はクロルプロパミドの併用でスルフォニル尿素系製剤の排泄半減期が3倍に延長したとの薬物動態研究がある。結果として、スルフォニル尿素系製剤の血清中濃度が増大し、血中ブドウ糖濃度が減少する<sup>50)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質 ドキシサイクリン塩酸塩、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

(解説)

作用増強機構：インスリン感受性促進<sup>39)</sup>

テトラサイクリン系抗生物質は糖質代謝を阻害し、臍内インスリンと結合して、スルフォニル尿素系製剤の血糖降下作用を増大する<sup>51)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
クロフィブラーート	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制

(解説)

作用増強機構：血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制<sup>39)</sup>

機序は確定していないが、クロフィブラーートは血漿蛋白と結合したスルフォニル尿素系製剤と置換し、遊離のスルフォニル尿素系製剤を増加させる。クロフィブラーートはインスリン抵抗性を低下させる。クロフィブラーートとスルフォニル尿素系製剤が腎尿細管分泌部位において競合し、スルフォニル尿素系製剤の排泄が減少するなどの機序が提起されている<sup>48, 52)</sup>。また、クロフィブラーート自体が血糖降下作用を有し、糖尿病患者の耐糖能を改善することが報告されている<sup>53)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
ビンポセチン	ビンポセチンの血糖降下作用は小さいが、併用によりアセトヘキサミドの作用を増強させる。

(解説)

ビンポセチン自体に血糖降下作用があるためと考えられている。ビンポセチン単独ではその作用は小さいと考えられるが、アセトヘキサミドとの併用により、アセトヘキサミドの効果を増強させる可能性がある。両剤の併用による低血糖と考えられる症例報告がある<sup>54)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
グアネチジン硫酸塩	機序は明確ではないが、ノルアドレナリンの遊離阻害、組織のカテコールアミンの枯渇、インスリン感受性促進等の報告がある。

(解説)

グアネチジン自体が次の三つの機序、すなわち、(1) 交感神経終末からのノルアドレナリンの遊離を阻害する。(2) 組織のカテコラミンを枯渇させる。(3) 内因性インスリンに対する組織の感受性を増大させる。これらのことから、血糖降下作用を有すると考えられている<sup>55)</sup>。また、グアネチジンはカテコラミンの遊離促進により血糖値を上昇させるという生体の恒常性機構を障害するかもしれないことが理由として考えられている。恒常性機構が障害され、血糖値減少に傾くので、結果的に血糖降下剤の必要性は減少する<sup>56)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
ミコナゾール	肝代謝抑制

### (解説)

ミコナゾールは肝臓におけるスルフォニル尿素系製剤の代謝を阻害し、スルフォニル尿素系製剤を蓄積させるため、血糖降下作用が増強すると考えられる<sup>57)</sup>。1985～1990年にフランス地域薬剤モニターセンターにおいて98例のスルフォニル尿素系製剤による低血糖症が記録された。危険因子として、その中の50%が薬剤相互作用が疑われ、頻度が高いのはミコナゾール8例、ACE変換酵素阻害剤9例、フィブロアントレオトド類7例等であった<sup>58)</sup>。

## ②血糖降下作用を減弱する薬剤

### 1. 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。

### 2. 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ながら投与すること。

### 3. 薬剤名等、機序・危険因子

薬剤名等	機序・危険因子
アドレナリン	糖新生促進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制、グルカゴン分泌促進

### (解説)

アドレナリンは末梢での糖の取り込みを抑制し、肝での糖新生を促進して、血糖値を上昇させる可能性がある。また、インスリン分泌を抑制する<sup>48)</sup>。アドレナリンはグルカゴン分泌を促進する<sup>39)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン	糖新生促進、末梢でのインスリン感受性低下、末梢での糖利用抑制、脂肪分解促進

### (解説)

副腎皮質ホルモンの糖代謝への作用は、主として肝における糖新生の促進及び末梢におけるインスリン感受性の低下による。また、筋・脂肪組織におけるグルコース利用の抑制、蛋白異化と脂肪分解による糖新生基質の供給も副腎皮質ホルモンの血糖上昇作用に寄与する<sup>39)</sup>。5例のクロルプロパミド不定期用量服用中の糖尿病患者において、コルチゾン200mg単回投与は耐糖能曲線を変更させ、その中の4例において、クロルプロパミド単独では下がっていた血糖値を上昇させたとの研究がある<sup>59)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
甲状腺ホルモン	糖新生促進、末梢での糖利用抑制、腸管からの糖吸収促進、グルカゴン分泌促進

### (解説)

甲状腺ホルモンはブドウ糖の腸管吸収率を上昇させ、ブドウ糖耐久試験の初期に高血糖をもたらす。ラットにおいて、甲状腺ホルモンはある条件下では肝における糖新生を高める<sup>60)</sup>。甲状腺機能亢進症における耐糖能低下の成因は、腸管からの糖吸収

亢進, インスリン分解促進, グルカゴン分泌增加, 血中遊離脂肪酸の増加等が考えられている<sup>61)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
卵胞ホルモン	コルチゾール分泌の変化, 組織での糖利用の変化, 成長ホルモンの過剰産生, 肝機能の変化, 末梢でのインスリン感受性低下

(解説)

卵胞ホルモンは血糖上昇作用を有する。機序としてはコルチゾール分泌の変化, 組織での糖利用の変化, 成長ホルモンの過剰産生, 肝機能の変化, 末梢組織でのインスリン感受性低下が考えられている<sup>48, 62)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
利尿剤 チアジド系, クロルタリドン, フロセミド等	低カリウム血症によるインスリン分泌抑制, 末梢でのインスリン感受性低下

(解説)

チアジド系利尿剤はスルフォニル尿素系製剤の作用を減弱させるだけでなく, 単独でもしばしば耐糖能障害を引き起こす。チアジド系利尿剤による耐糖能障害の機序として, 血清カリウムの低下, インスリン分泌抑制, 組織におけるインスリン感受性の低下等が指摘されているが, 最も重要な機序は血清カリウムの低下である<sup>39)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
ピラジナミド	機序は不明。血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。

(解説)

ピラジナミド服用患者では, 血糖値のコントロールがより難しいとの報告がある<sup>48, 63)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
イソニアジド	炭水化物代謝の障害による血中ブドウ糖濃度上昇

(解説)

イソニアジドは炭水化物代謝を阻害し, 血中ブドウ糖濃度の上昇及び糖耐能の障害を引き起こす<sup>48)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
リファンピシン	肝代謝促進

(解説)

リファンピシンは肝のミクロゾーム酵素誘導によりある種のスルフォニル尿素系製剤の肝代謝を増大させるおそれがある。「クロルプロパミド 250 mg/日を 6 年間継続投与している患者に, イソニアジド 300 mg/日及びリファンピシン 600 mg/日の併

用を開始したところ、血糖値が上昇したため、1カ月以内にスルフォニル尿素系製剤(SU剤)を400mg/日に增量した。このときのSU剤の血清中濃度は66%減少していた。リファンピシンの投与を中止するとSU剤の血清中濃度は有意に増大し、血糖値は低下した。」との報告がある<sup>64)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
ニコチン酸	肝臓でのブドウ糖の同化抑制

(解説)

ニコチン酸は血糖上昇作用を有する。肝臓におけるグルコースの同化が障害されることによると思われる<sup>48)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
フェノチアジン系薬剤	インスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離

(解説)

フェノチアジン系薬剤はインスリン分泌を抑制し、副腎からアドレナリンの遊離させることにより血糖を上昇させる<sup>48, 65)</sup>。

薬剤名等	機序・危険因子
フェニトイイン	インスリン分泌抑制

(解説)

フェニトイインは膵臓の $\beta$ 細胞におけるインスリンの放出を抑制することにより、血糖上昇作用を有する。フェニトイインとトルブタミド、フェニトイインとトラザミドは同一チトクローム(CYP2C9)により、代謝を競合する<sup>66)</sup>。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要 :

承認時における安全性評価対象例124例中、低血糖を除いた臨床検査値の異常変動を含む副作用は8例(6.5%)、9件認められた<sup>67)</sup>。

再評価結果における安全性評価対象例614例中、低血糖を除いた臨床検査値の異常変動を含む副作用は37例(6.0%)、44件認められた。主なものは、肝機能障害18件等であった<sup>68)</sup>。

低血糖については、再評価結果において50例(頻度不明)の重症低血糖症が報告されている。

(2) 重大な副作用と初期症状 :

(1) 重大な副作用

1) 低血糖(頻度不明) : 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が認められた場合には, 通常はショ糖を投与し,  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース, ボグリボース)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。

(解説)

・ 低血糖

発生機序 : 再評価結果における 50 例の重症低血糖症の原因として, 食事摂取量の不足とジメリンの過量投与が大半を占める。

2) 再生不良性貧血, 溶血性貧血, 無顆粒球症(0.1%未満) : 再生不良性貧血, 溶血性貧血, 無顆粒球症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) その他の副作用 :

頻度 種類	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注1</sup>	発疹	光線過敏症等
血液		血小板減少
肝臓	肝機能障害	肝性ポルフィリン症
消化器	悪心, 食欲不振, 腹部膨満感, 腹痛, 下痢等	
その他	頭痛, 健怠感	アルコール耐性低下, 関節痛, 脱毛, 甲状腺機能異常, 晩発性皮膚ポルフィリン症

注 1 : 症状があらわれた場合には投与を中止すること。

(解説)

① 光線過敏症

発生機序 : スルフォニル尿素系製剤に共通するベンゼンスルホンアミドの化学構造に起因すると考えられる<sup>69)</sup>。

処置方法 : 中止

② 晩発性皮膚ポルフィリン症

発生機序 : 不明

処置方法 : 中止, インスリン療法に変薬 クロルプロパミド 500 mg/日を 3 年間服用後, アセトヘキサミド 250 ~ 750 mg/日に変薬し, 約半年間内服した段階で発疹(水疱, びらん)が出現。発疹出現後もアセトヘキサミド 1000

mg/日を約半年間継続投与後、トルブタミド 500 mg/日に変薬。トルブタミド約半年間投与後、投与を中止し、インスリンに変薬した<sup>70)</sup>。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

承認時における安全性評価対象例 124 例中、低血糖を除いた臨床検査値の異常変動を含む副作用は 8 例(6.5%)、9 件認められた。主なものは、胃腸障害 4 件、食欲不振 1 件等であった<sup>67)</sup>。再評価結果における安全性評価対象例 614 例中、低血糖を除いた臨床検査値の異常変動を含む副作用は 37 例(6.0%)、44 件認められた。主なものは、胃腸障害 8 件、恶心・嘔吐 6 件、Al-P 上昇 5 件等であった<sup>68)</sup>。

低血糖については、再評価結果において 50 例(頻度不明)の重症低血糖症が報告されている。

表VIII-1 副作用の発現状況

対象	時期	承認時までの調査 (1964 年 10 月まで)		市販後の使用成績調査 (1991 年 3 月まで)	
		発現件数	発現件数率(%)	発現件数	発現件数率(%)
調査症例数		124 例		614 例	
安全性評価対象例数		124 例		614 例	
副作用発現例数(低血糖を除く)		8 例		37 例	
副作用発現件数		9 件		44 件	
副作用発現率		6.5%		6.0%	
副作用の種類		発現件数	発現件数率(%)	発現件数	発現件数率(%)
消化管障害	胃腸障害	4	3.2	8	1.3
	恶心・嘔吐	0	—	6	1.0
	下痢	0	—	3	0.5
	食欲不振	1	0.8	2	0.3
	胃部膨満	1	0.8	1	0.2
	心窓部痛	0	—	1	0.2
肝臓・胆管系障害	Al-P 上昇	0	—	5	0.8
	AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇	0	—	3	0.5
	BSP 上昇	0	—	3	0.5
	ビリルビン上昇	0	—	1	0.2
	黄疸指数上昇	0	—	1	0.2
	その他	0	—	5	0.8
皮膚・皮膚付属器障害	尋麻疹様皮疹	1	0.8	1	0.2
	皮疹	0	—	1	0.2
	角層下膿瘍症様葉疹	0	—	1	0.2
	熱感・顔面腫脹	1	0.8	0	—
	晩発性皮膚ポルフィリン症	0	—	1	0.2
中枢・末梢神経系障害	めまい	1	0.8	0	—
その他	歯の浮くような感じ	0	—	1	0.2

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法 :

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

5. 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

副作用

(3) その他の副作用

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注1</sup>	発疹	光線過敏症等

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続し、血糖降下作用が強く発現するおそれがあるので、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。

(解説)

高齢者では、腎疾患の有無にかかわらず腎機能の低下を認める。アセトヘキサミドは肝臓で代謝された後も、その代謝物におお血糖降下作用があり、腎から排出されるまで薬効を有するので、使用に際しては注意をする。用量は少量から開始し、定期的に血糖値、グリコヘモグロビン A1 又は A1c 値を測定し、低血糖を起こさないように少量ずつ增量する<sup>71)</sup>。

10. 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婦人には投与しないこと。[スルフォニル尿素系製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<sup>22)</sup>。また、動物試験(ラット)で催奇形作用が報告されている<sup>72)</sup>]。

(解説)

妊娠中は経口剤より食事療法だけ、又はインスリン療法に切り替えている<sup>73)</sup>。

(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[他のスルフォニル尿素系製剤で母乳中に移行することが報告されている<sup>23)</sup>]。

(解説)

アセトヘキサミドが母乳中に移行するかどうかは不明である<sup>15)</sup>。他のスルフォニル尿素系製剤(トルブタミド)は母乳中に移行し、1日2回500mg経口投与(n=2)4時間後の母乳中濃度は平均3μg/mL、18μg/mLで血清中濃度の9%，40%であった<sup>23)</sup>。

「VII. 4. (3) 乳汁への移行性」の項参照

インスリンは母乳中に移行し、乳児に摂取され乳児の消化管で分解・失活するため、問題はない<sup>74)</sup>。

#### 11. 小児等への投与

該当しない

#### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

#### 13. 過量投与

徵候、症状：低血糖が起こることがある。[「8. 副作用」の低血糖の項参照]

##### 処置

- (1) 飲食が可能な場合：ブドウ糖(5～15 g)又は10～30 gの砂糖の入った吸収のよいジュース、キャンディー等を摂取させる。
- (2) 意識障害がある場合：ブドウ糖液(50% 20 mL)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) 場合によっては、血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴンを投与してもよい。

#### 14. 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。)

#### 15. その他の注意

- (1) スルフォニル尿素系製剤(トルブタミド 1 日 1.5 g)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<sup>75)</sup>。

- (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<sup>76)</sup>。

#### 16. その他

## 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」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

心筋及び心筋酵素系に対する作用(*in vitro*)

アセトヘキサミドはウサギ(New Zealand 白色種)の摘出心筋の収縮力を増強させ、摘出心筋をホモジネートした微粒子標本のアデニルシクラーゼ活性を有意に増加させた<sup>77)</sup>

(4) 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 :

表IX-1 急性毒性試験

(LD<sub>50</sub>, mg/kg)

動物種	経口	静脈内	引用文献
マウス	> 5000	963	1)
ラット	> 4000	—	
マウス	> 2500	—	11)

(2) 反復投与毒性試験 :

表IX-2 亜急性毒性

動物種	性	n	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	引用文献
ラット (Harlan 系)	雌	6	24 日	経口	250, 500	500	1)

表IX-3 慢性毒性(1)

動物種	性	n	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	最大無影響量(mg/kg/日)	引用文献
ラット (Harlan 系)	雄	6	1 年	経口	250, 500, 1000, 2000	1000	1)
	雌	6					
イヌ	雄	3	1 年	経口	25, 50, 100	100	
	雌	3					

表IX-3 慢性毒性(2)

動物種	性	n	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	引用文献
ラット (SD系)	雄	6	1年	経口	250, 500, 1000, 2000	500	11)
	雌	6					
イヌ (Mongrel系)	雄	3	1年	経口	25, 50, 100	100	11)
	雌	3					
イヌ (Mongrel系)	雄	5	173日	経口	50, 100, 200	200	
	雌	4					

## (3) 生殖発生毒性試験(ラット, マウス) :

- 1) ラット(Wistar系)の妊娠5日目から10日間アセトヘキサミド200 mg/kg/日, 600 mg/kg/日, 1000 mg/kg/日を経口投与し, 妊娠20日目に開腹し観察した<sup>72)</sup>。
  - ① 胎児数は対照群と比し各群共に著明な差異を認めなかった。
  - ② 吸収胎児数は対照群1.5%, 200 mg/kg/日投与群6.4%, 600 mg/kg/日投与群1.6%, 1000 mg/kg/日投与群10.8%であった。
  - ③ 外形異常は1000 mg/kg/日投与群に認められ, 腹部破裂, 小眼球症, 外脳症, 水腎水尿管症, 口蓋裂を伴う脊髄裂が母動物20例中5例に認められた。
- 2) マウス(ddS系)の妊娠7日目から6日間アセトヘキサミド200 mg/kg/日, 600 mg/kg/日を経口投与し, 妊娠18日目に開腹し観察した<sup>72)</sup>。
  - ① 胎児数, 吸収胎児数は対照群と比し各群共に著明な差異を認めなかった。
  - ② 外形異常は対照群, 200 mg/kg/日投与群では認められなかったが, 600 mg/kg/日投与群で口蓋裂が母動物15例中1例に認められた。

## (4) その他の特殊毒性 :

該当資料なし

---

## X. 管理的項目に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：ジメリン錠 250 mg 効薬、処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

注 1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アセトヘキサミド 効薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示(使用期間 3 年)

(「IV.4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

くすりのしおり：有り

「VIII.6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII.7. 相互作用」、「VIII.14. 適用上の注意」の項参照

(3) 調剤時の留意点について：

該当資料なし

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ジメリン錠 250 mg : PTP 100錠(10錠×10)

### 7. 容器の材質

PTP シート：ポリプロピレン、アルミニウム

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬：なし

同 効 薬：スルフォニル尿素系製剤(トルブタミド(国内では販売されていない), クロルプロパミド, グリクロピラミド, グリベンクラミド, グリクラジド, グリメピリド)

**9. 国際誕生年月日**

不明

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

承認年月日：1968年3月7日

承認番号：14300AMZ00411000

**11. 薬価基準収載年月日**

1969年1月1日

**12. 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**

一部変更承認年月日：1990年1月18日

再評価結果(その14)に伴う効能又は効果, 用法及び用量の一部変更

一部変更承認年月日：1993年5月7日

再評価結果に伴う効能又は効果, 用法及び用量の一部変更

「V. 1. 効能又は効果」, 「V. 2. 用法及び用量」の項参照

**13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容**

再評価結果公表年月日：1993年3月4日

**14. 再審査期間**

再審査は実施されていない

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

## 16. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	HOT (9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ジメリン錠 250mg	108709302	3961001F1029	613960017

## 17. 保険給付上の注意

### 1. 引用文献

- 1) Anderson, R. C. et al. : 社内資料(アセトヘキサミドの毒性と薬理, 1961)
- 2) 厚生労働省 第十七改正日本薬局方(アセトヘキサミド)
- 3) 日本公定書協会編 : 医療用医薬品 品質情報集 No. 11, 2002, p. 121, 151, 薬事日報社, 東京
- 4) Goto, S. et al. : Chem. Pharm. Bull., 1978, 26 (2), 472
- 5) 松岡健平 : プラクティス, 1989, 6 (4), 416
- 6) 前沢秀憲 : 糖尿病ワンポイントアドバス(馬場茂明ほか編), 1989, pp. 130-131, 医歯薬出版, 東京
- 7) 塩野義製薬集計 ; 吉田秀雄ほか : 社内資料(アセトヘキサミドの臨床成績, 1963)ほか  
(未公表文献計 3 文献の集計)
- 8) 塩野義製薬集計 ; 藤田 進ほか : 新薬と臨牀, 1967, 16 (6), 699 を含む計 11 文献
- 9) 塩野義製薬集計 ; 三村悟郎ほか : 現代の臨床, 1969, 3 (11), 715 を含む計 3 文献
- 10) 葛谷 健 : 糖尿病, 1977, 20 (3), 275
- 11) Maha, G. E. et al. : Diabetes, 1962, 11 (2), 83
- 12) 栗野義博ほか : 薬理と治療, 1975, 3 (7), 1201
- 13) 山形敬一ほか : 臨牀と研究, 1974, 51 (7), 1893
- 14) 斎藤玲子 : 東女医大誌, 1964, 34 (11), 670
- 15) USP DI ; Vol. I , Drug Information for the Health Care Professional, 25th ed., 2005,  
pp. 303-317, Thomson MICROMEDEX.,Greenwood Village
- 16) 畠 博明ほか : 厚生年金病院年報, 1985, 12, 419
- 17) 社団法人日本糖尿病学会編 : 糖尿病治療ガイド 2002-2003, 2002, p. 47, 文光堂, 東京
- 18) 厚生省薬務局企画課監修 : 医薬品相互作用ハンドブック, 1992, p. 65, 薬業時報社, 東京
- 19) 横山明正ほか編集 : 飲食物嗜好品と医薬品の相互作用, 1991, pp. 273-275, 薬事日報社, 東京
- 20) Judis, J. : J. Pharm. Sci., 1972, 61 (1), 89
- 21) Kahn, C. R. et al. : グッドマン・ギルマン薬理書 第 8 版 下巻(藤原元始ほか監訳), 1992,  
pp. 1827-1831, 廣川書店, 東京
- 22) Kemball, M. L. et al. : Arch. Dis. Child., 1970, 45 (243), 696
- 23) Moiel, R. H. et al. : Clin. Pediatr., 1967, 6 (8), 480
- 24) McMahon, R. E. et al. : J. Pharm. Exp. Ther., 1965, 149 (2), 272
- 25) Galloway, J. A. et al. : Diabetes, 1967, 16 (2), 118
- 26) 山崎親雄ほか : 臨床透析, 1991, 7 (7), 932
- 27) 中野眞汎監修 : 医薬品の使用禁忌とその理由 改訂 3 版(熊本県病院薬剤師会編), 1995,  
pp. 217-218, 医薬ジャーナル社, 大阪
- 28) 平田幸正 : 臨牀と研究, 1975, 52 (7), 1923
- 29) 北村信一 : 薬物療法, 1974, 7 (12), 1805
- 30) 青野一哉 : 臨牀と研究, 1981, 58 (2), 392

- 31) 前沢秀憲：糖尿病ワンポイントアドバイス(馬場茂明ほか編), 1989, pp. 126-127, 医歯薬出版, 東京
- 32) 斎藤史郎ほか：日本臨牀, 1991, 49 (S), 653
- 33) 大井一輝ほか：臨床成人病, 1994, 24 (3), 367
- 34) 左藤祐造：質疑応答 糖尿病 Q&A (平田幸正編), 1991, pp. 59-61, 日本醫事新報社, 東京
- 35) Krall, L. P. et al. : ジョスリン糖尿病マニュアル第 12 版(田中昭二監訳), 1992, pp. 128-132, 廣川書店, 東京
- 36) 河津捷二ほか：糖尿病ワンポイントアドバイス(馬場茂明ほか編), 1989, pp. 138-141, 医歯薬出版, 東京
- 37) 梶沼 宏：糖尿病診療の最前線(後藤由夫ほか編), 1992, pp. 281-287, 医薬ジャーナル社, 大阪
- 38) 吉岡成人：医療者用在宅インスリン自己注射マニュアル(日本糖尿病財団編), 1995, pp. 42-51, 文光堂, 東京
- 39) 田原保宏：月刊薬事, 1996, 38 (3), 605
- 40) 南條輝志男ほか：内科, 1994, 73 (2), 231
- 41) 福田哲也：糖尿病学の進歩第 29 集(日本糖尿病学会編集), 1995, pp. 43-48, 診断と治療社, 東京
- 42) 長坂昌一郎ほか：薬局, 1996, 47 (9), 1293
- 43) Tatro, D. S. et al. : Drug Interaction Facts, 4th ed., 1994, p. 840, A Wolters Kluwer Company, St. Louis
- 44) Tatro, D. S. et al. : Drug Interaction Facts, 4th ed., 1994, p. 841, A Wolters Kluwer Company, St. Louis
- 45) Tatro, D. S. et al. : Drug Interaction Facts, 4th ed., 1994, p. 824, A Wolters Kluwer Company, St. Louis
- 46) 松岡健平ほか：臨床医, 1987, 13 (10), 2050
- 47) Stockley, I. H. : Drug Interactions 3rd ed., 1994, pp. 570-571, Blackwell Scientific Publications, London
- 48) 仲川義人：医薬品相互作用 第 2 版, 1998, pp. 774-799, 医薬ジャーナル社, 大阪
- 49) Stockley, I. H. : Drug Interactions 3rd ed., 1994, pp. 572-573, Blackwell Scientific Publications, London
- 50) Tatro, D. S. et al. : Drug Interaction Facts, 4th ed., 1994, p. 826, A Wolters Kluwer Company, St. Louis
- 51) Martin, E. W. : 薬の副作用と臨床(吉利 和ほか監訳), 1984, pp. 86-92, 廣川書店, 東京
- 52) Hansten, P. D. : 第 V 版薬物相互作用(関口慶二ほか監訳), 1987, p. 166, 医歯薬出版, 東京
- 53) Stockley, I. H. : Drug Interactions 3rd ed., 1994, pp. 554-555, Blackwell Scientific Publications, London
- 54) 吉田一秀：通信医学, 1987, 39 (5), 277
- 55) 厚生省薬務局企画課監修：医薬品相互作用ハンドブック, 1992, p. 199, 薬業時報社, 東京
- 56) Stockley, I. H. : Drug Interactions 3rd ed., 1994, pp. 560-561, Blackwell Scientific Publications, London

- 57) Stockley, I. H. : Drug Interactions 3rd ed., 1994, pp. 564-565, Blackwell Scientific Publications, London
- 58) Girardin, E. et al. : Ann. Med. Interne, 1992, 143 (1), 11
- 59) Stockley, I. H. : Drug Interactions 3rd ed., 1994, pp. 556-557, Blackwell Scientific Publications, London
- 60) Haynes, R. C. : グッドマン・ギルマン薬理書 第8版 下巻(藤原元始ほか監訳), 1992, pp. 1681-1685, 廣川書店, 東京
- 61) 武部和夫 : 糖尿病診療の最前線(後藤由夫ほか編), 1991, pp. 385-387, 医薬ジャーナル社, 大阪
- 62) Stockley, I. H. : Drug Interactions 3rd ed., 1994, pp. 555-556, Blackwell Scientific Publications, London
- 63) Stockley, I. H. : Drug Interactions 3rd ed., 1994, p. 183, Blackwell Scientific Publications, London
- 64) Tatro, D. S. et al. : Drug Interaction Facts, 4th ed., 1994, p. 842, A Wolters Kluwer Company, St. Louis
- 65) Stockley, I. H. : Drug Interactions 3rd ed., 1994, p. 552, Blackwell Scientific Publications, London
- 66) Stockley, I. H. : Drug Interactions 3rd ed., 1994, pp. 332-333, Blackwell Scientific Publications, London
- 67) 塩野義製薬集計 ; 吉田秀雄ほか : 社内資料(アセトヘキサミドの臨床成績, 1963)ほか  
(未公表文献計7文献の集計)
- 68) 塩野義製薬集計 ; 斎藤玲子 : 東京女子医科大学雑誌, 1965, 35 (4), 289 を含む計30文献
- 69) 福島幸子ほか : 西日本皮膚科, 1990, 52 (4), 691
- 70) 大阪正視ほか : 臨床皮膚科, 1985, 39 (11), 939
- 71) 谷口洋ほか : 糖尿病ワンポイントアドバイス(馬場茂明ほか編), 1989, p. 218, 医歯薬出版, 東京
- 72) 大鳥 寛 : 社内資料(ラットにおける催奇形作用, 1963)
- 73) 大森安恵ほか : 糖尿病, 1977, 20 (3), 376
- 74) 菅原和信ほか : 薬剤の母乳への移行 第3版, 1997, pp. 277-278, 南山堂, 東京
- 75) The University Group Diabetes Program : Diabetes, 1970, 19 (S-2), 787
- 76) Herings, R. M. C. et al. : Lancet, 1995, 345 (8959), 1195
- 77) Lasseter, K. C. et al. : J. Clin. Invest., 1972, 51 (9), 2429

## 2. その他の参考文献

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

外国では発売されていない。(drugs com. 2018年2月検索)

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

### X III. 備考

---

#### その他の関連資料

® : 登録商標