

経口血糖降下剤

劇薬、処方箋医薬品^注

グリベンクラミド錠

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

GLIBENCLAMIDE TABLETS 1.25mg “TOWA”/ TABLETS 2.5mg “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	錠1.25mg	錠2.5mg
承認番号	22200AMX00633	22000AMX00432
販売開始	2010年11月	1995年7月

1. 警告

重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。[8.3、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 重症ケトアシトシス、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、ブリティル型糖尿病等）の患者〔インスリンの適用である。〕
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕
- 重篤な肝機能障害又は腎機能障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕[9.2.1、9.3.1、11.1.1参照]
- 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕[11.1.1参照]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 本剤の成分又はスルホニアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- ボセンタン水和物を投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	グリベンクラミド錠1.25mg「トーフ」	グリベンクラミド錠2.5mg「トーフ」
1錠中の有効成分	日局 グリベンクラミド1.25mg	日局 グリベンクラミド2.5mg
添加剤	乳糖水和物、アラビアゴム末、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	グリベンクラミド錠1.25mg「トーフ」	グリベンクラミド錠2.5mg「トーフ」	
性状・剤形	白色の割線入り素錠で、 においはない。	白色の片面割線入りの素錠	
識別コード	本体 包装 Tw534	Tw102	
外形	表		
	裏		
	側面		
直径(mm)	6.0	8.0/4.0（長径/短径）	
厚さ(mm)	1.9	2.1	
質量(mg)	70	80	

4. 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。）

6. 用法及び用量

通常、1日量グリベンクラミドとして1.25mg～2.5mgを経口投与し、必要に応じ適宜増量して維持量を決定する。ただし、1日最高投与量は10mgとする。
投与方法は、原則として1回投与の場合は朝食前又は後、2回投与の場合は朝夕それぞれ食前又は後に経口投与する。

8. 重要な基本的注意

- 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。
- 重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.1参照]
- 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。[1.、9.1.1、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- 激しい筋肉運動
- 過度のアルコール摂取者 [8.3、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。低血糖を起こすおそれがある。[2.3、11.1.1参照]

9.2.2 腎機能障害のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。低血糖を起こすおそれがある。[2.3、11.1.1参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。スルホニルウレア系薬剤は胎盤を通過することが報告されており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。また、動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。[2.5参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。他のスルホニルウレア系薬剤（トルブタミド）で母乳へ移行することが報告されている。

9.8 高齢者

少量から投与を開始し定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、低血糖があらわれやすい。[11.1.1参照]

10. 相互作用

本剤は主に肝代謝酵素CYP2C9及びCYP3A4により代謝される。
[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン水和物 (トラクリア) [2.7参照]	本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が増加したとの報告がある。	本剤及びボセンタン水和物は胆汁酸塩の排泄を阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

10.2.1 血糖降下作用を増強する薬剤

[11.1.1参照]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 インスリン製剤 ビグアナイド系薬剤 チアゾリジン系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状が起こることがある。併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察し、必要に応じて本剤又は併用薬剤の投与量を調節するなど慎重に投与すること。特に β -遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。	血糖降下作用が増強される。
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 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		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。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート クロフィブラート 等		血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制
β -遮断剤 プロプラノロール メトプロロール 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
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌促進が考えられている。
モノアミン酸化酵素阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制
クラリスロマイシン		機序不明 左記薬剤が本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
サルファ剤 スルファメトキサゾール スルファジメトキシン 等		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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シプロフロキサシン レボフロキサシン水和物	血糖降下作用の増強による低血糖症状が起こることがある。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。	機序不明
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール 等		肝代謝抑制、血中蛋白との結合抑制

10.2.2 血糖降下作用を減弱する薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン	血糖降下作用の減弱による高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼吸のアセトン臭等）が起こることがある。併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進
副腎皮質ホルモン製剤 コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン 等		肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下
甲状腺ホルモン製剤 レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺 等		腸管でのブドウ糖吸収促進、グルカゴンの分泌促進、カテコラミンの作用増強、肝臓での糖新生促進
卵胞ホルモン製剤 エストラジオール安息香酸エステル エストリオール 等		機序不明 コルチゾールの分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられている。
利尿剤 トリクロロメチアジド フロセミド 等		インスリン分泌の抑制、末梢組織でのインスリン感受性の低下
ピラジナミド		機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。
イソニアジド		糖質代謝の障害による、血中ブドウ糖濃度上昇及び糖耐性障害
リファンピシン		肝代謝促進
ニコチン酸		肝臓でのブドウ糖の同化抑制
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン フルフェナジンマレイン酸塩 等		インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離
フェニトイン		インスリンの分泌阻害
ブセレリン酢酸塩		機序不明 ブセレリン酢酸塩投与により、インスリン非依存型糖尿病患者が依存型になったとの報告が海外である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖 (8.9%)

低血糖 (初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等) があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。

また、本剤の投与により低血糖症状 (脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等) が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤 (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。[1.、2.3、2.4、8.2、8.3、9.1.1、9.2.1、9.2.2、9.3.1、9.3.2、9.8、10.2.1、13.1、15.1.2参照]

11.1.2 無顆粒球症、溶血性貧血 (いずれも頻度不明)

11.1.3 肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)

AST・ALT・ γ -GTPの上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	0.1~5%未満	頻度不明
血液		血小板減少、白血球減少
肝臓		AST・ALTの上昇
消化器		下痢、胃部膨満感、便秘、悪心、食欲不振、心窩部痛
過敏症	そう痒感	発疹、光線過敏症
精神神経系		めまい、けん怠感、眠気
その他	脱毛	流涙、視力低下、浮腫、アルコール耐性低下

13. 過量投与

13.1 症状

低血糖が起こることがある。[11.1.1参照]

13.2 処置

13.2.1 飲食が可能な場合

ブドウ糖 (5~15g) 又は10~30gの砂糖の入った吸収のよいジュース、キャンディなどを摂取させる。

13.2.2 意識障害がある場合

ブドウ糖液 (50%20mL) を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。

13.2.3 その他

血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 スルホニルウレア系薬剤 (トルブタミド1日1.5g) を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。

15.1.2 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。[11.1.1参照]

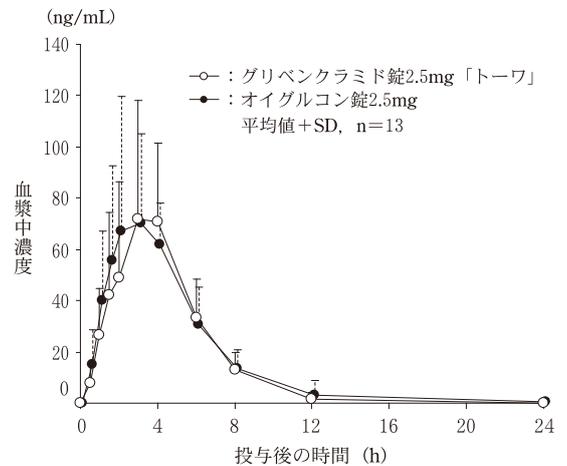
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

〈グリベンクラミド錠2.5mg「トーワ」〉

グリベンクラミド錠2.5mg「トーワ」とオイグルコン錠2.5mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠 (グリベンクラミドとして2.5mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された。¹⁾



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
グリベンクラミド錠 2.5mg「トーワ」	369.2 ± 159.9	89.6 ± 36.0	3.50 ± 1.04	1.79 ± 0.57
オイグルコン錠2.5mg	399.3 ± 137.1	85.1 ± 40.3	3.27 ± 1.48	2.27 ± 1.81

(平均値 ± SD, n=13)

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

〈グリベンクラミド錠1.25mg「トーワ」〉

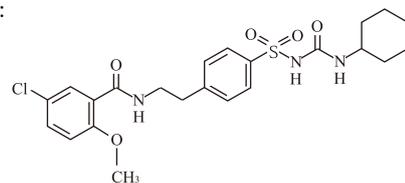
グリベンクラミド錠1.25mg「トーワ」とオイグルコン錠1.25mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ2錠 (グリベンクラミドとして2.5mg) ビーグル犬 (n=12) に絶食単回経口投与し、血漿中未変化体濃度について比較検討した結果、両剤間での生物学的利用率には有意差は認められなかった。²⁾

16.4 代謝

健康成人男子6例にグリベンクラミド5mgを経口投与すると吸収されたグリベンクラミドは全量が肝臓で代謝された (外国人データ)。また *in vivo* 及び *in vitro* 試験において、グリベンクラミドは主に肝代謝酵素CYP2C9及びCYP3A4により代謝されることが示唆された。^{3), 4), 5)} [10.参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



一般名：グリベンクラミド (Glibenclamide)

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

分子式：C₂₃H₂₈ClN₃O₃S

分子量：494.00

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

融点：169~174℃

22. 包装

〈グリベンクラミド錠1.25mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

〈グリベンクラミド錠2.5mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

1000錠 [10錠×100：PTP]

1000錠 [バラ]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：生物学的同等性試験（錠2.5mg）
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験（錠1.25mg）
- 3) Rupp W, et al. : Arzneimittelforschung. 1969 ; 19 : Suppl : 1428-1434.
- 4) Kirchheiner J, et al. : Clin Pharmacol Ther. 2002 ; 71 : 286-296.
- 5) Naritomi Y, et al. : Xenobiotica. 2004 ; 34 : 415-427.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

☎0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号