

参考文献

(松田智大ほか. 地域がん登録データを基にした腎・尿路がんにおける
記述疫学研究、JACR Monograph No. 12)

処方せん医薬品^{注1)}**アクトス錠15**
アクトス錠30

「タケダ」

ACTOS[®]Tablets 15 & 30

ピオグリタゾン塩酸塩錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
15	21100AMZ00642	1999年11月	1999年12月
30	21100AMZ00643	1999年11月	1999年12月

効能追加	2009年3月
再審査結果	2009年12月

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(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。)

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔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。〕
- (3)重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。〕
- (4)重篤な腎機能障害のある患者
- (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。〕
- (6)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7)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)

2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合
通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1)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、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。
- (2)1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。
- (3)インスリンとの併用時においては、浮腫が多く報告されていることから、1日1回15mgから投与を開始すること。本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30mgを超えないこと。
- (4)一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。

【組成・性状】

	アクトス錠15			アクトス錠30		
1錠中の有効成分	ピオグリタゾンとして15mg (ピオグリタゾン塩酸塩16.53mg)			ピオグリタゾンとして30mg (ピオグリタゾン塩酸塩33.06mg)		
剤形	割線入りの素錠					
錠剤の色	白色～帯黄白色					
識別コード	△ 390			△ 391		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
直径(mm)	7.0			7.0		
厚さ(mm)	2.4			2.5		

添加物：カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物

【効能・効果】**2型糖尿病**

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。

1. 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
 - ② 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
 - ③ 食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
 - ④ 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

<効能・効果に関連する使用上の注意>

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。

【用法・用量】

1. 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又は α -グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合
通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)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)肝又は腎機能障害(【禁忌】の項参照)
 - 3)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 4)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〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 5)激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 6)過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 7)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (2)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)

2. 重要な基本的注意

- (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を行い、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)本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすことがあるので、これらの薬剤との併用時には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、注意を喚起すること。(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)

注1) 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

- (4)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (5)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/m²) 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 μU/mL以上とする。
- (6)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、3ヵ月間投与して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。
- (7)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。
- (8)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ことが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。
- (9)α-グルコシダーゼ阻害剤と本剤 1日45mgの併用における安全性は確立していない(使用経験はほとんどない)。
- (10)α-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の3剤を併用投与する場合の安全性は確立していない(臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている)。
- (11)ビグアナイド系薬剤と本剤 1日45mgの併用における安全性は確立していない(使用経験はほとんどない)。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
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 スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 プホルミン塩酸塩 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース 等 インスリン製剤	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状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。 ・α-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。
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 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 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 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	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。
リファンピシン等のCYP2C8を誘導する薬剤	リファンピシンと併用するとピオグリタゾン ^{注2)} 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。

4. 副作用

承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgが投与された1,368例中の364例(26.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられており[本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：男性3.9%(26/665例)、女性11.2%(72/643例)、インスリン併用投与：男性13.6%(3/22例)、女性28.9%(11/38例)]、また、糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある[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)]。また、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている[本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：0.7%(9/1,308例)、インスリン併用投与：33.3%(20/60例)]。

市販後の使用成績調査(再審査終了時点)では、3,421例中の556例(16.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の本剤での副作用は上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。

(1)重大な副作用

- 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投与する際やインスリンと併用する際には、心不全の徴候に注意すること。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 循環血漿量の増加によると考えられる**浮腫**(8.2%、112/1,368例)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、女性やインスリン併用時、糖尿病性合併症発症例において浮腫の発現が多くみられており、本剤を1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。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)
- 3) **AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP**等の著しい上昇を伴う**肝機能障害、黄疸**(0.1%未満)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。
- 4) 他の糖尿病用薬との併用で、**低血糖症状**(0.1~5%未満)があらわれることがある。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、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、α-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、**低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている**。
- 5) 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。
- **6) **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。
- 7) **胃潰瘍が再燃**した例が報告されている。

(2)その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 血液 ^{注2)}		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 ^{注3)} 、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 ^{注4)}		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 ^{注5)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -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 ^{注6)}	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、骨折 ^{注7)} ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化

注2) 血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。
注3) 「重要な基本的注意(2)」の項参照
注4) このような場合には投与を中止すること。
注5) 発現頻度: AST(GOT) 0.86% (11/1,272例)、ALT(GPT) 0.94% (12/1,276例)、ALP 0.47% (6/1,272例)、 γ -GTP 0.95% (12/1,263例)
注6) 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7) 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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mg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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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。]
- 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。]¹⁾

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 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。]

9. その他の注意

- ラット及びマウスに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。
- 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。^{2, 3)}
- 本剤等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症又は増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁴⁾

健康成人男子にピオグリタゾンを経口投与した時、血中には未変化体及び代謝物-I~VI(M-I~VI)が検出され、そのうちM-II~IVは活性代謝物である。

健康成人男子(8例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、未変化体及び活性代謝物の血中濃度は次図のとおりである。

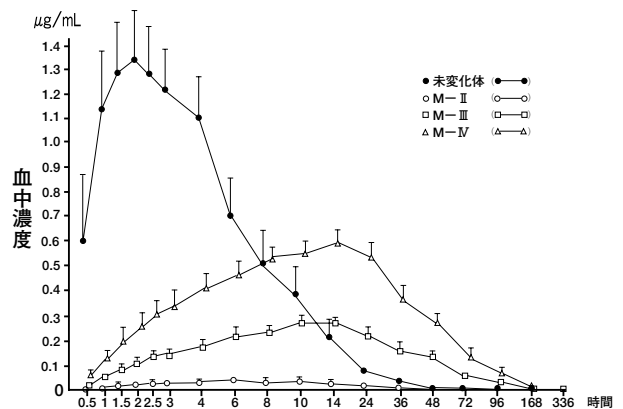
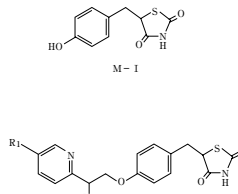
健康成人男子における血中濃度

30mg空腹時投与(8例)

	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-336h} (μ g·h/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	1.4 \pm 0.2	1.8 \pm 0.4	11.6 \pm 2.2	5.4 \pm 1.7
M-II	0.04 \pm 0.02	4.8 \pm 2.5	0.4 \pm 0.3	—
M-III	0.3 \pm 0.0	11.5 \pm 2.1	12.8 \pm 2.1	25.0 \pm 4.7
M-IV	0.6 \pm 0.1	14.8 \pm 4.0	29.5 \pm 4.5	23.8 \pm 2.7

(平均値 \pm 標準偏差)

	R ₁	R ₂
未変化体	H ₃ C-H ₂ C-	H-
M-II	H ₃ C-H ₂ C-	HO-
M-III	H ₃ C-OC-	H-
M-IV	H ₃ C- HO- HC-	H-
M-V	HOOC-H ₂ C-	H-
M-VI	HOOC-	H-



また、健康成人男子(8例)に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のT_{max}の延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられる。

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、M-II~IVの活性は未変化体より弱い。

2. 尿中排泄

健康成人男子(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV~VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%である。⁵⁾

3. 反復投与時の血中濃度

健康成人男子(6例)に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを9日間(2日目は休薬)反復経口投与した時、未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は6~7日目ではほぼ定常状態に達し、反復投与による蓄積性はないものと考えられる。⁴⁾

4. スルホニルウレア剤併用時の血中濃度

スルホニルウレア剤(グリベンクラミド、グリクラジド)使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを7日間投与した時、本剤の未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法のみでの2型糖尿病患者での結果と近似しており、また、スルホニルウレア剤の血中濃度推移及び蛋白結合率に影響はみられていない。⁶⁾

5. α -グルコシダーゼ阻害剤併用時の血中濃度

ボグリボース使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法のみ又はスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者での結果と近似している。⁷⁾

6. ビグアナイド系薬剤併用時の血中濃度

メトホルミン反復投与中の健康成人男子(14例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は本剤単独投与時の健康成人男子(8例)での結果と近似している。

7. その他

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。また、ピオグリタゾンはヒトチトクロームP450分子種発現ミ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い (*in vitro*)。

【臨床成績】⁷⁻¹⁴⁾

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、30mg又は45mgを投与した二重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、総合血糖改善度が評価された821例の改善率(「中等度改善」以上)は50.8%(417/821例)である。

さらに、長期投与試験(28~48週間以上投与)でも、空腹時血糖及びHbA_{1c}の下降は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血糖コントロールが得られている。

なお、下記の治療効果不十分例を対象とした二重盲検比較試験の結果は次のとおりである。

1. 食事療法、運動療法のための2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.08±1.47%(63例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

2. 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.24±1.33%(56例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

3. 食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は0.91±0.89%(55例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

4. 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は0.67±0.80%(83例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

5. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は1.22±1.11%(45例の平均値±標準偏差)の下降が認められている。

【薬効薬理】

本剤はインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

1. 糖代謝改善作用

(1)食事療法、運動療法のための2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-A Gの上昇が認められている。¹⁰⁾

(2)食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-A Gの上昇、血中インスリンの下降が認められている。¹¹⁾

(3)食事療法、運動療法に加えてボグリボースを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。

(4)食事療法、運動療法に加えてメトホルミンを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。

(5)食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。

(6)インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA^yマウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減する。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さない。^{15, 16)}

2. 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾン10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められている。^{15, 16)}

3. インスリン抵抗性改善作用

(1)食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した臨床薬理試験(グルコース・クランプ法)において、末梢組織及び肝の糖取り込み率の上昇が認められている。^{17, 18)}

(2)インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾン14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められている。^{15, 16)}

(3)肥満型糖尿病であるKKA^yマウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副腎丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させる。¹⁵⁾

(4)肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高める。¹⁹⁾

4. 作用機序

(1)末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強する(ex vivo)。また、Wistar fattyラットの副腎丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強する(ex vivo)。¹⁶⁾

(2)肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制する(in vivo)。¹⁹⁾

(3)インスリン受容体作用増強

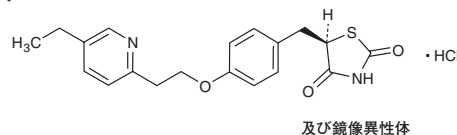
Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進する(in vivo)。²⁰⁾

(4)TNF-α産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF-α産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減する(in vivo)。²¹⁾

*【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



一般名：ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名：(5*R*S)-5-[4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]-thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式：C₁₉H₂₄N₂O₄S·HCl

分子量：392.90

融点：193℃(分解点)

性状：ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド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。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。

【包装】

錠15：100錠(10錠×10)、420錠(14錠×30)、500錠(バラ、10錠×50)

錠30：100錠(10錠×10)、420錠(14錠×30)、500錠(バラ、10錠×50)

【主要文献】

- 1) 前芝良宏 他：薬理と治療, **24**(12)：2597, 1996.
- 2) Saez E. et al.：Nature Medicine, **4**(9)：1058, 1998.
- 3) Lefebvre A-M. et al.：ibid., **4**(9)：1053, 1998.
- 4) 平賀興吾：臨牀と研究, **74**(5)：1184, 1997.
- 5) 東 純一 他：ibid., **74**(6)：1627, 1997.
- 6) 播 穰治 他：ibid., **74**(5)：1217, 1997.
- 7) 兼子俊男 他：ibid., **74**(6)：1540, 1997.
- 8) 兼子俊男 他：ibid., **74**(5)：1250, 1997.
- 9) 兼子俊男 他：ibid., **74**(5)：1278, 1997.
- 10) 兼子俊男 他：ibid., **74**(6)：1491, 1997.
- 11) 兼子俊男 他：ibid., **74**(6)：1515, 1997.
- 12) 高村成良 他：ibid., **74**(6)：1614, 1997.
- 13) 兼子俊男 他：ibid., **74**(6)：1557, 1997.
- 14) 兼子俊男 他：ibid., **74**(6)：1589, 1997.
- 15) 池田 衡 他：薬理と治療, **25**(2)：337, 1997.
- 16) Sugiyama Y. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **40**(I), 3：263, 1990.
- 17) Kawamori R. et al.：Diabetes Research and Clinical Practice, **41**(1)：35, 1998.
- 18) Yamasaki Y. et al.：Tohoku J. Exp. Med., **183**(3)：173, 1997.
- 19) Sugiyama Y. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **40**(I), 4：436, 1990.
- 20) Hayakawa T. et al.：Biochem. Biophys. Res. Commun., **223**(2)：439, 1996.
- 21) Murase K. et al.：Diabetologia, **41**(3)：257, 1998.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

処方せん医薬品^{注1)}

貯法：室温保存。開封後も湿気を避けて保存すること。(本品は高防湿性の内袋により品質保持をはかっている。)

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。(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。)

アクトス[®]OD錠15

アクトス[®]OD錠30

「タケダ」

ACTOS[®]OD Tablets 15 & 30

ピオグリタゾン塩酸塩口腔内崩壊錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
15	22200AMX00046	2010年5月	2010年7月
30	22200AMX00047	2010年5月	2010年7月

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔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。〕
- 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。〕
- 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。〕
- 重篤な腎機能障害のある患者
- 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。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

	アクトスOD錠15	アクトスOD錠30
1錠中の有効成分	ピオグリタゾンとして15mg (ピオグリタゾン塩酸塩16.53mg)	ピオグリタゾンとして30mg (ピオグリタゾン塩酸塩33.06mg)
剤形	割線入りの素錠(口腔内崩壊錠)	
錠剤の色	帯黄白色	
識別コード	⊕ 376	⊕ 377
形状		
直径(mm)	7.1	9.1
厚さ(mm)	2.8	3.6

添加物：結晶セルロース、乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、アスパルテーム、塩化ナトリウム、黄色三二酸化鉄、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール

【効能・効果】

2型糖尿病

ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。

- ①食事療法、運動療法のみに加えてスルホニルウレア剤を使用
 - ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
 - ③食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
 - ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
- 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。

【用法・用量】

- 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又は α -グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合
通常、成人にはピオグリタゾンとして15~30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。
- 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合
通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 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、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。
- 1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。
- インスリンとの併用時においては、浮腫が多く報告されていることから、1日1回15mgから投与を開始すること。本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30mgを超えないこと。
- 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。
- 本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 次に掲げる患者又は状態
 - 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)
 - 肝又は腎機能障害(【禁忌】の項参照)
 - 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 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〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- 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)

2. 重要な基本的注意

- (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)本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすことがあるので、これらの薬剤との併用時には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、注意を喚起すること。(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)
- (4)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (5)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/m²)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5μU/mL以上とする。
- (6)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、3ヵ月間投与して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。
- (7)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。
- (8)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ことが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。
- (9)α-グルコシダーゼ阻害剤と本剤 1日45mgの併用における安全性は確立していない(使用経験はほとんどない)。
- (10)α-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の3剤を併用投与する場合の安全性は確立していない(臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている)。
- (11)ビグアナイド系薬剤と本剤 1日45mgの併用における安全性は確立していない(使用経験はほとんどない)。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病用薬	<ul style="list-style-type: none"> ・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状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。 ・α-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。
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 スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 プロホルミン塩酸塩 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース 等 インスリン製剤	

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 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 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 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	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。
リファンピシン等のCYP2C8を誘導する薬剤	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。

4. 副作用

承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgが投与された1,368例中の364例(26.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられており[本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：男性3.9%(26/665例)、女性11.2%(72/643例)、インスリン併用投与：男性13.6%(3/22例)、女性28.9%(11/38例)]、また、糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある[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)]。また、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている[本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：0.7%(9/1,308例)、インスリン併用投与：33.3%(20/60例)]。

市販後の使用成績調査(再審査終了時点)では、3,421例中の556例(16.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

以下の本剤での副作用は上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。

(1)重大な副作用

- 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投与する際やインスリンと併用する際には、心不全の徴候に注意すること。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)
- 2)循環血漿量の増加によると考えられる浮腫(8.2%、112/1,368例)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、女性やインスリン併用時、糖尿病性合併症発症例において浮腫の発現が多くみられており、本剤を1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。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)
- 3)AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸(0.1%未満)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。

- 4)他の糖尿病用薬との併用で、**低血糖症状**(0.1～5%未満)があらわれることがある。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、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、**α-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、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている。
- 5)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。

**** 6)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。

7)胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

(2)その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
1)血液 ^{注2)}		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 ^{注3)} 、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3)過敏症 ^{注4)}		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 ^{注5)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-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 ^{注6)}	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 ^{注7)}

注2)血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。
 注3)「重要な基本的注意(2)」の項参照
 注4)このような場合には投与を中止すること。
 注5)発現頻度:AST(GOT)0.86%(11/1,272例)、ALT(GPT)0.94%(12/1,276例)、ALP0.47%(6/1,272例)、γ-GTP0.95%(12/1,263例)
 注6)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7)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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、1日1回15mg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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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。]

(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。]¹⁾

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1)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。]

(2)服用時:本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

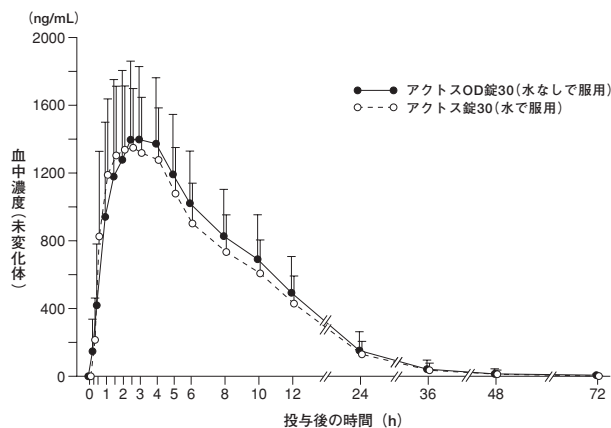
9. その他の注意

- (1)ラット及びマウスに24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上以上の群に膀胱腫瘍がみられた。
 (2)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。^{2,3)}
 (3)本剤等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症又は増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子(62例)にアクトスOD錠30を水なしで、あるいはアクトス錠30を水ありでクロスオーバー法にて、朝絶食下に単回投与した時、未変化体の血中濃度は次図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。なお、未変化体、活性代謝物(M-II～IV)の薬物動態学的パラメータは下表のとおりである。



		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	アクトスOD錠	1,548.6±477.92	2.726±1.0852	16,842.9±6,540.00	6.727±2.3160
	アクトス錠	1,468.7±380.39	2.105±1.0368	15,536.7±4,889.06	6.788±2.3785
M-II	アクトスOD錠	40.5±13.73	8.279±2.9616	666.8±392.04	21.387±23.0671
	アクトス錠	38.5±11.52	7.475±3.2094	619.8±325.19	18.830±11.9439
M-III	アクトスOD錠	271.8±77.76	16.742±6.2958	11,809.6±3,372.04	26.199±5.2975
	アクトス錠	251.6±66.43	15.645±6.3918	11,122.3±3,002.30	26.939±6.6344
M-IV	アクトスOD錠	568.0±112.73	17.032±7.1677	25,103.8±5,060.23	25.683±6.0510
	アクトス錠	535.6±107.02	15.097±6.8202	23,676.3±4,341.39	25.426±5.5472

(平均値±標準偏差)

また、健康成人男子(8例)に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のT_{max}の延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられる。⁴⁾

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、M-II～IVの活性は未変化体より弱い。

2. 尿中排泄

健康成人男子(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV～VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%である。⁵⁾

3. 反復投与時の血中濃度

健康成人男子(6例)に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを9日間(2日目は休薬)反復経口投与した時、未変化体及び活性化化合物合計(未変化体+M-II～IV)の血中濃度は6～7日目でほぼ定常状態に達し、反復投与による蓄積性はないものと考えられる。⁴⁾

4. スルホニルウレア剤併用時の血中濃度

スルホニルウレア剤(グリベンクラミド、グリクラジド)使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを7日間投与した時、本剤の未変化体及び活性化化合物合計(未変化体+M-II～IV)の血中濃度は食事療法のみでの2型糖尿病患者での結果と近似しており、また、スルホニルウレア剤の血中濃度推移及び蛋白結合率に影響はみられていない。⁶⁾

5. α -グルコシダーゼ阻害剤併用時の血中濃度

ボグリボース使用中の2型糖尿病患者に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化化合物合計(未変化体+M-II～IV)の血中濃度は食事療法のみ又はスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者での結果と近似している。⁷⁾

6. ビグアナイド系薬剤併用時の血中濃度

メトホルミン反復投与中の健康成人男子(14例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを投与した時、本剤の活性化化合物合計(未変化体+M-II～IV)の血中濃度は本剤単独投与時の健康成人男子(8例)での結果と近似している。

7. その他

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。また、ピオグリタゾンはヒトチトクロームP450分子種発現ミ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、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えない(*in vitro*)。

【臨床成績】⁷⁻¹⁴⁾

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、30mg又は45mgを投与した二重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、総合血糖改善度が評価された821例の改善率(「中等度改善」以上)は50.8%(417/821例)である。

さらに、長期投与試験(28～48週間以上投与)でも、空腹時血糖及びHbA_{1c}の下降は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血糖コントロールが得られている。

なお、下記の治療効果不十分例を対象とした二重盲検比較試験の結果は次のとおりである。

1. 食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は $1.08 \pm 1.47\%$ (63例の平均値 \pm 標準偏差)の下降が認められている。

2. 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA_{1c}値は $1.24 \pm 1.33\%$ (56例の平均値 \pm 標準偏差)の下降が認められている。

3. 食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は $0.91 \pm 0.89\%$ (55例の平均値 \pm 標準偏差)の下降が認められている。

4. 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は $0.67 \pm 0.80\%$ (83例の平均値 \pm 標準偏差)の下降が認められている。

5. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA_{1c}値は $1.22 \pm 1.11\%$ (45例の平均値 \pm 標準偏差)の下降が認められている。

【薬効薬理】

本剤はインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

1. 糖代謝改善作用

- (1) 食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇が認められている。¹⁰⁾
- (2) 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇、血中インスリンの下降が認められている。¹¹⁾
- (3) 食事療法、運動療法に加えてボグリボースを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。
- (4) 食事療法、運動療法に加えてメトホルミンを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。
- (5) 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA_{1c}の下降が認められている。
- (6) インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA^yマウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減する。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さない。^{15, 16)}

2. 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10～12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められている。^{15, 16)}

3. インスリン抵抗性改善作用

- (1) 食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した臨床薬理試験(グルコース・クランプ法)において、末梢組織及び肝の糖取り込み率の上昇が認められている。^{17, 18)}
- (2) インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められている。^{15, 16)}

- (3)肥満型糖尿病であるKKA^yマウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副腎丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させる。¹⁵⁾
- (4)肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高める。¹⁹⁾

4. 作用機序

(1)末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強する(*ex vivo*)。また、Wistar fattyラットの副腎丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強する(*ex vivo*)。¹⁶⁾

(2)肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制する(*in vivo*)。¹⁹⁾

(3)インスリン受容体作用増強

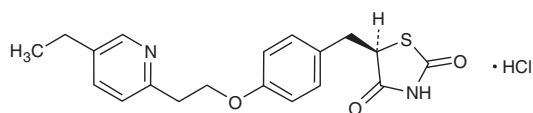
Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進する(*in vivo*)。²⁰⁾

(4)TNF- α 産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF- α 産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減する(*in vivo*)。²¹⁾

*【有効成分に関する理化学的知見】

化学構造式：



及び鏡像異性体

一般名：ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

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

分子式：C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl

分子量：392.90

融点：193℃ (分解点)

性状：ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド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。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。

【包装】

OD錠15：100錠(10錠×10)、420錠(14錠×30)、500錠(10錠×50)

OD錠30：100錠(10錠×10)、420錠(14錠×30)、500錠(10錠×50)

【主要文献】

- 1) 前芝良宏 他：薬理と治療, **24**(12)：2597, 1996.
- 2) Saez E. et al.：Nature Medicine, **4**(9)：1058, 1998.
- 3) Lefebvre A-M. et al.：ibid., **4**(9)：1053, 1998.
- 4) 平賀興吾：臨牀と研究, **74**(5)：1184, 1997.
- 5) 東 純一 他：ibid., **74**(6)：1627, 1997.
- 6) 播 穰治 他：ibid., **74**(5)：1217, 1997.

- 7) 兼子俊男 他：臨牀と研究, **74**(6)：1540, 1997.
- 8) 兼子俊男 他：ibid., **74**(5)：1250, 1997.
- 9) 兼子俊男 他：ibid., **74**(5)：1278, 1997.
- 10) 兼子俊男 他：ibid., **74**(6)：1491, 1997.
- 11) 兼子俊男 他：ibid., **74**(6)：1515, 1997.
- 12) 高科成良 他：ibid., **74**(6)：1614, 1997.
- 13) 兼子俊男 他：ibid., **74**(6)：1557, 1997.
- 14) 兼子俊男 他：ibid., **74**(6)：1589, 1997.
- 15) 池田 衡 他：薬理と治療, **25**(2)：337, 1997.
- 16) Sugiyama Y. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **40**(I), 3：263, 1990.
- 17) Kawamori R. et al.：Diabetes Research and Clinical Practice, **41**(1)：35, 1998.
- 18) Yamasaki Y. et al.：Tohoku J. Exp. Med., **183**(3)：173, 1997.
- 19) Sugiyama Y. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **40**(I), 4：436, 1990.
- 20) Hayakawa T. et al.：Biochem. Biophys. Res. Commun., **223**(2)：439, 1996.
- 21) Murase K. et al.：Diabetologia, **41**(3)：257, 1998.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

劇薬 処方せん医薬品^(注1)

メタクト[®]配合錠LD

メタクト[®]配合錠HD

「タケダ」

METACT[®] Combination Tablets LD & HD
ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
LD	22200AMX00312	2010年6月	2010年7月
HD	22200AMX00313	2010年6月	2010年7月

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
(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。)

【警告】

重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症を起こすことがある。禁忌等の使用上の注意に特に留意すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。]
- 次に示す状態の患者 [乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
 - 1) 乳酸アシドーシスの既往
 - 2) 透析患者 (腹膜透析を含む) [高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。]
 - 3) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態 [乳酸産生が増加する。]
 - 4) 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。]
 - 5) 脱水症
 - 6) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
 - 7) 高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)
- 腎機能障害 (軽度障害も含む) [腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。]
- 肝機能障害 [肝臓における乳酸の代謝能が低下し、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、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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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
- 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)

【組成・性状】

	メタクト配合錠LD	メタクト配合錠HD												
1錠中の有効成分	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	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												
剤形	フィルムコーティング錠													
錠剤の色	白色	帯黄白色												
識別コード	△ 321	△ 322												
形状	<table border="0"> <tr> <td>上面</td> <td>下面</td> <td>側面</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	上面	下面	側面				<table border="0"> <tr> <td>上面</td> <td>下面</td> <td>側面</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	上面	下面	側面			
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												

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、黄色三酸化鉄(配合錠HDにのみ含有)

【効能・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) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。

【用法・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＞

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)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)次に掲げる状態の患者[乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。]
 - 1)不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
 - 2)激しい筋肉運動
 - 3)感染症
- (3)ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、他の糖尿病用薬を投与中あるいは投与予定の患者（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (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、重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。
- (4)ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤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。（「相互作用」の項参照）
- (5)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。
- (6)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/m²）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5μU/mL以上とする。
- (7)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。
- (8)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。
- (9)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。
- (10)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）。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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	
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 スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール 速効型インスリン分泌促進剤 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物 α-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 ビグアナイド系薬剤 ブホルミン塩酸塩 インスリン製剤	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状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。 ・α-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。
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 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 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、 グアネチジン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 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	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。
リファンピシン等のCYP2C8を誘導する薬剤	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。

4. 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。

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。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。

(1)重大な副作用

- 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)があらわれ、予後不

良のことが多いので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等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、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。

3) 循環血漿量の増加による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)、ALP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) 低血糖症状(0.1~5%未満)があらわれることがあり、また、ビグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。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、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、 α -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。

(2) その他の副作用

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認められた主な副作用は下痢(1.9%)、浮腫(1.0%)であった。なお、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 ^{注2)}		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 ^{注3)} 、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 ^{注4)}		発疹、湿疹、瘙癢		
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 ^{注5)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -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 ^{注6)}	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 ^{注7)}

注2) 血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。

注3) 「重要な基本的注意(2)」の項参照

注4) このような場合には投与を中止すること。

注5) 発現頻度：AST(GOT)0.86%(11/1,272例)、ALT(GPT)0.94%(12/1,276例)、ALP0.47%(6/1,272例)、 γ -GTP0.95%(12/1,263例)

注6) 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7) 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。

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
1) 消化器 ^{注8)}	下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘、消化不良
2) 血液	貧血、白血球減少、血小板減少
3) 過敏症 ^{注4)}	発疹、瘙癢
4) 肝臓	肝機能異常
5) 代謝異常	CK(CPK)上昇、ケトosis
6) その他	全身倦怠感 ^{注8)} 、頭痛、頭重、眠気、筋肉痛 ^{注8)} 、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫

注4) このような場合には投与を中止すること。

注8) 乳酸アシドーシスの初期症状でもあるので注意すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下によるメトホルミンの排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[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、動物試験で催奇形作用が報告されており、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。[ピオグリタゾンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。]¹⁾

7. 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)。

8. 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。

9. 適用上の注意

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

更には穿孔を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。]

10. その他の注意

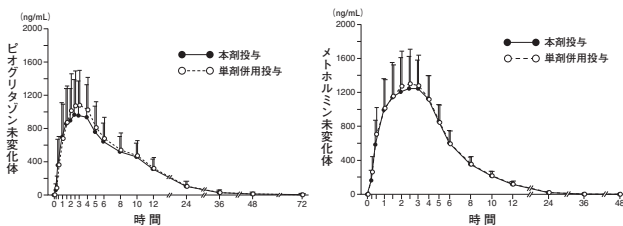
- (1) ビオグライタゾン系薬剤(フェンホルミン 1日100mg)を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。一方、メトホルミンを肥満を伴う2型糖尿病患者に長期間使用した場合、食事療法を主体とした治療の場合と比較して、心筋梗塞、死亡等を有意に減少させたとの報告がある。²⁾
- (2) ラット及びマウスにピオグリタゾンを24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。
- (3) 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis : FAP)のモデル動物である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。^{3,4)}
- (4) ピオグリタゾン等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症又は増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。
- (5) メトホルミンの長期投与によりビタミンB₁₂の吸収不良があらわれることがある。
- (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、低血糖が起りやすいとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子(82例)に対し、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として30mg/500mg配合錠とピオグリタゾン塩酸塩30mg 1錠とメトホルミン塩酸塩250mg 2錠をクロスオーバー法により1日1回絶食下で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推移は次図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。



また、30mg/500mg配合錠のピオグリタゾン未変化体、活性代謝物(M-II~IV)及びメトホルミン未変化体の薬物動態学的パラメータは下表のとおりであった。⁵⁾

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	T _{1/2} (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	8,112.7 ± 2,454.85	32.7 ± 13.96
M-IV	427.8 ± 132.61	15.5 ± 6.69	19,159.5 ± 5,244.59	31.2 ± 13.40

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
メトホルミン	1,426.0 ± 387.41	2.8 ± 0.95	8,641.7 ± 1,698.97	4.4 ± 1.40

(平均値 ± 標準偏差)

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、M-II~IVの活性は未変化体より弱かった。

(2) 食事の影響

外国人の健康成人男女(28例)に対し、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/850mg錠を空腹時又は高脂肪食後に投与した時、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。⁶⁾

(国内における承認用量は15mg/500mg及び30mg/500mgである。)

また、健康成人男子(8例)に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のT_{max}の延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられた。

なお、胃液酸度低酸者(5例)にピオグリタゾン30mgのクエン酸添加錠又は非添加錠をクロスオーバー法で単回投与した時、ピオグリタゾン未変化体の体内動態に大きな差はなく、クエン酸添加の影響はみられなかった。⁷⁾

2. 蛋白結合率

[¹⁴C]ピオグリタゾン塩酸塩をヒトの血清、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。¹⁾

3. 代謝

(1) 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。⁸⁾ 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(*in vitro*)。⁹⁾

(2) メトホルミンはヒト体内では代謝されず¹⁰⁾、また、チトクロームP450 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4に影響を与えなかった(*in vitro*)。¹¹⁾

4. 排泄

(1) 健康成人男子(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV~VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%であった。¹²⁾

(2) メトホルミンはヒト体内では代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄された。¹⁰⁾

【臨床成績】

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HbA_{1c}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HbA_{1c}値は0.45 ± 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HbA_{1c}値は0.43 ± 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。

【薬効薬理】

ピオグリタゾン塩酸塩

ピオグリタゾン塩酸塩はインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

1. 糖代謝改善作用^{13,14)}

インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA^yマウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減した。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さなかった。

2. 耐糖能改善作用^{13,14)}

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められた。

3. インスリン抵抗性改善作用

(1)インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められた。^{13,14)}

(2)肥満型糖尿病であるKKA^yマウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副睾丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させた。¹³⁾

(3)肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高めた。¹⁵⁾

4. 作用機序

(1)末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強した(*ex vivo*)。また、Wistar fattyラットの副睾丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強した(*ex vivo*)。¹⁴⁾

(2)肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制した(*in vivo*)。¹⁵⁾

(3)インスリン受容体作用増強

Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進させた(*in vivo*)。¹⁶⁾

(4)TNF- α 産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF- α 産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減した(*in vivo*)。¹⁷⁾

メトホルミン塩酸塩

1. 血糖低下作用

メトホルミン塩酸塩は各種動物(マウス¹⁸⁾、ラット^{19,20)}、ウサギ²⁰⁾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²¹⁾、クロルプロマジン、クロルプロチキセン(ラット¹⁹⁾)により抑制され、水素化麦角アルカロイド(ウサギ²²⁾)により増強された。

2. 作用機序

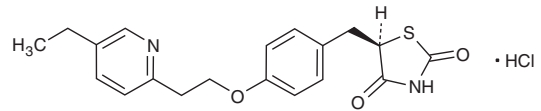
膵 β 細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提唱されている。²³⁾

- (1)肝での糖新生抑制
- (2)末梢での糖利用促進
- (3)腸管からのグルコース吸収抑制

【有効成分に関する理化学的知見】

* ピオグリタゾン塩酸塩

化学構造式：



及び鏡像異性体

一般名：ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

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

分子式：C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl

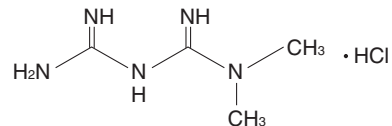
分子量：392.90

融点：193℃(分解点)

性状：ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド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。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。

メトホルミン塩酸塩

化学構造式：



一般名：メトホルミン塩酸塩

(Metformin Hydrochloride) [JAN]

化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式：C₄H₁₁N₅·HCl

分子量：165.62

融点：約221℃(分解)

性状：メトホルミン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

【取り扱い上の注意】

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。]

【包装】

配合錠LD：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、
500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)
配合錠HD：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、
500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)

【主要文献】

- 1)前芝良宏 他：薬理と治療, **24**(12)：2597, 1996.
- 2)UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group：Lancet **352**, 854(1998)
- 3)Saez E. et al.：Nature Medicine, **4**(9)：1058, 1998.
- 4)Lefebvre A-M. et al.：ibid., **4**(9)：1053, 1998.
- 5)生物学的同源性試験(社内資料)
- 6)Karim A. et al.：J. Clin. Pharmacol., **47**(1)：48, 2007.
- 7)平賀興吾：臨牀と研究, **74**(5)：1184, 1997.
- 8)ヒトP450分子種発現系マイクロゾームによる代謝に関する試験(社内資料)
- 9)チトクロームP450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料)
- 10)Scheen A.J.：Drug Safety, **28**(7)：601, 2005.

- 11) Study No. AE-4997-G, Final Report
(Takeda Pharmaceutical Company Ltd. 社内資料)
- 12) 東 純一 他：臨牀と研究, **74**(6)：1627, 1997.
- 13) 池田 衡 他：薬理と治療, **25**(2)：337, 1997.
- 14) Sugiyama Y. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **40**(I),
3：263, 1990.
- 15) Sugiyama Y. et al.：ibid., **40**(I), 4：436, 1990.
- 16) Hayakawa T. et al.：Biochem. Biophys. Res. Commun.,
223(2)：439, 1996.
- 17) Murase K. et al.：Diabetologia, **41**(3)：257, 1998.
- 18) Proske G. et al.：Arzneimittel-Forsch., **12**(3)：314, 1962.
- 19) Opitz K. et al.：Deut. Med. Wochenschr., **87**(2)：105,
1962.
- 20) Sterne J.：Therapie, **13**：650, 1958.
- 21) 小澤 光 他：日薬理誌, **67**：12, 1971.
- 22) Kroneberg G. et al.：Arzneimittel-Forsch., **8**(7a)：470,
1958.
- 23) Lee A. J.：Pharmacotherapy, **16**：327, 1996.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、2011年6月末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

劇薬 処方せん医薬品^{注1)}

貯法：室温保存
 使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。
 (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。)

ソニアス[®]配合錠LD

ソニアス[®]配合錠HD

「タケダ」

SONIAS[®] Combination Tablets LD & HD

ピオグリタゾン塩酸塩/グリメピリド配合錠

	承認番号	薬価収載	販売開始
**LD	22300AMX00442	2011年3月	2011年6月
**HD	22300AMX00441	2011年3月	2011年6月



【警告】

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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)
- 本剤の成分又はスルホニアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	ソニアス配合錠LD	ソニアス配合錠HD
1錠中の有効成分	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	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
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
識別コード	⊖ 323	⊖ 324
形状	上面 下面 側面 	上面 下面 側面 
直径(mm)	7.1	
厚さ(mm)	約3.3	

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、黄色三酸化鉄(以上、全製剤に配合)、三酸化鉄(ソニアス配合錠LDにのみ配合)

【効能・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＞

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

【用法・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。
- 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。
 - 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。
 - 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)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)

2. 重要な基本的注意

- (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)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。
- (5)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/m²)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5μU/mL以上とする。
- (6)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。
- (7)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。
- (8)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。
- (9)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)。

3. 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。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病用薬 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 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 α-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 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 プホルミン塩酸塩 DPP-4阻害薬 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 GLP-1アナログ製剤 リラグルチド 等 インスリン製剤	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、低血糖症状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。 特にβ-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。 α-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。 (「副作用」の項参照)
糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-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、 ビラゾロン系消炎薬、 サリチル酸製剤、 プロピオン酸系消炎薬、 アリール酢酸系消炎薬、 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、 グアネチジン、 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、 ビルメノール塩酸塩水和物 等	
糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 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、 ビラジナミド、 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、 フェントイン、 アセレリン酢酸塩 等	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。
リファンピシン等のCYP2C8を誘導する薬剤	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。

4. 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。

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。

(1) 重大な副作用

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、胸部比増大、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、**α-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。これらに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。これらの症例にあつ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)、ALP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) **溶血性貧血、無顆粒球症、汎血球減少**(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。

(2) 重大な副作用(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。

(3) その他の副作用

承認時までに行われた試験で認められた主な副作用は浮腫、体重増加であった。なお、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 ^{注2)}		貧血、白血球減少、血小板減少		
2) 循環器		血圧上昇、胸部比増大 ^{注3)} 、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 ^{注4)}		発疹、湿疹、痒痒		
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 ^{注5)}		AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、γ-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 ^{注6)}	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 ^{注7)}

注2) 血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。

注3) 「重要な基本的注意(2)」の項参照

注4) このような場合には投与を中止すること。

注5) 発現頻度：AST(GOT)0.86%(11/1,272例)、ALT(GPT)0.94%(12/1,276例)、ALP0.47%(6/1,272例)、γ-GTP0.95%(12/1,263例)

注6) 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7) 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。

グリメピリド

	頻度不明
1) 血液	白血球減少、貧血、血小板減少
2) 肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LDH、γ-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、痒痒感、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

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[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¹⁾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。]

7. 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)。

8. 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。

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

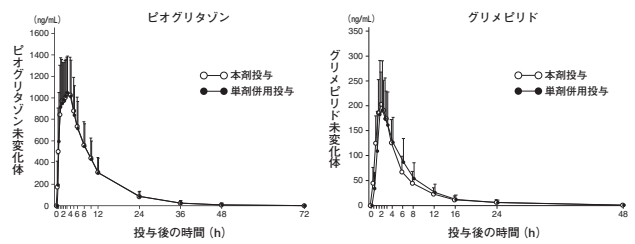
- (1)スルホニルウレア剤(トルブタミド1日1.5g)を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。
- (2)イヌにグリメピリドを投与した慢性毒性試験において、最高用量の320mg/kg投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた*in vitro*試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。
- (3)ラット及びマウスにピオグリタゾンを24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。
- (4)家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis : FAP)のモデル動物であるMinマウスに類薬(ピオグリタゾン及びピロシグリタゾン)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。^{2,3)}
- (5)ピオグリタゾン等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症又は増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。
- (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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)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とグリメピリド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

下図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。⁴⁾



配合錠投与時のピオグリタゾン未変化体、活性代謝物(M-II~IV)及びグリメピリド未変化体の薬物動態学的パラメータは下表のとおりであった。

測定物質	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
ピオグリタゾン	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	1,075.1±465.4	15.5±9.2
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
グリメピリド	222.5±64.7	2.2±0.7	1,269.7±426.1	7.5±5.5

(平均値±標準偏差)

なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、ピオグリタゾンの代謝物M-II~IVの活性は未変化体より弱い。

また、2型糖尿病患者を対象に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。⁵⁾

血漿中グリメピリド未変化体トラフ濃度 (ng/mL)

グリメピリド単剤投与時		配合錠投与時	
1mg投与	7.01±19.71	15mg/1mg錠投与	6.18±19.87
3mg投与	18.07±46.87	30mg/3mg錠投与	13.22±27.90

(平均値±標準偏差)

(2)食事の影響(外国人データ)

健康成人(24例)を対象としたクロスオーバー試験で、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分後に投与した時、絶食下投与と比較してピオグリタゾン未変化体のAUC及びC_{max}、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_{max}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1.12~1.33であった。⁶⁾

(本剤の国内承認用量は15mg/1mg及び30mg/3mgである。)

2. 蛋白結合率

[¹⁴C]ピオグリタゾンをヒトの血清、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(*in vitro*)。¹⁾

3. 代謝

ピオグリタゾンは主にCYP2C8で代謝され、他に1A1、1A2、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が代謝に関与しエーテル部の開裂、エチレン部分の酸化、エチル基の酸化などを受けてM-I~IVに代謝される。⁷⁾ また、ピオグリタゾンはCYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えなかった(*in vitro*)。⁸⁾

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。⁹⁾

参考：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。¹⁰⁾

4. 尿中排泄

- (1)健康成人(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV~VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%であった。¹¹⁾
- (2)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。¹²⁾

【臨床成績】

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、HbA_{1c}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。⁵⁾

	HbA _{1c}			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)

【薬効薬理】

ピオグリタゾン

1. 作用機序

ピオグリタゾンはインスリン受容体のインスリン結合部に降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される。

2. インスリン抵抗性改善作用

- (1)インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められた。^{13, 14)}
- (2)肥満型糖尿病であるKKA^yマウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副腎丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させた。¹³⁾
- (3)肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高めた。¹⁵⁾

3. 末梢組織におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用(グリコーゲン合成及び解糖亢進作用)を増強した(*ex vivo*)。また、Wistar fattyラットの副腎丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強した(*ex vivo*)。¹⁴⁾

4. 肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制した(*in vivo*)。¹⁵⁾

5. インスリン受容体作用増強

Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進させた(*in vivo*)。¹⁶⁾

6. TNF- α 産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF- α 産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減した(*in vivo*)。¹⁷⁾

7. 糖代謝改善作用

- (1)食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空

腹時血糖、HbA_{1c}の下降、1,5-AGの上昇、血中インスリンの下降が認められている。¹⁸⁾

- (2)インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物(KKA^yマウス、Wistar fattyラット)において、高血糖及び高インスリン血症を軽減した。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物(ストレプトゾシン糖尿病ラット)の高血糖、正常ラット(Sprague-Dawleyラット)の正常血糖には作用を示さなかった。^{13, 14)}

8. 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示すWistar fattyラット及びZucker fattyラットにピオグリタゾンを10~12日間投与し、20時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められた。^{13, 14)}

グリメピリド

1. 作用機序

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。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。

2. 血糖降下作用及びインスリン分泌作用

- (1)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。この時の血清中インスリン濃度のC_{max}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。¹⁹⁾
- (2)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。²⁰⁾

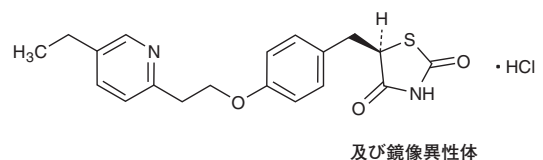
3. インスリン作用の増強

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。^{21, 22)} また、グリメピリドはインスリン抵抗性KKA^y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。²³⁾ 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。²⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

ピオグリタゾン塩酸塩

化学構造式：



一般名：ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

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

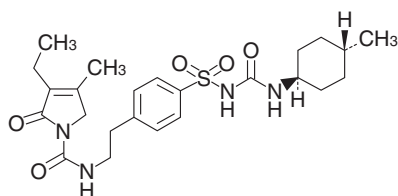
分子式：C₁₉H₂₀N₂O₃·HCl

分子量：392.90

融点：193℃(分解点)

性状：ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミド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。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。

グリメピリド
化学構造式：



一般名：グリメピリド(Glimepiride)〔JAN〕
化学名：1-[4-[2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)ethyl]phenylsulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)urea
分子式：C₂₄H₃₄N₄O₅S
分子量：490.62
融点：205～208℃
性状：グリメピリドは白色の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、ジクロロメタンにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包装】

錠LD：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、
500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)
錠HD：100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)、
500錠(バラ、10錠×50)、700錠(14錠×50)

【主要文献】

- 1)前芝良宏 他：薬理と治療, **24**(12)：2597, 1996.
- 2)Saez E. et al.：Nature Medicine, **4**(9)：1058, 1998.
- 3)Lefebvre A-M. et al.：ibid., **4**(9)：1053, 1998.
- 4)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)
- 5)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)
- 6)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)
- 7)ピオグリタゾンのヒトP450分子種発現系マイクロゾームによる代謝に関する試験 (社内資料)
- 8)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)
- 9)Niemi M. et al.：Clin. Pharmacol. Ther., **72**：326, 2002.
- 10)Yamazaki H. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **43**：1317, 1993.
- 11)東 純一 他：臨牀と研究, **74**(6)：1627, 1997.
- 12)中島光好 他：臨床医薬, **9**(3)：503, 1993.
- 13)池田 衡 他：薬理と治療, **25**(2)：337, 1997.
- 14)Sugiyama Y. et al.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **40**(I), 3：263, 1990.
- 15)Sugiyama Y. et al.：ibid., **40**(I), 4：436, 1990.
- 16)Hayakawa T. et al.：Biochem. Biophys. Res. Commun., **223**(2)：439, 1996.
- 17)Murase K. et al.：Diabetologia, **41**(3)：257, 1998.
- 18)兼子俊男 他：臨牀と研究, **74**(6)：1515, 1997.
- 19)中島光好 他：臨床医薬, **9**(3)：535, 1993.
- 20)Geisen K.：Arzneim.-Forsch./Drug Res., **38**：1120, 1998.
- 21)久保田昌詞 他：糖尿病, **38**(6)：447, 1995.
- 22)久保田昌詞 他：ibid., **35**(Suppl. 1)：204, 1992.
- 23)Müller G. et al.：Diabetes Res. Clin. Pract., **28**(Suppl.)：S115, 1995.
- 24)Müller G. et al.：Diabetes, **42**：1852, 1993.

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室
〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号
フリーダイヤル 0120-566-587
受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号