



** 2014年10月改訂(第12版)
* 2010年7月改訂
貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に記載

日本標準商品分類番号
873961

スルホニルウレア系経口血糖降下剤

劇薬
処方箋医薬品[※]

グリミクロン[®]HA錠20mg グリミクロン[®]錠40mg

<グリクラジド錠>

GLIMICRON[®]

	HA錠20mg	錠40mg
承認番号	21600AMZ00371	21600AMZ00021
薬価収載	2004年7月	2004年7月
販売開始	2004年7月	1984年5月
再審査結果	-	1991年12月

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

◎ 登録商標

【警告】

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

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病の患者〔インスリンの適用である。〕
- 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。〕
- 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕
- 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- 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
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」(1)の項参照〕

組成・性状

販売名	グリミクロンHA錠20mg	グリミクロン錠40mg				
成分・含量	1錠中グリクラジド20mg	1錠中グリクラジド40mg				
添加物	結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、黄色五号	トモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、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				
剤形	うすいだい色の割線入り素錠	白色の割線入り素錠				
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
	6.5	2.1	0.08	6.5	2.2	0.08
識別コード	P210			P211		

効能・効果

インスリン非依存型糖尿病(成人型糖尿病)

(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)

用法・用量

グリクラジドとして、通常成人では1日40mgより開始し、1日1~2回(朝又は朝夕)食前又は食後に経口投与する。維持量は通常1日40~120mgであるが、160mgを超えないものとする。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)既に肝又は腎機能障害のある患者
- (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
 - 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
 - 6)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
 - 7)「相互作用」(1)の項に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用

2. 重要な基本的注意

- (1)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、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。
- (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症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、低血糖症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。

3. 相互作用

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
 - 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、心悸亢進、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、痙れん等)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、ミグリトール)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、機序

薬剤名	機序
* インスリン製剤 DPP-4阻害剤 シタグリプチン等 * GLP-1アナログ インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン α -グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース * ミグリトール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン等	これらの薬剤の血糖降下作用による。
ピラゾロン系消炎剤 ケトフェニルブタゾン等	ピラゾロン系消炎剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害、肝代謝の抑制、腎排泄の抑制が考えられている。
サルファ剤 スルファメチゾール スルファメトキサゾール等	サルファ剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害、肝代謝の抑制等が考えられている。
サリチル酸剤 アスピリン サザピリン等	サリチル酸剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害、サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
クロフィブラート ベザフィブラート	これらの薬剤によるスルホニル尿素系薬剤の蛋白結合の阻害又は腎排泄の抑制、インスリン抵抗性の減弱等が考えられている。
クマリン系薬剤 ワルファリン	これらの薬剤によるスルホニル尿素系薬剤の肝代謝の抑制が考えられている。
クロラムフェニコール	
ミコナゾール フルコナゾール	
プロベネシド	プロベネシドによるスルホニル尿素系薬剤の腎排泄の抑制が考えられている。
ジヒドロエルゴタミン製剤	ジヒドロエルゴタミン製剤によるスルホニル尿素系薬剤のインスリン分泌作用の促進が考えられている。
ジソピラミド シベンゾリン ピルメノール	これらの薬剤によるインスリン分泌の促進等が考えられている。
ゲアネチジン	ゲアネチジンによる血糖降下作用が考えられている。
β -遮断剤 プロプラノロール ピンドロール等	機序は不明であるが、アドレナリンを介した低血糖からの回復の抑制、低血糖時の交感神経症状(心悸亢進等)の不顕性化等が考えられている。

薬剤名	機序
モノアミン酸化酵素阻害剤	機序は不明であるが、モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌の促進、肝での糖新生抑制が考えられている。
三環系抗うつ剤 イミプラミン ノルトリプチリン等	機序は不明であるが、三環系抗うつ剤による低血糖に対する反応の変化、末梢でのインスリン感受性促進が考えられている。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ドキシサイクリン等	機序は不明である。
* クラリスロマイシン	機序は不明である。

(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、機序

薬剤名	機序
アドレナリン	アドレナリンによる末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌の抑制が考えられている。
副腎皮質ホルモン	副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進、末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。
甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺 リオチロニン レボチロキシシン	甲状腺ホルモンによる腸管でのブドウ糖吸収促進、肝での糖新生促進等が考えられている。
利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド フロセミド等	利尿剤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等が考えられている。
フェニトイン	フェニトインによるインスリン分泌抑制が考えられている。
リファンピシン	リファンピシンによるスルホニル尿素系薬剤の肝代謝の促進が考えられている。
イソニアジド ニコチン酸	これらの薬剤による血糖上昇作用が考えられている。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール エストリオール等	機序は不明であるが、卵胞ホルモンによる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、末梢でのインスリン感受性低下等が考えられている。

薬剤名	機序
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等	機序は不明であるが、クロルプロマジンによるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
ピラジナミド	機序は不明である。

4. 副作用

承認までの臨床試験723例及び使用成績調査6,102例の合計6,825例中、低血糖症状は131例(1.9%)にみられた。低血糖症状以外の副作用は127例(1.9%)にみられた。その主なものは、皮膚痒痒感(0.3%)、発疹(0.3%)等の過敏症状、ALT(GPT)上昇(0.3%)、AST(GOT)上昇(0.2%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

*1) 低血糖(1.9%)

脱力感、高度の空腹感、発汗等(初期症状として)が、また、心悸亢進、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、痙れん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、 α -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)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。

2) 無顆粒球症(0.1%未満)

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) 肝機能障害、黄疸(0.1%未満)

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP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) その他の副作用

分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液		貧血、白血球減少	血小板減少
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALPの上昇		
腎臓		BUNの上昇	血清クレアチニンの上昇
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振	胃膨満感、便秘、下痢、腹痛	
過敏症	皮膚痒痒感、発疹	光線過敏症	
その他	頭重、めまい	頭痛、熱感	脱毛

5. 高齢者への投与

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。〔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。〕

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔スルホニル尿素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、また、巨大児が認められている。〕

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔他のスルホニル尿素系薬剤で母乳中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 過量投与

徴候・症状 低血糖が起こる。〔副作用〕(1)-1)の項参照)

処置

*1) 意識障害がない場合：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、 α -グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)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。

(2) 意識障害がある場合：ブドウ糖液を静脈内注射する。

(3) その他：血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与も有効である。

9. 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。〕

10. その他の注意

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

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

■薬物動態

1. 血中濃度

(健康成人、40mg 1回投与¹⁾)

Tmax(h)	Cmax(μ g/mL)	t _{1/2} (h)
4	2.6	8.6

(糖尿病患者8例、40mg 1回投与²⁾)

Tmax(h)	Cmax(μ g/mL)	t _{1/2} (h)
2	2.2 ± 0.8	12.3 ± 3.1

平均値±標準偏差

2. 血漿蛋白結合率³⁾

93.7%(糖尿病患者、60～120mg/日投与、限外過法)

3. 主な代謝産物及び代謝経路

主な代謝産物⁴⁾：ヒドロキシメチル体(未変化体の約1/3の活性)カルボキシル体(活性なし)

代謝経路¹⁵⁾：グリクラジドは、トリル基のメチルが酸化を受け、ヒドロキシメチル体、カルボキシル体が生成する経路と、アザビシクロオクチル環の異なった位置に水酸基が導入される経路とがある。また、アザビシクロオクチル環の水酸化体の一部分はグルクロン酸抱合される。

4. 排泄経路及び排泄率¹⁾

排泄経路：主として尿中

排泄率：投与後24時間までに投与量の45%、同じく96時間までに61%が尿中排泄された。排泄物は、いずれも代謝物で未変化体は検出されなかった。(健康成人、40mg 1回投与)

■臨床成績

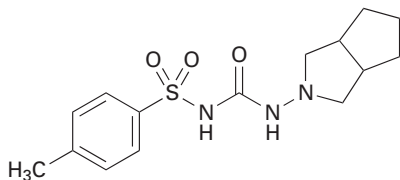
二重盲検比較試験⁶⁾(対照薬：グリベンクラミド)及び比較試験⁷⁾を含む臨床試験における有効性評価症例の中で、1日40～120mg投与されていたのは562例であり、これらの臨床成績は次のとおりである。

対象疾患	血糖コントロールに対する有効率	
	有効以上	やや有効以上
インスリン非依存型糖尿病	57%(319/562)	86%(482/562)

■薬効薬理

本剤はインスリンの分泌を促進することにより血糖降下作用をあらわす⁸⁾。その効力は、ラット、モルモット、ウサギ、イヌを用いた経口投与実験でトルブタミドの3～30倍である。最大作用の発現時間は投与後約3時間で、6時間以降では作用はほぼ消失する¹⁰⁾。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：グリクラジド Gliclazide

化学名：1-(Hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2(1H)-yl)-3-[(4-methylphenyl)sulfonyl]urea

分子式：C₁₅H₂₁N₃O₃S

分子量：323.41

融点：165～169℃

分配係数：68(クロロホルム/水系溶媒、pH7.0、21℃)

性状：白色の結晶性の粉末である。アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

■包装

グリミクロンHA錠20mg：[PTP] 100錠(10錠×10)

グリミクロン錠40mg：

[PTP] 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、3,000錠(10錠×300)

[バラ] 500錠

■主要文献

- 1)老田哲也,ほか：基礎と臨床, 16：711, 1982
- 2)Shiba, T., et al.：Diabetes Res. Clin. Practice, 2：301, 1986
- 3)大日本住友製薬資料：糖尿病患者での血中動態及び蛋白結合
- 4)大日本住友製薬資料：グリクラジド及びその代謝物の薬理作用
- 5)大日本住友製薬資料：グリクラジドのヒト尿中代謝物の検討
- 6)馬場茂明,ほか：臨床評価, 11：51, 1983
- 7)小坂樹徳,ほか：糖尿病, 26：531, 1983
- 8)大根田 昭,ほか：糖尿病, 20：403, 1977
- 9)Duhault, J., et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., 22：1682, 1972
- 10)清水富尚,ほか：応用薬理, 12：289, 1976

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

提携



レ ラボラトワール セルヴィエ (フランス)