

## 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

チアゾリジン系薬/ビグアナイド系薬配合剤 ー2型糖尿病治療剤ー

日本薬局方 ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩錠

**メタクト<sup>®</sup>配合錠LD**  
**メタクト<sup>®</sup>配合錠HD**

**METACT<sup>®</sup> Combination Tablets LD & HD**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 注意ー医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中ピオグリタゾンとして15mg又は30mg及び メトホルミン塩酸塩500mg含有
一般名	和名：ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN) メトホルミン塩酸塩 (JAN) 洋名：Pioglitazone Hydrochloride (JAN) Metformin Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2010年4月16日 薬価基準収載年月日：2010年6月11日 発売年月日：2010年7月6日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販 売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバ薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.med.takeda-teva.com">https://www.med.takeda-teva.com</a>

本IFは2019年7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「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のIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、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 .....	1

## II. 名称に関する項目

1. 販 売 名	
1-1 和 名 .....	2
1-2 洋 名 .....	2
1-3 名称の由来 .....	2
2. 一 般 名	
2-1 和 名 (命名法) .....	2
2-2 洋 名 (命名法) .....	2
2-3 ス テ ム .....	2
3. 構造式又は示性式 .....	2
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名 (命名法) .....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3
7. CAS 登録番号 .....	3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	
1-1 外観・性状 .....	4
1-2 溶 解 性 .....	4
1-3 吸 湿 性 .....	5
1-4 融点 (分解点)、沸点、凝固点 .....	5
1-5 酸塩基解離定数 .....	5
1-6 分配係数 .....	5
1-7 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	
1-1 剤形の区別、規格及び性状	7
1-2 製剤の物性	7
1-3 識別コード	7
1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	7
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分（活性成分）の含量	7
2-2 添加物	7
2-3 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	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
14. その他	9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	11
3-2 臨床効果	11
3-3 臨床薬理試験：忍容性試験	12
3-4 探索的試験：用量反応探索試験	12
3-5 検証的試験	12
3-6 治療的使用	14

## 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	15
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	15
2-2 薬効を裏付ける試験成績	16
2-3 作用発現時間・持続時間	23

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	24
1-2 最高血中濃度到達時間	24
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	24
1-4 中毒域	26
1-5 食事・併用薬の影響	26
1-6 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	27
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 コンパートメントモデル	27
2-2 吸収速度定数	27
2-3 バイオアベイラビリティ	27
2-4 消失速度定数	27
2-5 クリアランス	27
2-6 分布容積	28
2-7 血漿蛋白結合率	28
3. 吸収	28
4. 分布	
4-1 血液-脳関門通過性	29
4-2 血液-胎盤関門通過性	29
4-3 乳汁への移行性	30
4-4 髄液への移行性	31
4-5 その他の組織への移行性	31
5. 代謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	32
5-2 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	33
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	33
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	33
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	33

6. 排泄	
6-1 排泄部位及び経路	34
6-2 排泄率	34
6-3 排泄速度	36
7. 透析等による除去率	37

## 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	38
2. 禁忌内容とその理由	38
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	39
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	39
5. 慎重投与内容とその理由	40
6. 重要な基本的注意事項とその理由及び処置方法	40
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	42
7-2 併用注意とその理由	42
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	43
8-2 重大な副作用と初期症状	43
8-3 その他の副作用	45
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	46
8-5 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	47
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	47
9. 高齢者への投与	47
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	47
11. 小児等への投与	47
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	48
13. 過量投与	48
14. 適用上の注意	48
15. その他の注意	48
16. その他	48

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	49
1-2 副次的薬理試験	49
1-3 安全性薬理試験	49
1-4 その他の薬理試験	49

2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	49
2-2 反復投与毒性試験	50
2-3 生殖発生毒性試験	51
2-4 その他の特殊毒性	52

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	53
2. 有効期間又は使用期限	53
3. 貯法・保存条件	53
4. 薬剤取扱い上の注意点	
4-1 薬局での取り扱いについて	53
4-2 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	53
5. 承認条件等	53
6. 包装	54
7. 容器の材質	54
8. 同一成分・同効薬	54
9. 国際誕生年月日	54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	54
11. 薬価基準収載年月日	54
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	54
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	54
14. 再審査期間	54
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	54
16. 各種コード	55
17. 保険給付上の注意	55

## XI. 文献

1. 引用文献	56
2. その他の参考文献	57

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	58

## XIII. 備考

その他の関連資料	61
----------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

---

本剤はチアゾリジン系薬であるピオグリタゾン塩酸塩とビグアナイド系薬であるメトホルミン塩酸塩との配合剤である。

ピオグリタゾン塩酸塩は核内受容体であるPPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) - $\gamma$ に特異的に結合してその転写活性化作用を亢進させ、インスリン抵抗性を改善することにより血糖降下作用を示す2型糖尿病治療薬である。ピオグリタゾン塩酸塩錠は食事療法、運動療法で効果不十分例のほか、食事療法、運動療法に加え $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、スルホニルウレア薬、ビグアナイド薬又はインスリン製剤使用で効果不十分例に対して効能・効果を取得している。

メトホルミン塩酸塩は、肝臓からのグルコース放出を抑制し、また筋肉を中心とした末梢組織でのグルコースの利用を促進するとともに脂肪組織へのグルコースの取込みを増加させ、インスリン感受性を高め、さらに腸管における糖質吸収抑制作用も有し、これらの作用によって血糖降下作用を示す。

本配合錠の用法・用量は「1日1回1錠」であり、各単剤による併用療法と比べ服薬する製剤の種類、錠数及び1日の服薬回数が減少することを目指して開発され、2010年4月に製造販売承認を取得した。

2017年3月に再審査結果が公表され有用性が再確認された。

2017年6月に武田テバ薬品株式会社が武田薬品工業株式会社より製造販売承認を承継した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

---

- (1) ピオグリタゾンをベースとしたメトホルミンとの配合剤である。
- (2) メタクト配合錠の用法・用量は1日1回1錠であり、各単剤による併用療法と比べ服薬する製剤の種類、錠数及び1日の服薬回数が減少する。
- (3) ピオグリタゾンの骨格筋・脂肪細胞・肝臓におけるインスリン抵抗性改善作用と、メトホルミンの肝臓での糖新生抑制作用により、インスリン分泌を増加させることなく血糖降下作用を示す。
- (4) メトホルミン単剤よりも強力な血糖コントロールが得られる。  
〔メトホルミン効果不十分例への追加投与 (併用) 試験〕
- (5) 副作用

承認時までに行われた試験でピオグリタゾン 15mg 又は 30mg 及びメトホルミン塩酸塩 500mg を1日1回投与された例において208例中14例 (6.7%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢 (1.9%)、浮腫 (1.0%) であった。2型糖尿病患者に本配合剤を投与した試験は実施していない。

製造販売後の特定使用成績調査 (長期使用) では1,067例中34例 (3.2%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた (再審査終了時点)。

なお、上記の試験あるいはピオグリタゾン、メトホルミンの各薬剤で認められている重大な副作用として、心不全の増悪あるいは発症、乳酸アシドーシス、浮腫、肝機能障害、黄疸、低血糖、横紋筋融解症、間質性肺炎、胃潰瘍の再燃がある。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### 1-1 和名

メタクト<sup>®</sup> 配合錠 LD

メタクト<sup>®</sup> 配合錠 HD

#### 1-2 洋名

METACT<sup>®</sup> Combination Tablets LD

METACT<sup>®</sup> Combination Tablets HD

#### 1-3 名称の由来

医療関係者に覚えていただきやすいように、Metformin + Actos = METACT を名前の由来としています。

### 2. 一般名

#### 2-1 和名(命名法)

ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN)

メトホルミン塩酸塩 (JAN)

#### 2-2 洋名(命名法)

Pioglitazone Hydrochloride (JAN)、pioglitazone (INN)

Metformin Hydrochloride (JAN)、metformin (INN)

#### 2-3 ステム

ピオグリタゾン塩酸塩

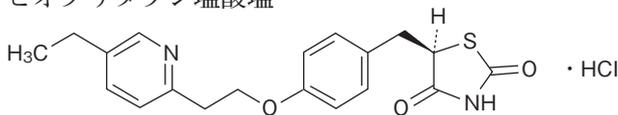
チアゾリジン系薬：-glitazone

メトホルミン塩酸塩

ビグアナイド系薬：-formin

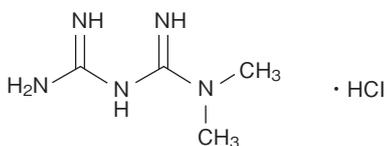
### 3. 構造式又は示性式

ピオグリタゾン塩酸塩



及び鏡像異性体

メトホルミン塩酸塩



#### 4. 分子式及び分子量

---

	分子式	分子量
ピオグリタゾン塩酸塩	$C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$	392.90
メトホルミン塩酸塩	$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$	165.62

#### 5. 化学名 (命名法)

---

ピオグリタゾン塩酸塩

(5*RS*)-5-[4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione  
monohydrochloride (IUPAC)

メトホルミン塩酸塩

1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride (IUPAC)

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

---

開発コード：AD-4833MET

#### 7. CAS登録番号

---

ピオグリタゾン塩酸塩：112529-15-4

111025-46-8 (Pioglitazone)

メトホルミン塩酸塩：1115-70-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### 1-1 外観・性状

ピオグリタゾン塩酸塩

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メトホルミン塩酸塩

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

##### 1-2 溶解性

ピオグリタゾン塩酸塩

本品は *N,N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

(日本薬局方)

##### ■各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	11	やや溶けやすい
メタノール	11~13	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	165~175	溶けにくい
クロロホルム	289~301	溶けにくい
アセトニトリル	908~1150	極めて溶けにくい
水	>10000	ほとんど溶けない

日局・通則による

##### ■各種 pH 溶液に対する溶解度 (20℃)

pH*	溶解度 (mg/mL)	溶解後の pH
1.1	6.7	1.0
2.0	0.42	1.9
3.3	0.014	3.2
5.0	0.00026	4.9
7.0	0.000093	6.9
9.1	0.010	9.0
11.1	0.13	10.2
13.0	17	11.2

\* pH1.1 : 0.1mol/L HCl、pH2.0~11.1 : Britton-Robinson 緩衝液、  
pH13.0 : 0.1mol/L NaOH

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩

本品は水に溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

(日本薬局方)

### 1-3 吸湿性

#### ピオグリタゾン塩酸塩

本品は25℃・31%RH、75%RH及び93%RHの条件下に14日間保存したが、重量変化は示さず吸湿性は認められなかった。

(武田薬品・研究所)

#### メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

### 1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点

#### 融点

ピオグリタゾン塩酸塩：193℃(分解点)

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩：約221℃(分解)

(日本薬局方)

### 1-5 酸塩基解離定数

#### ピオグリタゾン塩酸塩

pKa1：5.8(ピリジル基)

pKa2：6.4(チアゾリジル基)

(武田薬品・研究所)

#### メトホルミン塩酸塩

pKa：12.4

(USP DI 23<sup>th</sup> 2003, 354)

### 1-6 分配係数

#### ピオグリタゾン塩酸塩

本品はpH5.0～7.0では有機層に分配され、これより酸性及びアルカリ性領域ではpHの上昇又は低下とともに水層に分配されやすくなる傾向を示した。

#### ■分配係数(20℃)

pH*	分配係数(オクタノール/水)
1.0	0.4
3.0	85
5.0	>1000
6.0	>1000
7.0	>1000
8.0	342
9.0	46
9.9	11

\* pH1.0：0.1mol/L HCl、pH3.0～9.9：Britton-Robinson 緩衝液

(武田薬品・研究所)

#### メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

### 1-7 その他の主な示性値

ピオグリタゾン塩酸塩

旋光性：本品のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (1 → 20) は旋光性を示さない。

(日本薬局方)

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

ピオグリタゾン塩酸塩

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	ポリエチレン袋(密閉)	36ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	40℃	-	暗所	無色ガラス瓶(密栓)	6ヵ月	変化なし
		50℃				3ヵ月	変化なし
		60℃				3ヵ月	変化なし
	湿度	25℃	75%RH	暗所	無色ガラス瓶(開栓)	6ヵ月	変化なし
			93%RH				変化なし
	光	25℃	-	白色蛍光灯(1,000lx)	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	60日間	変化なし
キセノンランプ(7万lx)				21時間			変化なし

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

### 3. 有効成分の確認試験法

ピオグリタゾン塩酸塩

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」確認試験による。

メトホルミン塩酸塩

日局「メトホルミン塩酸塩」確認試験による。

### 4. 有効成分の定量法

ピオグリタゾン塩酸塩

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」定量法による。

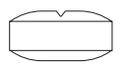
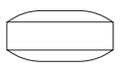
メトホルミン塩酸塩

日局「メトホルミン塩酸塩」定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤 形

#### 1-1 剤形の区別、規格及び性状

	メタクト配合錠 LD			メタクト配合錠 HD		
剤 形	フィルムコーティング錠					
錠剤の色	白 色			帯黄白色		
形 状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
長径(mm)	13.7			14.2		
短径(mm)	8.7			9.2		
厚さ(mm)	約 6.6			約 6.5		
質量(mg)	約 657			約 683		

#### 1-2 製剤の物性

#### 1-3 識別コード

配合錠 LD : ⊕321

配合錠 HD : ⊕322

#### 1-4 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

#### 2-1 有効成分(活性成分)の含量

配合錠 LD : 1錠中にピオグリタゾンとして15mg (ピオグリタゾン塩酸塩 16.53mg)、  
メトホルミン塩酸塩 500mg を含有する。

配合錠 HD : 1錠中にピオグリタゾンとして30mg (ピオグリタゾン塩酸塩 33.06mg)、  
メトホルミン塩酸塩 500mg を含有する。

#### 2-2 添加物

結晶セルロース、ポビドン、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、  
ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄 (配合錠 HD  
にのみ含有)

## 2-3 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

配合錠LD及び配合錠HDの安定性はいずれも以下のとおりであった。

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	—	PTP+内袋+乾燥剤+紙箱	36ヵ月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	—	—	ガラス瓶(密栓)	3ヵ月	類縁物質の増加
		60℃				2ヵ月	類縁物質の増加
	湿度	25℃	31%RH	—	ガラス瓶(開栓)	3ヵ月	変化なし
			60%RH			3ヵ月	変化なし
			93%RH			3ヵ月	硬度の低下
光	—	—	D65光源(2,500lx)	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った)	120万lx・h	変化なし	

(武田薬品・研究所)

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 7. 溶出性

日局「ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩錠」溶出性による。

## 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「ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩錠」確認試験による。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩錠」定量法による。

11. カ 価 \_\_\_\_\_  
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物 \_\_\_\_\_

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 \_\_\_\_\_  
該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 2型糖尿病

ただし、ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

#### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (2) 原則として、既にピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg)及びメトホルミン塩酸塩(メトホルミン塩酸塩として1日500mg)を併用し状態が安定している場合、あるいはピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg)又はメトホルミン塩酸塩(メトホルミン塩酸塩として1日500mg)単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること。
- (3) 本剤投与中において、本剤の投与がピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

### 2. 用法及び用量

通常、成人には1日1回1錠(ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg)を朝食後に経口投与する。

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) ピオグリタゾンの投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、**女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、本剤に含まれるピオグリタゾンとしての投与量は1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。**
- (2) 中等度の腎機能障害のある患者(eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意すること。特にeGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上45mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「**薬物動態**」の項参照)
  - ・メトホルミン塩酸塩を少量より開始し、効果を観察しながら徐々に増量するなど、慎重に投与量を調節することが必要であるため、本剤投与がピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用療法より適切であるか慎重に判断すること。
  - ・本剤に含まれるピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の量、下表に示すメトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安も考慮して、本剤の投与量を決めること。

(参考) 中等度の腎機能障害のある患者におけるメトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安

推算糸球体濾過量 (eGFR) (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	メトホルミン塩酸塩としての 1日最高投与量の目安*
45 ≤ eGFR < 60	1,500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

※メトホルミン塩酸塩単剤の承認用法は1日量を1日2～3回分割投与であるが、本剤（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg）の承認用法は1日1回投与である。

・投与中は、より頻回に腎機能（eGFR等）を確認するなど慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。

(解説)

中等度の腎機能障害のある患者におけるメトホルミンの曝露量増加に伴う乳酸アシドーシスのリスクを軽減する観点から、メトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安を記載している。

中等度の腎機能障害のある患者には、他のメトホルミン製剤との併用も含め、メトホルミン塩酸塩としての1日最高投与量の目安を超えない範囲での使用を検討すること。

### 3. 臨床成績

#### 3-1 臨床データパッケージ

	相・試験内容	試験デザイン
国内 (評価)	第I相単回投与試験	ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩配合剤と各単剤の生物学的同等性試験
	第III相二重盲検比較試験	メトホルミン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたピオグリタゾン塩酸塩追加投与時の有効性及び安全性の検討
ピオグリタゾン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者を対象としたメトホルミン塩酸塩の投与方法に関する非劣性試験		
米国 (参考)	食事の影響の検討	ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩配合剤の薬物動態に及ぼす食事の影響

#### 3-2 臨床効果

##### (1) 食事療法、運動療法に加えてメトホルミン塩酸塩を使用中の2型糖尿病

メトホルミン塩酸塩（1回250mg、1日2～3回）で効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、1日1回ピオグリタゾンとして15mg 12週間、その後30mg 16週間併用投与したピオグリタゾン塩酸塩併用群と、プラセボ併用群でHbA1c値を比較検討した結果、ピオグリタゾン塩酸塩併用群で0.67 ± 0.80 %（83例の平均値 ± 標準偏差）の下降が、プラセボ併用群では0.25 ± 0.92 %（86例の平均値 ± 標準偏差）の上昇が認められた。

## (2) 食事療法、運動療法に加えてピオグリタゾン塩酸塩を使用中の2型糖尿病

ピオグリタゾン (15mg 又は 30mg) で効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、メトホルミン塩酸塩を16週間投与した結果、メトホルミン塩酸塩 250mg を1日2回併用投与した際のHbA1c値は $0.45 \pm 0.63\%$  (204例の平均値±標準偏差)の下降が、500mgを1日1回併用投与した際のHbA1c値は $0.43 \pm 0.52\%$  (207例の平均値±標準偏差)の下降が認められ、1回500mg 1日1回投与の1回250mg 1日2回投与に対する非劣性が検証された。

注意：HbA1cはJDS値である。

本剤の用法・用量は「通常、成人には1日1回1錠 (ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg 又は 30mg/500mg) を朝食後に経口投与する。」である。

### 3-3 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

### 3-4 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

### 3-5 検証的試験

#### (1) 二重盲検比較試験

試験の目的	2型糖尿病患者を対象に、メトホルミン塩酸塩にピオグリタゾン塩酸塩を追加投与した場合の有効性及び安全性について、メトホルミン塩酸塩単独群を対照とした二重盲検群間比較法により検討した。
試験の種類	層別無作為割付、二重盲検、2群比較、プラセボ対照の多施設共同試験
対象	メトホルミン塩酸塩効果不十分な2型糖尿病患者
主な選択基準	(1) 対照観察期開始8週後のHbA1cが6.5%以上10.0%未満のもの (2) 対照観察期開始4週後と8週後の差が4週後のHbA1c値の10.0%以内のもの (3) 対照観察期間中、一定の用法・用量 (500mg/日 又は 750mg/日) のメトホルミンで治療しているもの
主な除外基準	(1) 1型糖尿病と診断されたもの (2) 対照観察期間中にメトホルミン塩酸塩単独以外の糖尿病治療薬を使用したもの、又は対照観察期間中に食事療法、運動療法を変更したもの (3) 心不全の合併又は既往のあるもの
例数	169例
投与方法	対照観察期 (12週間) : メトホルミン塩酸塩を500mg/日 1日2回食後、又は750mg/日 1日3回食後に経口投与 治療期 (28週間) : 併用群：メトホルミン塩酸塩500mg/日 又は 750mg/日に加え、ピオグリタゾンとして15mgを1日1回12週間投与後、忍容性に問題のない場合はピオグリタゾンとして30mgを1日1回 16週間経口投与 単独群：メトホルミン塩酸塩500mg/日 又は 750mg/日に加え、プラセボを28週間経口投与
主要評価項目	治療期終了時のHbA1c変化量 (治療期終了時 - 対照観察期終了時)

## ■治療期終了時のHbA1c変化量

(単位：%)

投与方法	n	mean±SD	p値*
ピオグリタゾン併用群	83	-0.67±0.803	<0.0001
メトホルミン単独群	86	0.25±0.922	0.0122

\*：対照観察期終了時（0週）からの変化量、t検定

治療期終了時のHbA1c変化量はピオグリタゾン併用群で-0.67±0.803%、メトホルミン単独群で0.25±0.922%であった。また、ピオグリタゾン併用群とメトホルミン単独群の比較を行った結果、ピオグリタゾン併用群はメトホルミン単独群と比較して有意な差を認めた（ $p < 0.0001$ 、二元配置分散分析）。

ピオグリタゾン塩酸塩との因果関係が否定できない有害事象は併用群15.7%（13/83例）、単独群11.6%（10/86例）に認められ、主なものは併用群で浮腫・末梢性浮腫、BNP上昇、上腹部痛であった。メトホルミン塩酸塩との因果関係が否定できない有害事象は併用群12.0%（10/83例）、単独群9.3%（8/86例）であった。

（承認時資料：2010年4月）

注意：HbA1cはJDS値である。

本剤の用法・用量は「通常、成人には1日1回1錠（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg）を朝食後に経口投与する。」である。

## (2) 二重盲検比較試験（非劣性試験）

試験の目的	2型糖尿病患者を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩にメトホルミン塩酸塩を250mg 1日2回上乗せ投与した群を対照とした二重盲検群間比較法により、ピオグリタゾン塩酸塩にメトホルミン塩酸塩を500mg 1日1回上乗せ投与した群の有効性（250mg 1日2回上乗せ投与群に対する非劣性）及び安全性について検討した。
試験の種類	層別無作為割付、二重盲検、2群比較、プラセボ対照の多施設共同試験
対象	2型糖尿病患者
主な選択基準	(1) 対照観察期開始8週後のHbA1cが6.5%以上10.0%未満のもの (2) 対照観察期開始4週後と8週後の差が4週後のHbA1c値の10.0%以内のもの (3) 対照観察期間中、一定の用法・用量のピオグリタゾンとして15mg/日又は30mg/日で治療しているもの
主な除外基準	(1) 1型糖尿病と診断されたもの (2) 心不全の合併又は既往のあるもの (3) 対照観察期中にピオグリタゾン塩酸塩単独以外の糖尿病治療薬を使用したもの
例数	413例
投与方法	対照観察期(12週間): ピオグリタゾンとして15mg又は30mgを1日1回朝食後に経口投与 治療期(16週間): 500mg 1日1回投与群：ピオグリタゾンとして15mg又は30mgを1日1回朝食後、及びメトホルミン塩酸塩1回500mgを1日1回朝食後に経口投与 250mg 1日2回投与群：ピオグリタゾンとして15mg又は30mgを1日1回朝食後、及びメトホルミン塩酸塩1回250mgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与
主要評価項目	治療期終了時のHbA1c変化量(治療期終了時－対照観察期終了時)

### ■治療期終了時のHbA1c変化量

(単位：%)

メトホルミン投与量	n	mean±SD	LS mean±SE
500mg 1日1回	207	-0.43±0.522	-0.44±0.0387
250mg 1日2回	204	-0.45±0.632	-0.44±0.0390

調整後のHbA1c変化量LS mean (95%信頼区間)の投与群間差は0.00% (-0.1036～0.1126)であり、95%信頼区間の上限が非劣性の限界値( $\Delta=0.3\%$ )を下回ったことから、500mg 1日1回投与群の250mg 1日2回投与群に対する非劣性が検証された。

因果関係が否定できない有害事象は500mg 1日1回投与群6.7% (14/208例)、250mg 1日2回投与群6.8% (14/205例)に認められ、主なものは下痢、浮腫等であった。

(承認時資料：2010年4月)

注意：HbA1cはJDS値である。

本剤の用法・用量は「通常、成人には1日1回1錠(ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg)を朝食後に経口投与する。」である。

### 3-6 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)

再審査結果公表年月日：2017年3月30日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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。

#### (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

チアゾリジン誘導体  
ビグアナイド系化合物

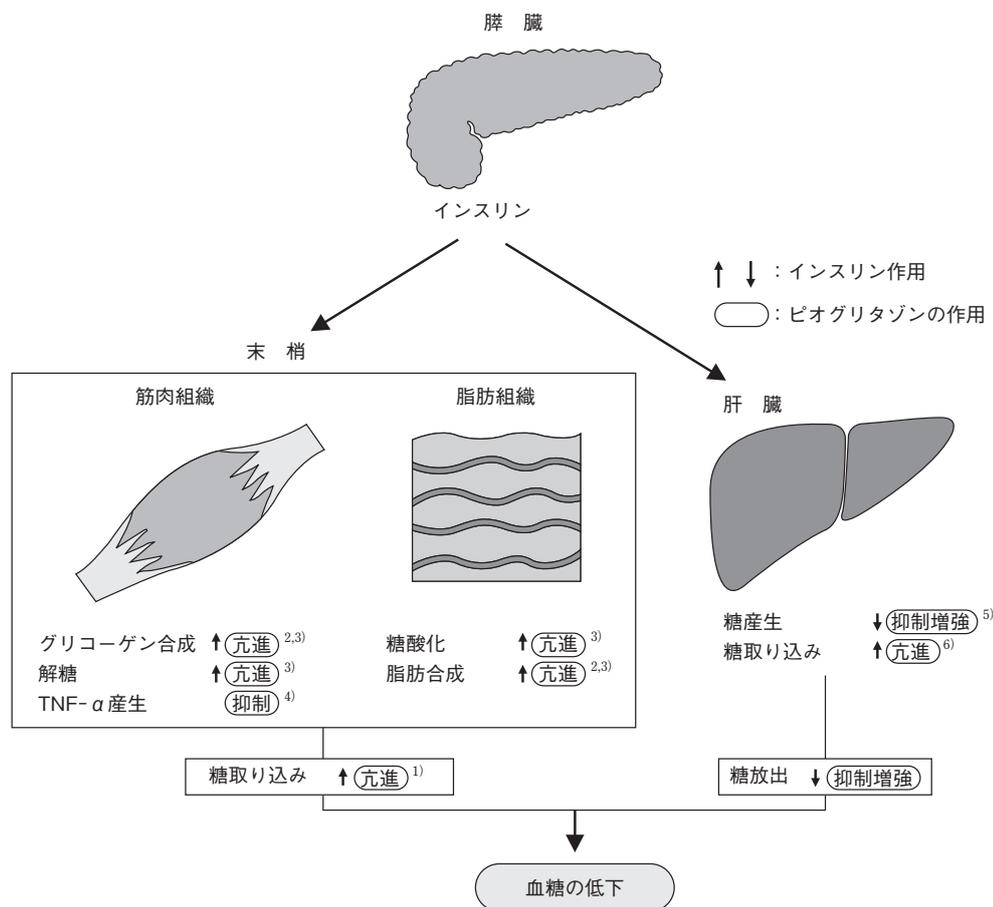
### 2. 薬理作用

#### 2-1 作用部位・作用機序

ピオグリタゾン塩酸塩

ピオグリタゾンは末梢（筋肉組織、脂肪組織）及び肝臓におけるインスリン抵抗性を改善することにより、末梢では糖の取り込み及び糖の利用を促進し、肝臓では糖の放出を抑制して血糖を低下させる。

#### ■インスリン抵抗性改善作用を示すピオグリタゾンの作用点



メトホルミン塩酸塩

膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。主要な作用として肝臓での糖新生抑制、末梢での糖利用促進、腸管からのグルコース吸収抑制などが提唱されている。<sup>7)</sup>

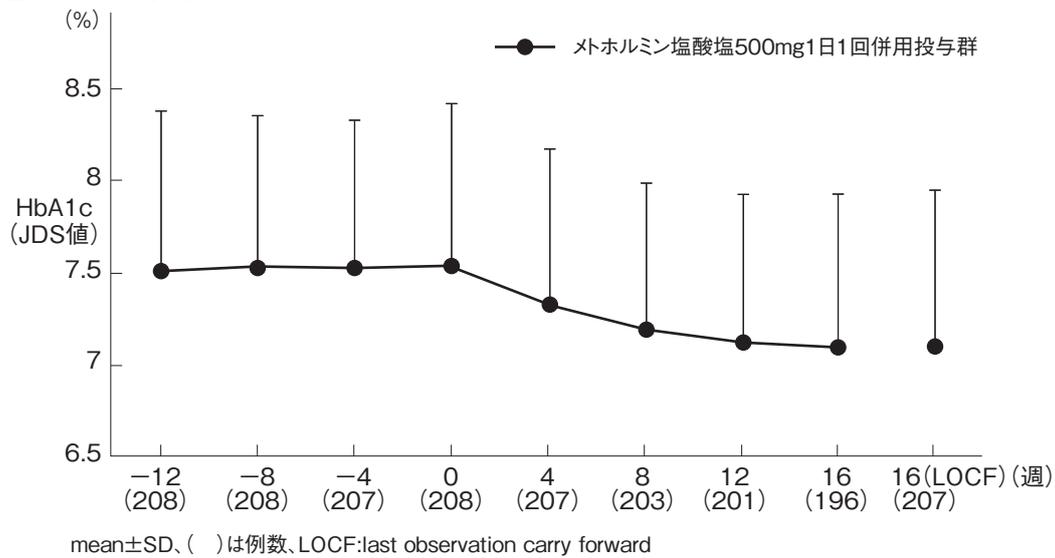
## 2-2 薬効を裏付ける試験成績

### ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩 併用投与

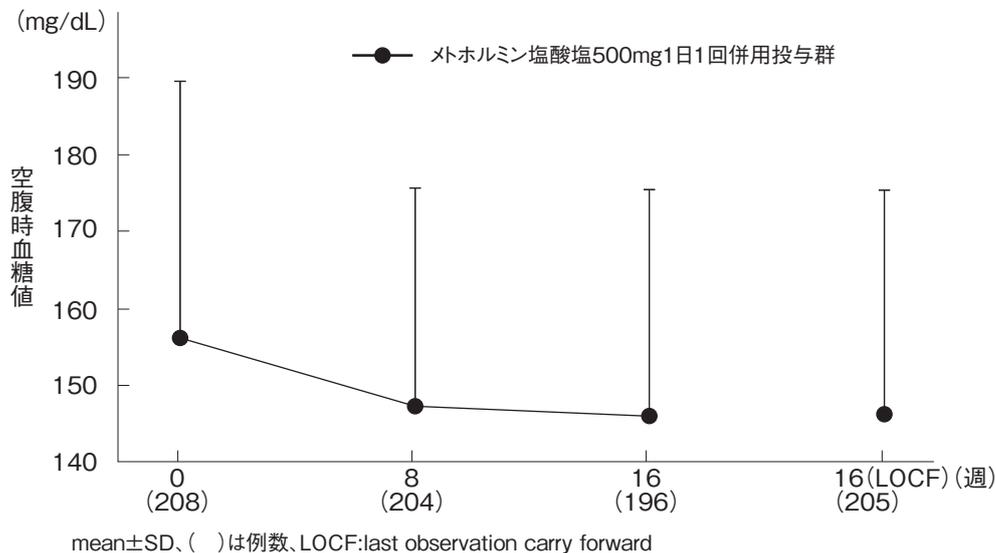
#### HbA1c 及び空腹時血糖値低下作用

ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩併用投与により、HbA1c 及び空腹時血糖値はいずれも低下した。

#### ■ HbA1c の推移



#### ■ 空腹時血糖値の推移



#### [試験方法]

対象患者：2型糖尿病患者 413 例

投与法：対照観察期：ピオグリタゾンとして15mg又は30mgを1日1回朝食後、12週間経口投与

治療期：ピオグリタゾンとして15mg又は30mg及びメトホルミン塩酸塩500mgを1日1回朝食後、又はメトホルミン塩酸塩1回250mgを1日2回朝食後及び夕食後16週間経口投与（非劣勢試験）

（承認時資料：2010年4月）

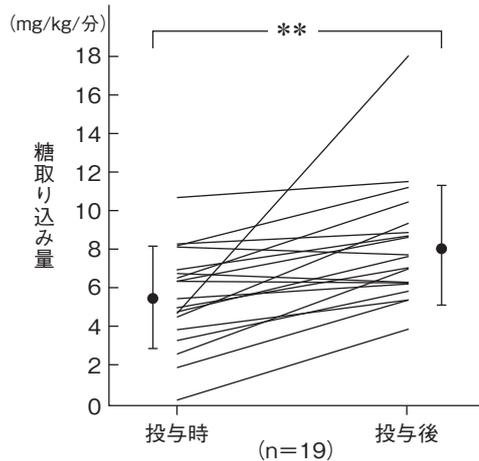
注意：本剤の用法・用量は「通常、成人には1日1回1錠（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg）を朝食後に経口投与する。」である。

(1) 末梢組織におけるインスリン抵抗性改善機序

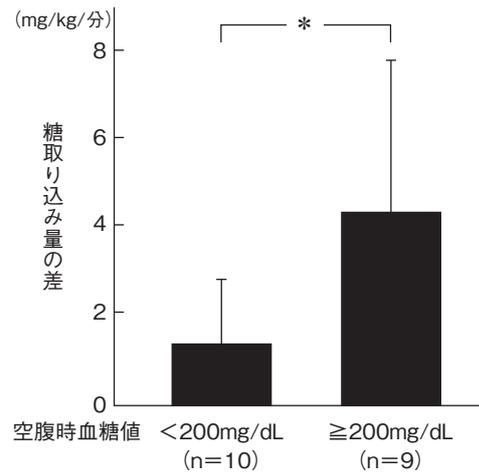
1) 糖取り込み促進作用

ピオグリタゾン投与により、末梢での糖の取り込み量が有意に増加した。また、ピオグリタゾン投与前の空腹時血糖値が 200mg/dL 以上の例では、200mg/dL 未満の例よりも糖の取り込みが有意に増加した。<sup>1)</sup>

■糖取り込み作用



■空腹時血糖値別の糖取り込みの亢進



mean±SD、

Student's paired t-testあるいはWilcoxon's順位和検定、\*\* :  $p \leq 0.01$ 、\* :  $p \leq 0.05$

[試験方法]

対象患者：食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみ、あるいは食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてSU剤を使用中の2型糖尿病患者で、空腹時血糖が150mg/dL以上の症例。

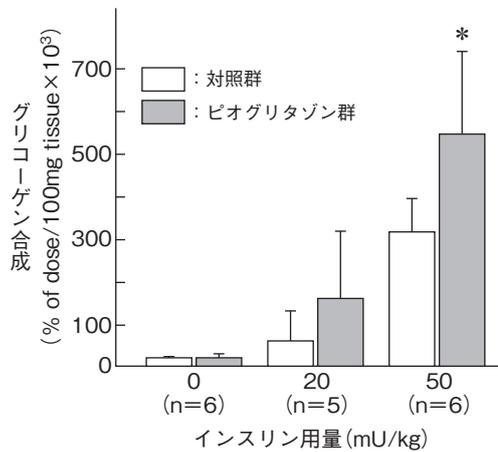
投与法：ピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして30mg）を1日1回、3ヵ月間投与した。

測定法：正常血糖高インスリンクランプ法を用いて末梢の糖取り込みを算出した。

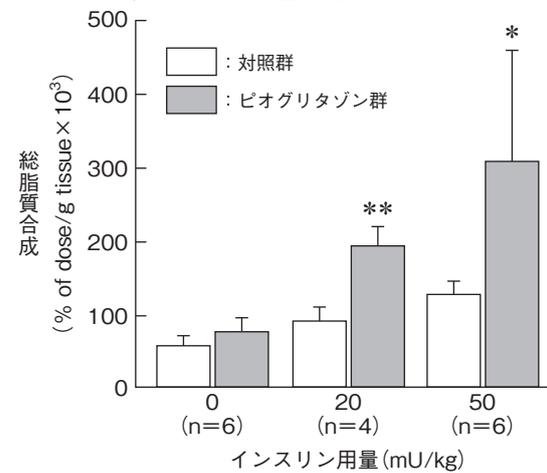
## 2) 糖取り込み促進作用 (マウス)

肥満型糖尿病である KKA<sup>y</sup> マウスの横隔膜及び脂肪組織において、ピオグリタゾンは非投与対照群に比べて外来性インスリン刺激による糖の取り込みを有意に増加した。<sup>2)</sup>

### ■横隔膜での糖取り込み作用



### ■脂肪組織での糖取り込み促進作用



mean±SD、対照群の相当する値に対してStudentのt検定、\*\* : p<0.01、\* : p<0.05

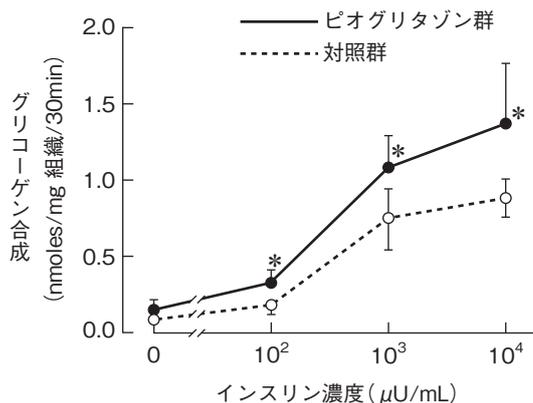
#### [試験方法]

KKA<sup>y</sup> マウス (10~11 週齢雄性) にピオグリタゾンを4日間混餌 (10mg/100g 飼料) し、20時間絶食後グルコース-U-<sup>14</sup>C (2μCi/マウス) とインスリンを投与した後、横隔膜及び副睪丸周囲脂肪組織を取り出し、それぞれグリコーゲン画分及び総脂肪画分へのグルコース-U-<sup>14</sup>C 取り込みを測定した。

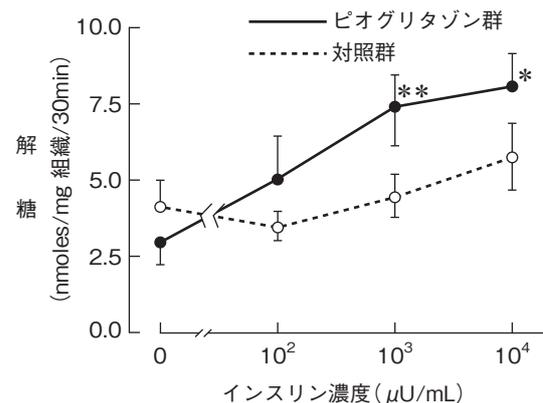
## 3) グリコーゲン合成及び解糖亢進作用 (ラット)

肥満型糖尿病である Wistar fatty ラットのヒラメ筋において、ピオグリタゾンは非投与対照群に比べて外来性インスリンのグリコーゲン合成及び解糖亢進を有意に増加した。<sup>3)</sup>

### ■グリコーゲン合成亢進作用



### ■解糖亢進作用



mean±SD、n=5

対照群の相当する値に対してStudentのt検定、\*\* : p<0.001、\* : p<0.05

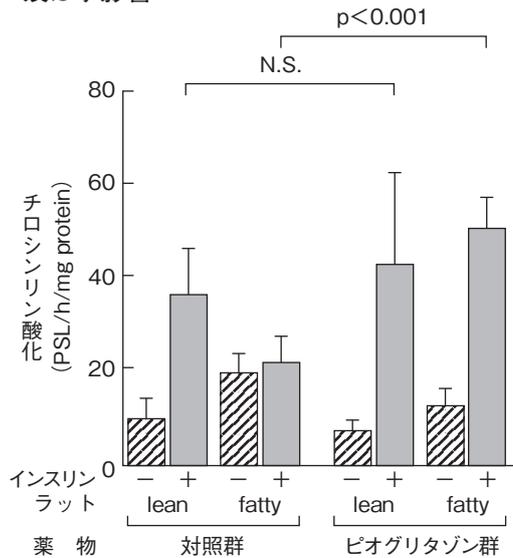
#### [試験方法]

Wistar fatty ラット (6 週齢雄性) にピオグリタゾンを (3mg/kg/日) を10日間経口投与した後、後肢ヒラメ筋を単離してグルコース、グルコース-5-<sup>3</sup>H および種々の濃度のインスリンとインキュベーションし、グリコーゲン合成と解糖系の指標である<sup>3</sup>H<sub>2</sub>Oの生成を調べた。

#### 4) インスリン細胞内情報伝達機構の改善作用 (ラット)

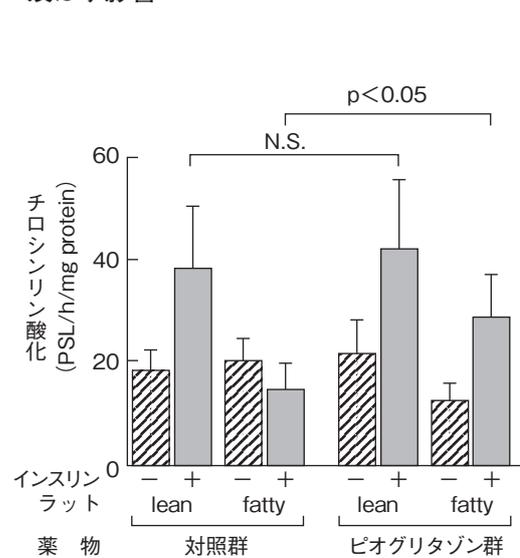
Wistar fatty ラットの骨格筋において、ピオグリタゾン<sup>®</sup>はグルコース取り込み、グリコーゲン合成などに関係するインスリン受容体 (IRs)・インスリン受容体基質 (IRS-1) のリン酸化、およびその後のシグナル伝達に参与する PI3 (ホスファチジルイノシトール3) キナーゼ活性が低下しているのを正常化した。一方、正常ラット (lean ラット) では影響は認められなかった。<sup>8)</sup>

##### ■インスリン受容体 (IRs) のリン酸化に及ぼす影響



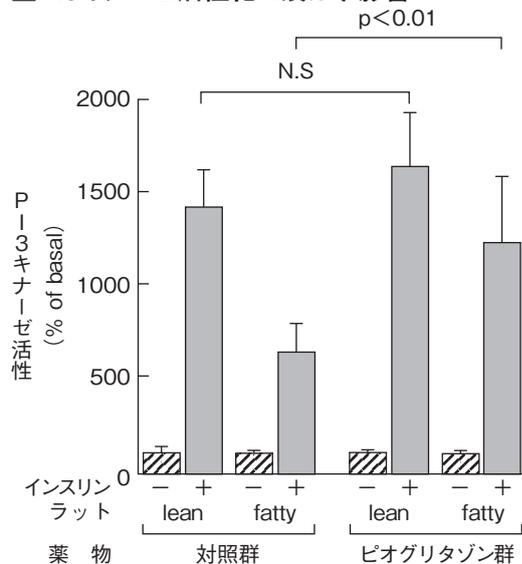
mean ± SD, n = 6, Student's t 検定

##### ■インスリン受容体基質 (IRS-1) のリン酸化に及ぼす影響



mean ± SD, n = 6, Student's t 検定

##### ■PI3キナーゼ活性化に及ぼす影響



mean ± SD, n = 4~6, Student's t 検定

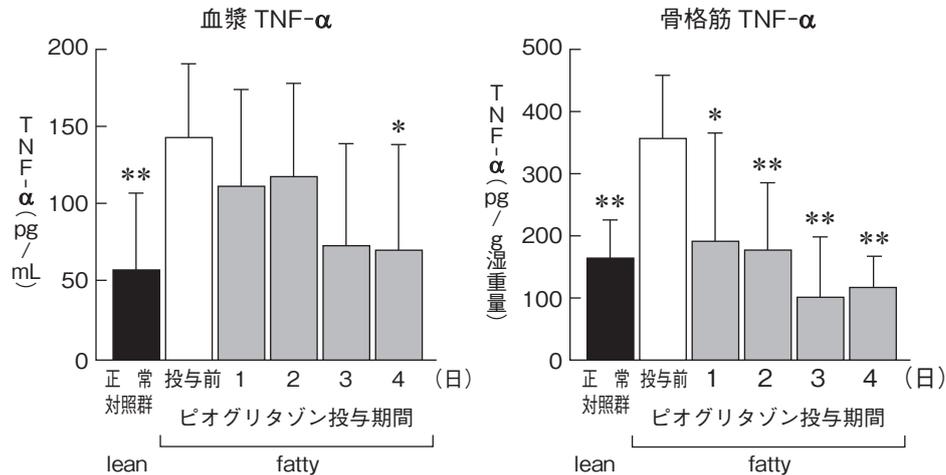
##### [試験方法]

Wistar fatty ラット (6週齢雄性) にピオグリタゾン 3mg/kg/日を10日間経口投与した後、18時間絶食させ、インスリン投与して骨格筋を採取し、IRsおよびIRS-1のリン酸化、PI3キナーゼ活性を測定した。一方、正常群 (lean ラット) にはピオグリタゾン 10mg/kg/日を投与し同様に検討した。

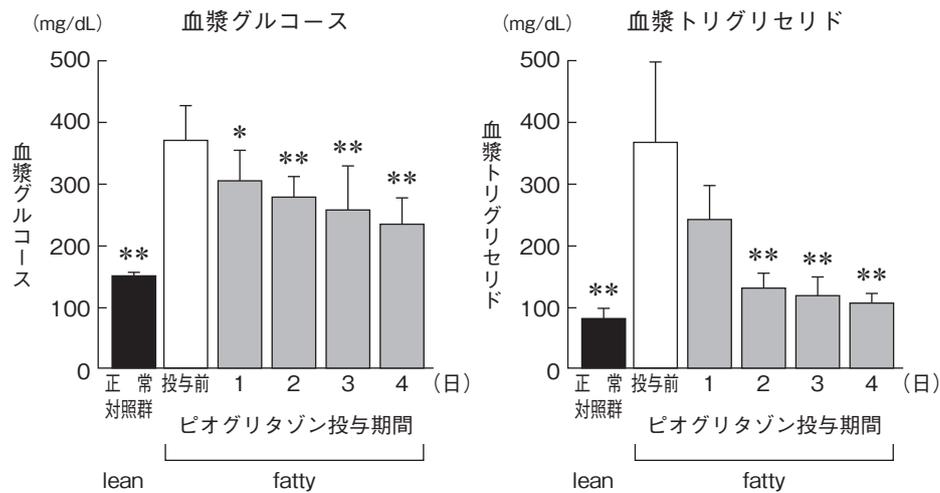
## 5) TNF- $\alpha$ の低下作用 (ラット)

Wistar fatty ラットにおいて、ピオグリタゾン<sup>®</sup>はインスリン受容体基質に影響し糖の取り込みなどを抑制するTNF- $\alpha$ を有意に低下させ、これと並行して血漿グルコース、トリグリセリドも有意に減少させた。<sup>4)</sup>

### ■血漿及び骨格筋 TNF- $\alpha$ の低下作用



### ■血漿グルコース及び血漿トリグリセリド低下作用



mean $\pm$ SD, n=9, 10

fatty ラット (投与前) に対して Dunnet 検定, \*\*: p<0.01, \*: p<0.05

#### [試験方法]

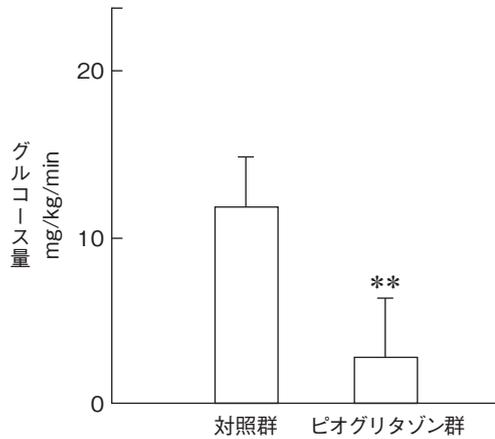
Wistar fatty ラット (16 週齢雄性) を、ピオグリタゾン投与前、ピオグリタゾン 3mg/kg/日の経口投与 1、2、3、4 日後に屠殺した。無投与の同齢雄性 lean ラットを正常対照群として、血漿及び骨格筋の TNF- $\alpha$ 、血漿グルコース、トリグリセリドを測定した。

## (2) 肝臓におけるインスリン抵抗性改善機序

### 1) 糖産生抑制作用 (ラット)

Wistar fatty ラットにおいて、ピオグリタゾン は肝臓での糖の産生を有意に抑制した。<sup>5)</sup>

#### ■肝からの糖産生に対する作用



mean±SD, n=5~6、Studentのt検定、\*\* : p<0.01

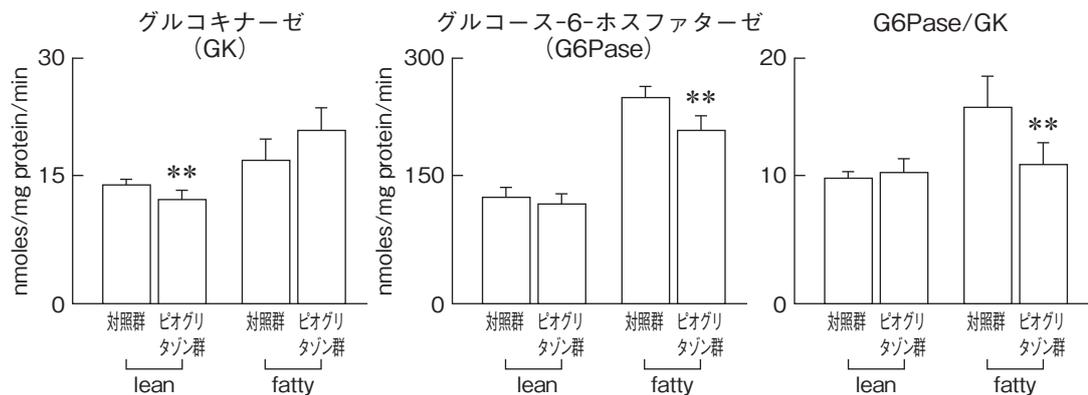
#### [試験方法]

Wistar fatty ラット (11週齢雄性) にピオグリタゾン 3mg/kg/日を7日間経口投与し、Terretaz & Jeanrenaud 法に準じて非絶食下でグルコースクランプを行い、肝からの糖産生を測定した。

### 2) 糖産生に關与する肝酵素への作用 (ラット)

Wistar fatty ラットにおいて、ピオグリタゾンは糖産生にかかわるグルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase) の活性を低下させ、その逆の作用を有するグルコキナーゼ (GK) の活性を亢進した。また G6Pase/GK 値は正常対照 (lean ラット) のレベルまで低下し、肝臓全体の糖代謝が是正された。<sup>5)</sup>

#### ■肝における糖代謝関連酵素に対する作用



mean±SD, n=5、各群の対照群の相当する値に対してStudentのt検定、\*\* : p<0.01

#### [試験方法]

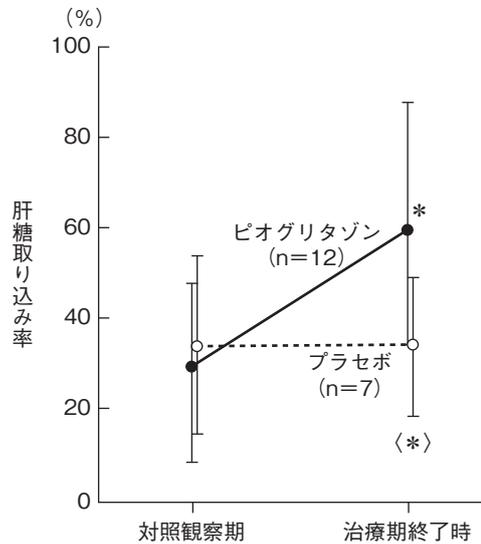
Wistar fatty ラット (11週齢雄性) にピオグリタゾン 3mg/kg/日を7日間経口投与後、肝臓をホモジナイズし、糖代謝関連酵素活性を測定した。

正常対照として同週齢の Wistar lean ラットにピオグリタゾン 10mg/kg を投与し、同様に関連酵素活性を測定した。

### 3) 肝での糖取り込み促進作用

ピオグリタゾン投与により、肝での糖の取り込み率がプラセボ群に比べて有意に上昇した。<sup>6)</sup>

#### ■糖取り込み作用



mean±SD、1 標本 t 検定、〈 〉内は群間比較(2 標本 t 検定)、\* :  $p \leq 0.05$

#### [試験方法]

対象患者：食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみあるいは食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてSU剤を使用中の2型糖尿病患者で、観察期間中の空腹時血糖が120～159mg/dL、HbA1c値（JDS値）の変動が1%以内の症例。

投与方法：ピオグリタゾン1日1回朝食前又は朝食後に30mgを12週間投与した。

測定法：正常血糖高インスリンクランプ下にブドウ糖を経口負荷する手法（clamp-OGL試験）を用いて肝糖取り込み率を算出した。

## メトホルミン塩酸塩 投与

### (1) 血糖低下作用

(参考) [マウス、ラット、ウサギ]

メトホルミン塩酸塩は各種動物 (マウス<sup>9)</sup>、ラット<sup>10,11)</sup>、ウサギ<sup>11)</sup> 等) において血糖低下作用を示す。この血糖低下作用はエタノール (ウサギ<sup>12)</sup>)、クロルプロマジン、クロルプロチキセン (ラット<sup>10)</sup>) により抑制され、水素化麦角アルカロイド (ウサギ<sup>13)</sup>) により増強される。

### (2) 糖代謝改善作用

[外国人データ]

メトホルミン塩酸塩投与により、糖代謝は有意に促進された。<sup>14)</sup>

#### ■糖代謝改善作用

測定項目	投与前	投与10週後
ブドウ糖注入率 (mg/kg・min)	4.29±0.82	5.05±0.87*
全身ブドウ糖処理率 (mg/kg・min)	3.91±0.69	4.73±0.70*
ブドウ糖クリアランス (mL/kg・min)	4.58±0.89	5.29±0.87*
非酸化的ブドウ糖処理率 (mg/kg・min)	1.50±0.50	2.48±0.45*
内因性ブドウ糖産生率 (mg/kg・min)	-0.49±0.07	-0.20±0.10
ブドウ糖酸化 (mg/kg・min)	2.40±0.22	2.25±0.35
脂質酸化 (mg/kg・min)	0.57±0.06	0.56±0.08
エネルギー消費 (Kcal/kg・24h)	21.36±0.59	21.49±0.68
ブドウ糖 (mmol/L)	4.8±0.1	5.0±0.1*
インスリン (pmol/L)	372.6±14	329±23**
乳糖 (mmol/L)	0.67±0.05	0.80±0.04**

mean±SE, n=8, \*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (投与前に対する paired t 検定)

#### [試験方法]

2型糖尿病患者8例を対象に、メトホルミン塩酸塩1回1000mgを1日2回10週間投与して、投与前、投与10週後に正常血糖高インスリンクランプ法を用いて糖代謝を測定した。

注意：本剤の用法・用量は「通常、成人には1日1回1錠 (ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg) を朝食後に経口投与する。」である。

## 2-3 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

#### 1-1 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### 1-2 最高血中濃度到達時間

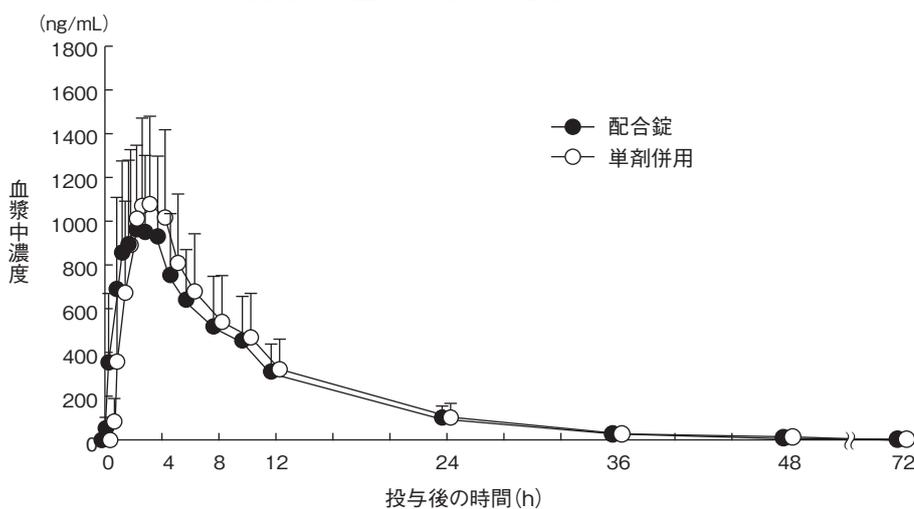
「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### 1-3 臨床試験で確認された血中濃度

##### (1) 生物学的同等性

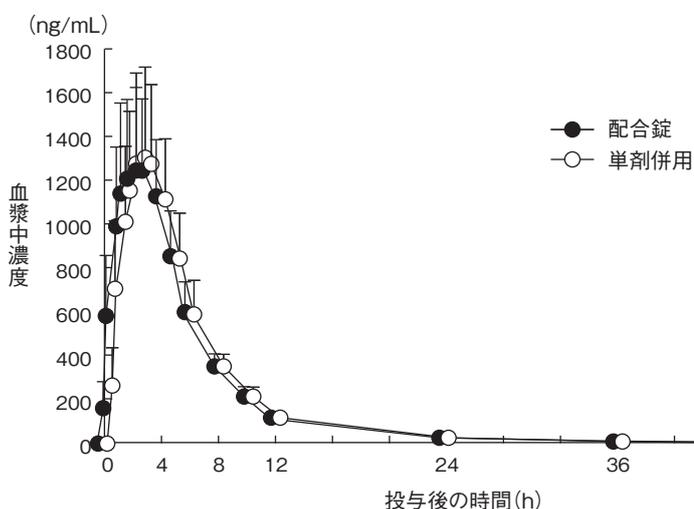
健康成人男子82例にメタクト配合錠HD 1錠又はピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして) 30mg 1錠及びメトホルミン塩酸塩250mg 2錠をクロスオーバー法により、絶食下で単回経口投与した時のピオグリタゾン未変化体及びメトホルミン未変化体の血漿中濃度の推移は下記のとおりであり、生物学的同等性が認められた。<sup>15)</sup>

##### ■ピオグリタゾン未変化体の血漿中濃度の推移



mean±SD, n=82

##### ■メトホルミン未変化体の血漿中濃度の推移



mean±SD, n=82

■薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sup>a)</sup> (ng · h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
ピオグリタゾン 未変化体	配合錠	1,073.1±407.59	2.5±1.03	11,242.1±3,679.00	10.4±13.66
	単剤併用	1,197.6±455.08	2.4±1.01	11,766.3±3,954.79	8.5± 6.55
メトホルミン 未変化体	配合錠	1,426.0±387.41	2.8±0.95	8,641.7±1,698.97	4.4± 1.40
	単剤併用	1,446.8±395.86	2.5±0.87	8,790.1±1,892.33	4.7± 2.37

mean±SD, n=82、a)ピオグリタゾンはAUC<sub>0-72h</sub>、メトホルミンはAUC<sub>0-48h</sub>

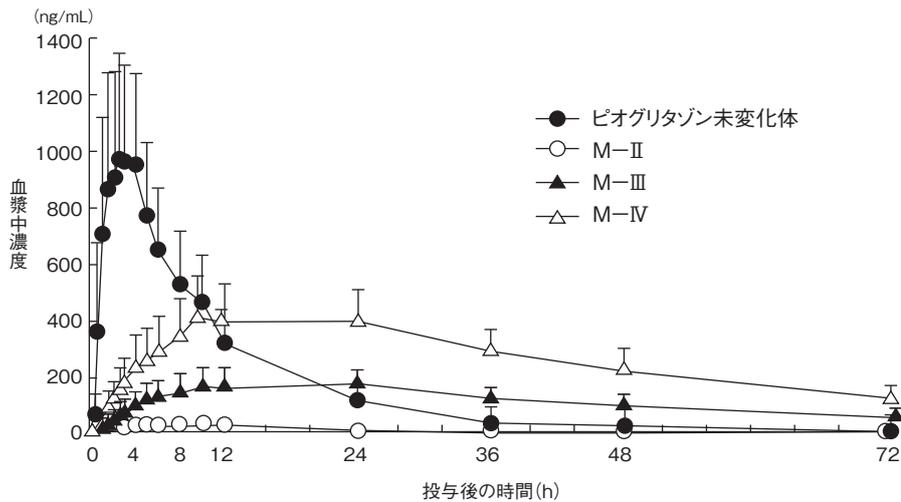
[生物学的同等性の確認方法]

両剤投与後の未変化体血中濃度の実測値に基づくAUC（ピオグリタゾン未変化体：0－72h、メトホルミン未変化体：0－48h）及びC<sub>max</sub>の自然対数変換後の平均値の差の両側信頼区間（信頼係数：90%）がln（0.80）～ln（1.25）の範囲にあるとき、両剤は生物学的に同等であると判断する。

(2) 配合錠投与時のピオグリタゾンの血漿中濃度推移

健康成人男子82例にメタクト配合錠HDを絶食下で単回経口投与した時のピオグリタゾン未変化体、活性代謝物（M-II～IV）の血漿中濃度の推移は下記のとおりであった。<sup>15)</sup>

■ピオグリタゾン未変化体、活性代謝物の血漿中濃度の推移



mean±SD, n=82

■薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-27</sub> (ng · h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
未変化体	1,073.1±407.59	2.5±1.03	11,242.1±3,679.00	10.4±13.66
M-II	29.5± 14.56	7.6±2.51	380.6± 248.75	25.2±18.42
M-III	180.4± 58.37	17.2±6.72 <sup>a)</sup>	8,112.7±2,454.85	32.7±13.96 <sup>b)</sup>
M-IV	427.8±132.61	15.5±6.69	19,159.5±5,244.59	31.2±13.40

mean±SD, n=82、a)n=72、b)n=46

### (3) 腎機能障害患者

メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

腎機能正常者（クレアチニンクリアランス： $> 90\text{mL}/\text{min}$ ）、軽度（クレアチニンクリアランス： $61 \sim 90\text{mL}/\text{min}$ ）及び中等度（クレアチニンクリアランス： $31 \sim 60\text{mL}/\text{min}$ ）の腎機能障害者にメトホルミン塩酸塩  $850\text{mg}$  を空腹時に単回経口投与したときのメトホルミンの薬物動態パラメータは下記のとおりであった。<sup>39)</sup>

#### ■薬物動態パラメータ

	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (h)	$CL_R$ ( $\text{mL}/\text{min}$ )
腎機能正常者 (3 例)	$1.64 \pm 0.50$	$11.22 \pm 3.19$	$11.2 \pm 5.2$	$394.7 \pm 83.8$
軽度腎機能障害者 (5 例)	$1.86 \pm 0.52$	$13.22 \pm 2.00$	$17.3 \pm 21.2$	$383.6 \pm 122.3$
中等度腎機能障害者 (4 例)	$4.12 \pm 1.83$	$58.30 \pm 36.58$	$16.2 \pm 7.6$	$108.3 \pm 57.2$

mean $\pm$ SD

$CL_R$ ：腎クリアランス

#### 1-4 中毒域

該当資料なし

#### 1-5 食事・併用薬の影響

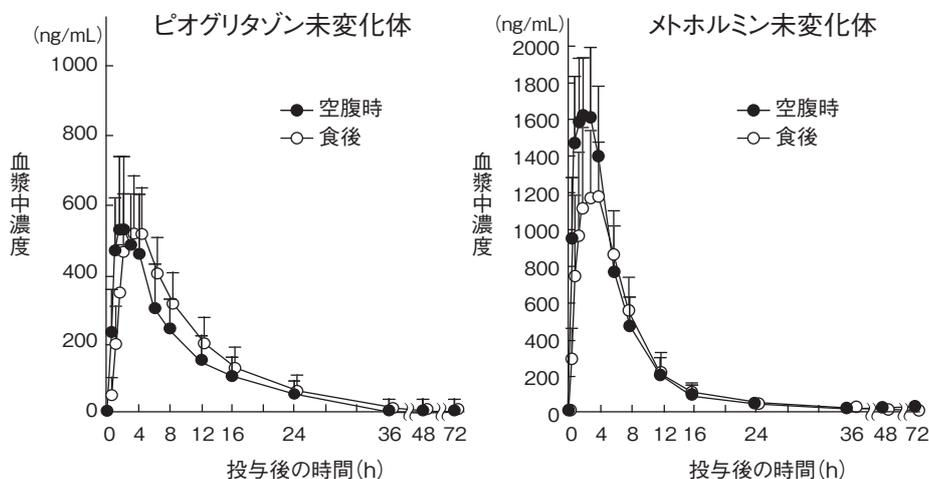
食事の影響

[外国人データ]

健康成人男女 28 例に配合錠（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として  $15\text{mg}/850\text{mg}$ ）を非盲検クロスオーバー法で空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与したときの血漿中濃度の推移は下記のとおりであった。

高脂肪食後投与時においてメトホルミン未変化体の  $C_{\max}$  が約 28% 低下したが、メトホルミン未変化体の AUC とピオグリタゾン未変化体の AUC 及び  $C_{\max}$  に差はみられなかった。<sup>16)</sup>

#### ■血漿中濃度の推移



mean $\pm$ SD, n=28

## ■薬物動態パラメータ

	投与条件	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng・h/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)
ピオグリタゾン 未変化体	空腹時	576.2±230.97	1.6±0.69	5,721.8±2,119.44 <sup>a)</sup>	7.6± 2.37 <sup>a)</sup>
	食後	568.5±123.04	3.5±2.00	6,093.2±1,763.01 <sup>a)</sup>	7.1± 3.21 <sup>a)</sup>
メトホルミン 未変化体	空腹時	1,813.6±355.20	2.4±0.94	12,135.9±3,014.34 <sup>b)</sup>	19.1±22.20 <sup>b)</sup>
	食後	1,337.5±440.93	3.2±1.15	10,797.0±2,893.48 <sup>b)</sup>	18.0±17.42 <sup>b)</sup>

mean±SD、n=28、a)n=27、b)n=24

注意：本剤の用法・用量は「通常、成人には1日1回1錠（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg）を朝食後に経口投与する。」である。

### 1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### 2-1 コンパートメントモデル

健康成人82例を対象に1-コンパートメントモデルで検討した。

### 2-2 吸収速度定数

ピオグリタゾン塩酸塩

該当資料なし

メトホルミン塩酸塩

〔外国人データ〕

健康成人4例にメトホルミン塩酸塩500mgを経口投与した時の吸収速度定数は0.291±0.024h<sup>-1</sup>であった（mean±SD）。<sup>17)</sup>

### 2-3 バイオアベイラビリティ

ピオグリタゾン塩酸塩

〔参考〕〔マウス、ラット、イヌ、サル〕

未変化体のAUC比から求めたバイオアベイラビリティはマウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ81%、85%、94%、81%であった。<sup>18)</sup>

メトホルミン塩酸塩

〔外国人データ〕

静注時と経口投与時からみたバイオアベイラビリティは50～60%であった。<sup>17)</sup>

### 2-4 消失速度定数

健康成人82例にメタクト配合錠HDを空腹時に単回経口投与したとき、みかけの消失相の消失速度定数はピオグリタゾン未変化体 0.1021±0.03818h<sup>-1</sup>、メトホルミン未変化体 0.1705±0.04127h<sup>-1</sup>であった（mean±SD）。<sup>15)</sup>

### 2-5 クリアランス

健康成人82例にメタクト配合錠HDを空腹時に単回経口投与したとき、見かけの全身クリアランスはピオグリタゾン未変化体 2.87±1.049L/h、メトホルミン未変化体 60.17±12.695L/hであった（mean±SD）。<sup>15)</sup>

## 2-6 分布容積

### ピオグリタゾン塩酸塩

〔外国人データ〕

タイ人の健康成人男子 24 例にピオグリタゾンとして 30mg を単回経口投与した時の未変化体の分布容積は  $30.19 \pm 13.06\text{L}$  であった (mean  $\pm$  SD)。<sup>19)</sup>

### メトホルミン塩酸塩

〔外国人データ〕

健康成人男性 4 例にメトホルミン塩酸塩 250mg を静脈内投与した時の分布容積は  $276 \pm 136\text{L}$  であった (mean  $\pm$  SD)。<sup>17)</sup>

## 2-7 血漿蛋白結合率

### ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [in vitro、マウス、ラット、イヌ、サル]

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩 (0.05、0.5、5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) をマウス、ラット、イヌ、サルの血漿、ヒトの血清、4% ヒト血清アルブミン溶液に添加したときの蛋白結合率は、いずれも 98% 以上であった。<sup>18)</sup>

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩をマウス、ラット、イヌ、サルに経口投与したときの血漿蛋白質との結合率はマウスでは 0.5、1、6 時間後に 98% 以上、ラットでは 2、6、10 時間後に 99% 以上、イヌでは 0.5、2、6 時間後に 95~98%、サルでは 0.5、4、24 時間後に 98~99% であった。<sup>18)</sup>

### メトホルミン塩酸塩

(参考) [in vitro]

[<sup>14</sup>C] メトホルミン (50、500、5,000ng/mL) をヒトの血清に添加したとき、ほとんど結合は認められなかった。<sup>20)</sup>

## 3. 吸 収

### ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

#### ◇吸収部位

ラットの胃幽門部及び小腸上部、小腸中央部、小腸下部、大腸の両端にループ (各 6cm) を形成し、各ループ内に [<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩を投与し、<sup>14</sup>C の血漿中濃度から吸収部位を検討した。AUC<sub>0-4h</sub> はそれぞれ 0.54、1.00、0.95、0.98、0.47 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、ピオグリタゾン塩酸塩は消化管全域から吸収された。<sup>18)</sup>

#### ◇吸収経路

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩を空腸ループ形成ラットのループ内に投与すると、2 時間で投与した <sup>14</sup>C の 53.7% が門脈経由で吸収され、残りは腸管壁と空腸ループ内容物から回収された。また、門脈血中の <sup>14</sup>C の大部分 (86%) は未変化体であり、吸収過程において一部は代謝されるが、主として未変化体で吸収された。一方、胸管ろう形成ラットに経口投与したときの胸管リンパ液中への <sup>14</sup>C の回収は 24 時間で投与量の 4.5% であり、ラットに経口投与したピオグリタゾン塩酸塩は消化管から門脈を介して大部分が未変化体で吸収された。<sup>18)</sup>

◇吸収率

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩を経口及び静脈内投与したときの<sup>14</sup>CのAUC比を用いて計算した吸収率は、マウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ88%、96%、95%、90%であった。<sup>18)</sup>

メトホルミン塩酸塩

◇吸収部位

ゆっくりと小腸上部より吸収される。<sup>21)</sup>

4. 分 布

4-1 血液-脳関門通過性

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [ラット]

ラットでは通過しにくい。<sup>18)</sup> 濃度は「VII-4-5 その他の組織への移行性」の項参照

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

4-2 血液-胎盤関門通過性

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [ラット]

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩0.5mg/kgを妊娠20日目のラットに経口投与すると、<sup>14</sup>C濃度は母体血漿>胎児血漿>胎盤>胎児組織>羊水であった。いずれの組織においても<sup>14</sup>Cは母体血漿中濃度の減少に伴い低下した。胎児血漿中には未変化体のほか代謝物も移行し、組成は母体血漿とほぼ同じであった。<sup>18)</sup>

■ピオグリタゾンの胎児への移行性

試 料	化 合 物	濃度 (µg/mL 又は g)			
		2 時間	6 時間	10 時間	24 時間
母体血漿	総 <sup>14</sup> C	0.505±0.049	0.665±0.139	0.568±0.142	0.153±0.120
	未変化体	0.366±0.034	0.347±0.136	0.205±0.070	0.015±0.023
	M-II	0.009±0.004	0.023±0.014	0.019±0.005	0.011±0.013
	M-III	0.018±0.004	0.053±0.005	0.073±0.011	0.030±0.011
	M-IV	0.046±0.010	0.131±0.007	0.176±0.038	0.076±0.049
	M-V	0.016±0.003	0.035±0.005	0.035±0.025	0.005±0.007
	その他	0.050±0.006	0.077±0.007	0.059±0.019	0.016±0.016
胎 盤	総 <sup>14</sup> C	0.194±0.014	0.311±0.123	0.252±0.071	0.116±0.091
羊 水	総 <sup>14</sup> C	0.073±0.013	0.088±0.025	0.095±0.028	0.099±0.048
胎児血漿	総 <sup>14</sup> C	0.244±0.025	0.396±0.218	0.306±0.095	0.109±0.092
	未変化体	0.189±0.020	0.236±0.153	0.118±0.055	0.010±0.015
	M-II	0.003±0.002	0.010±0.010	0.007±0.001	0.006±0.009
	M-III	0.003±0.001	0.014±0.007	0.014±0.003	0.008±0.003
	M-IV	0.021±0.002	0.075±0.027	0.103±0.027	0.052±0.034
	M-V	0.004±0.002	0.013±0.007	0.016±0.009	0.014±0.016
	その他	0.024±0.004	0.047±0.016	0.048±0.004	0.019±0.015
胎児組織	総 <sup>14</sup> C	0.130±0.003	0.191±0.087	0.161±0.046	0.075±0.049

mean±SD, n=3

メトホルミン塩酸塩

(参考) [ラット、ウサギ]

ラット、ウサギで胎児への移行が認められた。<sup>31)</sup>

#### 4-3 乳汁への移行性

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [ラット]

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩 0.5mg/kg を出産後 14 日目のラットに経口投与したとき、<sup>14</sup>C は乳汁、乳腺中に移行した。その濃度は血漿中濃度より低く、<sup>14</sup>C の組成は血漿と類似していた。<sup>18)</sup>

#### ■ピオグリタゾンの乳汁、乳腺中への移行性

試料	化合物	濃度(μg/mL 又は g)			
		2 時間	6 時間	10 時間	24 時間
血漿	総 <sup>14</sup> C	0.786±0.026	0.425±0.030	0.227±0.033	0.032±0.022
	未変化体	0.602±0.003	0.195±0.046	0.049±0.021	<0.001
	M-I	0.002±0.000	0.002±0.000	0.002±0.000	<0.001
	M-II	0.012±0.009	0.012±0.009	0.006±0.003	0.001±0.001
	M-III	0.020±0.002	0.040±0.011	0.032±0.009	0.005±0.005
	M-IV	0.066±0.012	0.097±0.013	0.090±0.023	0.018±0.015
	M-V	0.020±0.004	0.016±0.004	0.014±0.002	<0.001
	M-VI	0.001±0.001	0.003±0.001	0.002±0.001	<0.001
	その他	0.063±0.008	0.060±0.004	0.031±0.004	0.008±0.003
乳汁	総 <sup>14</sup> C	0.173±0.032	0.176±0.016	0.135±0.016	0.029±0.009
	未変化体	0.102±0.020	0.030±0.009	0.009±0.004	<0.001
	M-I	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	M-II	0.002±0.002	0.001±0.001	<0.001	<0.001
	M-III	0.001±0.001	0.003±0.002	0.003±0.001	<0.001
	M-IV	0.030±0.003	0.041±0.007	0.048±0.008	0.011±0.009
	M-V	0.009±0.003	0.012±0.003	0.009±0.002	<0.001
	M-VI	0.001±0.001	0.008±0.001	0.004±0.002	<0.001
	その他	0.029±0.006	0.082±0.004	0.062±0.015	0.018±0.004
乳腺	総 <sup>14</sup> C	0.258±0.036	0.166±0.016	0.110±0.009	0.018±0.009
	未変化体	0.164±0.024	0.047±0.015	0.014±0.005	<0.001
	M-I	0.001±0.000	<0.001	<0.001	<0.001
	M-II	0.003±0.003	0.002±0.002	0.001±0.001	<0.001
	M-III	0.001±0.001	0.001±0.001	0.002±0.000	<0.001
	M-IV	0.035±0.006	0.094±0.004	0.052±0.013	0.009±0.008
	M-V	0.007±0.002	0.007±0.001	0.006±0.001	<0.001
	M-VI	0.001±0.001	0.002±0.001	0.001±0.001	<0.001
	その他	0.046±0.005	0.057±0.003	0.033±0.005	0.010±0.003

mean±SD, n=3

メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

2 型糖尿病の成人女性 5 例にメトホルミン塩酸塩 1 回 500mg を産後 1 日目から 1 日 2 回反復経口投与したとき、乳汁中に血中の 0.63 倍のメトホルミンが移行した。<sup>22)</sup>

#### 4-4 髄液への移行性

該当資料なし

#### 4-5 その他の組織への移行性

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [ラット]

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩 0.5mg/kg をラットに経口投与すると、<sup>14</sup>C は各組織に広く分布し、その濃度は胃壁を除く多くの組織で投与後6時間でピークとなった。<sup>14</sup>C 濃度は肝臓以外の組織では血漿中濃度より低かった。投与後6時間における<sup>14</sup>C 濃度は肝臓で最も高く、次いで血漿、腎臓、ハーダー腺、副腎の順であり、脳、眼球で最も低かった。<sup>18)</sup>

#### ■ピオグリタゾンの各組織への移行性

組 織	濃度 (μg/mL 又は g)					
	30 分	2 時間	6 時間	10 時間	24 時間	72 時間
血 漿	0.28±0.03	0.87±0.04	0.97±0.03	0.52±0.16	0.06±0.01	<0.01
脳	0.03±0.00	0.08±0.00	0.08±0.01	0.03±0.01	<0.01	<0.01
脊 髄	0.03±0.00	0.09±0.01	0.09±0.01	0.04±0.01	<0.01	<0.01
下 垂 体	0.09±0.01	0.29±0.03	0.34±0.01	0.19±0.05	0.02±0.01	<0.01
眼 球	0.02±0.00	0.05±0.01	0.07±0.01	0.04±0.01	0.01±0.00	<0.01
ハーダー腺	0.17±0.02	0.60±0.06	0.64±0.07	0.32±0.08	0.06±0.00	0.01±0.00
顎 下 腺	0.09±0.01	0.26±0.02	0.27±0.01	0.14±0.04	0.02±0.00	<0.01
甲 状 腺	0.07±0.01	0.24±0.01	0.26±0.01	0.14±0.04	0.03±0.00	0.01±0.00
胸 腺	0.04±0.00	0.12±0.00	0.14±0.00	0.08±0.02	0.01±0.00	<0.01
心 臓	0.11±0.01	0.30±0.02	0.34±0.02	0.17±0.05	0.02±0.00	<0.01
肺	0.10±0.02	0.25±0.03	0.30±0.03	0.16±0.03	0.02±0.00	<0.01
肝 臓	0.47±0.05	1.28±0.05	1.60±0.15	1.10±0.27	0.13±0.02	0.02±0.00
脾 臓	0.05±0.01	0.15±0.00	0.17±0.01	0.09±0.03	0.01±0.00	<0.01
膵 臓	0.07±0.01	0.20±0.02	0.22±0.02	0.11±0.03	0.01±0.00	<0.01
副 腎	0.14±0.02	0.39±0.02	0.42±0.02	0.22±0.07	0.04±0.00	0.01±0.00
腎 臓	0.17±0.02	0.49±0.03	0.79±0.03	0.48±0.16	0.08±0.01	0.01±0.00
精 巢	0.03±0.00	0.16±0.01	0.19±0.02	0.11±0.03	0.01±0.00	<0.01
骨 格 筋	0.03±0.00	0.08±0.00	0.10±0.01	0.05±0.02	0.01±0.00	<0.01
皮 膚	0.05±0.00	0.18±0.01	0.21±0.03	0.12±0.03	0.02±0.00	<0.01
白色脂肪	0.04±0.00	0.13±0.00	0.13±0.01	0.08±0.03	0.01±0.01	0.01±0.00
褐色脂肪	0.09±0.01	0.32±0.07	0.33±0.01	0.20±0.05	0.09±0.02	0.03±0.01
骨 髄	0.05±0.01	0.16±0.01	0.19±0.01	0.10±0.03	0.02±0.00	<0.01
胃 壁	0.90±0.16	0.54±0.04	0.40±0.07	0.16±0.06	0.02±0.01	<0.01
腸 壁	0.12±0.04	0.25±0.01	0.35±0.03	0.30±0.10	0.04±0.01	<0.01

mean±SD, n=3

メトホルミン塩酸塩

(参考) [ラット]

[<sup>14</sup>C] メトホルミン 100mg/kg をラットに経口投与すると、2時間後に腸管内に約50%、肝臓に1.22%の放射能が残存した。筋肉は肝臓の1/10以下、血液では極めて低い濃度であった。<sup>23)</sup>

## 5. 代 謝

### 5 - 1 代謝部位及び代謝経路

#### ピオグリタゾン塩酸塩

##### ◇代謝部位

(参考) [*in vitro*]

ラットの脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、十二指腸の切片と血液を用いた *in vitro* での試験の結果、ピオグリタゾンは肝臓で最も早く代謝され、次いで腎臓で代謝され、血液、心臓ではほとんど代謝されなかった。

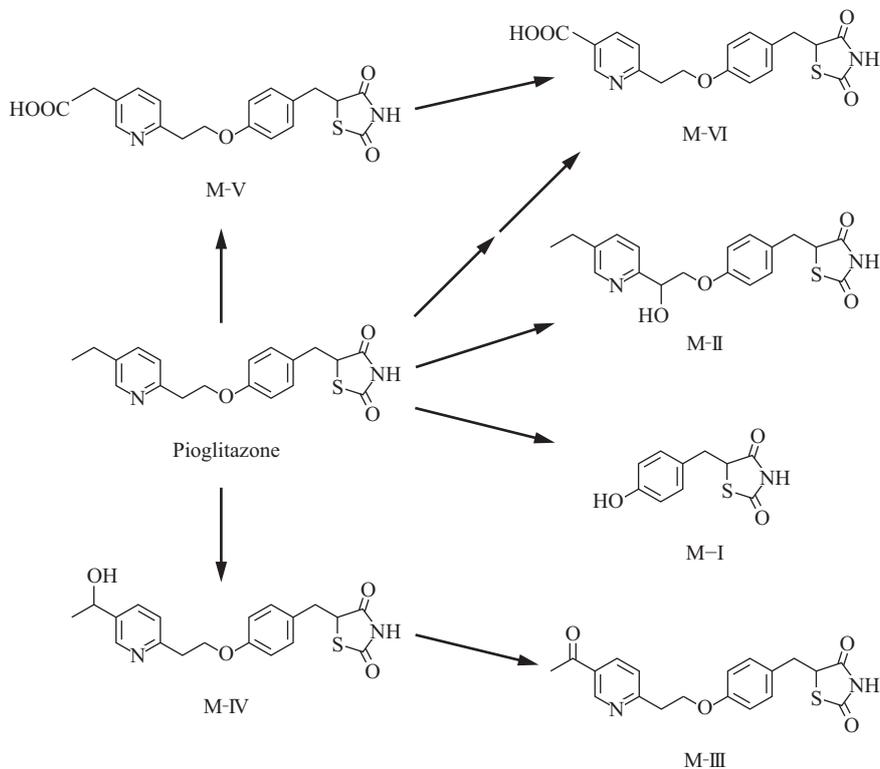
(アクトス錠 承認時資料：1999年9月)

##### ◇代謝経路

(参考) [ラット、イヌ]

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩を投与したラット、イヌの体液、組織、排泄物中の代謝物を検索、同定し、下記の代謝経路を推定した。ピオグリタゾンは体内でエーテル部の開裂 (M-I)、メチレン部の水酸化 (M-II、M-IV)、M-IVの酸化 (M-III)、エチル基の酸化 (M-V) と末端炭素の脱離 (M-VI) によって代謝され、さらに、代謝物の一部は抱合体として存在する。<sup>24)</sup>

#### ■ 推定代謝経路 (ラット、イヌ)



#### メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

ヒト体内では代謝されない。<sup>25)</sup>

## 5 - 2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

---

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [*in vitro*]

ピオグリタゾンの代謝にはチトクローム P450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 の複数の分子種が関与している。<sup>26)</sup>

また、ピオグリタゾンはヒトチトクローム P450 分子種発現マイクロゾームの代謝活性に対して、チトクローム P450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 にほとんど影響を与えなかった。<sup>27)</sup>

メトホルミン塩酸塩

(参考) [*in vitro*]

チトクローム P450 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 に影響を与えなかった。<sup>28)</sup>

## 5 - 3 初回通過効果の有無及びその割合

---

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩を経口および静脈内投与したときの、<sup>14</sup>C の AUC 比を用いて計算した吸収率は、マウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ 88 %、96 %、95 %、90 % であった。また、未変化体の AUC 比から求めたバイオアベイラビリティは、それぞれ 81 %、85 %、94 %、81 % であった。したがって、ピオグリタゾン塩酸塩は吸収に際して、一部は初回通過効果を受けるが、その程度は小さいと考えられた。<sup>18)</sup>

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

## 5 - 4 代謝物の活性の有無及び比率

---

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [ラット]

M-II、M-III 及び M-IV は、Wistar fatty ラットの血糖低下作用において、未変化体の約 1/2 の活性を示す活性代謝物である。比率は「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(アクトス錠 承認時資料：1999年9月)

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

## 5 - 5 活性代謝物の速度論的パラメータ

---

ピオグリタゾン塩酸塩

「VII-1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

## 6. 排泄

### 6-1 排泄部位及び経路

ピオグリタゾン塩酸塩

〔参考〕〔マウス、ラット、イヌ、サル〕

主排泄経路はマウス、ラット、イヌでは糞であるのに対し、サルでは尿であった。<sup>18)</sup>

メトホルミン塩酸塩

〔外国人データ〕

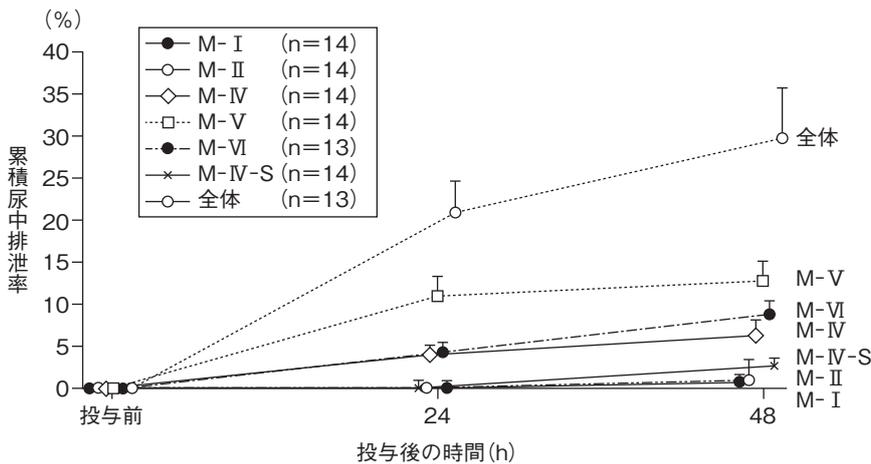
主に尿中に排泄された。<sup>17)</sup>

### 6-2 排泄率

ピオグリタゾン塩酸塩

健康成人を対象にピオグリタゾンとして30mgを早朝空腹時に経口投与したとき、投与48時間までの非抱合体と抱合体を含む累積尿中排泄率は29.6%であった。その主成分はM-V (12.4%)、M-VI (7.8%)、M-IV (7.7%、M-IV-Sを含む)であった。<sup>29)</sup>

#### ■単回投与における累積尿中排泄率



〔参考〕〔マウス、ラット、イヌ、サル〕

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩をマウスに単回経口投与したときの排泄は72時間でほぼ終了し、投与した<sup>14</sup>Cの24%が尿に、75%が糞に排泄された。ラットに単回経口投与したときの排泄は72時間でほぼ終了し、投与した<sup>14</sup>Cの36%が尿に、63%が糞に排泄された。呼気への排泄は投与量の1.2%であった。イヌにおける排泄は96時間でほぼ終了し、尿、糞への排泄率はそれぞれ投与量の16%と81%であった。サルでは168時間で尿、糞へそれぞれ投与量の77%と18%が排泄された。

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩を胆管ろう形成ラットの十二指腸内に投与すると、24時間で投与した<sup>14</sup>Cの60%が胆汁に排泄された。この放射性胆汁を別の胆管ろう形成ラットの十二指腸内に投与すると、24時間で胆汁と尿にそれぞれ投与した<sup>14</sup>Cの38%と13%が排泄された。したがって、胆汁に排泄されたピオグリタゾンとその代謝物の一部は腸肝循環を行う。<sup>18)</sup>

■ピオグリタゾンの経口投与時の排泄率

動物種	時間 (h)	累積排泄率(投与量に対する%)			
		尿	糞	胆汁	総排泄率
マウス	8	9.6±3.9	ND	ND	ND
	24	21.9±5.6	66.5±10.5	ND	88.4±8.1
	48	23.9±5.9	74.9±7.7	ND	98.8±3.4
	72	24.0±5.9	75.4±7.6	ND	99.4±3.1
	96	24.1±5.9	75.5±7.6	ND	99.5±3.0
ラット	4	2.1±2.3	ND	ND	ND
	8	11.0±3.8	ND	ND	ND
	24	32.4±1.2	40.2±11.7	ND	72.6±12.8
	48	35.5±0.5	61.7±1.9	ND	97.2±1.6
	72	35.9±0.6	63.2±1.3	ND	99.1±0.8
	96	36.0±0.6	63.4±1.3	ND	99.4±0.8
ラット <sup>a)</sup>	4	0.5±0.1	ND	12.8±2.6	ND
	8	2.4±1.1	ND	31.9±5.2	ND
	24	13.7±3.9	15.9±2.1 <sup>b)</sup>	60.3±3.4	89.9±2.9
イヌ	4	0.8±1.4	ND	ND	ND
	8	1.4±1.3	ND	ND	ND
	24	11.7±0.3	25.4±25.6	ND	37.0±25.3
	48	15.1±1.0	60.4±26.5	ND	75.5±25.6
	72	16.0±1.5	79.9±1.7	ND	95.9±1.6
	96	16.3±1.5	80.8±1.5	ND	97.1±1.4
	120	16.4±1.5	81.1±1.4	ND	97.5±1.4
サル	4	8.4±2.9	ND	ND	ND
	8	24.6±3.5	ND	ND	ND
	24	59.8±2.6	1.3±2.1	ND	61.2±2.6
	48	69.7±1.4	5.2±3.3	ND	74.8±2.7
	72	73.9±1.5	10.7±5.3	ND	84.6±3.9
	96	75.9±2.1	13.7±6.1	ND	89.6±4.0
	120	76.8±2.4	16.1±5.2	ND	92.9±2.8
	144	77.2±2.4	17.1±4.7	ND	94.3±2.4
	168	77.4±2.5	17.6±4.4	ND	95.0±2.3

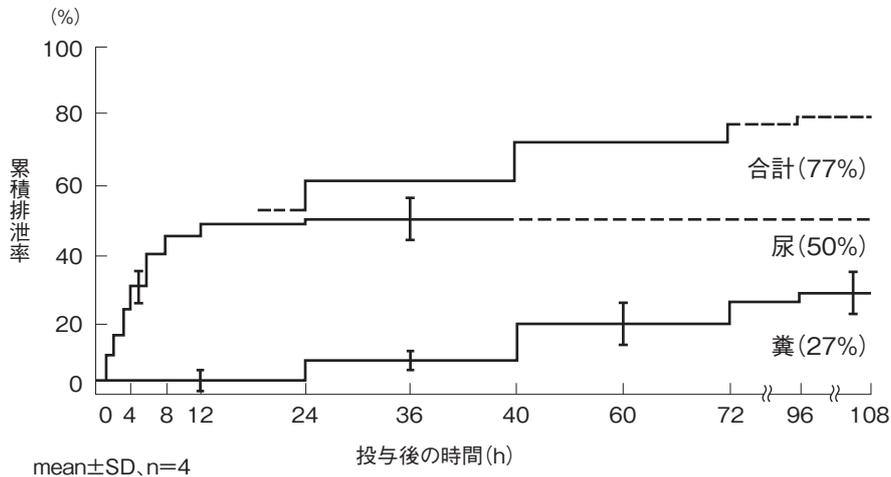
mean±SD, n=3、a)胆管ろう形成ラット(十二指腸内投与)、b)消化管内容物を含む

## メトホルミン塩酸塩

〔外国人データ〕

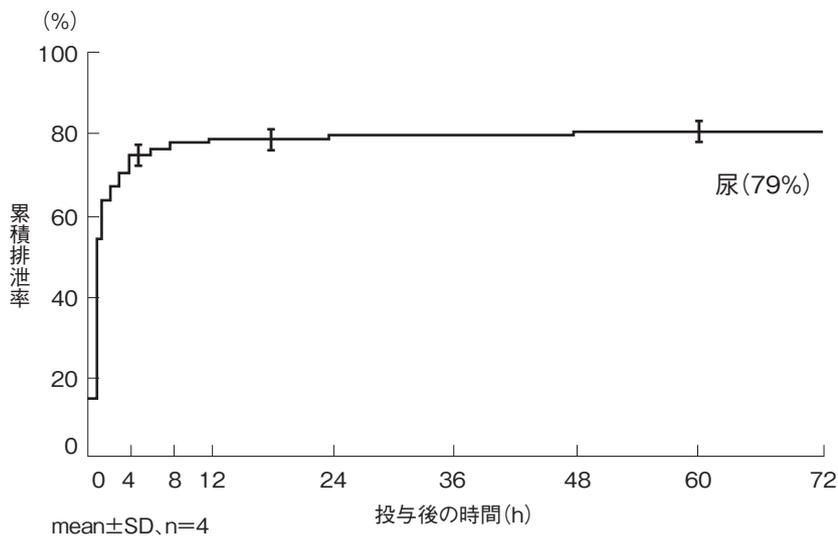
健康成人4例にメトホルミン塩酸塩0.5mgを単回経口投与したとき、投与108時間後までに投与量の50%が尿中に、27%が糞に未変化体として排泄された。<sup>17)</sup>

### ■単回経口投与における累積排泄率



また、同じ健康成人4例にメトホルミン塩酸塩0.25mgを単回静脈内投与したとき、投与72時間後までに投与量の79%が未変化体として排泄された。<sup>17)</sup>

### ■単回静脈内投与における累積排泄率



## 6-3 排泄速度

〔VII-6-2 排泄率〕の項参照

## 7. 透析等による除去率

---

### ○血液透析

ピオグリタゾン塩酸塩

該当資料なし

メトホルミン塩酸塩

〔外国人データ〕

メトホルミン塩酸塩 3,400mg、2,550mg 又は 1,700mg を反復投与する糖尿病治療中で乳酸アシドーシスになった患者に透析を行ったところ、メトホルミンの総除去量はそれぞれ、1,105mg、694mg 及び 688mg であった。<sup>30)</sup>

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（【禁忌】の項参照）

腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照）

### 2. 禁忌内容とその理由

- (1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者 [ピオグリタゾンでは、動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。]
- (2) 次に示す患者 [メトホルミンによる乳酸アシドーシスを起こしやすい。]（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
  - 1) 乳酸アシドーシスの既往のある患者
  - 2) 重度の腎機能障害（eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）[腎臓における排泄が減少し、メトホルミンの血中濃度が上昇する。]
  - 3) 心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者 [嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]
  - 4) 脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者（下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等）
  - 5) 過度のアルコール摂取者 [肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。]（「併用禁忌」の項参照）
- (3) 重度の肝機能障害のある患者 [肝臓における乳酸の代謝能が低下し、メトホルミンによる乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、ピオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、蓄積する恐れがある。]（「重要な基本的注意」の項参照）
- (4) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。]
- (5) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
- (6) 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
- (7) 本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- (8) 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）

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

- (1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (2) 原則として、既にピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg）及びメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として1日500mg）を併用し状態が安定している場合、あるいはピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg）又はメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として1日500mg）単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること。
- (3) 本剤投与中において、本剤の投与がピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

- (1) ピオグリタゾンの投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、本剤に含まれるピオグリタゾンとしての投与量は1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。
- (2) 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上60mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満）では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意すること。特にeGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上45mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「**【薬物動態】**」の項参照）。
  - ・メトホルミン塩酸塩を少量より開始し、効果を観察しながら徐々に増量するなど、慎重に投与量を調節することが必要であるため、本剤投与がピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用療法より適切であるか慎重に判断すること。
  - ・本剤に含まれるピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の量、下表に示すメトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安も考慮して、本剤の投与量を決めること。（参考）中等度の腎機能障害のある患者におけるメトホルミン塩酸塩単剤の1日最高

#### 投与量の目安

推算糸球体濾過量（eGFR） （mL/min/1.73m <sup>2</sup> ）	メトホルミン塩酸塩としての 1日最高投与量の目安*
45 ≤ eGFR < 60	1,500mg
30 ≤ eGFR < 45	750mg

※メトホルミン塩酸塩単剤の承認用法は1日量を1日2～3回分割投与であるが、本剤（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/500mg又は30mg/500mg）の承認用法は1日1回投与である。

- ・投与中は、より頻回に腎機能（eGFR等）を確認するなど慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。

## 5. 慎重投与内容とその理由

次に掲げる患者又は状態

- (1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
- (2) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (3) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
- (4) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕（「併用注意」、「重大な副作用」の項参照）
- (5) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (6) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「併用注意」の項参照）
- (7) 軽度～中等度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「重要な基本的注意」の項参照）
- (8) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）
- (9) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

## 6. 重要な基本的事項とその理由及び処置方法

- (1) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。（【禁忌】、「慎重投与」の項参照）
  - 1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
  - 2) 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤（フロセミド等）の投与等適切な処置を行うこと。
  - 3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
- (2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。（「その他の副作用」の項参照）
- (3) まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。リスク因子としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水（利尿作用を有する薬剤の併用を含む）、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。（「重大な副作用」の項参照）
  - 1) 本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能（eGFR等）及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること。なお、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より

- 頻回を確認すること。(**【禁忌】**、<用法・用量に関連する使用上の注意>、「高齢者への投与」の項参照)
- 2) 脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「併用注意」の項参照）
  - 3) 本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
    - ・過度のアルコール摂取を避けること。（**【禁忌】**、「併用禁忌」の項参照）
    - ・発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良（シックデイ）の時は脱水状態が懸念されるため、一旦服用を中止し、医師に相談すること。（**【禁忌】**の項参照）
    - ・乳酸アシドーシスの症状（胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等）があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「重大な副作用」の項参照）
  - 4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミンの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「併用注意」の項参照）
- (4) **低血糖症状**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、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。
- (5) ピオグリタゾン投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加する可能性が完全には否定できないので、以下の点に注意すること。（「その他の注意」の項参照）
- 1) 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
  - 2) 投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
  - 3) 投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。
- (6) 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。
- (7) 本剤の適用においては、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うこと。
- (8) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度（Body Mass Index = BMI kg/m<sup>2</sup>）で24以上あるいはイ

ンスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5 $\mu$ U/mL以上とする。

- (9) 投与する場合には、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、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (10) 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。
- (11) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があるので留意すること。
- (12) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立していない（使用経験はない）。

## 7. 相互作用

### 7-1 併用禁忌とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール(過度の摂取)	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投与中は過度のアルコール摂取(飲酒)を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。

### 7-2 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
ヨード造影剤	併用により腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することにより乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行うこと。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤、SGLT2阻害剤 等	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがあるため、脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意〕の項参照)
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、グリベンクラミド、 グリクラジド、トルブタミド 等 速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物 等 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、アカルボース、 ミグリトール DPP-4阻害剤 アログリプチン安息香酸塩、 シタグリプチンリン酸塩水和物、 ビルダグリプチン、リナグリプチン 等 GLP-1アナログ製剤 リラグルチド、エキセナチド、 リキセナチド インスリン製剤 SGLT2阻害剤 イブラグリフロジン L-プロリン、 ダパグリフロジンプロピレングリコー ル水和物、トホグリフロジン水和物、 ルセオグリフロジン水和物	<ul style="list-style-type: none"> <li>・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</li> <li>・<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</li> </ul>

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
<p><b>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</b></p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p>β-遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン、蛋白同化ステロイド 等</p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p>アドレナリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、卵胞ホルモン、利尿剤、ピラジナミド、イソニアジド、ニコチン酸、フェノチアジン系薬剤 等</p>	<p>左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。</p>
<p><b>リファンピシン等の CYP2C8 を誘導する薬剤</b></p>	<p>リファンピシンと併用するとピオグリタゾンのAUCが54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。</p>
<p>シメチジン、ドルテグラビル、ビクテグラビル、バンデタニブ</p>	<p>腎臓での有機カチオン輸送系阻害作用によりメトホルミンの排泄が阻害され、血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を中止するなど慎重に投与すること。</p>

## 8. 副作用

### 8-1 副作用の概要

承認時までに行われた試験でピオグリタゾン 15mg 又は 30mg 及びメトホルミン塩酸塩 500mg を 1 日 1 回投与された例において 208 例中 14 例 (6.7%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢 (1.9%)、浮腫 (1.0%) であった。2 型糖尿病患者に本配合剤を投与した試験は実施していない。

製造販売後の特定使用成績調査 (長期使用) では 1,067 例中 34 例 (3.2%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた (再審査終了時点)。

以下の副作用は、上記の試験あるいはピオグリタゾン、メトホルミンの各薬剤で認められているものである。

### 8-2 重大な副作用と初期症状

- (1) **心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候 (息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等) がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者には注意すること。 (「慎重投与」、 「重要な基本的注意」の項参照)**

- (2) **乳酸アシドーシス**（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す）（頻度不明）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。
- (3) 循環血漿量の増加によると考えられる**浮腫**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤（フロセミド等）の投与等を考慮すること。
- なお、**女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている** [ピオグリタゾン国内臨床試験：男性4.2% (29/687例)、女性12.2% (83/681例)]。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で10.4% (44/422例)、糖尿病性神経障害合併例で11.4% (39/342例)、糖尿病性腎症合併例で10.6% (30/282例)であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にある。これらの症例にあっては浮腫の発現に特に留意すること。
- (4) AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P等の著しい上昇を伴う**肝機能障害、黄疸**（頻度不明）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。
- (5) **低血糖** (0.1～5%未満) があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察しながら投与すること。低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。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するが、 **$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤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。**
- (6) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする**横紋筋融解症**（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) **間質性肺炎**（頻度不明）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- (8) **胃潰瘍が再燃した例が報告されている。**

### 8-3 その他の副作用

ピオグリタゾン、メトホルミンそれぞれの成分で認められている副作用は以下のとおりである。

#### ピオグリタゾン

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 血液 <sup>注1)</sup>		貧血、白血球減少、血小板減少		
2) 循環器		血圧上昇、心胸比増大 <sup>注2)</sup> 、心電図異常 <sup>注2)</sup> 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 <sup>注3)</sup>		発疹、湿疹、掻痒		
4) 消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
5) 肝臓 <sup>注4)</sup>		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、 $\gamma$ -GTPの上昇		
6) 精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
7) その他	LDH及びCK (CPK)の上昇 <sup>注5)</sup>	BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	骨折 <sup>注6)</sup> 、糖尿病性黄斑浮腫の発症又は増悪 <sup>注7)</sup>

注1) 血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。

注2) 「重要な基本的注意(2)」の項参照。

注3) このような場合には投与を中止すること。

注4) 発現頻度：AST (GOT) 0.86% (11/1,272例)、ALT (GPT) 0.94% (12/1,276例)、AL-P 0.47% (6/1,272例)、 $\gamma$ -GTP 0.95% (12/1,263例)

注5) LDH上昇(5.63%、71/1,261例)やCK (CPK)上昇(5.00%、61/1,221例)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。

注6) 外国の臨床試験において、女性の骨折の発現頻度の上昇が認められた。

注7) 浮腫、体重増加に伴ってあらわれることがある。視力低下等の異常が認められた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮し適切な処置を行うこと。

#### メトホルミン

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	頻度不明 <sup>注8)</sup>
1) 消化器 <sup>注9)</sup>	下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘、消化不良、胃炎、胃腸障害、放屁増加
2) 血液	貧血、白血球減少、血小板減少、白血球増加、好酸球増加
3) 過敏症 <sup>注10)</sup>	発疹、掻痒
4) 肝臓	肝機能異常
5) 腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇
6) 代謝異常	CK (CPK)上昇、ケトosis、乳酸上昇、血中カリウム上昇、血中尿酸増加
7) その他	全身倦怠感 <sup>注9)</sup> 、頭痛、頭重、眠気、筋肉痛 <sup>注9)</sup> 、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫、発汗、脱力感、動悸、空腹感、ビタミンB <sub>12</sub> 減少 <sup>注11)</sup>

注8) 自発報告又は同一成分含有の製剤において認められている副作用報告のため頻度不明

注9) 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注10) このような場合には投与を中止すること。

注11) 長期使用によりビタミンB<sub>12</sub>の吸収不良があらわれることがある。

8 - 4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

■副作用の発現状況

承認時までの試験		製造販売後特定使用成績調査 (長期使用)	
調査症例数	208	調査症例数	1,067
副作用等の発現症例数	14	副作用等の発現症例数	34
副作用等の発現件数	16	副作用等の発現件数	46
副作用等の発現症例率(%)	6.7%	副作用等の発現症例率(%)	3.19%

■種類別副作用発現頻度

副作用等の種類	発現例数(%)	副作用等の種類	発現例数(%)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.09)
低血糖症	1 (0.5)	甲状腺癌	1 (0.09)
神経系障害	1 (0.5)	血液およびリンパ系障害	1 (0.09)
浮動性めまい	1 (0.5)	貧血	1 (0.09)
心臓障害	1 (0.5)	精神障害	1 (0.09)
上室性期外収縮	1 (0.5)	不眠症	1 (0.09)
胃腸障害	4 (1.9)	神経系障害	3 (0.28)
下痢	4 (1.9)	浮動性めまい	2 (0.19)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	味覚異常	1 (0.09)
アトピー性皮膚炎	1 (0.5)	心臓障害	1 (0.09)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.5)	右室不全	1 (0.09)
椎間板突出	1 (0.5)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.09)
全身障害および投与局所様態	3 (1.4)	労作性呼吸困難	1 (0.09)
末梢性浮腫	2 (1.0)	胃腸障害	4 (0.37)
末梢冷感	1 (0.5)	腹部膨満	2 (0.19)
臨床検査	3 (1.4)	便秘	1 (0.09)
血中CK (CPK) 増加	2 (1.0)	悪心	1 (0.09)
ALT (GPT) 増加	1 (0.5)	肝胆道系障害	1 (0.09)
AST (GOT) 増加	1 (0.5)	肝機能異常	1 (0.09)
		皮膚および皮下組織障害	1 (0.09)
		冷汗	1 (0.09)
		筋骨格系および結合組織障害	1 (0.09)
		筋肉痛	1 (0.09)
		腎および尿路障害	1 (0.09)
		腎機能障害	1 (0.09)
		一般・全身障害および投与部位の状態	19 (1.78)
		腹部不快感	1 (0.09)
		顔面浮腫	1 (0.09)
		倦怠感	2 (0.19)
		浮腫	5 (0.47)
		末梢性浮腫	11 (1.03)
		臨床検査	6 (0.56)
		心胸郭比増加	1 (0.09)
		血中コレステロール増加	1 (0.09)
		血中トリグリセリド増加	1 (0.09)
		脂質異常	1 (0.09)
		血中クレアチニン増加	1 (0.09)
		体重増加	4 (0.37)
		傷害、中毒および処置合併症	1 (0.09)
		熱中症	1 (0.09)

本頻度表はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) に記載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。

(承認時集計 : 2010年4月、再審査資料集計 : 2017年3月)

#### 8 - 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

#### 8 - 6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

##### ○禁忌

本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

##### ○その他の副作用

発疹、湿疹、掻痒の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、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。

- (1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。[メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。]
- (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多くの報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。
- (3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

#### 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。[ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられた。また、メトホルミンでは、ラット、ウサギで胎児への移行が認められており、ラットで催奇形作用が報告されている。<sup>31)</sup> また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。<sup>18)</sup>]

#### 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

**症状：**乳酸アシドーシスが起ることがある。（「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）  
**処置：**アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。

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) ラット及びマウスにピオグリタゾンを24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。
- (2) 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究（10年間の大規模コホート研究）において、ピオグリタゾンの膀胱癌の発生リスクに統計学的な有意差は認められなかったが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている。  
32～35)
- (3) 家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis：FAP）のモデル動物であるMinマウスにピオグリタゾンの類薬（トログリタゾン及びロシグリタゾン）を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。<sup>36,37)</sup>
- (4) 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

#### 1-1 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

#### 1-2 副次的薬理試験

該当資料なし

#### 1-3 安全性薬理試験

該当資料なし

#### 1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### 2-1 単回投与毒性試験

ピオグリタゾン塩酸塩

LD<sub>50</sub>、mg/kg、ピオグリタゾンとして

動物種 投与経路	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	>1814	>1814	>1814	>1814

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩

LD<sub>50</sub>、mg/kg

動物種 投与経路	マウス
経口	1000
皮下	300

(THE MERCK INDEX 14<sup>th</sup> 2006,1025)

## 2-2 反復投与毒性試験

### ピオグリタゾン塩酸塩

動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット	13週間	経口	3.6、14.5、57.1、145.1	3.6
イヌ	13週間	経口	1、3、10	3
サル	13週間	経口	8、32、125	<8
ラット	26週間	経口	9.1、27.2、90.7	27.2
イヌ	26週間	経口	0.91、2.72、9.1	2.72
ラット	52週間	経口	3.6、14.5、57.1、145.1	<3.6
ラット	52週間	経口	0.23、0.91、3.63	0.91
イヌ	52週間	経口	1、3、10	1(♂)、3(♀)
サル	52週間	経口	1、2、8、32	>32

投与量及び無毒性量はピオグリタゾンとして表示

ラットの13週試験の14.5mg/kg以上、26週試験の90.7mg/kg及び52週試験の3.6mg/kg以上で、また、イヌの13週試験の10mg/kg、26週試験の9.1mg/kg、52週試験の雄の3mg/kg以上及び雌の10mg/kgで心重量の高値及び軽度な貧血がみられた。サルの13週試験では8mg/kg以上で心重量の高値傾向がみられたが、52週試験では32mg/kgにおいても心重量の変化はみられなかった。ラットの高用量を用いた13週試験では、高度の心肥大の持続による二次的变化と考えられる胸水貯溜、両側性心房肥大及び肺重量の増加を主徴とする心機能障害の徴候及び単核細胞浸潤、線維増生及び心筋の巣状壊死が雄14.5mg/kg以上及び雌57.1mg/kg以上で認められた。これら反復投与毒性試験の成績からピオグリタゾン塩酸塩の主要な標的器官は心臓と考えられた。

インスリンの生理作用の一つに腎尿管でのナトリウムの再吸収を促進させる作用、すなわち抗利尿作用が報告されている。ピオグリタゾン塩酸塩はインスリン感受性を増強させる作用を有するため、ピオグリタゾン塩酸塩が大量かつ長期間にわたって投与された場合には、インスリンの生理作用が過度に発現し、ナトリウムとともに再吸収された余剰な水は細胞内外に貯溜されるか、循環血漿量あるいは血液量を増加させると考えられる。ラット、イヌ及びサルにおいて、ピオグリタゾン塩酸塩の投与により心重量の高値とともに循環血漿量あるいは血液量が増加した。

心重量の高値の成因については別途、心エコー等により詳細な解析を行った結果、循環血漿量の増加に起因する継続的な心臓への容量負荷によることが判明し、ピオグリタゾン塩酸塩による心肥大は適応あるいは代償性の変化と考えられた。また、貧血は循環血漿量の増加に起因した二次的な変化と考えられる。このほか、ラットでは脂肪組織の変化(脂肪細胞の肥大及び過形成)及び骨に対する影響(胸骨骨形成異常及び大腿骨、脛骨骨端線閉鎖)がみられたが、イヌ及びサルではこれらの変化はなかった。

(武田薬品・研究所)

### メトホルミン塩酸塩

下記の投与方法において、毒性を示さなかった。<sup>38)</sup>

動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)
ラット	1年間	経口	10
イヌ	1年間	皮下	50
ウサギ	10日~3ヵ月間	皮下	10~50
		経口	100

## 2-3 生殖発生毒性試験

### ピオグリタゾン塩酸塩

	動物種	投与経路・時期	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	
				親	胎児・出生児
Seg I	ラット	経口(♂交配前10週から剖検前日) (♀交配前2週から妊娠19日 あるいは分娩後21~23日)	10、20、40	<10	<10
	ラット	経口(♂交配前10週から剖検前日) (♀交配前2週から妊娠19日 あるいは分娩後21~23日)	0.3、1、3、10	3	10
Seg II	ラット	経口・12日(妊娠6~17日)	20、40、80	<20	<20
	ラット	経口・12日(妊娠6~17日)	1、3、10、20	3	10
	ウサギ	経口・13日(妊娠6~18日)	40、80、160	40	80
Seg III	ラット	経口・4週(妊娠15~分娩後21日)	10、20、40	<10	<10
	ラット	経口・4週(妊娠15~分娩後22日)	0.3、1、3、10	1	3

投与量及び無毒性量はピオグリタゾンとして表示

親動物の観察で、Seg Iのラット雄10mg/kgで摂餌量の増加を伴った体重増加の促進、雌で妊娠中に摂餌量の高値がみられたが、生殖機能には異常はなかった。Seg IIのラット10及び20mg/kgでは体重増加の抑制(妊娠14~20日)、20mg/kg以上で体重増加の促進(妊娠6~12日)、摂餌量の高値、40mg/kg以上で妊娠期間の延長がみられた。Seg IIのウサギ160mg/kgで1例が死亡し、1例が流産した。また、80mg/kg以上で糞便量の減少、体重増加の抑制及び摂餌量の低値がみられた。Seg IIIのラット3mg/kg以上でも摂餌量の高値がみられた。上記試験でみられた摂餌量の高値はピオグリタゾン塩酸塩の薬理作用に起因した変化であると考えられた。

胚・胎児の観察では、Seg Iのラット20mg/kg以上で胎児体重の低値及び内臓変異発現率の高値がみられた。Seg IIのラット20mg/kg以上で胚・胎児死亡率の高値及び胎盤重量の高値、80mg/kgで胎児体重の低値がみられた。Seg IIのウサギ160mg/kgでも胚・胎児死亡率の高値がみられた。

出生児の観察では、Seg Iのラット10mg/kg以上に体重の低値及び形態分化・機能発達の遅延がみられた。Seg IIのラット40mg/kg以上で死産児数の高値、生存率の低値がみられ、80mg/kgでは出生時体重の低値もみられた。Seg IIIのラット10mg/kg以上に体重の低値及び形態分化・行動・機能発達の遅延がみられた。

(武田薬品・研究所)

### メトホルミン塩酸塩

ラットに妊娠1日目から12日目にメトホルミン塩酸塩を500mg又は1000mg/kgを経口投与したところ、催奇形性がみられた。<sup>31)</sup>

投与量	例数(流産)	胎児数		奇形数	
		生存	死亡	軽度	重度
対照	15(1)	134	0	0	0
500mg/kg/日	60(11)	371	54	6	2
1000mg/kg/日	30(6)	187	19	4	0

## 2 - 4 その他の特殊毒性

### ピオグリタゾン塩酸塩

#### (1) 変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性はみられなかった。また、CHO細胞、AS52細胞及びマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験においても突然変異誘発作用はなかった。CHL細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験では染色体及び小核の増加はみられず、さらに、ラットの肝細胞を用いたUDS試験ではDNA損傷作用はなかった。

(武田薬品・研究所)

#### (2) がん原性試験

動物種	投与経路・期間	投与量(mg/kg/日)	試験結果
ラット	経口・24ヵ月	♂: 0.9、3.6、7.3、14.5、57.1 ♀: 0.9、3.6、14.5、57.1	低頻度の膀胱腫瘍 ♂: $\geq 3.6$ mg/kg/日 ♀: 陰性
マウス	経口・24ヵ月	2.7、9.1、27.2、90.7	陰性

投与量及び試験結果はピオグリタゾンとして表示  
3.6mg/kg以上の雄ラットにおいて、低頻度の膀胱移行上皮の腫瘍がみられた。なお、雌ラット及び雌雄マウスにおいては、いずれの組織・器官においても腫瘍原性はなかった。膀胱の増殖性病変を示したラットの約60%に結石等の石灰化に関連した病理組織所見が付随してみられ、膀胱腫瘍と尿結石あるいは尿中結晶等との関連が示唆された。そこで、さらにラット主要尿中代謝物の変異原性、結石の成分及びピオグリタゾン塩酸塩を投与したラットの尿性状について検討するとともに文献的考察を加えた結果、ピオグリタゾン塩酸塩は代謝物を含めて変異原性はなく、ピオグリタゾン塩酸塩の投与によりラット尿性状に変化が生じ、ときに膀胱上皮に腫瘍を含む増殖性病変を誘発したものと考えられ、ピオグリタゾン塩酸塩による膀胱腫瘍はラットに特異的であると推察された。

(武田薬品・研究所)

#### (3) その他

ピオグリタゾン塩酸塩の代謝物M-II、M-III、M-IV及びM-Vのマウス単回投与毒性試験では、それらの毒性は原薬と同等かあるいは弱かった。M-IVのイヌ反復投与毒性試験の中及び高用量では、原薬と同様の毒性変化がみられた。また、類縁物質Iをピオグリタゾン塩酸塩に混合して投与、あるいは暴露したラットの亜急性毒性試験及び変異原性試験において、新たな毒性の発現及び毒性の増強はなかった。

(武田薬品・研究所)

### メトホルミン塩酸塩

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：メタクト配合錠LD・HD 劇薬、注意—医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ピオグリタゾン塩酸塩 該当しない  
メトホルミン塩酸塩 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

3年（外箱に表示の使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### 4-1 薬局での取り扱いについて

本剤とオルメサルタン メドキシミル製剤等との一包化は避けること。

[一包化して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変色することがある。]

#### 4-2 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

○循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。

○本剤は他の糖尿病用薬と併用した際に低血糖を起こすことがあるので、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意喚起すること。

○乳酸アシドーシス及び低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。また、まれに重篤な乳酸アシドーシス、低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業や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。

○本剤投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう指導すること。

○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。

### 5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装 \_\_\_\_\_

配合錠LD：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)

配合錠HD：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、500錠(10錠×50)

7. 容器の材質 \_\_\_\_\_

PTP包装：PTPシート、内袋、乾燥剤、紙箱

8. 同一成分・同効薬 \_\_\_\_\_

同一成分薬：なし

同 効 薬：ピオグリタゾン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩等の糖尿病用薬

9. 国際誕生年月日 \_\_\_\_\_

該当資料なし

10. 製造販売承認年月日及び承認番号 \_\_\_\_\_

承認年月日：2010年4月16日

承認番号：メタクト配合錠LD：22200AMX00312

メタクト配合錠HD：22200AMX00313

11. 薬価基準収載年月日 \_\_\_\_\_

2010年6月11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 \_\_\_\_\_

該当しない

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：2017年3月30日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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 \_\_\_\_\_

4年：2010年4月16日～2014年4月15日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 \_\_\_\_\_

本剤は、投薬（あるいは投与）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
メタクト配合錠 LD	119863801	3969100F1020	621986301
メタクト配合錠 HD	119864501	3969100F2027	621986401

17. 保険給付上の注意

---

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

---

- 1) Yamasaki Y. et al. : Tohoku J. Exp. Med. 1997,**183**(3):173
- 2) 池田 衡 他 : 薬理と治療 1997,**25**(2):337
- 3) Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1990,**40**(I),3:263
- 4) Murase K. et al. : Diabetologia 1998,**41**(3):257
- 5) Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1990,**40**(I),4:436
- 6) Kawamori R. et al. : Diabetes Res.Clin.Pract. 1998,**41**(1):35
- 7) Lee A. J. : Pharmacotherapy 1996,**16**(3):327
- 8) Hayakawa T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996,**223**(2):439
- 9) Proske G. et al. : Arzneimittel-Forsch. 1962,**12**(3):314
- 10) Opitz K. et al. : Dtsch. Med. Wochenschr. 1962,**87**(2):105
- 11) Sterne J. : Thérapie 1958,**13**(4):650
- 12) 小澤 光 他 : 日本薬理学雑誌 1971,**67**:12
- 13) Kroneberg G. et al. : Arzneimittel-Forsch. 1958,**8**(7a):470
- 14) Musi N. et al. : Diabetes 2002,**51**(7):2074
- 15) 生物学的同等性試験(社内資料)
- 16) Karim A. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2007, **47**(1):48
- 17) Tucker G.T. et al. : Br. J. Clin. Pharmac. 1981,**12**(2):235
- 18) 前芝 良宏 他 : 薬理と治療 1996,**24**(12):2597
- 19) Wittayalertpanya S. et al. : J. Med. Assoc. Thai 2006,**89**(12):2116
- 20) Sirtori C.R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1978,**24**(6):683
- 21) Klepser T.B. et al. : Am. J. Health-Syst. Pharm. 1997,**54**(8):893
- 22) Briggs G.G. et al. : Obstet. Gynecol. 2005,**105**(2):1437
- 23) 兼子 俊男 : 日本内科学会雑誌 1963,**52**(9):78
- 24) Kiyota Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1997,**47**(I),1:22
- 25) Scheen A.J. : Drug Safety 2005,**28**(7):601
- 26) ヒト P450 分子種発現系ミクロゾームによる代謝に関する試験(社内資料)
- 27) チトクローム P450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料)
- 28) Study No.AE-4997-G,Final Report(Takeda Pharmaceutical Company Ltd.社内資料)
- 29) 東 純一 他 : 臨牀と研究 1997,**74**(6):1627
- 30) Lalau J.D. et al. : Int. J. Clin. Pharmacpl. Ther. Toxicol. 1989,**27**(6):285
- 31) Tuchmann-Duplessis H.et al. : Compt.Rend. 1961,**253**:321
- 32) Lewis J. D. et al. : JAMA. 2015,**314**(3):265
- 33) Korhonen P. et al. : BMJ. 2016,**354**:i3903

- 34) Azoulay L. et al. : BMJ. 2012,**344**:e3645
- 35) Hsiao F.Y. et al. : Drug Safety. 2013,**36**(8):643
- 36) Saez E. et al. : Nature Medicine 1998,**4**(9):1058
- 37) Lefebvre A.M. et al : Nature Medicine 1998,**4**(9):1053
- 38) Duval D. : Thérapie 1959,**14**(1):70
- 39) Sambol N.C. et al. : J.Clin.Pharmacol. 1995,**35**(11):1094

## 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

配合処方異なるが、米国等で販売している（2017年1月現在）。

#### ■米国、EUでの承認状況

国名	販売名	剤形	含量	効能・効果	許可年月
米国	ACTOPLUS MET	錠剤	AD 15mg/ MET 500mg AD 15mg/ MET 850mg	食事・運動療法の補助療法として、すでにピオグリタゾンとメトホルミンの併用療法を行っている2型糖尿病患者、メトホルミン単独では糖尿病が十分に管理されていない2型糖尿病患者、又は当初はピオグリタゾン単独で効果があったが追加の血糖コントロールが必要となった2型糖尿病患者における血糖コントロール改善。	2005年8月
EU	Competact	錠剤	AD 15mg/ MET 850mg	経口メトホルミン単独では最大忍容量によっても十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者（特に肥満患者）	2006年7月

AD：ピオグリタゾン塩酸塩、MET：メトホルミン塩酸塩

### 2. 海外における臨床支援情報

米国の添付文書（2016年12月）

#### 8.1 Pregnancy

##### Risk Summary

Limited data with ACTOPLUS MET or pioglitazone in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. Published studies with metformin use during pregnancy have not reported a clear association with metformin and major birth defect or miscarriage risk [see Data]. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see Clinical Considerations].

In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed when pioglitazone was administered to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures up to 5- and 35-times the 45 mg clinical dose, respectively, based on body surface area. No adverse developmental effects were observed when metformin was administered to pregnant Sprague Dawley rats and rabbits during the period of organogenesis at doses up to 2- to 6-times, respectively, a 2000 mg clinical dose, based on body surface area [see Data].

The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pregestational diabetes with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with a HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

## **Clinical Considerations**

### *Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk*

Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, still birth and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, still birth, and macrosomia related morbidity.

## **Data**

### **Human Data**

Published data from post-marketing studies have not reported a clear association with metformin and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes when metformin was used during pregnancy. However, these studies cannot definitely establish the absence of any metformin-associated risk because of methodological limitations, including small sample size and inconsistent comparator groups.

### **Animal Data**

#### **Pioglitazone and Metformin hydrochloride**

Animal reproduction studies were not conducted with the combined products in ACTOPLUS MET. The following data are based on studies conducted with the individual components of ACTOPLUS MET.

#### **Pioglitazone**

Pioglitazone administered to pregnant rats during organogenesis did not cause adverse developmental effects at a dose of 20 mg/kg (~5-times the 45 mg clinical dose), but delayed parturition and reduced embryofetal viability at 40 and 80 mg/kg, or  $\geq 9$ -times the 45 mg clinical dose, by body surface area. In pregnant rabbits administered pioglitazone during organogenesis, no adverse developmental effects were observed at 80 mg/kg (~35-times the 45 mg clinical dose), but reduced embryofetal viability at 160 mg/kg, or ~69-times the 45 mg clinical dose, by body surface area. When pregnant rats received pioglitazone during late gestation and lactation, delayed postnatal development, attributed to decreased body weight, occurred in offspring at maternal doses of 10 mg/kg and above or  $\geq 2$ -times the 45 mg clinical dose, by body surface area.

#### **Metformin hydrochloride**

Metformin hydrochloride did not cause adverse developmental effects when administered to pregnant Sprague Dawley rats and rabbits up to 600 mg/kg/day during the period of organogenesis. This represents an exposure of about 2-to 6-times a 2000 mg clinical dose based on body surface area (mg/m<sup>2</sup>) for rats and rabbits, respectively.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There is no information regarding the presence of ACTOPLUS MET or pioglitazone in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Pioglitazone is present in rat milk; however, due to species-specific differences in lactation physiology, animal data may not reliably predict drug levels in human milk. Limited published studies report that metformin is present in human milk [see *Data*]. However, there is insufficient information on the effects of metformin on the breastfed infant and no available information on the effects of metformin on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ACTOPLUS MET and any potential adverse effects on the breastfed infant from ACTOPLUS MET or from the underlying maternal condition.

### Data

Published clinical lactation studies report that metformin is present in human milk which resulted in infant doses approximately 0.11% to 1% of the maternal weight-adjusted dosage and a milk/plasma ratio ranging between 0.13 and 1. However, the studies were not designed to definitely establish the risk of use of metformin during lactation because of small sample size and limited adverse event data collected in infants.

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Discuss the potential for unintended pregnancy with premenopausal women as therapy with ACTOPLUS MET, may result in ovulation in some anovulatory women.

## XIII. 備 考

その他の関連資料

該当しない

