

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/スルホニルウレア系薬配合剤
－2型糖尿病治療剤－

日本薬局方 ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド錠

ソニアス[®]配合錠LD

ソニアス[®]配合錠HD

SONIAS[®]Combination TabletsLD & HD

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中にピオグリタゾンとして15mg及びグリメピリド1mg又はピオグリタゾンとして30mg及びグリメピリド3mg含有
一般名	和名：ピオグリタゾン塩酸塩（JAN） グリメピリド（JAN） 洋名：Pioglitazone Hydrochloride（JAN） Glimepiride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年1月21日 薬価基準収載年月日：2011年3月11日 販売開始年月日：2011年6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2020年3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

ー 日本病院薬剤師会 ー

(2020 年 4 月改訂)

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、「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。

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	3
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	6
(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	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7

IV：製剤に関する項目

1. 剤形	8
(1) 剤形の区別	8
(2) 製剤の外観及び性状	8
(3) 識別コード	8
(4) 製剤の物性	8
(5) その他	8
2. 製剤の組成	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	8
(2) 電解質等の濃度	8

(3) 熱量	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	10
(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	10
(2) 包装	10
(3) 予備容量	10
(4) 容器の材質	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
(1) 用法及び用量の解説	11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	12
(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 臨床薬理試験	12
(3) 用量反応探索試験	12
(4) 検証的試験	13
(5) 患者・病態別試験	14
(6) 治療的使用	14
(7) その他	14

VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
(1) 作用部位・作用機序	15
(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(3) 作用発現時間・持続時間	22

VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	23
(1) 治療上有効な血中濃度	23
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	23
(3) 中毒域	25
(4) 食事・併用薬の影響	26
2. 薬物速度論的パラメータ	26
(1) 解析方法	26
(2) 吸収速度定数	26
(3) 消失速度定数	26

(4) クリアランス	27
(5) 分布容積	27
(6) その他	27
3. 母集団（ポピュレーション）解析	27
(1) 解析方法	27
(2) パラメータ変動要因	27
4. 吸収	28
5. 分布	29
(1) 血液－脳関門通過性	29
(2) 血液－胎盤関門通過性	29
(3) 乳汁への移行性	30
(4) 髄液への移行性	30
(5) その他の組織への移行性	31
(6) 血漿蛋白結合率	32
6. 代謝	32
(1) 代謝部位及び代謝経路	32
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	34
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	34
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	34
7. 排泄	34
8. トランスポーターに関する情報	37
9. 透析等による除去率	37
10. 特定の背景を有する患者	37
11. その他	37

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	38
2. 禁忌内容とその理由	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
5. 重要な基本的注意とその理由	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
(1) 合併症・既往歴等のある患者	40
(2) 腎機能障害患者	40
(3) 肝機能障害患者	40
(4) 生殖能を有する者	40
(5) 妊婦	40
(6) 授乳婦	41
(7) 小児等	41
(8) 高齢者	41
7. 相互作用	41
(1) 併用禁忌とその理由	41
(2) 併用注意とその理由	42
8. 副作用	43
(1) 重大な副作用と初期症状	43
(2) その他の副作用	44
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
10. 過量投与	46
11. 適用上の注意	46

12. その他の注意	46
(1) 臨床使用に基づく情報	46
(2) 非臨床試験に基づく情報	46

IX：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	47
(1) 薬効薬理試験	47
(2) 安全性薬理試験	47
(3) その他の薬理試験	47
2. 毒性試験	47
(1) 単回投与毒性試験	47
(2) 反復投与毒性試験	48
(3) 遺伝毒性試験	49
(4) がん原性試験	49
(5) 生殖発生毒性試験	50
(6) 局所刺激性試験	51
(7) その他の特殊毒性	51

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分	52
2. 有効期間	52
3. 包装状態での貯法	52
4. 取扱い上の注意	52
5. 患者向け資材	52
6. 同一成分・同効薬	52
7. 国際誕生年月日	52
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	52
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	52
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
11. 再審査期間	53
12. 投薬期間制限に関する情報	53
13. 各種コード	53
14. 保険給付上の注意	53

XI：文 献

1. 引用文献	54
2. その他の参考文献	54

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	55

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	58
(1) 粉碎	58
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	58
2. その他の関連資料	58

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤はチアゾリジン系薬であるピオグリタゾン塩酸塩とスルホニルウレア系薬であるグリメピリドとの配合剤である。

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

作用機序の異なる血糖降下薬の併用は、糖尿病診療ガイドラインにおいてほとんどの組合せで血糖コントロールの改善が認められると記載されており、これまで広く医療現場で実施されている。一方、慢性疾患である糖尿病の治療は長期にわたる血糖コントロールが必要となるが、現状では必ずしも十分とはいえないことが報告されている。また、良好な血糖コントロールは高い服薬遵守により得られること、及び服薬遵守の向上には服薬錠数の関与が大きいことが報告されている。以上の背景から、本配合錠は各単剤による併用療法と比較して服用する製剤の種類、錠数が減少することを目指して開発され、2011年1月に製造販売承認を取得した。

2017年3月に再審査結果が公表され有用性が再確認された。

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

2. 製品の治療学的特性

- (1) インスリン抵抗改善薬であるピオグリタゾンと、インスリン分泌不全を改善するグリメピリドの配合剤である。
- (2) 糖尿病の主要な病態である、インスリン抵抗性及びインスリン分泌不全を改善することで糖値を低下させる。 (〔VI.2.薬理作用〕の項参照)
- (3) グリメピリド単独療法で効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、ソニアス配合錠を投与したところ、HbA1c及び空腹時血糖値の投与前からの変化量に有意な差が認められた^{*}。 (〔V.5.臨床成績〕の項参照)
- (4) ソニアス配合錠の用法及び用量は1日1回1錠であり、各単剤による併用療法と比べ服薬する製剤の種類・錠数が減少する。
- (5) 承認時までに行われた試験、製造販売後の特定使用成績調査あるいはピオグリタゾン、グリメピリドの各薬剤において、重大な副作用として、心不全、低血糖、浮腫、肝機能障害、黄疸、汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、横紋筋融解症、間質性肺炎、胃潰瘍の再燃が報告されている。また、再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア剤で報告されている。 (〔VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状〕の項参照)

※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。

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)から各単剤による併用療法を行うこと。

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料、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料	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

(2023年11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

ソニアス[®] 配合錠LD

ソニアス[®] 配合錠HD

(2) 洋名

SONIAS[®] Combination Tablets LD

SONIAS[®] Combination Tablets HD

(3) 名称の由来

Solid (堅実) に (NI) 血糖を改善する Actos と SU薬の配合錠

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN)

グリメピリド (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Pioglitazone Hydrochloride (JAN)、pioglitazone (INN)

Glimepiride (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

ピオグリタゾン塩酸塩

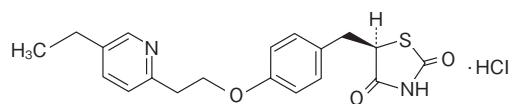
チアゾリジン系薬：-glitazone

グリメピリド

スルホニル尿素系薬：gli(x)

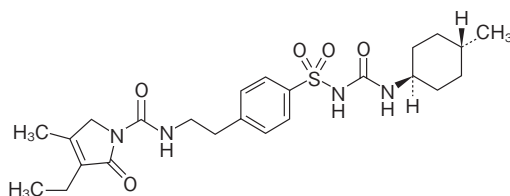
3. 構造式又は示性式

ピオグリタゾン塩酸塩



及び鏡像異性体

グリメピリド



4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
ピオグリタゾン塩酸塩	$C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$	392.90
グリメピリド	$C_{24}H_{34}N_4O_5S$	490.62

5. 化学名（命名法）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)

グリメピリド

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：AD-4833SU

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。

(日本薬局方)

グリメピリド

本品は白色の結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

(2) 溶解性

ピオグリタゾン塩酸塩

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

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

(日本薬局方)

■各種溶媒に対する溶解度(20℃)

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

日局・通則による

■各種pH溶液に対する溶解度(20℃)

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

*pH 1.1：0.1mol/L HCl、pH2.0～11.1：Britton-Robinson緩衝液、
pH13.0：0.1mol/L NaOH

(武田薬品・研究所)

グリメピリド

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

(日本薬局方)

(3) 吸湿性

ピオグリタゾン塩酸塩

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

(武田薬品・研究所)

グリメピリド

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点

ピオグリタゾン塩酸塩 : 193℃ (分解点)

(武田薬品・研究所)

グリメピリド : 約202℃ (分解)

(日本薬局方)

(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)

グリメピリド

該当資料なし

(6) 分配係数

ピオグリタゾン塩酸塩

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

■分配係数 (20℃)

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

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

(武田薬品・研究所)

グリメピリド

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

ピオグリタゾン塩酸塩

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

(日本薬局方)

グリメピリド

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ピオグリタゾン塩酸塩

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

(武田薬品・研究所)

グリメピリド

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果
	温度	湿度	光			
長期保存 試 験	25±2℃	60±5%	暗所	ポリエチレン袋(密閉)	36ヵ月	変化なし

(武田薬品・研究所)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

ピオグリタゾン塩酸塩

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」確認試験及び定量法による。

グリメピリド

日局「グリメピリド」確認試験及び定量法による。







Ⅳ：製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ソニアス配合錠LD			ソニアス配合錠HD		
色・剤形	白色～帯黄白色の層と帯赤白色の層からなる素錠			白色～帯黄白色の層と帯黄白色の層からなる素錠		
形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面
						
直径 (mm)	7.1			8.1		
厚さ (mm)	約3.3			約3.3		
重量 (mg)	160			200		

(3) 識別コード

配合錠LD：⊕323

配合錠HD：⊕324

(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	ソニアス配合錠 LD	ソニアス配合錠 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) グリメピリド 1mg	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) グリメピリド 3mg
添加剤	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、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、結晶セルロース、ポリソルベート 80、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、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、結晶セルロース、ポリソルベート 80、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 _____
ソニアス配合錠LD・HDの安定性はいずれも以下の通りであった。

試 験	保存条件			保存形態	保存期間	結 果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	25℃	60% RH	—	PTP+乾燥剤+内袋+紙箱 ポリエチレン瓶+乾燥剤	36 ヶ月	変化なし
苛酷試験(光)	—	—	D65光源 (2,000lx)	シャーレ(ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆った) 対照(上記をアルミホイルで 覆った)	120 万lx・h	変化なし

(武田薬品・研究所)

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・グリメピリド錠」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

〈ソニアス配合錠 LD〉

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

〈ソニアス配合錠 HD〉

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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：PTPシート、乾燥剤、内袋、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。

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 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。

5.3 本剤HD（ピオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg）については、原則として、既にピオグリタゾンとして1日30mg及びグリメピリド1日3mgを併用し状態が安定している場合、あるいはグリメピリド1日3mgの単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。

5.4 ピオグリタゾン塩酸塩の治療により効果不十分な場合の本剤使用に関する臨床試験を実施しておらず、有効性及び安全性に関する成績は限られている。

5.5 本剤投与中において、本剤の投与がピオグリタゾン塩酸塩及びグリメピリドの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

5.6 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。

5.7 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度（Body Mass Index = BMI kg/m^2 ）で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で $5\mu\text{U}/\text{mL}$ 以上とする。

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/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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 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、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。[8.1、11.1.3 参照]
- 7.2 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。[9.8 参照]
- 7.3 グリメピリド 1日 3mg 単剤の治療により効果不十分な場合は、浮腫、低血糖等に注意し、ピオグリタゾンとして 1日 30mg を上乗せすることが適切であるか慎重に検討すること。[8.1、11.1.2、11.1.3 参照]
- 7.4 ピオグリタゾンとして 1日 30mg 単剤の治療により効果不十分な場合は、原則としてグリメピリドの開始用量（1日 0.5～1mg）から各単剤の併用療法を行うこと。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

下記の評価資料及び参考資料をもとに承認された。

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

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

(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

非盲検試験¹⁾ (国内第Ⅲ相試験)

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

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

注意：HbA1cはJDS値である。

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

(平均値±標準偏差)

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

スルホニルウレア系経口血糖降下剤

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。

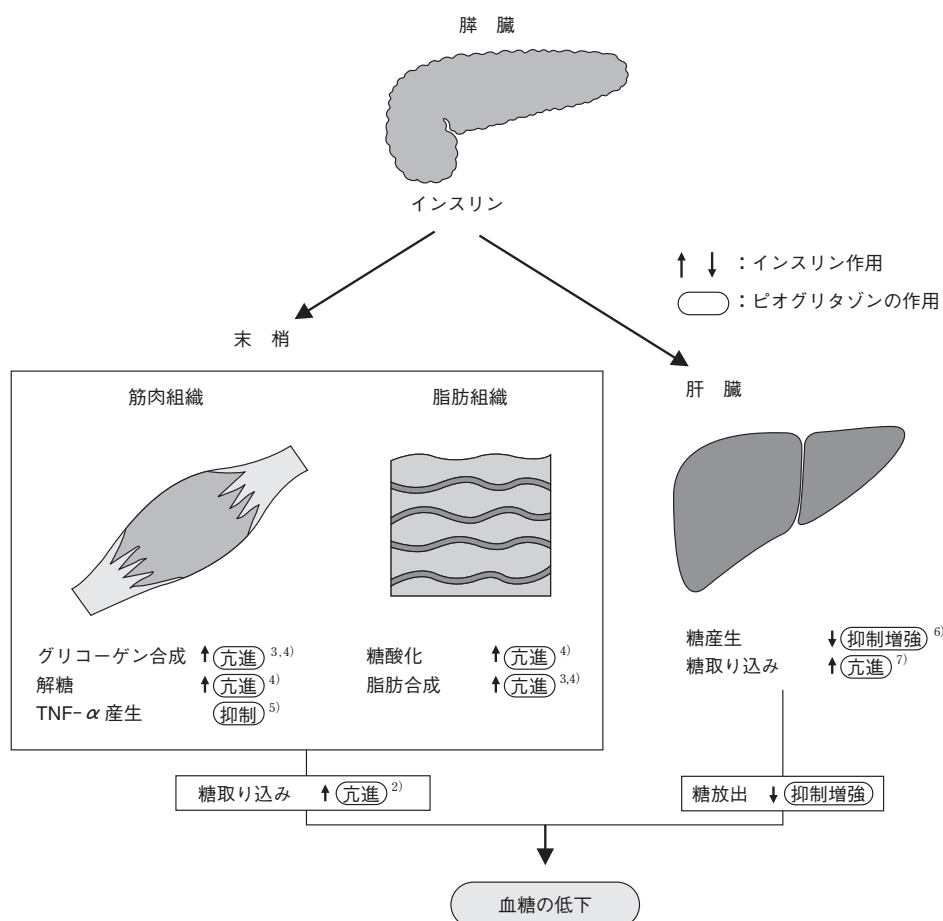
2. 薬理作用

(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



グリメピリド

グリメピリドは主に膵β細胞の刺激による内因性インスリン分泌の促進(膵作用)により、血糖降下作用を発現するものと考えられる。^{8,9)}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。^{10,11)}

(2) 薬効を裏付ける試験成績

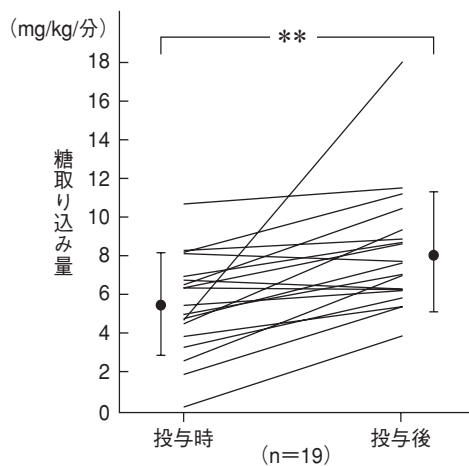
ピオグリタゾン塩酸塩 投与

1) 末梢組織におけるインスリン抵抗性改善機序

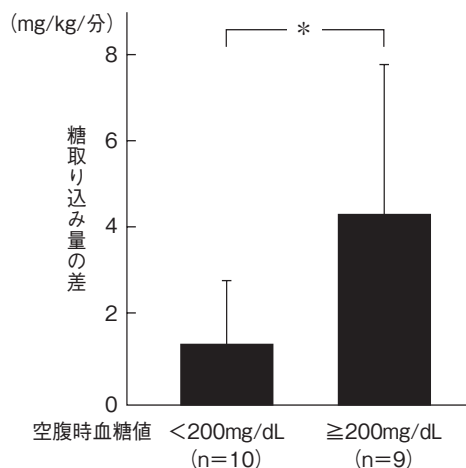
①糖取り込み促進作用

ピオグリタゾン投与により、末梢での糖の取り込み量が有意に増加した。また、ピオグリタゾン投与前の空腹時血糖値が200mg/dL以上の例では、200mg/dL未満の例よりも糖の取り込みが有意に増加した。²⁾

■糖取り込み作用



■空腹時血糖値別の糖取り込み作用



mean±SD、

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

[試験方法]

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

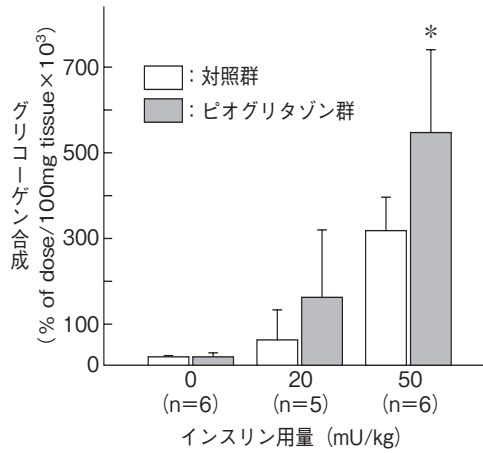
投与方法：ピオグリタゾン塩酸塩(ピオグリタゾンとして30mg)を1日1回、3ヵ月間投与した。

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。

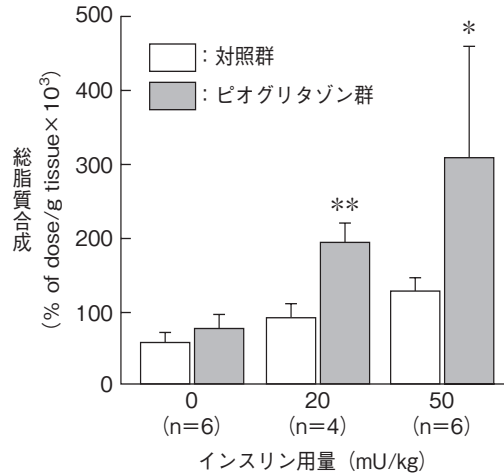
②糖取り込み促進作用(マウス)

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。³⁾

■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

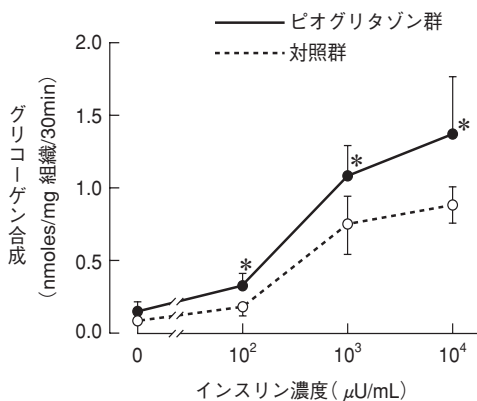
[試験方法]

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

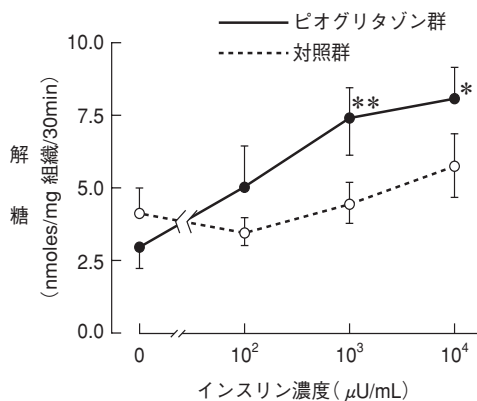
③グリコーゲン合成及び解糖亢進作用(ラット)

肥満型糖尿病であるWistar fattyラットのヒラメ筋において、ピオグリタゾンは非投与対照群に比べて外来性インスリンのグリコーゲン合成及び解糖亢進を有意に増加した。⁴⁾

■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]

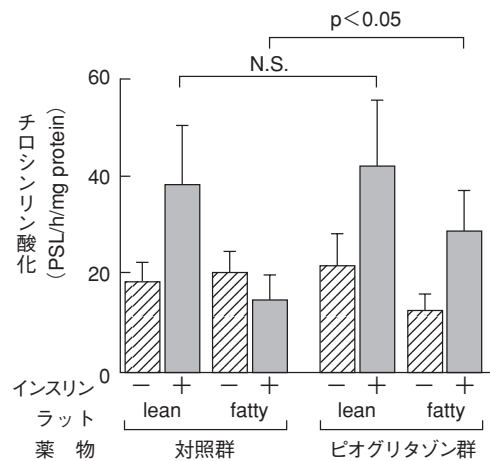
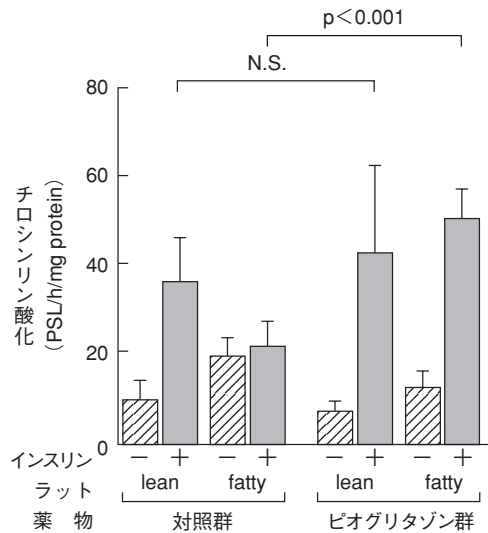
Wistar fattyラット(6週齢雄性)にピオグリタゾン(3mg/kg/日)を10日間経口投与した後、後肢ヒラメ筋を単離してグルコース、グルコース-5-³H及び種々の濃度のインスリンとインキュベーションし、グリコーゲン合成と解糖系の指標である³H₂Oの生成を調べた。

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(PIO)はグルコース取り込み、グリコーゲン合成などに関与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。¹²⁾

■インスリン受容体(IRs)のリン酸化に及ぼす影響

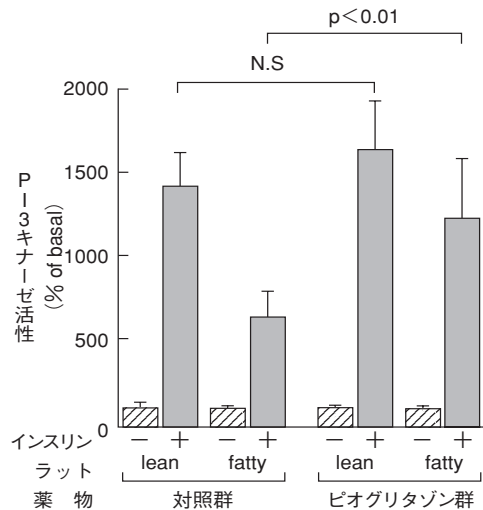
■インスリン受容体基質(IRS-1)のリン酸化に及ぼす影響



mean±SD, n=6, Studentのt検定

mean±SD, n=6, Studentのt検定

■PI3キナーゼ活性化に及ぼす影響



mean±SD, n=4~6, Studentのt検定

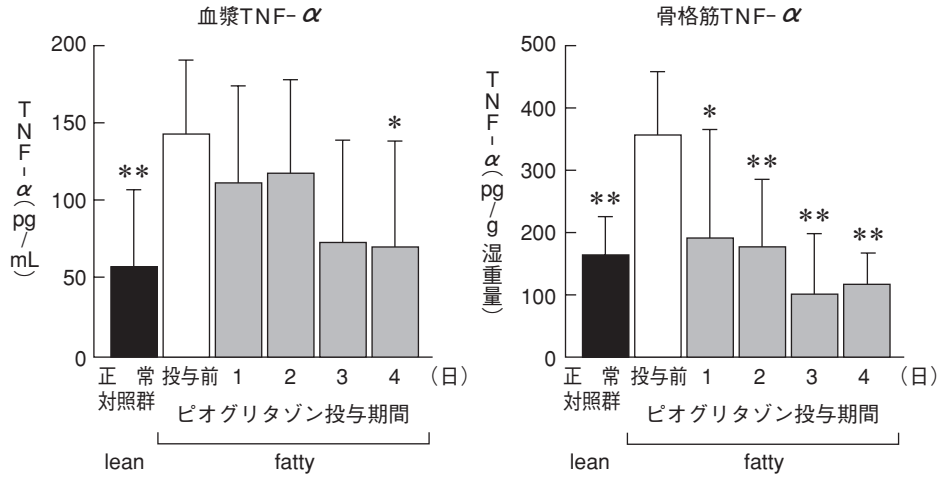
[試験方法]

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

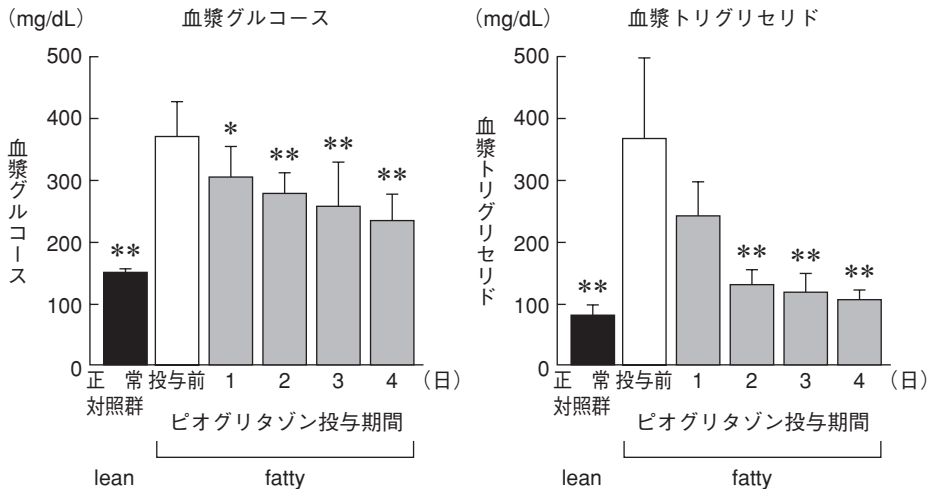
⑤TNF- α の低下作用(ラット)

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。⁵⁾

■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±SD、n=9、10

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

[試験方法]

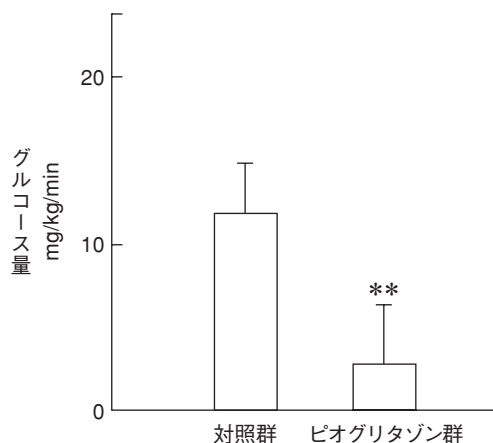
Wistar fattyラット(16週齢雄性)を、ピオグリタゾン投与前、ピオグリタゾン3mg/kg/日の経口投与1、2、3、4日後に屠殺した。無投与の同齢雄性leanラットを正常対照群として、血漿及び骨格筋のTNF- α 、血漿グルコース、トリグリセリドを測定した。

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⁶⁾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

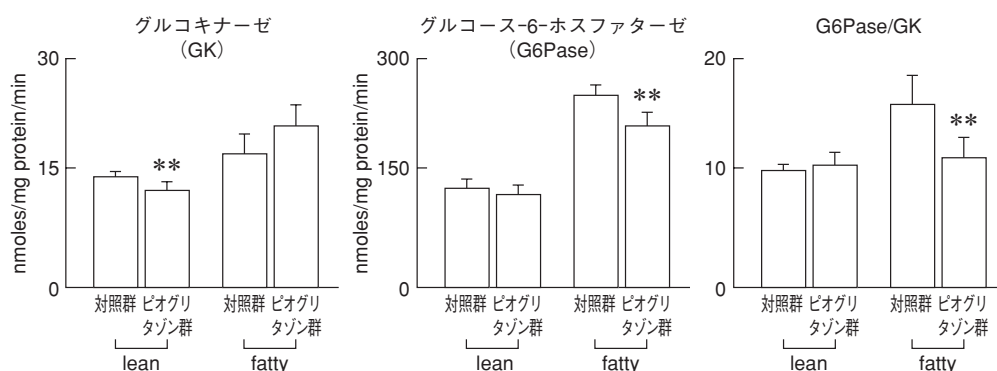
[試験方法]

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。⁶⁾

■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]

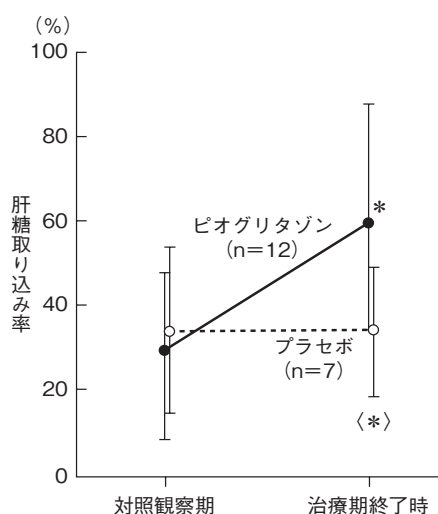
Wistar fattyラット(11週齢雄性)にピオグリタゾン3mg/kg/日を7日間経口投与後、肝臓をホモジナイズし、糖代謝関連酵素活性を測定した。

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。⁷⁾

■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(JDS値)の変動が1%以内の症例。

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

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

グリメピリド 投与

1) 血糖降下作用及びインスリン分泌作用

健康成人男子9例にグリメピリド1mgを朝食直前に単回投与した時、プラセボ投与時と比べ、朝食後の血中グルコース濃度はグリメピリド投与時において有意に低下した($p < 0.05$ 、分散分析)。この時の血清中インスリン濃度の C_{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($p < 0.05$ 、分散分析)。⁸⁾

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

2) インスリン作用の増強

人工膵島を用いたイヌ正常血糖インスリンクランプ試験で、グリメピリドの投与により末梢組織での糖取り込み促進と、肝糖処理能の増加を認めた。^{13,14)} 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。¹⁵⁾

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。¹¹⁾

(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

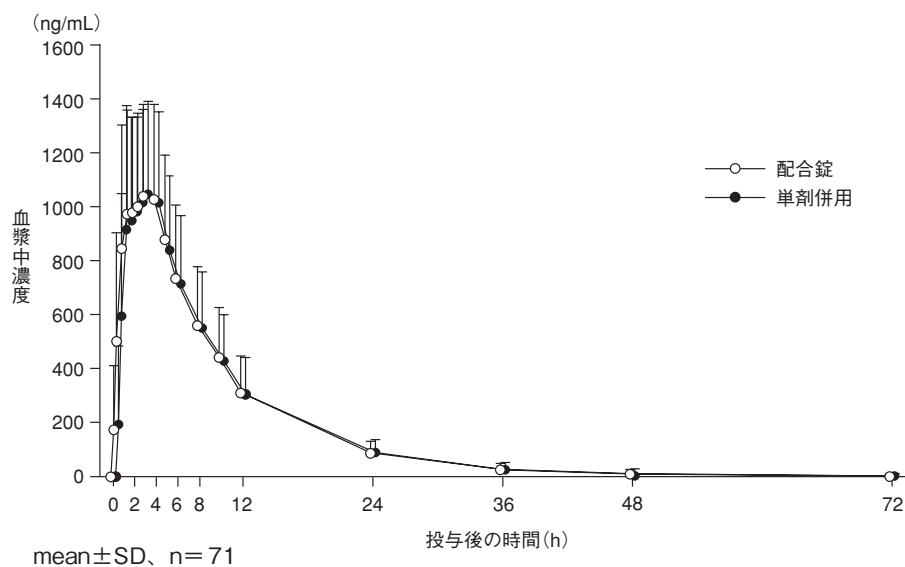
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 生物学的同等性

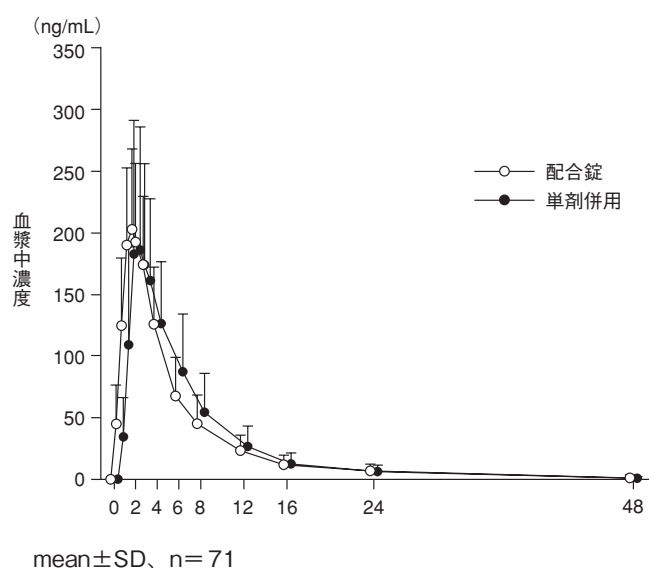
① ピオグリタゾン及びグリメピリドの血漿中濃度

健康成人71例に対し、ピオグリタゾン/グリメピリドとして30mg/3mg配合錠とピオグリタゾンとして30mg及びグリメピリド3mg(単剤併用投与)をクロスオーバー法により1日1回絶食下で単回経口投与した時のピオグリタゾン未変化体、グリメピリド未変化体の血漿中濃度推移は下記のとおりであり、生物学的同等性が認められた。¹⁶⁾

■ ピオグリタゾン未変化体の血漿中濃度の推移



■ グリメピリド未変化体の血漿中濃度の推移



■薬物動態パラメータ

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

mean ± SD、n = 71

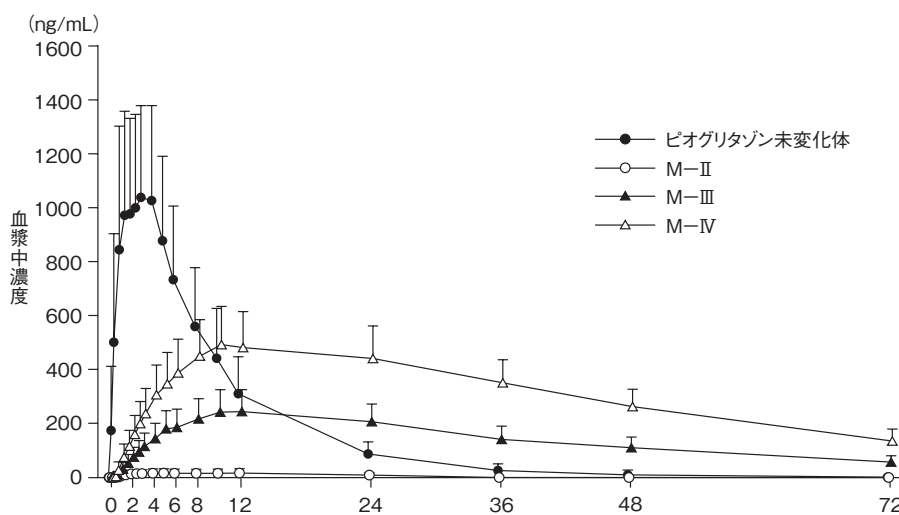
[生物学的同等性の確認方法]

配合錠投与と単剤併用投与のAUC(ピオグリタゾン未変化体：0-72h、グリメピリド未変化体：0-48h)及び C_{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 $\ln(0.80) \sim \ln(1.25)$ の範囲にあるとき、配合錠投与と単剤併用投与は生物学的に同等であると判断する。

②ピオグリタゾン活性代謝物の血漿中濃度

ピオグリタゾン未変化体、活性代謝物(M-II～IV)の血漿中濃度の推移は下記のとおりであった。¹⁶⁾

■ピオグリタゾン未変化体、活性代謝物の血漿中濃度の推移



mean ± SD、n = 71

■薬物動態パラメータ

化合物	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
未変化体	1,183.2 ± 364.4	2.6 ± 1.4	11,842.2 ± 3,607.7	8.9 ± 9.3
M-II	37.3 ± 15.4	6.8 ± 2.2 ^{a)}	1,075.1 ± 465.4 ^{b)}	15.5 ± 9.2 ^{b)}
M-III	254.4 ± 84.9	12.6 ± 4.8	12,757.7 ± 4,104.0	28.3 ± 10.2
M-IV	508.3 ± 136.9	13.3 ± 6.3	28,422.2 ± 6,984.2	27.3 ± 9.0

mean ± SD、n = 71、a) n = 65、b) n = 55

③グリメピリド代謝物の血漿中濃度

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

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
グリメピリド未変化体	222.5 ± 64.7	2.2 ± 0.7	1,269.7 ± 426.1	7.5 ± 5.5
代謝物M1	63.9 ± 17.3	3.7 ± 0.8	548.5 ± 145.6	6.8 ± 4.4
代謝物M2	22.4 ± 7.7	4.2 ± 0.7	175.2 ± 44.0	4.9 ± 1.8

mean ± SD, n = 71

2) グリメピリドの薬物動態に及ぼすピオグリタゾン併用の影響

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

■グリメピリド未変化体及びその代謝物の血漿中トラフ濃度

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

mean ± SD, n = 31

(3) 中毒域

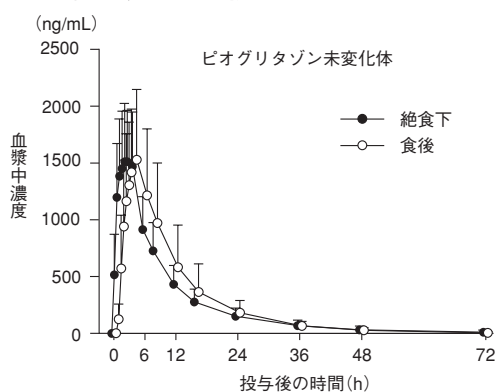
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

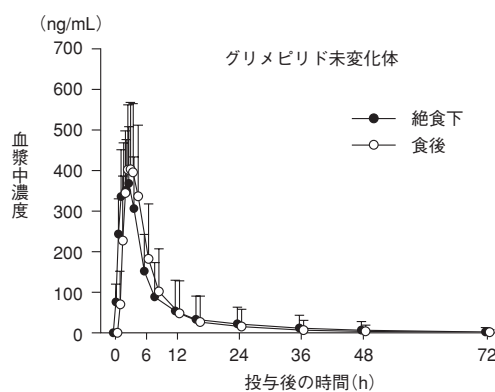
食事の影響 [外国人データ]

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

■血漿中濃度の推移



mean±SD、n=24



mean±SD、n=24

■薬物動態パラメータ

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

mean±SD、n=24

注意：本剤の承認を受けた用法・用量は「通常、成人には1日1回1錠（ピオグリタゾン/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。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

コンパートメントモデルによらない解析（ノンコンパートメントモデル）

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

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

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

(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を単回投与した時、未変化体の分布容積は 30.19 ± 13.06 Lであった(mean±SD)。¹⁸⁾

グリメピリド
該当資料なし

(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]

◇吸収率

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩を経口あるいは静脈内投与した時の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。

未変化体のバイオアベイラビリティはマウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ81%、85%、94%、81%であった。¹⁹⁾

◇吸収部位

ラットの胃幽門部、小腸上部、小腸中央部、小腸下部、大腸の両端にループ(各6cm)を形成し、各ループ内に [¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩を投与し、¹⁴Cの血漿中濃度から吸収部位を検討した。AUC₀₋₄はそれぞれ0.54、1.00、0.95、0.98、0.47 μg·h/mLであり、ピオグリタゾン塩酸塩は消化管全域から吸収された。¹⁹⁾

◇吸収経路

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩を空腸ループ形成ラットにループ内に投与すると、2時間で投与した¹⁴Cの53.7%が門脈経由で吸収され、残りは腸管壁と空腸ループ内容物から回収された。また、門脈血中の大部分(86%)は未変化体であり、吸収過程において一部は代謝されるが、主として未変化体で吸収された。一方、胸管ろう形成ラットに経口投与した時の胸管リンパ液中への¹⁴C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。¹⁹⁾

グリメピリド

該当資料なし

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。¹⁹⁾ 濃度は「VII.5.(5) その他の組織への移行性」の項参照

グリメピリド

該当資料なし

(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 濃度は母体血漿中濃度の減少に伴い低下した。胎児血漿中には未変化体のほか代謝物も移行し、組成は母体血漿とほぼ同じであった。¹⁹⁾

■胎児への移行性

試 料	化合物	濃度 (μg/mL or g)			
		2時間	6時間	10時間	24時間
母体血漿	総 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

グリメピリド

該当資料なし

(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すると、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。¹⁹⁾

■乳汁、乳腺中への移行性

試料	化合物	濃度 (μg/mL or g)			
		2時間	6時間	10時間	24時間
母体血漿	総 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	0.049 ± 0.004	0.052 ± 0.013	0.009 ± 0.008
	M-V	0.007 ± 0.002	0.007 ± 0.001	0.006 ± 0.001	< 0.001
	M-VI	0.001 ± 0.001	0.002 ± 0.001	0.001 ± 0.001	< 0.001
	その他	0.046 ± 0.005	0.057 ± 0.003	0.033 ± 0.005	0.010 ± 0.003

mean ± SD, n = 3

グリメピリド

該当資料なし

(4) 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。¹⁹⁾

■各組織への移行性

組 織	¹⁴ C濃度 (μg/mL or g)					
	30分	2時間	6時間	10時間	24時間	72時間
血 漿	0.28±0.03	0.87±0.04	0.97±0.03	0.52±0.16	0.06±0.01	< 0.01
脳	0.03±0.00	0.08±0.00	0.08±0.01	0.03±0.01	< 0.01	< 0.01
脊 髄	0.03±0.00	0.09±0.01	0.09±0.01	0.04±0.01	< 0.01	< 0.01
下 垂 体	0.09±0.01	0.29±0.03	0.34±0.01	0.19±0.05	0.02±0.01	< 0.01
眼 球	0.02±0.00	0.05±0.01	0.07±0.01	0.04±0.01	0.01±0.00	< 0.01
ハーダー腺	0.17±0.02	0.60±0.06	0.64±0.07	0.32±0.08	0.06±0.00	0.01±0.00
顎 下 腺	0.09±0.01	0.26±0.02	0.27±0.01	0.14±0.04	0.02±0.00	< 0.01
甲 状 腺	0.07±0.01	0.24±0.01	0.26±0.01	0.14±0.04	0.03±0.00	0.01±0.00
胸 腺	0.04±0.00	0.12±0.00	0.14±0.00	0.08±0.02	0.01±0.00	< 0.01
心 臓	0.11±0.01	0.30±0.02	0.34±0.02	0.17±0.05	0.02±0.00	< 0.01
肺	0.10±0.02	0.25±0.03	0.30±0.03	0.16±0.03	0.02±0.00	< 0.01
肝 臓	0.47±0.05	1.28±0.05	1.60±0.15	1.10±0.27	0.13±0.02	0.02±0.00
脾 臓	0.05±0.01	0.15±0.00	0.17±0.01	0.09±0.03	0.01±0.00	< 0.01
膵 臓	0.07±0.01	0.20±0.02	0.22±0.02	0.11±0.03	0.01±0.00	< 0.01
副 腎	0.14±0.02	0.39±0.02	0.42±0.02	0.22±0.07	0.04±0.00	0.01±0.00
腎 臓	0.17±0.02	0.49±0.03	0.79±0.03	0.48±0.16	0.08±0.01	0.01±0.00
精 巣	0.03±0.00	0.16±0.01	0.19±0.02	0.11±0.03	0.01±0.00	< 0.01
骨 格 筋	0.03±0.00	0.08±0.00	0.10±0.01	0.05±0.02	0.01±0.00	< 0.01
皮 膚	0.05±0.00	0.18±0.01	0.21±0.03	0.12±0.03	0.02±0.00	< 0.01
白色脂肪	0.04±0.00	0.13±0.00	0.13±0.01	0.08±0.03	0.01±0.01	0.01±0.00
褐色脂肪	0.09±0.01	0.32±0.07	0.33±0.01	0.20±0.05	0.09±0.02	0.03±0.01
骨 髄	0.05±0.01	0.16±0.01	0.19±0.01	0.10±0.03	0.02±0.00	< 0.01
胃 壁	0.90±0.16	0.54±0.04	0.40±0.07	0.16±0.06	0.02±0.01	< 0.01
腸 壁	0.12±0.04	0.25±0.01	0.35±0.03	0.30±0.10	0.04±0.01	< 0.01

mean±SD, n=3

グリメピリド

該当資料なし

(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*in vitro*で、マウス、ラット、イヌ、サルの血漿、ヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加した時の蛋白結合率は、いずれも98%以上であった。

[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時の血漿タンパク質との結合率は、マウスで0.5、1、6時間後に98%以上、ラットで2、6、10時間後に99%以上、イヌで0.5、2、6時間後に95～98%、サルで0.5、4、24時間後に98～99%であった。¹⁹⁾

グリメピリド

該当資料なし

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。

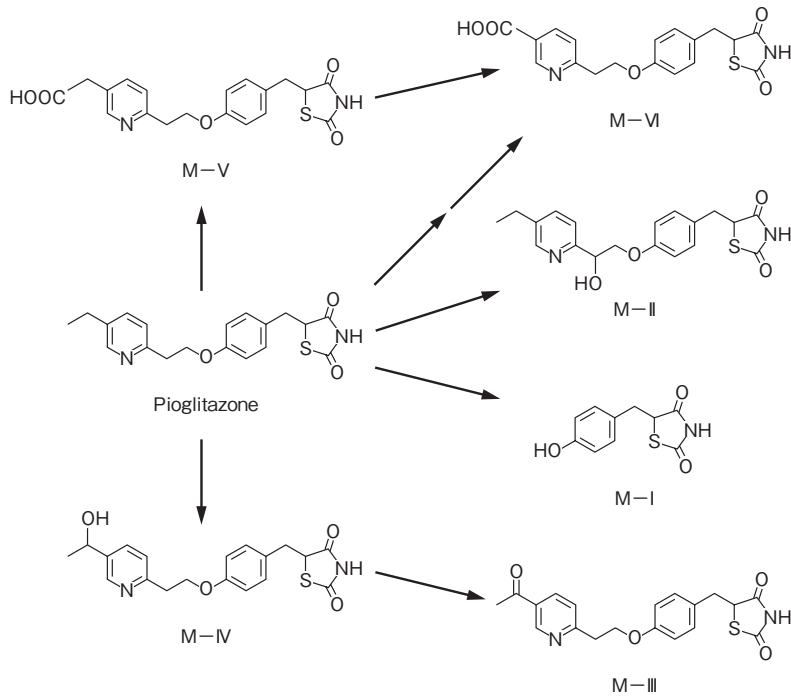
(アクトス錠 承認時資料：1999年9月)

◇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。²⁰⁾

■推定代謝経路(ラット、イヌ)



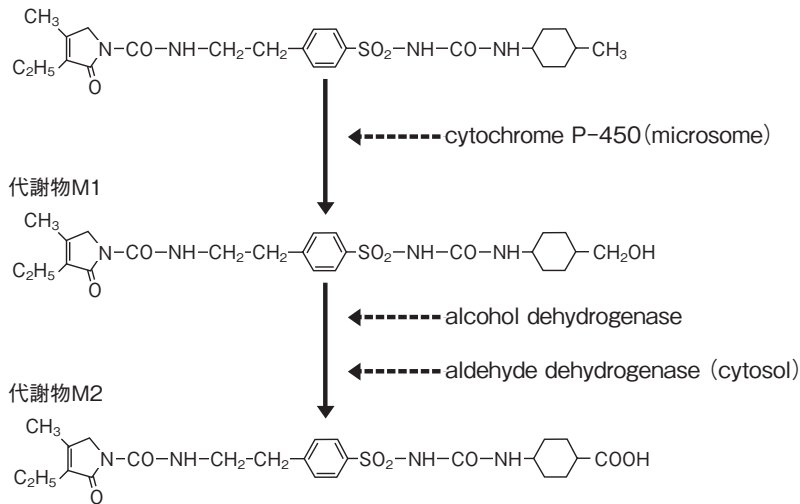
グリメピリド

(参考) [in vitro]

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

■推定代謝経路

グリメピリド



(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*]

ピオグリタゾンは主にCYP2C8で代謝され、他に1A1、1A2、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が関与している。²²⁾

また、ピオグリタゾンはヒトチトクロームP450分子種発現マイクロゾームの代謝活性に対して、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えなかった。²³⁾

グリメピリド

(参考) [*in vitro*]

グリメピリドは主にCYP2C9の関与により、シクロヘキシル環メチル基の水酸化を受ける。²⁴⁾

(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あるいは静脈内投与した時の、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。¹⁹⁾

グリメピリド

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、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)

グリメピリド

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。¹⁹⁾

グリメピリド

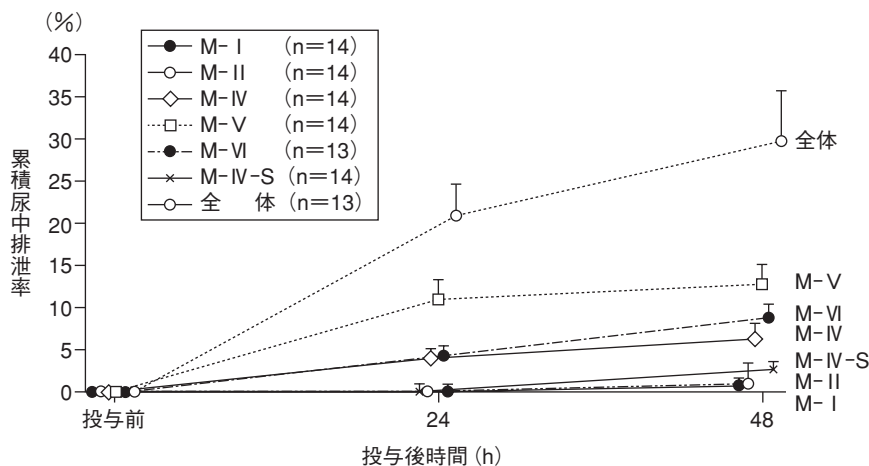
該当資料なし

◇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を早朝空腹時に単回経口投与した時、投与48時間までの非抱合体と抱合体を含む累積尿中排泄率は29.6%であった。その主成分はM-V (12.4%)、M-VI (7.8%)、M-IV (7.7%、M-IV-Sを含む)であった。²⁵⁾

■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時の排泄は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時の排泄は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。¹⁹⁾

■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

グリメピリド

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

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 _____

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者 _____

該当資料なし

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

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。[8.4、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。] [11.1.1、11.1.3参照]
- 2.2 重篤な肝又は腎機能障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。] [9.2.1、9.3.1、11.1.2参照]
- 2.3 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。]
- 2.4 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]
- 2.5 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。] [11.1.2参照]
- 2.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]
- 2.7 本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「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、7.3、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 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。[11.1.4 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。[1、9.1.2、11.1.2 参照]
- 8.5 重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。[11.1.2 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。[15.1.2、15.2.2 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）。

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

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・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
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[8.4、11.1.2 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害患者

投与しないこと。低血糖を起こすおそれがある。[2.2、11.1.2 参照]

9.2.2 腎機能障害患者（重篤な腎機能障害患者を除く）

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.2 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害患者

投与しないこと。低血糖を起こすおそれがある。また、ピオグリタゾンに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。[2.2、11.1.2 参照]

9.3.2 肝機能障害患者（重篤な肝機能障害患者を除く）

低血糖を起こすおそれがある。[11.1.2 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。[2.6、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。授乳を継続する場合、児の低血糖の症状について観察を十分に行うこと。ピオグリタゾン¹⁹⁾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

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

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。一般に生理機能が低下しており、低血糖があらわれやすい。[7.2、11.1.2 参照]

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。また、グリメピリドは主として CYP2C9 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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
糖尿病用薬 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 ビグアナイド系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 アナログ製剤 インスリン製剤 SGLT2 阻害剤 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 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 アゾール系抗真菌薬 シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物等 [11.1.2 参照]	低血糖を発現するおそれがあるので、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。	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。
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 ピラジナミド イソニアジド リファンピシン ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤 フェントイン ブセレリン酢酸塩等	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。	血糖降下作用の減弱による。
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。

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 低血糖（1.6%）

初期症状として脱力感、高度の空腹感、発汗等があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。

また、本剤の投与により低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）が認められた場合には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。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。[1.、2.2、2.5、7.3、8.4、8.5、9.1.2、9.2.1、9.2.2、9.3.1、9.3.2、9.5、9.8、10.2、13.1、13.2.1-13.2.3、15.1.3 参照]

11.1.3 浮腫（8.1%）

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。減量あるいは中止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、7.3、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。[8.3 参照]

11.1.5 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少（頻度不明）

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）

11.1.9 再生不良性貧血（頻度不明）

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。

(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ヵ月に1回程度)に行うこと。

注2) [8.2参照]

注3) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

注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。

〈グリメピリド〉

	頻度不明
血液	白血球減少、貧血
肝臓	AST、ALT、Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇
腎臓	BUNの上昇
消化器	嘔気、嘔吐、心窩部痛、下痢、便秘、腹部膨満感、腹痛
過敏症	発疹、そう痒感、光線過敏症
精神神経系	めまい、頭痛
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の上昇、浮腫、脱毛、一過性視力障害、味覚異常

◆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	
調査症例数	62
副作用発現症例数	15
副作用発現件数	18
副作用発現症例率 (%)	24.2%

製造販売後特定使用成績調査		
	長期使用	ピオグリタゾン 効果不十分例
調査症例数	1,158	289
副作用発現症例数	51	15
副作用発現件数	60	16
副作用発現症例率 (%)	4.40%	5.19%

■種類別副作用発現頻度

副作用等の種類	発現例数 (%)
代謝および栄養障害	2 (3.2)
高尿酸血症	1 (1.6)
低血糖症	1 (1.6)
胃腸障害	2 (3.2)
便秘	2 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.6)
発疹	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	5 (8.0)
浮腫	3 (4.8)
末梢性浮腫	2 (3.2)
臨床検査	8 (12.9)
体重増加	5 (8.0)
血中CK (CPK) 増加	1 (1.6)
血中尿素増加	1 (1.6)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (1.6)

副作用等の種類	発現例数 (%)	
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.35)
貧血	0	1 (0.35)
代謝および栄養障害	13 (1.12)	7 (2.42)
低血糖症	13 (1.12)	7 (2.42)
神経系障害	7 (0.60)	0
浮動性めまい	4 (0.35)	0
味覚異常	1 (0.09)	0
頭痛	1 (0.09)	0
感覚鈍麻	1 (0.09)	0
心臓障害	3 (0.26)	0
心不全	2 (0.17)	0
うっ血性心不全	1 (0.09)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.09)	0
胸水	1 (0.09)	0
胃腸障害	2 (0.17)	0
おくび	1 (0.09)	0
悪心	1 (0.09)	0
肝胆道系障害	1 (0.09)	0
胆石症	1 (0.09)	0
皮膚および皮下組織障害	4 (0.35)	0
薬疹	1 (0.09)	0
そう痒症	2 (0.17)	0
顔面腫脹	1 (0.09)	0
蕁麻疹	1 (0.09)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (1.30)	2 (0.69)
顔面浮腫	1 (0.09)	0
異常感	1 (0.09)	0
空腹	2 (0.17)	0
全身性浮腫	0	1 (0.35)
浮腫	7 (0.60)	1 (0.35)
末梢性浮腫	4 (0.35)	0
突然死	1 (0.09)	0
臨床検査	12 (1.04)	6 (2.08)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.09)	0
アラニンアミトランスフェラーゼ増加	1 (0.09)	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.09)	0
血中ブドウ糖減少	1 (0.09)	0
体重増加	8 (0.69)	6 (2.08)

本頻度表は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。
(承認時集計: 2011 年 1 月、再審査資料集計: 2017 年 3 月)

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

13.1 症状

低血糖が起こることがある。[11.1.2 参照]

13.2 処置

13.2.1 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。[11.1.2 参照]

13.2.2 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。[11.1.2 参照]

13.2.3 血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。[11.1.2 参照]

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 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

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究（10年間の大規模コホート研究）において、ピオグリタゾンの膀胱癌の発生リスクに統計学的な有意差は認められなかったが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている^{27) -30)}。[8.6、15.2.2 参照]

15.1.3 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。[11.1.2 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 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。

15.2.2 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/日以上群に膀胱腫瘍がみられた。[8.6、15.1.2 参照]

15.2.3 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^{31) ,32)}。

Ⅸ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」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	> 1,814	> 1,814	> 1,814	> 1,814

(武田薬品・研究所)

グリメピリド

該当資料なし

(2) 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変化と考えられる胸水貯留、両側性心房肥大及び肺重量の増加を主徴とする心機能障害の徴候及び単核細胞浸潤、線維増生及び心筋の巣状壊死が雄14.5mg/kg以上及び雌57.1mg/kg以上で認められた。これら反復投与毒性試験の成績からピオグリタゾン塩酸塩の主要な標的器官は心臓と考えられた。

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

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

(武田薬品・研究所)

グリメピリド

該当資料なし

(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)

グリメピリド

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

投与量及び試験結果はピオグリタゾンとして表示

3.6mg/kg以上の雄ラットにおいて、低頻度の膀胱移行上皮の腫瘍がみられた。なお雌ラット及び雌雄マウスにおいては、いずれの組織・器官においても腫瘍原性はなかった。膀胱の増殖性病変を示したラットの約60%に結石等の石灰化に関連した病理組織所見が付随してみられ、膀胱腫瘍と尿結石あるいは尿中結晶等との関連性が示唆された。

そこで、さらにラット主要尿中代謝物の変異原性、結石の成分及び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た。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)

グリメピリド

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

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

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

(武田薬品・研究所)

グリメピリド

該当資料なし

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

(武田薬品・研究所)

グリメピリド

該当資料なし

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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
グリメピリド 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

該当しない

5. 患者向け資料

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、グリメピリド等の糖尿病用薬

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
ソニアス配合錠LD	2011年1月21日	22300AMX00442	2011年3月11日	2011年6月6日
ソニアス配合錠HD		22300AMX00441		

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

14. 保険給付上の注意 _____

該当しない

Ⅺ：文 献

1. 引用文献

- 1) ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤臨床試験成績(社内資料)
- 2) Yamasaki Y. et al. : Tohoku J. Exp. Med. 1997, **183**(3) : 173-183 (PMID:9550126)
- 3) 池田 衡 他 : 薬理と治療 1997, **25**(2) : 337-343
- 4) Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1990, **40**(I), 3 : 263-267 (PMID:2189419)
- 5) Murase K. et al. : Diabetologia 1998, **41**(3) : 257-264 (PMID:9541164)
- 6) Sugiyama Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1990, **40**(I), 4 : 436-440 (PMID:2192715)
- 7) Kawamori R. et al. : Diabetes Res.Clin.Pract. 1998, **41**(1) : 35-43 (PMID:9768370)
- 8) 中島 光好 他 : 臨床医薬 1993, **9**(3) : 535-548
- 9) Geisen K. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1988, **38**(II), 8 : 1120-1130 (PMID:2904269)
- 10) Müller G. et al. : Biochem. Pharmacol. 1994, **48**(5) : 985-996 (PMID:8093111)
- 11) Müller G. et al. : Diabetes 1993, **42** : 1852-1867 (PMID:8243832)
- 12) Hayakawa T. et al. : Biochem.Biophys.Res.Comm. 1996, **223**(2) : 439-444 (PMID:8670300)
- 13) 久保田 昌詞 他 : 糖尿病 1995, **38**(6) : 447-453
- 14) 久保田 昌詞 他 : 糖尿病 1992, **35**(Suppl 1) : 204
- 15) Müller G. et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 1995, **28**(Suppl) : S115-137 (PMID:8529504)
- 16) ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤薬物動態試験成績①(社内資料)
- 17) ピオグリタゾン/グリメピリド配合剤薬物動態試験成績②(社内資料)
- 18) Wittayalertpanya S. et al. : J.Med.Assoc.Thai. 2006, **89**(12) : 2116-2122 (PMID:17214065)
- 19) 前芝 良宏 他 : 薬理と治療 1996, **24**(12) : 2597-2617
- 20) Kiyota Y. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1997, **47**(I), 1 : 22-28 (PMID:9037439)
- 21) Yamazaki H. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1993, **43**(II), 12 : 1317-1321 (PMID:8141820)
- 22) ピオグリタゾンのヒトP450分子種発現系ミクロゾームによる代謝に関する試験(社内資料)
- 23) ピオグリタゾンのチトクロームP450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料)
- 24) Niemi M. et al. : Clin.Pharmacol.Ther. 2002, **72**(3) : 326-332 (PMID:12235454)
- 25) 東 純一 他 : 臨床と研究 1997, **74**(6) : 1627-1637
- 26) 中島 光好 他 : 臨床医薬 1993, **9**(3) : 503-522
- 27) Lewis J D. et al. : JAMA. 2015, **314** : 265-277 (PMID:26197187)
- 28) Korhonen P. et al. : BMJ. 2016, **354** : i3903 (PMID:27530399)
- 29) Azoulay L. et al. : BMJ. 2012, **344** : e3645 (PMID:22653981)
- 30) Hsiao F Y. et al. : Drug Safety. 2013, **36**(8) : 643-649 (PMID:23797604)
- 31) Saez E. et al. : Nature Medicine 1998, **4**(9) : 1058-1061 (PMID:9734400)
- 32) Lefebvre A M. et al. : Nature Medicine 1998, **4**(9) : 1053-1057 (PMID:9734399)

2. その他の参考文献

該当しない

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

配合処方異なるが、ピオグリタゾン塩酸塩とグリメピリドの配合剤は、米国等で販売されている(2017年1月時点)。

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

Pio：ピオグリタゾン、Gli：グリメピリド

2. 海外における臨床支援情報

米国添付文書(2022年10月)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited data with DUETACT or pioglitazone in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. There are clinical considerations related to fetal and neonatal adverse reactions and drug discontinuation if glimepiride is used during pregnancy. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see *Clinical Considerations*].

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 the body surface area. Administration of glimepiride to pregnant rats and rabbits during organogenesis induced maternal hypoglycemia and also increased fetal mortality at doses 50 (rats) and 0.1-times (rabbits) the 8 mg clinical dose, respectively, based on body surface area [see *Data*].

The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational 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.

Fetal/Neonatal Adverse Reaction

Neonates of women with gestational diabetes, who are treated with sulfonylureas during pregnancy, may be at increased risk for neonatal intensive care unit admission, and may develop respiratory distress, hypoglycemia, birth injury, and be large for gestational age. Prolonged severe hypoglycemia, lasting 4-10 days, has been reported in neonates born to mothers receiving a sulfonylurea at the time of delivery and has been reported with the use of agents with a prolonged half-life. Observe newborns for symptoms of hypoglycemia and respiratory distress and manage accordingly.

Dose adjustments during pregnancy and the postpartum period

Due to reports of prolonged severe hypoglycemia in neonates born to mothers receiving a sulfonylurea at the time of delivery, DUETACT should be discontinued at least two weeks before expected delivery [see *Fetal/Neonatal Adverse Reaction*].

Data

Animal Data

Pioglitazone and Glimepiride

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

Pioglitazone

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

Glimepiride

Fetal deaths occurred in rats and rabbits administered glimepiride during the period of organogenesis at doses 50-times (rats) and 0.1-times (rabbits) the 8 mg clinical dose, based on body surface area. This fetotoxicity, observed only at doses inducing maternal hypoglycemia, is believed to be directly related to the pharmacologic (hypoglycemic) action of glimepiride and has been similarly noted with other sulfonylureas.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of pioglitazone or glimepiride in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Pioglitazone and glimepiride are present in rat milk; however, due to species-specific differences in lactation physiology, animal data may not reliably predict drug levels in human milk [see *Data*].

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for DUETACT and any potential adverse effects on the breastfed infant from DUETACT or from the underlying maternal condition.

Data

During pre-and postnatal studies in rats, glimepiride was present in lactational milk and in serum of nursing rat pups. Offspring exposed to high levels of glimepiride during lactation developed skeletal abnormalities (shortening, thickening and bending of the humerus) during the postnatal period.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Discuss the potential for unintended pregnancy with premenopausal women as therapy with pioglitazone, like other thiazolidinediones, 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)

ソニアス配合錠を服用される患者さんへ

このお薬には、
ピオグリタゾンとグリメピリドの
2種類の有効成分が含まれています。

ソニアスの種類	ソニアス配合錠LD		ソニアス配合錠HD	
	① 324	② 157	③ 324	④ 307
	上面	下面	上面	下面
有効成分	白色～帯黄白色の層と帯赤白色の層		白色～帯黄白色の層と帯赤白色の層	
ピオグリタゾン	15mg		30mg	
グリメピリド	1mg		3mg	

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、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(スルホニル尿素剤)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、α-グルコシダーゼ阻害剤(ボグリボースやアカルボース、ミグリトール)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、必ず糖分をのんでください。
- **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。

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、目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。

(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、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。とくに心臓の病気になる患者さんにご注意ください。

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(浮腫)・急激な体重増加

息切れ

動悸

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処置
むくみ、急激な体重増加、息切れ、動悸などの症状に気づいた場合には、本薬の服用を中止してください。そして、医師に連絡をとるなどして、相談してください。

とくに注意をしていただきたい患者さん

- 心臓の病気(心筋梗塞、狭心症、心筋症、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と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、下記の点に注意してください。

- ・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の症状がみられることがあります。

そのほかにも次のような症状があらわれることがあります。

- 食欲不振、皮膚や白目が黄色くなる、全身倦怠感
- 脱力感、筋肉痛、褐色の尿
- みぞおちの痛み、吐き気、黒色の便
- 発熱、咳、息苦しい
- 出血傾向

これらの症状に気づいた場合は、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

SNS-P01A-TP

※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。

