

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 2008 に準拠して作成



スルホニルウレア系経口血糖降下剤

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

**アマリール® 0.5mg錠
1mg錠
3mg錠**

**アマリール® OD錠0.5mg
OD錠1mg
OD錠3mg**

グリメピリド口腔内崩壊錠

剤形	アマリール0.5mg錠・1mg錠・3mg錠：裸錠 アマリールOD錠0.5mg・1mg・3mg：裸錠（口腔内崩壊錠）				
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること				
規格・含量	アマリール0.5mg錠：1錠中に日局グリメピリド0.5mgを含有する アマリール1mg錠：1錠中に日局グリメピリド1mgを含有する アマリール3mg錠：1錠中に日局グリメピリド3mgを含有する アマリールOD錠0.5mg：1錠中に日局グリメピリド0.5mgを含有する アマリールOD錠1mg：1錠中に日局グリメピリド1mgを含有する アマリールOD錠3mg：1錠中に日局グリメピリド3mgを含有する				
一般名	和名：グリメピリド（JAN） 洋名：Glimpiride（JAN、r-INN）				
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日		アマリール 0.5mg錠	アマリール 1mg錠・3mg錠	アマリールOD錠 0.5mg	アマリールOD錠 1mg・3mg
	製造販売 承認年月日	2009年12月14日	1999年9月22日	2012年8月15日	2011年7月15日
	薬価基準 収載年月日	2010年5月28日	2000年4月14日	2012年12月14日	2011年11月28日
発売年月日	2010年6月8日	2000年4月17日	2013年1月15日	2011年12月7日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社				
医薬情報担当者の連絡先					
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医薬品関連：くすり相談室（平日9:00～17:00） TEL：0120-109-905 FAX：(03)6301-3010 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR http://e-mr.sanofi.co.jp/				

本IFは2017年3月改訂（アマリールOD錠0.5mg・1mg・3mg）、2017年3月改訂（アマリール0.5mg・1mg・3mg錠）の添付文書の記載に基づき作成した。
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「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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年が経過した現在、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て、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

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]

- ①IF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。
- ②IF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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、最新の添付文書を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」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もあり、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ない。

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、今後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。

(2008年9月)

目次

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	3	
(1) 和名	3	
(2) 洋名	3	
(3) 名称の由来	3	
2. 一般名	3	
(1) 和名(命名法)	3	
(2) 洋名(命名法)	3	
(3) ステム	3	
3. 構造式又は示性式	3	
4. 分子式及び分子量	4	
5. 化学名(命名法)	4	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	
7. CAS登録番号	4	
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	5	
(1) 外観・性状	5	
(2) 溶解性	5	
(3) 吸湿性	5	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	
(5) 酸塩基解離定数	5	
(6) 分配係数	5	
(7) その他の主な示性値	6	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	
3. 有効成分の確認試験法	6	
4. 有効成分の定量法	6	
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	7	
(1) 剤形の区別、規格及び性状	7	
(2) 製剤の物性	7	
(3) 識別コード	7	
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	8	
2. 製剤の組成	8	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	8	
(2) 添加物	8	
(3) その他	8	
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	10	
7. 溶出性	10	
8. 生物学的試験法	10	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10	
10. 製剤中の有効成分の定量法	10	
11. 力価	10	
12. 混入する可能性のある夾雑物	11	
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	11	
14. その他	11	
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	12	
2. 用法及び用量	12	
3. 臨床成績	12	
(1) 臨床データパッケージ	12	
(2) 臨床効果	12	
(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	13	
(4) 探索的試験：用量反応探索試験	14	
(5) 検証的試験	17	
1) 無作為化並行用量反応試験	17	
2) 比較試験	17	
3) 安全性試験	18	
4) 患者・病態別試験	18	
(6) 治療的使用	21	
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)	21	
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	21	
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22	
2. 薬理作用	22	
(1) 作用部位・作用機序	22	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	22	
(3) 作用発現時間・持続時間	34	
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	35	
(1) 治療上有効な血中濃度	35	
(2) 最高血中濃度到達時間	35	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	35	
(4) 中毒域	38	
(5) 食事・併用薬の影響	38	
(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	39	
2. 薬物速度論的パラメータ	39	
(1) コンパートメントモデル	39	
(2) 吸収速度定数	39	
(3) バイオアベイラビリティ	39	
(4) 消失速度定数	39	

(5) クリアランス	39
(6) 分布容積	40
(7) 血漿蛋白結合率	40
3. 吸収	40
4. 分布	41
(1) 血液－脳関門通過性	41
(2) 血液－胎盤関門通過性	41
(3) 乳汁への移行性	41
(4) 髄液への移行性	41
(5) その他の組織への移行性	42
5. 代謝	43
(1) 代謝部位及び代謝経路	43
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	43
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	43
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	44
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	44
6. 排泄	45
(1) 排泄部位及び経路	45
(2) 排泄率	45
(3) 排泄速度	45
7. 透析等による除去率	46
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	47
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	47
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	48
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	48
5. 慎重投与内容とその理由	48
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	49
7. 相互作用	50
(1) 併用禁忌とその理由	50
(2) 併用注意とその理由	51
8. 副作用	53
(1) 副作用の概要	53
(2) 重大な副作用と初期症状	53
(3) その他の副作用	54
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	55
(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	57
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	59
9. 高齢者への投与	59
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	59
11. 小児等への投与	59
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	59
13. 過量投与	59

14. 適用上の注意	60
15. その他の注意	60
16. その他	60

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	61
(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)	61
(2) 副次的薬理試験	61
(3) 安全性薬理試験	61
(4) その他の薬理試験	61
2. 毒性試験	62
(1) 単回投与毒性試験	62
(2) 反復投与毒性試験	62
(3) 生殖発生毒性試験	63
(4) その他の特殊毒性	64

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	66
2. 有効期間又は使用期限	66
3. 貯法・保存条件	66
4. 薬剤取扱い上の注意点	66
(1) 薬局での取り扱いについて	66
(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	66
5. 承認条件等	66
6. 包装	66
7. 容器の材質	67
8. 同一成分・同効薬	67
9. 国際誕生年月日	67
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	67
11. 薬価基準収載年月日	68
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	68
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	68
14. 再審査期間	68
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	69
16. 各種コード	69
17. 保険給付上の注意	69

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	70
2. その他の参考文献	70

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	71
2. 海外における臨床支援情報	72

Ⅻ. 備考

その他の関連資料	73
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

2型糖尿病*患者は、膵β細胞の機能不全によるインスリン分泌の低下と、組織におけるインスリン感受性の低下が原因で高血糖を呈すると考えられている。この点から、2型糖尿病患者の治療に際して、膵β細胞からのインスリン分泌促進作用と肝臓、筋肉、脂肪組織などのインスリン感受性の改善作用を併せ持つ薬剤の出現が期待されていた。

アマリール(一般名：グリメピリド)は、ヘキスト社(ドイツ、現サノフィ社)において合成された一連のスルホニルウレア(以下、SUと略す)系化合物の中から、従来のSU剤より強い血糖降下作用を有する物質としてスクリーニングされた。しかし、強い血糖降下作用を示すにもかかわらず、そのインスリン分泌促進作用はグリベンクラミド、グリクラジドなどと比べてマイルドなものであった。

この現象は、各種の動物実験から、肝臓および末梢組織でのインスリン感受性改善作用に基づくものであることが実証された。さらに、*in vitro*試験の結果より、アマリールのインスリン感受性改善作用は糖輸送担体 GLUT 4の活性化などによるものであることが示された。

臨床試験の結果、アマリールの血糖降下作用及び安全性が確認され、2型糖尿病患者に対して有用な新しいSU系経口血糖降下剤としてアマリール1mg錠と3mg錠が1999年9月に承認されるに至った。

経口血糖降下剤の使用に際しては、よりきめ細やかな用量調整が求められていることから、アマリール0.5mg錠の開発を行い2009年12月に剤形追加の承認を得た。また、国内で小児及び成人2型糖尿病患者を対象に実施した製造販売後臨床試験の成績等に基づく用法及び用量の一部変更が2010年6月に承認された。

その後、患者の利便性及び服薬コンプライアンスの向上が期待できる口腔内崩壊錠(OD錠)を申請し、2011年7月にアマリールOD錠1mgと3mgが、2012年8月にアマリールOD錠0.5mgが承認された。

*アマリール錠申請時の臨床試験および薬理試験はNIDDM患者を対象として実施されているが、本インタビューフォームは「2型糖尿病」を統一して用いることとする。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 主な血糖コントロール指標である HbA1c、食後血糖値、空腹時血糖値を有意に低下させた。
(vs プラセボ)
2. 1日1回の投与で最終評価**時において HbA1c を低下させた。(vs 投与前値)

**最終評価：投与4ヵ月以降に測定された値のうち、本剤投与6ヵ月後に最も近い測定値

3. 総症例955例中、158例(16.54%)に271件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。低血糖症は39例(4.08%)に認められ、その他の副作用として主なものは γ -GTP 上昇17例(1.78%)、LDH 上昇17例(1.78%)、ALT(GPT)上昇17例(1.78%)、AST(GOT)上昇11例(1.15%)、Al-P 上昇10例(1.05%)、嘔気9例(0.94%)、BUN 上昇8例(0.84%)、血清カリウム上昇7例(0.73%)、下痢7例(0.73%)、白血球減少6例(0.63%)、胃不快感6例(0.63%)等であった。
(普通錠***承認時)

小児(9~16歳)では、国内臨床試験において、総症例35例中、4例(11.4%)に副作用が認められ、主なものは低血糖症3例(8.6%)であった。(普通錠用法及び用量の変更承認時)

使用成績調査において、総症例3,409例中、146例(4.28%)に174件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。低血糖症は49例(1.44%)に認められ、その他の副作用として主なものは肝機能障害21例(0.62%)、めまい5例(0.15%)、嘔気5例(0.15%)、 γ -GTP 上昇5例(0.15%)等であった。(普通錠再審査終了時)

なお、重大な副作用として**低血糖、溶血性貧血、無顆粒球症、汎血球減少、肝機能障害及び黄疸**が報告され、**類薬において再生不良性貧血**が報告されている。

***普通錠：アマリール1mg 錠・アマリール3mg 錠

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

日本薬局方グリメピリド錠 アマリール® 0.5mg 錠

日本薬局方グリメピリド錠 アマリール® 1mg 錠

日本薬局方グリメピリド錠 アマリール® 3mg 錠

アマリール® OD 錠0.5mg

アマリール® OD 錠1mg

アマリール® OD 錠3mg

(2) 洋名

JP Glimepiride Tablets Amaryl® 0.5mg Tablets

JP Glimepiride Tablets Amaryl® 1mg Tablets

JP Glimepiride Tablets Amaryl® 3mg Tablets

Amaryl® 0.5mg OD Tablets

Amaryl® 1mg OD Tablets

Amaryl® 3mg OD Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

グリメピリド(JAN)

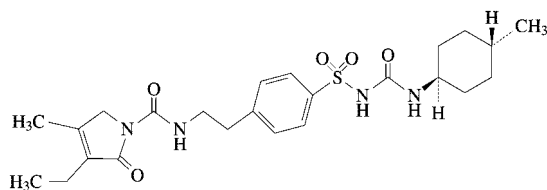
(2) 洋名（命名法）

Glimepiride (JAN、r-INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₄H₃₄N₄O₅S

分子量：490.62

5. 化学名(命名法)

和名：1-(4-{2-[(3-エチル-4-メチル-2-オキソ-3-ピロリン-1-カルボニル)アミノ]エチル}
フェニルスルホニル)-3-(トランス-4-メチルシクロヘキシル)ウレア

洋名：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

開発番号：HOE490

7. CAS 登録番号

93479-97-1

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、メタノールまたはエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

表Ⅲ-1. グリメピリドの溶解性

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

(3) 吸湿性

25℃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。

表Ⅲ-2. グリメピリドの吸湿性 (w/w %)

期 間	保存条件(25℃)					
	51%RH	62.5%RH	75%RH	84%RH	93%RH	100%RH
4 日	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
7 日	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

約202℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

水・アセトニトリル混液(4:1)中での pKa 値は6.2であった。

(6) 分配係数

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

表Ⅲ-3. グリメピリドの分配性(25℃)

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(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

表Ⅲ-4. グリメピリドの各種条件下における安定性

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

*: ポリエチレン袋(気密)はファイバードラム中で保存した。

3. 有効成分の確認試験法

1. 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により確認する。
2. 紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し確認する。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

表IV-1. アマリール錠の外観

外形	色・剤形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	識別コード
アマリール 0.5mg 錠					
	白色・裸錠	4.5	2.0	0.0425	NM
アマリール 1mg 錠					
	淡紅色・ 裸錠 (割線入り)	6.0	2.2	0.085	NMK
アマリール 3mg 錠					
	微黄白色・ 裸錠 (割線入り)	8.0	2.6	0.17	NMN

表IV-2. アマリール OD 錠の外観

外形	色・剤形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)	識別コード
アマリール OD 錠 0.5mg					
	白色・裸錠 (口腔内崩壊錠)	4.5	2.0	42.25	NM1
アマリール OD 錠 1mg					
	淡紅色・割 線入り裸錠 (口腔内崩壊錠)	6.5	2.0	84.5	NMM
アマリール OD 錠 3mg					
	微黄白色・割 線入り裸錠 (口腔内崩壊錠)	8.5	2.4	169	NMH

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

アマリール 0.5mg 錠 NM
 アマリール 1mg 錠 NMK
 アマリール 3mg 錠 NMN
 アマリール OD 錠 0.5mg NM1
 アマリール OD 錠 1mg NMM
 アマリール OD 錠 3mg NMH

IV. 製剤に関する項目

- (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

- アマリール 0.5mg 錠 : 1 錠中に日局グリメピリド 0.5mg を含有する。
アマリール 1mg 錠 : 1 錠中に日局グリメピリド 1mg を含有する。
アマリール 3mg 錠 : 1 錠中に日局グリメピリド 3mg を含有する。
アマリール OD 錠 0.5mg : 1 錠中に日局グリメピリド 0.5mg を含有する。
アマリール OD 錠 1mg : 1 錠中に日局グリメピリド 1mg を含有する。
アマリール OD 錠 3mg : 1 錠中に日局グリメピリド 3mg を含有する。

(2) 添加物

アマリール0.5mg 錠・アマリール OD 錠0.5mg :

乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

アマリール1mg 錠・アマリール OD 錠1mg :

乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄を含有する。

アマリール3mg 錠・アマリール OD 錠3mg :

乳糖水和物、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄を含有する。

(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

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-3. アマリール1mg錠、3mg錠の各種条件下における安定性

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

表IV-4. アマリール0.5mg錠の各種条件下における安定性

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

*太陽光の波長特性に近い蛍光ランプ

表IV-5. アマリールOD錠0.5mg、1mg、3mgの各種条件下における安定性

	保存条件	保存形態	期間	結果
長期保存試験	25°C-60%RH	PTP	3、6、9、12、 18、24ヵ月	規格適合
加速試験	40°C-75%RH	PTP	3ヵ月	規格適合
苛酷試験	50°C	無包装 (ガラスシャーレ)	2ヵ月	規格適合
光安定性試験	D65 ランプ*	無包装 (ガラスシャーレ)	120万 lx・hr	規格適合

*太陽光の波長特性に近い蛍光ランプ

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

日本薬局方医薬品規格グリメピリド錠溶出試験（パドル法）に適合した（アマリール0.5mg 錠、アマリール OD 錠0.5mg、アマリール OD 錠1mg、アマリール OD 錠3mg は準用）。

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/分

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

赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により確認する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：228nm）

カラム：内径4mm、長さ125mmのステンレス管に5 μ mの液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填する。

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相：リン酸二水素ナトリウム二水和物0.5g を水500mL に溶かした液に液体クロマトグラフィー用アセトニトリル500mL を加え、薄めたリン酸(1→5)で pH3.5に調整する。

流量：グリメピリドの保持時間が約10分になるように調整する。

11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物

名称	構造式
シス体	
ウレタン体	
スルホンアミド体	

図IV-1. 夾雑物の構造式

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

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. 用法及び用量

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。

<アマリール OD 錠>

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。[「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照]

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

1. 成人

食事療法のみにて治療中で、HbA1c(JDS 値)が7.0%以上の2型糖尿病患者(±0.5%以内の変動で安定)を対象に、本剤*1～4mg/日を12週間経口投与したプラセボ対照二重盲検比較試験において、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¹⁾。

グリベンクラミド7.5mg/日以上投与を受けているにもかかわらず、HbA1c(JDS 値)が8.0%以上の2型糖尿病患者(±0.5%以内の変動で安定)を対象に、本剤4～6mg/日を28週間経口投与した二重盲検比較試験において、改善率(HbA1c(JDS 値)が1.0%以上低下した症例)は7.6%(12/143例)であった。また、HbA1c(JDS 値)は9.66%から9.93%と0.27%上昇した²⁾。

*本インタビューフォーム内の「本剤」の記載は、すべて「アマリール錠」の普通錠のことである。

2. 小児

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)を対象に、本剤0.5～6mg/日を非盲検漸増法にて12～28週間経口投与した無対照試験において、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 (ITT population)。

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

<アマリール錠>

1. 単回投与試験

(1) 健康成人における朝食直前単回投与試験³⁾

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

朝食後の血中グルコース濃度のC_{min}は用量依存的に低下した。また、投与前値に対する変化率のAUC₀₋₄はプラセボ投与時に比べ0.5mgおよび1mg投与時では、有意に減少した。

[中島光好 他：臨床医薬 9(3)：503-522, 1993]

(2) 健康成人における空腹時単回投与試験⁴⁾

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

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

[中島光好 他：臨床医薬 9(3)：523-534, 1993]

2. 反復投与試験⁵⁾

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

[加来浩平 他：臨床医薬 9(4)：795-807, 1993]

注) アマリール錠、アマリール OD 錠の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

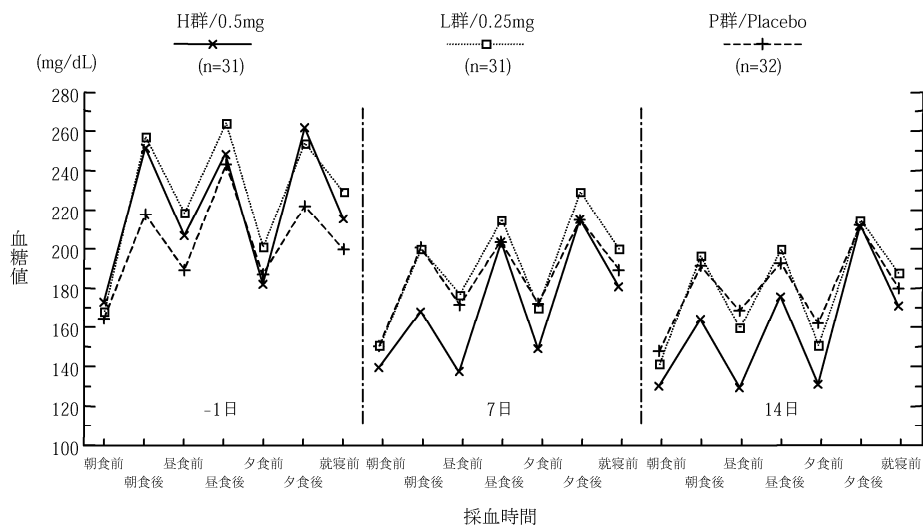
通常、グリメピリドとして1日0.5～1mgより開始し、1日1～2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1～4mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6mgまでとする。

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

<アマリール錠>

1. 食事療法のみで入院治療中の2型糖尿病患者を対象とし、本剤0.25mg(L群：31例)あるいは0.5mg(H群：31例)、プラセボ(P群：32例)を1日1回14日間経口投与した二重盲検比較試験の結果、H群はP群と比較して空腹時血糖(FPG)、食後2時間血糖(PPG)、血糖の日内変動および主治医判定において有意な改善を認めたが、L群はFPGおよびPPGに有意な改善は認められなかった。副作用はH群で4例、P群で1例が認められた。これより、本剤の最小有効用量は0.5mg/日であることがわかった⁶⁾。



図V-1. 血糖の日内変動の推移 (平均値)

[兼子俊男 他：臨床医薬 9(4)：827-848, 1993]

V. 治療に関する項目

2. SU 剤にて治療中の軽・中等症2型糖尿病患者53例を対象とし、本剤0.25~1mg/日から開始し用量漸増法(安全性を確認するため)にて0.25~2mg/日を3ヵ月間経口投与した結果、血糖コントロール度の主治医判定において、前治療薬と比較して本剤が『やや優れる』以上18.9%、『同等』60.3%、『劣る』18.9%、『不明』1.9%と、前治療と同等の血糖コントロールを示した。副作用発現率は3.8%(2/53例)であったが、低血糖発現例は認めなかった。臨床検査において血清カルシウムの上昇を1例に認めた。他剤との用量同等性を推定すると、グリメピリドの0.43mg はグリベンクラミドの1.25mg もしくはグリクラジドの40mg に相当すると考えられた。最終投与量の分布は、2mg/日投与例が37.7%(20/53例)と最も多かった⁷⁾。

群	本剤 投与開始用量	前治療	例数
H	1mg/日	グリベンクラミド ≥ 3.75 mg	24 例
L	0.25mg/日	グリベンクラミド ≤ 2.5 mg	16 例
C	0.25mg/日	グリクラジド ≤ 120 mg	13 例

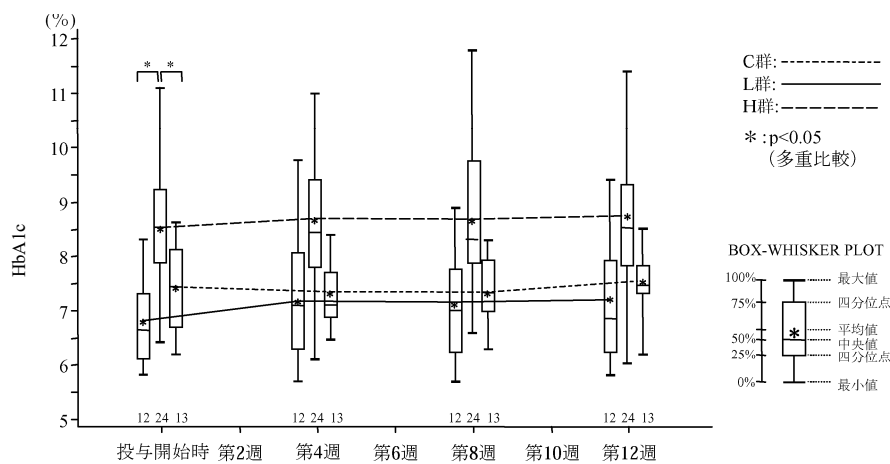
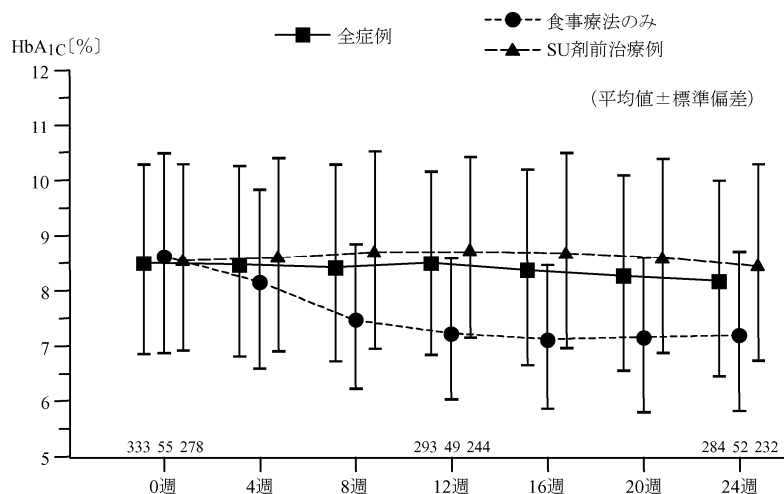


図 V - 2. HbA1c の経時変化

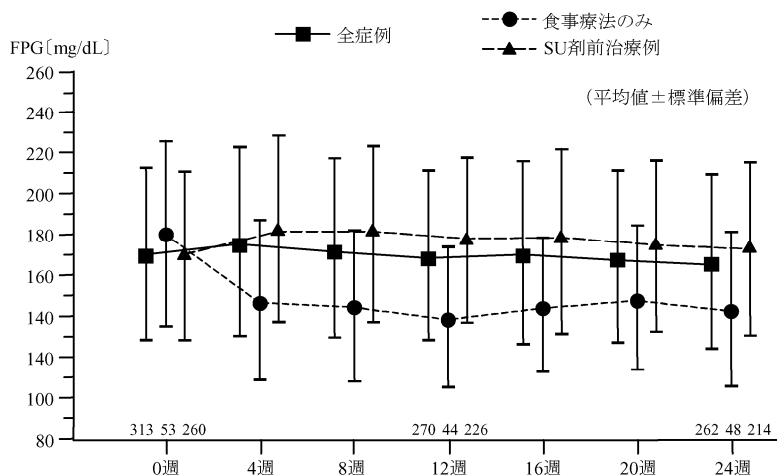
[兼子俊男 他：臨床医薬 9(4)：809-825, 1993]

V. 治療に関する項目

3. 食事療法もしくは既存のSU剤(グリクラジドの40~160mg/日ないしはグリベンクラミドの2.5~10mg/日)で治療中の外来2型糖尿病患者355例を対象とし、本剤0.5~6mg/日を用量漸増法により6ヵ月間経口投与した結果、試験前および後の血糖コントロール度に対する主治医判定を比較すると、改善105例(32.9%)、不変158例(49.5%)、悪化56例(17.6%)であり、本剤によって血糖コントロール度は改善した。副作用は9.6%(34/355例)に発現し、そのうち低血糖と判定されたものは4例(1.1%)であった。アマリール錠の最終投与量は、全症例の81.7%が1~4mg/日の範囲に含まれていた⁸⁾。



図V-3. HbA1cの推移



図V-4. FPG(空腹時血糖)の推移

[兼子俊男 他：臨床医薬 9(5)：1107-1129, 1993]

注) アマリール錠・アマリール OD 錠の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。通常、グリメピリドとして1日0.5~1mgより開始し、1日1~2回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常1日1~4mgで、必要に応じて適宜増減する。なお、1日最高投与量は6mgまでとする。

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

<アマリール錠>

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

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

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

最終投与量の分布は、1.0mg 投与例が67.6%(25/37例)を占め、さらに2.0mg 以下の投与例では94.6%(35/37例)であった¹⁾。

表V-1. 全般改善度(HbA1cによる改善度)

薬剤	著明改善	改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計	Wilcoxon 検定 (判定不能例は除く)	改善率* (判定不能例を含む)		改善率の差の 信頼区間 (信頼係数 95%)
									改善率	χ^2 検定	
H群	6	19	7	4	0	1	37	p<0.0001	67.6%	p<0.0001	[42.9%、77.2%]
P群	1	2	2	23	10	2	40		7.5%		

*:「改善」以上の例数の比率

表V-2. 血糖コントロール指標の前後比較

項目	薬剤	例数	0週	終了	終了-0週	Wilcoxon 検定
			(平均値±標準偏差)	(平均値±標準偏差)	(平均値±標準偏差)	
HbA1c (%)	H群	36	8.26±1.04	6.94±0.86	-1.32±0.75	p<0.0001
	P群	38	8.24±1.26	8.40±1.31	0.15±0.75	
空腹時血糖 (mg/dL)	H群	35	186.0±36.7	146.6±33.1	-39.4±29.0	p<0.0001
	P群	38	188.3±35.0	187.7±42.8	-0.7±36.0	
朝食後2時間血糖 (mg/dL)	H群	33	311.3±68.1	234.1±62.2	-77.2±66.9	p<0.0001
	P群	36	294.8±67.7	293.5±64.4	-1.3±56.9	
空腹時C-ペプチド (ng/mL)	H群	35	2.12±0.89	2.49±1.35	0.37±1.02	p=0.0606
	P群	36	2.10±0.84	2.02±0.83	-0.08±0.72	
朝食後2時間C-ペプチド (ng/mL)	H群	33	5.08±1.88	6.47±2.48	1.39±2.52	p=0.0044
	P群	36	4.85±1.83	4.63±1.67	-0.22±1.49	
空腹時インスリン (μ U/mL)	H群	34	7.34±3.56	9.19±7.78	1.84±6.02	p=0.0007
	P群	35	7.82±2.94	7.10±3.24	-0.71±2.23	
朝食後2時間インスリン (μ U/mL)	H群	31	22.61±11.99	30.45±21.46	7.84±18.29	p=0.0173
	P群	34	21.22±10.70	21.64±11.61	0.42±4.80	

V. 治療に関する項目

表V-3. 概括安全度

薬剤	全く問題がない	やや問題がある	問題がある	非常に問題がある	判定不能	合計	Wilcoxon 検定 (判定不能例は除く)	安全率* (判定不能例を含む)	
								安全率	χ^2 検定
H 群	29	7	1	0	0	37	p=0.3421	78.4%	p=0.8609
P 群	32	5	0	0	3	40		80.0%	

*: 「全く問題がない」の例数の比率

[豊田隆謙 他：臨床医薬 13(17)：4457-4478, 1997]

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

9) [兼子俊男 他：臨床医薬 9(5)：1145-1177, 1993]

2) [兼子俊男 他：臨床医薬 13(17)：4479-4511, 1997]

3) 安全性試験¹⁰⁾

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

[中川昌一 他：臨床医薬 9(5)：1131-1144, 1993]

4) 患者・病態別試験

1. 小児2型糖尿病患者における臨床試験

試験登録前に少なくとも2週間の食事療法および運動療法を受け、HbA1cが6.5%以上、12.0%未満の小児2型糖尿病患者(9~16歳)35例を対象に、本剤0.5*~6mg/日を1日1~2回、朝または朝夕、食前または食後に用量漸増法により12~28週間経口投与する多施設共同無対照非盲検試験を実施した。登録時に本剤を2mg/日以下で投与されていた小児2型糖尿病患者も対象とし、本剤未治療小児(未治療)は10例、本剤治療中小児(既治療)は25例であった。なお、服薬不良又は維持用量の投与期間不足の症例が5例(未治療3例、既治療2例)含まれていた。

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

V. 治療に関する項目

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

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

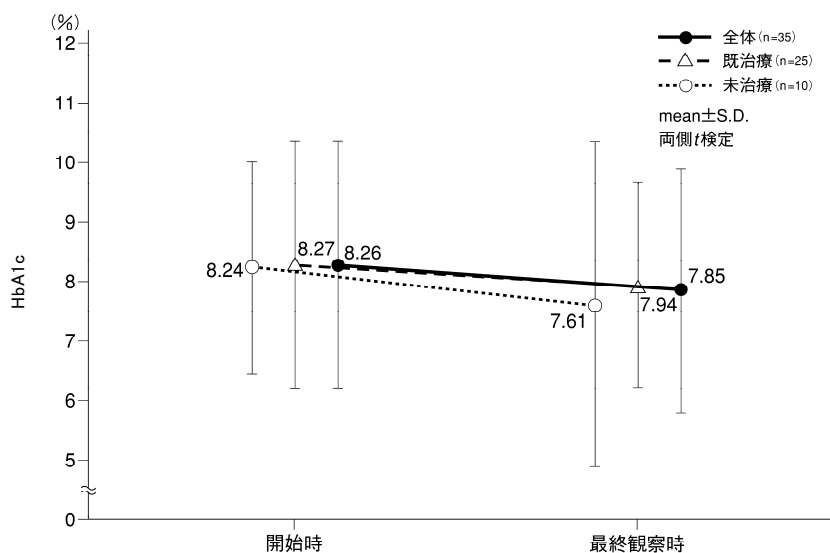


図 V - 5 . HbA1c の推移

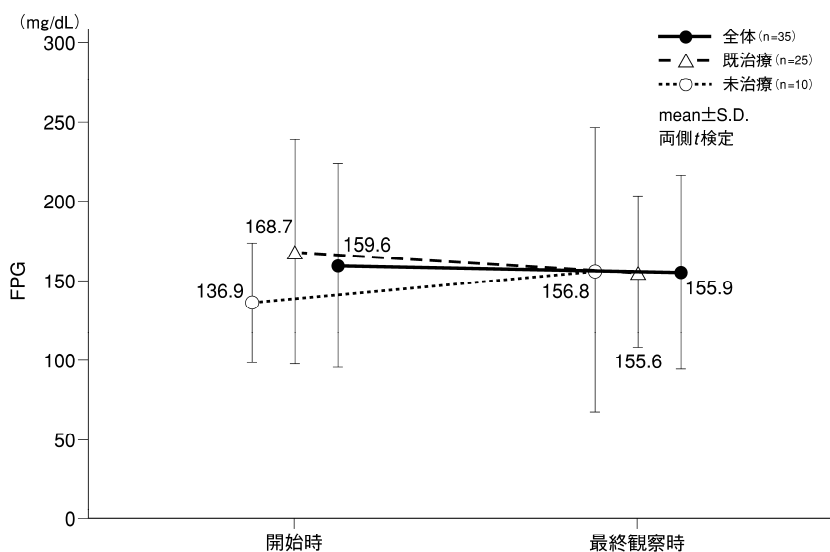


図 V - 6 . 空腹時血糖 (FPG) の推移

V. 治療に関する項目

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

表V-4. 投与開始時および最終観察時の本剤の用量

開始時の用量	最終観察時の用量						
	0.5mg/日	1mg/日	2mg/日	3mg/日	4mg/日	5mg/日	6mg/日
小児							
未治療							
0.5mg/日	2	0	0	0	0	0	2
1mg/日	0	3	2	0	1	0	0
2mg/日	0	0	0	0	0	0	0
既治療							
0.5mg/日	2	1	0	0	0	0	0
1mg/日	0	8	2	0	3	0	1
2mg/日	0	1	2	0	2	0	3
全体							
0.5mg/日	4	1	0	0	0	0	2
1mg/日	0	11	4	0	4	0	1
2mg/日	0	1	2	0	2	0	3

*小児期発症例ではSU剤の少量の使用で長期にわたって良好な血糖コントロールが得られる場合も少なくない¹¹⁾点を考慮し、小児2型糖尿病患者の個々の血糖コントロールおよび低血糖等の状況に応じて適正用量を検討すること。

表V-5. 未治療小児における投与開始時と最終観察時の各指標の変化

No	年齢 性別	HbA1c (%)		FPG (mg/dL)		体重 (kg)		BMI	投与量(mg)
		開始時 最終観察時	変化量	開始時 最終観察時	変化量	開始時 最終観察時	変化量	開始時 最終観察時	開始時 最終観察時
1	15 女	8.9	-1.6	201	-74	67.9	-3.5	25.4	1
		7.3		127		64.4		24.2	4
2	13 男	8.6	6.5	139	236	104.8	—	36.1	1
		15.1		375		—		—	2
3	16 男	6.9	-0.3	153	-44	103.1	5.4	30.7	1
		6.6		109		108.5		32.7	2
4	16 男	6.3	-0.2	109	-13	63.1	-2.2	23.2	0.5
		6.1		96		60.9		22.7	0.5
5	15 女	7.3	-0.1	139	15	53.7	1.6	20.9	0.5
		7.2		154		55.3		22.1	6
6	13 男	6.7	-0.2	101	37	38.8	6.2	15.1	0.5
		6.5		138		45.0		16.7	6
7	14 男	8.4	0.3	192	59	105.8	3.9	34.9	1
		8.7		251		109.7		35.9	1
8	12 女	11.1	-4.5	124	4	63.1	3.4	25.3	1
		6.6		128		66.5		26.6	1
9	9 男	6.9	-1.0	87	0	34.5	-0.2	19.7	0.5
		5.9		87		34.3		19.1	0.5
10	13 男	11.3	-5.2	124	-21	62.1	1.6	24.7	1
		6.1		103		63.7		24.7	1

網掛け症例は、Per Protocol population からの除外例 (No.2・No.7: 服薬不良、No.2・No.5: 維持用量投与期間不足)。No.2・No.7は中止例。

[社内資料]

V. 治療に関する項目

2. 腎機能低下2型糖尿病患者

「VII. 薬物動態に関する項目 1-(3)-2-(3)」38頁参照

(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)

再審査の結果、アマリール錠の有効性、安全性等については特に問題ないとされ、再審査申請時点の効能又は効果、用法及び用量に変更はなかった。

再審査期間中に実施したアマリール錠の製造販売後調査等の概要は、以下のとおりである。

1. 使用成績調査

使用実態下において、本剤の有効性及び安全性に関する情報を収集し、適正使用情報を把握することを目的として実施した。その結果、本剤の安全性及び有効性に関して問題となる点は認められなかった。

2. 特別調査

①特別調査(長期使用に関する調査)

長期使用実態下において、本剤の新たな問題点を検出することを目的として実施した。その結果、本剤の長期使用における安全性及び有効性に関して問題となる点は認められなかった。

②特別調査(肥満患者[BMI \geq 25]におけるインスリン分泌状況と体重の変動に関する調査)

使用実態下において、肥満患者におけるインスリン分泌状況及び体重の変動について調査し、肥満患者に対する本剤の安全性について検討した。その結果、本剤の肥満患者における安全性及び有効性に関して問題となる点は認められなかった。

③特別調査(1日1回投与時の副作用発現状況と血糖コントロールに関する調査)

使用実態下において、本剤の1日1回投与患者における用量別の副作用発現状況と血糖コントロールについて検討した。その結果、本剤の1日1回投与患者における安全性及び有効性に関して問題となる点は認められなかった。

3. 製造販売後臨床試験(アマリール錠[グリメピリド]の小児及び成人における母集団薬物動態を検討するための2型糖尿病患者に対する製造販売後臨床試験)

日本人の小児2型糖尿病患者(8~16歳*)及び成人2型糖尿病患者(17歳以上)を対象として本剤(0.5~6mg/日)を投与した場合の本剤の薬物動態は成人及び小児で同様であり、本剤投与による有効性及び安全性が確認された。

「V. 3-(5)-4 患者・病態別試験」18頁、「VII. 薬物動態に関する項目 1-(3)-2-(2)」37頁参照

*実際に登録された年齢は9~16歳

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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

スルホニルウレア系経口血糖降下剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

グリメピリドは主に膵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^{12,13,*1,*2)}。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^{14,15)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 血糖降下作用およびインスリン分泌作用

健康成人に本剤*1mgを朝食直前に単回経口投与したとき、プラセボ投与時と比べ、朝食後の血中グルコース濃度は有意に低下した。この時の血清中インスリン濃度のC_{max}はプラセボ投与時と比べ有意差は認められなかったが、朝食後4時間までのAUCはプラセボ投与時に比べ有意に増加した¹²⁾。

ウサギ、ラット、イヌを用いた経口投与試験において、投与1時間後から血糖降下作用が認められた。グリベンクラミドとの比較では同等もしくはそれ以上の血糖降下作用を示した^{13,*1)}。

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^{*2)}。

*本インタビューフォーム内の「本剤」の記載は、すべて「アマリール錠」の普通錠のことである。

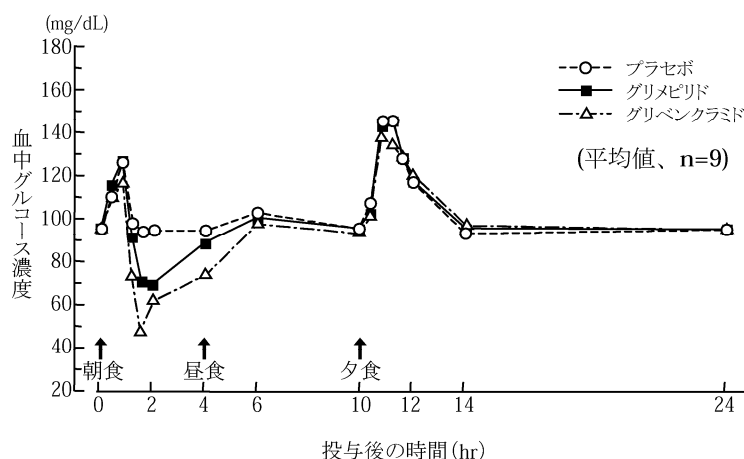
表VI-1. 血糖降下作用およびインスリン分泌作用のまとめ

試験項目 投与方法	動物種	投与量	結果要約	記載項目、頁
血糖降下作用				
経口 (単回)	ヒト ¹²⁾	1mg	プラセボ投与時に比べ、有意に低下した。	1-(1) 23頁
経口 (単回)	ウサギ ¹³⁾	10、30 μg/kg	10μg/kgで16時間後に血糖が前値に復し、30μg/kgでは24時間後以降も作用は持続した。グリベンクラミドに対する効力比は1時間で2.5倍、2時間で3.0倍、3時間で3.1倍、5時間で5.0倍であった。	
経口 (単回)	ラット ¹³⁾	0.05~0.5 mg/kg	3~5時間後に血糖が前値に復した。グリベンクラミドに対する効力比は1時間で5.39倍、2時間で1.40倍、3時間で0.61倍であった。	
経口 (単回)	イヌ ^{*1)}	10、30、 100μg/kg	用量依存的に血糖が低下し、8時間以降も作用が持続した。	1-(2) 24頁
血漿インスリン値				
経口 (単回)	ヒト ¹²⁾	1mg	プラセボ投与時と比べ、有意差は認められなかった。	1-(1) 23頁
経口 (単回)	イヌ ^{*1)}	10、30、 100μg/kg	経口投与後わずかに高値を示したが、有意な上昇ではなかった。	1-(2) 24頁
SU剤レセプターへの結合親和性				
膵β細胞腫	ラット ^{*2)}		結合親和性はグリベンクラミドの1/5と弱かった。	1-(3) 24頁
膵β細胞腫 RINm5F細胞	ラット ¹⁶⁾		グリベンクラミドより明らかに早い結合と解離を示した。	1-(3) 25頁

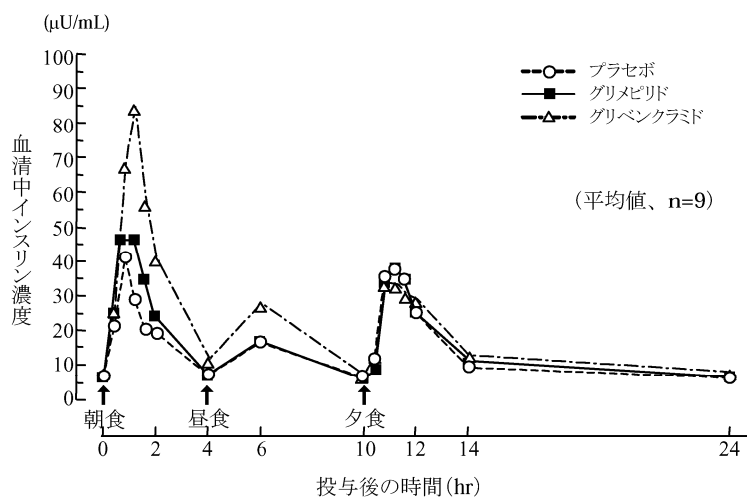
VI. 薬効薬理に関する項目

(1) 健康成人における血糖降下作用¹²⁾

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



図VI-1. 血中グルコース濃度推移



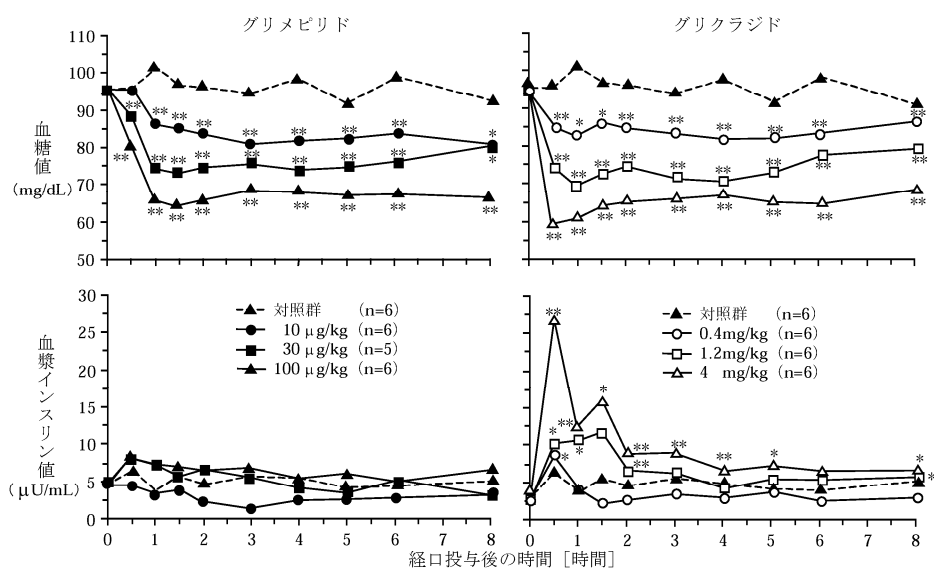
図VI-2. 血清中インスリン濃度推移

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) イヌ(単回投与)における血糖降下作用^{※1)}

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

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



図VI-3. ビーグル犬におけるグリメピリドあるいはグリクラジド経口投与後の血糖値およびインスリン値の経時的変化

(単回経口投与、平均値)

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (投与前との比較、Student の t-検定)

(3) SU 剤レセプターへの結合親和性^{※2)}

1) ラット膵 β 細胞腫の培養細胞を用いて、 ^3H -グリベンクラミドを細胞に結合させた後、SU 剤レセプターへの結合親和性を解離曲線から検討したところ、グリメピリドの50%阻害濃度 (IC_{50}) は81 nmol/L であり、結合親和性はグリベンクラミドの1/5と弱かった^{※2)}。

表VI-2. 膵 β 細胞への結合親和性

	50%阻害濃度 (IC_{50}) nmol/L		
	グリメピリド	グリベンクラミド	トルブタミド
膵 β 細胞	81 \pm 2	16 \pm 5	12,000 \pm 1,200

(平均値 \pm 標準誤差、 $n=3$)

VI. 薬効薬理に関する項目

2) ラット β 細胞腫および RINm5F 細胞を用いてグリメピリドの β 細胞の SU 剤レセプターへの親和性、結合・解離速度を検討したところ、グリベンクラミドに比べ結合親和性が低く、その IC₅₀ 値はグリベンクラミドのおよそ3倍であった。

時間反応曲線より、 β 細胞膜、RINm5F 細胞膜および RINm5F 細胞に対して、グリメピリドはグリベンクラミドに比べ、明らかに早い結合と解離を示した。結合の t_{1/2} はグリメピリド2.5分～3分に対し、グリベンクラミド6～10分であった。また、解離の t_{1/2} はそれぞれ2～2.5分、10～14分であった¹⁶⁾。

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^{17,18,*3)}。また、インスリン抵抗性 KK-Ay マウスへの長期経口投与により、高血糖および高インスリン血症を改善した¹⁹⁾。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^{14,15)}。

表VI-3. インスリン作用の増強のまとめ

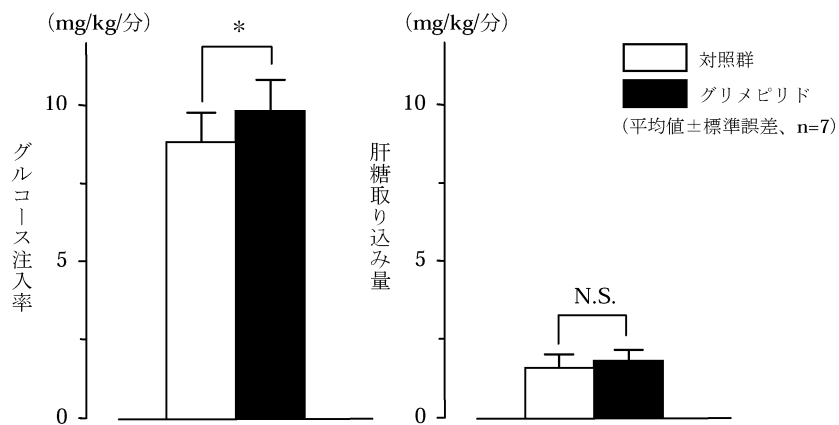
試験項目 投与方法	動物種	投与量	結果要約	記載項目、頁
インスリン作用 (グルコースランプ法) 静脈内 (単回) 経口 (反復) 経口 (反復)	イヌ ^{*3)}	0.05 μ g/kg/分	末梢組織での糖取り込みを促進した。	2-(1) 25頁
	イヌ ¹⁷⁾	0.02 μ g/kg/分	末梢組織での糖取り込みを促進した。	
	イヌ ¹⁸⁾	0.1mg/kg/日 (1週間)	末梢組織に加え肝臓での糖取り込みを促進した。	2-(1) 26頁
	STZ重症 ^{*4)} 糖尿病ラット	0.1mg/kg/日 (2週間)	インスリン感受性及び反応性を改善した。	2-(2) 27頁
インスリン抵抗性に 及ぼす作用 経口 (反復)	KK-Ayマウス ¹⁹⁾	0.5mg/kg/日 (1日1回、 8週間投与)	血糖および血漿インスリンが有意に低下した。	2-(3) 28頁
糖輸送担体への作用 単離脂肪細胞	ラット ^{14,15)}	20 μ mol/L	GLUT1、GLUT4の細胞膜画分への移動を促進した。また障害されていたグルコース輸送を改善した。	2-(5) 30頁
肝F-2,6-P ₂ 産生促進 作用 単離肝細胞	ラット ²⁰⁾	1、5、50 μ mol/L	用量依存的に産生を促進した。	2-(6) 31頁

(1) イヌでのインスリン作用の増強

1) 単回投与試験^{*3)}

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

VI. 薬効薬理に関する項目

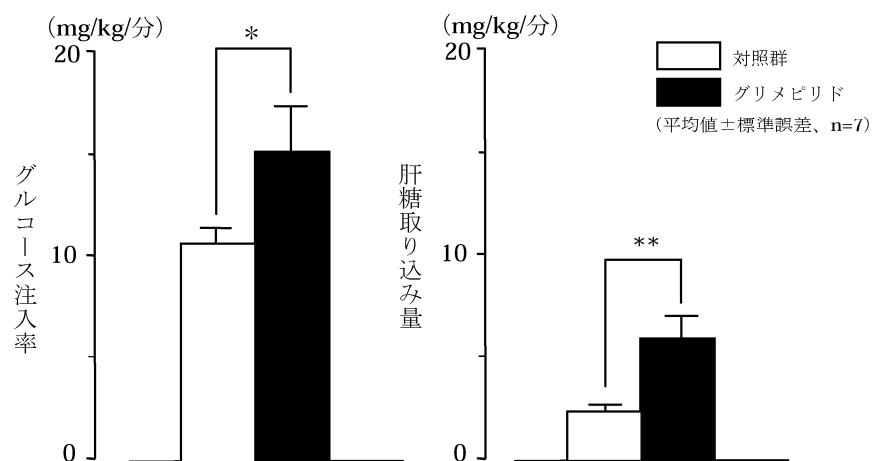


図VI-4. イヌ正常血糖インスリンランプ法におけるグルコース注入率ならびに肝糖取り込み量に及ぼすグリメピリドの急性効果

* : $p < 0.05$ (対照群との比較、Student の t-検定)
N.S. : 有意差なし

2) 反復投与試験¹⁸⁾

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



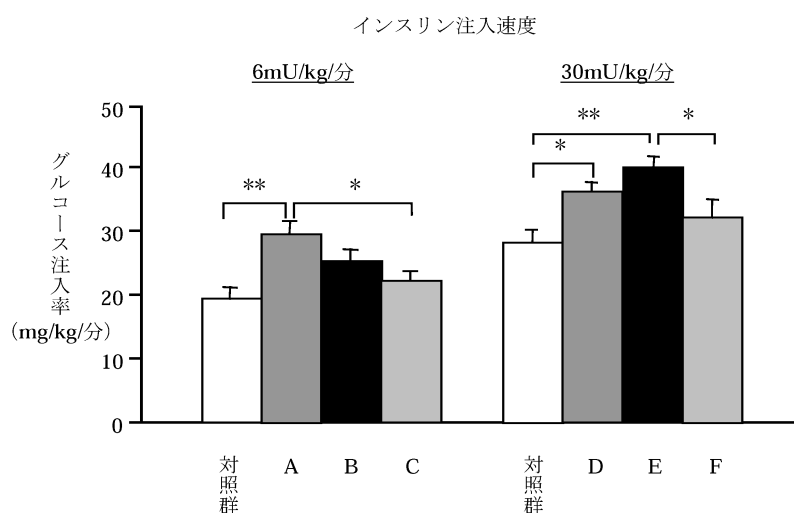
図VI-5. イヌ正常血糖インスリンランプ法におけるグルコース注入率ならびに肝糖取り込み量に及ぼすグリメピリドの慢性効果

* : $p < 0.05$ 、 ** : $p < 0.01$ (対照群との比較、Student の t-検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) STZ 重症糖尿病ラットでのインスリン作用の改善^{*4)}

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



図VI-6. STZ 重症糖尿病ラットの正常血糖インスリンクランプ法におけるグリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジドのグルコース注入率に対する作用

(平均値±標準誤差、n=6)

対照群：生理食塩水 2週間投与

A、D：グリメピリド0.1mg/kg 2週間投与

B、E：グリベンクラミド0.25mg/kg 2週間投与

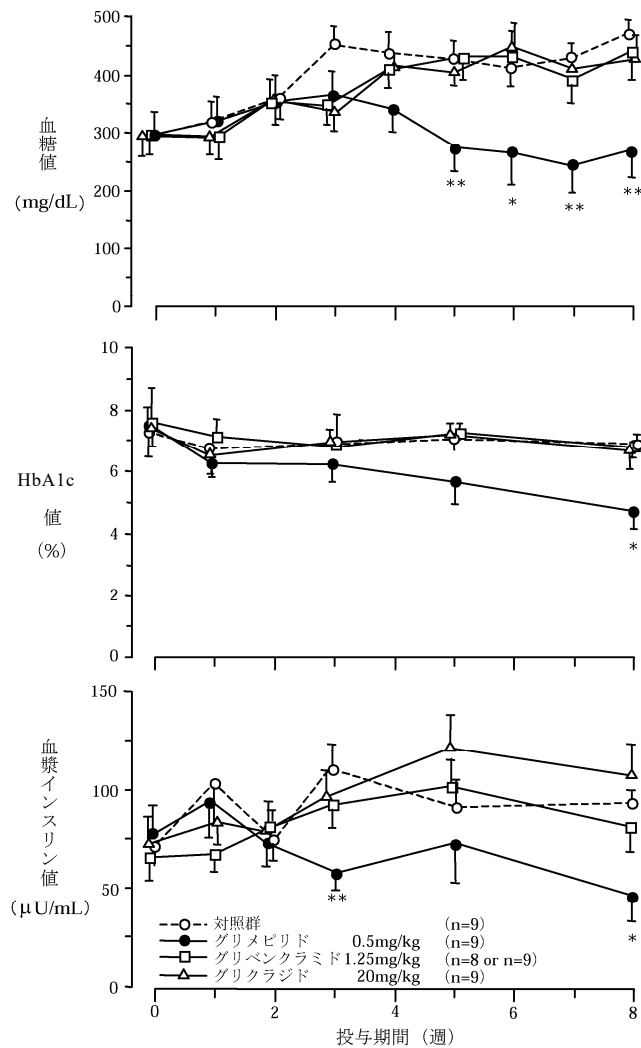
C、F：グリクラジド4.0mg/kg 2週間投与

*：p<0.05、**：p<0.01 (Tukey-Kramer の検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) インスリン抵抗性改善作用 (2型糖尿病モデル、反復経口投与)¹⁹⁾

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



図VI-7. KK-Ay マウスにおける作用の比較

(反復経口投与、平均値±標準誤差)

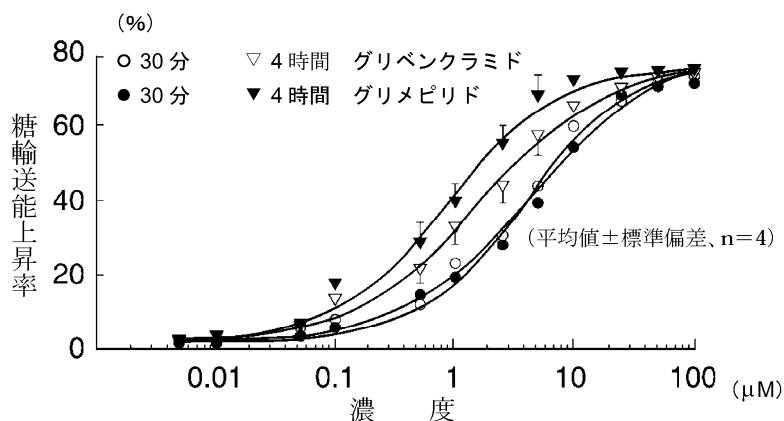
* : p<0.05、** : p<0.01(対照群との比較、Dunnett の検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

(4) 筋肉および脂肪細胞における糖輸送能の増強

1) 筋肉細胞における試験¹⁴⁾

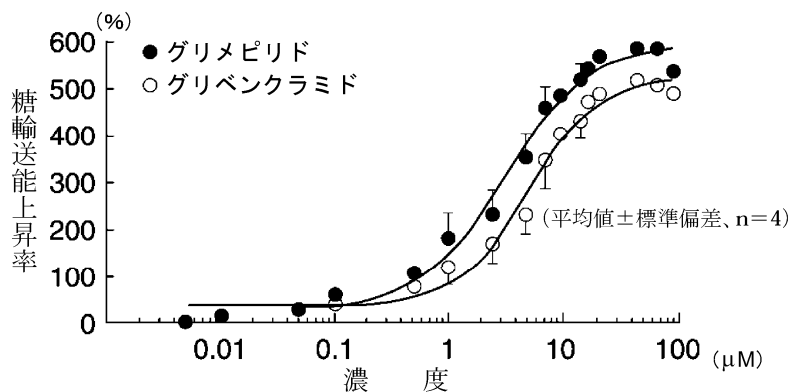
ラット分離横隔膜にグリメピリドあるいはグリベンクラミドを添加した後、30分もしくは4時間培養し、2[1-³H]deoxyglucose の取り込みを測定したところ、グリメピリドは糖輸送能を濃度依存的に増強した。その ED₅₀は培養30分で3.2μM、培養4時間で0.7μM であった。



図VI-8. グリメピリドによる糖輸送能の増強

2) 脂肪細胞における試験¹⁴⁾

3T3脂肪細胞にグリメピリドあるいはインスリンを添加した後、20時間培養し、2[1-³H]deoxyglucose の取り込みを測定したところ、グリメピリドは糖輸送能を濃度依存的に増強した。その ED₅₀は3.2μM であった。



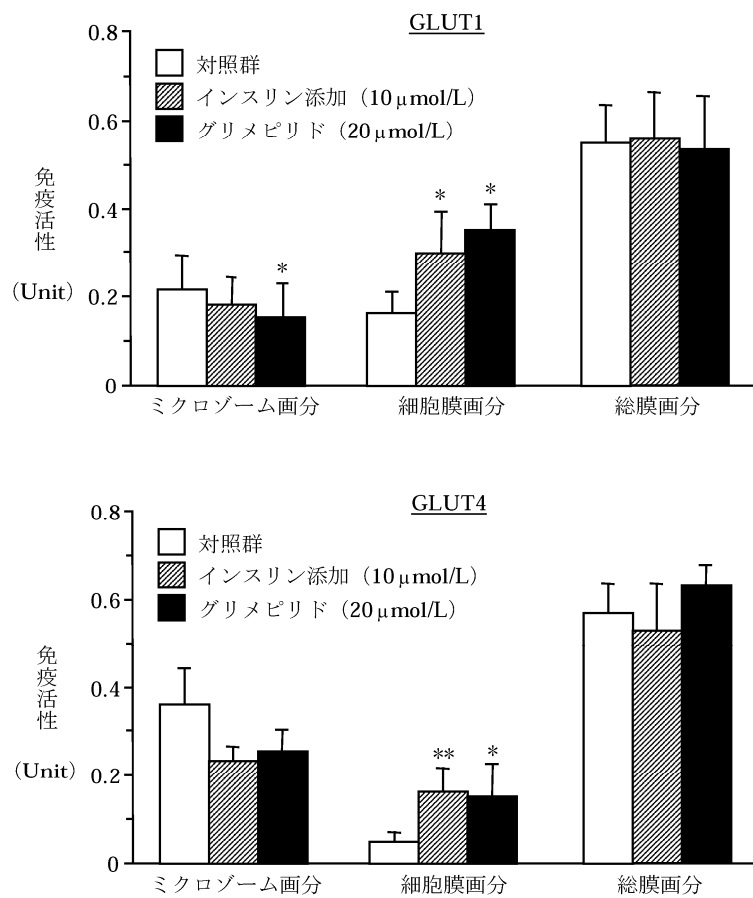
図VI-9. グリメピリドによる糖輸送能の増強

VI. 薬効薬理に関する項目

(5) 脂肪細胞での糖輸送担体に及ぼす作用

1) インスリン抵抗性脂肪細胞による試験¹⁵⁾

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



図VI-10. インスリン抵抗性脂肪細胞におけるグリメピリドの糖輸送担体の移動に対する作用

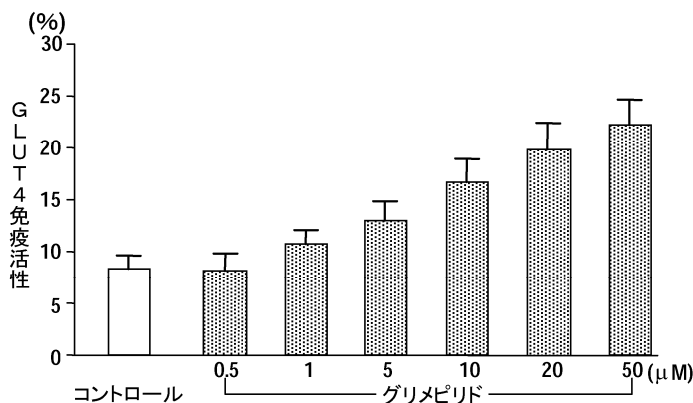
(平均値±標準誤差、n=4)

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (対照群との比較、Dunnett の検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 3T3脂肪細胞による試験¹⁴⁾

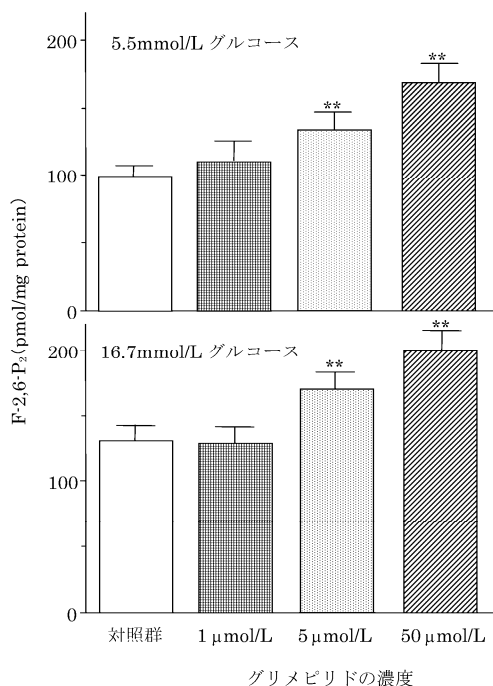
グリメピリドを3T3脂肪細胞に添加し、24時間培養したところ、濃度依存的に細胞膜上の GLUT4の割合を増加させた。



図VI-11. グリメピリドによる GLUT4の回復

(6) 肝 fructose-2,6-bisphosphate (F-2,6-P₂) 産生促進作用²⁰⁾

ラット単離肝細胞においてグリメピリド1、5、50μmol/L 処理による F-2,6-P₂量は、5.5mmol/L グルコース存在下でそれぞれ対照群の112、135、170%であった。16.7mmol/L グルコース存在下においてもそれぞれ対照群の99、130、150%であり、グリメピリドは用量依存的に F-2,6-P₂産生を促進した。したがって、グリメピリドは F-2,6-P₂産生を促進することにより、解糖系の促進と糖新生系の抑制を行い、肝臓からの糖放出を抑制することが強く示唆された。



図VI-12. グリメピリドによる単離肝細胞内 F-2, 6-P₂上昇効果

(平均値±標準偏差、n=6)

** : p<0.01 (対照群との比較、Dunnett の検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

3. その他の作用

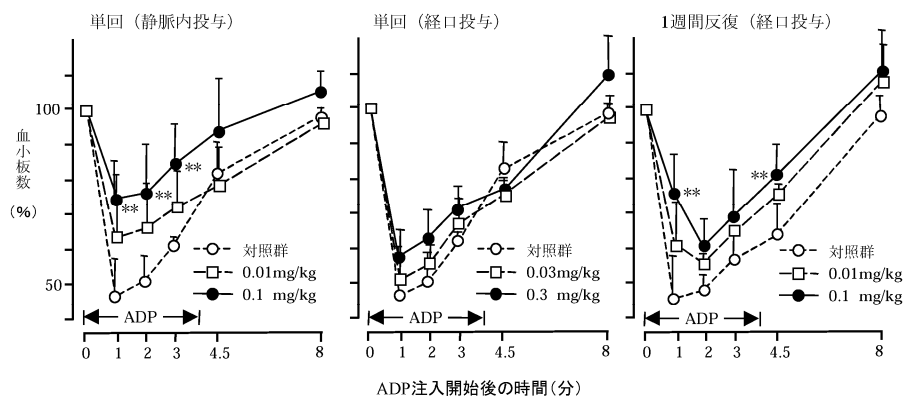
表VI-4. その他の作用のまとめ

試験項目 投与方法	動物種	投与量	結果要約	記載項目、頁
1.血小板凝集抑制作用 <u>ADP凝集</u>				
静脈内 (単回)	ウサギ ^{※5)}	0.01、0.1mg/kg	0.1mg/kgで凝集を有意に抑制した。	3-(1) 32頁
経口 (単回)	ウサギ ^{※5)}	0.03、0.3mg/kg	対照群と有意な差を認めなかった。	3-(1) 32頁
経口 (反復)	ウサギ ^{※5)}	0.01、0.1mg/kg/日 (1週間)	0.1mg/kg/日で凝集を有意に抑制した。	3-(1) 32頁
<i>in vitro</i>	ラット ^{※6)}	10 ⁻⁵ mol/L	最大凝集を有意に抑制した。	3-(1) 33頁
<i>in vitro</i>	STZ重症 糖尿病ラット ^{※6)}	10 ⁻⁵ mol/L	最大凝集を有意に抑制した。	3-(1) 33頁
<u>コラーゲン凝集</u>				
<i>in vitro</i>	ラット ^{※6)}	10 ⁻⁵ mol/L	最大凝集を有意に抑制した。	3-(1) 33頁
<i>in vitro</i>	STZ重症 糖尿病ラット ^{※6)}	10 ⁻⁵ mol/L	最大凝集を有意に抑制した。	3-(1) 33頁
<u>血小板アラキドン酸 代謝</u>				
<i>in vitro</i>	ヒト ²¹⁾	2.5、5、10、 20、40μmol/L	用量依存的にシクロオキシゲ ナーゼを抑制し、アラキドン 酸代謝への直接的な作用が認 められた。	3-(1) 33頁
2.粥状硬化抑制作用				
経口 (反復)	ウサギ ²²⁾	0.1mg/kg/日 (10週間)	胸部大動脈の粥状硬化病巣の 生成を有意に抑制した。	3-(2) 34頁

(1) 血小板凝集抑制作用

1) ウサギ(単回、反復投与)^{※5)}

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



図VI-13. ADP 注入時のウサギ循環血中の血小板数に対するグリメピリドの作用

(平均値±標準偏差、n=5)

** : p<0.01(対照群との比較、Dunnnett の検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 正常および STZ 重症糖尿病ラット※6)

ラットの洗浄血小板を 4×10^5 cell/mm³に調製した後、試験を行なった。ADP およびコラーゲンによって惹起される血小板凝集に対し、グリメピリドおよびグリベンクラミドは対照群と比べていずれも有意な抑制作用を示した。また、それらの作用はグリクラジドより強かった。

表VI-5. 正常および STZ 重症糖尿病ラットにおける血小板凝集に対する作用の比較

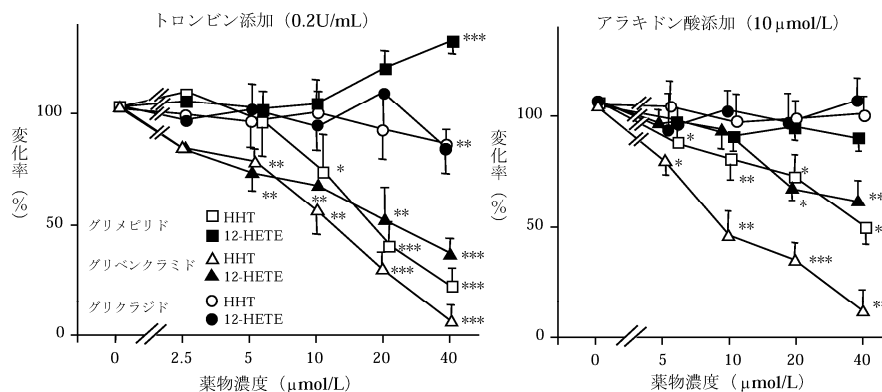
動物	薬物 (10^{-5} mol/L)	ADP ($5\mu\text{mol/L}$) 最大凝集率(%)	コラーゲン ($5\mu\text{g/mL}$) 最大凝集率(%)
正常ラット	対照群	62.7±10.4	74.8±7.7
	グリメピリド	52.6±12.9**	63.9±10.7**
	グリベンクラミド	52.8±14.0**	56.8±13.1**
	グリクラジド	55.9±11.0	71.1±6.7
糖尿病ラット	対照群	64.0±9.9	66.2±8.7
	グリメピリド	54.7±10.0*	51.7±11.0**
	グリベンクラミド	55.2±13.7*	46.4±11.6**
	グリクラジド	56.4±10.1*	60.5±10.9

(平均値±標準偏差、n=17~23)

* : p<0.05、 ** : p<0.01 (対照群との比較、Dunnett の検定)

3) ヒト血小板アラキドン酸代謝への作用²¹⁾

健康成人の洗浄血小板を 2×10^5 cell/ μL に調製して、トロンビン刺激後のアラキドン酸代謝に対する作用を比較検討した。グリメピリドは $40\mu\text{mol/L}$ までの濃度において、アラキドン酸代謝物である12L-hydroxy-5, 8, 10-heptadecatrienoic acid (HHT)の産生を用量依存的に抑制した。しかし、12L-hydroxy-5, 8, 10, 14-eicosate traenoic acid (12-HETE)の産生は抑制しなかった。以上の結果から、シクロオキシゲナーゼを特異的に阻害してトロンボキサンA₂の産生を抑制することが、血小板凝集抑制の作用機序として考えられた。一方、グリベンクラミドは $40\mu\text{mol/L}$ までの濃度において、シクロオキシゲナーゼのみならず12-リポキシゲナーゼの両方を抑制した。しかし、 $40\mu\text{mol/L}$ までの濃度のグリクラジドはアラキドン酸代謝に直接的な作用を及ぼさなかった。



図VI-14. トロンビンならびにアラキドン酸添加時のヒト血小板内アラキドン酸代謝に対する作用の比較

(平均値±標準偏差、n=1~6)

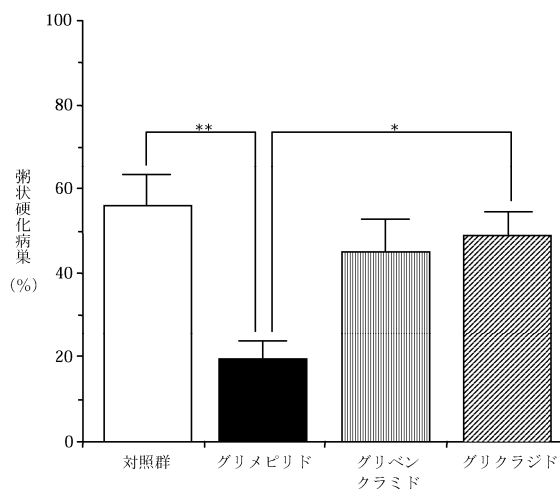
* : p<0.05、 ** : p<0.01、 *** : p<0.001 (初期値との比較、Student の t-検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 粥状硬化抑制作用²²⁾

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

なお、同時に血清脂質に対する作用を検討したが、いずれの薬剤も影響を与えなかった。



図VI-15. コレステロール負荷ウサギの胸部大動脈内壁の粥状硬化病巣に対する作用の比較

(平均値±標準誤差、n=8)

* : p<0.05、** : p<0.01 (Scheffé の方法)

(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・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

1. 健康成人男子18例に本剤*0.25mg、0.5mg または1mg を朝食直前に単回経口投与したとき、血清中グリメピリドは投与後0.72～1.33時間で最高値に達した³⁾。

*本インタビューフォーム内の「本剤」の記載は、すべて「アマリール錠」の普通錠のことである。

2. 健康成人男子42例にアマリール OD 錠1mg（水なし又は水あり）、またはアマリール1mg 錠を絶食下で単回経口投与したときの血漿中グリメピリドは投与後2.50～3.00時間で最高に達した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1. 健康成人における検討

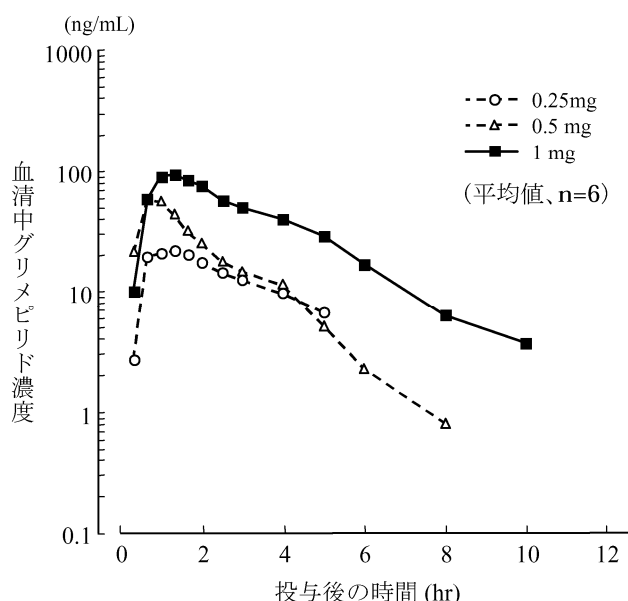
(1) 単回投与試験³⁾

<アマリール錠>

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

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

(平均値±標準偏差、 n=6)



図VII-1. 本剤朝食直前単回経口投与時の血清中グリメピリド濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

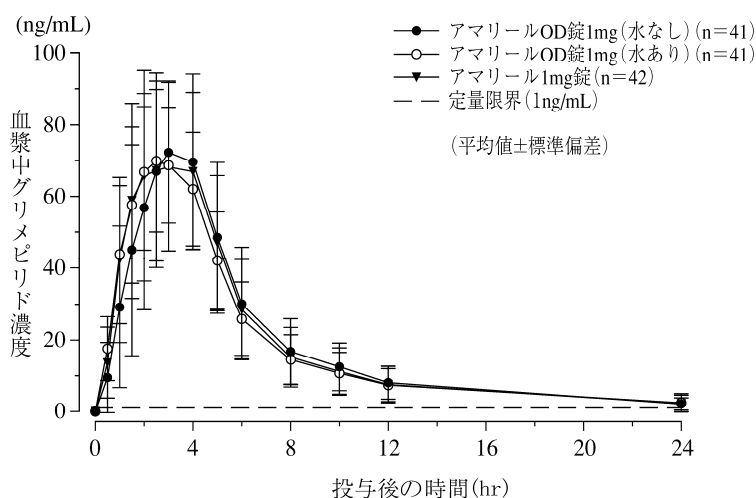
<アマリールOD錠>

健康成人男子42例にアマリールOD錠1mg（水なし又は水あり）、またはアマリール1mg錠を絶食下で単回経口投与したときのグリメピリドの血漿中濃度推移、及び薬物動態パラメータを示す。

薬物動態パラメータ（ AUC_{0-24} 、 C_{max} ）について90%両側信頼区間法にて統計解析を行った結果、アマリールOD錠1mgとアマリール1mg錠の生物学的同等性が確認された。

	例数	C_{max} ※1 (ng/mL)	AUC_{0-24} ※1 (ng·hr/mL)	t_{max} ※2 (時間)	$t_{1/2z}$ ※1 (時間)
アマリール OD 錠 1mg (水なし)	41	87.4±19.7	448±121	3.00	5.75±2.25
アマリール OD 錠 1mg (水あり)	41	79.2±15.8	438±105	2.50	6.60±3.11
アマリール 1mg 錠	42	86.7±17.2	450±121	2.75	6.03±2.11

※1：平均値±標準偏差、※2：中央値



図VII-2. 単回経口投与時の血漿中グリメピリド濃度推移
(アマリール OD 錠1mg とアマリール1mg 錠の生物学的同等性)

VII. 薬物動態に関する項目

2. 患者における検討

<アマリール錠>

(1) 2型糖尿病患者における反復投与試験⁵⁾

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

表VII-1. 2型糖尿病患者における本剤朝食直前反復経口投与時の
グリメピリドの薬物動態学的パラメータ

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

(平均値±標準偏差)

(2) 2型糖尿病患者(小児および成人)における薬物動態(反復投与)

国内の小児2型糖尿病患者および成人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。最終モデルから得られた母集団のパラメータはCL/Fが1.56L/h、V_{ss}/Fが6.84Lであった。母集団モデルを用いて推定したパラメータを以下に示す。小児及び成人患者の推定パラメータは同様の値であった。

表VII-2. 母集団モデルを用いて推定した薬物動態学的パラメータ

2型糖尿病患者	CL/F(L/h)	V _{ss} /F(L)	$t_{1/2}$ (h)
小児(9~16歳、n=31)	1.79±0.77	6.84±0.09	3.15±1.38
成人(17歳以上、n=105)	1.64±0.59	6.83±0.11	3.30±1.60

CL/F: 見かけのクリアランス、V_{ss}/F: 見かけの分布容積

(平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 腎機能低下例における薬物動態^{*7)}

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

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

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

(平均値±標準偏差)

CL_{Cr}(mL/min) : グループ I (腎機能正常例、n=5) 77.7±21.9
 グループ II (腎機能軽度低下例、n=3) 27.4±8.0
 グループ III (腎機能高度低下例、n=7) 9.4±5.9

(4) 中毒域

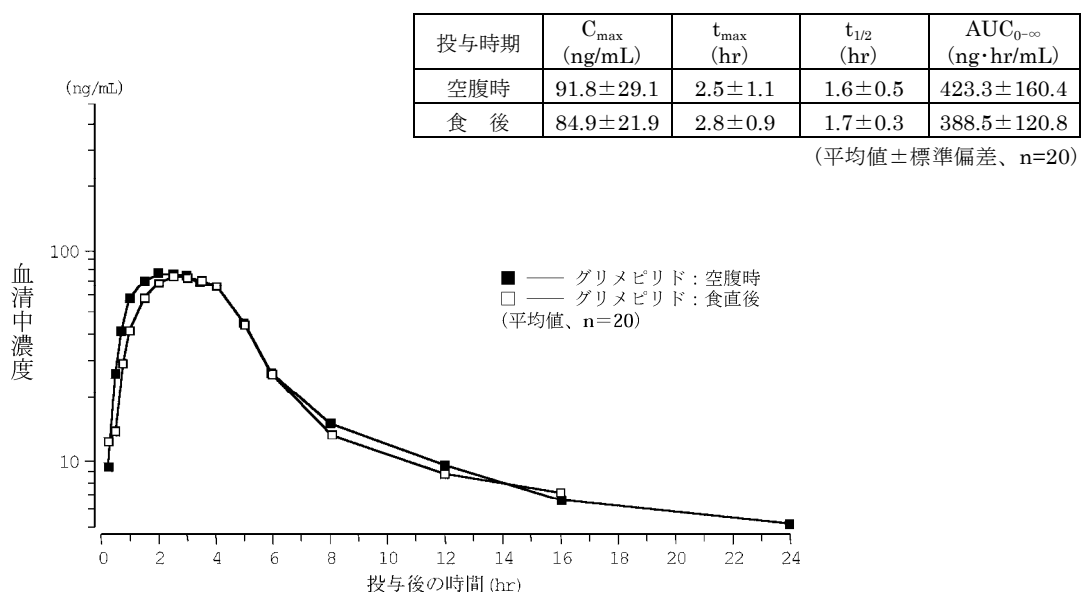
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

<アマリール錠>

食事の影響^{*8)}

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



図VII-3. 本剤空腹時および食後単回経口投与時の血清中グリメピリド濃度推移

VII. 薬物動態に関する項目

- (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) コンパートメントモデル

該当資料なし

- (2) 吸収速度定数

該当資料なし

- (3) バイオアベイラビリティ²³⁾

健康成人男子12例(外国人)に、クロスオーバー法にて空腹時にグリメピリド1mg を単回経口投与あるいは単回静脈内投与したときのグリメピリドの AUC の比から求めたバイオアベイラビリティは107%であった。

表Ⅶ-4. グリメピリド1mg 単回経口投与あるいは静脈内投与時のグリメピリドの薬物動態学的パラメータ

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

(平均値±標準偏差、n=12)

- (4) 消失速度定数

該当資料なし

- (5) クリアランス

健康成人男子12例(外国人)にグリメピリド1mg を静脈内投与したときのクリアランスは、47.8±19.7mL/min であった^{※9)}。

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結果、見かけのクリアランスは小児(9～16歳)1.79±0.77L/h、成人(17歳以上)1.64±0.59L/hと推定された。

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 分布容積

健康成人男子12例(外国人)にグリメピリド1mg を静脈内投与したときの分布容積は、 $8.8 \pm 2.9\text{L}$ であった^{※9)}。

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結果、見かけの分布容積は小児(9～16歳) $6.84 \pm 0.09\text{L}$ 、成人(17歳以上) $6.83 \pm 0.11\text{L}$ と推定された。

(7) 血漿蛋白結合率^{※10)}

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

<参考：イヌ>

イヌに¹⁴C-グリメピリド0.5mg/kg を経口投与したとき、投与後1～4時間の血漿蛋白結合率は常に99%以上であった^{※10)}。(in vivo 試験)

3. 吸収²³⁾

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

<参考：ラット、ウサギ、イヌ>

1. 吸収率²⁴⁾

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

2. 吸収部位^{※11)}

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

表VII-5. ¹⁴C-グリメピリドをラットの結紮ループ内に注入(0.08mg/ループ)したときの吸収率(%)

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

(平均値 \pm 標準誤差、n=5)

VII. 薬物動態に関する項目

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラット脳への移行性²⁴⁾

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラット胎児への移行性²⁴⁾

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラット乳汁への移行性²⁴⁾

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

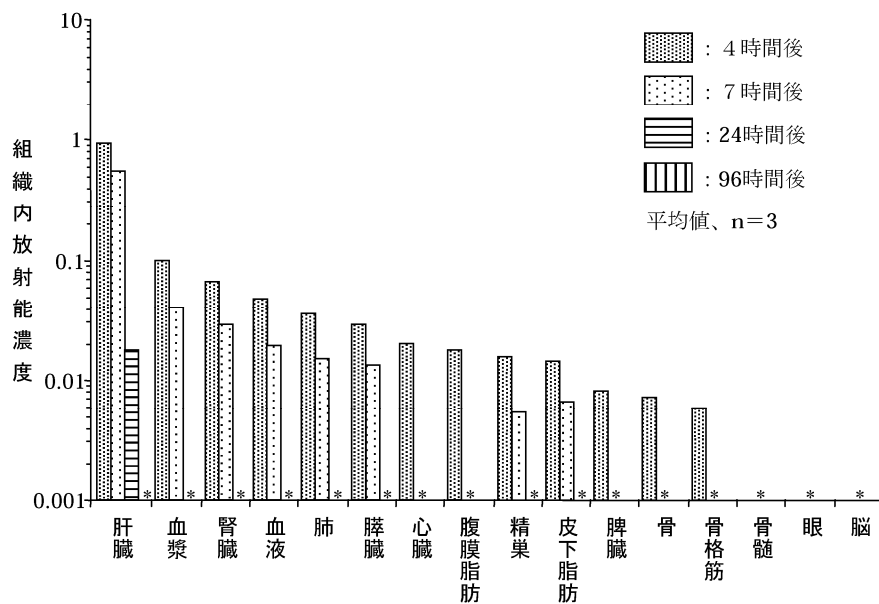
該当資料なし

<参考：ラット>

ラットの臓器・組織内濃度²⁴⁾

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

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



図VII-4. ¹⁴C-グリメピリド0.5mg/kg を雄ラットに単回経口投与したときの組織内濃度(μ g eq./g または mL)

*: 検出限界以下

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1. 代謝部位

肝臓で代謝されると推定される。

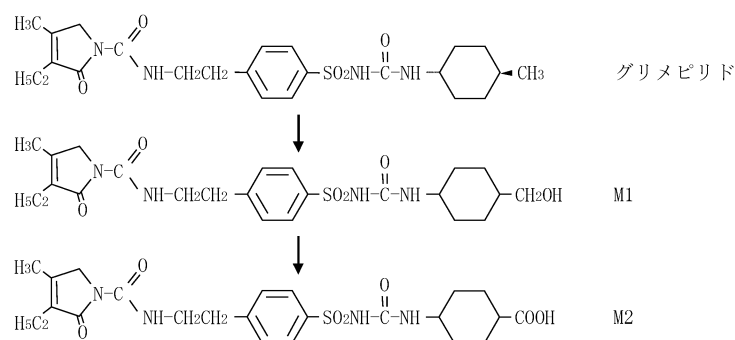
<参考：ラット>

ラット組織ホモジネートを用いた *in vitro* 試験の結果、グリメピリドは主に肝臓で代謝されることが示唆された²⁵⁾。

2. 代謝経路²⁴⁾

ヒトにおけるグリメピリドの主代謝物の構造および推定代謝経路を図に示した。

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



図VII-5. グリメピリドの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

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²⁶⁾。

<参考：*in vitro*²⁵⁾>

ラット肝細胞分画を用いて代謝酵素を検討した結果、グリメピリドは主に CYP2C サブファミリーの関与によりシクロヘキシル環メチル基の水酸化を受け、引き続いてサイトゾールの酵素によってカルボン酸体に変換されることが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

バイオアベイラビリティの結果²³⁾(「VII-2-(3) バイオアベイラビリティの項目」39頁参照)より、初回通過効果はほぼ無いと考えられる。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

健康成人男子12例（外国人）にグリメピリドの代謝物 M1 1.5mg を空腹時に単回静脈内投与したとき、プラセボに比べて最低血糖値を12%低下させ、投与後4時間までの平均血糖値を9%低下させた²⁷⁾。

<参考：ウサギ、ラット>

1. ウサギの単回静脈内投与試験^{*12)}

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

2. ラットの単回静脈内投与試験^{*13)}

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

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ³⁾

健康成人男子6例に本剤1mg を朝食前に単回経口投与したとき、血清中 M1はグリメピリドより約1時間遅れてC_{max}に達し、グリメピリドの約1/3であった。また、AUC₀₋₂₄はグリメピリドの約1/2であった。血清中 M2は検出限界付近の低い濃度で推移し、C_{max} および AUC₀₋₂₄はグリメピリドのそれぞれ約1/20であった。

M1、M2とも投与後10時間までに検出限界以下となった。

表VII-6. 本剤1mg 朝食直前単回経口投与時の薬物動態学的パラメータ

測定物質	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
グリメピリド	103.5 ± 29.1	1.33 ± 0.37	1.47 ± 0.60	339.0 ± 89.7
M1	34.5 ± 9.1	2.61 ± 0.82	2.67 ± 0.98	164.3 ± 89.2
M2	6.3 ± 3.2	2.70 ± 0.27 ^{a)}	—	19.0 ± 12.8

a) : n=5、— : 算出不能

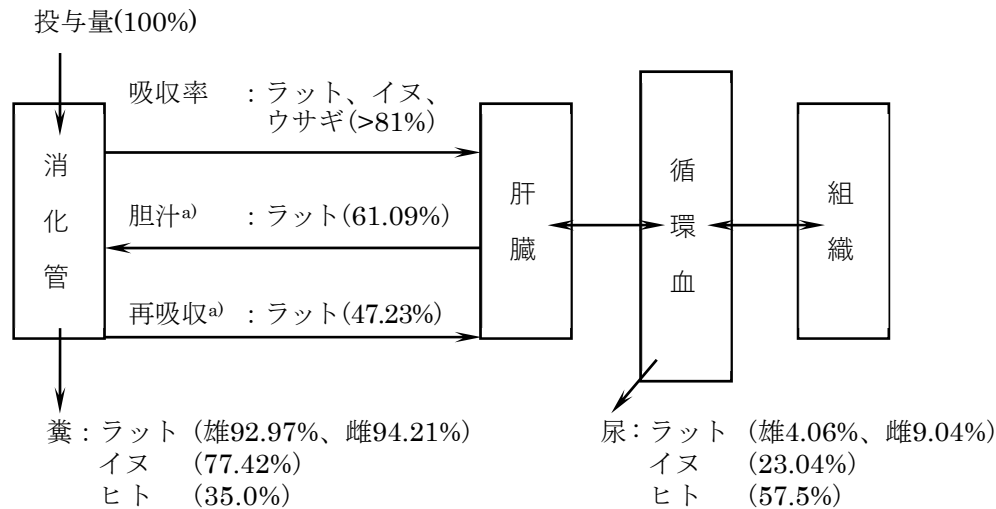
(平均値 ± 標準偏差、n=6)

VII. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

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



図VII-6. ヒトおよび動物における¹⁴C-グリメピリドの生体内動態のまとめ

a) : 胆管カニューレを施した雄ラットにおける胆汁中排泄率

(2) 排泄率

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

(3) 排泄速度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

【警告】

重篤かつ遷延性の低血糖症を起こすことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。

<解説>

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

2. 禁忌内容とその理由（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osis、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. 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。]
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。]
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。]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
6. 本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4. 下痢や嘔吐の患者では、食物の吸収不全により、経口血糖降下剤を投与すると低血糖を起こすことがある。
5. 「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項目」59頁参照。
6. SU剤における一般的留意事項である。

3. 効能又は効果に関連する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

＜アマリール OD錠＞

「V. 治療に関する項目」12頁参照。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)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
- 2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- 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
- 4)激しい筋肉運動
- 5)過度のアルコール摂取者
- 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

(2)小児 [「6. 重要な基本的注意」、「11. 小児等への投与」の項参照]

＜解説＞

(1)以下の理由により、低血糖を起こすおそれがある。

- 1)「VIII-2. 禁忌内容とその理由の項目」47頁参照。
- 2)脳下垂体からは、成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモンが、また副腎からはエピネフリン（髄質）、グルココルチコイド（皮質）が分泌されている。これらのホルモンは血糖を上昇させるため、脳下垂体または副腎の機能が低下している状態では、低血糖を起こすおそれがある。
- 3)食事量とくに糖質の摂取量が少なかったり、食事時間が遅れたり、あるいは間食をしなかったりすると低血糖の原因となる。
- 4)予定外の仕事で労働量が多くなったときや、空腹時などに激しい運動をすると低血糖を起こすおそれがある。登山やマラソン等のように激しい運動を長時間行った後は、低血糖が起りやすいのは当然であるが、長時間の運動の影響は、かなり長く続くので注意が必要である（「運動後遅発性低血糖」）。長時間の激しい運動では、筋肉や肝臓のグリコーゲンが大量に消費されて、運動後にかなりの量の糖質をとっても、吸収された糖分は消費され

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

たグリコーゲンを貯える方にまわり、血糖値を回復する方向に向かわず、長時間低血糖が起りやすい状態が続く。このような時には、十分に糖質を補給する必要がある。

- 5) アルコール大量摂取時、SU剤の作用が増強し、低血糖が発現することがある。エタノールがブドウ糖の代謝を変化させ糖新生を抑制して、それ自身が血糖低下作用を有するためと考えられている。
- 6) 「VIII-9. 高齢者への投与の項目」59頁参照。
- 7) 「VIII-7. 相互作用の項目(2)」51頁参照。
- (2) 9歳未満の小児では国内における本剤の使用経験がなく、小児では生理機能が未発達であるなど慎重に投与を行う必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

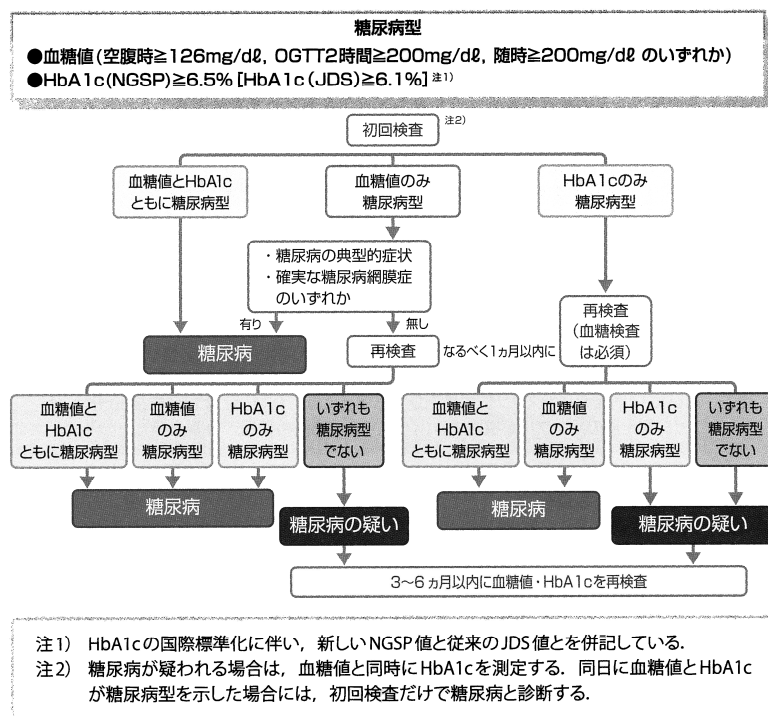
重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (6) 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。

<解説>

- (1) 日本糖尿病学会の糖尿病の分類と診断基準に関する委員会は、2010年に糖尿病の診断基準を発表している。糖尿病の臨床診断のフローチャートは以下のとおりである（2010年7月1日施行）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目



日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告，糖尿病53：458，2010より一部改変

図Ⅷ－1. 糖尿病の臨床診断のフローチャート

- (2) SU剤は原則として、2型糖尿病患者に十分な食事療法や運動療法を実施し、体重調整が得られてもなお高血糖が持続する場合にその使用を考慮する。
- (3) 経口血糖降下剤は、少量から投与を開始し、血糖コントロール状況をみながら漸増するのが原則である。投与後2週から1ヵ月毎に通院してもらい、経過観察し、定期的に諸検査（一般血液検査、生化学検査等）を実施する。2～3ヵ月程度観察して効果不十分な場合、増量あるいは他剤への切り替えまたは併用を行う。
- (4) 維持量に達した後も、コントロール指標（血糖値、HbA1c等）の定期的なチェック、体重変動、食事療法の励行に注意を払い、体重増加傾向があれば減量を考慮する。SU剤投与中に、徐々に無効になる場合（二次無効）には、食事療法の乱れ、体重増加、不規則な服薬、感染症の併発、他疾患に対する薬剤投与（ステロイド等）などの再点検が必要である。
- (5) 低血糖は進行すると、言葉が出ない、おかしな振る舞いをする、うまく歩けないなどの症状がみられ、さらには意識を失い、けいれんを起こして昏睡に陥ることがある。
- (6) 小児では成人に比較し糖尿病や低血糖症状に対する理解が困難な場合も想定される。従って、保護者等にも低血糖症状とその対処方法について周知徹底する必要がある。

7. 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

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

(1) 血糖降下作用を増強する薬剤

1) 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。

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、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。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、 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。

3) 薬剤名等：作用機序

薬剤名等	作用機序
インスリン製剤 ヒトインスリン 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 ピオグリタゾン	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	糖吸収抑制
DPP-4阻害薬 シタグリプチンリン酸塩水和物 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 イブラグリフロジンL-プロリン トホグリフロジン水和物 等	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
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 [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。]
アリアル酢酸系消炎剤 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
モノアミン酸化酵素阻害剤 クラリスロマイシン	インスリン分泌促進、糖新生抑制 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	作用機序
サルファ剤 スルファメトキサゾール 等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制
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
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
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール 等	肝代謝抑制(CYP2C9阻害)、血中蛋白との結合抑制
シベングリニコハク酸塩 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

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：作用機序

薬剤名等	作用機序
アドレナリン	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 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
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
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、肝機能の変化等が考えられる。
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
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
リファンピシン	肝代謝促進(CYP誘導)
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 等	インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離
フェントイン	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、耐糖能が悪化したという報告がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例955例中、158例(16.54%)に271件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。低血糖症は39例(4.08%)に認められ、その他の副作用として主なものは γ -GTP 上昇17例(1.78%)、LDH 上昇17例(1.78%)、ALT(GPT) 上昇17例(1.78%)、AST(GOT) 上昇11例(1.15%)、Al-P 上昇10例(1.05%)、嘔気9例(0.94%)、BUN 上昇8例(0.84%)、血清カリウム 上昇7例(0.73%)、下痢7例(0.73%)、白血球減少6例(0.63%)、胃不快感6例(0.63%)等であった。(普通錠承認時)

小児(9~16歳)では、国内臨床試験において、普通錠総症例35例中、4例(11.4%)に副作用が認められ、主なものは低血糖症3例(8.6%)であった。(普通錠用法及び用量の変更承認時)

使用成績調査において、総症例3,409例中、146例(4.28%)に174件の副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。低血糖症は49例(1.44%)に認められ、その他の副作用として主なものは肝機能障害21例(0.62%)、めまい5例(0.15%)、嘔気5例(0.15%)、 γ -GTP 上昇5例(0.15%)等であった。(普通錠再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

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、グリメピリド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) **汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少**…汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少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。

3) **肝機能障害、黄疸**…AST(GOT)、ALT(GPT)、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) 重大な副作用（類薬）

再生不良性貧血…再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア系薬剤で報告されているので、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．重大な副作用とその初期症状

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

(3) その他の副作用

	頻度不明	0.1%未満	0.1～5%未満
血液			白血球減少、貧血
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇
腎臓			BUN上昇
消化器		便秘、腹部膨満感、腹痛	嘔気、嘔吐、心窩部痛、下痢
過敏症	光線過敏症	痒痒感等	発疹
精神神経系		頭痛	めまい
その他	味覚異常	CK(CPK)上昇、浮腫、脱毛、一過性視力障害	血清カリウム上昇・ナトリウム低下等の電解質異常、倦怠感

発現頻度は普通錠承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-2. アマリール錠副作用の種類別発現頻度一覧表

	承認時迄 の状況	使用成績 調査の累計	合 計
調査施設数 ^注	128	678	794
調査症例数	955	3,409	4,364
副作用等の発現症例数	158	146	304
副作用等の発現件数	271	174	445
副作用等の発現症例率	16.54%	4.28%	6.97%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
血液およびリンパ系障害	-	3 (0.09)	3 (0.07)
貧血	-	2 (0.06)	2 (0.05)
* 赤血球増加症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
代謝および栄養障害	46 (4.82)	50 (1.47)	96 (2.20)
* 食欲不振	3 (0.31)	-	3 (0.07)
電解質失調	2 (0.21)	-	2 (0.05)
* 過食	-	1 (0.03)	1 (0.02)
低カルシウム血症	1 (0.10)	-	1 (0.02)
低血糖症	39 (4.08)	49 (1.44)	88 (2.02)
低ナトリウム血症	1 (0.10)	-	1 (0.02)
精神障害	-	2 (0.06)	2 (0.05)
* 不眠症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 落ち着きのなさ	-	1 (0.03)	1 (0.02)
神経系障害	9 (0.94)	14 (0.41)	23 (0.53)
浮動性めまい	5 (0.52)	5 (0.15)	10 (0.23)
頭痛	-	4 (0.12)	4 (0.09)
* 感覚鈍麻	2 (0.21)	3 (0.09)	5 (0.11)
* 錯感覚	1 (0.10)	-	1 (0.02)
* 嗅覚錯誤	1 (0.10)	-	1 (0.02)
* 傾眠	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 振戦	-	1 (0.03)	1 (0.02)
眼障害	3 (0.31)	2 (0.06)	5 (0.11)
* 流涙増加	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 網膜出血	3 (0.31)	-	3 (0.07)
* 視力障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
耳および迷路障害	2 (0.21)	-	2 (0.05)
回転性めまい	1 (0.10)	-	1 (0.02)
* 耳不快感	1 (0.10)	-	1 (0.02)
心臓障害	-	2 (0.06)	2 (0.05)
* 動悸	-	2 (0.06)	2 (0.05)
血管障害	2 (0.21)	-	2 (0.05)
* 潮紅	1 (0.10)	-	1 (0.02)
* ほてり	1 (0.10)	-	1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 呼吸困難	-	1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸障害	29 (3.04)	15 (0.44)	44 (1.01)
* 腹部不快感	-	1 (0.03)	1 (0.02)
腹部膨満	2 (0.21)	2 (0.06)	4 (0.09)
* 腹痛	3 (0.31)	1 (0.03)	4 (0.09)
上腹部痛	3 (0.31)	1 (0.03)	4 (0.09)
便秘	2 (0.21)	2 (0.06)	4 (0.09)
下痢	7 (0.73)	2 (0.06)	9 (0.21)
* 消化不良	2 (0.21)	-	2 (0.05)
* 口唇乾燥	2 (0.21)	-	2 (0.05)
悪心	9 (0.94)	5 (0.15)	14 (0.32)
* 口腔内不快感	-	1 (0.03)	1 (0.02)
胃不快感	6 (0.63)	-	6 (0.14)
嘔吐	3 (0.31)	2 (0.06)	5 (0.11)
心窩部不快感	1 (0.10)	1 (0.03)	2 (0.05)
* 胃腸音異常	1 (0.10)	-	1 (0.02)
肝胆道系障害	4 (0.42)	21 (0.62)	25 (0.57)
肝機能異常	4 (0.42)	17 (0.50)	21 (0.48)
肝障害	-	4 (0.12)	4 (0.09)
皮膚および皮下組織障害	9 (0.94)	7 (0.21)	16 (0.37)
脱毛症	1 (0.10)	-	1 (0.02)
薬疹	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 皮膚乾燥	1 (0.10)	-	1 (0.02)
湿疹	1 (0.10)	-	1 (0.02)
紅斑	1 (0.10)	-	1 (0.02)

*：再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.11.1」に基づき分類した。

注：施設・診療科別に集計した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-2. アマリール錠副作用の種類別発現頻度一覧表（つづき）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
* 結節性紅斑	1 (0.10)	-	1 (0.02)
そう痒症	1 (0.10)	1 (0.03)	2 (0.05)
発疹	2 (0.21)	2 (0.06)	4 (0.09)
そう痒性皮疹	-	1 (0.03)	1 (0.02)
蕁麻疹	-	2 (0.06)	2 (0.05)
全身性そう痒症	1 (0.10)	1 (0.03)	2 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.21)	2 (0.06)	4 (0.09)
* 筋痙縮	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 筋力低下	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 四肢痛	1 (0.10)	1 (0.03)	2 (0.05)
* 筋骨格硬直	1 (0.10)	-	1 (0.02)
腎および尿路障害	-	2 (0.06)	2 (0.05)
* 蛋白尿	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 尿失禁	-	1 (0.03)	1 (0.02)
生殖系および乳房障害	-	1 (0.03)	1 (0.02)
* 勃起不全	-	1 (0.03)	1 (0.02)
全身障害および投与局所様態	7 (0.73)	9 (0.26)	16 (0.37)
* 無力症	-	1 (0.03)	1 (0.02)
顔面浮腫	1 (0.10)	-	1 (0.02)
* 空腹	-	3 (0.09)	3 (0.07)
倦怠感	1 (0.10)	4 (0.12)	5 (0.11)
* 発熱	1 (0.10)	-	1 (0.02)
* 口渇	5 (0.52)	1 (0.03)	6 (0.14)
臨床検査	82 (8.59)	31 (0.91)	113 (2.59)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	17 (1.78)	4 (0.12)	21 (0.48)
* アルブミン・グロブリン比減少	1 (0.10)	-	1 (0.02)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (1.15)	2 (0.06)	13 (0.30)
* 好塩基球数増加	1 (0.10)	-	1 (0.02)
血中ビリルビン増加	2 (0.21)	1 (0.03)	3 (0.07)
血中カルシウム増加	3 (0.31)	-	3 (0.07)
血中クロール減少	3 (0.31)	-	3 (0.07)
血中クロール増加	1 (0.10)	-	1 (0.02)
* 血中コレステロール増加	2 (0.21)	-	2 (0.05)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	2 (0.06)	2 (0.05)
* 血中クレアチニン増加	1 (0.10)	-	1 (0.02)
* 血中免疫グロブリンE増加	1 (0.10)	-	1 (0.02)
血中乳酸脱水素酵素増加	17 (1.78)	4 (0.12)	21 (0.48)
血中カリウム減少	1 (0.10)	-	1 (0.02)
血中カリウム増加	7 (0.73)	-	7 (0.16)
* 血圧上昇	-	1 (0.03)	1 (0.02)
血中ナトリウム減少	1 (0.10)	-	1 (0.02)
血中ナトリウム増加	1 (0.10)	-	1 (0.02)
* 血中トリグリセリド増加	1 (0.10)	-	1 (0.02)
血中尿素増加	8 (0.84)	1 (0.03)	9 (0.21)
* 血中尿酸減少	2 (0.21)	-	2 (0.05)
* 血中尿酸増加	3 (0.31)	-	3 (0.07)
* 好酸球数増加	3 (0.31)	-	3 (0.07)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	17 (1.78)	5 (0.15)	22 (0.50)
ヘマトクリット減少	4 (0.42)	-	4 (0.09)
* ヘマトクリット増加	1 (0.10)	-	1 (0.02)
ヘモグロビン減少	4 (0.42)	3 (0.09)	7 (0.16)
* ヘモグロビン増加	1 (0.10)	-	1 (0.02)
* リンパ球数増加	1 (0.10)	-	1 (0.02)
血小板数減少	-	2 (0.06)	2 (0.05)
* 総蛋白減少	2 (0.21)	-	2 (0.05)
* 総蛋白増加	3 (0.31)	-	3 (0.07)
赤血球数減少	4 (0.42)	2 (0.06)	6 (0.14)
* 赤血球数増加	2 (0.21)	-	2 (0.05)
* 体重増加	-	5 (0.15)	5 (0.11)
白血球数減少	6 (0.63)	-	6 (0.14)
* 白血球数増加	1 (0.10)	1 (0.03)	2 (0.05)
血中リン減少	2 (0.21)	-	2 (0.05)
* 尿中ウロビリルン陽性	-	1 (0.03)	1 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (1.05)	3 (0.09)	13 (0.30)
* 握力低下	-	1 (0.03)	1 (0.02)

*：再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J） Ver.11.1」に基づき分類した。

注：施設・診療科別に集計した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表VIII-3. アマリール錠小児患者における副作用発現状況

	使用成績調査の累計
調査施設数 ^注	16
調査症例数	35
副作用等の発現症例数	4
副作用等の発現件数	4
副作用等の発現症例率	11.43%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)
代謝及び栄養障害	3 (8.57)
低血糖症	3 (8.57)
腎及び尿路障害	1 (2.86)
蛋白尿	1 (2.86)

^注：施設・診療科別に集計した。

小児での副作用は、「ICH国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J）Ver.12.0」に基づき分類した。

(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

表VIII-4. アマリール錠背景因子別副作用の発現頻度一覧表（承認時）

背景因子	要因	対 象 数	副 作 用 発 現			副作用による中止	
			例数	率(%)	件数	例数	率(%)
性別	男	476	76	15.97	120	9	1.89
	女	479	97	20.25	165	11	2.30
年齢	～ 40歳未満	32	7	21.88	8	1	3.13
	40～ 65歳未満	660	116	17.58	201	14	2.12
	65歳～	263	50	19.01	76	5	1.90
外入院	外来	893	157	17.58	259	20	2.24
	入院	62	16	25.81	26	0	0.00
前治療	食事療法	223	45	20.18	76	3	1.35
	グリベンクラミド [®] ≤5mg/日、 その他のSU剤、グリクRez [®]	440	78	17.73	117	10	2.27
	グリベンクラミド [®] ≥6.25mg/日	292	50	17.12	92	7	2.40
罹病期間	～ 5年未満	219	36	16.44	66	6	2.74
	5年～ 10年未満	264	52	19.70	85	5	1.89
	10年～	463	85	18.36	134	9	1.94
	不明	9	0	0.00	0	0	0.00
糖合併 尿病性症	なし	506	93	18.38	163	12	2.37
	あり	443	80	18.06	122	8	1.81
	不明	6	0	0.00	0	0	0.00
その他 合併症	なし	371	64	17.25	99	9	2.43
	あり	584	109	18.66	186	11	1.88
肥満度 (BMI)	～ 19.9	152	37	24.34	59	5	3.29
	20.0～ 24.9	579	94	16.23	156	11	1.90
	25.0～	182	39	21.43	65	4	2.20
	不明	42	3	7.14	5	0	0.00
用法量	0.5mg以下	144	27	18.75	46	3	2.08
	1mg～4mg	592	108	18.24	162	14	2.36
	5mg以上	219	38	17.35	77	3	1.37
投与 期間	≤ 4週	78	29	37.18	55	8	10.26
	4週< ≤12週	91	15	16.48	19	5	5.49
	12週< ≤27週	611	102	16.69	162	6	0.98
	27週< ≤52週	175	27	15.43	49	1	0.57
	52週<	0	0	0.00	0	0	0.00
計		955	173	18.12	285	20	2.09

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－５．アマリール錠背景因子別副作用発現頻度（使用成績調査）

患者背景		解析対象症例	副作用			
			発現例数	発現件数	発現症例率	
性別	男	1881	75	84	3.99%	
	女	1528	71	90	4.65%	
年齢	15歳未満	0	0	0	-	
	15～64歳	1953	76	95	3.89%	
	65歳以上	1455	70	79	4.81%	
	不明・調査不能	1	0	0	0.00%	
入院・外来	入院	25	0	0	0.00%	
	外来	3250	136	163	4.18%	
	入院・外来	133	10	11	7.52%	
	不明・調査不能	1	0	0	0.00%	
使用理由	2型糖尿病	3397	146	174	4.30%	
	その他	3	0	0	0.00%	
	不明・調査不能	9	0	0	0.00%	
罹病期間	1年未満	570	25	29	4.39%	
	1年以上5年未満	806	41	50	5.09%	
	5年以上	1248	49	60	3.93%	
	不明・調査不能	785	31	35	3.95%	
合併症	無	785	29	34	3.69%	
	有	2606	117	140	4.49%	
	不明・調査不能	18	0	0	0.00%	
	腎機能障害	無	2958	132	157	4.46%
	有	433	14	17	3.23%	
	肝機能障害	無	2832	115	135	4.06%
有	559	31	39	5.55%		
既往歴	無	2588	92	117	3.55%	
	有	753	53	56	7.04%	
	不明・調査不能	68	1	1	1.47%	
	脳動脈の狭塞（症）	無	3263	138	165	4.23%
	有	78	7	8	8.97%	
	胆石症	無	3288	140	167	4.26%
	有	53	5	6	9.43%	
	本態性高血圧（症）	無	3301	145	173	4.39%
	有	40	0	0	0.00%	
	子宮平滑筋腫	無	3305	145	173	4.39%
	有	36	0	0	0.00%	
	胃潰瘍	無	3308	141	169	4.26%
	有	33	4	4	12.12%	
	アレルギー歴	無	3214	135	161	4.20%
有		126	5	7	3.97%	
不明・調査不能		69	6	6	8.70%	
過度のアルコール摂取状況	無	2721	123	148	4.52%	
	有	501	18	20	3.59%	
	不明・調査不能	187	5	6	2.67%	
HbA1c（投与前）	8.0%未満	1583	66	81	4.17%	
	8.0%以上	1713	73	86	4.26%	
	不明・調査不能	113	7	7	6.19%	
前治療薬	無	1483	71	84	4.79%	
	有	1851	75	90	4.05%	
	不明・調査不能	75	0	0	0.00%	
併用薬剤	無	804	31	35	3.86%	
	有	2605	115	139	4.41%	
処置薬を除く併用薬剤	無	818	35	45	4.28%	
	有	2591	111	129	4.28%	
併用療法	無	765	26	32	3.40%	
	有	2644	120	142	4.54%	
1日投与量（初期）	1mg以下	1948	100	121	5.13%	
	1mg超 2mg以下	746	23	28	3.08%	
	2mg超 4mg以下	584	19	21	3.25%	
	4mg超	130	4	4	3.08%	
	不明・調査不能	1	0	0	0.00%	
1日投与量（最終）	1mg以下	1561	86	105	5.51%	
	1mg超 2mg以下	770	23	29	2.99%	
	2mg超 4mg以下	763	29	31	3.80%	
	4mg超	311	7	8	2.25%	
	不明・調査不能	4	1	1	25.00%	
合計		3409	146	174	4.28%	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 禁忌

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

2. その他の副作用

光線過敏症、発疹、掻痒感等

9. 高齢者への投与

高齢者では、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。

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、グリメピリドの動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形性作用が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[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。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は9歳未満の小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない) [小児については「6. 重要な基本的注意」の項、【薬物動態】の項及び【臨床成績】の項参照]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

徴候、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(5～15g)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。
- 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

<アマリール錠・アマリールOD錠>

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に指導すること。
[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報告されている。]

<アマリールOD錠>

服用時：本剤は舌の上に乗せて唾液を浸潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

15. 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。
- (3) 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。

16. その他

特になし

Ⅹ. 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²⁸⁾

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

表Ⅹ-1. グリメピリドの一般薬理試験

試験項目	使用動物(n)	投与経路	用量	試験成績
1. 一般症状および行動に及ぼす影響	マウス (5)	経口	0.1、1、10、 100 mg/kg	作用なし
2. 自発運動量に及ぼす影響 (Automex法)	マウス (4)	経口	0.1、1、10、 100 mg/kg	作用なし
3. 麻酔に及ぼす影響 (ペントバルビタール)	マウス (9~10)	経口	0.1、1、10、 100 mg/kg	作用なし
4. 痙攣に及ぼす影響 1)電撃痙攣	マウス (10)	経口	0.1、1、10、 100 mg/kg	作用なし
2)ペンチレンテトラゾール 痙攣	マウス (8)	経口	0.1、1、10、 100 mg/kg	作用なし
5. 鎮痛作用 (酢酸ライジング法)	マウス (10)	経口	0.1、1、10、 100 mg/kg	作用なし
6. 体温に及ぼす影響	ラット (8)	経口	0.1、1、10、 100mg/kg	作用なし
7. 摘出回腸に及ぼす影響 単独作用	モルモット (5)	栄養液中 に添加	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} mol/L	作用なし
収縮薬に対する作用 (アセチルコリン、ヒス タミン、塩化バリウム)	モルモット (4~5)	栄養液中 に添加	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} mol/L	作用なし (10^{-6} 、 10^{-5} mol/L) 抑制(10^{-4} mol/L)
8. 呼吸、循環器系に及ぼす 影響	イヌ(3)	十二指腸内	1、10mg/kg	作用なし
9. 消化器系に及ぼす影響 (腸管の炭末輸送能)	マウス (7~8)	経口	0.1、1、10、 100 mg/kg	作用なし
10. 水および電解質代謝に及 ぼす影響 (尿量、pH、尿中Na ⁺ 、 K ⁺ 、Cl ⁻ 濃度)	ラット (7~8)	経口	0.1、1、10、 100 mg/kg	作用なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁹⁾ ※14~16)

グリメピリドの LD₅₀値は以下の通りである。

表Ⅹ-2. マウス、ラットおよびイヌにおける急性毒性試験

動物種 (系統、週、月齢)	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	例数	成績	
					LD ₅₀ (mg/kg)	特記所見
マウス ^{※14)} NMRKf 5~6週齢	経口	10,000	♂ ♀	5 5	>10,000 >10,000	一般状態：特記所見なし 剖検：異常なし
マウス ^{※15)} ICR 6週齢	腹腔内	2,000	♂ ♀	5 5	≥2,000 >2,000	一般状態：自発運動の減少、腹臥姿勢、呼吸の異常 剖検：腹腔内あるいは腹腔内臓器表面に白色物質の散在ないし付着、肝臓と横隔膜の癒着
ラット ²⁹⁾ ウイスター 5~6週齢	経口	10,000	♂ ♀	5 5	>10,000 >10,000	一般状態：特記所見なし 剖検：異常なし
イヌ ^{※16)} ビーグル 5ヵ月齢	経口	2,000	♂	2	>2,000	一般状態：特記所見なし 剖検：異常なし 検査：APTTの延長傾向、血糖値低下、一過性のクレアチニン値の上昇

APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

(2) 反復投与毒性試験

1. ラットにおける試験²⁹⁾

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

また、28日間の回復性試験では、いずれも特記すべき所見はみられなかった。

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

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. イヌにおける試験

1ヵ月³⁰⁾、6ヵ月³⁰⁾および12ヵ月間³⁰⁾グリメピリド0.8、16、320mg/kg をそれぞれ強制経口投与した。1ヵ月間投与試験では、各群で血糖値低下を認めた。また、320mg/kg 投与群の雌1例に軽度の摂餌量減少が認められた。6ヵ月間投与試験では、16mg/kg 以上の投与群で各1例に一過性の横臥、強直性-間代性痙攣、よろめき等の低血糖状態がみられた。各群とも血糖値低下および膵臓ランゲルハンス島β細胞の脱顆粒を認めた。また、320mg/kg 投与群の雌雄各1例に体重の軽度減少を認めた。12ヵ月間投与試験では、0.8および320mg/kg 投与群の各1例で一過性の低血糖状態(1日のみ)を認めた。各群とも血糖値低下および膵臓ランゲルハンス島β細胞の脱顆粒を認めた。また、320mg/kg 投与群の雌雄各1例に水晶体後部被膜下の白内障を認めたが、ウシの水晶体を用いた *in vitro* 試験^{※17)}では、グリメピリドに水晶体への直接作用のないことが確認されており、また、白内障誘発ラットモデルを用いた *in vivo* 試験^{※18)}においても白内障発症を増強させる作用は認められなかった。

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

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

(3) 生殖発生毒性試験

1. 交配前、妊娠中および授乳期投与試験^{※19)}

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

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

2. 胎児の器官形成期投与試験

(1) ラットにおける試験³¹⁾

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

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(2) ウサギにおける試験³¹⁾

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

3. 周産期および授乳期投与試験^{※20)}

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

(4) その他の特殊毒性

1. 抗原性

(1) モルモット抗原性試験^{※21)}

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

(2) マウス抗原性試験^{※22)}

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

2. 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験^{※23)}、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた遺伝子突然変異試験^{※24)}、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験^{※25)}およびげっ歯類を用いた小核試験^{※26)}を実施したが、いずれの試験においても変異原性は認められなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

3. がん原性

(1) マウスがん原性試験^{※27)}

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

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

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

(2) ラットがん原性試験^{※28)}

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

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

<アマリール錠>

有効期間：3年間（安定性試験の結果に基づく）

<アマリール OD 錠>

有効期間：3年間（安定性試験の結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

特になし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14」60頁参照。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アマリール0.5mg 錠：	100錠	[10錠(PTP)×10]
	500錠	[10錠(PTP)×50]
	700錠	[14錠(PTP)×50]
アマリール1mg 錠：	100錠	[10錠(PTP)×10]
	500錠	[10錠(PTP)×50]
	500錠	(バラ)
	700錠	[14錠(PTP)×50]
アマリール3mg 錠：	1000錠	[10錠(PTP)×100]
	100錠	[10錠(PTP)×10]
	500錠	[10錠(PTP)×50]
アマリール OD 錠0.5mg	500錠	(バラ)
	700錠	[14錠(PTP)×50]
	100錠	[10錠(PTP)×10]
アマリール OD 錠1mg	100錠	[10錠(PTP)×10]
アマリール OD 錠3mg	100錠	[10錠(PTP)×10]

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

<アマリール錠>

[PTP]

シート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム（アマリール1mg錠、アマリール3mg錠）

ポリ塩化ビニリデン、ポリ塩化ビニル、アルミニウム（アマリール0.5mg錠）

バンド：オレフィン系樹脂

ピロー：オレフィン系樹脂

[瓶：アマリール1mg錠、アマリール3mg錠のみ]

本体：ソーダ石灰ガラス

キャップ：鋼

緩衝材：ポリウレタン、ポリエチレン

<アマリールOD錠>

シート：ポリ塩化ビニリデン、ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バンド：オレフィン系樹脂

ピロー：オレフィン系樹脂

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：グリメピリド錠0.5mg「三和」、グリメピリド錠1mg「三和」、
グリメピリド錠3mg「三和」など

同効薬：スルホニルウレア系経口血糖降下剤

一般名	主な商品名	会社名
グリベンクラミド	ダオニール オイグルコン	サノフィ 中外製薬
グリクラジド	グリミクロン	大日本住友製薬
アセトヘキサミド	ジメリン	共和薬品
グリクロピラミド	デアメリンS	杏林製薬
クロルプロバミド	アベマイド	小林化工

9. 国際誕生年月日

1995年(平成7年)6月20日（オランダ）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
アマリール0.5mg錠	2009年(平成21年)12月14日	22100AMX02339000
アマリール1mg錠	1999年(平成11年)9月22日	21100AMZ00635000
アマリール3mg錠		21100AMZ00636000
アマリールOD錠0.5mg	2012年(平成24年)8月15日	22400AMX01001000
アマリールOD錠1mg	2011年(平成23年)7月15日	22300AMX00799000
アマリールOD錠3mg		22300AMX00798000

X. 管理的事項に関する項目

11. 薬価基準収載年月日

アマリール0.5mg錠：2010年(平成22年)5月28日

アマリール1mg錠・アマリール3mg錠：2000年(平成12年)4月14日

アマリール OD錠0.5mg：2012年(平成24年)12月14日

アマリール OD錠1mg・アマリール OD錠3mg：2011年(平成23年)11月28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

変更追加年月日	(変更前の記載)	2010年6月18日
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。)
用法及び用量	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。	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。

下線部_____：変更・削除部分、波線部~~~~~：変更・追加部分

<変更追加理由>

効能又は効果：本剤は「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。)」を効能又は効果として1999年9月(アマリール0.5mg錠については2009年12月)に承認されたが、日本糖尿病学会の糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告に基づき、効能又は効果の記載を「2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)」に改めることが適切であることから、用法及び用量の一部変更承認時に併せて変更した。

用法及び用量：国内で小児2型糖尿病患者及び成人2型糖尿病患者を対象に実施した製造販売後臨床試験及び国内製造販売後調査データ等に基づいて設定及び変更した。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2010年(平成22年)6月29日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

アマリール0.5mg錠、アマリール OD錠0.5mg、アマリール OD錠1mg、アマリール OD錠3mg：該当しない

アマリール1mg錠・アマリール3mg錠：1999年9月22日~2009年3月21日(終了)

X. 管理的事項に関する項目

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

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
アマリール0.5mg錠	119827001	3961008F3023	621982701
アマリール1mg錠	113247201	3961008F1020	610443002
アマリール3mg錠	113248901	3961008F2027	610443003
アマリール OD錠0.5mg	122177001	3961008F6022	622217701
アマリール OD錠1mg	121222801	3961008F4070	622122201
アマリール OD錠3mg	121223501	3961008F5077	622122301

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|--|-----------|
| 1) 豊田隆謙 他 : 臨床医薬 13 (17) : 4457-4478, 1997 | [AM_0001] |
| 2) 兼子俊男 他 : 臨床医薬 13 (17) : 4479-4511, 1997 | [AM_0002] |
| 3) 中島光好 他 : 臨床医薬 9 (3) : 503-522, 1993 | [AM_0003] |
| 4) 中島光好 他 : 臨床医薬 9 (3) : 523-534, 1993 | [AM_0004] |
| 5) 加来浩平 他 : 臨床医薬 9 (4) : 795-807, 1993 | [AM_0005] |
| 6) 兼子俊男 他 : 臨床医薬 9 (4) : 827-848, 1993 | [AM_0006] |
| 7) 兼子俊男 他 : 臨床医薬 9 (4) : 809-825, 1993 | [AM_0007] |
| 8) 兼子俊男 他 : 臨床医薬 9 (5) : 1107-1129, 1993 | [AM_0008] |
| 9) 兼子俊男 他 : 臨床医薬 9 (5) : 1145-1177, 1993 | [AM_0009] |
| 10) 中川昌一 他 : 臨床医薬 9 (5) : 1131-1144, 1993 | [AM_0010] |
| 11) 小児・思春期糖尿病管理の手びき改訂第2版 (南江堂) : 128-129, 2007 | [AM_0843] |
| 12) 中島光好 他 : 臨床医薬 9 (3) : 535-548, 1993 | [AM_0011] |
| 13) Geisen K. : <i>Arzneim. -Forsch./Drug Res.</i> 38 (8) : 1120-1130, 1988 | [AM_0012] |
| 14) Müller G., et al. : <i>Biochem. Pharmacol.</i> 48 (5) : 985-996, 1994 | [AM_0014] |
| 15) Müller G., et al. : <i>Diabetes</i> 42 (12) : 1852-1867, 1993 | [AM_0015] |
| 16) Müller G., et al. : <i>Biochim. Biophys. Acta</i> 1191 : 267-277, 1994 | [AM_0013] |
| 17) 久保田昌詞 他 : 糖尿病 35 (Suppl.1) : 204, 1992 | [AM_0016] |
| 18) 久保田昌詞 他 : 糖尿病 38 (6) : 447-453, 1995 | [AM_0017] |
| 19) Müller G., et al. : <i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i> 28 (Suppl.) : S115-S137, 1995 | [AM_0018] |
| 20) 加来浩平 他 : 新薬と臨牀 49 (2) : 147-151, 2000 | [AM_0053] |
| 21) Ozaki Y., et al. : <i>Biochem. Pharmacol.</i> 44 (4) : 687-691, 1992 | [AM_0019] |
| 22) Shakuto S., et al. : <i>Atherosclerosis</i> 182 (2) : 209-217, 2005 | [AM_0383] |
| 23) Badian M., et al. : <i>Drug Metabol. Drug Interact.</i> 11 (4) : 331-339, 1994 | [AM_0020] |
| 24) Eckert H. G., et al. : 基礎と臨牀 27 (5) : 1493-1524, 1993 | [AM_0021] |
| 25) Yamazaki H., et al. : <i>Arzneim. -Forsch./Drug Res.</i> 43 (10) : 1317-1321, 1993 | [AM_0022] |
| 26) Niemi M., et al. : <i>Clin. Pharmacol. Ther.</i> 72 (3) : 326-332, 2002 | [AM_0842] |
| 27) Badian M., et al. : <i>Drug Metabol. Drug Interact.</i> 13 (1) : 69-85, 1996 | [AM_0054] |
| 28) 伊南敏文 他 : 新薬と臨牀 42 (4) : 736-743, 1993 | [AM_0024] |
| 29) Donaubaue H. H., et al. : <i>Arzneim. -Forsch./Drug Res.</i> 43 (5) : 547-549, 1993 | [AM_0025] |
| 30) Schollmeier U., et al. : <i>Arzneim. -Forsch./Drug Res.</i> 43 (10) : 1068-1071, 1993 | [AM_0026] |
| 31) Baeder C., et al. : 基礎と臨牀 27 (5) : 1477-1492, 1993 | [AM_0027] |

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

【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。)

【用法及び用量】

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。

アマリール錠は、2010年6月現在、世界100カ国以上において承認・上市されており、主な発売国は以下の通りである。

表XII-1. 海外における承認日、剤形および用法・用量

国名	販売名	承認日	剤形	維持用量	最高臨床用量
米国	Amaryl	1995年11月30日	1、2、4mg錠	1日1回 1～4mg	8mg/日
イギリス	Amaryl	1996年11月8日	1、2、3、4mg錠		6mg/日
フランス	Amarel	1996年11月14日 (1、2、3、4mg) 2003年10月29日 (6mg)	1、2、3、4、6 mg錠		
イタリア	Amaryl	1996年11月22日 (2mg) 2006年9月22日 (1、3、4、6mg)			
スイス	Amaryl	1995年6月22日			
スウェーデン	Amaryl	1995年8月30日 (1、2、3mg) 2003年4月17日 (4、6mg)			
オランダ	Amaryl	1995年6月20日			
ドイツ	Amaryl	1996年10月18日			

(2010年6月現在)

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

	分類
FDA: Pregnancy Category	C（2009年6月）
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	C（2011年6月）

参考：分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C : Risk cannot be ruled out. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.

オーストラリアの分類：（The Australian categorisation system for prescribing medicines 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.

本邦における妊婦への投与に関する使用上の注意の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】 抜粋

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、グリメピリドの動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形性作用が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。〔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。〕

XII. 備 考

その他の関連資料

<社内資料引用一覧>

- ※ 1) 佐藤右典 他：新規スルホニルウレア剤グリメピリドの降作用—グリクラジドとの比較、1993年
- ※ 2) Summ H. D. : Binding competition of Glimepiride (Hoe490), Glibenclamide (HB419) and Tolbutamide (D860) with the sulfonylurea receptor from β -cell-tumor membranes, 1992年 [AM-29]
- ※ 3) 久保田昌詞、他：Glimepiride (HOE490)のインスリン感受性改善作用—肝・末梢組織での糖取り込みに及ぼす Glimepiride の急性効果—
- ※ 4) 佐藤寿一 他：Glimepiride のインスリン作用に及ぼす影響—Glibenclamide、Gliclazide との比較、1992年
- ※ 5) 佐藤右典 他：新規スルホニルウレア剤グリメピリドの抗粥状硬化作用、1992年
- ※ 6) 矢島隆二 他：HOE490の血小板凝集能に対する作用—*in vitro*、1991年
- ※ 7) Rosenkranz B., et al. : Pharmacokinetics of glimepiride(HOE490) in patients with renal impairment, 1989年
- ※ 8) Griffiths L. : The Effect of Food on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Glimepiride(HOE490) in Healthy Men, 1989年
- ※ 9) Badian M., et al. : Absolute bioavailability study of a 1.0mg glimepiride (HOE490) tablet in healthy volunteers, 1989年
- ※10) Volz M. et al. : Determination of the protein binding of HOE490 *in vitro* and *in vivo*, 1987年
- ※11) 坂本孝司 他：HOE490のラット胃腸管における吸収部位の検討、1993年
- ※12) Geisen K. : Blood glucose levels of normal rabbits after intravenous administration of HOE490 and its metabolites M1(S 88 0610) and M2(S 88 0611), 1988年
- ※13) Geisen K. : Blood glucose levels of normal rats after intravenous administration of HOE490 and its metabolites M1(S 88 0610) and M2(S 88 0611), 1988年
- ※14) Fuchs H., et al. : Single-dose oral toxicity study of HOE490(S 80 8490) in mice, 1984年
- ※15) 阿部節子 他：HOE490代謝産物のマウス腹腔内投与時における急性毒性試験、1990年
- ※16) 和田直人 他：HOE490のイヌ経口投与時における単回投与毒性試験、1992年
- ※17) Hockwin O., et al. : *In vitro* investigations with bovine lenses under the influence of the preparation HOE490 (glimepiride), 1992年
- ※18) Sasaki K., et al. : Study to test the possible cocataractogenic potential of anti-diabetic compound HOE490 (glimepiride) in experimental cataract models in rats, 1993年
- ※19) Baeder C., et al. : Oral fertility study of HOE490(S 80 8490) administered to Wistar rats in their feed (Effect on fertility, pregnancy and postnatal development) (Segment I), 1992年
- ※20) Baeder C., et al. : Oral peri- and postnatal toxicity study of HOE 490 (S 80 8490) in Wistar rats (Effect on postnatal development including fertility)(Segment III), 1992年
- ※21) 井上幸子 他：HOE 490のモルモットを用いた抗原性試験 —能動全身性アナフィラキス

ⅩⅡ. 備 考

一及び Homologous 4hr PCA 試験、1992年

- ※22) 井上幸子 他 : HOE490のマウスを用いた IgE 抗体産生能の検討 —ラット4hr PCA 試験、1992年
- ※23) Saltuari S., et al. : A mutagenicity screening of S 80 8490 in bacteria (Ames test), 1984年
- ※24) Müller W., et al. : S 80 8490 : Detection of gene mutations in somatic cells in culture HGPRT-test with V79 cells, 1987年
- ※25) Kramer M., et al. : Evaluation of S 80 8490 in the unscheduled DNA synthesis test in mammalian cells *in vitro*, 1987年
- ※26) Horstmann G., et al. : An oral mutagenicity study of HOE490 (S 80 8490) in mice (Micronucleus test), 1985年
- ※27) Donaubaue H. H., et al. : HOE 490 (S 80 8490) ; Repeated-dose (24 months) oral carcinogenicity study in mice, 1993年
- ※28) Donaubaue H. H., et al. : HOE 490 (S 80 8490) ; Repeated-dose (30 months) oral carcinogenicity study in rats, 1993年

