

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 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

チアゾリジン系薬/ビグアナイド系薬配合剤 ー2型糖尿病治療剤ー

日本薬局方 ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩錠

メタクト[®]配合錠LD

メタクト[®]配合錠HD

METACT[®] Combination Tablets LD & HD

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品(注意ー医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中ピオグリタゾンとして15mg又は30mg及び メトホルミン塩酸塩500mg含有
一般名	和名：ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN) メトホルミン塩酸塩 (JAN) 洋名：Pioglitazone Hydrochloride (JAN) Metformin Hydrochloride (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2010年4月16日 薬価基準収載年月日：2010年6月11日 販売開始年月日：2010年7月6日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：武田テバ薬品株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
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 https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2024年2月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名 (命名法)	3
(2) 洋名 (命名法)	3
(3) ステム (stem)	3
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名 (命名法) 又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	6
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	6
(5) 酸塩基解離定数	6
(6) 分配係数	7
(7) その他の主な示性値	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	9
(1) 剤形の区別	9
(2) 製剤の外観及び性状	9
(3) 識別コード	9
(4) 製剤の物性	9
(5) その他	9
2. 製剤の組成	10
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	10
(2) 電解質等の濃度	10
(3) 熱量	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10

5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	11
(2) 包装	11
(3) 予備容量	12
(4) 容器の材質	12
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	13
(1) 用法及び用量の解説	13
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	14
(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 臨床薬理試験	14
(3) 用量反応探索試験	15
(4) 検証的試験	15
(5) 患者・病態別試験	17
(6) 治療的使用	17
(7) その他	17

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	18
2. 薬理作用	18
(1) 作用部位・作用機序	18
(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(3) 作用発現時間・持続時間	26

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	27
(1) 治療上有効な血中濃度	27
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	27
(3) 中毒域	29
(4) 食事・併用薬の影響	30
2. 薬物速度論的パラメータ	31
(1) 解析方法	31
(2) 吸収速度定数	31
(3) 消失速度定数	31
(4) クリアランス	31
(5) 分布容積	31
(6) その他	31

3. 母集団（ポピュレーション）解析	32
(1) 解析方法	32
(2) パラメータ変動要因	32
4. 吸収	32
5. 分布	33
(1) 血液－脳関門通過性	33
(2) 血液－胎盤関門通過性	33
(3) 乳汁への移行性	34
(4) 髄液への移行性	34
(5) その他の組織への移行性	35
(6) 血漿蛋白結合率	36
6. 代謝	36
(1) 代謝部位及び代謝経路	36
(2) 代謝に關与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	37
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	38
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	38
7. 排泄	38
8. トランスポーターに関する情報	41
9. 透析等による除去率	42
10. 特定の背景を有する患者	42
11. その他	42

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	43
2. 禁忌内容とその理由	43
3. 効能又は効果に關連する注意とその理由	44
4. 用法及び用量に關連する注意とその理由	44
5. 重要な基本的注意とその理由	44
6. 特定の背景を有する患者に關する注意	45
(1) 合併症・既往歴等のある患者	45
(2) 腎機能障害患者	46
(3) 肝機能障害患者	46
(4) 生殖能を有する者	46
(5) 妊婦	46
(6) 授乳婦	47
(7) 小児等	47
(8) 高齢者	47
7. 相互作用	47
(1) 併用禁忌とその理由	47
(2) 併用注意とその理由	48
8. 副作用	49
(1) 重大な副作用と初期症状	49
(2) その他の副作用	50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	52
10. 過量投与	53
11. 適用上の注意	53
12. その他の注意	53
(1) 臨床使用に基づく情報	53
(2) 非臨床試験に基づく情報	53

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	54
(1) 薬効薬理試験	54
(2) 安全性薬理試験	54
(3) その他の薬理試験	54
2. 毒性試験	54
(1) 単回投与毒性試験	54
(2) 反復投与毒性試験	55
(3) 遺伝毒性試験	56
(4) がん原性試験	56
(5) 生殖発生毒性試験	57
(6) 局所刺激性試験	58
(7) その他の特殊毒性	58

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	59
2. 有効期間	59
3. 包装状態での貯法	59
4. 取扱い上の注意	59
5. 患者向け資材	59
6. 同一成分・同効薬	59
7. 国際誕生年月日	59
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	59
9. 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	60
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	60
11. 再審査期間	60
12. 投薬期間制限に関する情報	60
13. 各種コード	60
14. 保険給付上の注意	60

XI. 文献

1. 引用文献	61
2. その他の参考文献	62

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	63

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	66
(1) 粉碎	66
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	66
2. その他の関連資料	66

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

2017年3月に再審査結果が公表され有用性が再確認された。

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

2. 製品の治療学的特性

- (1) ピオグリタゾンをベースとしたメトホルミンとの配合剤である。
- (2) メタクト配合錠の用法・用量は1日1回1錠であり、各単剤による併用療法と比べ服薬する製剤の種類、錠数及び1日の服薬回数が減少する。
- (3) ピオグリタゾンの骨格筋・脂肪細胞・肝臓におけるインスリン抵抗性改善作用と、メトホルミンの肝臓での糖新生抑制作用により、インスリン分泌を増加させることなく血糖降下作用を示す。
(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)
- (4) メトホルミン単剤よりも強力な血糖コントロールが得られる。第Ⅲ相二重盲検比較試験において、28週の治療期終了時のHbA1c変化量はピオグリタゾン併用群で $-0.67 \pm 0.803\%$ 、メトホルミン単独群で $0.25 \pm 0.922\%$ であった。(p < 0.0001)
〔メトホルミン効果不十分例への追加投与(併用)試験〕 (「V. 5. 臨床成績」の項参照)
- (5) 承認時までに行われたピオグリタゾン15mg又は30mg及びメトホルミン塩酸塩500mgの併用投与試験あるいはピオグリタゾン、メトホルミンの各薬剤において、重大な副作用として心不全、乳酸アシドーシス、浮腫、肝機能障害、黄疸、低血糖、横紋筋融解症、間質性肺炎、胃潰瘍の再燃が報告されている。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（医薬品リスク管理計画）	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

(2024年2月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名 _____

(1) 和名 _____

メタクト® 配合錠 LD

メタクト® 配合錠 HD

(2) 洋名 _____

METACT® Combination Tablets LD

METACT® Combination Tablets HD

(3) 名称の由来 _____

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

2. 一般名 _____

(1) 和名 (命名法) _____

ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN)

メトホルミン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法) _____

Pioglitazone Hydrochloride (JAN)、pioglitazone (INN)

Metformin Hydrochloride (JAN)、metformin (INN)

(3) ステム (stem) _____

ピオグリタゾン塩酸塩

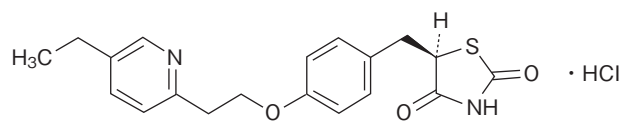
チアゾリジン系薬：-glitazone

メトホルミン塩酸塩

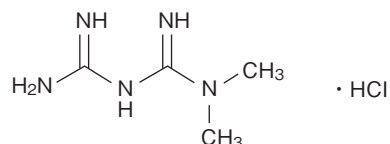
ビグアナイド系薬：-formin

3. 構造式又は示性式

ピオグリタゾン塩酸塩



メトホルミン塩酸塩



4. 分子式及び分子量

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

5. 化学名（命名法）又は本質

ピオグリタゾン塩酸塩

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

メトホルミン塩酸塩

1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：AD-4833MET

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ピオグリタゾン塩酸塩

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メトホルミン塩酸塩

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

(2) 溶解性

ピオグリタゾン塩酸塩

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

(日本薬局方)

■各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

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

日局・通則による

■各種 pH 溶液に対する溶解性 (20℃)

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

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

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩

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

(日本薬局方)

(3) 吸湿性

ピオグリタゾン塩酸塩

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

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点

ピオグリタゾン塩酸塩：193℃ (分解点)

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩：約 221℃ (分解)

(日本薬局方)

(5) 酸塩基解離定数

ピオグリタゾン塩酸塩

pKa₁ : 5.8 (ピリジル基)

pKa₂ : 6.4 (チアゾリジル基)

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩

pKa : 12.4

(USP DI 23th 2003, 354)

(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°C)

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

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

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

ピオグリタゾン塩酸塩

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

(日本薬局方)

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ピオグリタゾン塩酸塩

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

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」及び日局「メトホルミン塩酸塩」の確認試験による。

定量法

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」及び日局「メトホルミン塩酸塩」の定量法による。

IV：製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	メタクト配合錠 LD	メタクト配合錠 HD
色・剤形	白色のフィルムコーティング錠	帯黄白色のフィルムコーティング錠
形状		
長径(mm)	13.7	14.2
短径(mm)	8.7	9.2
厚さ(mm)	約 6.6	約 6.5
重量(mg)	約 657	約 683
識別コード	△321	△322

(3) 識別コード

配合錠 LD：△321

配合錠 HD：△322

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	メタクト配合錠 LD	メタクト配合錠 HD
有効成分	1錠中： ピオグリタゾン塩酸塩 16.53mg (ピオグリタゾンとして15mg) メトホルミン塩酸塩 500mg	1錠中： ピオグリタゾン塩酸塩 33.06mg (ピオグリタゾンとして30mg) メトホルミン塩酸塩 500mg
添加剤	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	結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

配合錠 LD 及び配合錠 HD の安定性はいずれも以下のとおりであった。

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

(武田薬品・研究所)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

日局「ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩錠」溶出性による。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<メタクト配合錠 LD >

100錠 [10錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]、140錠 [14錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]、
500錠 [10錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

<メタクト配合錠 HD >

100錠 [10錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]、140錠 [14錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]、
500錠 [10錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

(3) 予備容量 _____
該当しない

(4) 容器の材質 _____
PTP 包装：PTP シート、内袋、乾燥剤、紙箱

11. 別途提供される資材類 _____
該当しない

12. その他 _____
該当しない

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果

2型糖尿病

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 原則として、既にピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg）及びメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として1日500mg）を併用し状態が安定している場合、あるいはピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg）又はメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として1日500mg）単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること。

5.3 本剤投与中において、本剤の投与がピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

5.4 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。

5.5 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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V.5.(4) 検証的試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 ピオグリタゾンの投与により浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、本剤に含まれるピオグリタゾンとしての投与量は1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。[8.1、11.1.3 参照]

7.2 中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満)

では、メトホルミンの血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性があるため、以下の点に注意すること。特に eGFR が 30mL/min/1.73m² 以上 45mL/min/1.73m² 未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[8.3、9.2.2、11.1.2、16.6.1 参照]

- ・メトホルミン塩酸塩を少量より開始し、効果を観察しながら徐々に増量するなど、慎重に投与量を調節することが必要であるため、本剤投与がピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用療法より適切であるか慎重に判断すること。
- ・本剤に含まれるピオグリタゾン及びメトホルミン塩酸塩の量、下表に示すメトホルミン塩酸塩単剤の1日最高投与量の目安も考慮して、本剤の投与量を定めること。

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

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

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

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

(解説)

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

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

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜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＞

二重盲検比較試験

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

■治療期終了時のHbA1c変化量

(単位：%)

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

*：対照観察期終了時(0週)からの変化量、t検定

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

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

痛であった。メトホルミン塩酸塩との因果関係が否定できない有害事象は併用群 12.0% (10/83 例)、単独群 9.3% (8/86 例) であった。

(承認時資料：2010 年 4 月)

注意：HbA1c は JDS 値である。

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

<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>

二重盲検比較試験（非劣性試験）

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

■治療期終了時の HbA1c 変化量

(単位: %)

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

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

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

(承認時資料：2010 年 4 月)

注意：HbA1c は JDS 値である。

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

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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号イからハマ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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チアゾリジン誘導体
ビグアナイド系化合物

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

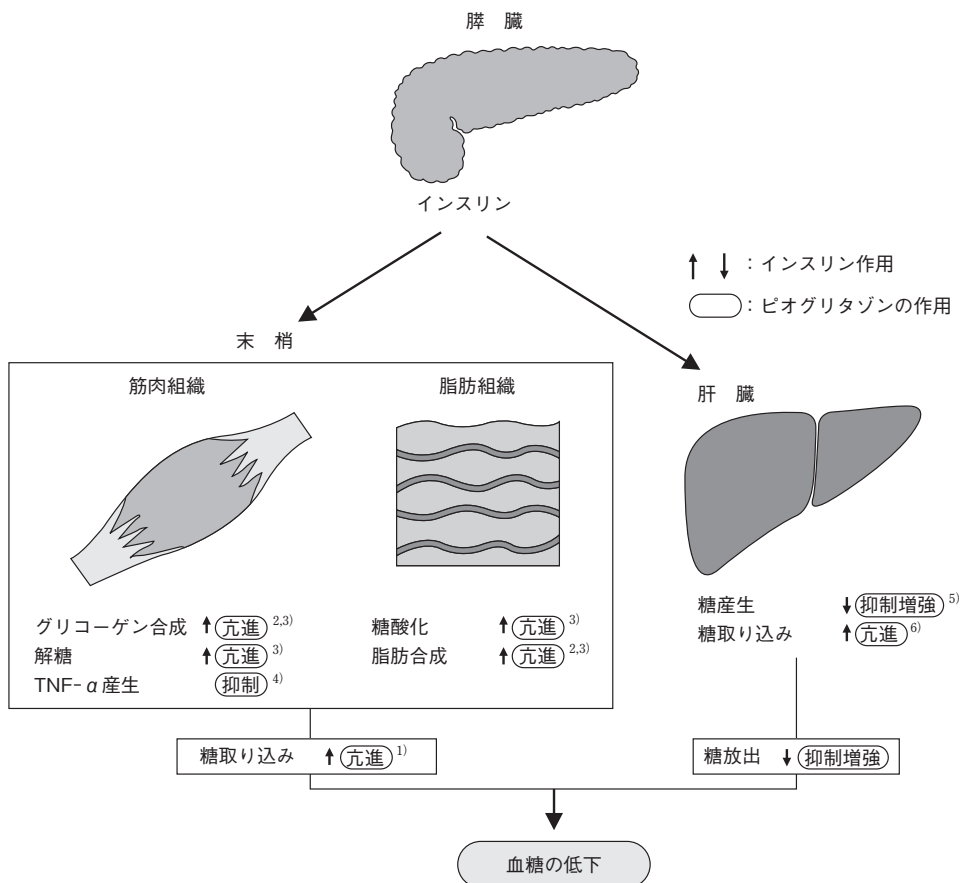
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ピオグリタゾン塩酸塩

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

■インスリン抵抗性改善作用を示すピオグリタゾンの作用点



メトホルミン塩酸塩

膵 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。主要な作用として肝臓での糖新生抑制、末梢での糖利用促進、腸管からのグルコース吸収抑制などが提唱されている。⁷⁾

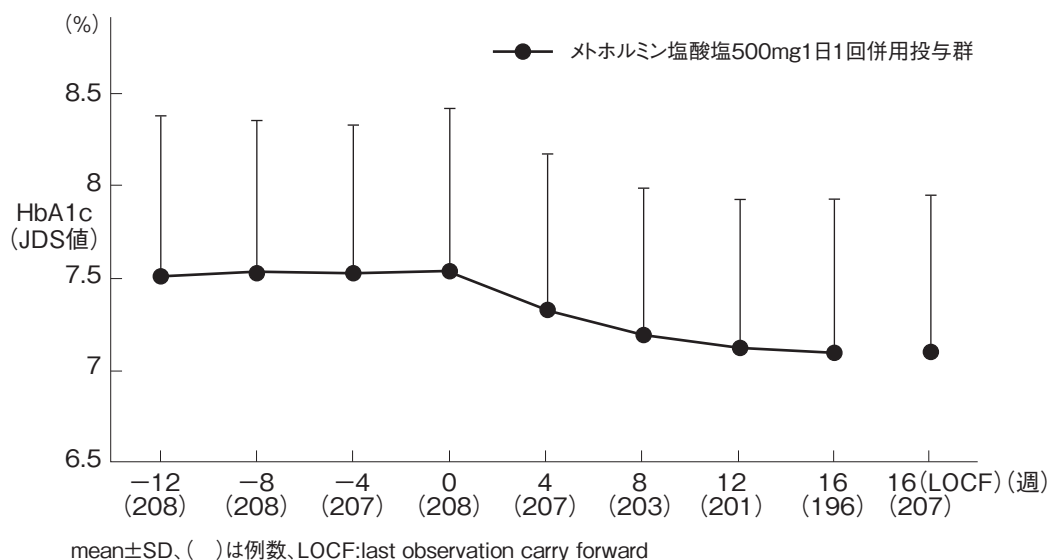
(2) 薬効を裏付ける試験成績

ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩 併用投与

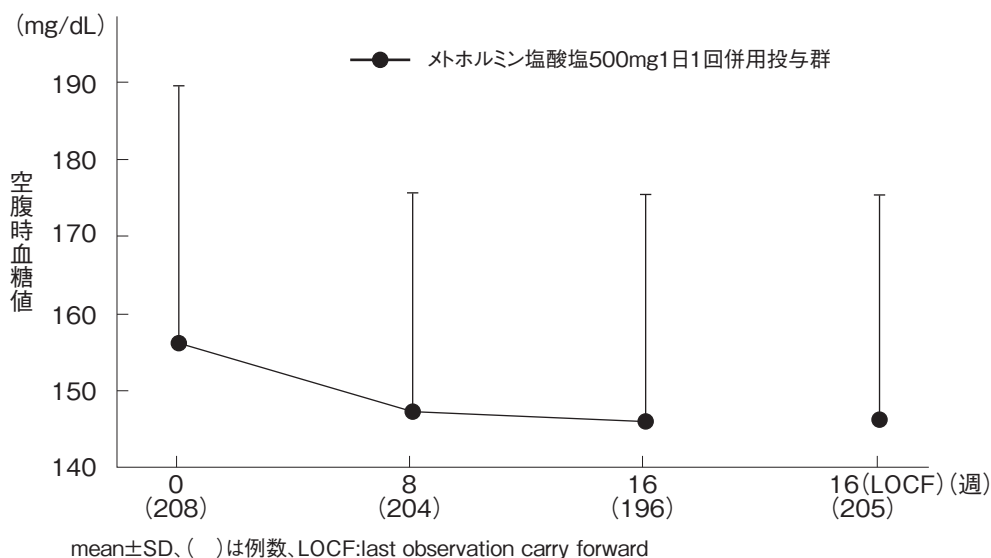
HbA1c 及び空腹時血糖値低下作用

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

■ HbA1c の推移



■ 空腹時血糖値の推移



[試験方法]

対象患者：2型糖尿病患者 413例

投与方法：対照観察期：ピオグリタゾンとして15mg又は30mgを1日1回朝食後、12週間経口投与
治療期：ピオグリタゾンとして15mg又は30mg及びメトホルミン塩酸塩500mgを1日1回朝食後、又はメトホルミン塩酸塩1回250mgを1日2回朝食後及び夕食後16週間経口投与（非劣性試験）

（承認時資料：2010年4月）

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

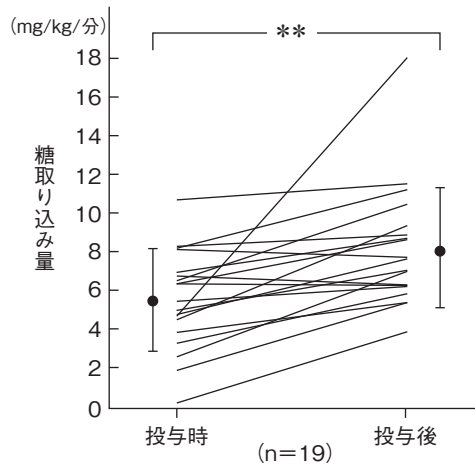
ピオグリタゾン塩酸塩投与

(1) 末梢組織におけるインスリン抵抗性改善機序

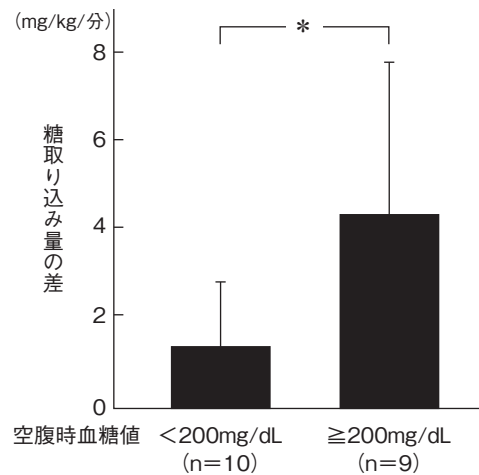
1) 糖取り込み促進作用

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。¹⁾

■糖取り込み作用



■空腹時血糖値別の糖取り込みの亢進



mean±SD、

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

[試験方法]

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

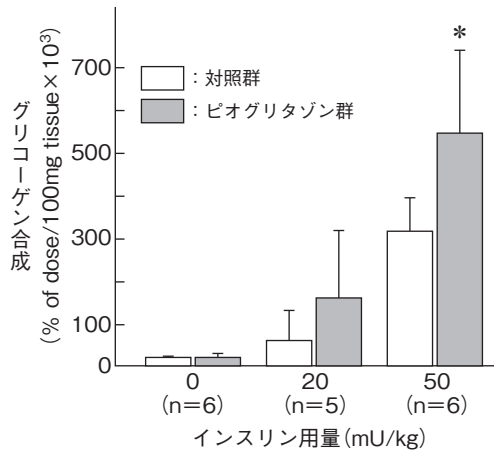
投与方法：ピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして30mg）を1日1回、3ヵ月間投与した。

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。

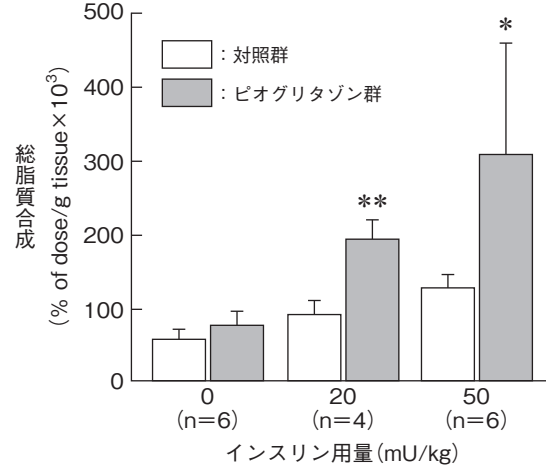
2) 糖取り込み促進作用 (マウス)

肥満型糖尿病である KKA^y 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。²⁾

■横隔膜での糖取り込み促進作用



■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

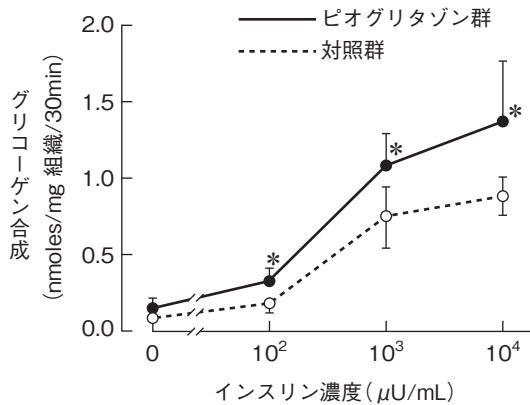
[試験方法]

KKA^y 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-¹⁴C (2 μCi/マウス) とインスリンを投与した後、横隔膜及び副睪丸周囲脂肪組織を取り出し、それぞれグリコーゲン画分及び総脂肪画分へのグルコース-U-¹⁴C 取り込みを測定した。

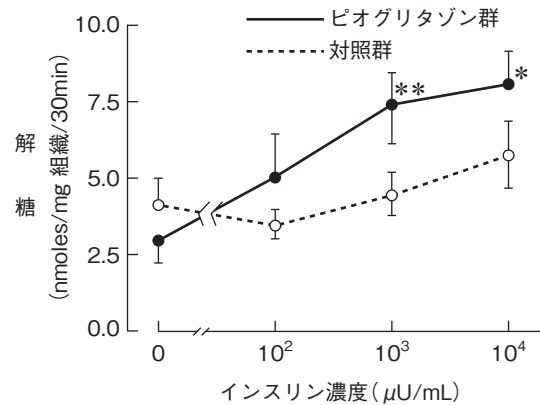
3) グリコーゲン合成及び解糖亢進作用 (ラット)

肥満型糖尿病である Wistar fatty ラットのヒラメ筋において、ピオグリタゾン是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。³⁾

■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

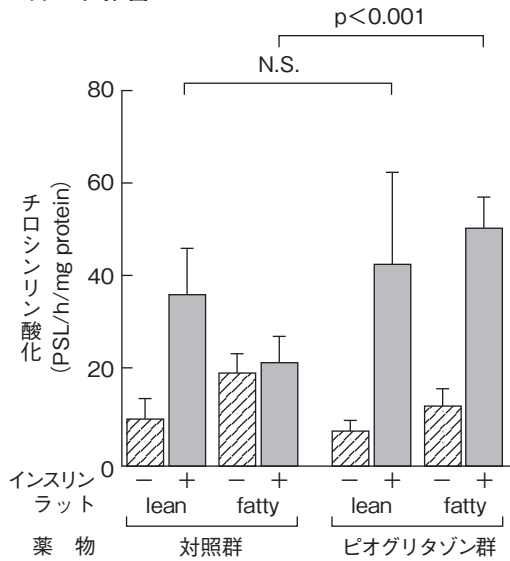
[試験方法]

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-5-³H および種々の濃度のインスリンとインキュベーションし、グリコーゲン合成と解糖系の指標である ³H₂O 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)

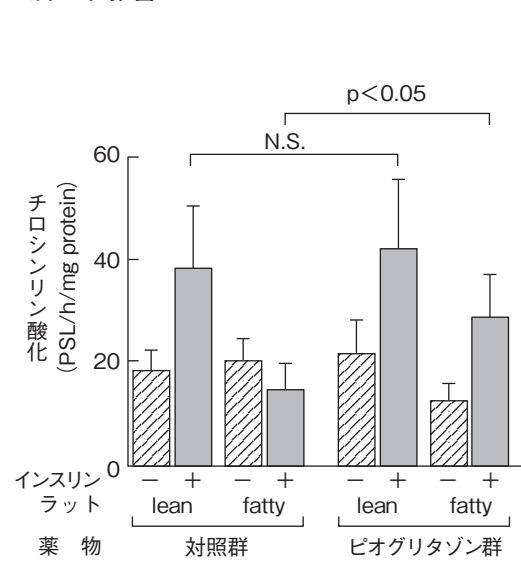
Wistar fatty ラットの骨格筋において、ピオグリタゾン はグルコース取り込み、グリコゲン合成などに関係するインスリン受容体 (IRs)・インスリン受容体基質 (IRS-1) のリン酸化、およびその後のシグナル伝達に参与する PI3 (ホスファチジルイノシトール 3) キナーゼ活性が低下しているのを正常化した。一方、正常ラット (lean ラット) では影響は認められなかった。⁸⁾

■インスリン受容体 (IRs) のリン酸化に及ぼす影響



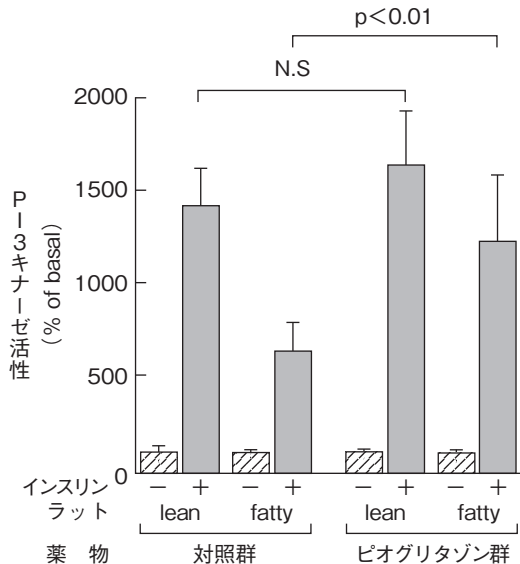
mean±SD, n=6, Studentのt検定

■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

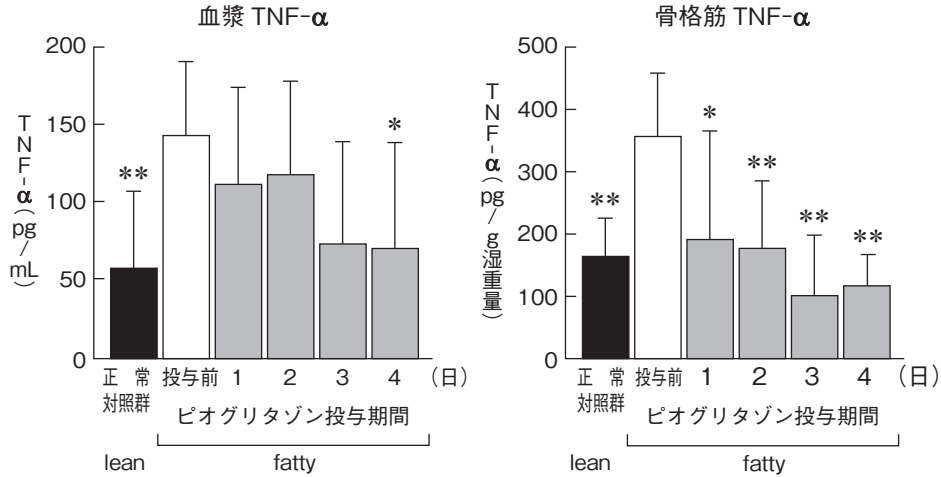
[試験方法]

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) にはピオグリタゾン 10mg/kg/日を投与し同様に検討した。

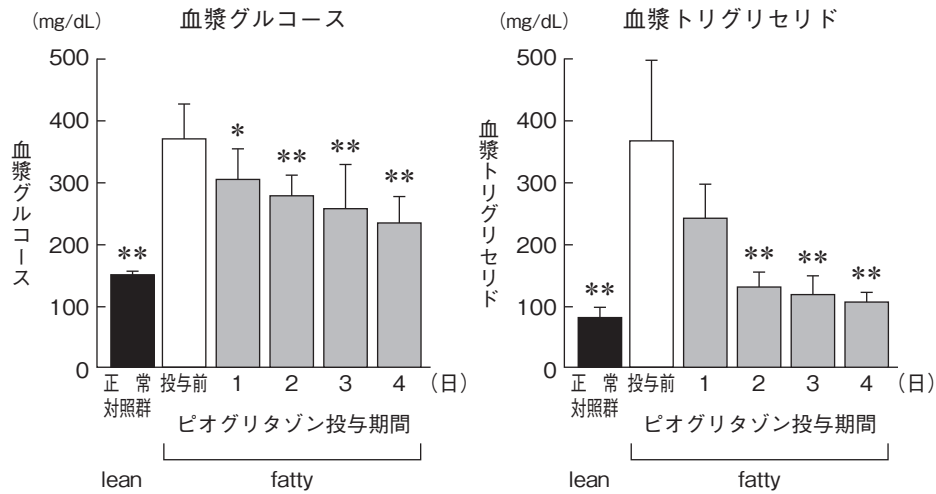
5) TNF- α の低下作用 (ラット)

Wistar fatty ラットにおいて、ピオグリタゾン[®]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- α 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。⁴⁾

■血漿及び骨格筋 TNF- α 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]

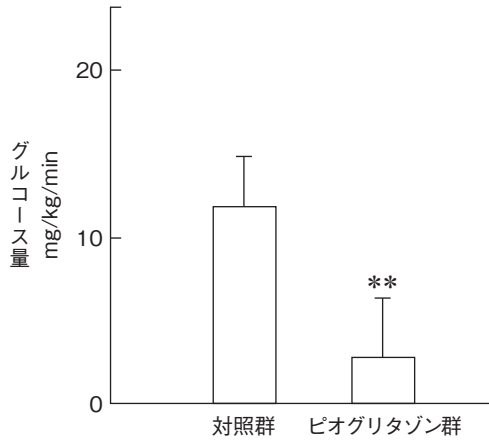
Wistar fatty ラット (16 週齢雌性) を、ピオグリタゾン投与前、ピオグリタゾン 3mg/kg/日の経口投与 1、2、3、4 日後に屠殺した。無投与の同齢雌性 lean ラットを正常対照群として、血漿及び骨格筋の TNF- α 、血漿グルコース、トリグリセリドを測定した。

(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⁵⁾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

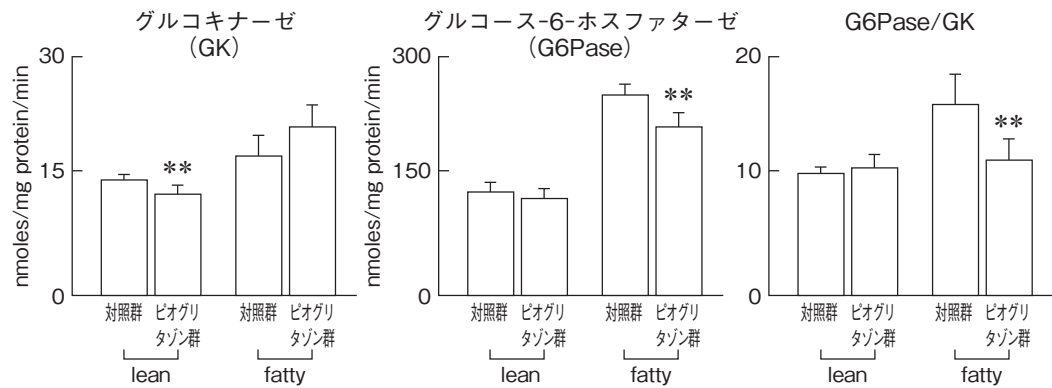
[試験方法]

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。⁵⁾

■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]

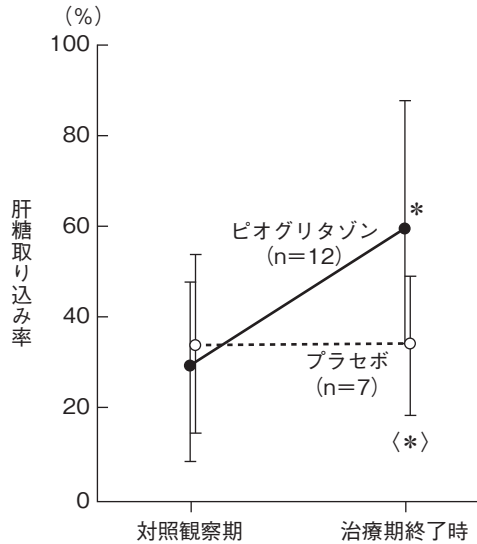
Wistar fatty ラット (11 週齢雄性) にピオグリタゾン 3mg/kg/日を 7 日間経口投与後、肝臓をホモジナイズし、糖代謝関連酵素活性を測定した。

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/日を投与し、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。⁶⁾

■糖取り込み作用



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

[試験方法]

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

投与法：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-OGI 試験）を用いて肝糖取り込み率を算出した。

メトホルミン塩酸塩 投与

(1) 血糖低下作用

(参考) [マウス、ラット、ウサギ]

メトホルミン塩酸塩は各種動物 (マウス⁹⁾、ラット^{10, 11)}、ウサギ¹¹⁾ 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¹²⁾)、クロルプロマジン、クロルプロチキセン (ラット¹⁰⁾) により抑制され、水素化麦角アルカロイド (ウサギ¹³⁾) により増強される。

(2) 糖代謝改善作用

[外国人データ]

メトホルミン塩酸塩投与により、糖代謝は有意に促進された。¹⁴⁾

■糖代謝改善作用

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

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

[試験方法]

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

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

(3) 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

(1) 治療上有効な血中濃度

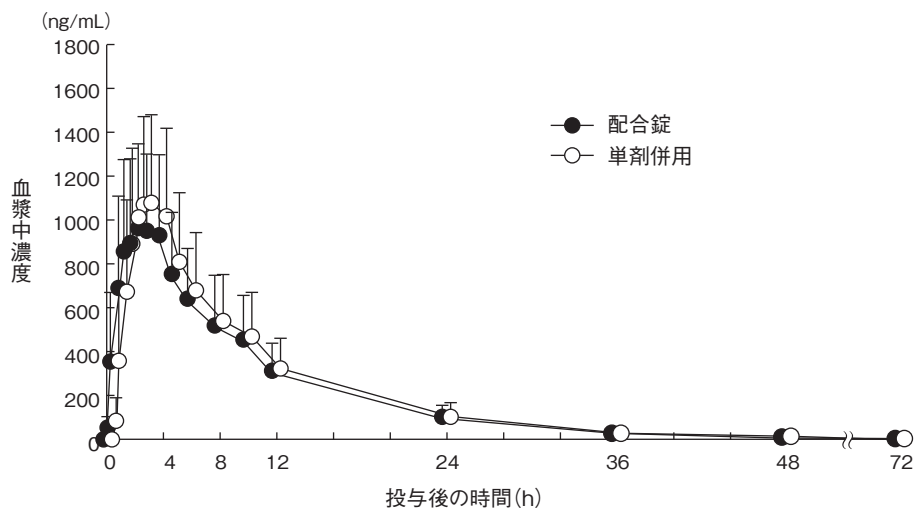
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性

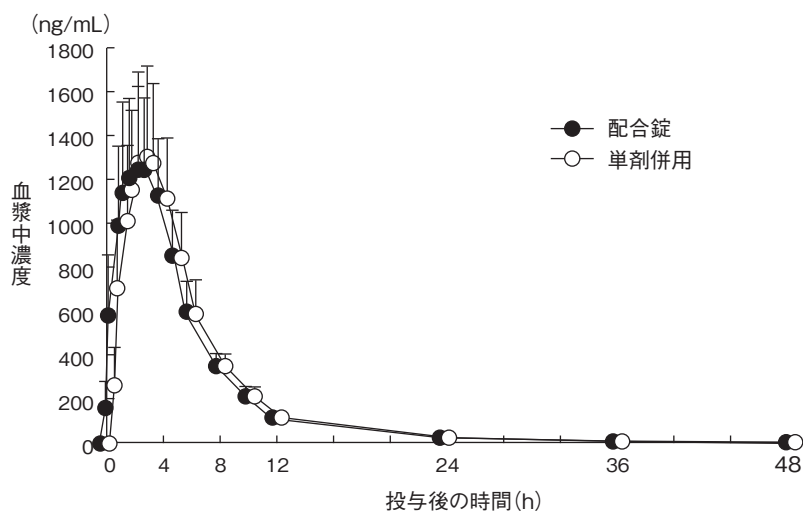
健康成人男子 82 例にメタクト配合錠 HD 1 錠又はピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして）30mg 1 錠及びメトホルミン塩酸塩 250mg 2 錠をクロスオーバー法により、絶食下で単回経口投与した時のピオグリタゾン未変化体及びメトホルミン未変化体の血漿中濃度の推移は下記のとおりであり、生物学的同等性が認められた。¹⁵⁾

■ピオグリタゾン未変化体の血漿中濃度の推移



mean±SD、n=82

■メトホルミン未変化体の血漿中濃度の推移



mean±SD、n=82

■薬物動態パラメータ

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

mean±SD、n=82、a) ピオグリタゾンは AUC_{0-72h}、メトホルミンは AUC_{0-48h}

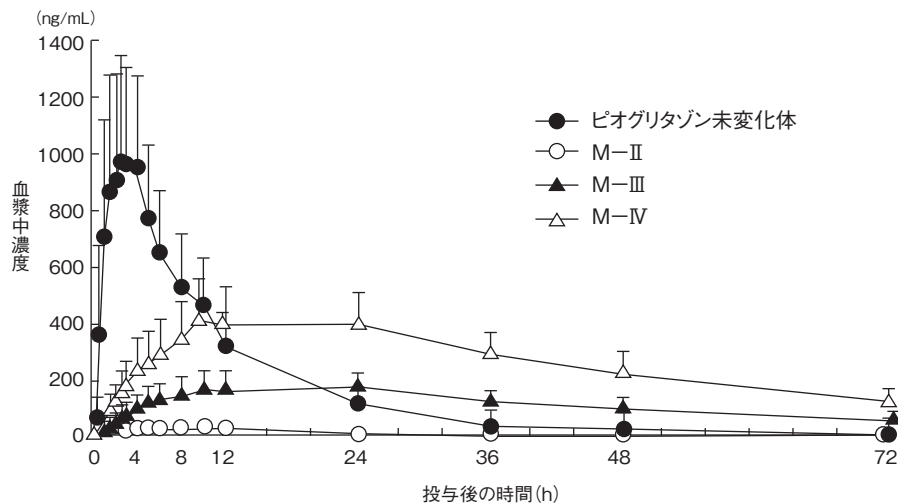
[生物学的同等性の確認方法]

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

2) 配合錠投与時のピオグリタゾンの血漿中濃度推移

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

■ピオグリタゾン未変化体、活性代謝物の血漿中濃度の推移



mean±SD、n=82

■薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₂₇ (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 ^{a)}	8,112.7±2,454.85	32.7±13.96 ^{b)}
M-IV	427.8±132.61	15.5±6.69	19,159.5±5,244.59	31.2±13.40

mean±SD、n=82、a) n=72、b) n=46

3) 腎機能障害患者

メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

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

■薬物動態パラメータ

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

mean \pm SD

CL_R：腎クリアランス

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

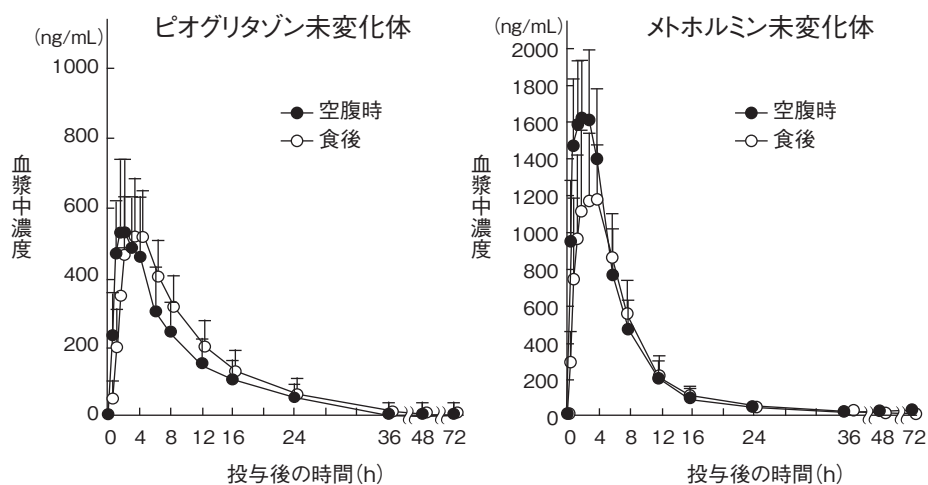
ピオグリタゾン／メトホルミン塩酸塩 配合錠

[外国人データ]

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

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

■血漿中濃度の推移



mean±SD, n=28

■薬物動態パラメータ

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

mean±SD, n=28, a) n=27, b) n=24

ピオグリタゾン塩酸塩 単剤

- ・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。
- ・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。⁴⁰⁾

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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人 82 例を対象に 1-コンパートメントモデルで検討した。

(2) 吸収速度定数

ピオグリタゾン塩酸塩

該当資料なし

メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

健康成人 4 例にメトホルミン塩酸塩 500mg を経口投与した時の吸収速度定数は $0.291 \pm 0.024\text{h}^{-1}$ であった (mean \pm SD)。¹⁷⁾

(3) 消失速度定数

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

(4) クリアランス

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

(5) 分布容積

ピオグリタゾン塩酸塩

[外国人データ]

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

メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

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

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

◇吸収部位

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

◇吸収経路

^{14}C ピオグリタゾン塩酸塩を空腸ループ形成ラットのループ内に投与すると、2 時間で投与した ^{14}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 ^{14}C の大部分 (86%) は未変化体であり、吸収過程において一部は代謝されるが、主として未変化体で吸収された。一方、胸管ろう形成ラットに経口投与したときの胸管リンパ液中への ^{14}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。¹⁸⁾

◇吸収率

^{14}C ピオグリタゾン塩酸塩を経口及び静脈内投与したときの ^{14}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。¹⁸⁾ 未変化体の AUC 比から求めたバイオアベイラビリティはマウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ 81%、85%、94%、81% であった。¹⁸⁾

メトホルミン塩酸塩

◇吸収部位

ゆっくりと小腸上部より吸収される。²¹⁾

◇吸収率

[外国人データ]

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

5. 分布

(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。¹⁸⁾ 濃度は「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照
 メトホルミン塩酸塩
 該当資料なし

(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]

[¹⁴C] 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、¹⁴C 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 ¹⁴C 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。¹⁸⁾

■ピオグリタゾンの胎児への移行性

試料	化合物	濃度(μg/mL 又は g)			
		2 時間	6 時間	10 時間	24 時間
母体血漿	総 ¹⁴ 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 ¹⁴ C	0.194±0.014	0.311±0.123	0.252±0.071	0.116±0.091
羊水	総 ¹⁴ C	0.073±0.013	0.088±0.025	0.095±0.028	0.099±0.048
胎児血漿	総 ¹⁴ 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 ¹⁴ C	0.130±0.003	0.191±0.087	0.161±0.046	0.075±0.049

mean±SD、n=3

メトホルミン塩酸塩

(参考) [ラット、ウサギ]

ラット、ウサギで胎児への移行が認められた。³¹⁾

(3) 乳汁への移行性

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [ラット]

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩 0.5mg/kg を出産後 14 日目のラットに経口投与したとき、¹⁴C 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、¹⁴C の組成は血漿と類似していた。¹⁸⁾

■ピオグリタゾンの乳汁、乳腺中への移行性

試料	化合物	濃度 (µg/mL 又は g)			
		2 時間	6 時間	10 時間	24 時間
血漿	総 ¹⁴ 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 ¹⁴ 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 ¹⁴ C	0.258±0.036	0.166±0.016	0.110±0.009	0.018±0.009
	未変化体	0.164±0.024	0.047±0.015	0.014±0.005	<0.001
	M-I	0.001±0.000	<0.001	<0.001	<0.001
	M-II	0.003±0.003	0.002±0.002	0.001±0.001	<0.001
	M-III	0.001±0.001	0.001±0.001	0.002±0.000	<0.001
	M-IV	0.035±0.006	0.094±0.004	0.052±0.013	0.009±0.008
	M-V	0.007±0.002	0.007±0.001	0.006±0.001	<0.001
	M-VI	0.001±0.001	0.002±0.001	0.001±0.001	<0.001
	その他	0.046±0.005	0.057±0.003	0.033±0.005	0.010±0.003

mean±SD, n=3

メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [ラット]

[¹⁴C] 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、¹⁴C 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。¹⁴C 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 ¹⁴C 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。¹⁸⁾

■ピオグリタゾンの各組織への移行性

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

mean±SD、n=3

メトホルミン塩酸塩

(参考) [ラット]

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

(6) 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]

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

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

メトホルミン塩酸塩

(参考) [*in vitro*]

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

6. 代謝

(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。

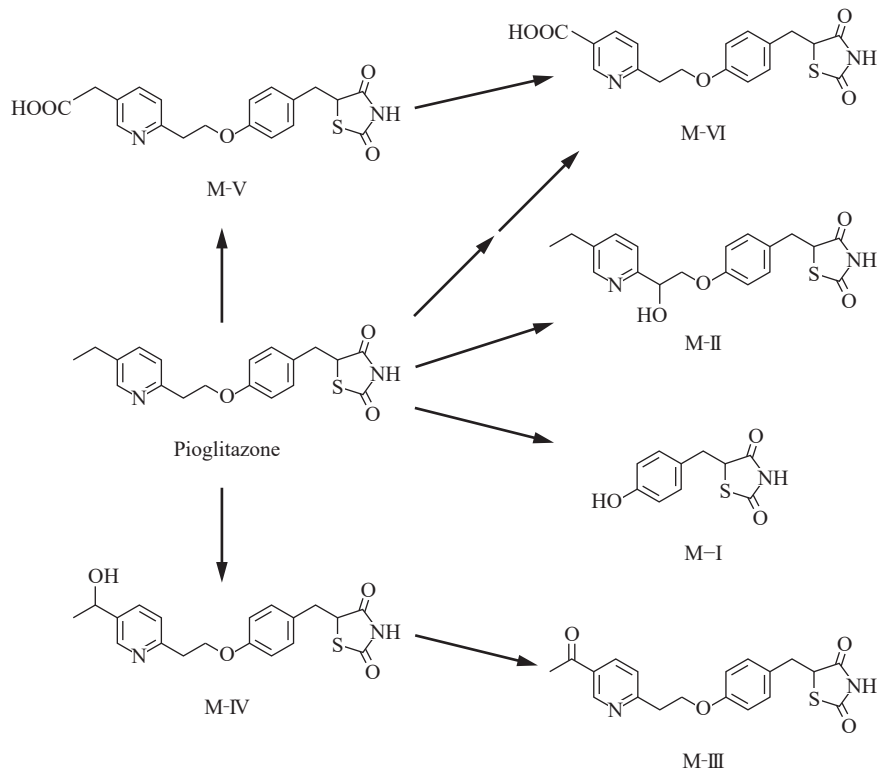
(アクトス錠 承認時資料：1999年9月)

◇代謝経路

(参考) [ラット、イヌ]

[¹⁴C] 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。²⁴⁾

■推定代謝経路（ラット、イヌ）



メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

ヒト体内では代謝されない。²⁵⁾

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [in vitro]

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

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。²⁷⁾

メトホルミン塩酸塩

(参考) [in vitro]

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

(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]

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩を経口および静脈内投与したときの、¹⁴C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。¹⁸⁾

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ピオグリタゾン塩酸塩

(参考) [ラット]

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

(アクトス錠 承認時資料：1999年9月)

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

7. 排泄

◇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。¹⁸⁾

メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

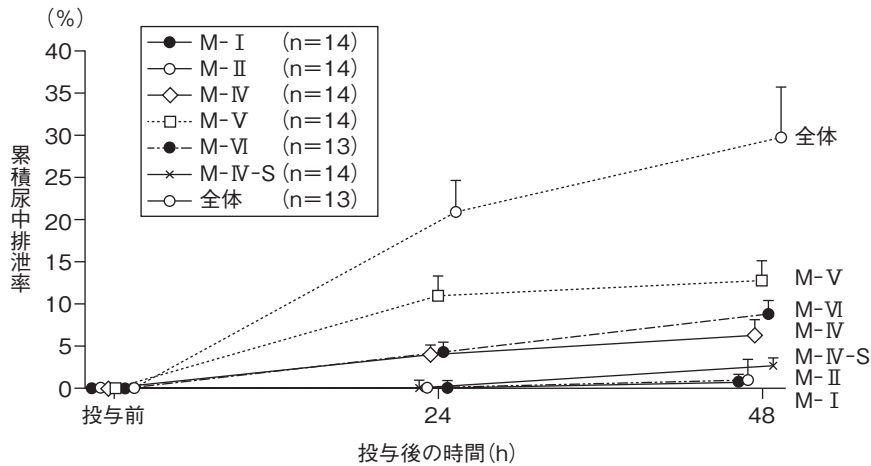
主に尿中に排泄された。¹⁷⁾

◇排泄率

ピオグリタゾン塩酸塩

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

■単回投与における累積尿中排泄率



(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩をマウスに単回経口投与したときの排泄は72時間でほぼ終了し、投与した¹⁴Cの24%が尿に、75%が糞に排泄された。ラットに単回経口投与したときの排泄は72時間でほぼ終了し、投与した¹⁴C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。

[¹⁴C] 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¹⁴C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¹⁴C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。¹⁸⁾

■ピオグリタゾンの経口投与時の排泄率

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

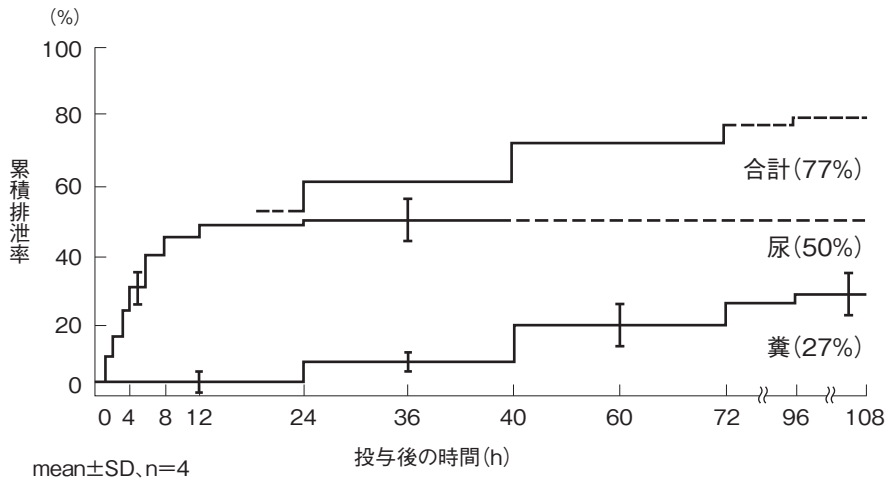
mean±SD、n=3、a)胆管ろう形成ラット(十二指腸内投与)、b)消化管内容物を含む

メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

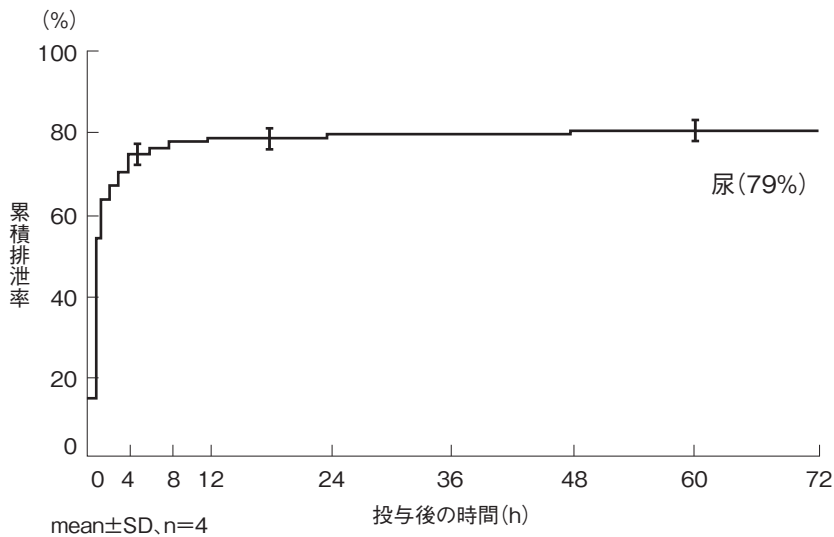
健康成人 4 例にメトホルミン塩酸塩 0.5mg を単回経口投与したとき、投与 108 時間後までに投与量の 50% が尿中に、27% が糞に未変化体として排泄された。¹⁷⁾

■単回経口投与における累積排泄率



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

■単回静脈内投与における累積排泄率



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

◇血液透析

ピオグリタゾン塩酸塩

該当資料なし

メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

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

10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者

メトホルミン塩酸塩

[外国人データ]

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

■薬物動態パラメータ

	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	T _{1/2} (h)	CL _R (mL/min)
腎機能正常者(3例)	1.64±0.50	11.22± 3.19	11.2± 5.2	394.7± 83.8
軽度腎機能障害者(5例)	1.86±0.52	13.22± 2.00	17.3±21.2	383.6±122.3
中等度腎機能障害者(4例)	4.12±1.83	58.30±36.58	16.2± 7.6	108.3± 57.2

mean±SD

CL_R：腎クリアランス

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

11. その他

該当しない

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

1. 警告

- 1.1 重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。[2.2、2.3、2.5、8.3、9.2、9.3、11.1.2 参照]
- 1.2 腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。[8.3、9.2、9.3、9.8、11.1.2 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者 [ピオグリタゾンでは、動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。] [11.1.1、11.1.3 参照]
- 2.2 次に示す患者 [メトホルミンによる乳酸アシドーシスを起こしやすい。] [1.1、8.3、11.1.2 参照]
- ・乳酸アシドーシスの既往のある患者
 - ・重度の腎機能障害（eGFR30mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む） [9.2.1 参照]
 - ・心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者 [嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]
 - ・脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者（下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等）
 - ・過度のアルコール摂取者 [10.1 参照]
- 2.3 重度の肝機能障害のある患者 [肝臓における乳酸の代謝能が低下し、メトホルミンによる乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、ピオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。] [1.1、8.3、9.3.1 参照]
- 2.4 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。]
- 2.5 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。] [1.1、8.3、11.1.2 参照]
- 2.6 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者 [低血糖を起こすおそれがある。] [11.1.5 参照]

2.7 本剤の各成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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、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。
[7.1、9.1.1、11.1.1、11.1.3 参照]

8.2 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。[11.2 参照]

8.3 まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。リスク因子としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水（利尿作用を有する薬剤の併用を含む）、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。[1.1、1.2、2.5、11.1.2 参照]

(1) 本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能（eGFR 等）及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること。なお、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回に確認すること。[2.2、2.3、7.2、9.2、9.3、9.8 参照]

(2) 脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。
[2.2、10.2 参照]

(3) 本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

・過度のアルコール摂取を避けること。[2.2、10.1 参照]

・発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良（シックデイ）の時は、脱水状態が懸念されるため、一旦服用を中止し、医師に相談すること。[2.2、9.1.3 参照]

・乳酸アシドーシスの症状（胃腸障害、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等）があらわれた場合には、直ちに受診すること。[11.1.2 参照]

(4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、メトホルミンの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。[10.2 参照]

8.4 低血糖を起こすことがあるので、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.2、11.1.5 参照]

8.5 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.5 参照]

8.6 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。[15.1.1、15.2.1 参照]

- ・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。
- ・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。
- ・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。

8.7 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。

8.8 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。

8.9 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）。

8.10 本剤の有効成分であるメトホルミンはイメグリミンと作用機序の一部が共通している可能性があること、また、イメグリミンの国内臨床試験⁴¹⁾において、ビグアナイド系薬剤と併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたとの報告があることから、併用薬剤の選択の際には留意すること。[10.2 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。[8.1、11.1.1、11.1.3 参照]

9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
- ・激しい筋肉運動

[8.4、11.1.5 参照]

9.1.3 感染症患者

乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。[8.3、11.1.2 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎臓における排泄が減少しメトホルミンの血中濃度が上昇するため、乳酸アシドーシス等の発現リスクが高くなる可能性がある。[1.1、1.2、9.8、11.1.2、16.6.1 参照]

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m² 未満) 又は透析患者 (腹膜透析を含む)

投与しないこと。[2.2 参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満)

慎重に経過を観察し、投与の適否及び投与量の調節を検討すること。特に、eGFR が 30mL/min/1.73m² 以上 45mL/min/1.73m² 未満の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[7.2、8.3 参照]

9.2.3 軽度の腎機能障害のある患者

[8.3 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性がある。[1.1、1.2、9.8、11.1.2 参照]

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.3 参照]

9.3.2 軽度～中等度の肝機能障害のある患者

[8.3 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg 以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg 群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられた。また、メトホルミンでは、ラット、ウサギで胎児への移行が認められており、ラットで催奇形作用が報告されている。³¹⁾ また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。[2.8、11.1.2 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。¹⁸⁾

メトホルミンでは、低濃度ながらもヒト乳汁中への移行が認められている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。[1.2、8.3、9.2、9.3、11.1.2 参照]

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

7. 相互作用

10. 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。[16.4.1 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（過度の摂取） [2.2、8.3、11.1.2 参照]	乳酸アシドーシスを起こすことがある。 本剤投与中は過度のアルコール摂取（飲酒）を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。

(2) 併用注意とその理由

10.2 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・危険因子
ヨード造影剤 [8.3、11.1.2 参照]	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。	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が考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等 [11.1.2 参照]	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。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤等 [8.3、11.1.2 参照]	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがあるため、脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進薬 α -グルコシダーゼ阻害剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 アナログ製剤 インスリン製剤 SGLT2 阻害剤 イメグリミン等 [11.1.5 参照]	低血糖を発現するおそれがあるので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	併用時には、血糖降下作用の増強により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
イメグリミン [8.10 参照]	消化器症状の発現に注意すること。	特に併用初期に多く発現する傾向が認められている。
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。	血糖降下作用の増強又は減弱による。
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。	CYP2C8 を誘導することにより、ピオグリタゾンの代謝が促進されると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
OCT2、MATE1、又はMATE2-Kを阻害する薬剤 シメチジン ドルテグラビル ピクテグラビル パンデタニブ イサブコナゾニウム ピミテスピブ等	メトホルミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を中止するなど慎重に投与すること。	OCT2、MATE1、又はMATE2-Kを介したメトホルミンの腎排泄が阻害されると考えられている。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全（頻度不明）

心不全が増悪あるいは発症することがあるので、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。[2.1、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 乳酸アシドーシス（頻度不明）

血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示し、予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。[1.1、1.2、2.2、2.5、7.2、8.3、9.1.3、9.2、9.3、9.5、9.8、10.1、10.2、13.1 参照]

11.1.3 浮腫（1%）

循環血漿量の増加によると考えられる浮腫があらわれることがあるので、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。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。[2.1、7.1、8.1、9.1.1 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、Al-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 低血糖 (0.5%)

低血糖症状 (初期症状: 脱力感、高度の空腹感、発汗等) が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 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。[2.6、8.4、8.5、9.1.2、10.2、15.1.2 参照]

11.1.6 横紋筋融解症 (頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 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があらわれることがある。

11.1.7 間質性肺炎 (頻度不明)

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。

11.1.8 胃潰瘍の再燃 (頻度不明)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

<ピオグリタゾン>

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液 ^{注1)}		貧血、白血球減少、血小板減少		
循環器		血圧上昇、心胸比増大 ^{注2)} 、心電図異常 ^{注2)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
過敏症		発疹、湿疹、そう痒		
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		
肝臓		AST、ALT、Al-P、 γ -GTP の上昇		
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		
その他	LDH 及び CK の上昇	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3)} 、糖尿病性黄斑浮腫の発症又は増悪 ^{注4)}

注1) 血液検査を定期的 (3 ヶ月に 1 回程度) に行うこと。

注2) [8.2 参照]

注3) 外国の臨床試験において、女性の骨折の発現頻度の上昇が認められた。

注4) 浮腫、体重増加に伴ってあらわれることがある。視力低下等の異常が認められた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮し適切な処置を行うこと。

<メトホルミン>

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

注5) 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注6) 長期使用によりビタミン B₁₂ の吸収不良があらわれることがある。

◆副作用頻度一覧表等

■副作用の発現状況

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

■副作用の種類別発現頻度

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

※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。

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

(承認時集計: 2010 年 4 月、再審査資料集計: 2017 年 3 月)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

乳酸アシドーシスが起こることがある。[11.1.2 参照]

13.2 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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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。

14.2 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究（10年間の大規模コホート研究）において、ピオグリタゾンの膀胱癌の発生リスクに統計学的な有意差は認められなかったが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている。³²⁾⁻³⁵⁾ [8.6、15.2.1 参照]

15.1.2 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。[11.1.5 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット及びマウスにピオグリタゾンを24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上群に膀胱腫瘍がみられた。[8.6、15.1.1 参照]

15.2.2 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。^{36) ,37)}

Ⅹ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ピオグリタゾン塩酸塩

LD₅₀、mg/kg、ピオグリタゾンとして

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

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩

LD₅₀、mg/kg

動物種 投与経路	マウス
経口	1000
皮下	300

(THE MERCK INDEX 14th 2006, 1025)

(2) 反復投与毒性試験

ピオグリタゾン塩酸塩

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

投与量及び無毒性量はピオグリタゾンとして表示

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

インスリンの生理作用の一つに腎尿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溜されるか、循環血漿量あるいは血液量を増加させると考えられる。ラット、イヌ及びサルにおいて、ピオグリタゾン塩酸塩の投与により心重量の高値とともに循環血漿量あるいは血液量が増加した。

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

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩

下記の投与方法において、毒性を示さなかった。³⁸⁾

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

(3) 遺伝毒性試験

ピオグリタゾン塩酸塩

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)

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

(4) がん原性試験

ピオグリタゾン塩酸塩

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

投与量及び無毒性量はピオグリタゾンとして表示

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

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ピオグリタゾン塩酸塩

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

投与量及び無毒性量はピオグリタゾンとして表示

親動物の観察で、Seg I のラット雄 10mg/kg で摂餌量の増加を伴った体重増加の促進、雌で妊娠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)

メトホルミン塩酸塩

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

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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

ピオグリタゾン塩酸塩

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、あるいは曝露したラットの亜急性毒性試験及び変異原性試験において、新たな毒性の発現及び毒性の増強はなかった。

(武田薬品・研究所)

メトホルミン塩酸塩

該当資料なし

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ピオグリタゾン塩酸塩 該当しない

メトホルミン塩酸塩 劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

〔Ⅷ. 14. 適用上の注意〕の項参照

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド：有り

・くすりのしおり 有り

・患者向指導箋 有り（〔XⅢ. 2. その他の関連資料〕の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ピオグリタゾン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩等の糖尿病用薬

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
メタクト配合錠 LD	2010年	22200AMX00312	2010年	2010年
メタクト配合錠 HD	4月16日	22200AMX00313	6月11日	7月6日

9. 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

10. 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。

11. 再審査期間

4年：2010年4月16日～2014年4月15日

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
メタクト配合錠 LD	3969100F1020	3969100F1020	119863801	621986301
メタクト配合錠 HD	3969100F2027	3969100F2027	119864501	621986401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI : 文献

1. 引用文献

- 1) Yamasaki Y. et al. : Tohoku J. Exp. Med. 1997,**183**(3):173-183 (PMID : 9550126)
- 2) 池田 衡 他 : 薬理と治療 1997,**25**(2):337-343
- 3) Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1990,**40**(I),3:263-267 (PMID : 2189419)
- 4) Murase K. et al. : Diabetologia 1998,**41**(3):257-264 (PMID : 9541164)
- 5) Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1990,**40**(I),4:436-440 (PMID : 2192715)
- 6) Kawamori R. et al. : Diabetes Res.Clin.Pract. 1998,**41**(1):35-43 (PMID : 9768370)
- 7) Lee A. J. : Pharmacotherapy 1996,**16**(3):327-351 (PMID : 8726592)
- 8) Hayakawa T. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996,**223**(2):439-444 (PMID : 8670300)
- 9) Proske G. et al. : Arzneimittel-Forsch. 1962,**12**(3):314-318 (PMID : 14038507)
- 10) Opitz K. et al. : Dtsch. Med. Wochenschr. 1962,**87**(2):105-106 (PMID : 14482118)
- 11) Sterne J. : Thérapie 1958,**13**(4):650-659 (PMID : 13603402)
- 12) 小澤 光 他 : 日本薬理学雑誌 1971,**67**:12-13
- 13) Kroneberg G. et al. : Arzneimittel-Forsch. 1958,**8**(7a):470-475 (PMID : 13572273)
- 14) Musi N. et al. : Diabetes 2002,**51**(7):2074-2081 (PMID : 12086935)
- 15) 生物学的同等性試験 (社内資料)
- 16) Karim A. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2007, 47(1):48-55 (PMID : 17192501)
- 17) Tucker G.T. et al. : Br. J. Clin. Pharmac. 1981,**12**(2):235-246 (PMID : 7306436)
- 18) 前芝 良宏 他 : 薬理と治療 1996,**24**(12):2597-2617
- 19) Wittayalertpanya S. et al. : J. Med. Assoc. Thai 2006,**89**(12):2116-2122 (PMID : 17214065)
- 20) Sirtori C.R. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1978,**24**(6):683-693 (PMID : 710026)
- 21) Klepser T.B. et al. : Am. J. Health-Syst. Pharm. 1997,**54**(8):893-903 (PMID : 9114921)
- 22) Briggs G.G. et al. : Obstet. Gynecol. 2005,**105**(6):1437-1441 (PMID : 15932841)
- 23) 兼子 俊男 : 日本内科学会雑誌 1963,**52**(9):1054-1071
- 24) Kiyota Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1997,**47**(I),1:22-28 (PMID : 9037439)
- 25) Scheen A.J. : Drug Safety 2005,**28**(7):601-631 (PMID : 15963007)
- 26) 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)
- 27) チトクローム P450(CYP) に対する影響に関する試験 (社内資料)
- 28) Study No.AE-4997-G,Final Report(Takeda Pharmaceutical Company Ltd. 社内資料)
- 29) 東 純一 他 : 臨牀と研究 1997,**74**(6):1627-1637
- 30) Lalau J.D. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1989,**27**(6):285-288 (PMID : 2500402)
- 31) Tuchmann-Duplessis H. et al. : Compt.Rend. 1961,**253**:321-323 (PMID : 13778533)
- 32) Lewis J. D. et al. : JAMA. 2015,**314**(3):265-277 (PMID : 26197187)
- 33) Korhonen P. et al. : BMJ. 2016,**354**:i3903 (PMID : 27530399)
- 34) Azoulay L. et al. : BMJ. 2012,**344**:e3645 (PMID : 22653981)

- 35) Hsiao F.Y. et al. : Drug Safety. 2013,**36**(8):643-649 (PMID : 23797604)
- 36) Saez E. et al. : Nature Medicine 1998,**4**(9):1058-1061 (PMID : 9734400)
- 37) Lefebvre A.M. et al : Nature Medicine 1998,**4**(9):1053-1057 (PMID : 9734399)
- 38) Duval D. : Thérapie 1959,**14**(1):70-78 (PMID : 13647423)
- 39) Sambol N.C. et al. : J.Clin.Pharmacol. 1995,**35**(11):1094-1102 (PMID : 8626883)
- 40) 平賀 興吾 : 臨牀と研究 1997,**74**(5):1184-1201
- 41) Dubourg J. et al. : Diabetes Obes Metab. 2022;**24**:609-619 (PMID : 34866306)

2. その他の参考文献

該当しない

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

配合処方異なるが、米国等で販売されている（2017年1月時点）。

■米国、EUでの承認状況

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

AD：ピオグリタゾン塩酸塩、MET：メトホルミン塩酸塩

2. 海外における臨床支援情報

米国の添付文書（2016年12月）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

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

in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

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

Data

Human Data

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

Animal Data

Pioglitazone and Metformin hydrochloride

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

Pioglitazone

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

Metformin hydrochloride

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

Data

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

XIII: 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

2. その他の関連資料

患者向指導箋

(表面)

メタクト配合錠を服用される患者さんへ

このお薬には、**ピオグリタゾン**と**メトホルミン**の2種類の有効成分が含まれています。

メタクトの種類	メタクト配合錠LD		メタクト配合錠HD	
	③321	③15/500	③322	③30/500
有効成分	上層 白色	下層 白色	上層 白色	下層 帯黄白色
ピオグリタゾン	15mg	30mg	30mg	30mg
メトホルミン塩酸塩	500mg	500mg	500mg	500mg

血糖値を下げる糖尿病のお薬が、処方されています。
以下の点にご注意ください。
また、この注意は、必ず家族やまわりの方にも知らせてください。

低血糖症状を起こすことがあります

- このお薬を服用した場合に、低血糖症状があらわれることがあります。
- とくに、インスリン製剤やインスリンの分泌を促すお薬(スルホニルウレア剤)との併用で低血糖症状のリスクが高まるおそれがあります。
- 低血糖症状があらわれた場合は、**がまんせずに早めに糖分(砂糖、ブドウ糖など)をとってください。**ただし、β-グルコシダーゼ阻害剤(ボグリボースやアカルボース、ミクリトール)などの糖分の吸収を遅らせる薬剤を併用している場合には、必ずブドウ糖をのんでください。
- 高所作業や自動車の運転など危険を伴う機械を操作している時に、低血糖症状を起こすと事故につながります。特に注意してください。

低血糖症状について
低血糖症状は、空腹時に起こり、意識がある場合、食べ物をとると治ることがあります。

● **低血糖症状とは**
血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、動悸、力のぬけた感じ、冷汗、手足のふるえ、眼のちらつきなどが起こります。また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違うような異常な行動をとることもあります。ひどい場合には、けいれんを起こしたり意識を失うこともあります。

● **低血糖症状が起こったら**
・低血糖症状がもし起こったら危険な状態ですから、軽いうちに治さなければなりません。軽いうちは糖分(砂糖、ブドウ糖など)をとると治るので、日頃から常に糖分を持ち歩き、その場ですぐ糖分をとれるようにしておくことが必要です。
・低血糖症状を起こした場合は、必ず早めに医師に報告してください。

● **低血糖症状を起こさないために**
・お薬の量やのみ方は医師の指導を守りましょう。
・食事療法、運動療法はきちんと行いましょう。
・食事時刻の遅れ、食事量または炭水化物の摂取が少ない食事、激しい運動、空腹時の運動は避けるようにしましょう。

そのほか以下のような症状があらわれることがあります。

- 食欲不振、皮膚や目が黄色くなる、全身倦怠感
- 脱力感、筋肉痛、痔瘻の痒み
- みぞおちの痛み、吐き気、黒色の便
- 発熱、咳、息苦しき
- 悪心・嘔吐、腹痛、下痢などの胃腸症状

低血糖症状や倦怠感、吐き気、食欲不振、むくみなど、このお薬をのんで不快な症状が気になる場合は医師に相談してください。
(両面ともご覧ください)

武田テバ薬品株式会社

(裏面)

このお薬の服用により、乳酸アシドーシスを起こすことがあります。

● **乳酸アシドーシスとは**
メトホルミンで治療されている糖尿病を含む種々の原因によって血中の乳酸が増加する結果、血液が酸性になった状態です。特に、肝臓や腎臓、心臓に病気のある人、高齢者で起きやすいとされています。気持ちが悪い、吐いた、お薬が痛い、下痢をした、全身がだるい、筋肉痛になった、息苦しいなどの症状が重なり、あるいは持続するときはメタクト配合錠の服用を中止し、すぐに医師にご連絡ください。

● **乳酸アシドーシスを起こさないために**
・肝臓や腎臓、心臓、肺に病気のある人、透析を受けている人、乳酸アシドーシス起こしたことがある人は医師に申し出てください。
・お薬を飲み過ぎないようにしてください。
・脱水のおそれがあるような下痢、嘔吐などの胃腸障害のあるとき、利尿作用を有する薬剤により脱水症状があらわれたときは、メタクト配合錠を服用しないでください。
・ヨード造影剤を用いた検査を受けた場合、腎臓の働きが一時的に低下することがあります。
ヨード造影剤を用いた検査を受けることが決まりましたら、メタクト配合錠を服用していることを必ず医師にお伝えいただき、医師の指示に従って服用を一時的に中止してください。
造影検査を受けた後は、48時間はメタクト配合錠を服用しないでください。
医師の指示に従って、メタクト配合錠の服用は再開してください。

このお薬の服用により、むくみ(浮腫)や体重の増加がみられ、心臓の働きに影響し、息切れ、動悸などの症状がみられることがあります。とくに心臓の病気のある患者さんはご注意ください。

次のような症状があらわれることがあります。

- **むくみ(浮腫)**
むくみ(浮腫)のために、下腿や足が腫れたり、顔面やまぶたが腫れぼったくなるなどの症状がみられることがあります。
- **体重増加**
体重の増加がみられることがあります。体重はできるだけ毎日測定し、急激な体重の増加に注意してください。

● **息切れ、動悸**
労作時に息が切れたり、動悸がする(心臓がドキドキする)などの症状がみられることがあります。症状が進行すると、安静にしているでもこのような症状があらわれることがあります。

むくみ、急激な体重増加、息切れ、動悸などの症状がおこったときの措置
むくみ、急激な体重増加、息切れ、動悸などの症状が気になった場合には、本薬の服用を中止してください。そして、医師に連絡をとることで、相談してください。

とくにご注意ください患者さん

- 心臓の病気(心筋梗塞、狭心症、心不全、高血圧性心疾患など)を合併している患者さん
- インスリンを併用している患者さん

このお薬を使用した患者さんで膀胱がんの発生リスクが増加する可能性が完全に否定できませんので、下記点にご注意してください。

- ・膀胱がん治療中の方はこのお薬を服用しないこととされています。膀胱がんと診断されたことがある場合は、医師に伝えてください。
- ・また、膀胱がんの早期発見のため、血尿や頻尿、排尿痛などの症状がみられた場合には、医師に相談してください。
- ・くれぐれもご自身の判断でお薬をやめず、心配な方は医師に相談してください。

● **血尿**
尿が赤くなる場合があります(痛みを伴わない場合が多い)。

● **頻尿**
排尿の回数が多くなる場合があります。

● **排尿痛**
急な尿意や排尿時に痛みがみられる場合があります。

このお薬をのんで不快な症状があらわれた場合は医師に相談してください。
(両面ともご覧ください)

医療機関名

MTC-P018TTP

※改訂されることがあります。最新の内容は弊社ウェブサイト (<https://www.med.takeda-teva.com>) をご参照ください。

