

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

経口血糖降下剤

オイグルコン錠[®]1.25mg

オイグルコン錠[®]2.5mg

EUGLUCON[®]

グリベンクラミド錠

剤形	素錠（割線入り）		
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	オイグルコン錠 1.25mg：1錠中、日局グリベンクラミド 1.25mg 含有 オイグルコン錠 2.5mg：1錠中、日局グリベンクラミド 2.5mg 含有		
一般名	和名：グリベンクラミド（JAN） 洋名：Glibenclamide（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		オイグルコン錠 1.25mg	オイグルコン錠 2.5mg
	承認年月日	1978年8月8日	1971年3月2日
	薬価基準収載年月日 発売年月日	1981年9月1日 1981年9月1日	1972年2月1日 1971年10月11日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元 太陽ファルマ株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	太陽ファルマ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-533-030 医療関係者向けホームページ https://www.taiyo-pharma.co.jp/		

本 I F は 2017 年 3 月 改訂 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 <http://www.pmda.go.jp/> にて ご 確認 ください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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、I Fと略す）の位置付け並びにI F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I F記載要領の改訂が行われた。

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

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

最新版のe-I Fは、(独) 医薬品医療機器総合機構ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I Fを掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-I Fの情報を検討する組織を設置して、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. I Fとは

I F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I F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I F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。

[I F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。

- ② I F 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「I F 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。

【I F の作成】

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

【I F の発行】

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

3. I F の利用にあたって

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

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1. 効能又は効果	8
1. 開発の経緯	2. 用法及び用量	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	3. 臨床成績	8
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
2. 一般名	2. 薬理作用	9
3. 構造式又は示性式	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移・測定法	14
5. 化学名（命名法）	2. 薬物速度論的パラメータ	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3. 吸収	15
7. CAS登録番号	4. 分布	15
III. 有効成分に関する項目	5. 代謝	16
1. 物理化学的性質	6. 排泄	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7. トランスポーターに関する情報	18
3. 有効成分の確認試験法	8. 透析等による除去率	18
4. 有効成分の定量法	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目	1. 警告内容とその理由	19
1. 剤形	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	19
2. 製剤の組成	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	19
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 製剤の各種条件下における安定性	5. 慎重投与内容とその理由	20
5. 調製法及び溶解後の安定性	6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	20
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7. 相互作用	20
7. 溶出性	8. 副作用	23
8. 生物学的試験法	9. 高齢者への投与	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	11. 小児等への投与	25
11. 力価	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	13. 過量投与	25
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報		
14. その他		
V. 治療に関する項目		

14. 適用上の注意	25
15. その他の注意	25
16. その他	25

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	27

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	29
2. 有効期間又は使用期限	29
3. 貯法・保存条件	29
4. 薬剤取扱い上の注意点	29
5. 承認条件等	29
6. 包装	29
7. 容器の材質	29
8. 同一成分・同効薬	29
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	30
11. 薬価基準収載年月日	30
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	30
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	30
14. 再審査期間	30
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	30
16. 各種コード	30
17. 保険給付上の注意	30

XI. 文献

1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	32

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33

XIII. 備考

その他の関連資料	34
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

糖尿病治療の歴史は、インスリンの発見と内服糖尿病治療剤の開発によって大きな変革を遂げた。1955年、内服剤の端緒となったカルブタミド (BZ55) を開発したドイツの Boehringer Mannheim 社と Farbwerke Hoechst 社は、1956年にトルブタミド (D860) を、更に1969年にグリベンクラミド (Glibenclamide HB419) を開発した。グリベンクラミドは、スルホニル尿素系統の薬剤で、約8000種の血糖降下作用を有するこの種の薬剤の中から作用、毒性等について検討を加え選出された。

2019年1月、太陽ファルマ株式会社は中外製薬株式会社から製造販売を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 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）に対する経口血糖降下療法における安定した血糖コントロール
「VI-2（2）薬効を裏付ける試験成績」参照
2. 速やかな血糖降下作用
投与後速やかに効果をあらわす。
「VI-2（2）薬効を裏付ける試験成績」参照
3. 患者の状況に合わせて投薬量がきめ細かく選択可能
一日量が1.25mgから10mgまで症状の程度に合わせて使用できる。1.25mg錠と2.5mg錠を揃え、どちらも割線入で、薬量調節が簡単
4. 承認時までの調査及び副作用調査8,348例において、副作用は357例(4.3%)に認められた。主な副作用は低血糖又は低血糖症状210件(2.5%)、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇57件(0.7%)、発疹8件(0.1%)等であった。（再評価終了時）
なお、重大な副作用として低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）、無顆粒球症、溶血性貧血、肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オイグルコン®錠1.25mg

オイグルコン®錠2.5mg

(2) 洋名

EUGLUCON® Tablet 1.25mg

EUGLUCON® Tablet 2.5mg

(3) 名称の由来

良好な血糖のコントロール剤という言葉的合成

EU=Good、GLU=Glucose、CON=Control

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

グリベンクラミド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Glibenclamide (JAN)

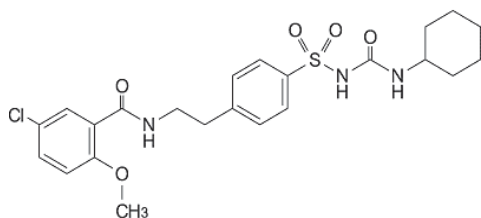
glibenclamide (INN)

Glyburide (USAN)

(3) ステム

スルホンアミド系糖尿病用薬 : gli-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S = 494.00$

5. 化学名 (命名法)

4-[2-(5-Chloro-2-methoxybenzoylamino)ethyl]-N-(cyclohexylcarbonyl)benzenesulfonamide
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : HB419

7. CAS登録番号

10238-21-8

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～微帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品は *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。

(3) 吸湿性

吸湿性はない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：169～174℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.8±0.15

(6) 分配係数

該当資料なし

(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

直射日光・密栓、45℃・密栓・遮光、45℃・75%RH・遮光、37℃・85%RH・遮光条件下で3ヵ月間及び室温・密栓・遮光条件下で12ヵ月間の経日変化試験の結果、直射日光条件下2ヵ月後に、外観が白色から微帯黄白色に、また薄層クロマトグラフィーで、グリベンクラミドのスポット以外にかすかなスポットが検出された以外、他の条件では安定であった。

下表のとおり温湿度に対して安定であるが、光に対してやや不安定である。

保存条件	保存月数	外観	赤外部吸収スペクトル	融点	薄層クロマトグラフィー検出	定量
直射日光 密栓	1	白色末	異常なし	171.8℃	1スポット	99.7%
	2	微帯黄白色末	異常なし	171.7℃	1スポット	99.9
	3	微帯黄白色末	異常なし	169.4℃	β + α	99.3
45℃ 密栓遮光	1	白色末	異常なし	172.4℃	1スポット	99.9
	2	白色末	異常なし	172.2℃	1スポット	99.8
	3	白色末	異常なし	172.4℃	1スポット	100
45℃ 75%RH 遮光	1	白色末	異常なし	171.9℃	1スポット	99.8
	2	白色末	異常なし	172.0℃	1スポット	99.7
	3	白色末	異常なし	172.1℃	1スポット	100
37℃ 85%RH 遮光	1	白色末	異常なし	171.8℃	1スポット	99.8
	2	白色末	異常なし	172.0℃	1スポット	99.7
	3	白色末	異常なし	172.4℃	1スポット	99.8
室温、密栓、遮光	12	白色末	異常なし	171.4℃	1スポット	99.6

3. 有効成分の確認試験法

日局「グリベンクラミド確認試験」

4. 有効成分の定量法

日局「グリベンクラミド定量法」

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	オイグルコン錠 1.25mg	オイグルコン錠 2.5mg
色・剤形	白色素錠（割線入り）	白色素錠（割線入り）
外形		
直径	6.0mm	長径 8.0mm 短径 4.0mm
厚さ	2.1mm	2.2mm
重量	0.08g	0.08g

(2) 製剤の物性

日本薬局方外医薬品規格 溶出試験に適合する。

(3) 識別コード

1.25mg 錠：BM300

2.5mg 錠：BM302

(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

オイグルコン錠 1.25mg：1 錠中、日局グリベンクラミド 1.25mg 含有

オイグルコン錠 2.5mg：1 錠中、日局グリベンクラミド 2.5mg 含有

(2) 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

長期安定性

製剤	保存形態	保存条件	結果
オイグルコン錠 1.25mg	PTP 包装	室温 60 ヶ月	試験開始時と変化を認めない
オイグルコン錠 2.5mg	PTP 包装	室温 62 ヶ月	試験開始時と変化を認めない
	瓶包装	室温 60 ヶ月	試験開始時と変化を認めない

測定項目：外観、溶出試験、定量等

苛酷試験

保存条件		保存期間	保存形態	結果
オイグルコン錠 1.25mg	室温・室内散乱光下 (500~1000lux)	6 ヶ月	瓶包装(曝気) 瓶包装(気密) PTP 包装	変化なし
	40℃ 遮光	3 ヶ月	瓶包装(気密)	変化なし
	50℃ 遮光	3 ヶ月	瓶包装(気密)	変化なし
	40℃ 75%RH 遮光	3 ヶ月	シャーレ(曝気)	変化なし
	50℃ 75%RH 遮光	3 ヶ月	シャーレ(曝気)	変化なし
	直射日光	3 ヶ月	瓶包装(気密)	変化なし
オイグルコン錠 2.5mg	45℃ 遮光	3 ヶ月	密栓	変化なし
	45℃ 75%RH 遮光	3 ヶ月	曝気	変化なし
	37℃ 85%RH 遮光	3 ヶ月	曝気	変化なし
	直射日光	3 ヶ月	密栓	変化なし

測定項目：外観、確認試験、薄層クロマトグラフィー、崩壊試験、定量等

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格 第三部「グリベンクラミド錠」より

（方法）日局 溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 50rpm

試験液 リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液、pH7.8

（結果）5分での溶出率 50%以下、60分で 75%以上が溶出した。

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

日局 紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法
日局 紫外可視吸光度測定法

11. 力価
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物
特になし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当しない

14. その他
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

インスリン非依存型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）

2. 用法及び用量

通常、1日量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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

承認申請時までには、国内8施設において、総症例数345例のインスリン非依存型糖尿病患者を対象に一般臨床試験が実施された。有効率は、有効以上68.1% (235/345)、やや有効以上87.0% (300/345)であった¹⁻⁹⁾。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

スルホニル尿素系薬剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

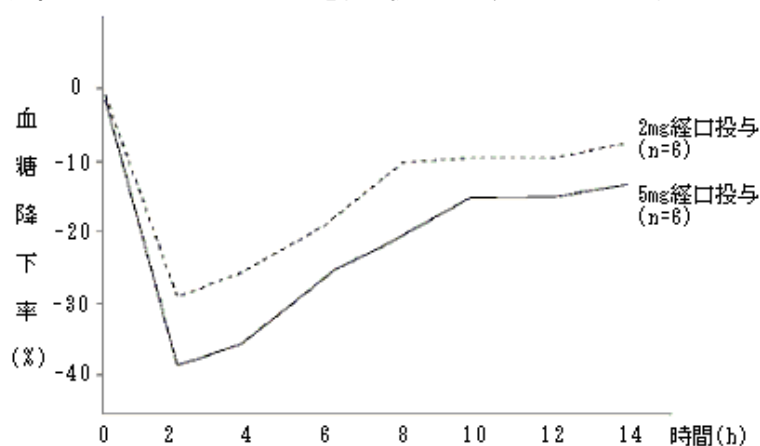
本剤は主として膵β細胞を刺激して、内因性インスリンの分泌を促進し、血糖降下作用を発揮する。主にATP依存性K⁺チャネルの遮断による。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 血糖降下作用

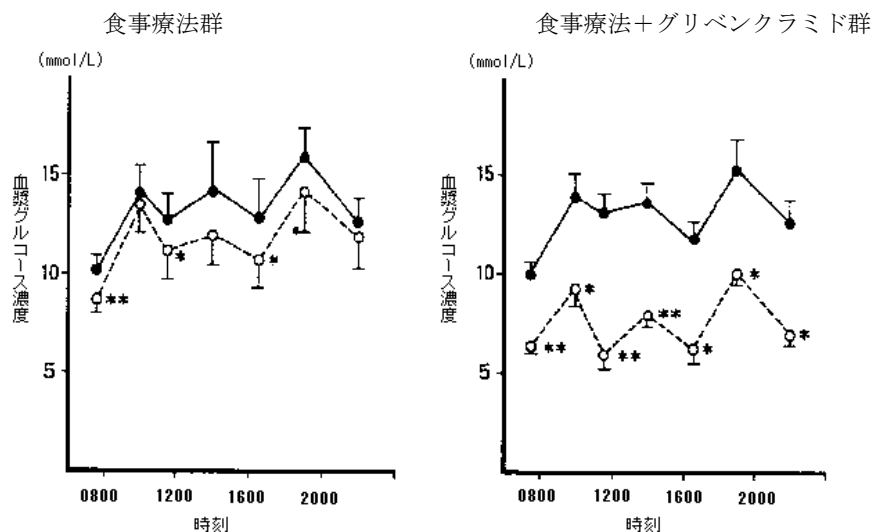
1) 健康成人に2mg及び5mgのグリベンクラミドを経口投与した成績では、2時間で血糖値は最低を示し、投与前より各30%、40%下降し12時間以上にわたって血糖降下作用を示した^{10,11)}。

健康成人にグリベンクラミドを経口投与した場合の用量と血糖降下作用の関係



2) 非肥満NIDDM患者14例を2群に分け、食事療法群、食事療法+グリベンクラミド群(平均2.3mg/日)とし、3週間治療を行った。グリベンクラミドは、日中にわたる良好な血糖降下作用を示した¹²⁾。

グリベンクラミドによる非肥満NIDDM患者の血糖日内変動の改善

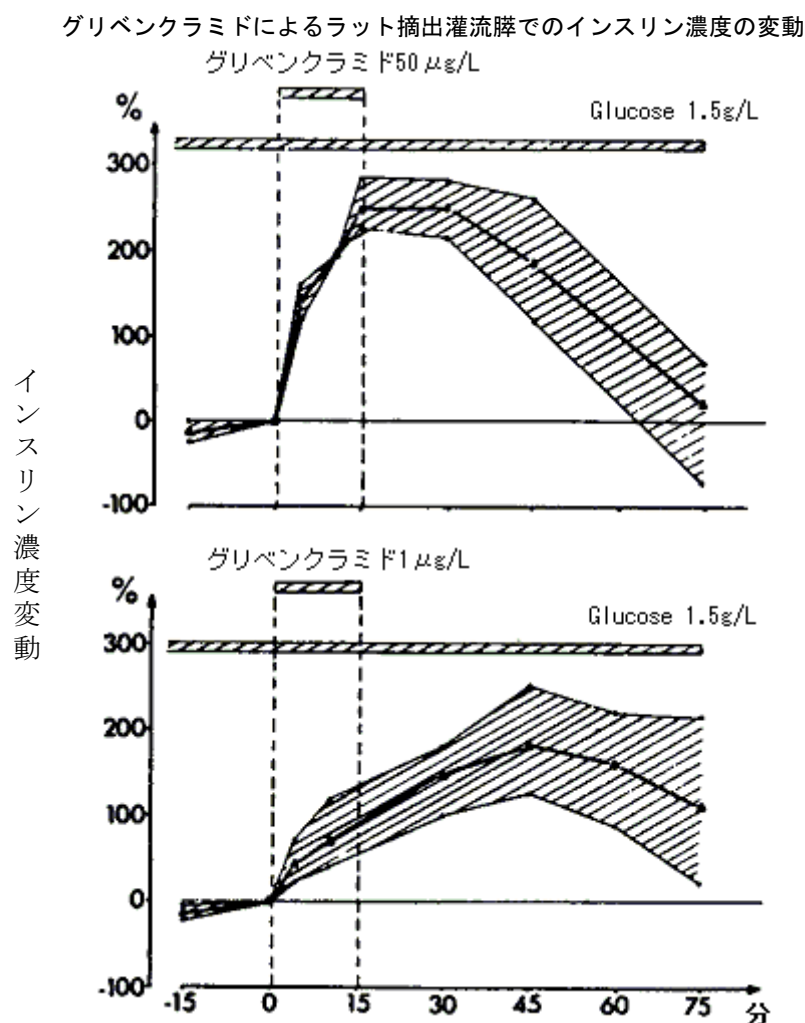


(●—●)治療前 (○- -○)治療3週間後 *P<0.05 **P<0.02

2. 膵β細胞からのインスリン分泌促進作用及び血糖降下作用

(動物における成績)

- 1) 正常無麻酔イヌにおいて、グリベンクラミドは経口投与 (2mg/kg) 後、末梢血中インスリン量を増加させ、4 時間後に最大となり投与前分泌量の平均 7 倍のインスリン分泌増加を示した。また、インスリン分泌に呼応した血糖値の低下を示した¹³⁾。
- 2) ラット膵摘出灌流実験において、灌流液中にグリベンクラミドを 50 μg/L の濃度で 15 分間加えると、インスリンの分泌は 200%以上増加した。低濃度の 1 μg/L を加えた場合でもおよそ 150%の増加が認められ、いずれも 1 時間以上の持続効果が得られた¹³⁾。



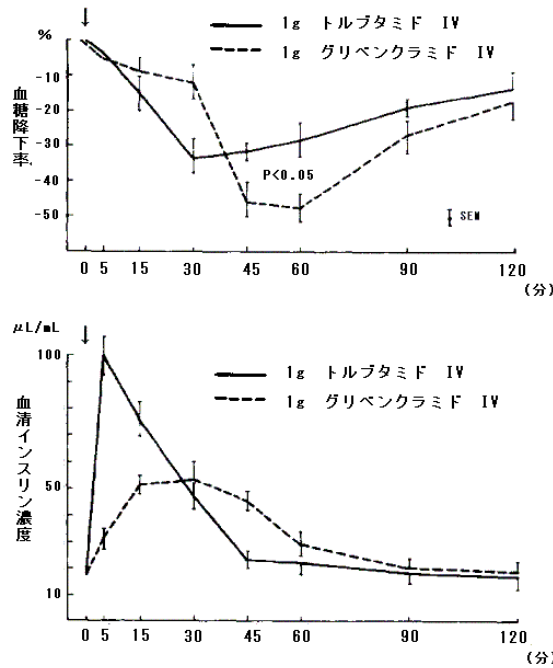
薬剤は灌流液中に 50 μg/L 及び 1 μg/L の濃度で時間 0 より 15 分間添加した。

実線は 4 回の実測値の平均を示し、線影の帯は偏差の範囲を示す。

(ヒトにおける成績)

- 1) 健康成人 (n=15) において、グリベンクラミド 1mg (12.5~15 μg/kg) 静脈内投与では、血清インスリン値の緩徐で持続的な上昇及び呼応した血清値の低下を示した¹⁴⁾。
注) 本剤の承認されている用法は経口投与、1 日最高投与量は 10mg である。

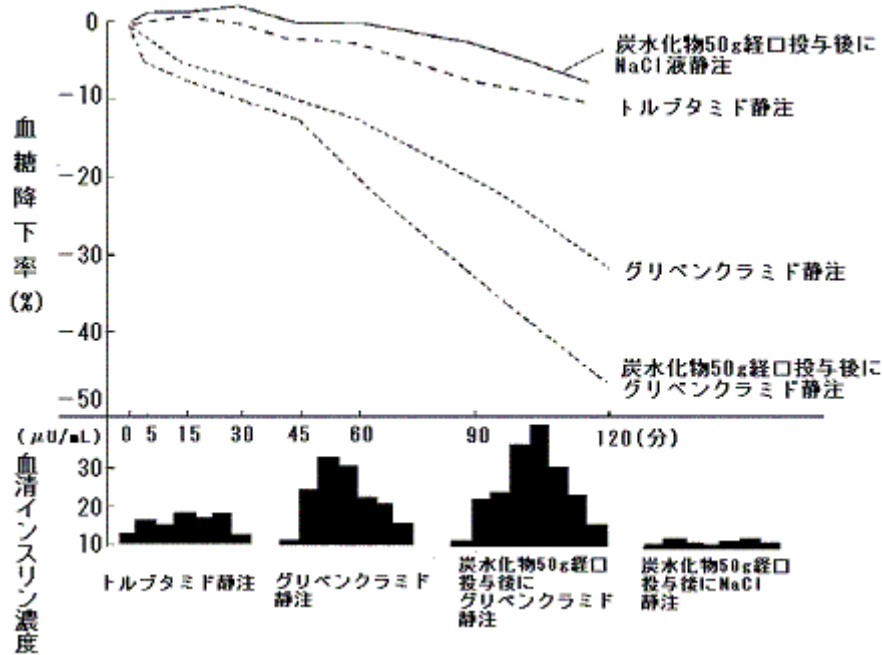
健康成人 (n=15) におけるトルブタミド及びグリベンクラミドの血糖及び血清インスリン値に及ぼす影響



2) 成人型糖尿病において、グリベンクラミド 1mg 静脈内投与では、10~32 $\mu\text{U/mL}$ のインスリンが放出され、120 分後に 30% の血糖低下を示した。グリベンクラミド静注 30 分前に経口的に 50g の糖質を与えると、インスリン刺激作用の増強が認められ、インスリン値は 10~45 $\mu\text{U/mL}$ へと増加した¹⁴⁾。

注) 本剤の承認されている用法は経口投与、1 日最高投与量は 10mg である。

成人型糖尿病 (n=3) におけるトルブタミド、グリベンクラミドの静注後及び炭水化物 50g を経口投与してからグリベンクラミドを静注後の血糖降下率及び血清インスリン値

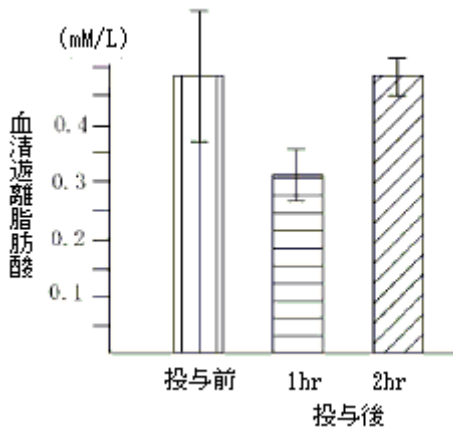


3. 脂質代謝に及ぼす影響

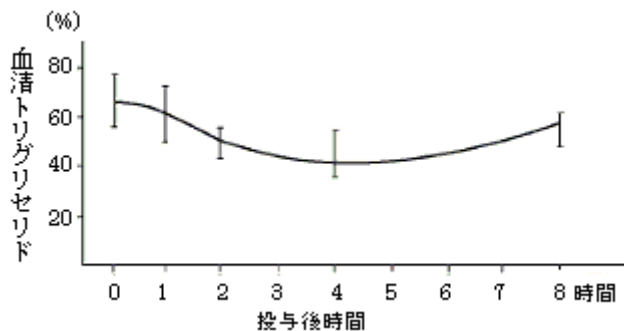
〈動物における成績〉

アロキサン糖尿ラット (n=5) にグリベンクラミド (0.5mg/kg) を投与した実験で、血清の遊離脂肪酸及び血清トリグリセリドの低下が認められた^{15,16)}。

グリベンクラミド投与前後の血清遊離脂肪酸の推移 (ラット)



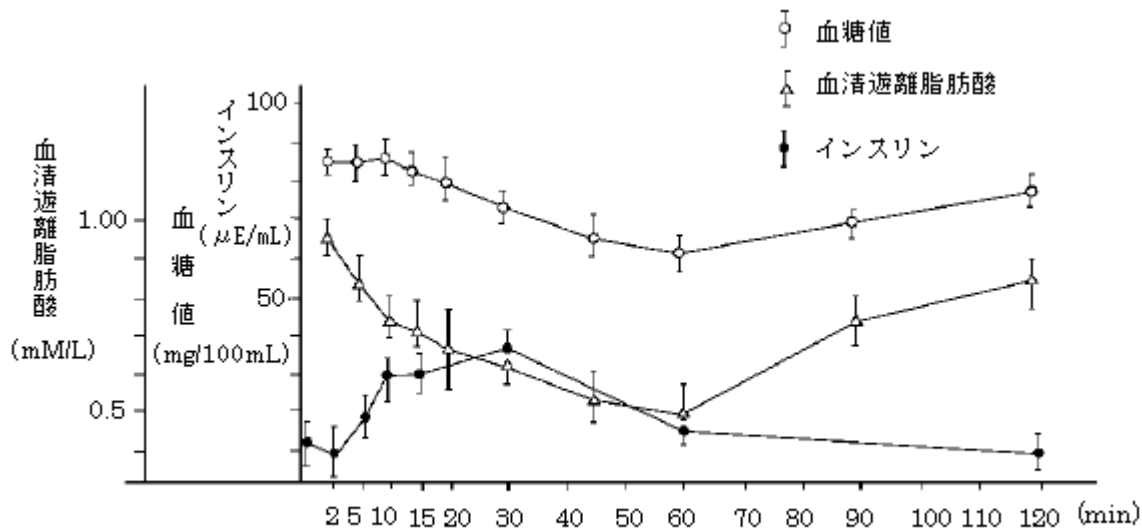
グリベンクラミド投与後の血清トリグリセリドの推移 (ラット)



〈ヒトにおける成績〉

健康成人 7 名にグリベンクラミド (10 μg/kg) を静脈内投与した試験の結果、血清遊離脂肪酸の低下、血糖値の低下、インスリンの上昇が認められた¹⁶⁾。

注) 本剤の承認されている用法は経口投与、1日最高投与量は 10mg である。



健康成人におけるグリベンクラミド静注後の血糖値、血清遊離脂肪酸、インスリンの推移

(3) 作用発現時間・持続時間

「VI-2 (2) 薬効を裏付ける試験成績」参照

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

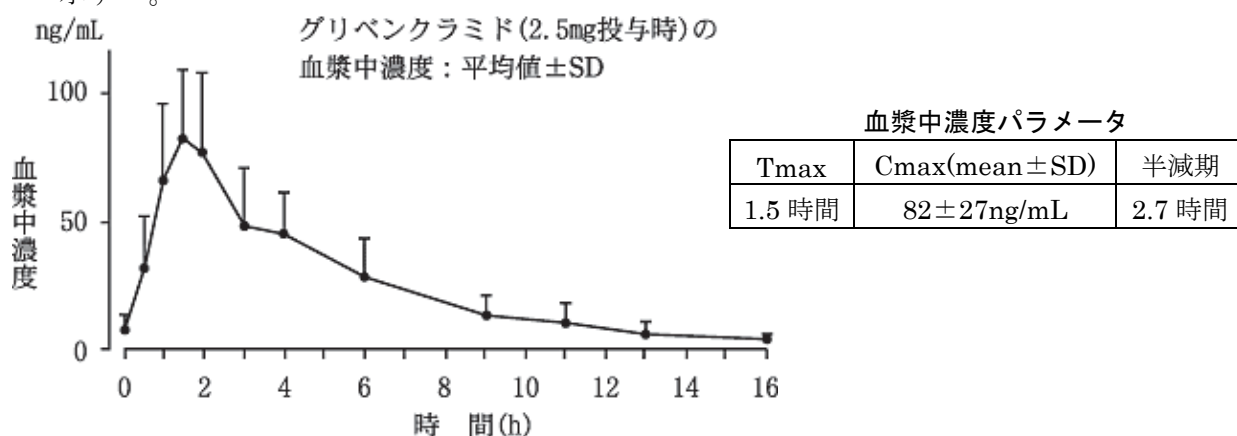
〈外国人における成績〉

健康成人に 5mg を 1 回経口投与したときの最高血中濃度到達時間は 2~4 時間であった¹⁷⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

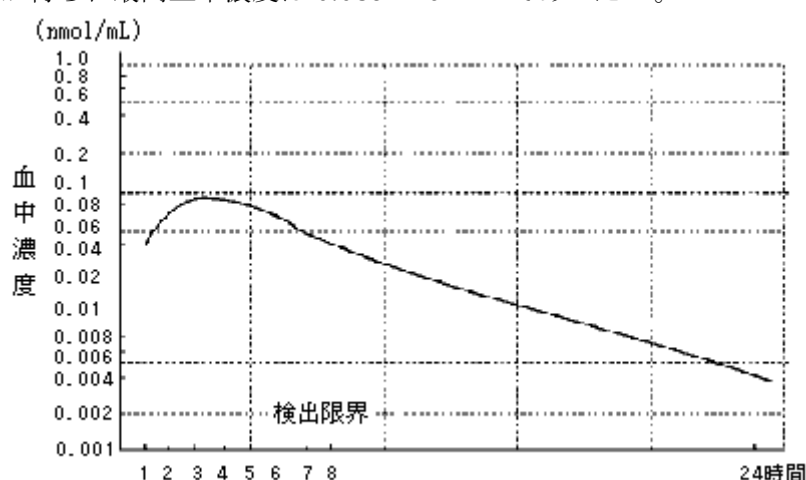
〈日本人における成績〉

腎・肝障害のない糖尿病患者（約 2 週間グリベンクラミドを服用している患者）12 例にグリベンクラミド 2.5mg を朝食 10 分前に 1 回経口投与したときのグリベンクラミドの血漿中濃度を示す¹⁸⁾。



〈外国人における成績〉

健康成人男子 6 名に ¹⁴C-グリベンクラミド 5mg を経口投与したとき、下記の血中濃度の推移が得られ最高血中濃度は 0.089nmol/mL であった¹⁷⁾。



血中濃度パラメータ（グリベンクラミド 0.1nmol/mL は、ほぼ 0.05 μ g に相当する。）

投与量	投与経路	Tmax	Cmax(mean±SD)	半減期
5mg(0.065mg/kg)	経口	2~4 時間	0.089±0.008nmol/mL	4.8 時間

- (4) 中毒域
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
該当資料なし
- (4) 消失速度定数
該当資料なし
- (5) クリアランス
〈外国人における成績〉
代謝物 M₁ の腎クリアランス：約 100mL/min¹⁷⁾
- (6) 分布容積
〈外国人における成績〉
40L（1mg 静脈内投与*時）¹⁷⁾ ※オイグルコンの承認用法は経口投与である。
- (7) 血漿蛋白結合率
〈外国人における成績〉
99%以上（ヒト血清蛋白 *in vitro*）¹⁷⁾。

3. 吸収

- 〈外国人における成績〉
吸収部位：胃、腸管¹⁷⁾
吸収率：約 45%（5mg 経口投与時）^{17,19)}
腸肝循環：該当資料なし

4. 分布

- (1) 血液—脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液—胎盤関門通過性
該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考〉

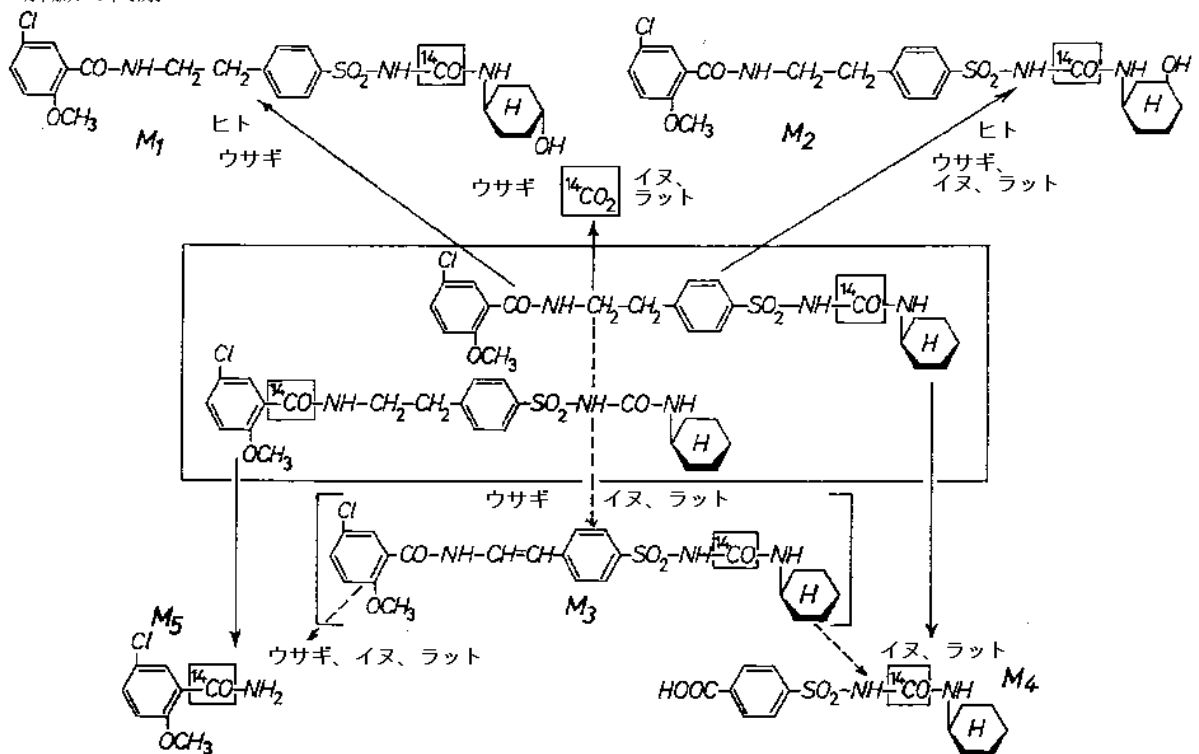
イヌ、ウサギ、ラットに ^{14}C -グリベンクラミドを 0.2mg/kg 経口投与し、5 時間後の各臓器内濃度を測定した。その成績は下表に示すとおりである¹⁹⁾。

器官・組織・体液	分布 (%)		
	イヌ (3 匹平均)	ウサギ (5 匹平均)	ラット (5 匹平均)
胃腸管			
内容物	29	56	65
壁	21	6.6	8.9
腎	1.7	8.4	0.12
肝	15	10	19
胆汁	8.7	0.05	—
血液	10	5.8	1.3
腓	0.1	0.02	0.01
残存肢体	10	12	5.1
尿	1.5	3	0.3
計	97	102	100

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

肝臓で代謝^{17,20)}



グリベンクラミドの代謝

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

in vivo 及び *in vitro* 試験において、本剤は主に肝代謝酵素 CYP2C9 及び CYP3A4 により代謝されることが示唆された^{21,22)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

〈外国人における成績〉

代謝物はグリベンクラミドに対して M₁ : 75%、M₂ : 50% の活性を示した²³⁾。

M₁ : グリベンクラミドの 4 位が -OH に代謝されたもの

M₂ : グリベンクラミドの 3 位が -OH に代謝されたもの

〈参考〉

ウサギに経口投与した時の血糖降下作用²⁰⁾

M₁ : グリベンクラミドの 1/400

M₂ : " 1/40

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

〈外国人における成績〉

肝臓、腎臓¹⁷⁾

(2) 排泄率

〈外国人における成績〉

経口投与 : 95 ± 2%、静脈内注射※ : 99 ± 6%¹⁷⁾

尿中 : 23%、糞便中 : 72% (5mg、ヒト : 経口)¹⁷⁾

※オイグルコンの承認用法は経口投与である。

(3) 排泄速度

〈外国人における成績〉

平均排泄量半減期 : 約 10 時間、48 ~ 72 時間で完全排泄 (健康成人)¹⁷⁾

吸収されたグリベンクラミドは次の表のとおり、尿、糞便中に排泄される。

投与量に対する排泄率 (%)

	投与後の時間	尿				糞便			
		グリベンクラミド	M ₁	M ₂	固定されていない化合物※	グリベンクラミド	M ₁	M ₂	固定されていない化合物※
5mg 経口 (6名)	0~6	0	9.9	1.4	0.6				
	6~12	0	5.3	0.8	0.5	29	6.5	0.2	0
	12~24	0	1.8	0.5	0.2				
	24~48	0	0.9	0.3	0.1	23	5.5	1.5	0
	48~72					2.3	1.2	0.4	
	計	0	17.9	3	1.4	54.3	13.2	3.9	

※この物質の Rf 値は 0.18 を示す。展開剤は酢酸ブチル : イソプロパノール : 水 : 濃アンモニア = 30 : 50 : 12 : 25

7. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

8. 透析等による除去率
血液透析による除去は少ない²⁴⁾。

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

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

（解説）

昭和 51 年頃経口血糖降下剤の低血糖症が問題になり、昭和 51 年 7 月の厚生省の指示で添付文書に劇薬の表示と警告の言葉を記載する事になった。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

（次の患者には投与しないこと）

1. 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病（若年型糖尿病、ブリティッシュ型糖尿病等）の患者 [インスリンの適用である。]
2. 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。]
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（「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
7. ボセンタン水和物を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

（解説）

1. 重症ケトーシス、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、若年型糖尿病は、膵のβ細胞よりインスリンが分泌されないためβ細胞に作用してインスリン分泌を促進する経口糖尿病剤は無効である²⁵⁻²⁷。
2. 肝臓は生体の全代謝の中心的役割を果たしており、血糖調節においても重要な役割を果たしているため、重篤な肝障害の場合には、肝グリコーゲン分解の障害、インスリンの分解低下が認められる。このような場合、経口糖尿病剤の投与は低血糖を引き起こすおそれがある。また、直接の肝障害増悪の心配もある。重篤な腎機能障害の場合は経口糖尿病剤の蓄積が起こり、低血糖が誘発されるおそれがある^{28,29}。
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、インスリンが絶対的適応であり、このような重症感染症に経口糖尿病剤を投与するのは危険である。手術や外傷等のストレスにより副腎髄質からアドレナリンの分泌が増加し、次いで視床下部からの刺激により脳下垂体前葉から ACTH の分泌が増加、さらに副腎皮質ホルモン分泌が増加する。アドレナリンは、グリコーゲン及び脂肪の分解を促進し、インスリンの分泌を抑制する。コルチゾールは蛋白、アミノ酸から糖新生を促進して高血糖を起こす方向に作用するので、このような状態にある糖尿病患者は血糖値のコントロールが困難であり、経口糖尿病剤の投与は危険である。一般には、本剤よりインスリン治療に切り換えるのが原則である³⁰⁻³³。
4. 下痢、嘔吐等のある患者では、食物の吸収不全により、経口糖尿病剤を投与すると低血糖の発生をみることがある²⁹。
7. ボセンタン水和物の、慢性心不全患者を対象とした海外臨床試験において、グリベンクラミドとの併用投与により、トランスアミナーゼ値上昇の発現率が増加したとの報告がある³⁴。肝酵素値上昇の発現機序について詳細は明らかではないが、動物実験において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ことが報告³⁵されており、胆汁酸塩の肝細胞障害作用により肝障害が起こされる可能性が示唆されている。

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

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝機能障害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) 肝機能障害又は腎機能障害
 - 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（「高齢者への投与」の項参照）
 - 7) 「相互作用」(2)の1)に示す血糖降下作用を増強するおそれのある薬剤との併用

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

7. 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（【薬物動態】の項参照）。

(1) 併用禁忌とその理由

(併用しないこと)

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

(2) 併用注意とその理由

(併用に注意すること)

1) 血糖降下作用を増強する薬剤

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。

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。

薬剤名等	機序・危険因子
インスリン製剤 ヒトインスリン 等	血中インスリン増大
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。]
アリール酢酸系消炎剤 アンフェナクナトリウム水和物 ナブメトン 等	
オキシカム系消炎剤 ロルノキシカム 等	
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
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 左記薬剤が本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
サルファ剤	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制

スルファメトキサゾール スルファジメトキシシン 等	
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 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
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール 等	肝代謝抑制 血中蛋白との結合抑制
シベンズリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌促進が考えられている。

2) 血糖降下作用を減弱する薬剤

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。

措置方法：併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。

薬剤名等	機序・危険因子
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 トリクロルメチアジド 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、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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの調査及び副作用調査 8,348 例において、副作用は 357 例 (4.3%) に認められた。主な副作用は低血糖又は低血糖症状 210 件 (2.5%)、AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇 57 件 (0.7%)、発疹 8 件 (0.1%) 等であった。(再評価終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **低血糖 (2.5%)**：低血糖 (初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等) があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。
また、本剤の投与により低血糖症状 (脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等) が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤 (アカルボース、ボグリボース等) との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
また、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間には再発することがある。
- 2) **無顆粒球症、溶血性貧血 (頻度不明)**：無顆粒球症、溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **肝炎、肝機能障害、黄疸 (頻度不明)**：AST (GOT)・ALT (GPT)・ γ -GTP の上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
血液 ^{注1)}	血小板減少		白血球減少
肝臓		AST (GOT)・ALT (GPT) 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 ^{注2)}		発疹	光線過敏症、そう痒感
精神神経系			めまい、けん怠感、眠気
その他	流涙、視力低下、浮腫		アルコール耐性低下、脱毛

注 1) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 2) 投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の 調査	承認時以降の 調査(頻度報告) (1976年5月15日迄)	計
調査施設数①	8	886	894
調査症例数②	349	7,999	8,348
副作用発現症例数③	35	322	357
副作用発現件数④	—	—	—
副作用発現症例率 (③/②×100)	10.03%	4.0%	4.3%
副作用の種類	副作用の発現件数 (%)		
低血糖			
低血糖又は低血糖症状	31 (8.9)	179 (2.24)	210 (2.52)
眩暈	0	5 (0.06)	5 (0.06)
眠気	0	2 (0.03)	2 (0.02)
けん怠感	0	7 (0.09)	7 (0.08)
消化器系障害			
胃腸障害	2 (0.6)	23 (0.29)	25 (0.30)
下痢	0	5 (0.06)	5 (0.06)
心窩部痛	0	7 (0.09)	7 (0.08)
便秘	0	2 (0.03)	2 (0.02)
吐気	0	5 (0.06)	5 (0.06)
食欲不振	0	2 (0.03)	2 (0.02)
胃部膨満感	0	3 (0.04)	3 (0.04)
肝機能障害			
AST(GOT)・ALT(GPT)上昇	0	57 (0.71)	57 (0.68)
Al-P 上昇	0	3 (0.04)	3 (0.04)
その他			
発疹	0	8 (0.10)	8 (0.10)
じんましん	0	1 (0.01)	1 (0.01)
日光過敏性皮膚炎	0	1 (0.01)	1 (0.01)
そう痒感	1 (0.3)	6 (0.08)	7 (0.08)
脱毛	1 (0.3)	2 (0.03)	3 (0.04)
白血球減少	0	2 (0.03)	2 (0.02)
アルコール耐性低下	0	1 (0.01)	1 (0.01)
頭痛	0	1 (0.01)	1 (0.01)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】

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

副作用

(2) その他の副作用：過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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

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

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

- (1) 徴候、症状
低血糖が起こることがある（「副作用」の低血糖の項参照）。
- (2) 処置法
 - 1) 飲食が可能な場合：ブドウ糖（5～15g）又は10～30gの砂糖の入った吸収のよいジュース、キャンディなどを摂取させる。
 - 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。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を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。]

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。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{36,37)}

	試験項目	使用動物	投与経路	投与量	結果
行動	自発運動	マウス	ip	100~1000mg/kg	影響なし
	行動	ラット	iv	0.005~ 0.05mg/kg	影響なし
				0.5~5mg/kg	5mg/kg で投与直後虚脱状況すぐ回復。 0.5mg、5mg/kg で15分後に興奮、2~4時間 後回復
ウレタン麻酔	マウス	ip	100~1000mg/kg	ウレタン作用増強なし	
脳波	塩酸ツボクラ リンで不動化	ネコ	iv	0.5~5mg/kg	影響なし
心電 図	ヘキソバルビ タール麻酔	イヌ	iv	0.2~0.4mg/kg	影響なし
	塩酸ツボクラ リンで不動化	ネコ	iv	0.5mg/kg 5mg/kg	影響なし PQ、RR 延長、R の増高及び減高、ST の下降 がみられたが120分後回復
血圧・呼 吸・心 拍数	ウレタン麻酔	ラット	iv	1~10 μg/kg	呼吸・血圧：影響なし
				1~5mg/kg	呼吸：影響なし 血圧：一過性に上昇後10~16分間で回復
	非麻酔正常	ラット	po	8mg/kg	血圧：影響なし
	実験的高血圧	ラット	po	0.5~1mg/kg	血圧：影響なし
			po	20~80mg/kg	血圧：軽度降圧
	実験的高血圧	ウサギ	iv	0.1、0.5mg/kg	血圧・心拍数：影響なし
	ヘキソバルビ タール麻酔	イヌ	iv	0.2mg/kg	血圧：1~3分でわずかに上昇、その後わず かに低下
po			0.4mg/kg	血圧：1~3分でわずかに上昇、その後わず かに低下	
ペントバルビ タール麻酔	ネコ	iv	0.5、5mg/kg	0.5mg で呼吸に影響なく、血圧上昇、心拍数 減少。5mg で5匹中3匹が血圧低下、呼吸停 止、心拍数0となり死亡。呼吸興奮及び心拍 数減少、血圧上昇後下降、30分後呼吸停止1 例、無呼吸、心拍数減少、血圧降下後回復1 例	
心臓	Langendorff 法剔出心	モルモット (<i>in vitro</i>)	還流液	10~50 μg	10 μg で影響なし。20~50 μg で冠血流量減 少を伴う negative inotropic 作用
耳介	耳介血管	ウサギ		0.0025~2.5mg	0.0025~0.25mg で影響なし。2.5mg で灌流量 著明減少
腸管	Magnus 法 剔出腸管	モルモット (<i>in vitro</i>)	単独	1~100 μg	1 μg で影響なし。10 μg で若干の抑制。 100 μg で完全に停止、洗浄で回復
			アセチルコリン アトピン ヒスタミン フェニラミン アミノサチレート 塩化バリウム ハ・ハ・ベリン	0.1mg、5mg	0.1mg ではすべて影響なし。5mg ではアセチ ルコリン添加時、約50%抑制。ヒスタミン 添加時約25%抑制。塩化バリウム添加時約 75%抑制したがいずれも可逆的であった。そ れ以外は影響なし

	試験項目	使用動物	投与経路	投与量	結果
子宮	Magnus 法 剔出子宮	ラット (<i>in vitro</i>)		0.01、0.1mg	0.01mg で自動運動抑制、0.1mg では運動を停止させた
		モルモット (<i>in vitro</i>)		0.1mg、5mg	0.1mg では影響なし、5mg で抑制 (可逆的)
精囊	Magnus 法 剔出精囊	ラット (<i>in vitro</i>)		0.1mg、5mg	0.1mg では影響なし、5mg でアドレナリンの作用を 25~50%抑制 (可逆的)
伝達 神経 筋	ウレタン麻酔	ネコ	iv	0.1~10mg/kg	影響なし
	横隔膜神経筋 標本	ラット (<i>in vitro</i>)		0.01~0.1mg/mL	0.03mg、0.1mg で電気刺激による収縮増大がみられ洗浄により回復した。しかし、0.1mg で洗浄せず放置すると、収縮反応が停止した
利尿 作用	正常	ラット	po	50mg/kg	尿、Cl、Na の排泄、対照と有意差なし
	正常	イヌ	po	5mg/kg	尿、Cl、Na の排泄、対照と有意差なし
局所 刺激	眼粘膜	ウサギ		0.5%	局所刺激作用なし
体温	直腸温	ウサギ	iv	0.005~5mg/kg	1 回投与 0.005~0.05mg/kg で影響なし。0.5~5mg/kg 体温上昇、4 時間以上持続
	直腸温	ウサギ	po	0.05~4mg/kg	対照と有意差なし(連続投与)
	直腸温	イヌ	po	0.08~20mg/kg	影響なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

1日に投与しうる最大量と考えられるグリベンクラミド 20g/kg を経口投与した場合、絶食ラット・マウスで各 1 例が死亡し、その他では一過性の自発運動の減少がみられた。

○グリベンクラミドの急性毒性 (ラット、マウス) ^{38,39)} LD₅₀ (g/kg)

	性	飽食群			22 時間絶食群		
		経口	腹腔内	皮下	経口	腹腔内	皮下
ラット	♂	>20	>12.5	>20	>20	>12.5	>20
	♀	>20	>10.7	>20	>20	>3.75	>20
マウス	♂	>20	>12.5	>20	>20	>12.5	>20
	♀	>20	>12.5	>20	>20	>5.9	>20

(2) 反復投与毒性試験

○ラットに 1 日 2~2,000mg/kg を投与した場合の長期毒性 ^{39,40)}

	亜急性毒性	慢性毒性
動物	ラット♂♀	ラット♂♀
投与方法	経口投与	経口投与
投与期間	35 日間	6 ヶ月
投与量	2、20、200、2,000mg/kg/日	2、20、200、2,000mg/kg/日
一般症状	毒性症状なし	2mg/kg 投与群の 1 例に腋下に腫脹(150 日間)
体重増加	順調	順調
血液学的所見	異常なし	異常なし
生化学的所見	GOT・GPT・Al-P が 2000mg/kg 投与群において軽度上昇	2,000mg/kg 投与群において Al-P の軽度上昇傾向 (対照群との有意差なし)

	亜急性毒性	慢性毒性
病理組織所見	豚ランゲルハンス島の軽度肥大 腎尿細管の軽度の石灰変性 軽度の卵胞変性、黄体萎縮 (200、2,000mg/kg 投与群)	豚ランゲルハンス島の肥大 腎尿細管の石灰変性 卵胞変性、黄体萎縮(対照群との有意差なし) (200、2,000mg/kg 投与群)

(3) 生殖発生毒性試験

1. マウス、ラットにおける生殖毒性試験の成績は以下のとおりである。^{41,42)}

- 1) 総着床数、着床痕数、生・死胎仔数及び生仔の平均体重、平均身長、性比のいずれにおいてもグリベンクラミド投与群と対照群の間に有意な差はなかった。また、自然分娩群でも分娩の異常は認められなかった。
- 2) 外形異常は、マウス胎仔でグリベンクラミド 2mg/kg 投与群で、多指症が 2 例 (0.8%)、2000mg/kg 投与群で口蓋裂が 1 例 (0.4%)、無処理群で無尾が 1 例 (0.4%) みられたが、これらの奇形は、発生頻度からみて、いずれも遺伝子的要因によるものと考えられる。
- 3) 内臓奇形はラットの帝王切開群のグリベンクラミド最小投与群 (2mg/kg) で腎臓の位置異常が 1 例 (0.4%) にみられたが、その他すべての投与群では全く認められなかった。
- 4) 骨格所見では、ラットの帝王切開群の大量投与群において、対照群に比べ頸椎体の化骨がやや遅延している傾向にあったが、マウスでは有意の差がなく、また、哺育群では全く認められなかった。

2. 1977 年に宮本らが、Sulfonylurea 剤及び Insulin のラット胎仔におよぼす影響について報告した成績は以下のとおりである。

グリベンクラミド 300mg/kg/日を妊娠 9～14 日に投与したところ、胎仔に小眼球症、無眼球症の奇形が認められた。(グリベンクラミド投与群の発生率は、4.5～6.7%)⁴³⁾。なお、これらの奇形はインスリン投与群においても認められている。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：オイグルコン錠 1.25mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
オイグルコン錠 2.5mg 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：グリベンクラミド 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ－6. 重要な基本的注意とその設定理由及び処置方法」「Ⅷ－14. 適用上の注意」参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

オイグルコン錠 1.25mg：100錠（PTP10錠×10）、500錠（PTP10錠×50）

オイグルコン錠 2.5mg：100錠（PTP10錠×10）、500錠（PTP10錠×50、バラ）、
3000錠（PTP10錠×300）

7. 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミ

バラ容器：キャップ（鉄）ブリキ

本体 ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ダオニール錠 1.25mg、2.5mg（サノフィ）

同効薬：グリクラジド、グリメピリド等

9. 国際誕生年月日
1969年1月1日（フランス）

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
オイグルコン錠 1.25mg	1978年8月8日	53AM0886
オイグルコン錠 2.5mg	1971年3月2日	46AM0400

11. 薬価基準収載年月日

オイグルコン錠 1.25mg : 1981年9月1日
 オイグルコン錠 2.5mg : 1972年2月1日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

再評価結果通知に伴う効能・効果、用法・用量の変更 : 1989年4月17日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日 : 1989年3月1日

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）コード	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
オイグルコン錠 1.25mg	108712304	3961003F1028	613960002
オイグルコン錠 2.5mg	108717804	3961003F2024	613960003

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 小坂樹徳、他：診断と治療,57(6),1088-1093,1969
- 2) 柳沼道郎、他：糖尿病,12(6),455-464,1969
- 3) 小坂樹徳、他：診断と治療,58(5),857-860,1970
- 4) 坂本信夫、他：診療,22(11),1857-1861,1969
- 5) 葛谷覚元、他：基礎と臨床(The Clinical Report),3(11),1011-1014,1969
- 6) 葛谷覚元、他：基礎と臨床(The Clinical Report),3(5),292-299,1969
- 7) 繁田幸男、他：診療と新薬,6(9),1663-1667,1969
- 8) 和田正久、他：新薬と臨床,18(7),903-906,1969
- 9) 三村悟郎、他：診療と新薬,6(7),1209-1214,1969
- 10) Bander,A.,et al. : *Arzneim.-Forsch.*,19(8a),1363-1368,1969
- 11) Schoffling,K.,et al. : *Therapiewoche*,18,11-20,1968
- 12) Takeda,N.,et al. : *Diabetes Res.and Cli.Prac.*,11,99-106,1991
- 13) Loubatieres,A.,et al. : *Horm.Metab.Res.,Suppl.1*,18-24,1969
- 14) Raptis,S.,et al. : *Horm.Metab.Res.,Suppl.1*,65-72,1969
- 15) Stork,H.,et al. : *Arzneim.-Forsch.*,19(8a),1373-1378,1969
- 16) Schmidt,F.H.,et al. : *Arzneim.-Forsch.*,19(8a),1369-1373,1969
- 17) Rupp,W.,et al. : *Arzneim.-Forsch.*,19(8a),1428-1434,1969
- 18) 松田文子、他：糖尿病,25(3),213-219,1982
- 19) Kellner,H.M.,et al. : *Arzneim.-Forsch.*,19(8a),1388-1400,1969
- 20) Heptner,W.,et al. : *Arzneim.-Forsch.*,19(8a),1400-1404,1969
- 21) Kirchheiner,J.,et al. : *Clin.Pharmacol.Ther.*,71(4),286-296,2002
- 22) Naritomi,Y.,et al. : *Xenobiotica*,34(5),415-427,2004
- 23) Tony Rydberg ,et al. : *Diabetes Care*,17(9),1026-1030,1994
- 24) 渡邊有三、他：臨床透析,11(5),758-763,1995
- 25) 繁田幸男、他：今日の治療指針,478-481,1981
- 26) 丸山博：治療学,2(2),199-204,1979
- 27) 石橋丸應：病態生理と薬の作用,49,1976
- 28) 奥山澄彦：最新医学,31(4),648-656,1976
- 29) 北村信一：薬物療法,7(12),1805-1808,1974
- 30) 坂本信夫：内科,37(3),422-424,1976
- 31) 平田幸正：臨床と研究,52(7),1923-1928,1975
- 32) 青野一哉：臨床と研究,58(2),392-397,1981
- 33) 筑紫清太郎：診断と治療,66(11),2049-2053,1978
- 34) Dingemans,J.,et al. : *Clin.Pharmacokinet.*,43(15),1089-1115,2004
- 35) Fattinger,K.,et al. : *Clin.Pharmacol.Ther.*,69(4),223-231,2001
- 36) 井田昶：基礎と臨床,4(6),1243-1250,1970
- 37) Pfaff,W.,et al. : *Arzneim.-Forsch.*,19(8a),1378-1381,1969
- 38) 小林孝好、他：応用薬理,4(2),247-252,1970
- 39) Mizukami,K.,et al. : *Arzneim.-Forsch.*,19(8a),1413-1419,1969
- 40) 水上浩司、他：応用薬理,4(2),253-269,1970

41) H.Nothdurft ,et al. : *Arzneim.-Forsch.*,19(8a),1420-1421,1969

42) 宮本政樹、他 : *応用薬理*,4(2)271-283,1970

43) Miyamoto,M.,et al. : *Cong.Anom.*,17,31-37,1977

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

イタリア、ベルギーなど9カ国で承認されている（2015年12月現在）。

2. 海外における臨床支援情報

XⅢ. 備考

その他の関連資料

