

# 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/スルホニルウレア系薬配合剤  
－2型糖尿病治療剤－

日本薬局方 ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド錠

## ソニアス<sup>®</sup>配合錠LD

## ソニアス<sup>®</sup>配合錠HD

### SONIAS<sup>®</sup> Combination Tablets LD & HD

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中にピオグリタゾンとして15mg及びグリメピリド1mg又はピオグリタゾンとして30mg及びグリメピリド3mg含有
一般名	和名：ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN) グリメピリド (JAN) 洋名：Pioglitazone Hydrochloride (JAN) Glimepiride (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：2011年1月21日 薬価基準収載年月日：2011年3月11日 発売年月日：2011年6月6日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社	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2017年6月改訂の添付文書に基づき作成した。

# 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があり、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 .....	2
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	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
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	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
14. その他	8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	10
3-2 臨床効果	10
3-3 臨床薬理試験：忍容性試験	10
3-4 探索的試験：用量反応探索試験	10
3-5 検証的試験	11
3-6 治療的使用	12

## 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 .....	13
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序 .....	13
2-2 薬効を裏付ける試験成績 .....	14
2-3 作用発現時間・持続時間 .....	19

## 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 .....	20
1-2 最高血中濃度到達時間 .....	20
1-3 臨床試験で確認された血中濃度 .....	20
1-4 中毒域 .....	22
1-5 食事・併用薬の影響 .....	22
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 .....	23
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 .....	23
2-2 吸収速度定数 .....	23
2-3 バイオアベイラビリティ .....	23
2-4 消失速度定数 .....	23
2-5 クリアランス .....	23
2-6 分布容積 .....	23
2-7 血漿蛋白結合率 .....	24
3. 吸 収 .....	24
4. 分 布	
4-1 血液-脳関門通過性 .....	25
4-2 血液-胎盤関門通過性 .....	25
4-3 乳汁への移行性 .....	26
4-4 髄液への移行性 .....	26
4-5 その他の組織への移行性 .....	27
5. 代 謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路 .....	28
5-2 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種 .....	29
5-3 初回通過効果の有無及びその割合 .....	29
5-4 代謝物の活性の有無及び比率 .....	30
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	30

6. 排 泄	
6-1 排泄部位及び経路	30
6-2 排泄率	31
6-3 排泄速度	33
7. 透析等による除去率	33

## 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	34
2. 禁忌内容とその理由	34
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	34
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	35
5. 慎重投与内容とその理由	35
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	35
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	36
7-2 併用注意とその理由	37
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	38
8-2 重大な副作用と初期症状	38
8-3 その他の副作用	39
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	40
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	41
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	41
9. 高齢者への投与	41
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	41
11. 小児等への投与	41
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
13. 過量投与	42
14. 適用上の注意	42
15. その他の注意	42
16. そ の 他	42

## 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)	43
1-2 副次的薬理試験	43
1-3 安全性薬理試験	43
1-4 その他の薬理試験	43

2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	43
2-2 反復投与毒性試験	43
2-3 生殖発生毒性試験	44
2-4 その他の特殊毒性	45

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	47
2. 有効期間又は使用期限	47
3. 貯法・保存条件	47
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	47
4-2 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	47
5. 承認条件等	47
6. 包装	47
7. 容器の材質	47
8. 同一成分・同効薬	48
9. 国際誕生年月日	48
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	48
11. 薬価基準収載年月日	48
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	48
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
14. 再審査期間	48
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
16. 各種コード	48
17. 保険給付上の注意	48

## XI. 文献

1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	49

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50

## XIII. 備考

その他の関連資料	51
----------	----



# 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スルホニルウレア系薬であるグリメピリドとの配合剤である。

ピオグリタゾン塩酸塩はPPAR- $\gamma$ に特異的に結合して骨格筋等における糖取り込みを増加させることによってインスリン抵抗性を改善し、グリメピリドは膵 $\beta$ 細胞膜上のSU受容体に結合しインスリン分泌を促進する2型糖尿病治療剤である。

作用機序の異なる血糖降下薬の併用は、糖尿病診療ガイドラインにおいてほとんどの組合せで血糖コントロールの改善が認められると記載されており、これまで広く医療現場で実施されている。

一方、慢性疾患である糖尿病の治療は長期にわたる血糖コントロールが必要となるが、現状では必ずしも十分とはいえないことが報告されている。また、良好な血糖コントロールは高い服薬遵守により得られること、及び服薬遵守の向上には服薬錠数の関与が大きいことが報告されている。

以上の背景から、本配合錠は各単剤による併用療法と比較して服用する製剤の種類、錠数が減少することを目指して開発され、2011年1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) インスリン抵抗改善薬であるピオグリタゾンと、インスリン分泌不全を改善するグリメピリドとの配合剤である。
- (2) 糖尿病の主要な病態である、インスリン抵抗性及びインスリン分泌不全を改善することで血糖値を低下させる。
- (3) グリメピリド単独療法で効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、ソニアス配合錠を投与したところ優れた血糖改善作用を示した。<sup>\*</sup>
- (4) ソニアス配合錠の用法・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・錠数が減少する。
- (5) 副作用

承認時までに行われた試験でピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mgを1日1回投与された62例中15例(24.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は浮腫、体重増加であった。

製造販売後の特定使用成績調査では1,447例中66例(4.6%)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、グリメピリド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、低血糖、浮腫、肝機能障害、黄疸、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、横紋筋融解症、間質性肺炎、胃潰瘍の再燃がある。また、再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア剤で報告されている。

<sup>\*</sup>グリメピリド1日3mg単剤の治療により効果不十分な場合は、浮腫、低血糖に注意し、ピオグリタゾンとして1日30mgを上乗せすることが適切であるか慎重に検討してください。

なお、ピオグリタゾンとして1日30mg単剤の治療により効果不十分な場合は、原則としてグリメピリドの開始用量(1日0.5mg～1mg)から各単剤による併用療法を行ってください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名 \_\_\_\_\_

#### 1-1 和 名 \_\_\_\_\_

ソニアス<sup>®</sup> 配合錠LD

ソニアス<sup>®</sup> 配合錠HD

#### 1-2 洋 名 \_\_\_\_\_

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

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

#### 1-3 名称の由来 \_\_\_\_\_

Solid(堅実)に(NI)血糖を改善するActosとSU薬の配合錠

### 2. 一般名 \_\_\_\_\_

#### 2-1 和 名(命名法) \_\_\_\_\_

ピオグリタゾン塩酸塩(JAN)

グリメピリド(JAN)

#### 2-2 洋 名(命名法) \_\_\_\_\_

Pioglitazone Hydrochloride(JAN)、pioglitazone(INN)

Glimepiride(JAN、INN)

#### 2-3 ス テ ム \_\_\_\_\_

ピオグリタゾン塩酸塩

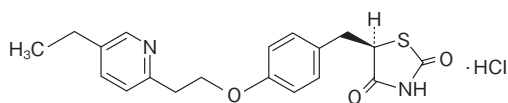
チアゾリジン系薬：-glitazone

グリメピリド

スルホニル尿素系薬：gli(x)

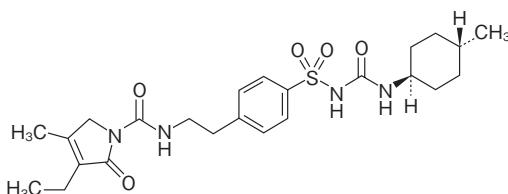
### 3. 構造式又は示性式 \_\_\_\_\_

ピオグリタゾン塩酸塩



及び鏡像異性体

グリメピリド



### 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
グリメピリド	$C_{24}H_{34}N_4O_5S$	490.62

## 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)

グリメピリド

1-(4-[2-[(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carbonyl)amino]ethyl]phenylsulfonyl)-  
3-(*trans*-4-methylcyclohexyl)urea (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

---

開発コード：AD-4833SU

## 7. CAS登録番号

---

ピオグリタゾン塩酸塩：112529-15-4

111025-46-8 (Pioglitazone)

グリメピリド：93479-97-1

### 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。

(日本薬局方)

グリメピリド

本品は白色の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。

本品は0.1mol/L塩酸塩に溶ける。

(日本薬局方)

##### ■各種溶媒に対する溶解度(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

\*pH 1.1 : 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)

グリメピリド

本品はジクロロメタンに溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(日本薬局方)

### 1-3 吸湿性

ピオグリタゾン塩酸塩

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)

グリメピリド

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)

グリメピリド : 約202℃(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

pKa<sub>1</sub> : 5.8(ピリジル基)、pKa<sub>2</sub> : 6.4(チアゾリジル基)

(武田薬品・研究所)

グリメピリド

該当資料なし

### 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)

グリメピリド

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)

グリメピリド

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℃	—	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)

グリメピリド

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±2℃	60±5%	暗所	ポリエチレン袋(密閉)	36ヵ月	変化なし

(武田薬品・研究所)

## 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。

グリメピリド

日局「グリメピリド」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。







グリメピリド

日局「グリメピリド」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

	ソニアス配合錠LD			ソニアス配合錠HD		
剤 形	素錠					
錠剤の色	白色～帯黄白色の層と帯赤白色の層			白色～帯黄白色の層と帯黄白色の層		
形 状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
直径(mm)	7.1			8.1		
厚さ(mm)	約3.3			約3.3		
質量(mg)	160			200		

#### 1-2 製剤の物性

#### 1-3 識別コード

配合錠LD：⊕323

配合錠HD：⊕324

#### 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)及びグリメピリド1mg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)及びグリメピリド3mgを含有する。

#### 2-2 添加物

乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート80、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄(以上、全製剤に配合)、三二酸化鉄(ソニアス配合錠LDにのみ配合)

#### 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通りであった。

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+乾燥剤+内袋+紙箱 ポリエチレン瓶+乾燥剤	36 ヶ月	変化なし
苛酷試験(光)	—	—	D65光源 (2,000lx)	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆った) 対照(上記をアルミホイルで 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・グリメピリド錠」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・グリメピリド錠」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・グリメピリド錠」定量法による。

#### 11. 力 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グリメピリド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) **本剤LD**(ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg)については、原則として、既にピオグリタゾンとして1日15mg及びグリメピリド1日1mg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として1日15mg又はグリメピリド1日1mgの単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。
- (3) **本剤HD**(ピオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg)については、原則として、既にピオグリタゾンとして1日30mg及びグリメピリド1日3mgを併用し状態が安定している場合、あるいはグリメピリド1日3mgの単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。
- (4) ピオグリタゾン塩酸塩の治療により効果不十分な場合の本剤使用に関する臨床試験を実施しておらず、有効性及び安全性に関する成績は限られている。
- (5) 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グリメピリド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/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mg)を朝食前又は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>

ピオグリタゾンによる浮腫やグリメピリドによる低血糖等の副作用が発現するおそれがあるので、ピオグリタゾン及びグリメピリドの各単剤の用法・用量及び以下を考慮して、患者毎に本剤の用量を決めること。

- (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、グリメピリド1日1mg単剤の治療により効果不十分な女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、ピオグリタゾン/グリメピリドとして1日1回15mg/1mgから投与を開始することが望ましい。
- (2) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、グリメピリド1日1mg単剤の治療により効果不十分な高齢者に投与する場合は、ピオグリタゾン/グリメピリドとして1日1回15mg/1mgから投与を開始することが望ましい。
- (3) グリメピリド1日3mg単剤の治療により効果不十分な場合は、浮腫、低血糖等に注意し、ピオグリタゾンとして1日30mgを上乗せすることが適切であるか慎重に検討すること。

(4) ピオグリタゾンとして1日30mg単剤の治療により効果不十分な場合は、原則としてグリメピリドの開始用量(1日0.5～1mg)から各単剤の併用療法を行うこと。

### 3. 臨床成績

#### 3-1 臨床データパッケージ

下記の評価資料及び参考資料をもとに承認された。

	相	対象	試験内容	試験デザイン・盲検性
国内 (評価)	第Ⅰ相	健康成人男子	配合剤と各単剤の生物学的同等性試験	非盲検無作為割付クロスオーバー試験
	第Ⅲ相	グリメピリド投与中2型糖尿病患者	配合剤に関する臨床薬理試験	非盲検多施設共同試験
英国 (参考)	第Ⅰ相	健康成人男女	配合剤に関する食事の影響試験	非盲検無作為割付クロスオーバー試験
国内 (参考)	市 販 後 調 査	2型糖尿病患者*	使用成績調査	—
			特別調査(長期使用調査)	
			その他の特別調査 (肝機能に対する調査)	

\*アクトス錠の市販後調査において、ピオグリタゾン塩酸塩の投与開始時にピオグリタゾンとして15mg/日とグリメピリド1mg/日を併用していた症例及びピオグリタゾンとして30mg/日とグリメピリド3mg/日を併用していた症例を安全性データの解析対象とした。

#### 3-2 臨床効果

グリメピリド使用中の2型糖尿病患者を対象に、グリメピリドに代えて1日1回ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg配合錠(31例)又は30mg/3mg配合錠(31例)を朝食前又は朝食後に8週間経口投与した結果、HbA1c及び空腹時血糖値の投与前からの変化量は、両群ともに有意な差が認められた。<sup>1)</sup>

	HbA1c (JDS値)			空腹時血糖値		
	投与前値 (%)	変化量 (%)	一標本t検定	投与前値 (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	一標本t検定
15mg/1mg錠投与群	7.96 ± 0.76	-0.59 ± 0.56	p < 0.0001	166.0 ± 30.2	-12.5 ± 21.7	p = 0.0032
30mg/3mg錠投与群	8.41 ± 0.68	-0.55 ± 0.64	p < 0.0001	190.8 ± 36.9	-29.1 ± 35.4	p < 0.0001

(平均値±標準偏差)

#### 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

#### 非盲検試験<sup>1)</sup>

試験の目的	食事療法、運動療法に加えてグリメピリドを投与しても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド配合錠を切り替え投与し、グリメピリドに対するピオグリタゾン塩酸塩の上乗せによる有効性及び安全性を非盲検試験法により検討した。		
試験の種類	非盲検、多施設共同試験		
対象	2型糖尿病患者		
主な選択基準	<p>(1) 対照観察期開始時(-4週)の過去4週間及び対照観察期中に、一定の食事療法、運動療法(実施可能な場合)を実施している者</p> <p>(2) 対照観察期開始(-4週)の過去4週間及び対照観察期中に、グリメピリドを一定の用法、用量(1回1mg又は1回3mg、1日1回、朝食前又は朝食後)で使用している者</p> <p>(3) 対照観察期開始2週後(-2週)のHbA1cが7.0%以上10.0%未満の者 等</p>		
主な除外基準	<p>(1) 対照観察期開始時(-4週)の過去4週間及び対照観察期中に、グリメピリド以外の糖尿病治療薬(インスリン製剤を含む)を投与された者</p> <p>(2) 過去に治療行為として、又は治験でチアゾリジン薬を投与された者</p> <p>(3) 臨床的に明らかな肝機能障害[例えばAST(GOT)、ALT(GPT)が基準上限の2.5倍以上]のある者</p> <p>(4) 臨床的に明らかな腎機能障害[例えばクレアチニンが基準値上限の1.5倍以上]のある者 等</p>		
例数	62例		
投与方法		対照観察期(4週間)	治療期(8週間)
	15mg/1mg錠投与群	グリメピリド 1mg	配合錠(ピオグリタゾンとして15mg/グリメピリド1mg)
	30mg/3mg錠投与群	グリメピリド 3mg	配合錠(ピオグリタゾンとして30mg/グリメピリド3mg)
	1日1回朝食前又は朝食後に経口投与。 投与する治験薬の用法(朝食前又は朝食後)及びグリメピリドの用量は、対照観察期開始時の過去4週間のグリメピリドの用法及び用量と同一とした。		
主要評価項目	HbA1c		
副次的評価項目	空腹時血糖		
結果	<p>治療期終了時のHbA1cの変化量(V-3-2臨床効果参照)は、15mg/1mg錠投与群(31例)で<math>-0.59 \pm 0.56\%</math>、30mg/3mg錠投与群(31例)<math>-0.55 \pm 0.64\%</math>であり、いずれの投与群とも対照観察期終了時(0週)と比較して有意に低下した(<math>p &lt; 0.0001</math>、一標本t検定)。</p> <p>また、治療期終了時の空腹時血糖の変化量(V-3-2臨床効果参照)は、15mg/1mg錠投与群(31例)で<math>-12.5 \pm 21.67\text{mg/dL}</math>、30mg/3mg錠投与群(31例)<math>-29.1 \pm 35.38\text{mg/dL}</math>であり、いずれの投与群とも対照観察期終了時(0週)と比較して有意に低下した(<math>p = 0.0032</math>及び<math>p &lt; 0.0001</math>、一標本t検定)。</p> <p>本剤との因果関係が否定できない有害事象は15mg/1mg錠投与群16.1%(5/31例)、30mg/3mg錠投与群32.3%(10/31例)にみられ、主なものは15mg/1mg錠投与群で体重増加、30mg/3mg錠投与群で体重増加、浮腫、便秘であった。</p>		

注意：HbA1cはJDS値である。

### 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

スルホニルウレア系経口血糖降下剤

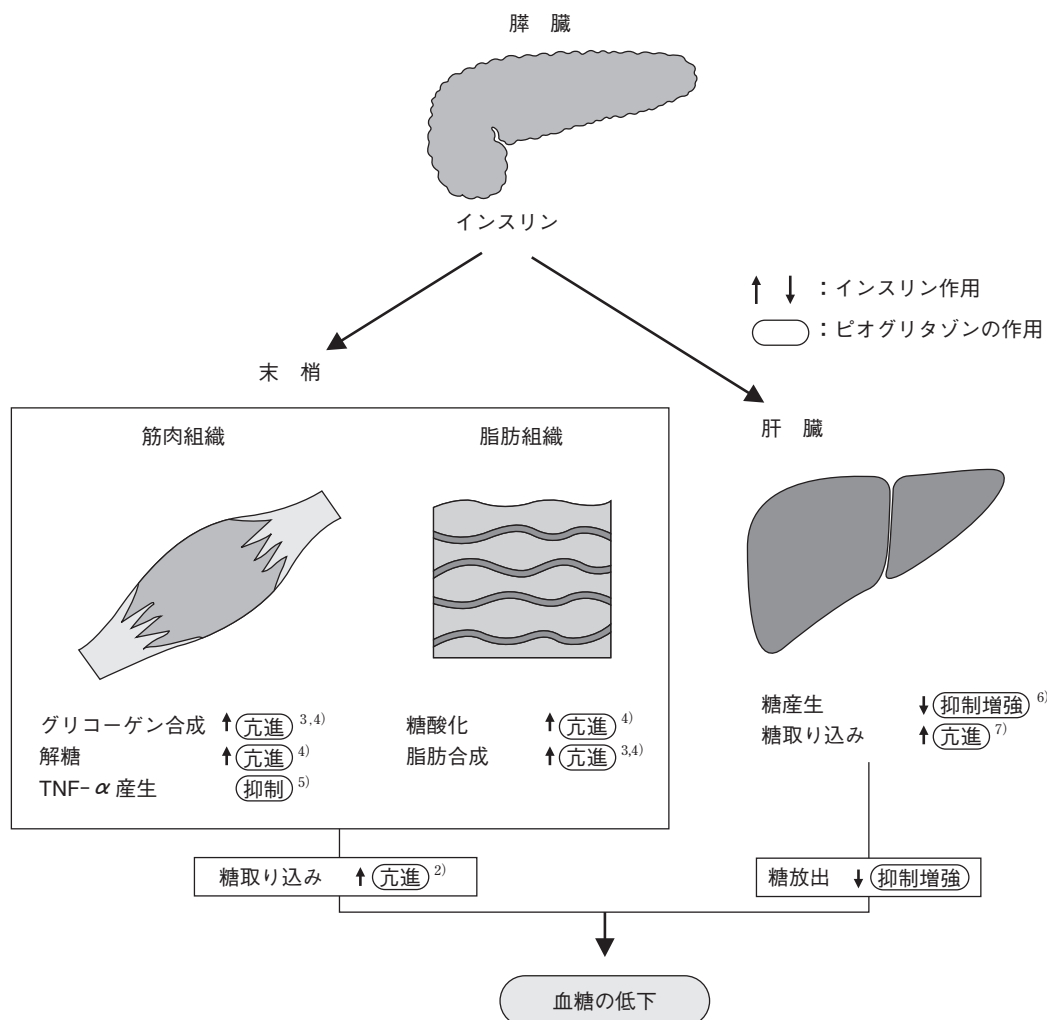
### 2. 薬理作用

#### 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



グリメピリド

グリメピリドは主に膵β細胞の刺激による内因性インスリン分泌の促進(膵作用)により、血糖降下作用を発現するものと考えられる。<sup>8,9)</sup>また、*in vitro* 試験において糖輸送担体の活性化等の関与が示されている。<sup>10,11)</sup>

## 2-2 薬効を裏付ける試験成績

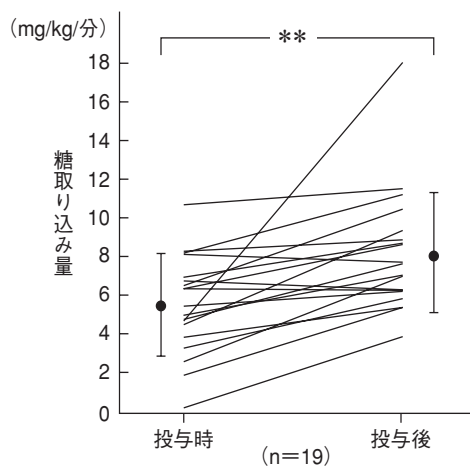
### ピオグリタゾン塩酸塩 投与

#### (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>2)</sup>

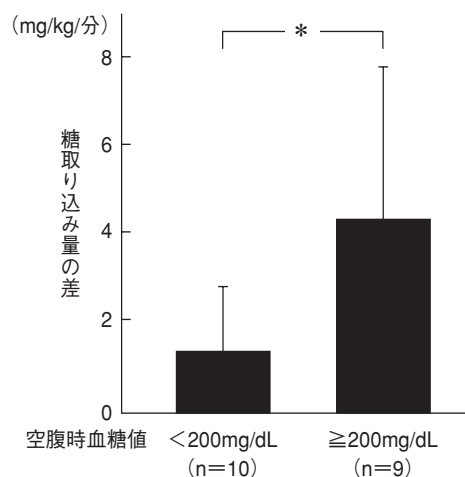
##### ■糖取り込み作用



mean±SD、

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

##### ■空腹時血糖値別の糖取り込み亢進



##### [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。

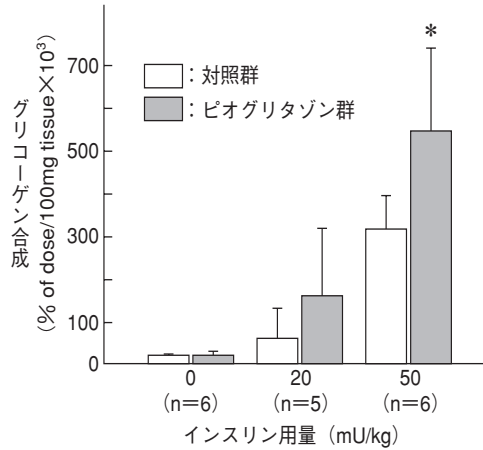
投与方法：ピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして30mg)を1日1回、3ヵ月間投与した。

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。

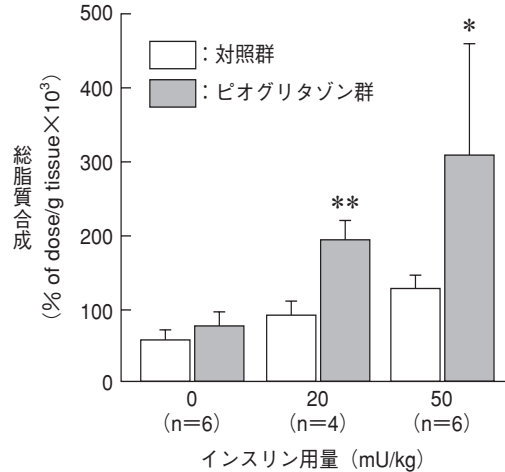
## 2) 糖取り込み促進作用(マウス)

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、ピオグリタゾン是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>3)</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

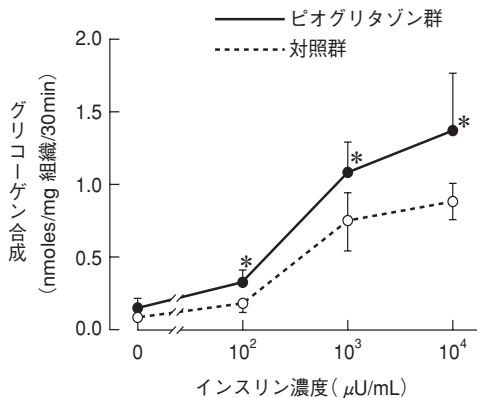
#### [試験方法]

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、横隔膜及び副睾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。

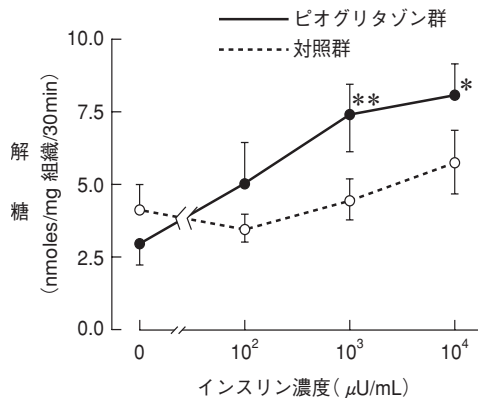
## 3) グリコーゲン合成及び解糖亢進作用(ラット)

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>4)</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

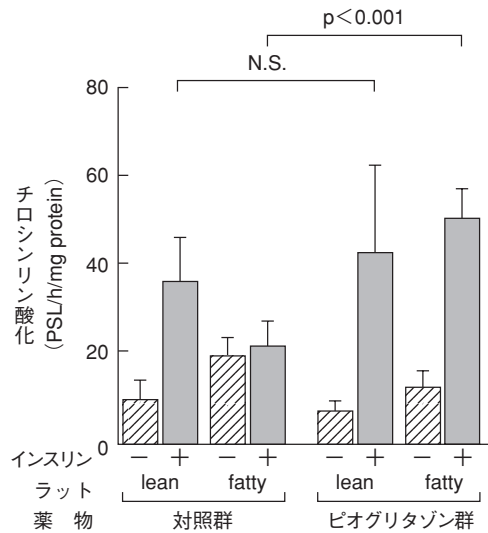
#### [試験方法]

Wistar fattyラット(6週齢雄性)にピオグリタゾン(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及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) インスリンの細胞内情報伝達機構の改善作用(ラット)

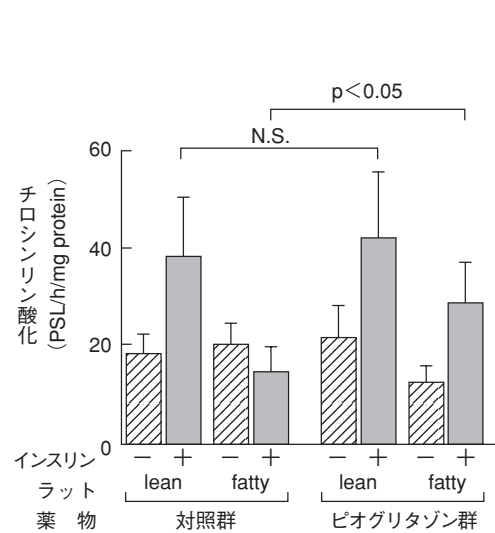
Wistar fattyラットの骨格筋において、ピオグリタゾン(PIO)はグルコース取り込み、グリコーゲン合成などに関係するインスリン受容体(IRs)・インスリン受容体基質(IRS-1)のリン酸化、およびその後のシグナル伝達に参与するPI3(ホスファチジルイノシトール3)キナーゼ活性が低下しているのを正常化した。一方、正常ラット(leanラット)では影響は認められなかった。<sup>12)</sup>

##### ■インスリン受容体(IRs)のリン酸化に及ぼす影響



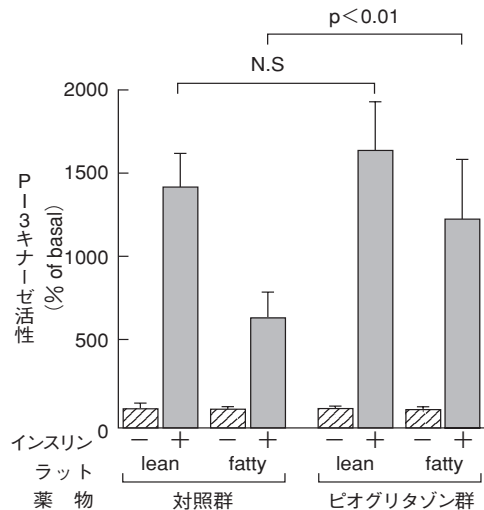
mean±SD, n=6, Studentのt検定

##### ■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のt検定

##### ■PI3キナーゼ活性化に及ぼす影響



mean±SD, n=4~6, Studentのt検定

#### [試験方法]

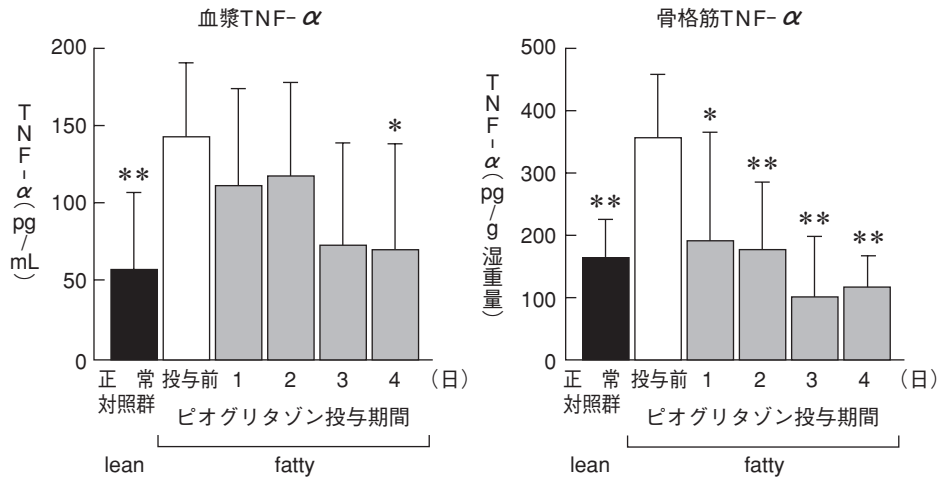
Wistar fattyラット(6週齢雄性)にピオグリタゾン3mg/kg/日を10日間経口投与した後、18時間絶食させ、インスリン投与して骨格筋を採取し、IRsおよびIRS-1のリン酸化、PI3キナーゼ活性を測定した。一方、正常群(leanラット)には本薬の10mg/kg/日を投与し同様に検討した。



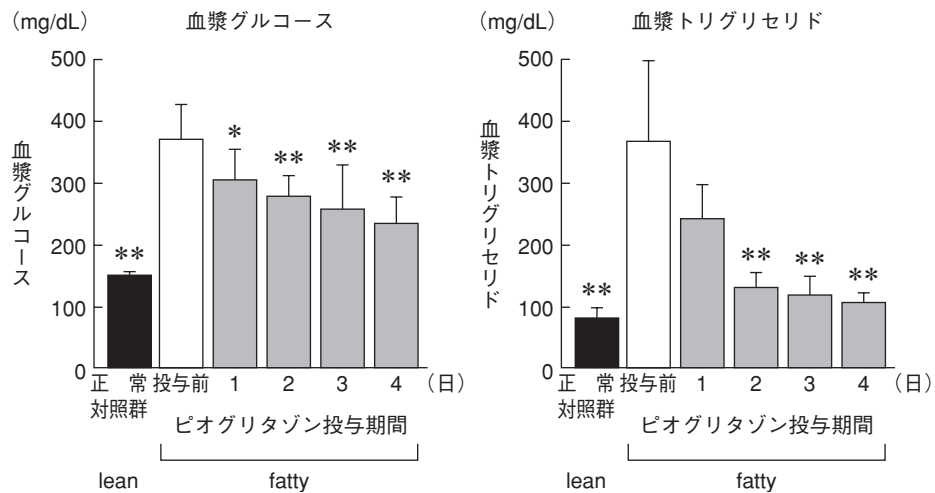
## 5) TNF- $\alpha$ の低下作用(ラット)

Wistar fattyラットにおいて、ピオグリタゾン(PIO)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>5)</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]

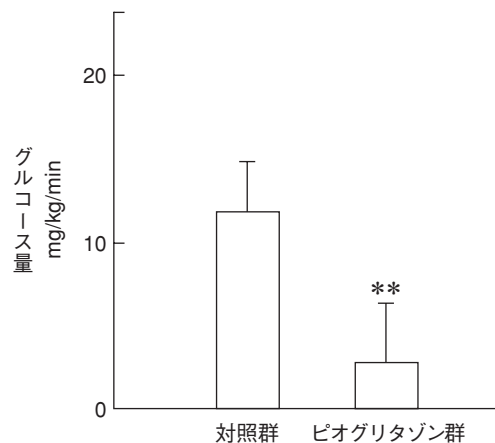
Wistar fattyラット(16週齢雄性)を、ピオグリタゾン投与前、ピオグリタゾン3mg/kg/日の経口投与1、2、3、4日後に屠殺した。無投与の同齢雄性leanラットを正常対照群として、血漿及び骨格筋のTNF- $\alpha$ 、血漿グルコース、トリグリセリドを測定した。

## (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<sup>6)</sup>は肝臓での糖の産生を有意に抑制した。

#### ■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

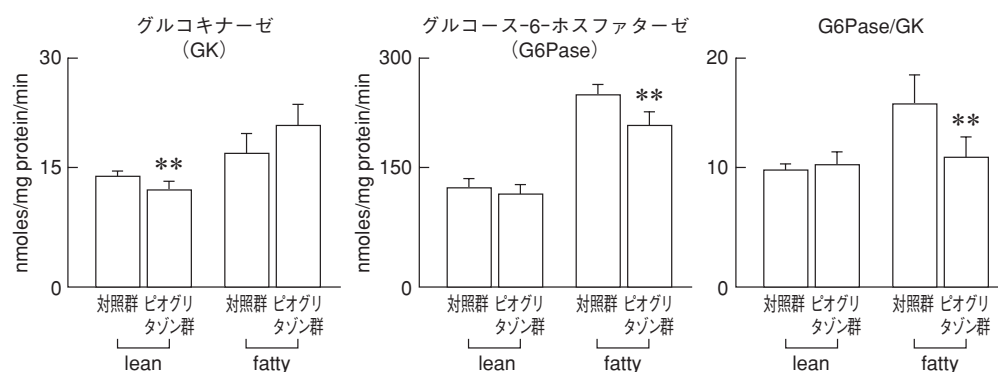
#### [試験方法]

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、Terrettaz & 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) 糖産生に関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>6)</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]

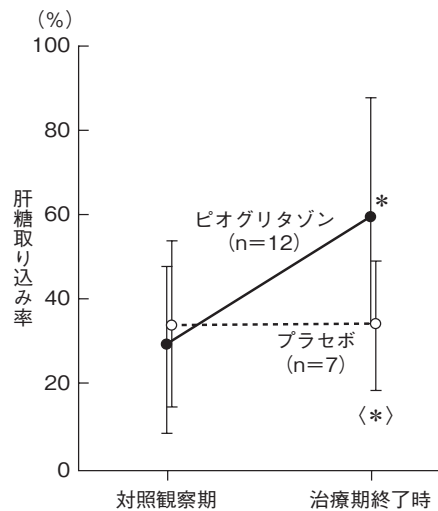
Wistar fattyラット(11週齢雄性)にピオグリタゾン3mg/kg/日を7日間経口投与後、肝臓をホモジナイズし、糖代謝関連酵素活性を測定した。

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>7)</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≤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(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。

#### グリメピリド投与

##### (1) 血糖降下作用及びインスリン分泌作用

健康成人男子9例にグリメピリド1mgを朝食直前に単回投与した時、プラセボ投与時と比べ、朝食後の血中グルコース濃度はグリメピリド投与時において有意に低下した(p<0.05、分散分析)。この時の血清中インスリン濃度のC<sub>max</sub>は、プラセボ投与時と比べグリメピリド投与時では有意差は認められなかったが、朝食後4時間までのAUCはプラセボ投与時と比べ有意に増加した(p<0.05、分散分析)。<sup>8)</sup>

また、ウサギ、ラット、イヌを用いた経口投与試験において、グリメピリドの血糖降下作用は投与1時間後から認められた。グリベンクラミドとの比較では同等もしくはそれ以上の血糖降下作用を示した。<sup>9)</sup>

##### (2) インスリン作用の増強

人工膵島を用いたイヌ正常血糖インスリンクランプ試験で、グリメピリドの投与により末梢組織での糖取り込み促進と、肝糖処理能の増加を認めた。<sup>13,14)</sup> また、グリメピリドはインスリン抵抗性KKA<sup>y</sup>マウスへの長期経口投与により、高血糖及び高インスリン血症を改善した。<sup>15)</sup>

筋肉・脂肪組織を用いた*in vitro*試験において、糖輸送担体の活性化や糖輸送の増加等の機序による膵外作用の関与が報告されている。<sup>11)</sup>

## 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

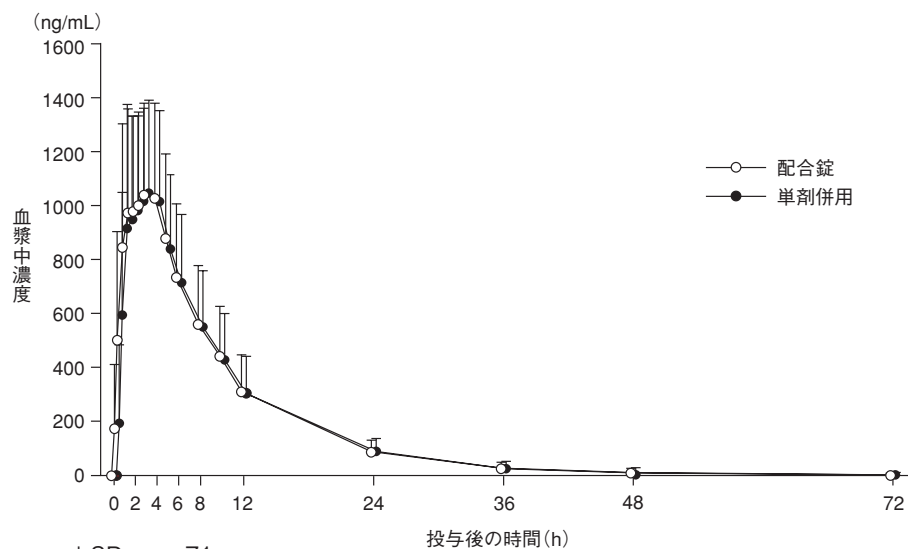
#### 1-3 臨床試験で確認された血中濃度

##### (1) 生物学的同等性

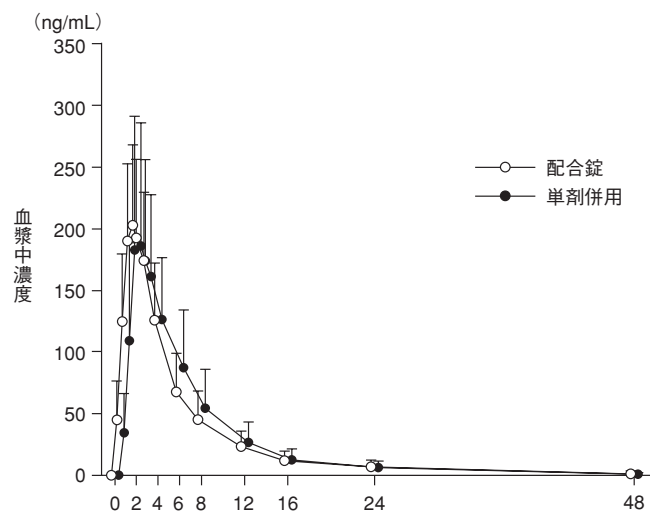
##### 1) ピオグリタゾン及びグリメピリドの血漿中濃度

健康成人71例に対し、ピオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg配合錠とピオグリタゾンとして30mg及びグリメピリド3mg(単剤併用投与)をクロスオーバー法により1日1回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、グリメピリド未変化体の血漿中濃度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>16)</sup>

##### ■ピオグリタゾン未変化体の血漿中濃度の推移



##### ■グリメピリド未変化体の血漿中濃度の推移



## ■薬物動態パラメータ

化合物		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	配合錠	1,183.2 ± 364.4	2.6 ± 1.4	11,842.2 ± 3,607.7	8.9 ± 9.3
	単剤併用	1,193.9 ± 380.6	2.4 ± 1.4	11,812.1 ± 3,907.9	8.8 ± 8.6
グリメピリド 未変化体	配合錠	222.5 ± 64.7	2.2 ± 0.7	1,269.7 ± 426.1	7.5 ± 5.5
	単剤併用	230.4 ± 83.1	2.9 ± 1.5	1,278.8 ± 439.5	6.3 ± 3.3

mean ± SD、n = 71

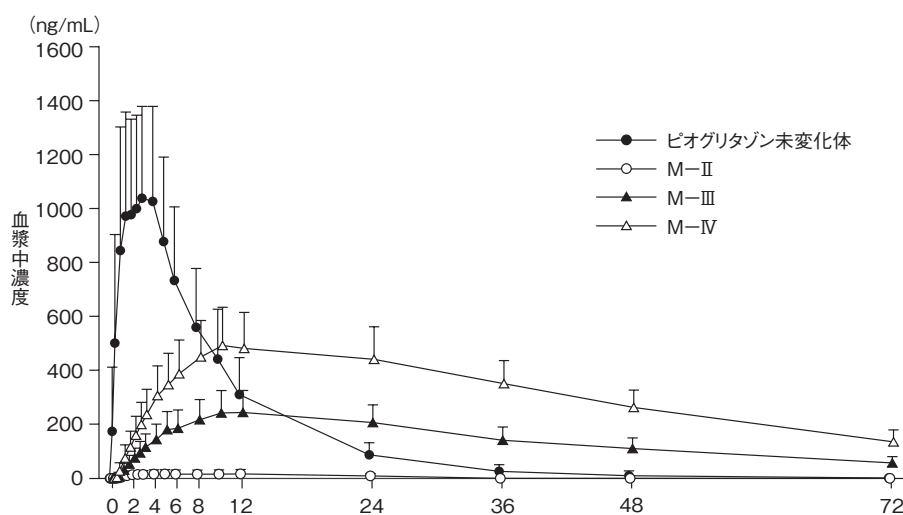
### [生物学的同等性の確認方法]

配合錠投与と単剤併用投与のAUC(ピオグリタゾン未変化体：0-72h、グリメピリド未変化体：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、配合錠投与と単剤併用投与は生物学的に同等であると判断する。

## 2) ピオグリタゾン活性代謝物の血漿中濃度

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>16)</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 = 71

## ■薬物動態パラメータ

化合物	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)
未変化体	1,183.2 ± 364.4	2.6 ± 1.4	11,842.2 ± 3,607.7	8.9 ± 9.3
M-II	37.3 ± 15.4	6.8 ± 2.2 <sup>a)</sup>	1,075.1 ± 465.4 <sup>b)</sup>	15.5 ± 9.2 <sup>b)</sup>
M-III	254.4 ± 84.9	12.6 ± 4.8	12,757.7 ± 4,104.0	28.3 ± 10.2
M-IV	508.3 ± 136.9	13.3 ± 6.3	28,422.2 ± 6,984.2	27.3 ± 9.0

mean ± SD、n = 71、a) n = 65、b) n = 55

## (2) グリメピリドの薬物動態に及ぼすピオグリタゾン併用の影響

2型糖尿病患者62例を対象に、1日1回グリメピリド1mg又は3mgの4週間反復投与時と1日1回ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mg配合錠の2週間反復投与時のグリメピリド未変化体及びその代謝物(M1、M2)の血漿中トラフ濃度を比較したところ、ピオグリタゾンはグリメピリドの薬物動態に影響を与えないと考えられた。<sup>1)</sup>

### ■グリメピリド未変化体及びその代謝物の血漿中トラフ濃度

化合物	グリメピリド単独投与時 (ng/mL)		配合錠投与時 (ng/mL)	
	1mg	3mg	15mg/1mg	30mg/3mg
グリメピリド未変化体	1mg	7.01 ± 19.71	15mg/1mg	6.18 ± 19.87
	3mg	18.07 ± 46.87	30mg/3mg	13.22 ± 27.90
代謝物M1	1mg	3.97 ± 7.28	15mg/1mg	2.53 ± 3.51
	3mg	9.53 ± 15.16	30mg/3mg	9.02 ± 14.50
代謝物M2	1mg	1.09 ± 3.14	15mg/1mg	0.56 ± 1.47
	3mg	2.68 ± 5.51	30mg/3mg	3.02 ± 6.03

mean ± SD, n = 31

## 1-4 中毒域

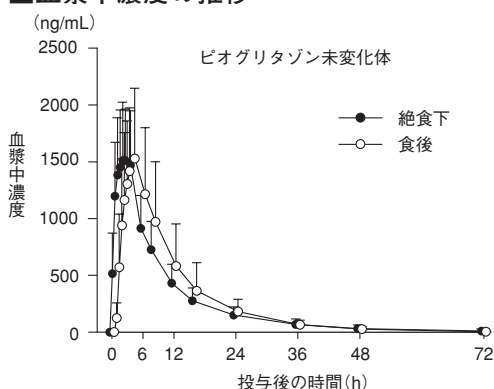
該当資料なし

## 1-5 食事・併用薬の影響

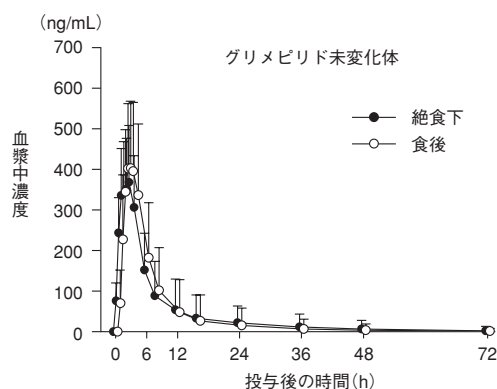
### 食事の影響 [外国人データ]

健康成人24例を対象にクロスオーバー法で、ピオグリタゾン/グリメピリドとして45mg/4mg配合錠を高脂肪食摂取開始の約30分後又は10時間の絶食後に単回経口投与した時、ピオグリタゾン未変化体のAUC及びC<sub>max</sub>、グリメピリド未変化体のAUCのそれぞれの幾何平均比(高脂肪食摂取後投与/絶食下投与)90%信頼区間は同等性基準である0.8 ~ 1.25の範囲内であったが、グリメピリド未変化体のC<sub>max</sub>の幾何平均比90%信頼区間は1.12 ~ 1.33であった。また、ピオグリタゾン未変化体及びグリメピリド未変化体の血漿中濃度の推移は下記のとおりであった。<sup>17)</sup>

### ■血漿中濃度の推移



mean ± SD, n = 24



mean ± SD, n = 24

### ■薬物動態パラメータ

化合物		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	絶食下	1,689.3 ± 498.9	2.8 ± 0.7	17,398.8 ± 5,363.0	13.7 ± 7.6
	食後	1,774.4 ± 564.2	3.2 ± 1.3	18,623.3 ± 7,646.0	10.9 ± 6.5
グリメピリド未変化体	絶食下	396.0 ± 127.9	2.4 ± 0.9	2,988.8 ± 2,946.1	10.5 ± 3.9
	食後	484.4 ± 153.1	2.5 ± 0.9	2,896.5 ± 2,833.1	8.0 ± 3.3

mean ± SD, n = 24

注意：本剤の用法・用量は「V-2 用法及び用量」の項参照

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 \_\_\_\_\_  
コンパートメントモデルによらない解析(ノンコンパートメントモデル)

2-2 吸収速度定数 \_\_\_\_\_  
該当資料なし

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>

グリメピリド  
該当資料なし

2-4 消失速度定数 \_\_\_\_\_  
健康成人71例にピオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg(配合錠)を絶食下で単回経口投与した時、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 $0.1067 \pm 0.0039\text{h}^{-1}$ 、グリメピリド未変化体 $0.1269 \pm 0.0579\text{h}^{-1}$ であった(mean $\pm$ SD)。<sup>16)</sup>

2-5 クリアランス \_\_\_\_\_  
健康成人71例にピオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg(配合錠)を絶食下で単回経口投与した時、みかけの全身クリアランスはピオグリタゾン未変化体 $2.81 \pm 1.00\text{L/h}$ 、グリメピリド未変化体 $2.58 \pm 0.73\text{L/h}$ であった(mean $\pm$ SD)。<sup>16)</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を単回投与した時、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>

グリメピリド  
該当資料なし

## 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 μg/mL) を *in vitro* で、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時の蛋白結合率は、いずれも 98% 以上であった。

[<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時の血漿タンパク質との結合率は、マウスで 0.5、1、6 時間後に 98% 以上、ラットで 2、6、10 時間後に 99% 以上、イヌで 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>

### グリメピリド

該当資料なし

## 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]

#### ◇吸収率

[<sup>14</sup>C] ピオグリタゾン塩酸塩を経口あるいは静脈内投与した時の<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>

#### ◇吸収部位

ラットの胃幽門部、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>0-4</sub> はそれぞれ 0.54、1.00、0.95、0.98、0.47 μg·h/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に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時の。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>

### グリメピリド

該当資料なし



## 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

グリメピリド

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濃度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>

#### ■胎児への移行性

試 料	化合物	濃度 (μg/mL or 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

グリメピリド

該当資料なし

### 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すると、<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>

#### ■乳汁、乳腺中への移行性

試料	化合物	濃度 (μg/mL or g)			
		2時間	6時間	10時間	24時間
母体血漿	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	0.049 ± 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

グリメピリド

該当資料なし

### 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>

##### ■各組織への移行性

組 織	<sup>14</sup> C濃度 (μg/mL or 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

##### グリメピリド

該当資料なし

## 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。

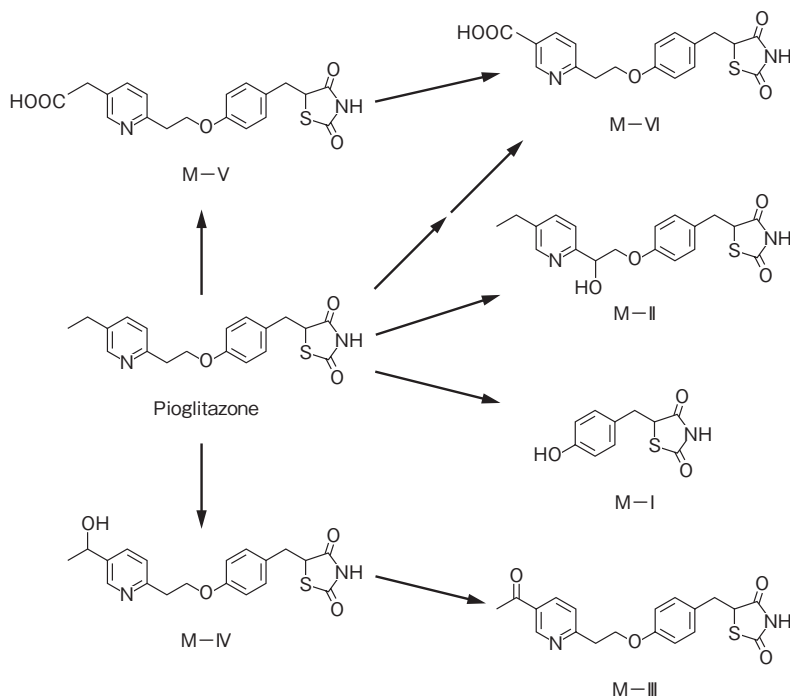
(アクトス錠 承認時資料：1999年9月)

#### ◇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>20)</sup>

#### ■推定代謝経路(ラット、イヌ)



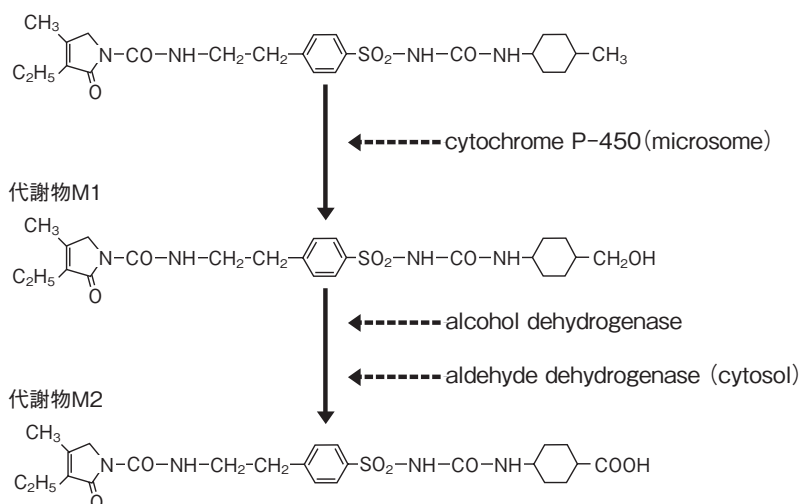
グリメピリド

(参考) [*in vitro*]

ラット肝細胞分画を用いて代謝酵素を検討した結果、グリメピリドは主にCYP2Cサブファミリーの関与によりシクロヘキシル環メチル基の水酸化を受け、引き続いてサイトゾールの酵素によってカルボン酸体に変換されることが示唆されている。<sup>21)</sup>

#### ■推定代謝経路

グリメピリド



### 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*]

ピオグリタゾンは主にCYP2C8で代謝され、他に1A1、1A2、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が関与している。<sup>22)</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、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えなかった。<sup>23)</sup>

グリメピリド

(参考) [*in vitro*]

グリメピリドは主にCYP2C9の関与により、シクロヘキシル環メチル基の水酸化を受ける。<sup>24)</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あるいは静脈内投与した時の、<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>

グリメピリド

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、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)

グリメピリド

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

グリメピリド

健康成人71例にピオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg(配合錠)を絶食下で単回経口投与した時の薬物動態パラメータは下記のとおりであった。<sup>16)</sup>

	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)
グリメピリド未変化体	222.5 ± 64.7	2.2 ± 0.7	1,269.7 ± 426.1	7.5 ± 5.5
代謝物M1	63.9 ± 17.3	3.7 ± 0.8	548.5 ± 145.6	6.8 ± 4.4
代謝物M2	22.4 ± 7.7	4.2 ± 0.7	175.2 ± 44.0	4.9 ± 1.8

mean ± SD, n = 71

### 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>

グリメピリド

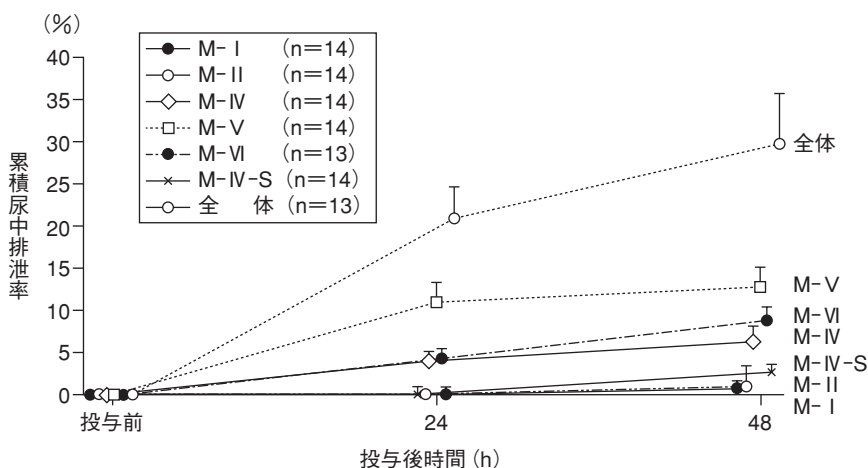
該当資料なし

## 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時、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>25)</sup>

#### ■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時の排泄は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時の排泄は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>

■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

グリメピリド

健康成人男子6例にグリメピリド1mgを朝食直前に単回経口投与した時、尿中にはグリメピリド代謝物のみが検出された。この代謝物は、シクロヘキシル環のメチル基の水酸化体及びカルボン酸体で、投与後24時間までに投与量の44.9%が尿中に排泄された。<sup>26)</sup>

注意：本剤の用法・用量は「V-2 用法及び用量」の項参照



### 6-3 排泄速度

---

ピオグリタゾン

「VII-6-2 排泄率」の項参照

グリメピリド

該当資料なし

### 7. 透析等による除去率

---

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

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

### 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的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) 重篤な肝又は腎機能障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。また、ピオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、重篤な肝機能障害のある患者では蓄積するおそれがある。]
- (3) 重症ケトosis、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。]
- (4) 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。]
- (5) 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。]
- (6) 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)
- (7) 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

### 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) 本剤LD(ピオグリタゾン/グリメピリドとして15mg/1mg)については、原則として、既にピオグリタゾンとして1日15mg及びグリメピリド1日1mg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として1日15mg又はグリメピリド1日1mgの単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。
- (3) 本剤HD(ピオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg)については、原則として、既にピオグリタゾンとして1日30mg及びグリメピリド1日3mgを併用し状態が安定している場合、あるいはグリメピリド1日3mgの単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。
- (4) ピオグリタゾン塩酸塩の治療により効果不十分な場合の本剤使用に関する臨床試験を実施しておらず、有効性及び安全性に関する成績は限られている。
- (5) 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グリメピリド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

ピオグリタゾンによる浮腫やグリメピリドによる低血糖等の副作用が発現するおそれがあるので、ピオグリタゾン及びグリメピリドの各単剤の用法・用量及び以下を考慮して、患者毎に本剤の用量を決めること。

- (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、グリメピリド1日1mg単剤の治療により効果不十分な女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、ピオグリタゾン/グリメピリドとして1日1回15mg/1mgから投与を開始することが望ましい。
- (2) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、グリメピリド1日1mg単剤の治療により効果不十分な高齢者に投与する場合は、ピオグリタゾン/グリメピリドとして1日1回15mg/1mgから投与を開始することが望ましい。
- (3) グリメピリド1日3mg単剤の治療により効果不十分な場合は、浮腫、低血糖等に注意し、ピオグリタゾンとして1日30mgを上乗せすることが適切であるか慎重に検討すること。
- (4) ピオグリタゾンとして1日30mg単剤の治療により効果不十分な場合は、原則としてグリメピリドの開始用量(1日0.5～1mg)から各単剤の併用療法を行うこと。

#### 5. 慎重投与内容とその理由

- (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) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
  - 1) 肝又は腎機能障害(【禁忌】の項参照)
  - 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)
- (3) 他の糖尿病用薬を投与中の患者(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)

#### 6. 重要な基本的注意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) 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、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。  
また、低血糖に関する注意及び対処方法について、患者及びその家族に十分徹底させること。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 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  $\text{kg}/\text{m}^2$ ）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 $5 \mu\text{U}/\text{mL}$ 以上とする。
- (8) 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。
- (9) 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。
- (10) 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。
- (11) 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

ピオグリタゾンは主として肝薬物代謝酵素CYP2C8で代謝され、他に複数の分子種が代謝に関与する。また、グリメピリドは主としてCYP2C9で代謝される。

### 7-1 併用禁忌とその理由

該当しない

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
<p><b>糖尿病用薬</b></p> <p>スルホニルウレア剤 グリベンクラミド、グリクラジド、 トルブタミド 等</p> <p>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</p> <p><math>\alpha</math>-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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>GLP-1アナログ製剤 リラグルチド、エキセナチド、 リキシセナチド</p> <p>インスリン製剤</p> <p>SGLT2阻害剤 イブラグリフロジン L-プロリン、 ダバ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 等</p> <p><b>糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤</b></p> <p><math>\beta</math>-遮断薬、 モノアミン酸化酵素阻害薬、 フィブラート系の高脂血症治療薬、 ワルファリン、プロベネシド、 サリチル酸製剤、プロピオン酸系消炎薬、 アリアル酢酸系消炎薬、オキシカム系消炎薬、 クラリスロマイシン、サルファ剤、 クロラムフェニコール、 テトラサイクリン系抗生物質、 シプロフロキサシン、 レボフロキサシン水和物、 アゾール系抗真菌薬、 シベンゾリンコハク酸塩、 ジソピラミド、ピルメノール塩酸塩水和物 等</p>	<p>左記の糖尿病用薬又は血糖降下作用を増強する薬剤と併用すると、低血糖が起こることがあるので、併用する場合には、血糖値等の患者の状態を十分に観察しながら、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</p> <p>特に<math>\beta</math>-遮断薬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。</p> <p><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。</p> <p>(「副作用」の項参照)</p>
<p><b>糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤</b></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、 利尿薬、ピラジナミド、 イソニアジド、リファンピシン、 ニコチン酸、フェノチアジン系薬剤、 フェニトイン、ブセレリン酢酸塩 等</p>	<p>左記の薬剤と併用すると、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ので、併用する場合には、血糖値等の患者の状態を十分に観察しながら投与すること。</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>

## 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/グリメピリドとして15mg/1mg又は30mg/3mgを1日1回投与された62例中15例(24.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。主な副作用は浮腫、体重増加であった。

製造販売後の特定使用成績調査では1,447例中66例(4.6%)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、グリメピリド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) **低血糖**(初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等)(0.1～5%未満)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。**なお、低血糖症状が認められた場合、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、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間は再発することがある。
- (3) 循環血漿量の増加によると考えられる**浮腫**(8.1%)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。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)
- (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、基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、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。
- (5) **汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少**(いずれも頻度不明)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。

- (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。

(類薬)

再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア剤で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8-3 その他の副作用

ピオグリタゾン、グリメピリド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、痒疹		
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) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

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。

グリメピリド

	頻度不明
1) 血液	白血球減少、貧血
2) 肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、LDH、 $\gamma$ -GTPの上昇
3) 腎臓	BUNの上昇
4) 消化器	嘔気、嘔吐、心窩部痛、下痢、便秘、腹部膨満感、腹痛
5) 過敏症	発疹、痒疹感、光線過敏症
6) 精神神経系	めまい、頭痛
7) その他	電解質異常(血清カリウム上昇、ナトリウム低下等)、倦怠感、CK (CPK)の上昇、浮腫、脱毛、一過性視力障害、味覚異常

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	ピオグリタゾン 効果不十分例
調査症例数	62	調査症例数	1,158
副作用発現症例数	15	副作用発現症例数	51
副作用発現件数	18	副作用発現件数	60
副作用発現症例率(%)	24.2%	副作用発現症例率(%)	4.40%
			5.19%

■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(%)
<b>代謝および栄養障害</b>	2(3.2)	<b>血液およびリンパ系障害</b>	0
高尿酸血症	1(1.6)	貧血	0
低血糖症	1(1.6)	<b>代謝および栄養障害</b>	13(1.12)
<b>胃腸障害</b>	2(3.2)	低血糖症	13(1.12)
便秘	2(3.2)	<b>神経系障害</b>	7(0.60)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	1(1.6)	浮動性めまい	4(0.35)
発疹	1(1.6)	味覚異常	1(0.09)
<b>全身障害および投与局所様態</b>	5(8.0)	頭痛	1(0.09)
浮腫	3(4.8)	感覚鈍麻	1(0.09)
末梢性浮腫	2(3.2)	<b>心臓障害</b>	3(0.26)
<b>臨床検査</b>	8(12.9)	心不全	2(0.17)
体重増加	5(8.0)	うっ血性心不全	1(0.09)
血中CK(CPK)増加	1(1.6)	<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	1(0.09)
血中尿素増加	1(1.6)	胸水	1(0.09)
脳性ナトリウム	1(1.6)	<b>胃腸障害</b>	2(0.17)
利尿ペプチド増加		おくび	1(0.09)
		悪心	1(0.09)
		<b>肝胆道系障害</b>	1(0.09)
		胆石症	1(0.09)
		<b>皮膚および皮下組織障害</b>	4(0.35)
		薬疹	1(0.09)
		そう痒症	2(0.17)
		顔面腫脹	1(0.09)
		蕁麻疹	1(0.09)
		<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	15(1.30)
		顔面浮腫	1(0.09)
		異常感	1(0.09)
		空腹	2(0.17)
		全身性浮腫	0
		浮腫	7(0.60)
		末梢性浮腫	4(0.35)
		突然死	1(0.09)
		<b>臨床検査</b>	12(1.04)
		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(0.09)
		アラニンアミトランスフェラーゼ増加	1(0.09)
		血中トリグリセリド増加	1(0.09)
		血中ブドウ糖減少	1(0.09)
		体重増加	8(0.69)
			6(2.08)

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: 2011 年 1 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

##### ◇その他の副作用

発疹、湿疹、痒痒、痒痒感、光線過敏症

### 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、低血糖があらわれやすいので、ピオグリタゾン/グリメピリドとして1日1回15mg/1mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[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ている。また、スルホニルウレア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。グリメピリドの動物試験(ラット、ウサギ)では催奇形作用が報告されている。]
- (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。[ピオグリタゾン<sup>18)</sup>及びスルホニルウレア剤でラット乳汁中への移行が報告されている。]

### 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は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

- (1) 徴候・症状：低血糖が起こることがある。（「副作用」の項参照）
- (2) 処置：
  - 1) 飲食が可能な場合：ブドウ糖(5～15g)又は10～30gの砂糖の入った吸収の良いジュース、キャンディなどを摂取させる。
  - 2) 意識障害がある場合：ブドウ糖液(50% 20mL)を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。
  - 3) 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) イヌにグリメピリドを投与した慢性毒性試験において、最高用量の320mg/kg投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた*in vitro*試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。
- (3) ラット及びマウスにピオグリタゾン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>の群に膀胱腫瘍がみられた。
- (4) 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。<sup>27～30)</sup>
- (5) 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>31,32)</sup>
- (6) 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

## Ⅷ. 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

動物種 投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg、ピオグリタゾンとして)			
	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	> 1,814	> 1,814	> 1,814	> 1,814

(武田薬品・研究所)

グリメピリド

該当資料なし

#### 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週間試験の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留、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細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留されるか、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)

グリメピリド

該当資料なし

## 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	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、雌で妊娠期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)

グリメピリド

該当資料なし

## 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 ♂：≥ 3.6mg/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性が示唆された。

そこで、さらにラット主要尿中代謝物の変異原性、結石の成分及び本薬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、本薬は代謝物を含めて

変異原性はなく、本薬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た。本薬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)

グリメピリド

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：ソニアス配合錠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  
グリメピリド 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

該当しない

#### 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、患者には服用中の浮腫、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、受診するよう指導すること。
- 重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。  
また、低血糖に関する注意及び対処方法について、患者及びその家族に十分徹底させること。
- 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、乾燥剤、内袋、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：グリメピリド、ピオグリタゾ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	承認番号
ソニラス配合錠LD	2011年1月21日	22300AMX00442
ソニラス配合錠HD		22300AMX00441

11. 薬価基準収載年月日

2011年3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(2011年1月21日～2015年1月20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
ソニラス配合錠LD	120484101	3969101F1025	622048401
ソニラス配合錠HD	120485801	3969101F2021	622048501

17. 保険給付上の注意

該当しない



# XI. 文 献

## 1. 引用文献

---

- 1) ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤臨床試験成績(社内資料)
- 2) Yamasaki Y. et al. : Tohoku J. Exp. Med. 1997, **183**(3) : 173
- 3) 池田 衡 他 : 薬理と治療 1997, **25**(2) : 337
- 4) Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1990, **40**(I), 3 : 263
- 5) Murase K. et al. : Diabetologia 1998, **41**(3) : 257
- 6) Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1990, **40**(I), 4 : 436
- 7) Kawamori R. et al. : Diabetes Res.Clin.Pract. 1998, **41**(1) : 35
- 8) 中島 光好 他 : 臨床医薬 1993, **9**(3) : 535
- 9) Geisen K. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1988, **38**(II), 8 : 1120
- 10) Müller G. et al. : Biochem. Pharmacol. 1994, **48**(5) : 985
- 11) Müller G. et al. : Diabetes 1993, **42** : 1852
- 12) Hayakawa T. et al. : Biochem.Biophys.Res.Comm. 1996, **223**(2) : 439
- 13) 久保田 昌詞 他 : 糖尿病 1995, **38**(6) : 447
- 14) 久保田 昌詞 他 : 糖尿病 1992, **35**(Suppl 1) : 204
- 15) Müller G. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 1995, **28**(Suppl) : S115
- 16) ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤薬物動態試験成績①(社内資料)
- 17) ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤薬物動態試験成績②(社内資料)
- 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) Kiyota Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1997, **47**(I), 1 : 22
- 21) Yamazaki H. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1993, **43**(II), 12 : 1317
- 22) ピオグリタゾンのヒト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)
- 23) ピオグリタゾンのチトクロームP450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料)
- 24) Niemi M. et al. Clin.Pharmacol.Ther. 2002, **72**(3) : 326
- 25) 東 純一 他 : 臨牀と研究 1997, **74**(6) : 1627
- 26) 中島 光好 他 : 臨床医薬 1993, **9**(3) : 503
- 27) Lewis J D. et al. : JAMA. 2015, **314** : 265
- 28) Korhonen P. et al. : BMJ. 2016, **354** : i3903
- 29) Azoulay L. et al. : BMJ. 2012, **344** : e3645
- 30) Hsiao F Y. et al. : Drug Safety. 2013, **36**(8) : 643
- 31) Saez E. et al. : Nature Medicine 1998, **4**(9) : 1058
- 32) Lefebvre A M. et al. : Nature Medicine 1998, **4**(9) : 1053

## 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、ピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリドの配合剤は、米国等で販売されている(2017年1月現在)。

国名	販売名	剤形	含量	効能・効果	許可年月日
米国	DUETACT	錠剤	Pio 30mg/ Gli 2mg Pio 30mg/ Gli 4mg	チアゾリジンジオンとスルホニルウレアの合剤であり、すでにチアゾリジンジオンとスルホニルウレアの併用療法を受けている、あるいはチアゾリジンジオン又はスルホニルウレアの単独療法で十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病成人患者における、血糖コントロール改善を目的とした食事・運動療法の補助療法を適応とする。	2006年7月
欧州	Tandemaact	錠剤	Pio 30mg/ Gli 2mg Pio 30mg/ Gli 4mg Pio 45mg/ Gli 4mg	メトホルミンに不耐性又はメトホルミンが禁忌であり、すでにピオグリタゾンとグリメピリドの併用療法を受けている2型糖尿病患者に治療を適応とする。	2007年1月

Pio：ピオグリタゾン、Gli：グリメピリド

### 2. 海外における臨床支援情報

	分類
FDAの分類：Pregnancy Category	C(2015年3月)

参考：分類の概要

FDAの分類

C：Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

## XIII. 備 考

その他の関連資料

---

該当しない





