

# メタクト配合錠 LD

# メタクト配合錠 HD

## に関する資料

(注意)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、武田薬品工業株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

なお、「メタクト配合錠 15」「メタクト配合錠 30」は、申請時より販売名を変更して承認されました。本資料は医薬品部会時に作成したものであり、販売名は申請時の記載となっています。

## 武田薬品工業株式会社

# メタクト配合錠 LD、同 HD

## 1.4 特許状況

武田薬品工業株式会社

#### 1.4 特許状況

メタクト配合錠に関する特許は以下のとおりである。



メタクト配合錠 LD、同 HD

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

武田薬品工業株式会社

## 目次

|           |                                           |   |
|-----------|-------------------------------------------|---|
| 1.5       | 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....                     | 1 |
| 1.5.1     | 糖尿病の病態 .....                              | 1 |
| 1.5.2     | 2 型糖尿病の治療 .....                           | 1 |
| 1.5.3     | 開発の経緯 .....                               | 2 |
| 1.5.3.1   | 本配合剤の有効成分について .....                       | 2 |
| 1.5.3.2   | 本配合剤の臨床的意義 .....                          | 3 |
| 1.5.3.3   | 本配合剤における AD-4833 とメトホルミン塩酸塩の含有量について ..... | 3 |
| 1.5.4     | 開発の経緯 .....                               | 4 |
| 1.5.4.1   | 品質 .....                                  | 4 |
| 1.5.4.1.1 | 規格及び試験方法 .....                            | 4 |
| 1.5.4.1.2 | 安定性試験 .....                               | 4 |
| 1.5.4.2   | 生物学的同等性試験 .....                           | 4 |
| 1.5.4.3   | 食事の影響試験 .....                             | 4 |
| 1.5.4.4   | 国内臨床試験 .....                              | 5 |
| 1.5.4.4.1 | 第Ⅲ相試験 .....                               | 5 |
| 1.5.4.5   | 予定する効能又は効果、用法及び用量 .....                   | 6 |
| 1.5.4.6   | 治験相談等の経緯 .....                            | 6 |
| 1.5.5     | 本剤の特徴及び有用性 .....                          | 7 |
| 1.5.5.1   | ベネフィット .....                              | 7 |
| 1.5.5.2   | まとめ .....                                 | 8 |

## 表

|         |                     |   |
|---------|---------------------|---|
| 表 1.5-1 | 血糖コントロール指標と評価 ..... | 1 |
| 表 1.5-2 | 効能又は効果、用法及び用量 ..... | 6 |
| 表 1.5-3 | 本配合剤の開発の経緯 .....    | 7 |

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 糖尿病の病態

糖尿病は、その成因により「1型糖尿病」、「2型糖尿病」、「その他の特定の機序・疾患によるもの」及び「妊娠糖尿病」に分類され、日本人の糖尿病の大部分は「2型糖尿病」である。その病態は膵β細胞からのインスリン分泌不全やインスリン抵抗性が主体であり、それらにインスリンの相対的不足を伴うものである。

インスリン抵抗性は、血中のインスリン濃度に見合ったインスリン作用が得られない状態であり、インスリン拮抗物質の存在、インスリン受容体数の減少又はインスリン受容体を介する細胞内への情報伝達能力が低下した状態と考えられている[1]。インスリン分泌不全とインスリン抵抗性は高血糖をもたらし、その高血糖が更にインスリン分泌不全と標的臓器のインスリン抵抗性を増大させる。この高血糖によるインスリン分泌不全とインスリン抵抗性の増悪を糖毒性といい、これにより糖尿病が進行していく。インスリン作用不足による慢性の高血糖が長期間持続すると、全身の血管を中心とした様々な組織の変性・機能喪失をもたらす慢性合併症（細小血管症、大血管症）を発症する。

### 1.5.2 2型糖尿病の治療

2型糖尿病の治療方針は、日本糖尿病学会が作成した「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」（以下、糖尿病診療ガイドライン）[2]に示されている。初期治療として、食事療法及び運動療法と共に、生活習慣改善に向けての患者教育が行われる。食事療法及び運動療法を2～3ヵ月継続しても、目標とする血糖コントロールが達成されない場合に、経口血糖降下薬の投与が行われる。

糖尿病診療ガイドラインでは、血糖コントロールの指標としてHbA<sub>1c</sub>、空腹時血糖、食後2時間血糖の3つの指標をあげているが、なかでもHbA<sub>1c</sub>は血糖コントロールの最も重要な指標として位置づけられている。HbA<sub>1c</sub>による血糖コントロールの評価では、「不可」8.0%以上、「可」6.5～8.0%未満、「良」5.8～6.5%未満、「優」5.8%未満と規定され、6.5%未満の「良」が血糖コントロールの数値目標とされている（表1.5-1）。

表 1.5-1 血糖コントロール指標と評価

| コントロールの評価とその範囲        |           |            |            |            |        |
|-----------------------|-----------|------------|------------|------------|--------|
| 指標                    | 優         | 良          | 可          |            | 不可     |
|                       |           |            | 不十分        | 不良         |        |
| HbA <sub>1c</sub> (%) | 5.8 未満    | 5.8～6.5 未満 | 6.5～7.0 未満 | 7.0～8.0 未満 | 8.0 以上 |
| 空腹時血糖 (mg/dL)         | 80～110 未満 | 110～130 未満 | 130～160 未満 |            | 160 以上 |
| 食後2時間血糖 (mg/dL)       | 80～140 未満 | 140～180 未満 | 180～220 未満 |            | 220 以上 |

近年各種の経口血糖降下薬が登場し、患者の病態に応じた薬物治療の選択肢が広がっている。これらの経口血糖降下薬は、①インスリン抵抗性改善系（ビグアナイド薬、チアゾリジン系薬剤）、②インスリン分泌促進系（スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬）、及び③食後高血糖改善系（速効型インスリン分泌促進薬、α-グルコシダーゼ阻害薬）

に大別される。しかしながら、1 種類の経口血糖降下薬では十分な効果が得られず、血糖コントロールの数値目標とされる「HbA<sub>1c</sub> 6.5%未満」を達成することが困難な場合がある。糖尿病診療ガイドラインでは、「1 種類の経口血糖降下薬治療によっては良好な血糖コントロールが長期間維持できないことがある。この場合、食事・運動療法の徹底をはかり、更に必要であれば、作用機序の異なる経口血糖降下薬を追加するか、インスリンへの切り替え、あるいは併用によって血糖改善効果を期待する。」と記載されている。

このように、良好な血糖コントロールを達成するために、必要に応じて経口血糖降下薬の併用療法が行われている。

### 1.5.3 開発の経緯

#### 1.5.3.1 本配合剤の有効成分について

今回申請するメタクト配合錠 15 及び同 30 は、ピオグリタゾン塩酸塩（以下、AD-4833）とメトホルミン塩酸塩を有効成分とした、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩の配合量として 15 + 500 mg 及び 30 + 500 mg の配合剤である。

AD-4833 はチアゾリジン系薬剤であり、核内受容体である PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor)- $\gamma$  に特異的に結合してその転写活性化作用を亢進させ、インスリン抵抗性を改善[3][4]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。当社は、AD-4833 の製剤であるアクトス®錠 15、同 30 に関し、1999 年 9 月に「インスリン非依存型糖尿病（ただし、食事療法、運動療法のみで十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合あるいはスルホニルウレア剤が効果不十分な場合に限る）」を効能・効果として製造承認を取得した。その後、2002 年 6 月に「食事療法、運動療法に加えて  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用」の効能追加の承認を取得した。また、2008 年 12 月及び 2009 年 3 月にそれぞれ「食事療法、運動療法に加えてビグアナイド剤を使用」及び「食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

一方、メトホルミン塩酸塩はビグアナイド薬であり、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利用を促進するとともに脂肪組織へのグルコース取込を増加させ、インスリンの感受性を高める。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。メトホルミン塩酸塩は、わが国では 1961 年に「インスリン非依存型糖尿病（ただし、SU 剤が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合に限る）」を効能・効果として製造承認を取得し、2009 年 5 月に効能・効果の一部変更承認を取得している。

医療現場では、1 種類の経口血糖降下薬治療で良好な血糖コントロールを達成できない 1 次無効の 2 型糖尿病患者や、最初は良好な血糖コントロールを達成できても継続投与しているうちに次第に血糖値が上昇する 2 次無効の 2 型糖尿病患者が存在する。このような患者に対しては、異なる作用機序を有する経口血糖降下薬による併用療法が必要となる。

AD-4833 とメトホルミン塩酸塩の併用療法は、それぞれの作用機序から 2 型糖尿病患者のインスリン抵抗性を多面的に改善する合理的な治療法であり、本併用療法の有効性及び安全性は、欧米の臨床試験において検証されている[5][6][7]。米国及び欧州の糖尿病学会の 2 型糖尿病の治療方針に関するコンセンサスステートメントにおいては、基礎治療及び

ビグアナイド薬による初期治療において血糖コントロールが不十分な場合に、チアゾリジン系薬剤が推奨される併用療法の一つとして記載されている[8][9]。

なお、わが国においても、当社が実施した2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験（CCT-100）により、本併用療法における有効性及び安全性が確認され、2008年12月に本効能追加に係る製造販売承認を取得した。我が国で製造承認を取得しているチアゾリジン薬はAD-4833のみであり、本併用療法は糖尿病診療ガイドライン[2]において血糖改善効果が報告されている治療として記載されている。

### 1.5.3.2 本配合剤の臨床的意義

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。しかしながら、糖尿病データマネジメント研究会の調査結果では、日本糖尿病学会が血糖コントロールの数値目標として推奨するHbA<sub>1c</sub> 6.5%未満を達成した割合は36.8%であり、十分な血糖コントロールが行われていないことが報告されている[10]。このような状況下、既存の糖尿病治療薬に加えて新たな作用特性を有する薬剤が望まれる一方で、現状の治療薬により十分な血糖コントロールを可能にする方策を考慮する必要があると考えられる。

この方策の1つとして、治療薬の服薬遵守の向上があげられており、高い服薬遵守率により良好な血糖コントロールが得られると報告されている[11][12]。また、服薬錠数や服薬回数の減少が服薬遵守の向上に寄与することも報告されている[13][14][15][16]。

このような背景のもと、当社ではAD-4833とメトホルミン塩酸塩の配合剤の開発を行った。各単剤の承認用法はAD-4833が「1日1回」、メトホルミン塩酸塩が「1日2～3回」と異なっているが、本配合剤における用法を「1日1回」とすることで、併用療法と比較して服薬する製剤の種類及び錠数が減少するとともに1日あたりの服薬回数も減少する。

このことから、本配合剤による治療は各単剤の併用療法と比較して2型糖尿病患者の利便性を向上することで服薬遵守が向上し、期待される血糖降下作用を最大限に発揮され、長期にわたる良好な血糖コントロールが可能になると考える。

以上より、わが国の医療現場において、本配合剤が治療選択肢の一つとして使用できることは臨床的に意義を有するものと考ええる。

### 1.5.3.3 本配合剤におけるAD-4833とメトホルミン塩酸塩の含有量について

AD-4833の承認用法・用量は、「ピオグリタゾンとして1日1回15～30mg（45mgを上限とする）」である。AD-4833における副作用として浮腫が報告されているが、用法・用量に関連する使用上の注意として「1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45mgに増量する場合には、浮腫の発現に留意すること」とされており、医療現場における中心用量は15mg及び30mgである。

一方、メトホルミン塩酸塩の承認用法・用量は「メトホルミン塩酸塩として1日量500mgより開始し、最高用量は750mg」であることから基本用量は500mgであり、処方箋データベースに基づくメトホルミン塩酸塩の処方実態調査[17]においても、メトホルミン塩酸塩の1日投与量は基本用量である500mgの使用頻度が最も高かった。さらに、メトホルミン塩酸塩が投与された2型糖尿病患者を対象とした観察研究[18]においても、研究開始時

のメトホルミン塩酸塩の1日投与量は、基本用量である500 mgの使用頻度が最も高かった。

以上、AD-4833の中心用量が15 mg及び30 mgであること、またメトホルミン塩酸塩の基本用量が500 mgであり、処方実態としても500 mgが多かったことから、本配合剤の含有量として15 mg/500 mg及び30 mg/500 mgを選択した。

### 1.5.4 開発の経緯

#### 1.5.4.1 品質

##### 1.5.4.1.1 規格及び試験方法

本配合剤の規格及び試験方法は、実測値及び安定性試験の成績並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定」（平成13年5月1日付 医薬審発第568号）に基づいて設定した。

##### 1.5.4.1.2 安定性試験

本品の安定性試験を「安定性試験ガイドライン」（平成15年6月3日付 医薬審発第0603001号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成9年5月28日付 薬審第422号）に基づき実施した。

なお、15 + 500 mg錠と同一処方である米国既承認製剤は長期安定性試験成績により36ヵ月間の安定性が確認されていることから、加速試験結果を用いて今回申請する両製剤と米国既承認製剤の相対比較試験を行い、「国内長期保存試験成績（6ヵ月、安定性試験継続中）」及び「米国既承認製剤の長期保存試験成績（36ヵ月）」を評価資料としてとして用いた。

以上の安定性試験結果から、本品の有効期間を暫定的に室温1年間とした（保存期間終了時期2010年12月）。

##### 1.5.4.2 生物学的同等性試験

ヒト生物学的同等性試験において、国内申請製剤のうち、高用量製剤（30 + 500 mg）投与時における血漿中AD-4833未変化体濃度及びメトホルミン未変化体濃度は、同用量の単剤併用（30 mg及び500 mg）投与時と同様の推移を示した。また、本配合剤投与時と各単剤併用投与時のAD-4833未変化体のAUC(0-72)及びC<sub>max</sub>並びにメトホルミン未変化体のAUC(0-48)及びC<sub>max</sub>において、投与製剤差の両側信頼区間（信頼係数：90%）（以下、90%CI）は同等性基準であるln(0.80)～ln(1.25)をいずれも満たしており、生物学的同等性を確認できた。

また、国内申請製剤の高用量製剤（30 + 500 mg）を標準製剤とし、低用量製剤（15 + 500 mg）を試験製剤として溶出挙動を比較した結果、両製剤の生物学的同等性を確認できた。

##### 1.5.4.3 食事の影響試験

米国にて実施した、本配合剤と同一処方であるMP錠（15 + 850 mg）に対する食事の影響試験（OPIMET-006試験＜参考＞）において、AD-4833未変化体のAUC〔AUC(0-t<sub>lqc</sub>)、

AUC(0-inf)] 及び Cmax の最小二乗平均値の比（高脂肪食後投与／空腹時投与）（以下、LS mean の比）の 90%CI は 80%～125%の範囲内であり、AD-4833 に対する食事の影響はないと考えられた。メトホルミン未変化体の AUC [AUC(0-t<sub>lq</sub>c)、AUC(0-inf)] の LS mean の比の 90%CI は、80%～125%の範囲内であったが、Cmax において 65.4%～79.1%であり、程度は小さいもののメトホルミン塩酸塩に対する食事の影響がみられた。なお、空腹時投与に対する高脂肪食後投与時の血清中メトホルミン未変化体の AUC(0-t<sub>lq</sub>c)、AUC(0-inf)及び Cmax の減少率はそれぞれ 13%、13%及び 28%であった。

本配合剤に含まれる有効成分のうち、AD-4833 は単剤と同様に食事の影響はみられず、メトホルミン塩酸塩は単剤と同様に食事の影響がみられたものの、その程度は小さいことから臨床的に問題ないと考えた。

#### 1.5.4.4 国内臨床試験

##### 1.5.4.4.1 第Ⅲ相試験

AD-4833 投与中の 2 型糖尿病患者を対象に、わが国におけるメトホルミン塩酸塩の承認用法・用量である 1 回 250 mg 1 日 2 回併用時と、本配合剤におけるメトホルミン塩酸塩の用法・用量である 1 回 500 mg 1 日 1 回併用時の有効性及び安全性を検討した。

すなわち、AD-4833 投与中の 2 型糖尿病患者を対象に、対照観察期として AD-4833 を 12 週間投与し、その後の治療期は AD-4833 に加えてメトホルミン塩酸塩を 16 週間投与した。

主要評価項目は、治療期終了時の HbA<sub>1c</sub> 変化量とし、250 mg 2 回群に対する 500 mg 1 回群の非劣性を検討した。また、副次評価項目は治療期の HbA<sub>1c</sub> 及び空腹時血糖とした。

主要評価項目において、治療期終了時の HbA<sub>1c</sub> 変化量は 500 mg 1 回群で  $-0.43 \pm 0.522\%$ 、250 mg 2 回群で  $-0.45 \pm 0.632\%$  であった。各投与群の調整済み平均値は、500 mg 1 回群で  $-0.44\%$  ( $-0.5150 \sim -0.3627$ )、250 mg 2 回群で  $-0.44\%$  ( $-0.5201 \sim -0.3667$ ) であった。投与群間差の LS means (95%CI) は  $0.00\%$  ( $-0.1036 \sim 0.1126$ ) であり、1 回 500 mg 1 日 1 回投与の 1 回 250 mg 1 日 2 回投与に対する非劣性が検証された。

安全性においては、治療期における有害事象の発現頻度は、500 mg 1 回群 54.3% (113/208 例)、250 mg 2 回群 52.2% (107/205 例) であり、投与群間に有意な差はみられなかった

( $p=0.6938$ )。また、いずれの治験薬とも因果関係が否定できない有害事象の発現頻度においても、500 mg 1 回群 6.7% (14/208 例)、250 mg 2 回群 6.8% (14/205 例) であり、投与群間に有意な差はみられなかった ( $p=1.0000$ )。このことから、1 回 500 mg 1 日 1 回併用投与時においても安全性が損なわれることはないと考えられ、本配合剤における忍容性は高いと考えられた。

## 1.5.4.5 予定する効能又は効果、用法及び用量

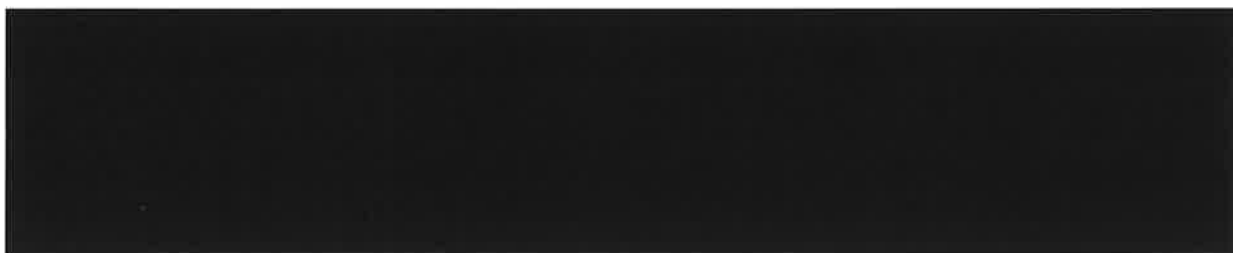
品質及び臨床試験成績により本剤の有効性、安全性が確認されたことから、表 1.5-2 に示す効能又は効果、用法及び用量で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5-2 効能又は効果、用法及び用量

|             |                                                                                      |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名         | メタクト配合錠 15 及び同 30                                                                    |
| 申請区分        | 医療用医薬品（2）新医療用配合剤                                                                     |
| 適応症（効能又は効果） | 2 型糖尿病<br>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。                           |
| 用法及び用量      | 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠(ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として 15 mg /500 mg 又は 30 mg /500 mg)を朝食後に経口投与する。 |

## 1.5.4.6 治験相談等の経緯

臨床試験の実施に先立ち、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構と治験相談（医薬品第 I 相試験開始前相談：受付番号第 [ ] 号）を 20 [ ] 年 [ ] 月 [ ] 日に行い、申請データパッケージについて以下の助言を得た。



上記の助言を踏まえ、2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相二重盲検比較試験（CCT-100）により、両薬剤の併用療法における有効性及び安全性が確認され、当社既承認品目であるアクトス®錠 15、同 30 に関し、2007 年 1 月 18 日付にてメトホルミン塩酸塩との併用療法における効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2008 年 12 月に承認を取得した。さらに、本配合剤の開発にあたり、配合剤と単剤併用における生物学的同等性試験成績（CPH-003）、配合剤に関する食事の影響試験（OPIMET-006）に加え、メトホルミン塩酸塩の 1 回 500 mg 1 日回投与と 1 回 250 mg 1 日 2 回投与を比較する非劣性試験（CCT-001）を実施した。本配合剤に関する臨床開発の経緯を表表 1.5-3 に示した。

表 1.5-3 本配合剤の開発の経緯

| 実施国<br>(資料区分) | 項目                                                    |
|---------------|-------------------------------------------------------|
| 日本<br>(評価)    | 物理化学的性質<br>規格及び試験方法                                   |
|               | 安定性試験                                                 |
|               | 治験相談                                                  |
|               | 配合剤と各単剤の<br>生物学的同等性試験<br>(CPH-003)                    |
|               | メトホルミン塩酸塩の投与方法に<br>関する非劣性試験<br>(CCT-001)              |
|               | AD-4833 とメトホルミン塩酸塩の<br>併用試験－第Ⅲ相二重盲検比較試験－<br>(CCT-100) |
| 米国            | (評価)<br>安定性試験                                         |
|               | (参考)<br>配合剤に関する<br>食事の影響試験<br>(OPIMET-006)            |

### 1.5.5 本剤の特徴及び有用性

#### 1.5.5.1 ベネフィット

##### (1) 本配合剤の1日1回投与で、併用療法と同程度の血糖コントロールが期待できる

AD-4833 投与中の2型糖尿病患者を対象に、メトホルミン塩酸塩 250 mg 1日2回の併用と、500 mg 1日1回併用した際の有効性を非劣性試験にて検討した結果、主要評価項目である「治療期終了時の HbA<sub>1c</sub> 変化量」に関し、500 mg 1日1回投与の 250 mg 1日2回投与に対する非劣性が検証された。副次評価項目である治療期の HbA<sub>1c</sub> では投与群間に差はみられず、空腹時血糖では治療期8週後において差がみられたものの、その差は大きなものではなく、16週後では投与群間に差はみられなかった。これらの結果から、メトホルミン塩酸塩 1回 500 mg 1日1回投与と 1回 250 mg 1日2回投与における有効性は同程度であることが示された。

また、ヒト生物学的同等性試験において本配合剤の高用量製剤 (30/500 mg) 投与時と、同用量の単剤併用投与時 (30 mg 及び 500 mg) の生物学的同等性は確認されており、高用量製剤と低用量製剤 (15/500 mg) の溶出挙動を比較した結果においても、両製剤の生物学的同等性も確認されている。

以上から、本配合剤の1日1回投与によって併用療法と同程度の血糖コントロールが期待できることが示された。

## (2) 利便性を高め、服薬遵守を向上させる

AD-4833 の承認用法は「1 日 1 回」であるが、メトホルミン塩酸塩は「1 日 2～3 回」であり、各単剤の 1 日あたりの服薬回数が異なっている。AD-4833 とメトホルミン塩酸塩の単剤による併用療法は承認を取得しているが、AD-4833 とメトホルミン塩酸塩の基本用量を含有する本配合剤（15/500 mg 及び 30/500 mg）は、患者の利便性を高めて、服薬遵守を向上させるための方策として、その必要性（ニーズ）が高いと考える。

具体的には、本配合剤の用法は「1 日 1 回」であり、各単剤による併用療法と比べて服薬する製剤の種類は減少し、また服薬錠数が減少するとともに 1 日あたりの服薬回数も減少することから、2 型糖尿病患者の利便性が向上すると考えられる。

また、2 型糖尿病患者の血糖コントロールにおいて治療薬の服薬遵守は重要であるが[11][12]、2 剤併用よりも単剤及び配合剤の服薬遵守率が高いことが報告されている[13][14]。

さらに、1 日あたりの服薬回数の減少が服薬遵守の向上に影響することも報告されている[15]。本配合剤は、2 型糖尿病患者の利便性向上のみならず、「1 日 1 回」とすることで服薬遵守が向上し、期待される血糖降下作用を最大限に発揮するとともに、長期にわたる良好な血糖コントロールが可能になると考える。

## (3) わが国における 2 型糖尿病治療薬として最初の配合剤である

近年、海外では生活習慣病領域を中心に配合剤の開発が盛んに行なわれており、高血圧領域や高脂血症領域のみならず糖尿病領域においても複数の配合剤が医療現場で使用されている。当社においても、AD-4833 とメトホルミン塩酸塩の配合剤が米国及び欧州で既に承認され、医療現場で使用されているにも関わらず、わが国では経口血糖効果薬の配合剤は存在していない。

本配合剤は、わが国における 2 型糖尿病治療薬として最初の配合剤であり、医療現場において治療選択肢の一つとして使用できることは臨床的に意義を有するものと考ええる。

### 1.5.5.2 まとめ

AD-4833 投与中の 2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミン塩酸塩 1 回 250 mg 1 日 2 回併用時と、1 回 500 mg 1 日 1 回併用時の有効性及び安全性を比較検討した結果、有効性は同程度であり、また安全性においても有害事象の発現頻度及びその内容に差はなく、1 回 500 mg 1 日 1 回投与の忍容性は高いと考えられた。

AD-4833 を「1 日 1 回」、メトホルミン塩酸塩を「1 日 2～3 回」服薬する併用療法と比較して、本配合剤は「1 日 1 回」の服薬となり、2 型糖尿病患者の利便性が向上すると考えられる。さらに、服薬錠数及び服薬回数の減少により、服薬遵守が向上することで良好な血糖コントロールが期待できる。既に海外で 2 型糖尿病患者に対する治療薬として使用されている AD-4833 とメトホルミン塩酸塩の配合剤が、わが国の医療現場においても治療選択肢の一つとして使用できることは臨床的に意義を有するものと考ええる。

- [1] 日本糖尿病学会（編），糖尿病治療ガイド 2008-2009. 東京：文光堂; 2008.
- [2] 日本糖尿病学会（編），科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン（改訂第2版）. 東京：南江堂; 2007.
- [3] Hayakawa T, Shiraki T, Morimoto T, Shii K, Ikeda H. Pioglitazone improves insulin signaling defects in skeletal muscle from Wistar fatty (fa/fa) rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;223(2):439-444.
- [4] Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes.* 1998;47:507-514.
- [5] Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1998;338(13):867-872.
- [6] Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. The Pioglitazone 027 Study Group. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2000;22(12):1395-1409.
- [7] Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2005;48:1093-1104.
- [8] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1963-1972.
- [9] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(1):173-175.
- [10] 小林 正, 山崎勝也, 金塚 東; 糖尿病データマネジメント研究会. CoDiC®データ解析からみた糖尿病専門施設における治療実態. *糖尿病診療マスター.* 2006;4:751-755.
- [11] Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The Association Between Diabetes Metabolic Control and Drug Adherence in an Indigent Population. *Diabetes Care.* 2002;25(6):1015-21.
- [12] Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2800-2805.
- [13] Dailey G, Kim MS, Lian JF. Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2001;23(8):1311-1320.

- [14] Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther.* 2002;24(3):460-467.
- [15] Dezii CM, Kawabata H, Tran M. Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *South Med J.* 2002;95(1):68-71.
- [16] Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296-1310.
- [17] 武立啓子, 小杉義幸, 田中依子, 長坂達夫. 処方せんデータベースを活用した処方実態調査（第3報）—糖尿病治療薬の適正使用に関する考察—. *医療薬学.* 2003;29(6):698-704.
- [18] 加来浩平, 田嶋尚子, 河盛隆造. 2型糖尿病治療におけるメトホルミンの使用実態に関する観察研究（MORE study）. *糖尿病.* 2006.;49(5):325-331.

## メタクト配合錠 LD、同 HD

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

武田薬品工業株式会社

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

## 1.6.1 外国での許可及び使用状況

ピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の配合剤は、2009年11月現在、米国および欧州連合（EU）加盟国を含む世界42カ国で承認されています。なお、日本以外で本配合剤の承認申請中の国はありません。

本配合剤を販売している29カ国を表1.6-1に、未販売ですが承認を取得している13カ国を表1.6-2にそれぞれ示します。

表 1.6-1 本配合剤の販売国

| 商品名          | 剤型 | 有効成分の含量                                | 国名                                                                                                                |
|--------------|----|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACTOPLUS MET | 錠剤 | AD 15mg/MET 500mg<br>AD 15mg/MET 850mg | 米国                                                                                                                |
| COMPETACT    | 錠剤 | AD 15mg/MET 850mg                      | EU（オーストリア、ベルギー、フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、イギリス、ルーマニア、スロバキア、チェコ、ハンガリー、ラトビア、アイルランド）、スイス、ノルウェー、メキシコ |
| ACTOS M      | 錠剤 | AD 15mg/MET 500mg<br>AD 15mg/MET 850mg | アルゼンチン                                                                                                            |
| ACTOS MET    | 錠剤 | AD 15mg/MET 500mg<br>AD 15mg/MET 850mg | ペルー、ベネズエラ、チリ、韓国、タイ、台湾、香港                                                                                          |

AD：ピオグリタゾン、MET：メトホルミン塩酸塩

表 1.6-2 本配合剤の承認取得国

| 商品名       | 剤型 | 有効成分の含量           | 国名                                                                             |
|-----------|----|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| COMPETACT | 錠剤 | AD 15mg/MET 850mg | EU（デンマーク、ギリシャ、ルクセンブルグ、リトアニア、エストニア、スロベキア、キプロス、マルタ、ポーランド、ブルガリア）、アイスランド、リヒテンシュタイン |
| ACTOS MET | 錠剤 | AD 15mg/MET 850mg | フィリピン                                                                          |

AD：ピオグリタゾン、MET：メトホルミン塩酸塩

**ACTOPLUS MET®**

(ピオグリタゾン塩酸塩＋メトホルミン塩酸塩) 錠

**BOXED WARNING：**うっ血性心不全

- ・ ACTOPLUS MET を含むチアゾリジンジオン系薬剤は、患者によりうっ血性心不全を発症又は悪化させることがある（**警告、ピオグリタゾン塩酸塩の項** 参照）。ACTOPLUS MET の投与開始後、又は増量後には心不全の徴候及び症状について患者を注意深く観察すること（過度の、急激な体重増加、呼吸困難及び／又は浮腫を含む）。これらの徴候や症状が発現した場合には、最新の標準的治療によって心不全を管理すること。さらに、ACTOPLUS MET の投与中止や減量を考慮すること。
- ・ ACTOPLUS MET の症候性心不全患者への投与は推奨されない。NYHA 心機能分類 III 又は IV と診断された心不全の患者に ACTOPLUS MET を投与することは禁忌である。（**禁忌及び警告、ピオグリタゾン塩酸塩の項** 参照）

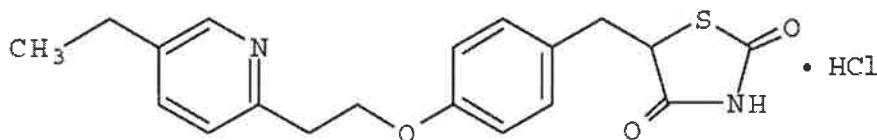
**組成・性状**

ACTOPLUS MET（ピオグリタゾン塩酸塩＋メトホルミン塩酸塩）錠は、2型糖尿病の管理に用いられる2種類の経口血糖降下薬ピオグリタゾン塩酸塩とメトホルミン塩酸塩を含有している。ピオグリタゾンとメトホルミンの併用は、メトホルミンで十分に管理されない2型糖尿病患者を対象とした臨床試験に基づいてすでに承認されている。ピオグリタゾン又はメトホルミンによる単剤治療の有効性及び安全性に関するさらなる情報については、各薬剤の処方情報を参照されたい。

ピオグリタゾン塩酸塩は経口糖尿病治療薬であり、主にインスリン抵抗性を減少させることにより作用する。ピオグリタゾンは2型糖尿病に使用される。

薬理試験から、ピオグリタゾンは筋肉及び脂肪組織のインスリン感受性を改善し、また、肝での糖新生を阻害することが示されている。ピオグリタゾンは循環血中インスリンを減少させる一方で、血糖コントロールを改善する。

Pioglitazone [(±)-5-[[4-[2-(5-ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-] thiazolidinedione monohydrochloride は、スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、又はα-グルコシダーゼ阻害剤とは別の化合物クラスに属し、薬理作用が異なる。分子は不斉中心を1個有し、この化合物はラセミ体である。ピオグリタゾンの2種のエナンチオマーは *in vivo* では分子内で相互転換する。構造式は次の通りである。

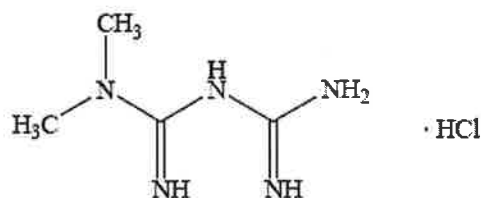


ピオグリタゾン塩酸塩

ピオグリタゾン塩酸塩は、分子式  $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$ 、分子量 392.90 の無臭の白色結晶性粉末で、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、無水エタノールにやや溶けやすく、アセトン及びアセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けず、エーテルに溶けない。

メトホルミン塩酸塩 (*N,N*-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) は、他のクラスの経口血糖降下薬に化学的にも薬理的にも関連していない。メトホルミン塩酸塩は、分子式  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ 、分子量 165.62 の白色の結晶性粉末である。メトホルミン塩酸塩は水に溶けやすく、アセトン、エーテル及びクロロホルムにはほとんど溶けない。メトホルミンの  $pK_a$  は 12.4 である。メトホルミン塩酸塩 1% 水溶液の pH は 6.68 である。

構造式は次の通りである。



メトホルミン塩酸塩

ACTOPLUS METは経口投与用の錠剤として提供され、15 mgのピオグリタゾン塩酸塩（塩基として）と500 mgのメトホルミン塩酸塩（15 mg/500 mg）又は15 mgのピオグリタゾン塩酸塩（塩基として）と850 mgのメトホルミン塩酸塩（15 mg/850 mg）を含有し、以下の添加物で製剤化されている：ポビドンUSP、結晶セルロースNF、クロスカルメローズナトリウムNF、ステアリン酸マグネシウムNF、ヒプロメロース2910 USP、ポリエチレングリコール8000 NF、二酸化チタンUSP及びタルクUSP。

## 薬効薬理

### 作用機序

#### ACTOPLUS MET

ACTOPLUS MET は、作用機序の異なる 2 種類の血糖降下薬（チアゾリジンジオン系のピオグリタゾン塩酸塩とビグアナイド系のメトホルミン塩酸塩）の合剤であり、2 型糖尿病患者における血糖コントロールを改善する。チアゾリジンジオン系薬剤は主として末梢のグルコース利用を増加させることにより作用するインスリン感受性改善薬であり、一方ビグアナイド系薬剤は主として肝臓における内因性グルコース産生を減少させることにより作用する。

#### ピオグリタゾン塩酸塩

ピオグリタゾンの作用機序はインスリンの存在に依存する。ピオグリタゾンは末梢及び肝臓におけるインスリン抵抗性を減少させることにより、インスリン依存性のグルコース消費を増加させ、肝臓のグルコース放出を抑制する。スルホニルウレア剤とは異なり、ピオグリタゾンはインスリン分泌促進剤ではない。ピオグリタゾンはペルオキシソーム増殖活性化受容体  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ) に対する強力で選択性の高い受容体アゴニストである。PPAR レセプターは脂肪組織、骨格筋及び肝臓のようなインスリンの作用にとって重要な組織にみられる。PPAR  $\gamma$  核内受容体の活性化により、グルコース及び脂肪の代謝コントロールに関与するいくつかのインスリン関連遺伝子の転写が調節される。

糖尿病動物モデルにおいてピオグリタゾン<sup>®</sup>は、2型糖尿病のようなインスリン抵抗状態の特徴である高血糖、高インスリン血症、及び高トリグリセリド血症を低下させる。ピオグリタゾンによる代謝の変化はインスリン依存組織の応答性を増加させ、この増加はインスリン抵抗性を示す数多くの動物モデルでみられている。

ピオグリタゾンは（インスリン抵抗性の低下によって）循環血中のインスリンの効果を増強するため、内因性インスリンを欠く動物モデルでは血中グルコースを低下させない。

#### メトホルミン塩酸塩

メトホルミン塩酸塩は、2型糖尿病患者の耐糖能を改善し、基礎及び食後両方の血漿グルコースを低下させる。メトホルミンは、肝臓におけるグルコース産生を低下し、腸からのグルコース吸収を低下させ、末梢におけるグルコース取り込みと利用を増加させることによりインスリン感受性を改善する。スルホニルウレア剤と異なり、メトホルミンは、2型糖尿病患者及び正常人のいずれにおいても低血糖症を起こすことはなく（特殊な状態を除く。使用上の注意、一般的注意：メトホルミン塩酸塩の項 参照）、高インスリン血症を引き起こさない。メトホルミン療法では、インスリン分泌は変化しないが、実際には空腹時インスリン値と一日での血漿インスリン反応が低下する可能性がある。

#### 薬物動態及び薬物代謝

##### 吸収及びバイオアベイラビリティ：

##### ACTOPLUS MET

ACTOPLUS MET 15 mg/500 mg 及び 15 mg/850 mg の生物学的同等試験において、本合剤単回投与後のピオグリタゾン及びメトホルミン各成分の血中濃度曲線下面積（AUC）及び最高血中濃度（C<sub>max</sub>）はいずれも、アクトス<sup>®</sup> 15 mg 錠と Glucophage<sup>®</sup>（それぞれ 500 mg 又は 850 mg）錠を健康人ボランティアに絶食下で併用投与した場合と生物学的に同等であった（表 1）。

表1. ACTOPLUS METの薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）

| 投与内容                                                        | N  | AUC <sub>(0-inf)</sub><br>(ng·h/mL) | N  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | N  | T <sub>max</sub><br>(h) | N  | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------|----|-----------------------------|----|-------------------------|----|-------------------------|
| <b>ピオグリタゾン塩酸塩</b>                                           |    |                                     |    |                             |    |                         |    |                         |
| ACTOPLUS MET <sup>®</sup><br>15 mg/500 mg                   | 51 | 5984<br>(1599)                      | 63 | 585<br>(198)                | 63 | 1.83<br>(0.93)          | 51 | 8.69<br>(3.86)          |
| アクトス <sup>®</sup> 15 mg及び<br>Glucophage <sup>®</sup> 500 mg | 54 | 5810<br>(1472)                      | 63 | 608<br>(204)                | 63 | 1.75<br>(0.90)          | 54 | 7.90<br>(3.08)          |
| ACTOPLUS MET <sup>®</sup><br>15 mg/850 mg                   | 52 | 5671<br>(1585)                      | 60 | 569<br>(222)                | 60 | 1.89<br>(0.80)          | 52 | 7.19<br>(1.84)          |
| アクトス <sup>®</sup> 15 mg及び<br>Glucophage <sup>®</sup> 850 mg | 55 | 5957<br>(1680)                      | 61 | 603<br>(239)                | 61 | 2.01<br>(1.54)          | 55 | 7.16<br>(1.85)          |
| <b>メトホルミン塩酸塩</b>                                            |    |                                     |    |                             |    |                         |    |                         |
| ACTOPLUS MET <sup>®</sup><br>15 mg/500 mg                   | 59 | 7783<br>(2266)                      | 63 | 1203<br>(325)               | 63 | 2.32<br>(0.88)          | 59 | 08.57<br>(14.30)        |
| アクトス <sup>®</sup> 15 mg及び<br>Glucophage <sup>®</sup> 500 mg | 59 | 7599<br>(2385)                      | 63 | 1215<br>(329)               | 63 | 2.53<br>(0.95)          | 59 | 6.73<br>(5.87)          |
| ACTOPLUS MET <sup>®</sup><br>15 mg/850 mg                   | 47 | 11927<br>(3311)                     | 60 | 1827<br>(536)               | 60 | 2.41<br>(0.91)          | 47 | 17.56<br>(20.08)        |
| アクトス <sup>®</sup> 15 mg及び<br>Glucophage <sup>®</sup> 850 mg | 52 | 11569<br>(3494)                     | 61 | 1797<br>(525)               | 61 | 2.26<br>(0.85)          | 52 | 17.01<br>(18.09)        |

食事とともにACTOPLUS MET 15 mg/850 mgを投与した場合、ピオグリタゾンの全曝露量に変化は生じなかった。メトホルミンについては、AUCに変化は認められなかったが、平均最高血清中濃度は食事とともに投与した場合28%低下した。食事を摂取した状態で投与した場合、両成分ともに最高血清中濃度到達時間の遅延が認められた（ピオグリタゾン1.9時間及びメトホルミン0.8時間）。これらの変化は、臨床的に重要とは思われない。

#### ピオグリタゾン塩酸塩

空腹時の経口投与後、血清中ピオグリタゾンは30分以内に測定可能となり、最高血清中濃度は2時間以内に観察される。食事は、最高血清中濃度到達時間をわずかに（3～4時間）遅延させるが、吸収量は変化させない。

#### メトホルミン塩酸塩

空腹時にメトホルミン 500 mg 錠を投与した場合の絶対バイオアベイラビリティは約 50%～60%である。500 mg～1500 mg 及び 850 mg～2550 mg のメトホルミン錠を単回経口投与した試験により、用量増量に伴う用量比例性は認められず、これは排出における変化というよりも吸収の低下によるものであることが示唆される。メトホルミン 850 mg 錠を食事とともに単回投与した場合、メトホルミンの吸収が減少し、わずかに遅延する。同含量の錠剤を空腹時に投与した場合と比較して、平均最高血漿中濃度の約 40%の低下、血漿中濃度時間曲線下面積（AUC）の 25%の低下、及び最高血漿中濃度到達時間の 35 分の遅延が認められた。これらの低下の臨床的意義は不明である。

#### 分布：

##### ピオグリタゾン塩酸塩

単回投与後のピオグリタゾンの見かけの平均分布容積（Vd/F）は体重あたり  $0.63 \pm 0.41$ （平均±SD）L/kg である。ヒト血清中でピオグリタゾンは大部分（>99%）が蛋白（主に血清アルブミン）に結合する。ピオグリタゾンは親和性は低いが、他の血清蛋白にも結合する。代謝物の M-III 及び M-IV も大部分（>98%）が血清アルブミンに結合する。

##### メトホルミン塩酸塩

メトホルミン850 mg単回経口投与後の見かけの分布容積（V/F）は、平均 $654 \pm 358$  Lであった。メトホルミンは血漿中蛋白にはほとんど結合しない。メトホルミンの一部は、おそらく時間に伴って、赤血球中に移行する。通常の臨床用量及び投与方法で、メトホルミンの血漿中濃度は24～48時間以内に定常状態に到達し、する。それは通常<1 µg/mLである。比較対照臨床試験において、メトホルミンの最高血漿濃度は、最高用量でも5 µg/mLを超えなかった。

#### 代謝、排出及び排泄：

##### ピオグリタゾン塩酸塩

ピオグリタゾンは水酸化及び酸化によって広範に代謝され、代謝物も部分的にグルクロン酸又は硫酸と抱合体を形成する。代謝物 M-II 及び M-IV（ピオグリタゾンの水酸化誘導体）及び M-III（ピオグリタゾンのケトン誘導体）は 2 型糖尿病動物モデルで薬理学的活性を示す。ピオグリタゾンに加えて、M-III 及び M-IV は反復投与後のヒト血清中における主要な薬物関連物質である。健康人ボランティア及び 2 型糖尿病患者の両方における定常状態では、ピオグリタゾンは総最高血清中濃度の 30～50%を、また、総 AUC の 20～25%を占める。

*In vitro* のデータから、複数の CYP アイソザイムがピオグリタゾンの代謝に関与することが示されている。これらのチトクロム P450 アイソザイムとして CYP2C8 及び、これより程度が少ないが CYP3A4 があり、また主に肝臓外部に存在する CYP1A1 など種々の他のアイ

ソザイムも付加的に代謝に関与している。ピオグリタゾンと P450 の阻害剤及び基質との併用による *in vivo* 試験が行われた（使用上の注意、相互作用、ピオグリタゾン塩酸塩の項 参照）。ピオグリタゾン治療患者の尿中 6 $\beta$ -ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比の測定から、ピオグリタゾンは CYP3A4 酵素の強い誘導因子ではないことが示されている。

経口投与後ピオグリタゾン投与量の約 15～30%が尿中に回収される。

腎臓からのピオグリタゾンの排出は極めて少量であり、主に代謝物及びそれらの抱合体として排泄される。経口投与量の大部分は、未変化体又は代謝物として胆汁中に排泄され、そして糞中に排出されると推察される。

ピオグリタゾン及び総ピオグリタゾンの平均血清中半減期は、各 3～7 時間及び 16～24 時間である。ピオグリタゾンの見かけのクリアランス、CL/F は 5～7 L/hr と計算される。

#### メトホルミン塩酸塩

正常人を対象とした静脈内単回投与試験により、メトホルミンは未変化体のまま尿中に排泄され、肝臓での代謝（ヒトで代謝物は認められていない）も胆汁排泄も受けないことが示されている。腎クリアランスはクレアチニンクリアランスの約3.5倍であり、このことより、尿細管分泌がメトホルミンの主たる排泄経路であることが示唆される。経口投与後、吸収された薬剤の約90%が24時間以内に腎臓経路により消失し、血漿中消失半減期は約6.2時間である。血中の消失半減期は約17.6時間であり、赤血球質量が分布コンパートメントである可能性が示唆される。

#### 特殊患者

##### 腎機能不全：

##### ピオグリタゾン塩酸塩

ピオグリタゾン、M-III、及び M-IV の血漿中消失半減期は、中等度（クレアチニンクリアランス 30～60 mL/min）から重度（クレアチニンクリアランス <30 mL/min）の腎障害患者において、正常人と比較して変化はみられなかった。

##### メトホルミン塩酸塩

腎機能低下患者（クレアチニンクリアランスに基づく）では、クレアチニンクリアランスの低下に比例してメトホルミンの血漿中及び血中半減期が延長し、腎クリアランスは低下する（禁忌及び警告、メトホルミン塩酸塩 参照、GLUCOPHAGE®処方情報、薬効薬理、薬物動態の項も参照）。メトホルミンは腎機能障害患者では禁忌であるため、ACTOPLUS MET もこれらの患者では禁忌である。

##### 肝機能不全：

##### ピオグリタゾン塩酸塩

健康人対照と比較して、肝機能障害患者（Child-Pugh グレード B/C）ではピオグリタゾン未変化体及び総ピオグリタゾンの平均最高濃度が約 45%低下しているが、平均 AUC の値には変化がみられなかった。

患者に活動期肝疾患の臨床所見がある場合、又は血清トランスアミナーゼ（ALT）が正常値上限の 2.5 倍を超える場合は ACTOPLUS MET による治療を開始しないこと（使用上の注意、一般的注意：ピオグリタゾン塩酸塩の項 参照）。

##### メトホルミン塩酸塩

肝機能障害不全を有する者を対象としたメトホルミンの薬物動態試験は実施されていない。

## 高齢者：

### ピオグリタゾン塩酸塩

健康高齢者においてはピオグリタゾン及び総ピオグリタゾンの血清中最高濃度に有意な差はないが、若年者に比較してAUCの値はわずかに高く、また、終末相半減期はわずかに延長している。これらの差異は臨床的に意味のあるものではない。

### メトホルミン塩酸塩

健康高齢者を対象としたメトホルミンの薬物動態比較対照試験における限られたデータより、健康若年者と比較して、総血漿クリアランスは低下し、半減期は延長し、 $C_{max}$ は増加することが示唆される。これらのデータより、加齢によるメトホルミンの薬物動態の変化は主として腎機能の変化によるものと思われる（GLUCOPHAGE®処方情報、薬効薬理、特殊患者、高齢者の項 参照）。

クレアチニンクリアランスの測定によって腎機能が低下していないことが証明されている場合を除き、80歳以上の患者にACTOPLUS METの投与を開始しないこと（警告、メトホルミン塩酸塩及び用法・用量の項 参照、GLUCOPHAGE®処方情報も参照）。

## 小児：

### ピオグリタゾン塩酸塩

小児における薬物動態データは得られていない。

### メトホルミン塩酸塩

全例とも腎機能の正常な2型糖尿病小児患者（12～16歳）と性別・体重をマッチさせた健康成人（20～45歳）に、メトホルミン500 mg錠を食事とともに単回経口投与したとき、メトホルミンの幾何平均 $C_{max}$ 及びAUCにおける両者間の差は5%未満であった。

## 性別：

### ピオグリタゾン塩酸塩

単独治療及びスルホニルウレア剤、メトホルミン又はインスリンとの併用において、ピオグリタゾンは男女共に血糖コントロールを改善した。女性において平均 $C_{max}$ 及びAUCは20～60%増加した。比較臨床試験において、ヘモグロビンA<sub>1c</sub>（A1C）のベースライン値からの低下は、一般的に女性において男性よりも大きかった（A1Cの差の平均値は0.5%）。血糖コントロールを達成するための治療は患者個々に合わせて行うため、性差のみで投与量を調節することは推奨しない。

### メトホルミン塩酸塩

メトホルミンの薬物動態パラメータに関して、性別によって解析した場合（男性19例、女性16例）、正常人と2型糖尿病患者間で有意差は認められなかった。同様に、2型糖尿病患者を対象とした比較対照臨床試験において、メトホルミンの血糖降下作用は男女間で同等であった。

## 民族：

### ピオグリタゾン塩酸塩

種々の民族群における薬物動態データはない。

### メトホルミン塩酸塩

人種別のメトホルミンの薬物動態パラメータに関する試験は実施されていない。2型糖尿病患者を対象とした比較対照臨床試験において、白人（249例）、黒人（51例）及びヒスパニック（24例）におけるメトホルミンの血糖降下作用は同等であった。

**薬物相互作用：**

ピオグリタゾン（45 mg）を7日間投与後にメトホルミン（1000 mg）とピオグリタゾンを併用単回投与したところ、メトホルミン単回投与の薬物動態に変化は認められなかった。ACTOPLUS METと他の薬剤との薬物動態的相互作用を検討する試験は実施されていないが、ピオグリタゾン及びメトホルミンの各々に関してはそのような試験が実施されている。

**ピオグリタゾン塩酸塩**

健康人ボランティアを対象に以下の薬剤とピオグリタゾン 45 mg 1 日 1 回の併用投与試験が行われた。以下に結果を列記する：

**経口避妊薬：**ピオグリタゾン（45 mg 1 日 1 回）及び経口避妊薬（ノルエチンドロン 1 mg + エチニルエストラジオール 0.035 mg 1 日 1 回）を 21 日間併用投与した結果、エチニルエストラジオールの AUC（0-24h）及び  $C_{max}$  はそれぞれ 11% 及び 11~14% 減少した。ノルエチンドロンの AUC（0-24h）及び  $C_{max}$  には有意な変化はみられなかった。エチニルエストラジオールの薬物動態の変動は大きいことから、本結果の臨床的な意義は不明である。

**ミダゾラム：**ピオグリタゾンを 15 日間投与した後、ミダゾラムシロップ 7.5 mg を単回投与した結果、ミダゾラムの  $C_{max}$  及び AUC が 26% 低下した。

**ニフェジピン徐放錠：**ピオグリタゾン 7 日間投与のうち 4 日間でニフェジピン 30mg 徐放錠（1 日 1 回）を健康成人男女に投与した結果、最小二乗平均値（90%信頼区間）はニフェジピン未変化体の  $C_{max}$  で 0.83（0.73~0.95）及び AUC で 0.88（0.80~0.96）であった。ニフェジピンの薬物動態の変動は大きいことから、本結果の臨床的意義は不明である。

**ケトコナゾール：**ピオグリタゾンを 7 日間、200 mg のケトコナゾール（1 日 2 回）と併用投与した結果、最小二乗平均値（90%信頼区間）はピオグリタゾン未変化体の  $C_{max}$  で 1.14（1.06~1.23）、AUC で 1.34（1.26~1.41）、 $C_{min}$  で 1.87（1.71~2.04）であった。

**アトルバスタチンカルシウム：**ピオグリタゾンを 7 日間、80 mg のアトルバスタチンカルシウム（LIPITOR<sup>®</sup>）1 日 1 回と併用投与した結果、最小二乗平均値（90%信頼区間）はピオグリタゾン未変化体の  $C_{max}$  で 0.69（0.57~0.85）、AUC で 0.76（0.65~0.88）、及び  $C_{min}$  で 0.96（0.87~1.05）であった。アトルバスタチン未変化体の最小二乗平均値（90%信頼区間）は  $C_{max}$  で 0.77（0.66~0.90）、AUC で 0.86（0.78~0.94）、及び  $C_{min}$  で 0.92（0.82~1.02）であった。

**チトクロム P450：**“使用上の注意、薬物相互作用、ピオグリタゾン塩酸塩の項”を参照

**ゲムフィブロジル：**ゲムフィブロジル（600mg、1 日 2 回、経口投与）を 2 日間前投与した 10 名の健康成人に、ピオグリタゾン（30 mg、経口投与）と CYP2C8 阻害剤であるゲムフィブロジル（600mg、1 日 2 回、経口投与）を併用投与した結果、ピオグリタゾンの曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）はゲムフィブロジルを投与しない場合の 226% であった（使用上の注意、薬物相互作用、ピオグリタゾン塩酸塩の項 参照）<sup>1</sup>。

**リファンピン：**リファンピン（600 mg、1 日 1 回、経口投与）を 5 日間前投与した 10 名の健康成人に、ピオグリタゾン（30 mg、経口投与）と CYP2C8 誘導剤であるリファンピン（600 mg、1 日 1 回、経口投与）を併用投与した結果、ピオグリタゾンの AUC は 54% 減少した（使用上の注意、薬物相互作用、ピオグリタゾン塩酸塩の項 参照）<sup>2</sup>。

その他の薬物相互作用試験において、ピオグリタゾンにはフェキソフェナジン、グリピジド、ジゴキシン、ワルファリン、塩酸ラニチジン又はテオフィリンの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。

#### メトホルミン塩酸塩

使用上の注意、相互作用、メトホルミン塩酸塩の項を参照。

### 薬力学及び臨床効果

#### ピオグリタゾン塩酸塩

臨床試験から、ピオグリタゾンがインスリン抵抗性患者のインスリン感受性を改善することが示された。ピオグリタゾンはインスリンの細胞応答性増強、インスリン依存グルコース処理増強、肝臓のインスリン感受性の改善、及びグルコースホメオスタシス機能障害を改善する。2型糖尿病患者においては、ピオグリタゾンによってインスリン抵抗性が減少し、血漿グルコース濃度、血漿中インスリン濃度、及びA1C値が低下する。オープンラベルの延長試験の結果に基づくと、ピオグリタゾンによるグルコース低下効果は少なくとも1年間持続するようである。比較臨床試験においては、ピオグリタゾンとメトホルミンの併用は、血糖コントロールに対して相加的効果を示した。

プラセボを対照としたピオグリタゾン単独治療に関する臨床試験では、脂質異常患者が含まれた。全般的に、ピオグリタゾンで治療した患者では、プラセボ群に比して、平均トリグリセリド値の低下及び平均HDLコレステロール値の上昇がみられたが、平均LDLコレステロール値と総コレステロール値には一貫した変化は認められなかった。16週間及び24週間のピオグリタゾンとメトホルミンの併用治療試験でも同様のパターンの結果がみられた。

### 臨床成績

ACTOPLUS METに関する臨床有効性試験は実施されていない。しかし、個々の成分の有効性と安全性はすでに確立されており、個々の成分を併用投与した場合の有効性と安全性については2件の臨床試験で評価されている。

これらの臨床試験により、メトホルミン治療でコントロールが不十分な2型糖尿病患者におけるピオグリタゾンの上乗せ効果が確立されている。ACTOPLUS METと、ピオグリタゾン錠とメトホルミン錠の併用投与との生物学的同等性は、いずれの含量のACTOPLUS METに関しても証明されている（**薬効薬理、薬物動態及び薬物代謝の項** 参照）。

メトホルミン治療でコントロールが不十分な患者を対象としたピオグリタゾン追加投与に関する臨床試験

2型糖尿病患者を対象とした2件のランダム化比較対照試験を実施し、ピオグリタゾンとメトホルミンを併用した場合の安全性と有効性を評価した。両試験とも、メトホルミンの単独投与又は他の血糖降下薬との併用投与で血糖コントロールが不十分な患者を対象とした。試験開始前に他のすべての糖尿病治療薬を中止した。1つ目の試験においては、328例の患者を、現行のメトホルミン処方に加えて、ピオグリタゾン30 mg又はプラセボを1日1回16週間投与する群に割り付けた。2つ目の試験においては、827例の患者を、現行のメトホルミン処方に加えて、ピオグリタゾン30 mg又は45 mgを、1日1回24週間投与する群に割り付けた。

1つ目の試験では、メトホルミン治療にピオグリタゾン30 mg 1日1回を追加することにより、

メトホルミン単独の場合と比較して、16週時点で、平均A1Cの有意な低下（0.83%）及び平均FPGの有意な低下（37.7 mg/dL）が認められた。2つ目の試験では、24週時点での30 mg及び45 mgとの併用におけるベースラインからの減少の平均値は、A1Cでそれぞれ0.80%及び1.01%であった。FPGのベースラインからの減少の平均値は、それぞれ38.2 mg/dL及び50.7 mg/dLであった。A1C及びFPGのこのような低下に基づき（表2）、メトホルミンにピオグリタゾンを追加することにより、メトホルミンの用量にかかわらず血糖コントロールが有意に改善された。

表2. 16週間及び24週間ピオグリタゾン塩酸塩+メトホルミン塩酸塩併用試験における血糖パラメータ

| パラメータ                 | プラセボ<br>+ メトホルミン   | ピオグリタゾン30 mg<br>+ メトホルミン |
|-----------------------|--------------------|--------------------------|
| <b>16週間試験</b>         |                    |                          |
| <b>A1C (%)</b>        | <b>N=153</b>       | <b>N=161</b>             |
| ベースライン平均値             | 9.77               | 9.92                     |
| 16週時のベースラインからの平均変化    | 0.19               | -0.64 <sup>*,†</sup>     |
| プラセボ+メトホルミンとの変化の差     |                    | -0.83                    |
| <b>レスポンド率 (%) (a)</b> | <b>21.6</b>        | <b>54.0</b>              |
| <b>FPG (mg/dL)</b>    | <b>N=157</b>       | <b>N=165</b>             |
| ベースライン平均値             | 259.9              | 254.4                    |
| 16週時のベースラインからの平均変化    | -5.2               | -42.8 <sup>*,†</sup>     |
| プラセボ+メトホルミンとの変化の差     |                    | -37.7                    |
| <b>レスポンド率 (%) (b)</b> | <b>23.6</b>        | <b>59.4</b>              |
| <b>24週間試験</b>         |                    |                          |
| <b>A1C (%)</b>        | <b>N=400</b>       | <b>N=398</b>             |
| ベースライン平均値             | 9.88               | 9.81                     |
| 24週時のベースラインからの平均変化    | -0.80 <sup>*</sup> | -1.01 <sup>*</sup>       |
| <b>レスポンド率 (%) (a)</b> | <b>55.8</b>        | <b>63.3</b>              |
| <b>FPG (mg/dL)</b>    | <b>N=398</b>       | <b>N=399</b>             |
| ベースライン平均値             | 232.5              | 232.1                    |
| 24週時のベースラインからの平均変化    | -38.2 <sup>*</sup> | -50.7 <sup>*,‡</sup>     |
| <b>レスポンド率 (%) (b)</b> | <b>52.3</b>        | <b>63.7</b>              |

\* ベースラインからの有意な変化、 $p \leq 0.050$ 。

† プラセボ+メトホルミンとの有意な差、 $p \leq 0.050$ 。

‡ ピオグリタゾン 30 mg との有意な差、 $p \leq 0.050$ 。

(a) A1C $\leq$ 6.1%又はA1Cのベースラインからの0.6%以上の低下を達成した患者。

(b) FPGの30 mg/dL以上の低下を達成した患者。

## 効能・効果及び適応

ACTOPLUS MET は、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治療を行っている 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が適応される。

2 型糖尿病の管理には、栄養指導、必要な場合は減量、及び運動も含めること。これらの取組みは 2 型糖尿病の初期治療だけでなく、薬物治療の効果を維持するためにも重要である。

## 禁忌

NYHA 心機能分類 III 又は IV と診断された心不全の患者に ACTOPLUS MET を投与することは禁忌である（**警告** 参照）。  
加えて、下記の患者に ACTOPLUS MET を投与することは禁忌である。

- 1 腎疾患又は腎機能障害（例：血清クレアチニン値 $\geq 1.5$  mg/dL [男性]、 $\geq 1.4$  mg/dL [女性] 又はクレアチニンクリアランス異常により示唆されるもの）のある患者。こうした状態は、心血管虚脱（ショック）、急性心筋梗塞及び敗血症などの疾患に起因する場合もある（**警告、メトホルミン塩酸塩の項及び使用上の注意、一般的注意：メトホルミン塩酸塩の項** 参照）。
- 2 ピオグリタゾン、メトホルミン又は ACTOPLUS MET の他のいずれかの成分に対する過敏症の既往歴のある患者。
- 3 糖尿病性ケトアシドーシスを含め、急性又は慢性の代謝性アシドーシス（昏睡の有無を問わない）のある患者。糖尿病性ケトアシドーシスはインスリンで治療すべきである。

ヨード造影剤の使用により腎機能の急性変化が起こることがあるため、ヨード造影剤の血管内投与を伴う放射線検査を受ける患者では、ACTOPLUS MET の投与を一時的に中止すること（**使用上の注意、一般的注意：メトホルミン塩酸塩の項** 参照）。

**警告****メトホルミン塩酸塩**

**乳酸アシドーシス：**乳酸アシドーシスはACTOPLUS MET（ピオグリタゾン塩酸塩＋メトホルミン塩酸塩）錠で治療中にメトホルミンの蓄積により発症する可能性のある、まれではあるが重篤な代謝性合併症である。発症した場合、致死率は約50%である。乳酸アシドーシスは糖尿病など数多くの病態生理学的状態に伴って起こる場合もあり、著明な組織低灌流及び低酸素血症がある場合には常に起こる可能性がある。乳酸アシドーシスは、血中乳酸値の上昇（ $> 5 \text{ mmol/L}$ ）、血液pHの低下、アニオンギャップの上昇を伴う電解質異常及び乳酸／ピルビン酸比の上昇を特徴とする。メトホルミンが乳酸アシドーシスの原因に関係があるとされる場合は、一般に、血漿中メトホルミン濃度は $5 \text{ }\mu\text{g/mL}$ を超えている。

メトホルミン塩酸塩投与患者で報告されている乳酸アシドーシスの発生率は極めて低い（約0.03例／1000患者・年、致死例は約0.015例／1000患者・年）。臨床試験における20,000患者・年を超えるメトホルミンの曝露において、乳酸アシドーシスの報告はなかった。報告されている症例は主として著明な腎機能障害（内因性腎疾患と腎循環低下の両方など）のある糖尿病患者で発生したものであり、多くの場合、併用薬/手術に関する複数の問題があり、複数の薬剤を併用していた。薬剤による管理を要するうっ血性心不全患者、特に低灌流及び低酸素血症のリスクがある不安定な又は急性のうっ血性心不全患者では、乳酸アシドーシスのリスクが高い。乳酸アシドーシスのリスクは、腎機能障害の程度及び患者の年齢に伴って増加する。したがって、メトホルミン投与患者では、定期的な腎機能の評価やメトホルミンの最小有効用量の使用により乳酸アシドーシスのリスクが著しく低下する可能性がある。特に、高齢者に投与する場合は腎機能の綿密な評価を行うべきである。80歳以上の患者は乳酸アシドーシスを起こしやすいため、クレアチニンクリアランス測定により腎機能が低下していないことが証明されない限り、80歳以上の患者にメトホルミンの投与を開始しないこと。さらに、低酸素血症、脱水症又は敗血症を伴う異常が認められる場合は直ちにメトホルミンの投与を中止すること。肝機能障害により乳酸除去能が著しく制限される可能性があるため、肝疾患の存在を示す臨床所見又は臨床検査値が認められる患者では通常メトホルミンの投与を避けること。アルコールはメトホルミン塩酸塩による乳酸代謝への影響を増強するため、メトホルミン服用時は急性・慢性を問わずアルコールの過剰摂取を控えるよう患者に注意すること。さらに、血管内に放射線造影剤を投与する検査及び何らかの外科的処置の前にはメトホルミンの投与を一時的に中止すること（使用上の注意、一般的注意：メトホルミン塩酸塩の項 参照）。

乳酸アシドーシスは初期段階ではわかりにくく、倦怠感、筋肉痛、呼吸困難、傾眠の増強及び非特異的な腹部不快感といった非特異的な症状のみを伴うことが多い。より著明なアシドーシスでは、低体温、低血圧及び抵抗性徐脈を伴うこともある。患者及び担当医師はこうした症状が重要である可能性を認識しなければならない。このような症状が出現したら直ちに医師に知らせるよう患者に指示すること（使用上の注意、一般的注意：メトホルミン塩酸塩の項 参照）。状況がはっきりするまでメトホルミンの投与を中止すること。血清電解質、ケトン体、血糖、及び示されている場合は、血液pH、乳酸値、さらに血中メトホルミン濃度も有用な可能性がある。胃腸症状はメトホルミン投与開始初期によく認められる症状であるが、一定用量のメトホルミンで患者が安定した後に認められる胃腸症状

は、薬剤に関連している可能性は低い。遅い段階での胃腸症状の発生は、乳酸アシドーシス又は他の重篤な疾患に起因するものである可能性がある。

メトホルミン投与患者では、空腹時静脈血漿中乳酸値が正常上限値を超えても5 mmol/L未満の場合、これは必ずしも乳酸アシドーシス発症の兆しを示唆するものではなく、糖尿病又は肥満のコントロール不良、激しい運動又は検体採取における技術的問題などの他の機序により説明可能性な場合がある（使用上の注意、一般的注意：メトホルミン塩酸塩の項 参照）。

代謝性アシドーシスを認める糖尿病患者で、ケトアシドーシス（ケトン尿及びケトン血症）のエビデンスが認められない場合には、乳酸アシドーシスを疑うこと。

乳酸アシドーシスは病院で治療しなければならない医学的緊急事態である。メトホルミンを投与している乳酸アシドーシス患者では、直ちにメトホルミンの投与を中止して、速やかに一般的な支持療法を行うべきである。メトホルミン塩酸塩は透析によって（良好な血行動態下で最大 170 mL/分のクリアランスで）除去可能であるため、アシドーシスを補正し、蓄積されたメトホルミンを除去するために迅速な血液透析の実施が推奨される。このような管理により、多くの場合、症状の迅速な改善と回復が得られる（禁忌及び使用上の注意、一般的注意：メトホルミン塩酸塩の項 参照）。

#### ピオグリタゾン塩酸塩

心不全及び心臓に対する他の影響：

他のチアゾリジン系薬剤と同様に、ピオグリタゾンは単独治療又は、インスリンを含めた他の糖尿病治療薬との併用治療で体液貯留を起こす可能性がある。体液貯留は心不全を発症又は悪化させる可能性がある。患者の心不全の徴候と症状を観察すること。これらの徴候や症状が発現した場合は、最新の標準的方法によって心不全を治療すること。更にピオグリタゾンの投与中止又は減量を考慮すること。承認前の臨床試験では、NYHA 心機能分類 III 及び IV の患者を対象としておらず、ピオグリタゾンのこれらの患者への投与は推奨しない（BOXED WARNING 及び禁忌の欄 参照）。

米国において、2 型糖尿病患者 566 例を対象に、ピオグリタゾン 15 mg 及び 30 mg とインスリンの併用治療をインスリン単独治療と比較するため、16 週間二重盲検プラセボ対照比較試験が行われた。この試験には、糖尿病罹病歴が長く、また、以下のような基礎疾患のある患者が含まれた：動脈性高血圧（57.2%）、末梢神経障害（22.6%）、冠動脈性心疾患（19.6%）、網膜症（13.1%）、心筋梗塞（8.8%）、血管障害（6.4%）、狭心症（4.4%）、脳卒中及び/又は一過性脳虚血発作（4.1%）、及びうつ血性心不全（2.3%）。

この試験において、ピオグリタゾン 15 mg とインスリン併用群 191 例中 2 例（1.1%）及びピオグリタゾン 30 mg とインスリン併用群 188 例中 2 例（1.1%）にうつ血性心不全が発現したが、インスリン単独群 187 例中での発生はみられなかった。

これら 4 例ではいずれも冠動脈疾患、CABG 歴、及び心筋梗塞などの心血管疾患の既往歴があった。24 週間用量比較試験においてピオグリタゾンがインスリンと併用されたが、30 mg 投与群の 0.3%（1/345）及び 45 mg 投与群の 0.9%（3/345）で、うつ血性心不全が重篤な有害事象として報告された。

これら試験データの解析からは、インスリンとの併用治療におけるうつ血性心不全リスクの増加を予測する特異的な因子は特定されなかった。

## 2 型糖尿病患者とうっ血性心不全（収縮機能障害）

NYHA 分類がクラス II 及び III であり、かつ、駆出率（EF）が 40%未満（ベースラインの平均 EF30%）でコントロール不良（ベースラインの平均 A1C 8.8%）な糖尿病患者を対象に、アクトス®投与群（n=262）とグリブライド投与群（n=256）を比較するための 24 週間市販後安全性試験を実施した。試験期間を通じて、うっ血性心不全による入院がアクトス®投与群で 9.9%、グリブライド投与群で 4.7%であり、6 週以降に治療による差が認められた。アクトス®投与群では、この有害事象はベースラインでインスリンを使用していた患者、また 64 歳を超える患者において、より顕著であった。両治療群間で、心血管疾患による死亡率に差はみられなかった。

収縮機能障害（NYHA クラス II）のある 2 型糖尿病患者にアクトス®を処方する場合は、承認用量の最小用量から開始すること。投与量の増量が必要な場合は、体重増加、浮腫又はうっ血性心不全悪化の徴候と症状を注意深く数ヵ月間観察した後に限り、徐々に増量すること。

### *Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events (PROactive)*

PROactive では、大血管障害の既往を有する 2 型糖尿病患者 5238 例を、アクトス®1 日 1 回 45mg までの強制漸増投与群（2605 例）又はプラセボ投与群（2633 例）に割り付けられた（副作用の項 参照）。重篤な心不全の発現率はアクトス®投与群（5.7%、149 例）でプラセボ投与群（4.1%、108 例）より高かった。重篤な心不全後の死亡の発現率はアクトス®投与群では 1.5%（40 例）、プラセボ投与群では 1.4%（37 例）であった。ベースにインスリンを投与している患者における重篤な心不全の発現率は、アクトス®併用投与群では 6.3%（864 例中 54 例）、プラセボ群では 5.2%（896 例中 47 例）であった。ベースにスルホニルウレア系薬剤を服用している患者における重篤な心不全の発現率は、アクトス®併用投与群では 5.8%（1624 例中 94 例）、プラセボ群では 4.4%（1626 例中 71 例）であった。

## 使用上の注意

### 一般的注意：ピオグリタゾン塩酸塩

ピオグリタゾンはインスリン存在下でのみ、その血糖降下作用を発揮する。このため、ACTOPLUS MET を 1 型糖尿病の患者又は糖尿病性ケトアシドーシスの治療には使用しないこと。

**低血糖症：**ピオグリタゾンとインスリン又は経口血糖降下剤の併用治療を受けている患者では、低血糖症のリスクの可能性があり、併用薬剤の減量が必要な場合がある。

**心血管系障害：**ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類のクラス III 及び IV の患者を対象から除外した、米国におけるプラセボ対照比較臨床試験において、プラセボ投与群と比較してピオグリタゾン単独投与群、又はピオグリタゾンとスルホニルウレア剤又はメトホルミンとの併用投与群で、循環血漿量増加に伴う重篤な心血管系有害事象の発現率の増加はみられなかった。

インスリンとの併用試験において、心疾患既往患者のうち少数例でピオグリタゾンとインスリン併用時にうっ血性心不全を発症した（警告、ピオグリタゾン塩酸塩の項 参照）。NYHA 心機能分類クラス III 及び IV の患者は承認前のピオグリタゾン臨床試験では対象外であった。NYHA 心機能分類クラス III 及び IV の患者にピオグリタゾンは適応ではない。

ピオグリタゾンの市販後使用経験からは、心疾患の既往にかかわらず、うっ血性心不全

が報告されている。

**浮腫：**米国で実施されたすべての臨床試験において、プラセボ投与群患者よりピオグリタゾン投与群患者において浮腫が多く報告されており、用量依存的に発現したと考えられる（副作用の項 参照）。市販後データからも、浮腫の発現又は悪化が報告されている。ピオグリタゾンを含むチアゾリジンジオン系薬剤は体液貯留の原因となり、うっ血性心不全を悪化又は発症させる可能性があるため、ACTOPLUS MET は心不全のリスクがある患者に注意して使用しなければならない。患者の心不全の徴候と症状について注意深く観察すること（**BOXED WARNING** の欄、警告、ピオグリタゾン塩酸塩の項、使用上の注意、患者向けの情報の項 参照）。

**体重増加：**ピオグリタゾン単独及び他の血糖降下剤との併用で、用量依存性の体重増加がみられている（表 3）。体重増加の機序は不明であるが、おそらく体液貯留と脂肪蓄積の組合せが関与している。

**表 3. ピオグリタゾンの二重盲検試験期間中のベースラインからの体重変化 (kg)**

|     |           | 対照群<br>(プラセボ)                                           | ピオグリタゾン<br>15 mg                                        | ピオグリタゾン<br>30 mg                                        | ピオグリタゾン<br>45 mg                                        |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|     |           | 中央値<br>(25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> パー<br>センタイル) | 中央値<br>(25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> パーセ<br>ンタイル) | 中央値<br>(25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> パー<br>センタイル) | 中央値<br>(25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> パー<br>センタイル) |
| 単独群 |           | -1.4 (-2.7/0.0)<br>n=256                                | 0.9 (-0.5/3.4)<br>n=79                                  | 1.0 (-0.9/3.4)<br>n=188                                 | 2.6 (0.2/5.4)<br>n=79                                   |
|     |           |                                                         |                                                         |                                                         |                                                         |
| 併用群 | スルホニルウレア剤 | -0.5 (-1.8/0.7)<br>n=187                                | 2.0 (0.2/3.2)<br>n=183                                  | 3.1 (1.1/5.4)<br>n=528                                  | 4.1 (1.8/7.3)<br>n=333                                  |
|     | メトホルミン    | -1.4 (-3.2/0.3)<br>n=160                                | N/A                                                     | 0.9 (-0.3/3.2)<br>n=567                                 | 1.8 (-0.9/5.0)<br>n=407                                 |
|     | インスリン     | 0.2 (-1.4/1.4)<br>n=182                                 | 2.3 (0.5/4.3)<br>n=190                                  | 3.3 (0.9/6.3)<br>n=522                                  | 4.1 (1.4/6.8)<br>n=338                                  |

注：試験期間は 16～26 週間

**排卵：**他のチアゾリジンジオン系薬剤のように、ピオグリタゾンによる治療で閉経前の無排卵女性に排卵が起こることがある。このため、ACTOPLUS MET 投与中の閉経前の女性患者には適切な避妊が推奨される。本作用の可能性は臨床試験で研究されていないため、発現頻度は不明である。

**血液：**ピオグリタゾンの全臨床試験を通じて、ピオグリタゾン投与群の平均ヘモグロビン量は 2～4%減少した。これらの変化は主に治療開始から 4～12 週間で発現し、その後は比較的一定であった。これらの変化は循環血漿量の増加に関連している可能性があり、何らかの血液学的に臨床問題となるような影響を与えることはほとんどなかった（副作用、臨床検査値異常の項 参照）。ACTOPLUS MET はヘモグロビン及びヘマトクリットを低下させることがある。

**肝臓への影響：**承認前の臨床試験では世界中で 4500 例を超える症例にピオグリタゾンが投与された。米国での臨床試験では 4700 例を超える 2 型糖尿病患者にピオグリタゾンが投与された。薬剤性の肝毒性、又は ALT 値上昇の所見は臨床試験において認められていない。

米国における承認前のプラセボ対照臨床試験で、ピオグリタゾン投与群 1526 例中 4 例

(0.26%)、及びプラセボ投与群 793 例中 2 例 (0.25%) で正常値上限の 3 倍以上に ALT 値が上昇した。ピオグリタゾン投与群における ALT 値上昇は可逆的であり、また、ピオグリタゾンでの治療との関連は明確ではなかった。

市販後のピオグリタゾン使用経験成績から、肝炎及び正常値上限の 3 倍以上に肝酵素値が上昇した症例が報告されている。これらの報告には、因果関係は不明であるが極めてまれに肝不全症例（死亡に至る、又は死亡に至らない）が含まれている。

ピオグリタゾンに関する追加の大規模長期比較試験及び市販後安全性データの結果が入手できるまでは、ACTOPLUS MET で治療を受ける患者には肝酵素の測定を定期的に行うことが推奨される。

ACTOPLUS MET による治療を開始する前には、全患者において血清 ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）値を評価し、その後は医療専門家の判断で定期的に評価すること。患者に、悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲低下、褐色尿などの肝機能障害を示唆する徴候を認めた場合にも、肝機能検査を行うべきである。ACTOPLUS MET 治療を続行するか否かは、臨床検査の評価が出るまでの間は臨床上的判断に従うこと。黄疸が認められた場合は薬物治療を中止すること。

患者に活動期肝疾患の臨床所見がある場合、又は ALT 値が正常値上限の 2.5 倍を超える場合は ACTOPLUS MET による治療を開始しないこと。治療開始時、又は ACTOPLUS MET 治療中に肝酵素が軽度上昇している（ALT 値が正常値上限の 1~2.5 倍）患者では、肝酵素上昇の原因を評価すること。肝酵素が軽度上昇している患者に ACTOPLUS MET 治療を開始又は継続する場合は注意して実施し、頻回な肝酵素測定を含めた適切な臨床的フォローアップを行うこと。

血清アラニンアミノトランスアミナーゼ値が上昇（ALT 値が正常値上限の 2.5 倍を超える）した場合は、正常値又は治療前値に戻るまで、さらに頻回に肝機能検査を行うこと。ALT 値が正常値上限の 3 倍を超えた場合は、可能な限りすみやかに検査を繰り返すこと。正常値上限の 3 倍を超える ALT 値が持続する場合、又は患者に黄疸がみられた場合は、ACTOPLUS MET による治療を中止すること。

**黄斑浮腫：**市販後においてピオグリタゾン又は他のチアゾリジンジオン系薬剤を服用していた糖尿病患者に黄斑浮腫が報告されている。一部の患者は霧視又は視力低下を訴えたが、一部の患者は定期的眼科検査で診断されたと思われる。一部の患者では黄斑浮腫の診断時に末梢浮腫を伴っていた。一部の患者ではチアゾリジンジオン系薬剤を中止後黄斑浮腫は改善された。ピオグリタゾンと黄斑浮腫の因果関係は不明である。糖尿病患者は米国糖尿病学会の標準治療に従って眼科医による定期的眼科検査を受けること。さらに、いかなる種類のものであっても、眼科的症状を訴えた糖尿病患者は基礎投薬又は他の身体的所見にかかわらず直ちに眼科医に相談すること（**副作用の項** 参照）。

**骨折：**2 型糖尿病（平均罹病期間：9.5 年）を対象としたランダム化試験（PROactive）において、ピオグリタゾンを服用した女性患者における骨折の発現頻度上昇が認められた。平均観察期間 34.5 ヶ月間で、女性における骨折発現頻度はピオグリタゾン投与群で 5.1%（44/870 例）に対し、プラセボ群で 2.5%（23/905 例）であった。この差は投与 1 年以降で認められ、試験期間中は変化がなかった。女性患者での骨折の大部分は、下肢や上肢遠位部などにおける非脊椎骨であった。男性ではピオグリタゾン投与群で 1.7%（30/1735 例）に対し、プラセボ群で 2.1%（37/1728 例）であり、骨折発現頻度の上昇は認められなかった。ピオグリタゾンを投与している患者で、特に女性の患者においては、骨折リスクに留意し、

最新の標準的医療に準じて骨の健康を評価・維持すること。

#### **一般的注意：メトホルミン塩酸塩**

**腎機能モニタリング：**メトホルミンは大部分が腎臓から排泄されることが知られており、メトホルミン蓄積及び乳酸アシドーシスのリスクは腎機能障害の重症度に伴って増加する。したがって、血清クレアチニン値が該当する年齢の正常上限を超える患者にはACTOPLUS METを投与しないこと。加齢に伴って腎機能が低下するため、高齢患者ではACTOPLUS METの投与量を注意深く漸増して血糖に対する十分な効果が得られる最小用量を確立すること。高齢患者一特に80歳以上の患者一では、定期的に腎機能の評価を行い、通常はACTOPLUS METの投与量をメトホルミンの最大用量となるまで増量しないこと（警告、メトホルミン塩酸塩の項及び用法・用量の項 参照）。

ACTOPLUS METによる治療を開始する前及びその後は少なくとも年に1回、腎機能の評価して正常であることを確認すること。腎機能障害の発症が予想される患者では、さらに短い間隔で腎機能の評価し、腎機能障害のエビデンスが認められる場合はACTOPLUS METの投与を中止すること。

**腎機能又はメトホルミンの体内動態に影響を及ぼす可能性のある併用薬の使用：**腎機能に影響を及ぼす又は重大な血行動態の変化を生じる可能性のある併用薬、もしくは尿細管分泌により排泄されるカチオン性薬剤などメトホルミンの体内動態を阻害する可能性のある併用薬（使用上の注意、相互作用、メトホルミン塩酸塩の項 参照）は、慎重に使用すること。

**血管内ヨード造影剤の使用を伴う放射線検査（例：経静脈尿路造影、経静脈胆道造影、血管造影、及び血管内造影剤を用いるコンピュータ断層撮影〔CT〕スキャン）：**ヨード造影剤を血管内に注入する造影検査により腎機能の急性変化を生じる可能性があり、メトホルミン投与患者では乳酸アシドーシスとの関連が認められている（禁忌の項 参照）。したがって、そのような検査が予定されている患者では、検査時又は検査前からACTOPLUS METの投与を一時的に中止し、検査後48時間は投与を控え、腎機能を再評価して正常であることが確認された後にのみ投与を再開すること。

**低酸素状態：**原因を問わない心血管虚脱（ショック）、急性うっ血性心不全、急性心筋梗塞及び低酸素血症を特徴とするその他の疾患は乳酸アシドーシスとの関連が認められており、腎前性高窒素血症を起こす可能性がある。ACTOPLUS MET治療を行っている患者でこのような事象イベントが起こった場合は、本剤の投与を直ちに中止すること。

**外科的処置：**外科的処置（食物や水分の摂取制限を伴わない簡単な処置を除く）を行う場合はACTOPLUS METの投与を一時的に中止し、患者の経口摂取が再開して腎機能が正常と評価されるまで投与を再開しないこと。

**アルコール摂取：**アルコールはメトホルミンによる乳酸代謝への影響を増強することが知られているため、ACTOPLUS MET服用時は急性・慢性を問わずアルコールの過剰摂取を控えるよう患者に注意すること。

**肝機能障害：**肝機能障害は数例の乳酸アシドーシスでその関連が認められているため、肝疾患の存在を示す臨床所見又は臨床検査値がある患者では、通常ACTOPLUS METの投与を避けること。

ビタミンB<sub>12</sub>値：メトホルミンに関する29週間の比較対照臨床試験において、臨床症状を伴わない血清ビタミンB<sub>12</sub>値の正常値から正常値以下への低下が約7%の患者に観察された。こうした低下はおそらくビタミンB<sub>12</sub>-内因子複合体からのビタミンB<sub>12</sub>の吸収阻害によるものと思われるが、極めてまれに貧血と関連し、メトホルミンの投与中止又はビタミンB<sub>12</sub>補給により速やかに改善するようである。ACTOPLUS MET投与患者では年に1回血液学的パラメータの測定を行うべきであり、異常が認められる場合は適切に調査し管理すること（使用上の注意、一般的注意：メトホルミン塩酸塩及び臨床検査の項 参照）。一部の患者（ビタミンB<sub>12</sub>又はカルシウムの摂取や吸収が不十分な患者）では、ビタミンB<sub>12</sub>値の正常値以下への低下が起こりやすいようである。こうした患者では、2～3年に1回の定期的な血清ビタミンB<sub>12</sub>値の測定が有用な場合がある。

過去2型糖尿病がコントロールされていた患者における臨床状態の変化：過去ACTOPLUS METで2型糖尿病が良好にコントロールされていた患者において、臨床検査値異常又は臨床的疾患（特に曖昧で明確に定義できない疾患）が発生した場合は、直ちに評価を行ってケトアシドーシス又は乳酸アシドーシスのエビデンスが認められないか確認すること。評価としては、血清電解質値及びケトン体値、血糖値、及び示されている場合は、血液pH、乳酸値、ピルビン酸値及びメトホルミン値の評価を行うこと。いずれかの種類のアシドーシスが発生した場合は、直ちにACTOPLUS METの投与を中止して他の適切な補正処置を開始しなければならない（警告、メトホルミン塩酸塩の項 参照）。

低血糖：低血糖は、通常の使用状況でメトホルミンを単独投与している患者では起こらないが、カロリー摂取が不足している場合、激しい運動がカロリー補給によって補われていない場合、血糖降下薬（スルホニルウレア剤又はインスリンなど）やエタノールと併用している場合に起こる可能性がある。高齢、衰弱状態又は栄養不良状態の患者、副腎機能不全、下垂体機能不全又はアルコール中毒の患者は特に血糖低下作用を受けやすい。高齢者及びβ-アドレナリン遮断薬服用者では、低血糖症の認識が困難な場合がある。

血糖コントロールの喪失：何らかの糖尿病レジメンで安定している患者が熱、外傷、感染又は手術などのストレスに曝された場合、一時的に血糖コントロールの喪失が起こることがある。このような場合は、ACTOPLUS METの投与を中止して一時的にインスリンを投与することが必要な場合がある。こうした急性エピソードが回復後にACTOPLUS METを再開してもよい。

## 臨床検査

FPG 及び A1C の検査は、ACTOPLUS MET による血糖値コントロール及び治療効果を測定するために定期的の実施すること。

ACTOPLUS MET 治療開始前には、すべての患者に肝酵素測定を実施し、その後は医療専門家の臨床的判断によって測定を実施すること（使用上の注意、一般的注意：ピオグリタゾン塩酸塩の項、及び副作用、血清トランスアミナーゼ値 参照）。

血液学的パラメータ（ヘモグロビン／ヘマトクリット及び赤血球指数など）及び腎機能（血清クレアチニン）の測定を初期及び定期的（少なくとも年1回）に実施すること。メトホルミン治療では巨赤芽球性貧血がまれにみられており、これが疑われる場合は、ビタミンB<sub>12</sub>欠乏症の可能性を除外すること。

## 患者への情報

食事指導の遵守、定期的な運動プログラム、血糖及び A1C の定期検査の重要性に関して、患者に指導すること。発熱、外傷、感染又は手術のようなストレスのかかる期間には、本剤の必要投与量が変化する場合があるので、患者は医学的アドバイスを迅速に求めるよう指示すること。

「警告」のメトホルミン塩酸塩の項及び「使用上の注意」の「一般的注意」：メトホルミン塩酸塩の項に記載した乳酸アシドーシスのリスク、その症状及び乳酸アシドーシスが起こりやすい状態を患者に説明すること。患者に、原因不明の過呼吸、筋肉痛、倦怠感、異常な傾眠又は他の非特異的な症状があらわれた場合は、直ちに ACTOPLUS MET の服用を中止して、すぐに医療専門家に知らせるよう指導すること。胃腸症状はメトホルミン治療開始初期に頻繁に認められ、ACTOPLUS MET 治療開始初期にも認められる可能性があるが、原因不明の症状があらわれた場合は、患者は担当の医師に相談すべきである。

安定した後に認められる胃腸症状は薬剤に関連している可能性は低い、そのような症状が発生した場合は、乳酸アシドーシス又は他の重篤な疾患によるものである可能性の有無を判定するために評価すること。

ACTOPLUS MET服用中は急性・慢性を問わずアルコールの過剰摂取を控えるよう、患者を指導すること。

ACTOPLUS MET 治療中に、異常に急激な体重増加、浮腫、息切れ又は他の心不全の症状などが現れた場合は、すぐにこれらの症状を担当医に報告すること。

ACTOPLUS MET 治療開始前には、肝機能測定用の血液検査を実施し、その後は医療専門家の臨床的判断によって測定を実施することをすべての患者に説明すること。患者に、説明の付かない悪心、嘔吐、腹痛、疲労、食欲低下、褐色尿などを認めた場合、患者はすぐに医学的アドバイスを求めるよう説明すること。

ACTOPLUS MET で治療中の腎機能及び血液学的パラメータの定期検査の重要性について、患者に伝えること。

チアゾリジン系薬剤（ACTOPLUS MET錠の有効成分であるピオグリタゾンなど）による治療により、閉経前の無排卵女性に排卵が起こることがある。その結果、ACTOPLUS MET投与でこれらの女性が妊娠するリスクが増大する。このため、閉経前の女性患者には適切な避妊を推奨すること。この作用の可能性は臨床試験で研究されていないので、発現頻度は不明である。

血糖降下薬併用療法により低血糖が起こる可能性がある。ACTOPLUS METの投与を開始する際は、低血糖のリスク、その症状と治療、及び低血糖が起こりやすい状態を患者に説明すること。

ACTOPLUS METは処方どおりに服用し、服用方法の変更は医師から指導された場合にのみ行うよう、患者に指示すること。

## 薬物相互作用

### ピオグリタゾン塩酸塩

*In vivo* の薬物相互作用試験でピオグリタゾンは CYP 450 アイソザイム 3A4 基質の弱い誘導剤であることが示唆されている。

ピオグリタゾンの AUC は CYP2C8 阻害剤 (例 ゲムフィブロジル) の投与により有意に増加し、CYP2C8 誘導剤 (例 リファンピン) の投与により有意に減少することがあるので、ピオグリタゾンによる治療中に CYP2C8 阻害剤や誘導剤の投与を開始したり中止したりする場合は、臨床反応に基づいて糖尿病治療内容の変更を要することがある (薬効薬理、相互作用、ピオグリタゾン塩酸塩の項 参照)。

### メトホルミン塩酸塩

フロセミド:健康人を対象としたメトホルミン - フロセミド単回投与薬物相互作用試験により、いずれの薬剤の薬物動態パラメータも併用投与の影響を受けることが示された。フロセミドにより、メトホルミンの血漿及び血中  $C_{max}$  は 22%、血中 AUC は 15% 増加し、メトホルミンの腎クリアランスに有意な変化は認められなかった。

フロセミドの  $C_{max}$  及び AUC は、メトホルミンと併用投与時、単独投与時に比してそれぞれ 31% と 12% 低下し、終末期半減期は 32% 低下した。フロセミドの腎クリアランスに有意な変化は認められなかった。メトホルミンとフロセミドを長期間併用投与した場合の相互作用に関する情報はない。

ニフェジピン:正常な健康人ボランティアを対象としたメトホルミン - ニフェジピン単回投与薬物相互作用試験において、ニフェジピンの併用投与によりメトホルミンの血漿中  $C_{max}$  及び AUC がそれぞれ 20% と 9% 増加し、尿中排泄量が増加することが示された。  $T_{max}$  及び半減期に影響は認められなかった。ニフェジピンはメトホルミンの吸収を増大させるようである。メトホルミンによるニフェジピンへの影響はわずかなものであった。

カチオン性薬剤:尿細管分泌により排泄されるカチオン性薬剤 (例: アミロリド、ジゴキシン、モルヒネ、プロカインアミド、キニジン、キニーネ、ラニチジン、トリアムテレン、トリメトプリム及びバンコマイシン) は、理論的には、共通の尿細管輸送機構を競合することによりメトホルミンと相互作用する可能性がある。単回投与時及び反復投与時のメトホルミン - シメチジン薬物相互作用を検討したいずれの試験においても、メトホルミンと経口シメチジン間のこのような相互作用が正常な健康人ボランティアで観察されている。メトホルミン最高血漿中及び全血中濃度が 60% 増加し、メトホルミン血漿中及び全血中 AUC が 40% 増加した。単回投与試験で消失半減期に変化は認められなかった。メトホルミンによるシメチジン薬物動態への影響は認められなかった。こうした相互作用は未だ理論の域を出ていないが (シメチジンを除く)、近位尿細管分泌機構を介して排泄されるカチオン性薬物を投与している患者では、患者を注意深く観察し、ACTOPLUS MET 及び/又は相互作用する薬剤の用量調整を行うことが推奨される。

その他:一部の薬剤は高血糖を生じる傾向があり、血糖コントロールを喪失させる可能性がある。これらの薬剤としては、チアジド系利尿薬及びその他の利尿薬、副腎皮質ホルモン、

フェノチアジン系薬剤、甲状腺ホルモン、エストロゲン、経口避妊薬、フェニトイン、ニコチン酸、交感神経様作用薬、カルシウムチャネル遮断薬及びイソニアジドなどがある。ACTOPLUS METを投与している患者にこのような薬剤を投与する場合は、十分な血糖コントロールを維持するために患者を綿密に観察すること。

健康人ボランティアでは、単回投与相互作用試験で併用投与時に、メトホルミンとプロプラノロール及びメトホルミンとイブプロフェンの薬物動態に影響は認められなかった。

メトホルミンは血漿蛋白とほとんど結合しないため、サリチル酸剤、サルファ剤、クロラムフェニコール及びプロベネシドなどの蛋白結合率の高い薬剤と相互作用する可能性は低い。

### がん原性、催奇形性、生殖機能障害

#### ACTOPLUS MET

ACTOPLUS METに関する動物試験は実施されていない。以下のデータは、ピオグリタゾン又はメトホルミンの各々に関して実施された試験で得た結果に基づくものである。

#### ピオグリタゾン塩酸塩

雌雄ラットを用いて、63 mg/kg までの経口投与量 (mg/m<sup>2</sup> 換算で、ヒトに対する最大推奨経口投与量である 45 mg の約 14 倍) による 2 年間のがん原性試験が行われた。膀胱を除いて、どの器官にも薬剤による腫瘍はみられなかった。投与量 4 mg/kg/日以上 (mg/m<sup>2</sup> 換算で、ヒトに対する最大推奨経口投与量とほぼ同等) で、雄ラットに良性及び/又は悪性の遷移型の細胞新生物が認められた。雌雄マウスを用いて、100 mg/kg/日までの経口投与量 (mg/m<sup>2</sup> 換算で、ヒトに対する最大推奨経口投与量の約 11 倍) による 2 年間のがん原性試験が行われた。どの器官にも薬剤による腫瘍はみられなかった。

実施期間が最長 1 年までの臨床試験で、1800 例以上にピオグリタゾンを投与して尿細胞診をプロスペクティブに評価したが、新たな膀胱腫瘍は認められなかった。ピオグリタゾンをプラセボ又はグリブリドと比較した 2 つの 3 年間の試験では、ピオグリタゾン投与群における膀胱癌の報告が 16/3656 例 (0.44%) であり、ピオグリタゾン非投与群では 5/3679 例 (0.14%) であった。膀胱癌診断時に治験薬の服用が 1 年に満たない患者を除外した後では、ピオグリタゾン投与群で 6 例 (0.16%)、プラセボ群で 2 例 (0.05%) であった。

Ames 細菌試験、哺乳類細胞遺伝子変異試験 (CHO/HPRT 及び AS52/XPRT)、CHL 細胞を用いる *in vitro* 細胞遺伝学的試験、不定期 DNA 合成試験、及び *in vivo* 小核試験などの一群の遺伝毒性試験において、ピオグリタゾン塩酸塩は変異原性を示さなかった。

雌雄マウスを用いて、ピオグリタゾン塩酸塩 40 mg/kg/日までの経口投与量 (mg/m<sup>2</sup> 換算で、ヒトに対する最大推奨経口投与量の約 9 倍) を投与したが、交尾及び妊娠の前及び期間中、受胎能への有害な影響は認められなかった。

#### メトホルミン塩酸塩

ラット及びマウスを用い、それぞれ 900 mg/kg/日及び 1500 mg/kg/日までの投与量で、長期がん原性試験を実施した (投与期間: ラット 104 週間、マウス 91 週間)。これらの投与量は、いずれも体表面積換算に基づき ACTOPLUS MET に含まれるメトホルミン成分のヒト 1 日用

量（2000 mg）の約4倍に相当する。雌雄いずれのマウスにおいても、メトホルミンに関してがん原性のエビデンスは認められなかった。同様に、雄ラットにおいてメトホルミンに催腫瘍性は認められなかった。しかし、900 mg/kg/日を投与した雌ラットにおいて良性の子宮内膜間質ポリープの発現増加が認められた。

以下の*in vitro*試験においてメトホルミンの変異原性を示すエビデンスは認められなかった：Ames試験（*S. typhimurium*）、遺伝子突然変異試験（マウスリンパ腫細胞）、又は染色体異常試験（ヒトリンパ球）。*In vivo*マウス小核試験の結果も陰性であった。

600 mg/kg/日の高投与量（体表面積換算に基づきACTOPLUS MET中メトホルミン成分のヒト最大推奨用量の約3倍に相当）を投与したが、雌雄いずれのラットの受胎能/生殖能にもメトホルミンによる影響は認められなかった。

### 動物における毒性試験

#### ピオグリタゾン塩酸塩

マウス（100 mg/kg）、ラット（4 mg/kg 及びそれ以上）、及びイヌ（3 mg/kg）にピオグリタゾン塩酸塩を経口投与（mg/m<sup>2</sup>換算で、マウス、ラット、イヌへの投与量はヒトに対する最大推奨経口投与量の、各約11、1、2倍）すると、心肥大がみられた。ラット1年試験における投与量160 mg/kg/日（mg/m<sup>2</sup>換算でヒトに対する最大推奨経口投与量の約35倍）で、心機能障害のためと考えられる、薬剤に関連した早期死亡が認められた。サルにピオグリタゾン塩酸塩を8.9 mg/kg/日及びこれ以上を13週間経口投与（mg/m<sup>2</sup>換算で、ヒトに対する最大推奨経口投与量の約4倍）すると、心肥大がみられた。しかし、32 mg/kg/日52週間経口投与（mg/m<sup>2</sup>換算で、ヒトに対する最大推奨経口投与量の約13倍）では、心肥大はみられなかった。

### 妊娠：妊娠カテゴリーはCに相当する。

#### ACTOPLUS MET

現在の情報から、妊娠中の血中グルコース異常により先天異常の頻度が高くなり、また、新生児の罹患率及び死亡率が増加することが強く示唆されているので、妊娠中の血糖を可能な限り正常に保つためにはインスリンを使用すべきであると、大部分の専門家が推奨している。妊娠中は、治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると考えられる場合を除き、ACTOPLUS METを使用しないこと。

妊娠女性を対象とした適切な対照試験は、ACTOPLUS METに関しても、個々の成分に関しても実施されていない。ACTOPLUS METの両成分を併用した動物試験は実施されていない。以下のデータは、ピオグリタゾン又はメトホルミンの各々に関して実施された試験で得た結果に基づくものである。

#### ピオグリタゾン塩酸塩

ラットにピオグリタゾンを80 mg/kgまで、又はウサギに160 mg/kgまでを器官形成期に経口投与（mg/m<sup>2</sup>換算で、ヒトに対する最大推奨経口投与量の各約17倍、40倍）しても催奇形性は認められなかった。ラットに40 mg/kg/日以上（mg/m<sup>2</sup>換算で、ヒトに対する最大推奨経口投与量の約10倍）投与すると、分娩の遅延及び胎仔毒性（着床後死亡の増加、発達遅延及び胎仔体重の減少として）が認められた。ラット出生仔において機能又は行動毒性はみられなかった。ウサギにおいては160 mg/kg（mg/m<sup>2</sup>換算で、ヒトに対する最大推奨経口投与量の約40倍）の経口投与で胎仔毒性が認められた。妊娠後期及び授乳期のラットに10 mg/kg以上（mg/m<sup>2</sup>換算で、ヒトに対する最大推奨経口投与量の約2倍）投与すると、体重減少に起因する生後の発達遅延が認められた。

### メトホルミン塩酸塩

ラット及びウサギにおいて600 mg/kg/日までの投与量で、メトホルミンに催奇形性は認められなかった。これは、ラット及びウサギでは、体表面積換算に基づきそれぞれヒト1日用量（2000 mg）の約2倍と6倍の曝露に相当する。胎児中濃度の測定により、メトホルミンの胎児移行は胎盤である程度阻止されることが示された。

### 授乳婦

ACTOPLUS METの両成分を併用した試験は実施されていない。各成分に関して個々に実施された試験において、ピオグリタゾン及びメトホルミンはいずれも授乳ラットの乳汁中に分泌されている。ピオグリタゾン及び/又はメトホルミンがヒトの乳汁中に分泌されるかは不明である。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行するため、ACTOPLUS METを授乳中の女性に投与しないこと。ACTOPLUS METの投与を中止し、食事療法のみでは血糖コントロールが不十分な場合は、インスリン治療を考慮すること。

### 小児への投与

小児患者に対する ACTOPLUS MET の安全性と有効性は確立していない。

### 高齢者への投与

#### ピオグリタゾン塩酸塩

プラセボ対照比較試験では、約 500 例が 65 歳以上であった。これらの群と若年者群の間で有効性と安全性に有意差はみられなかった。

#### メトホルミン塩酸塩

メトホルミンの比較対照臨床試験には、高齢患者の反応が若年患者と異なるか否かを判定できるだけの十分な数の高齢患者が含まれていなかった。ただし、報告されている他の臨床経験では、高齢患者と若年患者における反応の差は認められていない。メトホルミンは大部分が腎臓から排泄されることが判明しており、腎機能障害患者は本剤による重篤な副作用のリスクが高いため、ACTOPLUS METは腎機能の正常な患者にのみ使用すること（**禁忌、警告、メトホルミン塩酸塩の項及び薬効薬理、特殊患者の項** 参照）。加齢に伴って腎機能が低下するため、高齢者ほどACTOPLUS METは慎重に使用すること。投与量の選択は慎重に行い、腎機能の綿密かつ定期的な評価に基づいて決定すること。一般に、高齢者ではACTOPLUS METの投与量を最大用量まで増量しないこと（**警告、メトホルミン塩酸塩の項及び用法・用量の項** 参照）。

### 副作用

8500 例を超える 2 型糖尿病患者がランダム化二重盲検比較試験でピオグリタゾンの投与されている。これには PROactive 臨床試験でピオグリタゾンを投与された 2 型糖尿病のハイリスク患者 2605 例が含まれている。6000 例を超える患者が 6 ヶ月以上投与を受け、4500 例を超える患者が 1 年以上投与されていた。3000 例を超える患者は少なくとも 2 年間のピオグリタゾンを投与されていた。

プラセボ＋メトホルミンとピオグリタゾン30 mg＋メトホルミンを比較した16週間の臨床試験で、5%以上の患者に報告された最も頻繁にみられた有害事象は、上気道感染（それぞれ15.6%及び15.5%）、下痢（6.3%及び4.8%）、浮腫と末梢浮腫の合計（2.5%及び6.0%）、

頭痛（1.9%及び6.0%）であった。

ピオグリタゾン30 mg+メトホルミンとピオグリタゾン45 mg+メトホルミンを比較した24週間の臨床試験において、いずれかの併用治療群で5%以上の患者に報告された有害事象の発現率と種類を表4に示す。両治療群の試験中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ7.8%と7.7%であった。

表4. 24週間試験中にいずれかの治療群で5%以上の患者に発現した有害事象

| 有害事象<br>基本語 | ピオグリタゾン30 mg<br>+メトホルミン<br>N=411<br>n (%) | ピオグリタゾン45 mg<br>+メトホルミン<br>N=416<br>n (%) |
|-------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 上気道感染       | 51 (12.4)                                 | 56 (13.5)                                 |
| 下痢          | 24 (5.8)                                  | 20 (4.8)                                  |
| 悪心          | 24 (5.8)                                  | 15 (3.6)                                  |
| 頭痛          | 19 (4.6)                                  | 22 (5.3)                                  |
| 尿路感染        | 24 (5.8)                                  | 22 (5.3)                                  |
| 副鼻腔炎        | 18 (4.4)                                  | 21 (5.0)                                  |
| 浮動性めまい      | 22 (5.4)                                  | 20 (4.8)                                  |
| 下肢の浮腫       | 12 (2.9)                                  | 47 (11.3)                                 |
| 体重増加        | 12 (2.9)                                  | 28 (6.7)                                  |

ピオグリタゾンとメトホルミンの併用治療群とピオグリタゾン単独治療群間で、ほとんどの臨床有害事象は同様であった。プラセボとピオグリタゾン単独治療を比較した対照臨床試験で5%以上の患者に報告された他の有害事象としては、筋肉痛（それぞれ2.7%及び5.4%）、歯障害（2.3%及び5.3%）、糖尿病悪化（8.1%及び5.1%）及び咽頭炎（0.8%及び5.1%）が認められた。

米国で実施された二重盲検試験において、ピオグリタゾンとメトホルミンを併用した患者の2%以下に貧血が報告された（使用上の注意、一般的注意：ピオグリタゾン塩酸塩の項参照）。

単独治療試験において、浮腫の報告率は、ピオグリタゾン投与群（投与量 7.5 mg～45 mg）では 4.8%、プラセボ投与群では 1.2%であった。これらの有害事象の程度は、ほとんどが軽度又は中等度と判定された（使用上の注意、一般的注意：ピオグリタゾン塩酸塩の項参照）。

#### **Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events (PROactive)**

PROactive では、大血管障害の既往を有する 2 型糖尿病患者 5238 例が、標準治療に追加して、アクトス®1 日 1 回 45mg までの強制漸増投与（2605 例）又はプラセボ投与（2633 例）で治療された。ほぼ全ての患者（95%）は心血管系薬剤（β遮断薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、カルシウムチャンネル遮断薬、硝酸剤、利尿薬、アスピリン、スタチン系薬剤、フィブラート系薬剤）の併用投与を受けていた。患者の平均年齢は 61.8 歳、平均糖尿病罹病期間は 9.5 年、平均 A1C は 8.1%であった。平均観察期間は 34.5 ヶ月であった。この試験の主要目的は大血管障害のリスクが高いがある 2 型糖尿病患者における

死亡率及び大血管障害による死亡率に及ぼすアクトス®の影響を検証することであった。主要評価項目は最初に心血管系複合エンドポイントとする事象が発現するまでの時間とした(表5 参照)。試験開始後3年間における初発の心血管系複合エンドポイントの発症率は、アクトス®投与群とプラセボ投与群間で統計的な有意差はみられず、アクトス®投与による死亡又は大血管障害総数の増加はみられなかった。

表5

| 心血管系複合エンドポイントにおける初発イベント及びイベントの合計 |                   |         |                    |         |
|----------------------------------|-------------------|---------|--------------------|---------|
|                                  | プラセボ投与群<br>N=2633 |         | アクトス®投与群<br>N=2605 |         |
| 心血管系イベント                         | 初発イベント            | イベントの合計 | 初発イベント             | イベントの合計 |
| 全事象                              | 572               | 900     | 514                | 803     |
| 全死亡                              | 122               | 186     | 110                | 177     |
| 非致死性心筋梗塞                         | 118               | 157     | 105                | 131     |
| 脳卒中                              | 96                | 119     | 76                 | 92      |
| 急性冠症候群                           | 63                | 78      | 42                 | 65      |
| 冠動脈血管再建術                         | 101               | 240     | 101                | 195     |
| 下肢切断                             | 15                | 28      | 9                  | 28      |
| 下肢血行再建術                          | 57                | 92      | 71                 | 115     |

視力低下を伴う糖尿病性黄斑浮腫の新規発症又は悪化も市販後に報告されている(使用上の注意、一般的注意：ピオグリタゾン塩酸塩の項 参照)。

#### 臨床検査値異常

**血液：**ピオグリタゾンはヘモグロビンとヘマトクリットの低下を起こす可能性がある。このヘモグロビンとヘマトクリットの低下は投与量に相関しているように考えられる。全臨床試験を通じて、ピオグリタゾン投与群では平均ヘモグロビン量が2～4%低下した。これらの変化は一般に治療開始から初めの4～12週間で起こり、その後は比較的一定であった。これらの変化はピオグリタゾン投与に伴う循環血漿量の増加に関連していると思われ、何らかの臨床問題となるような作用と関連していることはほとんどない(使用上の注意、一般的注意、ピオグリタゾン塩酸塩の項 参照)。

メトホルミンに関する29週間の比較対照臨床試験において、臨床症状を伴わない血清ビタミンB<sub>12</sub>値の正常値から正常値以下への低下が約7%の患者に観察された。こうした低下はおそらくビタミンB<sub>12</sub>-内因子複合体からのビタミンB<sub>12</sub>の吸収阻害によるものと思われるが、極めてまれに貧血と関連し、メトホルミンの投与中止又はビタミンB<sub>12</sub>補給により速やかに改善するようである(使用上の注意、一般的注意：メトホルミン塩酸塩の項 参照)。

**血清トランスアミナーゼ値：**米国における全臨床試験において、ピオグリタゾン投与群4780例中14例(0.30%)で治療中に正常値上限の3倍以上にALT値が上昇した。フォローアップ期の測定値のある全患者において、ALT上昇は可逆的であった。ピオグリタゾン投与群の集団において、ビリルビン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、及びGGTの最終来院時の平均値はベースラインに比較して減少した。ピオグリタゾン投与群で肝機能検査値異常のために米国における臨床試験から脱落したものは0.9%未満である。

承認前の臨床試験において、肝不全を起こすような特異体質性の薬剤反応を示す症例はみられなかった（使用上の注意、一般的注意：ピオグリタゾン塩酸塩の項 参照）。

**CPK 値：**ピオグリタゾンの臨床試験における既定の臨床検査期間中、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）の一過性上昇が散発的にみられた。正常値上限の10倍を超える上昇が9例でみられた（2150～11400 IU/L）。これらの患者のうち6例はピオグリタゾン投与を継続し、2例は値が上昇した時点で治験を終了しており、また、1例はこの上昇のために治験薬投与を中止した。これらの上昇は何ら臨床的な後遺症もなく消失した。これらのイベントとピオグリタゾン投与との関連は不明である。

## 過量投与

### ピオグリタゾン塩酸塩

比較対照臨床試験期間中にピオグリタゾンを過量投与された患者が1例報告されている。ある男性患者は1日120 mgを4日間、次いで、1日180 mgを7日間服用した。この期間中、患者は臨床的症状を否定した。

過量を投与した時は、患者の臨床上の徴候と症状に応じて、適切な支持療法を行うこと。

### メトホルミン塩酸塩

50 gを超える過剰摂取を含め、メトホルミン塩酸塩の過量投与が発生している。約10%の過量投与症例で低血糖が報告されているが、メトホルミン塩酸塩との因果関係は立証されていない。乳酸アシドーシスは、メトホルミン過量投与症例の約32%で報告されている（警告、メトホルミン塩酸塩の項 参照）。メトホルミンは、透析によって良好な血行動態下では最大170 mL/分のクリアランスで除去可能であるため、メトホルミンの過量投与が疑われる患者では、蓄積されたメトホルミンの除去に血液透析が有用である可能性がある。

## 用法・用量

### 一般

2型糖尿病の管理における血糖降下薬の使用は、1日最大推奨用量（ピオグリタゾン45 mg及びメトホルミン2550 mg）を超えない範囲で、有効性と忍容性に基づいて患者ごとに決定すること。

### 推奨用量

ACTOPLUS METの開始用量は、患者の現在のピオグリタゾン及び/又はメトホルミンの投与レジメンに基づいて選択すること。ACTOPLUS MET投与開始後又は投与量を増加した場合は、体液貯留に関連した有害事象について患者を注意深く観察すること（**BOXED WARNING**及び警告、ピオグリタゾン塩酸塩の項 参照）。ACTOPLUS METは、メトホルミンによる消化器系副作用を軽減するために、1日用量を分割して食事とともに投与すること。

### メトホルミン単独治療でコントロールが不十分な患者の開始用量

ACTOPLUS METは、ピオグリタゾンの通常の開始用量（1日15～30 mg）に基づき、15 mg/500 mg錠又は15 mg/850 mg錠を1日1～2回より開始し、治療の効果を評価しながら

徐々に増量する。

当初ピオグリタゾン単独治療で効果があつたが追加の血糖コントロールが必要となった患者の開始用量

ACTOPLUS METは、メトホルミンの通常の開始用量（500 mgを1日2回又は850 mgを1日1回）に基づき、15 mg/500 mg錠を1日2回又は15 mg/850 mg錠を1日1回より開始し、治療効果を評価しながら徐々に増量する。

ピオグリタゾン錠とメトホルミン錠（個別の錠剤）による併用治療から切り替える患者の開始用量

ACTOPLUS METは、現在投与しているピオグリタゾンとメトホルミンの用量に基づき、15 mg/500 mg錠又は15 mg/850 mg錠より開始する。

他の経口血糖降下薬による治療からACTOPLUS METに切り替えた患者におけるACTOPLUS METの安全性及び有効性について特に検討した試験は、実施されていない。2型糖尿病における治療変更は、血糖コントロールに変化を生じる可能性があるため、慎重にかつ適切な観察下で行うこと。

治療効果の妥当性評価には十分な時間をとること。理想的には、治療効果は、FPGのみよりも長期の血糖コントロールではより有用な指標となるA1Cを用いて評価すること。A1Cは過去2～3ヵ月の血糖を反映する。臨床使用では、FPGで測定する血糖コントロールが悪化しない限り、ACTOPLUS METをA1Cの変動を評価するのに十分な期間（8～12週間）投与することを推奨する。

#### 特殊患者

ACTOPLUS METの妊婦への投与又は小児患者への投与は推奨しない。

高齢患者は腎機能が低下している可能性があるため、ACTOPLUS METの初期用量及び維持用量は控えめに設定すること。いかなる用量調整も腎機能の綿密な評価に基づいて行うこと。一般に、高齢、衰弱状態及び栄養不良状態の患者では、ACTOPLUS METの投与量を最大用量まで増量しないこと。腎機能の評価は、特に高齢者では、メトホルミンによる乳酸アシドーシス予防の一助として必要である（警告、メトホルミン塩酸塩の項及び使用上の注意、一般的注意：メトホルミン塩酸塩の項 参照）。

治療開始時に、患者に活動期肝疾患の臨床所見又は血清トランスアミナーゼの上昇（正常値上限の2.5倍を超える値への上昇）が認められる場合は、ACTOPLUS METによる治療を開始しないこと（使用上の注意、一般的注意：ピオグリタゾン塩酸塩の項及び薬効薬理、特殊患者、肝機能不全の項 参照）。全患者において、ACTOPLUS METによる治療を開始する前及びその後は定期的に、肝酵素検査を実施することが推奨される（使用上の注意、一般的注意：ピオグリタゾン塩酸塩の項及び使用上の注意、臨床検査の項 参照）。

## 最大推奨用量

ACTOPLUS MET錠は、経口投与用製剤であり、ピオグリタゾン15 mg+メトホルミン500 mgを含有する錠剤とピオグリタゾン15 mg+メトホルミン850 mgを含有する錠剤がある。ピオグリタゾンの最大推奨用量は1日45 mgである。メトホルミンの成人への1日最大推奨用量は2550 mgである。

## 供給形態

ACTOPLUS METは、ピオグリタゾン塩酸塩（塩基として）15 mg/メトホルミン塩酸塩500 mg錠、ピオグリタゾン塩酸塩（塩基として）15 mg/メトホルミン塩酸塩850 mg錠として下記のとおり供給される。

15 mg/500 mg錠：白色～帯黄白色の楕円形のフィルムコーティング錠で、片面に「4833M」、もう片面に「15/500」と記されている。次のものが供給されている：

|           |                  |
|-----------|------------------|
| 60錠入りボトル  | NDC 64764-155-60 |
| 180錠入りボトル | NDC 64764-155-18 |

15 mg/850 mg錠：白色～帯黄白色の楕円形のフィルムコーティング錠で、片面に「4833M」、もう片面に「15/850」と記されている。次のものが供給されている：

|           |                 |
|-----------|-----------------|
| 60錠入りボトル  | NDC64764-158-60 |
| 180錠入りボトル | NDC64764-158-18 |

## 保存条件

25℃（77°F）で保存のこと。15～30℃（59～86°F）の範囲での変動は許容される[USP Controlled Room Temperature 参照]。容器は密閉し、水分及び湿気を避けること。

## 文献

1. Deng, LJ, et al. Effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:831-836, Table 1.
2. Jaakkola, T, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Clin Pharmacol Brit Jour* 2006;61:170-78.

## 処方専用薬

アクトス<sup>®</sup>及びACTOPLUS METは武田薬品工業株式会社の登録商標であり、Takeda Pharmaceuticals America, Inc.のライセンス下で使用される。

GLUCOPHAGE<sup>®</sup>は、Merck KGaA（ドイツ、ダルムシュタット）の関連会社であるMerck Sante S.A.S.の登録商標である。ライセンス契約の下、Bristol-Myers Squibb Companyに使用許諾されている。

販売：

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

Deerfield, IL60015

©2005 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

2007年9月

## 患者向け情報

### ACTOPLUS MET（アクト-プラス-メット）

（ピオグリタゾン塩酸塩＋メトホルミン塩酸塩）錠

ACTOPLUS METの服用を開始する前に、また、本剤の交付を受けるたびごとに、添付の患者向け情報をお読みください。新しい情報が追加されていることがあります。この患者向け情報は、あなたの病状や治療について、あなたの担当医師と話し合うことの代わりにはなりません。必ず担当医師の指示に従ってください。

### ACTOPLUS METについて知っておかなければならない最も重要なことは？

患者さんによっては、ACTOPLUS METによってうっ血性心不全（CHF）が発症したり、悪化することがあります。うっ血性心不全がある場合は、必ず担当の医師に告げてください。極めて重篤なうっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会〔NYHA〕心機能分類Ⅲ又はⅣ度）に罹っている患者さんは、ACTOPLUS METの服用を開始すべきではありません。それほど重篤ではないうっ血性心不全（NYHA心機能分類Ⅰ又はⅡ度）に罹っている場合は、ACTOPLUS METを服用中、あなたの担当医師があなたを注意深く観察します。ACTOPLUS METを服用中に重篤なうっ血性心不全が発症した場合は、あなたの担当医師が服用を中止する必要があるか否かを判断します。

ACTOPLUS METによって、死に至ることもある乳酸アシドーシス（血液中に酸が蓄積した状態）というまれではありますが重篤な状態になることがあります。乳酸アシドーシスは医学的緊急事態であり、病院で治療しなければなりません。以下のような乳酸アシドーシスの症状がある場合は、直ちにACTOPLUS METの服用を中止して、医師に連絡してください：

- ・ 極度の脱力感や疲労感を感じる。
- ・ 異常な（普段とは違う）筋肉痛がある。
- ・ 呼吸がしづらい。
- ・ 吐き気や嘔吐又は下痢を伴う胃痛がある。
- ・ 寒気がする（特に腕や脚が冷える）。
- ・ めまいがしたりふらふらする。
- ・ 脈が遅くなったり不規則になったりする。
- ・ 病状が突然変わった。

ACTOPLUS MET服用中に乳酸アシドーシスが起こりやすいのは、次のような人です：

- ・ 肝臓又は腎臓に障害がある人。
- ・ 薬物治療が必要なうっ血性心不全がある人。
- ・ アルコールを大量に摂取する（頻繁に飲む又は短期間に「無茶飲み」をする）人。
- ・ 脱水症状を起こしている（大量に体液を喪失した）人。これは、発熱、嘔吐、下痢を伴う病気により起こることがあります。活動や運動によって大量の汗をかき十分な水分をとらない場合にも、脱水症状は起こることがあります。

- ・ 注入用造影剤を用いる X線検査を受ける人。
- ・ 手術を受ける人。
- ・ 心臓発作、重度感染症又は脳卒中がある人。
- ・ 80歳以上で腎機能検査を受けていない人。

## ACTOPLUS METとは？

ACTOPLUS METは、糖尿病治療に用いられる2種類の処方箋薬、塩酸ピオグリタゾン（アクトス<sup>®</sup>）とメトホルミン塩酸塩（GLUCOPHAGE<sup>®</sup>）を含有しています。ACTOPLUS METは、ピオグリタゾン塩酸塩（アクトス<sup>®</sup>）とメトホルミン塩酸塩（GLUCOPHAGE<sup>®</sup>）を併用で、又はメトホルミン塩酸塩（GLUCOPHAGE<sup>®</sup>）を単独で服用しているにもかかわらず、血糖値を正常レベルにコントロールすることができない成人の2型糖尿病患者さんに対して、血糖（グルコース）コントロールの改善を目的として食事療法や運動療法とともに用いられます。

2型糖尿病を管理するためには、正しい食事をし、必要な場合は減量をし、定期的に運動をすることが重要です。食事療法、減量及び運動は2型糖尿病治療の中心であるとともに、糖尿病治療薬の効果も高めます。

ACTOPLUS METは小児では検討されていません。小児には推奨しません。

## ACTOPLUS METを服用してはいけない人は？

次のような人はACTOPLUS METを服用してはいけません：

- ・ 腎臓に障害がある人。
- ・ 代謝性アシドーシス（糖尿病性ケトアシドーシスなど）という状態の人。糖尿病性ケトアシドーシスはインスリンで治療すべきです
- ・ 造影剤を注入する X線検査を受ける予定のある人。ACTOPLUS METの服用をいつ中止して、いつ再開するかについては担当医師に相談してください。
- ・ ピオグリタゾン塩酸塩（アクトス<sup>®</sup>）又はメトホルミン塩酸塩（GLUCOPHAGE<sup>®</sup>）に対してアレルギーがある人。ACTOPLUS METの成分一覧についてはこの患者向け情報の巻末をご覧ください。

## ACTOPLUS METの服用を開始する前に担当医師に伝えておくべきことは？

次のような場合をはじめ、あなたの医学的な状態についてすべて担当医師に伝えてください：

- ・ 心臓に障害がある場合、特にNYHA心機能分類Ⅲ/Ⅳ度の心不全がある場合。この状態の人はACTOPLUS METを開始することができません。
- ・ 腎臓に障害ある場合。
- ・ 肝臓に障害ある場合。
- ・ 黄斑浮腫という糖尿病による目の病気（眼底の腫れ）がある場合。

- **80歳以上の場合。**80歳以上の患者さんは、腎機能検査をして腎機能が正常であることが確認された場合を除き、ACTOPLUS METを服用すべきではありません。
- **アルコールを大量に摂取する場合**（頻繁に飲む又は短期間に「無茶飲み」をする）。
- **妊娠している場合又は妊娠を考えている場合。**ACTOPLUS METが胎児に有害な影響を及ぼす可能性があるかどうかはわかりません。ACTOPLUS METは妊婦さんには推奨しません。妊娠中の最もよい血糖コントロール法については、担当医師に相談してください。
- **授乳中の場合。**ACTOPLUS METが母乳中に移行するか、また、赤ちゃんに有害な影響を及ぼす可能性があるかどうかはわかりません。授乳中の人は、ACTOPLUS METを服用すべきではありません。授乳中の最もよい血糖コントロール法については、担当医師に相談してください。
- **定期的に生理がない又はまったくない閉経前の女性、又は「更年期」（閉経期）を過ぎた女性の場合。**ACTOPLUS METによって妊娠する可能性が高くなる場合があります。有効な避妊法については、担当医師に相談してください。

処方箋薬、市販薬、ビタミン剤及び薬草サプリメントなど、あなたが服用しているすべての薬剤を担当医師に伝えてください。あなたが服用している他の薬のどれかとACTOPLUS METが相互作用を起こすことがあります。ACTOPLUS MET又は他の薬の服用量の変更が必要になる場合があります。他の薬の中にはあなたの血糖コントロールに影響を及ぼすものがあるかもしれません。自分が服用している薬を把握しましょう。あなたが服用している薬のリストを作り、担当の医師や薬剤師に見せてください。新しい薬の服用を開始する前には、医師に相談してください。

## ACTOPLUS METの服用方法は？

- 処方されたとおりにACTOPLUS METを服用してください。ACTOPLUS METを何錠飲むのか、何回飲むのかについては担当医師から指示があります。あなたの血糖をコントロールするために服用量の増加が必要であると、担当医師が判断する場合があります。医師から指示されない限り、服用量を変更してはいけません。
- 胃の調子が悪くなるのを防ぐために、ACTOPLUS METは食事とともに服用してください。
- ACTOPLUS METを服用中も食事療法と運動療法を続け、定期的に血糖値を検査してください。
- あなたの糖尿病の状態を調べるための血液検査が定期的に行われます。また、肝臓や腎臓や血液細胞について調べるための血液検査もACTOPLUS METの服用を開始する前に行われ、服用開始後もときおり行われます。さらに、血糖コントロールがどの程度良好に行われているかを調べるために、ヘモグロビンA1Cという血液検査も定期的に行われます。
- ACTOPLUS METを飲み忘れたときは、医師から別に指示のない限り、1回とばして、次の回から処方されたとおりに服用してください。

- ACTOPLUS METを多く飲み過ぎたときは、ただちに担当医師又は中毒事故管理センターに連絡してください。

**ACTOPLUS METの服用を一時中止する必要がある可能性があります。次のような場合は、担当医師に連絡して指示を仰いでください：**

- 体調が悪く、重度の嘔吐、下痢又は発熱を伴う場合や、水分摂取量が普段よりかなり少ない場合。
- 手術を受ける予定がある場合。
- 造影剤を注入するX線検査を受けることになっている場合。

### **ACTOPLUS MET服用中に避けなければならないことは？**

ACTOPLUS MET服用中は、アルコールを大量に飲んではいけません。つまり、「無茶飲み」をしたり、大量のアルコールを定期的に飲んではいけません。アルコールを大量に飲むと、乳酸アシドーシスを起こしやすくなるおそれがあります。

### **ACTOPLUS METの起こりうる副作用は？**

- **心不全。**ACTOPLUS METによって体に水分が溜まる場合があります。この結果、心不全が発症したり、既存の心不全が悪化したりすることがあります。次のような症状がみられる場合は、ただちに担当の医師に連絡してください：
  - 足首や脚のむくみ
  - 息切れや呼吸困難（特に横になっているときにみられる場合）
  - 異常な疲労
  - 体重の急激な増加
- **乳酸アシドーシス。**「ACTOPLUS METについて知っておくべき最も重要なことは？」をご覧ください。
- **低血糖。**ふらつき、めまい、震え、空腹などの症状がある場合は担当医師に連絡してください。これらの症状は、食事を抜いたり、血糖降下作用のある別の薬を服用したり、何らかの医学的問題がある場合に起こることがあります。こうした症状があなたにとって問題となる場合は、ACTOPLUS METの服用量を減らす必要がある場合があります。
- **むくみ（浮腫）。**ACTOPLUS METによって体に水分が溜まり、むくみを生じることがあります。これは、すでに浮腫がある人にとっては問題となる場合があります。
- **体重増加。**これは、おそらく余分な体液によるむくみと余分な脂肪の蓄積が原因であると思われます。
- **肝臓の障害。**まれに、ACTOPLUS METによって重篤な肝臓の障害が起こることがあります。肝臓の状態を調べるための血液検査がACTOPLUS METの服用開始前に実施され、服用開始後も定期的に実施されます。次のような原因不明の症状があらわれた場合は、ただちに担当医師に連絡してください：

- 吐き気や嘔吐
- 胃痛
- 異常な又は原因不明の疲労
- 食欲不振
- 尿が褐色
- 皮膚や白目部分の黄色化
- **骨折。**一部の人は、特に女性では、ACTOPLUS MET服用中、骨折のリスクが高くなります。骨を健康に保つ方法については担当医師に相談して、アドバイスを仰いでください。

**ACTOPLUS METで頻繁にみられる副作用として、下痢、吐き気、むかつきがあります。**これらの副作用は、通常は投与開始後2～3週間以内にみられます。ACTOPLUS METを食事とともに服用することにより、こうした副作用を減らすことができます。ただし、異常な又は予期しない胃の障害が生じた場合は、担当医師に相談してください。服用開始後遅い段階で胃の障害が発生した場合は、さらに重篤な何かの徴候である可能性があります。

ACTOPLUS METで頻繁にみられる他の副作用として、風邪様の症状、頭痛、貧血があります。

これらがACTOPLUS METのすべての副作用ではありません。詳細な情報については、担当医師又は薬剤師にお尋ねください。

### **ACTOPLUS METの保管方法は？**

元の容器内で室温にて保管してください。

**ACTOPLUS MET及びすべての薬を子供の手の届かないところに保管してください。**

### **ACTOPLUS METに関する一般的情報**

薬は患者向け情報に記載されている以外の目的のために処方されることがあります。処方された以外の病状に対してACTOPLUS METを使用しないでください。たとえあなたと同じ症状がある人であっても、あなたの薬を他の人にあげてはいけません。他の人には有害となることがあります。

この患者向け情報は、ACTOPLUS METに関する最も重要な情報をまとめたものです。さらに詳しい情報を希望される場合は、担当医師にご相談ください。医療従事者向けに書かれたACTOPLUS METに関する情報については、担当医師か薬剤師にお尋ねください。また、この医療従事者向けの「処方情報」を入手したい場合は、[www.actos.com](http://www.actos.com)にアクセスするか、1-877-825-3327までお電話ください。

### **ACTOPLUS METの成分は？**

**有効成分：**ピオグリタゾン塩酸塩、メトホルミン塩酸塩。

**不活性成分：**ポビドンUSP、微結晶セルロースNF、クロスカルメロースナトリウムNF、ステアリン酸マグネシウムNF、ヒプロメロース2910 USP、ポリエチレングリコール8000 NF、二酸化チタンUSP及びタルクUSP。

### **処方専用薬**

アクトス<sup>®</sup>及びACTOPLUS METは武田薬品工業株式会社の登録商標であり、Takeda Pharmaceuticals America, Inc.のライセンス下で使用される。

GLUCOPHAGE<sup>®</sup>は、Merck KGaA（ドイツ、ダルムシュタット）の関連会社であるMerck Santé S.A.Sの登録商標です。ライセンス契約の下、Bristol-Myers Squibb Companyに使用が認められています。

©2005 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

**2007年9月**

## ACTOPLUS MET<sup>®</sup>

(pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride) tablets

### WARNING: CONGESTIVE HEART FAILURE

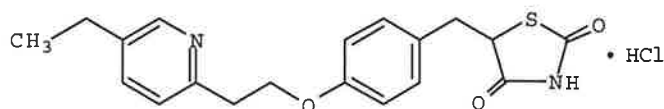
- Thiazolidinediones, including pioglitazone, which is a component of ACTOPLUS MET, cause or exacerbate congestive heart failure in some patients (see **WARNINGS, *Pioglitazone hydrochloride***). After initiation of ACTOPLUS MET, and after dose increases, observe patients carefully for signs and symptoms of heart failure (including excessive, rapid weight gain, dyspnea, and/or edema). If these signs and symptoms develop, the heart failure should be managed according to the current standards of care. Furthermore, discontinuation or dose reduction of ACTOPLUS MET must be considered.
- ACTOPLUS MET is not recommended in patients with symptomatic heart failure. Initiation of ACTOPLUS MET in patients with established NYHA Class III or IV heart failure is contraindicated (see **CONTRAINDICATIONS** and **WARNINGS, *Pioglitazone hydrochloride***).

### DESCRIPTION

ACTOPLUS MET<sup>®</sup> (pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride) tablets contain two oral antihyperglycemic drugs used in the management of type 2 diabetes: pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride. The concomitant use of pioglitazone and metformin has been previously approved based on clinical trials in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Additional efficacy and safety information about pioglitazone and metformin monotherapies may be found in the prescribing information for each individual drug.

Pioglitazone hydrochloride is an oral antihyperglycemic agent that acts primarily by decreasing insulin resistance. Pioglitazone is used in the management of type 2 diabetes. Pharmacological studies indicate that pioglitazone improves sensitivity to insulin in muscle and adipose tissue and inhibits hepatic gluconeogenesis. Pioglitazone improves glycemic control while reducing circulating insulin levels.

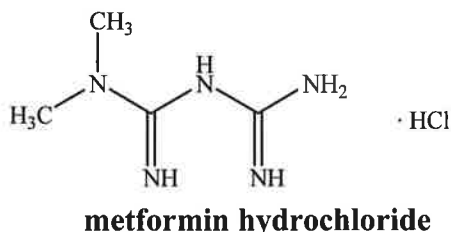
Pioglitazone [(±)-5-[[4-[2-(5-ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-]thiazolidinedione monohydrochloride belongs to a different chemical class and has a different pharmacological action than the sulfonylureas, biguanides, or the  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. The molecule contains one asymmetric center, and the synthetic compound is a racemate. The two enantiomers of pioglitazone interconvert *in vivo*. The structural formula is as shown:



**pioglitazone hydrochloride**

Pioglitazone hydrochloride is an odorless white crystalline powder that has a molecular formula of  $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$  and a molecular weight of 392.90. It is soluble in *N,N*-dimethylformamide, slightly soluble in anhydrous ethanol, very slightly soluble in acetone and acetonitrile, practically insoluble in water, and insoluble in ether.

Metformin hydrochloride (*N,N*-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) is not chemically or pharmacologically related to any other classes of oral antihyperglycemic agents. Metformin hydrochloride is a white crystalline powder with a molecular formula of  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$  and a molecular weight of 165.62. Metformin hydrochloride is freely soluble in water and is practically insoluble in acetone, ether, and chloroform. The pKa of metformin is 12.4. The pH of a 1% aqueous solution of metformin hydrochloride is 6.68. The structural formula is as shown:



ACTOPLUS MET is available as a tablet for oral administration containing 15 mg pioglitazone hydrochloride (as the base) with 500 mg metformin hydrochloride (15 mg/500 mg) or 15 mg pioglitazone hydrochloride (as the base) with 850 mg metformin hydrochloride (15 mg/850 mg) formulated with the following excipients: povidone USP, microcrystalline cellulose NF, croscarmellose sodium NF, magnesium stearate NF, hypromellose 2910 USP, polyethylene glycol 8000 NF, titanium dioxide USP, and talc USP.

## CLINICAL PHARMACOLOGY

### Mechanism of Action

#### *ACTOPLUS MET*

ACTOPLUS MET combines two antihyperglycemic agents with different mechanisms of action to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes: pioglitazone hydrochloride, a member of the thiazolidinedione class, and metformin hydrochloride, a member of the biguanide class. Thiazolidinediones are insulin-sensitizing agents that act primarily by enhancing peripheral glucose utilization, whereas biguanides act primarily by decreasing endogenous hepatic glucose production.

#### *Pioglitazone hydrochloride*

Pioglitazone depends on the presence of insulin for its mechanism of action. Pioglitazone decreases insulin resistance in the periphery and in the liver resulting in increased insulin-dependent glucose disposal and decreased hepatic glucose output. Unlike sulfonylureas, pioglitazone is not an insulin secretagogue. Pioglitazone is a potent and highly selective agonist for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR $\gamma$ ). PPAR receptors are found in tissues important for insulin action such as adipose tissue, skeletal muscle, and liver.

Activation of PPAR $\gamma$  nuclear receptors modulates the transcription of a number of insulin responsive genes involved in the control of glucose and lipid metabolism.

In animal models of diabetes, pioglitazone reduces the hyperglycemia, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia characteristic of insulin-resistant states such as type 2 diabetes. The metabolic changes produced by pioglitazone result in increased responsiveness of insulin-dependent tissues and are observed in numerous animal models of insulin resistance.

Since pioglitazone enhances the effects of circulating insulin (by decreasing insulin resistance), it does not lower blood glucose in animal models that lack endogenous insulin.

#### *Metformin hydrochloride*

Metformin hydrochloride improves glucose tolerance in patients with type 2 diabetes, lowering both basal and postprandial plasma glucose. Metformin decreases hepatic glucose production, decreases intestinal absorption of glucose and improves insulin sensitivity by increasing peripheral glucose uptake and utilization. Unlike sulfonylureas, metformin does not produce hypoglycemia in either patients with type 2 diabetes or normal subjects (except in special circumstances, see **PRECAUTIONS, General: Metformin hydrochloride**) and does not cause hyperinsulinemia. With metformin therapy, insulin secretion remains unchanged while fasting insulin levels and day-long plasma insulin response may actually decrease.

### **Pharmacokinetics and Drug Metabolism**

#### **Absorption and Bioavailability:**

##### *ACTOPLUS MET*

In bioequivalence studies of ACTOPLUS MET 15 mg/500 mg and 15 mg/850 mg, the area under the curve (AUC) and maximum concentration ( $C_{max}$ ) of both the pioglitazone and the metformin component following a single dose of the combination tablet were bioequivalent to ACTOS<sup>®</sup> 15 mg concomitantly administered with Glucophage<sup>®</sup> (500 mg or 850 mg respectively) tablets under fasted conditions in healthy subjects (**Table 1**).

**Table 1. Mean (SD) Pharmacokinetic Parameters for ACTOPLUS MET®**

| Regimen                                   | N  | AUC(0-inf)<br>(ng·h/mL) | N  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | N  | T <sub>max</sub><br>(h) | N  | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-------------------------------------------|----|-------------------------|----|-----------------------------|----|-------------------------|----|-------------------------|
| <b>pioglitazone HCl</b>                   |    |                         |    |                             |    |                         |    |                         |
| 15 mg/500 mg<br>ACTOPLUS MET®             | 51 | 5984<br>(1599)          | 63 | 585<br>(198)                | 63 | 1.83<br>(0.93)          | 51 | 8.69<br>(3.86)          |
| 15 mg ACTOS® and<br>500 mg<br>Glucophage® | 54 | 5810<br>(1472)          | 63 | 608<br>(204)                | 63 | 1.75<br>(0.90)          | 54 | 7.90<br>(3.08)          |
| 15 mg/850 mg<br>ACTOPLUS MET®             | 52 | 5671<br>(1585)          | 60 | 569<br>(222)                | 60 | 1.89<br>(0.80)          | 52 | 7.19<br>(1.84)          |
| 15 mg ACTOS® and<br>850 mg<br>Glucophage® | 55 | 5957<br>(1680)          | 61 | 603<br>(239)                | 61 | 2.01<br>(1.54)          | 55 | 7.16<br>(1.85)          |
| <b>metformin HCl</b>                      |    |                         |    |                             |    |                         |    |                         |
| 15 mg/500 mg<br>ACTOPLUS MET®             | 59 | 7783<br>(2266)          | 63 | 1203<br>(325)               | 63 | 2.32<br>(0.88)          | 59 | 8.57<br>(14.30)         |
| 15 mg ACTOS® and<br>500 mg<br>Glucophage® | 59 | 7599<br>(2385)          | 63 | 1215<br>(329)               | 63 | 2.53<br>(0.95)          | 59 | 6.73<br>(5.87)          |
| 15 mg/850 mg<br>ACTOPLUS MET®             | 47 | 11927<br>(3311)         | 60 | 1827<br>(536)               | 60 | 2.41<br>(0.91)          | 47 | 17.56<br>(20.08)        |
| 15 mg ACTOS® and<br>850 mg<br>Glucophage® | 52 | 11569<br>(3494)         | 61 | 1797<br>(525)               | 61 | 2.26<br>(0.85)          | 52 | 17.01<br>(18.09)        |

Administration of ACTOPLUS MET 15 mg/850 mg with food resulted in no change in overall exposure of pioglitazone. With metformin there was no change in AUC; however mean peak serum concentration of metformin was decreased by 28% when administered with food. A delayed time to peak serum concentration was observed for both components (1.9 hours for pioglitazone and 0.8 hours for metformin) under fed conditions. These changes are not likely to be clinically significant.

#### *Pioglitazone hydrochloride*

Following oral administration, in the fasting state, pioglitazone is first measurable in serum within 30 minutes, with peak concentrations observed within 2 hours. Food slightly delays the time to peak serum concentration to 3 to 4 hours, but does not alter the extent of absorption.

*Metformin hydrochloride*

The absolute bioavailability of a 500 mg metformin tablet given under fasting conditions is approximately 50% - 60%. Studies using single oral doses of metformin tablets of 500 mg to 1500 mg, and 850 mg to 2550 mg, indicate that there is a lack of dose proportionality with increasing doses, which is due to decreased absorption rather than an alteration in elimination. Food decreases the extent of and slightly delays the absorption of metformin, as shown by approximately a 40% lower mean peak plasma concentration, a 25% lower AUC in plasma concentration versus time curve, and a 35 minute prolongation of time to peak plasma concentration following administration of a single 850 mg tablet of metformin with food, compared to the same tablet strength administered fasting. The clinical relevance of these decreases is unknown.

Distribution:

*Pioglitazone hydrochloride*

The mean apparent volume of distribution (V/F) of pioglitazone following single-dose administration is  $0.63 \pm 0.41$  (mean  $\pm$  SD) L/kg of body weight. Pioglitazone is extensively protein bound (> 99%) in human serum, principally to serum albumin. Pioglitazone also binds to other serum proteins, but with lower affinity. Metabolites M-III and M-IV also are extensively bound (> 98%) to serum albumin.

*Metformin hydrochloride*

The apparent volume of distribution (V/F) of metformin following single oral doses of 850 mg averaged  $654 \pm 358$  L. Metformin is negligibly bound to plasma proteins. Metformin partitions into erythrocytes, most likely as a function of time. At usual clinical doses and dosing schedules of metformin, steady-state plasma concentrations of metformin are reached within 24 - 48 hours and are generally <1  $\mu\text{g/mL}$ . During controlled clinical trials, maximum metformin plasma levels did not exceed 5  $\mu\text{g/mL}$ , even at maximum doses.

**Metabolism, Elimination and Excretion:**

*Pioglitazone hydrochloride*

Pioglitazone is extensively metabolized by hydroxylation and oxidation; the metabolites also partly convert to glucuronide or sulfate conjugates. Metabolites M-II and M-IV (hydroxy derivatives of pioglitazone) and M-III (keto derivative of pioglitazone) are pharmacologically active in animal models of type 2 diabetes. In addition to pioglitazone, M-III and M-IV are the principal drug-related species found in human serum following multiple dosing. At steady-state, in both healthy volunteers and in patients with type 2 diabetes, pioglitazone comprises approximately 30% to 50% of the total peak serum concentrations and 20% to 25% of the total AUC.

*In vitro* data demonstrate that multiple CYP isoforms are involved in the metabolism of pioglitazone. The cytochrome P450 isoforms involved are CYP2C8 and, to a lesser degree, CYP3A4 with additional contributions from a variety of other isoforms including the mainly extrahepatic CYP1A1. *In vivo* studies of pioglitazone in combination with P450 inhibitors and substrates have been performed (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions, Pioglitazone hydrochloride**). Urinary 6 $\beta$ -hydroxycortisol/cortisol ratios measured in patients treated with pioglitazone showed that pioglitazone is not a strong CYP3A4 enzyme inducer.

Following oral administration, approximately 15% to 30% of the pioglitazone dose is recovered in the urine.

Renal elimination of pioglitazone is negligible and the drug is excreted primarily as metabolites and their conjugates. It is presumed that most of the oral dose is excreted into the bile either unchanged or as metabolites and eliminated in the feces.

The mean serum half-life of pioglitazone and total pioglitazone ranges from 3 to 7 hours and 16 to 24 hours, respectively. Pioglitazone has an apparent clearance, CL/F, calculated to be 5 to 7 L/hr.

#### *Metformin hydrochloride*

Intravenous single-dose studies in normal subjects demonstrate that metformin is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism (no metabolites have been identified in humans) nor biliary excretion. Renal clearance is approximately 3.5 times greater than creatinine clearance which indicates that tubular secretion is the major route of metformin elimination. Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution.

#### Special Populations

##### **Renal Insufficiency:**

#### *Pioglitazone hydrochloride*

The serum elimination half-life of pioglitazone, M-III and M-IV remains unchanged in patients with moderate (creatinine clearance 30 to 60 mL/min) to severe (creatinine clearance < 30 mL/min) renal impairment when compared to normal subjects.

#### *Metformin hydrochloride*

In patients with decreased renal function (based on creatinine clearance), the plasma and blood half-life of metformin is prolonged and the renal clearance is decreased in proportion to the decrease in creatinine clearance (see **CONTRAINDICATIONS** and **WARNINGS, Metformin hydrochloride**, also see GLUCOPHAGE® prescribing information, **CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics**). Since metformin is contraindicated in patients with renal impairment, ACTOPLUS MET is also contraindicated in these patients.

##### **Hepatic Insufficiency:**

#### *Pioglitazone hydrochloride*

Compared with normal controls, subjects with impaired hepatic function (Child-Pugh Grade B/C) have an approximate 45% reduction in pioglitazone and total pioglitazone mean peak concentrations but no change in the mean AUC values.

Therapy with ACTOPLUS MET should not be initiated if the patient exhibits clinical evidence of active liver disease or serum transaminase levels (ALT) exceed 2.5 times the upper limit of normal (see **PRECAUTIONS, General: Pioglitazone hydrochloride**).

*Metformin hydrochloride*

No pharmacokinetic studies of metformin have been conducted in subjects with hepatic insufficiency.

**Elderly:**

*Pioglitazone hydrochloride*

In healthy elderly subjects, peak serum concentrations of pioglitazone and total pioglitazone are not significantly different, but AUC values are slightly higher and the terminal half-life values slightly longer than for younger subjects. These changes were not of a magnitude that would be considered clinically relevant.

*Metformin hydrochloride*

Limited data from controlled pharmacokinetic studies of metformin in healthy elderly subjects suggest that total plasma clearance is decreased, the half-life is prolonged, and  $C_{max}$  is increased, compared to healthy young subjects. From these data, it appears that the change in metformin pharmacokinetics with aging is primarily accounted for by a change in renal function (see GLUCOPHAGE® prescribing information, **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations, Geriatrics**).

ACTOPLUS MET treatment should not be initiated in patients  $\geq 80$  years of age unless measurement of creatinine clearance demonstrates that renal function is not reduced (see **WARNINGS, Metformin hydrochloride** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**; also see GLUCOPHAGE® prescribing information).

**Pediatrics:**

*Pioglitazone hydrochloride*

Pharmacokinetic data in the pediatric population are not available.

*Metformin hydrochloride*

After administration of a single oral metformin 500 mg tablet with food, geometric mean metformin  $C_{max}$  and AUC differed less than 5% between pediatric type 2 diabetic patients (12 to 16 years of age) and gender- and weight-matched healthy adults (20 to 45 years of age), and all with normal renal function.

**Gender:**

*Pioglitazone hydrochloride*

As monotherapy and in combination with sulfonylurea, metformin, or insulin, pioglitazone improved glycemic control in both males and females. The mean  $C_{max}$  and AUC values were increased 20% to 60% in females. In controlled clinical trials, hemoglobin A1C (A1C) decreases from baseline were generally greater for females than for males (average mean difference in A1C 0.5%). Since therapy should be individualized for each patient to achieve glycemic control, no dose adjustment is recommended based on gender alone.

*Metformin hydrochloride*

Metformin pharmacokinetic parameters did not differ significantly between normal subjects and patients with type 2 diabetes when analyzed according to gender (males = 19, females = 16). Similarly, in controlled clinical studies in patients with type 2 diabetes, the antihyperglycemic effect of metformin was comparable in males and females.

**Ethnicity:**

*Pioglitazone hydrochloride*

Pharmacokinetic data among various ethnic groups are not available.

*Metformin hydrochloride*

No studies of metformin pharmacokinetic parameters according to race have been performed. In controlled clinical studies of metformin in patients with type 2 diabetes, the antihyperglycemic effect was comparable in whites (n=249), blacks (n=51), and Hispanics (n=24).

**Drug-Drug Interactions**

Co-administration of a single dose of metformin (1000 mg) and pioglitazone after 7 days of pioglitazone (45 mg) did not alter the pharmacokinetics of the single dose of metformin. Specific pharmacokinetic drug interaction studies with ACTOPLUS MET have not been performed, although such studies have been conducted with the individual pioglitazone and metformin components.

*Pioglitazone hydrochloride*

The following drugs were studied in healthy volunteers with co-administration of pioglitazone 45 mg once daily. Results are listed below:

Oral Contraceptives: Co-administration of pioglitazone (45 mg once daily) and an oral contraceptive (1 mg norethindrone plus 0.035 mg ethinyl estradiol once daily) for 21 days, resulted in 11% and 11-14% decrease in ethinyl estradiol AUC (0-24h) and  $C_{max}$  respectively. There were no significant changes in norethindrone AUC (0-24h) and  $C_{max}$ . In view of the high variability of ethinyl estradiol pharmacokinetics, the clinical significance of this finding is unknown.

Midazolam: Administration of pioglitazone for 15 days followed by a single 7.5 mg dose of midazolam syrup resulted in a 26% reduction in midazolam  $C_{max}$  and AUC.

Nifedipine ER: Co-administration of pioglitazone for 7 days with 30 mg nifedipine ER administered orally once daily for 4 days to male and female volunteers resulted in a ratio of least square mean (90% CI) values for unchanged nifedipine of 0.83 (0.73 - 0.95) for  $C_{max}$  and 0.88 (0.80 - 0.96) for AUC. In view of the high variability of nifedipine pharmacokinetics, the clinical significance of this finding is unknown.

Ketoconazole: Co-administration of pioglitazone for 7 days with ketoconazole 200 mg administered twice daily resulted in a ratio of least square mean (90% CI) values for unchanged pioglitazone of 1.14 (1.06 - 1.23) for  $C_{max}$ , 1.34 (1.26 - 1.41) for AUC and 1.87 (1.71 - 2.04) for  $C_{min}$ .

**Atorvastatin Calcium:** Co-administration of pioglitazone for 7 days with atorvastatin calcium (LIPITOR<sup>®</sup>) 80 mg once daily resulted in a ratio of least square mean (90% CI) values for unchanged pioglitazone of 0.69 (0.57 - 0.85) for C<sub>max</sub>, 0.76 (0.65 - 0.88) for AUC and 0.96 (0.87 - 1.05) for C<sub>min</sub>. For unchanged atorvastatin the ratio of least square mean (90% CI) values were 0.77 (0.66 - 0.90) for C<sub>max</sub>, 0.86 (0.78 - 0.94) for AUC and 0.92 (0.82 - 1.02) for C<sub>min</sub>.

**Cytochrome P450:** See **PRECAUTIONS, Drug Interactions, Pioglitazone hydrochloride**

**Gemfibrozil:** Concomitant administration of gemfibrozil (oral 600 mg twice daily), an inhibitor of CYP2C8, with pioglitazone (oral 30 mg) in 10 healthy volunteers pre-treated for 2 days prior with gemfibrozil (oral 600 mg twice daily) resulted in pioglitazone exposure (AUC<sub>0-24</sub>) being 226% of the pioglitazone exposure in the absence of gemfibrozil (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions, Pioglitazone hydrochloride**).<sup>1</sup>

**Rifampin:** Concomitant administration of rifampin (oral 600 mg once daily), an inducer of CYP2C8 with pioglitazone (oral 30 mg) in 10 healthy volunteers pre-treated for 5 days prior with rifampin (oral 600 mg once daily) resulted in a decrease in the AUC of pioglitazone by 54% (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions, Pioglitazone hydrochloride**).<sup>2</sup>

In other drug-drug interaction studies, pioglitazone had no significant effect on the pharmacokinetics of fexofenadine, glipizide, digoxin, warfarin, ranitidine HCl or theophylline.

*- Metformin hydrochloride*

See **PRECAUTIONS, Drug Interactions, Metformin hydrochloride**

## **Pharmacodynamics and Clinical Effects**

### *Pioglitazone hydrochloride*

Clinical studies demonstrate that pioglitazone improves insulin sensitivity in insulin-resistant patients. Pioglitazone enhances cellular responsiveness to insulin, increases insulin-dependent glucose disposal, improves hepatic sensitivity to insulin, and improves dysfunctional glucose homeostasis. In patients with type 2 diabetes, the decreased insulin resistance produced by pioglitazone results in lower plasma glucose concentrations, lower plasma insulin levels, and lower A1C values. Based on results from an open-label extension study, the glucose-lowering effects of pioglitazone appear to persist for at least one year. In controlled clinical studies, pioglitazone in combination with metformin had an additive effect on glycemic control.

Patients with lipid abnormalities were included in placebo-controlled monotherapy clinical studies with pioglitazone. Overall, patients treated with pioglitazone had mean decreases in triglycerides, mean increases in HDL cholesterol, and no consistent mean changes in LDL cholesterol and total cholesterol compared to the placebo group. A similar pattern of results was seen in 16-week and 24-week combination therapy studies of pioglitazone with metformin.

## **Clinical Studies**

There have been no clinical efficacy studies conducted with ACTOPLUS MET. However, the efficacy and safety of the separate components have been previously established and the co-administration of the separate components has been evaluated for efficacy and safety in two clinical studies.

These clinical studies established an added benefit of pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes while on metformin therapy. Bioequivalence of ACTOPLUS MET with co-administered pioglitazone and metformin tablets was demonstrated for both ACTOPLUS MET strengths (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Pharmacokinetics and Drug Metabolism**).

#### Clinical Trials of Pioglitazone Add-on Therapy in Patients Not Adequately Controlled on Metformin

Two treatment-randomized, controlled clinical studies in patients with type 2 diabetes were conducted to evaluate the safety and efficacy of pioglitazone plus metformin. Both studies included patients receiving metformin, either alone or in combination with another antihyperglycemic agent, who had inadequate glycemic control. All other antihyperglycemic agents were discontinued prior to starting study treatment. In the first study, 328 patients received either 30 mg of pioglitazone or placebo once daily for 16 weeks in addition to their established metformin regimen. In the second study, 827 patients received either 30 mg or 45 mg of pioglitazone once daily for 24 weeks in addition to their established metformin regimen.

In the first study, the addition of pioglitazone 30 mg once daily to metformin treatment significantly reduced the mean A1C by 0.83% and the mean FPG by 37.7 mg/dL at Week 16 from that observed with metformin alone. In the second study, the mean reductions from Baseline at Week 24 in A1C were 0.80% and 1.01% for the 30 mg and 45 mg doses, respectively. Mean reductions from Baseline in FPG were 38.2 mg/dL and 50.7 mg/dL, respectively. Based on these reductions in A1C and FPG (Table 2), the addition of pioglitazone to metformin resulted in significant improvements in glycemic control irrespective of the metformin dose.

**Table 2. Glycemic Parameters in 16-Week and 24-Week Pioglitazone Hydrochloride + Metformin Hydrochloride Combination Studies**

| <b>Parameter</b>                              | <b>Placebo +<br/>metformin</b>            | <b>Pioglitazone 30 mg +<br/>metformin</b> |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>16-Week Study</b>                          |                                           |                                           |
| <b>A1C (%)</b>                                | <b>N=153</b>                              | <b>N=161</b>                              |
| Baseline mean                                 | 9.77                                      | 9.92                                      |
| Mean change from Baseline at 16 Weeks         | 0.19                                      | -0.64 <sup>*,†</sup>                      |
| Difference in change from placebo + metformin |                                           | -0.83                                     |
| <b>Responder rate (%) (a)</b>                 | <b>21.6</b>                               | <b>54.0</b>                               |
| <b>FPG (mg/dL)</b>                            | <b>N=157</b>                              | <b>N=165</b>                              |
| Baseline mean                                 | 259.9                                     | 254.4                                     |
| Mean change from Baseline at 16 Weeks         | -5.2                                      | -42.8 <sup>*,†</sup>                      |
| Difference in change from placebo + metformin |                                           | -37.7                                     |
| <b>Responder rate (%) (b)</b>                 | <b>23.6</b>                               | <b>59.4</b>                               |
| <b>Parameter</b>                              | <b>Pioglitazone 30 mg +<br/>metformin</b> | <b>Pioglitazone 45 mg +<br/>metformin</b> |
| <b>24-Week Study</b>                          |                                           |                                           |
| <b>A1C (%)</b>                                | <b>N=400</b>                              | <b>N=398</b>                              |
| Baseline mean                                 | 9.88                                      | 9.81                                      |
| Mean Change from Baseline at 24 Weeks         | -0.80 <sup>*</sup>                        | -1.01 <sup>*</sup>                        |
| <b>Responder rate (%) (a)</b>                 | <b>55.8</b>                               | <b>63.3</b>                               |
| <b>FPG (mg/dL)</b>                            | <b>N=398</b>                              | <b>N=399</b>                              |
| Baseline mean                                 | 232.5                                     | 232.1                                     |
| Mean Change from Baseline at 24 Weeks         | -38.2 <sup>*</sup>                        | -50.7 <sup>*,‡</sup>                      |
| <b>Responder rate (%) (b)</b>                 | <b>52.3</b>                               | <b>63.7</b>                               |

\* significant change from Baseline  $p \leq 0.050$ .† significant difference from placebo plus metformin,  $p \leq 0.050$ .‡ significant difference from 30 mg pioglitazone,  $p \leq 0.050$ .(a) patients who achieved an A1C  $\leq 6.1\%$  or  $\geq 0.6\%$  decrease from Baseline.(b) patients who achieved a decrease in FPG by  $\geq 30$  mg/dL.**INDICATIONS AND USAGE**

ACTOPLUS MET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes who are already treated with a combination of pioglitazone and metformin or whose diabetes is not adequately controlled with metformin alone, or for those patients who have initially responded to pioglitazone alone and require additional glycemic control.

Management of type 2 diabetes should also include nutritional counseling, weight reduction as needed, and exercise. These efforts are important not only in the primary treatment of type 2 diabetes, but also to maintain the efficacy of drug therapy.

## CONTRAINDICATIONS

Initiation of ACTOPLUS MET in patients with established New York Heart Association (NYHA) Class III or IV heart failure is contraindicated (see **BOXED WARNING**).

In addition, ACTOPLUS MET is contraindicated in patients with:

1. Renal disease or renal dysfunction (e.g., as suggested by serum creatinine levels  $\geq 1.5$  mg/dL [males],  $\geq 1.4$  mg/dL [females], or abnormal creatinine clearance) which may also result from conditions such as cardiovascular collapse (shock), acute myocardial infarction, and septicemia (see **WARNINGS, *Metformin hydrochloride*** and **PRECAUTIONS, General: *Metformin hydrochloride***).
2. Known hypersensitivity to pioglitazone, metformin or any other component of ACTOPLUS MET.
3. Acute or chronic metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis, with or without coma. Diabetic ketoacidosis should be treated with insulin.

ACTOPLUS MET should be temporarily discontinued in patients undergoing radiologic studies involving intravascular administration of iodinated contrast materials, because use of such products may result in acute alteration of renal function (see **PRECAUTIONS, General: *Metformin hydrochloride***).

## WARNINGS

### *Metformin hydrochloride*

**Lactic Acidosis:** Lactic acidosis is a rare, but serious, metabolic complication that can occur due to metformin accumulation during treatment with ACTOPLUS MET (pioglitazone hydrochloride and metformin hydrochloride) tablets; when it occurs, it is fatal in approximately 50% of cases. Lactic acidosis may also occur in association with a number of pathophysiologic conditions, including diabetes mellitus, and whenever there is significant tissue hypoperfusion and hypoxemia. Lactic acidosis is characterized by elevated blood lactate levels ( $> 5$  mmol/L), decreased blood pH, electrolyte disturbances with an increased anion gap, and an increased lactate/pyruvate ratio. When metformin is implicated as the cause of lactic acidosis, metformin plasma levels  $> 5$   $\mu\text{g/mL}$  are generally found.

The reported incidence of lactic acidosis in patients receiving metformin hydrochloride is very low (approximately 0.03 cases/1000 patient-years, with approximately 0.015 fatal cases/1000 patient-years). In more than 20,000 patient-years exposure to metformin in clinical trials, there were no reports of lactic acidosis. Reported cases have occurred primarily in diabetic patients with significant renal insufficiency, including both intrinsic renal disease and renal hypoperfusion, often in the setting of multiple concomitant medical/surgical problems and multiple concomitant medications. Patients with congestive heart failure requiring pharmacologic management, in particular those with unstable or acute congestive heart failure who are at risk of hypoperfusion and hypoxemia, are at increased risk of lactic acidosis. The risk of lactic acidosis increases with the degree of renal dysfunction and the patient's age. The risk of lactic acidosis may, therefore, be significantly decreased by regular monitoring of renal function in patients taking metformin and by use of the minimum effective dose of metformin. In particular, treatment of the elderly should be accompanied by careful monitoring of renal function. Metformin treatment should not be initiated in patients  $\geq 80$  years of age unless measurement of creatinine clearance demonstrates that renal function is not reduced, as these patients are more susceptible to developing lactic acidosis. In addition, metformin should be promptly withheld in the presence of any condition associated with hypoxemia, dehydration, or sepsis. Because impaired hepatic function may significantly limit the ability to clear lactate, metformin should generally be avoided in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease. Patients should be cautioned against excessive alcohol intake, either acute or chronic, when taking metformin, since alcohol potentiates the effects of metformin hydrochloride on lactate metabolism. In addition, metformin should be temporarily discontinued prior to any intravascular radiocontrast study and for any surgical procedure (see PRECAUTIONS, General: *Metformin hydrochloride*).

The onset of lactic acidosis often is subtle, and accompanied only by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, respiratory distress, increasing somnolence, and nonspecific abdominal distress. There may be associated hypothermia, hypotension, and resistant bradyarrhythmias with more marked acidosis. The patient and the patient's physician must be aware of the possible importance of such symptoms and the patient should be instructed to notify the physician immediately if they occur (see PRECAUTIONS, General: *Metformin hydrochloride*). Metformin should be withdrawn until the situation is clarified. Serum

electrolytes, ketones, blood glucose, and, if indicated, blood pH, lactate levels, and even blood metformin levels may be useful. Once a patient is stabilized on any dose level of metformin, gastrointestinal symptoms, which are common during initiation of therapy, are unlikely to be drug related. Later occurrence of gastrointestinal symptoms could be due to lactic acidosis or other serious disease.

Levels of fasting venous plasma lactate above the upper limit of normal but less than 5 mmol/L in patients taking metformin do not necessarily indicate impending lactic acidosis and may be explainable by other mechanisms, such as poorly controlled diabetes or obesity, vigorous physical activity, or technical problems in sample handling (see PRECAUTIONS, General: *Metformin hydrochloride*).

Lactic acidosis should be suspected in any diabetic patient with metabolic acidosis lacking evidence of ketoacidosis (ketonuria and ketonemia).

Lactic acidosis is a medical emergency that must be treated in a hospital setting. In a patient with lactic acidosis who is taking metformin, the drug should be discontinued immediately and general supportive measures promptly instituted. Because metformin hydrochloride is dialyzable (with a clearance of up to 170 mL/min under good hemodynamic conditions), prompt hemodialysis is recommended to correct the acidosis and remove the accumulated metformin. Such management often results in prompt reversal of symptoms and recovery (see CONTRAINDICATIONS and PRECAUTIONS, General: *Metformin hydrochloride*).

#### ***Pioglitazone hydrochloride***

**Cardiac Failure and Other Cardiac Effects:** Pioglitazone, like other thiazolidinediones, can cause fluid retention when used alone or in combination with other antihyperglycemic agents, including insulin. Fluid retention may lead to or exacerbate heart failure. Patients should be observed for signs and symptoms of heart failure. If these signs and symptoms develop, the heart failure should be managed according to current standards of care. Furthermore, discontinuation or dose reduction of pioglitazone must be considered. Patients with NYHA Class III and IV cardiac status were not studied during pre-approval clinical trials and pioglitazone is not recommended in these patients (see **BOXED WARNING** and **CONTRAINDICATIONS**).

In one 16-week U.S. double-blind, placebo-controlled clinical trial involving 566 patients with type 2 diabetes, pioglitazone at doses of 15 mg and 30 mg in combination with insulin was compared to insulin therapy alone. This trial included patients with long-standing diabetes and a high prevalence of pre-existing medical conditions as follows: arterial hypertension (57.2%), peripheral neuropathy (22.6%), coronary heart disease (19.6%), retinopathy (13.1%), myocardial infarction (8.8%), vascular disease (6.4%), angina pectoris (4.4%), stroke and/or transient ischemic attack (4.1%), and congestive heart failure (2.3%).

In this study two of the 191 patients receiving 15 mg pioglitazone plus insulin (1.1%) and two of the 188 patients receiving 30 mg pioglitazone plus insulin (1.1%) developed congestive heart failure compared with none of the 187 patients on insulin therapy alone.

All four of these patients had previous histories of cardiovascular conditions including coronary artery disease, previous CABG procedures, and myocardial infarction. In a 24-week dose-controlled study in which pioglitazone was co-administered with insulin, 0.3% of patients (1/345) on 30 mg and 0.9% (3/345) of patients on 45 mg reported CHF as a serious adverse event.

Analysis of data from these studies did not identify specific factors that predict increased risk of congestive heart failure on combination therapy with insulin.

*In type 2 diabetes and congestive heart failure (systolic dysfunction)*

A 24-week post-marketing safety study was performed to compare ACTOS (n=262) to glyburide (n=256) in uncontrolled diabetic patients (mean A1C 8.8% at baseline) with NYHA Class II and III heart failure and ejection fraction less than 40% (mean EF 30% at baseline). Over the course of the study, overnight hospitalization for congestive heart failure was reported in 9.9% of patients on ACTOS compared to 4.7% of patients on glyburide with a treatment difference observed from 6 weeks. This adverse event associated with ACTOS was more marked in patients using insulin at baseline and in patients over 64 years of age. No difference in cardiovascular mortality between the treatment groups was observed.

ACTOS should be initiated at the lowest approved dose if it is prescribed for patients with type 2 diabetes and systolic heart failure (NYHA Class II). If subsequent dose escalation is necessary, the dose should be increased gradually only after several months of treatment with careful monitoring for weight gain, edema, or signs and symptoms of CHF exacerbation.

*Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events (PROactive)*

In PROactive, 5238 patients with type 2 diabetes and a prior history of macrovascular disease were treated with ACTOS (n=2605), force-titrated up to 45 mg once daily, or placebo (n=2633) (see **ADVERSE REACTIONS**). The percentage of patients who had an event of serious heart failure was higher for patients treated with ACTOS (5.7%, n=149) than for patients treated with placebo (4.1%, n=108). The incidence of death subsequent to a report of serious heart failure was 1.5% (n=40) in patients treated with ACTOS and 1.4% (n=37) in placebo-treated patients. In patients treated with an insulin-containing regimen at baseline, the incidence of serious heart failure was 6.3% (n=54/864) with ACTOS and 5.2% (n=47/896) with placebo. For those patients treated with a sulfonylurea-containing regimen at baseline, the incidence of serious heart failure was 5.8% (n=94/1624) with ACTOS and 4.4% (n=71/1626) with placebo.

**PRECAUTIONS**

**General: *Pioglitazone hydrochloride***

**Pioglitazone exerts its antihyperglycemic effect only in the presence of insulin. Therefore, ACTOPLUS MET should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis.**

Hypoglycemia: Patients receiving pioglitazone in combination with insulin or oral hypoglycemic agents may be at risk for hypoglycemia, and a reduction in the dose of the concomitant agent may be necessary.

Cardiovascular: In U.S. placebo-controlled clinical trials that excluded patients with New York Heart Association (NYHA) Class III and IV cardiac status, the incidence of serious cardiac adverse events related to volume expansion was not increased in patients treated with pioglitazone as monotherapy or in combination with sulfonylureas or metformin vs. placebo-treated patients.

In insulin combination studies, a small number of patients with a history of previously existing cardiac disease developed congestive heart failure when treated with pioglitazone in combination with insulin (see **WARNINGS, *Pioglitazone hydrochloride***). Patients with NYHA Class III and IV cardiac status were not studied in pre-approval pioglitazone clinical trials. Pioglitazone is not indicated in patients with NYHA Class III or IV cardiac status.

In postmarketing experience with pioglitazone, cases of congestive heart failure have been reported in patients both with and without previously known heart disease.

**Edema:** In all U.S. clinical trials with pioglitazone, edema was reported more frequently in patients treated with pioglitazone than in placebo-treated patients and appears to be dose related (see **ADVERSE REACTIONS**). In postmarketing experience, reports of initiation or worsening of edema have been received. Since thiazolidinediones, including pioglitazone, can cause fluid retention, which can exacerbate or lead to congestive heart failure, ACTOPLUS MET should be used with caution in patients at risk for heart failure. Patients should be monitored for signs and symptoms of heart failure (see **BOXED WARNING, WARNINGS, *Pioglitazone hydrochloride*, and PRECAUTIONS, Information for Patients**).

**Weight Gain:** Dose related weight gain was observed with pioglitazone alone and in combination with other hypoglycemic agents (**Table 3**). The mechanism of weight gain is unclear but probably involves a combination of fluid retention and fat accumulation.

**Table 3. Weight Changes (kg) from Baseline during Double-Blind Clinical Trials with Pioglitazone**

|                            |              | <b>Control Group</b>                                   | <b>pioglitazone 15 mg</b>                              | <b>pioglitazone 30 mg</b>                              | <b>pioglitazone 45 mg</b>                              |
|----------------------------|--------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                            |              | Median (25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> percentile) | Median (25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> percentile) | Median (25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> percentile) | Median (25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> percentile) |
| Monotherapy                |              | -1.4 (-2.7/0.0)<br>n=256                               | 0.9 (-0.5/3.4)<br>n = 79                               | 1.0 (-0.9/3.4)<br>n=188                                | 2.6 (0.2/5.4)<br>n = 79                                |
| <b>Combination Therapy</b> | Sulfonylurea | -0.5 (-1.8/0.7)<br>n=187                               | 2.0 (0.2/3.2)<br>n=183                                 | 3.1 (1.1/5.4)<br>n=528                                 | 4.1 (1.8/7.3)<br>n=333                                 |
|                            | Metformin    | -1.4 (-3.2/0.3)<br>n=160                               | N/A                                                    | 0.9 (-0.3/3.2)<br>n=567                                | 1.8 (-0.9/5.0)<br>n=407                                |
|                            | Insulin      | 0.2 (-1.4/1.4)<br>n=182                                | 2.3 (0.5/4.3)<br>n=190                                 | 3.3 (0.9/6.3)<br>n=522                                 | 4.1 (1.4/6.8)<br>n=338                                 |

Note: Trial durations of 16 to 26 weeks

Ovulation: Therapy with pioglitazone, like other thiazolidinediones, may result in ovulation in some premenopausal anovulatory women. Thus, adequate contraception in premenopausal women should be recommended while taking ACTOPLUS MET. This possible effect has not been investigated in clinical studies so the frequency of this occurrence is not known.

Hematologic: Across all clinical studies with pioglitazone, mean hemoglobin values declined by 2% to 4% in patients treated with pioglitazone. These changes primarily occurred within the first 4 to 12 weeks of therapy and remained relatively constant thereafter. These changes may be related to increased plasma volume and have rarely been associated with any significant hematologic clinical effects (see **ADVERSE REACTIONS, Laboratory Abnormalities**). ACTOPLUS MET may cause decreases in hemoglobin and hematocrit.

Hepatic Effects: In pre-approval clinical studies worldwide, over 4500 subjects were treated with pioglitazone. In U.S. clinical studies, over 4700 patients with type 2 diabetes received pioglitazone. There was no evidence of drug-induced hepatotoxicity or elevation of ALT levels in the clinical studies.

During pre-approval placebo-controlled clinical trials in the U.S., a total of 4 of 1526 (0.26%) patients treated with pioglitazone and 2 of 793 (0.25%) placebo-treated patients had ALT values  $\geq 3$  times the upper limit of normal. The ALT elevations in patients treated with pioglitazone were reversible and were not clearly related to therapy with pioglitazone.

In postmarketing experience with pioglitazone, reports of hepatitis and of hepatic enzyme elevations to 3 or more times the upper limit of normal have been received. Very rarely, these reports have involved hepatic failure with and without fatal outcome, although causality has not been established.

Pending the availability of the results of additional large, long-term controlled clinical trials and additional postmarketing safety data on pioglitazone, it is recommended that patients treated with ACTOPLUS MET undergo periodic monitoring of liver enzymes.

Serum ALT (alanine aminotransferase) levels should be evaluated prior to the initiation of therapy with ACTOPLUS MET in all patients and periodically thereafter per the clinical judgment of the health care professional. Liver function tests should also be obtained for patients if symptoms suggestive of hepatic dysfunction occur, e.g., nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or dark urine. The decision whether to continue the patient on therapy with ACTOPLUS MET should be guided by clinical judgment pending laboratory evaluations. If jaundice is observed, drug therapy should be discontinued.

Therapy with ACTOPLUS MET should not be initiated if the patient exhibits clinical evidence of active liver disease or the ALT levels exceed 2.5 times the upper limit of normal. Patients with mildly elevated liver enzymes (ALT levels at 1 to 2.5 times the upper limit of normal) at baseline or any time during therapy with ACTOPLUS MET should be evaluated to determine the cause of the liver enzyme elevation. Initiation or continuation of therapy with ACTOPLUS MET in patients with mildly elevated liver enzymes should proceed with caution and include appropriate clinical follow-up which may include more frequent liver enzyme monitoring.

If serum transaminase levels are increased (ALT > 2.5 times the upper limit of normal), liver function tests should be evaluated more frequently until the levels return to normal or pretreatment values. If ALT levels exceed 3 times the upper limit of normal, the test should be repeated as soon as possible. If ALT levels remain > 3 times the upper limit of normal or if the patient is jaundiced, ACTOPLUS MET therapy should be discontinued.

**Macular Edema:** Macular edema has been reported in post-marketing experience in diabetic patients who were taking pioglitazone or another thiazolidinedione. Some patients presented with blurred vision or decreased visual acuity, but some patients appear to have been diagnosed on routine ophthalmologic examination. Some patients had peripheral edema at the time macular edema was diagnosed. Some patients had improvement in their macular edema after discontinuation of their thiazolidinedione. It is unknown whether or not there is a causal relationship between pioglitazone and macular edema. Patients with diabetes should have regular eye exams by an ophthalmologist, per the Standards of Care of the American Diabetes Association. Additionally, any diabetic who reports any kind of visual symptom should be promptly referred to an ophthalmologist, regardless of the patient's underlying medications or other physical findings (see **ADVERSE REACTIONS**).

**Fractures:** In a randomized trial (PROactive) in patients with type 2 diabetes (mean duration of diabetes 9.5 years), an increased incidence of bone fracture was noted in female patients taking pioglitazone. During a mean follow-up of 34.5 months, the incidence of bone fracture in females was 5.1% (44/870) for pioglitazone versus 2.5% (23/905) for placebo. This difference was noted after the first year of treatment and remained during the course of the study. The majority of fractures observed in female patients were nonvertebral fractures including lower limb and distal upper limb. No increase in fracture rates was observed in men treated with pioglitazone 1.7% (30/1735) versus placebo 2.1% (37/1728). The risk of fracture should be considered in the care of patients, especially female patients, treated with pioglitazone and attention should be given to assessing and maintaining bone health according to current standards of care.

#### **General: *Metformin hydrochloride***

**Monitoring of renal function:** Metformin is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of metformin accumulation and lactic acidosis increases with the degree of impairment of renal function. Thus, patients with serum creatinine levels above the upper limit of normal for their age should not receive ACTOPLUS MET. In patients with advanced age, ACTOPLUS MET should be carefully titrated to establish the minimum dose for adequate glycemic effect, because aging is associated with reduced renal function. In elderly patients, particularly those ≥ 80 years of age, renal function should be monitored regularly and, generally, ACTOPLUS MET should not be titrated to the maximum dose of the metformin component (see **WARNINGS, *Metformin hydrochloride*** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Before initiation of therapy with ACTOPLUS MET and at least annually thereafter, renal function should be assessed and verified as normal. In patients in whom development of renal dysfunction is anticipated, renal function should be assessed more frequently and ACTOPLUS MET discontinued if evidence of renal impairment is present.

Use of concomitant medications that may affect renal function or metformin disposition:

Concomitant medication(s) that may affect renal function or result in significant hemodynamic change or may interfere with the disposition of metformin, such as cationic drugs that are eliminated by renal tubular secretion (see **PRECAUTIONS, Drug Interactions, Metformin hydrochloride**), should be used with caution.

Radiologic studies involving the use of intravascular iodinated contrast materials (for example, intravenous urogram, intravenous cholangiography, angiography, and computed tomography (CT) scans with intravascular contrast materials): Intravascular contrast studies with iodinated materials can lead to acute alteration of renal function and have been associated with lactic acidosis in patients receiving metformin (see **CONTRAINDICATIONS**). Therefore, in patients in whom any such study is planned, ACTOPLUS MET should be temporarily discontinued at the time of or prior to the procedure, and withheld for 48 hours subsequent to the procedure and reinstituted only after renal function has been re-evaluated and found to be normal.

Hypoxic states: Cardiovascular collapse (shock) from whatever cause, acute congestive heart failure, acute myocardial infarction and other conditions characterized by hypoxemia have been associated with lactic acidosis and may also cause prerenal azotemia. When such events occur in patients receiving ACTOPLUS MET therapy, the drug should be promptly discontinued.

Surgical procedures: Use of ACTOPLUS MET should be temporarily suspended for any surgical procedure (except minor procedures not associated with restricted intake of food and fluids) and should not be restarted until the patient's oral intake has resumed and renal function has been evaluated as normal.

Alcohol intake: Alcohol is known to potentiate the effect of metformin on lactate metabolism. Patients, therefore, should be warned against excessive alcohol intake, acute or chronic, while receiving ACTOPLUS MET.

Impaired hepatic function: Since impaired hepatic function has been associated with some cases of lactic acidosis, ACTOPLUS MET should generally be avoided in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease.

Vitamin B<sub>12</sub> levels: In controlled clinical trials of metformin at 29 weeks' duration, a decrease to subnormal levels of previously normal serum vitamin B<sub>12</sub> levels, without clinical manifestations, was observed in approximately 7% of patients. Such decrease, possibly due to interference with B<sub>12</sub> absorption from the B<sub>12</sub>-intrinsic factor complex, is, however, very rarely associated with anemia and appears to be rapidly reversible with discontinuation of metformin or vitamin B<sub>12</sub> supplementation. Measurement of hematologic parameters on an annual basis is advised in patients on ACTOPLUS MET and any apparent abnormalities should be appropriately investigated and managed (see **PRECAUTIONS, General: Metformin hydrochloride and Laboratory Tests**). Certain individuals (those with inadequate vitamin B<sub>12</sub> or calcium intake or absorption) appear to be predisposed to developing subnormal vitamin B<sub>12</sub> levels. In these patients, routine serum vitamin B<sub>12</sub> measurements at two- to three-year intervals may be useful.

Change in clinical status of patients with previously controlled type 2 diabetes: A patient with type 2 diabetes previously well-controlled on ACTOPLUS MET who develops laboratory abnormalities or clinical illness (especially vague and poorly defined illness) should be evaluated promptly for evidence of ketoacidosis or lactic acidosis.

Evaluation should include serum electrolytes and ketones, blood glucose and, if indicated, blood pH, lactate, pyruvate and metformin levels. If acidosis of either form occurs, ACTOPLUS MET must be stopped immediately and other appropriate corrective measures initiated (see **WARNINGS, Metformin hydrochloride**).

**Hypoglycemia:** Hypoglycemia does not occur in patients receiving metformin alone under usual circumstances of use, but could occur when caloric intake is deficient, when strenuous exercise is not compensated by caloric supplementation, or during concomitant use with hypoglycemic agents (such as sulfonylureas or insulin) or ethanol. Elderly, debilitated or malnourished patients and those with adrenal or pituitary insufficiency or alcohol intoxication are particularly susceptible to hypoglycemic effects. Hypoglycemia may be difficult to recognize in the elderly and in people who are taking beta-adrenergic blocking drugs.

**Loss of control of blood glucose:** When a patient stabilized on any diabetic regimen is exposed to stress such as fever, trauma, infection, or surgery, a temporary loss of glycemic control may occur. At such times, it may be necessary to withhold ACTOPLUS MET and temporarily administer insulin. ACTOPLUS MET may be reinstituted after the acute episode is resolved.

#### **Laboratory Tests**

FPG and A1C measurements should be performed periodically to monitor glycemic control and therapeutic response to ACTOPLUS MET.

Liver enzyme monitoring is recommended prior to initiation of therapy with ACTOPLUS MET in all patients and periodically thereafter per the clinical judgment of the health care professional (see **PRECAUTIONS, General: Pioglitazone hydrochloride** and **ADVERSE REACTIONS, Serum Transaminase Levels**).

Initial and periodic monitoring of hematologic parameters (e.g., hemoglobin/hematocrit and red blood cell indices) and renal function (serum creatinine) should be performed, at least on an annual basis. While megaloblastic anemia has rarely been seen with metformin therapy, if this is suspected, Vitamin B<sub>12</sub> deficiency should be excluded.

#### **Information for Patients**

Patients should be instructed regarding the importance of adhering to dietary instructions, a regular exercise program, and regular testing of blood glucose and A1C. During periods of stress such as fever, trauma, infection, or surgery, medication requirements may change and patients should be reminded to seek medical advice promptly.

The risks of lactic acidosis, its symptoms and conditions that predispose to its development, as noted in the **WARNINGS, Metformin hydrochloride** and **PRECAUTIONS, General: Metformin hydrochloride** sections, should be explained to patients. Patients should be advised to discontinue ACTOPLUS MET immediately and to promptly notify their health care professional if unexplained hyperventilation, myalgia, malaise, unusual somnolence or other nonspecific symptoms occur. Gastrointestinal symptoms are common during initiation of metformin treatment and may occur during initiation of ACTOPLUS MET therapy; however, patients should consult with their physician if they develop unexplained symptoms.

Although gastrointestinal symptoms that occur after stabilization are unlikely to be drug related, such an occurrence of symptoms should be evaluated to determine if it may be due to lactic acidosis or other serious disease.

Patients should be counseled against excessive alcohol intake, either acute or chronic, while receiving ACTOPLUS MET.

Patients who experience an unusually rapid increase in weight or edema or who develop shortness of breath or other symptoms of heart failure while on ACTOPLUS MET should immediately report these symptoms to their physician.

Patients should be told that blood tests for liver function will be performed prior to the start of therapy and periodically thereafter per the clinical judgment of the health care professional. Patients should be told to seek immediate medical advice for unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia, or dark urine.

Patients should be informed about the importance of regular testing of renal function and hematologic parameters when receiving treatment with ACTOPLUS MET.

Therapy with a thiazolidinedione, which is the active pioglitazone component of the ACTOPLUS MET tablet, may result in ovulation in some premenopausal anovulatory women. As a result, these patients may be at an increased risk for pregnancy while taking ACTOPLUS MET. Thus, adequate contraception in premenopausal women should be recommended. This possible effect has not been investigated in clinical studies so the frequency of this occurrence is not known.

Combination antihyperglycemic therapy may cause hypoglycemia. When initiating ACTOPLUS MET, the risks of hypoglycemia, its symptoms and treatment, and conditions that predispose to its development should be explained to patients.

Patients should be told to take ACTOPLUS MET as prescribed and instructed that any change in dosing should only be done if directed by their physician.

### **Drug Interactions**

#### *Pioglitazone hydrochloride*

*In vivo* drug-drug interaction studies have suggested that pioglitazone may be a weak inducer of CYP450 isoform 3A4 substrate.

An enzyme inhibitor of CYP2C8 (such as gemfibrozil) may significantly increase the AUC of pioglitazone and an enzyme inducer of CYP2C8 (such as rifampin) may significantly decrease the AUC of pioglitazone. Therefore, if an inhibitor or inducer of CYP2C8 is started or stopped during treatment with pioglitazone, changes in diabetes treatment may be needed based on clinical response (See **CLINICAL PHARMACOLOGY, Drug-Drug Interactions, Pioglitazone hydrochloride**).

#### *Metformin hydrochloride*

Furosemide: A single-dose, metformin-furosemide drug interaction study in healthy subjects demonstrated that pharmacokinetic parameters of both compounds were affected by co-administration. Furosemide increased the metformin plasma and blood  $C_{max}$  by 22% and blood AUC by 15%, without any significant change in metformin renal clearance.

When administered with metformin, the  $C_{\max}$  and AUC of furosemide were 31% and 12% smaller, respectively, than when administered alone and the terminal half-life was decreased by 32%, without any significant change in furosemide renal clearance. No information is available about the interaction of metformin and furosemide when co-administered chronically.

**Nifedipine:** A single-dose, metformin-nifedipine drug interaction study in normal healthy volunteers demonstrated that co-administration of nifedipine increased plasma metformin  $C_{\max}$  and AUC by 20% and 9%, respectively and increased the amount excreted in the urine.  $T_{\max}$  and half-life were unaffected. Nifedipine appears to enhance the absorption of metformin. Metformin had minimal effects on nifedipine.

**Cationic Drugs:** Cationic drugs (e.g., amiloride, digoxin, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterene, trimethoprim, and vancomycin) that are eliminated by renal tubular secretion theoretically have the potential for interaction with metformin by competing for common renal tubular transport systems. Such interaction between metformin and oral cimetidine has been observed in normal healthy volunteers in both single- and multiple-dose, metformin-cimetidine drug interaction studies with a 60% increase in peak metformin plasma and whole blood concentrations and a 40% increase in plasma and whole blood metformin AUC. There was no change in elimination half-life in the single-dose study. Metformin had no effect on cimetidine pharmacokinetics. Although such interactions remain theoretical (except for cimetidine), careful patient monitoring and dose adjustment of ACTOPLUS MET and/or the interfering drug is recommended in patients who are taking cationic medications that are excreted via the proximal renal tubular secretory system.

**Other:** Certain drugs tend to produce hyperglycemia and may lead to loss of glycemic control. These drugs include thiazides and other diuretics, corticosteroids, phenothiazines, thyroid products, estrogens, oral contraceptives, phenytoin, nicotinic acid, sympathomimetics, calcium channel blocking drugs, and isoniazid. When such drugs are administered to a patient receiving ACTOPLUS MET, the patient should be closely observed to maintain adequate glycemic control.

In healthy volunteers, the pharmacokinetics of metformin and propranolol and metformin and ibuprofen were not affected when co-administered in single-dose interaction studies.

Metformin is negligibly bound to plasma proteins and is therefore, less likely to interact with highly protein-bound drugs such as salicylates, sulfonamides, chloramphenicol and probenecid.

### **Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

#### **ACTOPLUS MET**

No animal studies have been conducted with ACTOPLUS MET. The following data are based on findings in studies performed with pioglitazone or metformin individually.

#### *Pioglitazone hydrochloride*

A two-year carcinogenicity study was conducted in male and female rats at oral doses up to 63 mg/kg (approximately 14 times the maximum recommended human oral dose of 45 mg based on  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Drug-induced tumors were not observed in any organ except for the urinary bladder. Benign and/or malignant transitional cell neoplasms were observed in male rats at 4 mg/kg/day and above (approximately equal to the maximum recommended human oral dose based on  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

A two-year carcinogenicity study was conducted in male and female mice at oral doses up to 100 mg/kg/day (approximately 11 times the maximum recommended human oral dose based on  $\text{mg/m}^2$ ). No drug-induced tumors were observed in any organ.

During prospective evaluation of urinary cytology involving more than 1800 patients receiving pioglitazone in clinical trials up to one year in duration, no new cases of bladder tumors were identified. In two 3-year studies in which pioglitazone was compared to placebo or glyburide, there were 16/3656 (0.44%) reports of bladder cancer in patients taking pioglitazone compared to 5/3679 (0.14%) in patients not taking pioglitazone. After excluding patients in whom exposure to study drug was less than one year at the time of diagnosis of bladder cancer, there were six (0.16%) cases on pioglitazone and two (0.05%) on placebo.

Pioglitazone HCl was not mutagenic in a battery of genetic toxicology studies, including the Ames bacterial assay, a mammalian cell forward gene mutation assay (CHO/HPRT and AS52/XPRT), an *in vitro* cytogenetics assay using CHL cells, an unscheduled DNA synthesis assay, and an *in vivo* micronucleus assay.

No adverse effects upon fertility were observed in male and female rats at oral doses up to 40 mg/kg pioglitazone HCl daily prior to and throughout mating and gestation (approximately 9 times the maximum recommended human oral dose based on  $\text{mg/m}^2$ ).

#### *Metformin hydrochloride*

Long-term carcinogenicity studies have been performed in rats (dosing duration of 104 weeks) and mice (dosing duration of 91 weeks) at doses up to and including 900 mg/kg/day and 1500 mg/kg/day, respectively. These doses are both approximately four times a human daily dose of 2000 mg of the metformin component of ACTOPLUS MET based on body surface area comparisons. No evidence of carcinogenicity with metformin was found in either male or female mice. Similarly, there was no tumorigenic potential observed with metformin in male rats. There was, however, an increased incidence of benign stromal uterine polyps in female rats treated with 900 mg/kg/day.

There was no evidence of mutagenic potential of metformin in the following *in vitro* tests: Ames test (*S. typhimurium*), gene mutation test (mouse lymphoma cells), or chromosomal aberrations test (human lymphocytes). Results in the *in vivo* mouse micronucleus test were also negative.

Fertility of male or female rats was unaffected by metformin when administered at doses as high as 600 mg/kg/day, which is approximately three times the maximum recommended human daily dose of the metformin component of ACTOPLUS MET based on body surface area comparisons.

### **Animal Toxicology**

#### *Pioglitazone hydrochloride*

Heart enlargement has been observed in mice (100 mg/kg), rats (4 mg/kg and above) and dogs (3 mg/kg) treated orally with the pioglitazone HCl component of ACTOPLUS MET (approximately 11, 1, and 2 times the maximum recommended human oral dose for mice, rats, and dogs, respectively, based on  $\text{mg/m}^2$ ). In a one-year rat study, drug-related early death due to apparent heart dysfunction occurred at an oral dose of 160 mg/kg/day (approximately 35 times the maximum recommended human oral dose based on  $\text{mg/m}^2$ ). Heart enlargement was seen in a 13-week study in monkeys at oral doses of 8.9 mg/kg and above (approximately 4 times the maximum recommended human oral dose based on  $\text{mg/m}^2$ ), but not in a 52-week study at oral doses up to 32 mg/kg (approximately 13 times the maximum recommended human oral dose based on  $\text{mg/m}^2$ ).

### **Pregnancy: Pregnancy Category C**

#### **ACTOPLUS MET**

Because current information strongly suggests that abnormal blood glucose levels during pregnancy are associated with a higher incidence of congenital anomalies, as well as increased neonatal morbidity and mortality, most experts recommend that insulin be used during pregnancy to maintain blood glucose levels as close to normal as possible. ACTOPLUS MET should not be used during pregnancy unless the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women with ACTOPLUS MET or its individual components. No animal studies have been conducted with the combined products in ACTOPLUS MET. The following data are based on findings in studies performed with pioglitazone or metformin individually.

#### *Pioglitazone hydrochloride*

Pioglitazone was not teratogenic in rats at oral doses up to 80 mg/kg or in rabbits given up to 160 mg/kg during organogenesis (approximately 17 and 40 times the maximum recommended human oral dose based on  $\text{mg}/\text{m}^2$ , respectively). Delayed parturition and embryotoxicity (as evidenced by increased postimplantation losses, delayed development and reduced fetal weights) were observed in rats at oral doses of 40 mg/kg/day and above (approximately 10 times the maximum recommended human oral dose based on  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). No functional or behavioral toxicity was observed in offspring of rats. In rabbits, embryotoxicity was observed at an oral dose of 160 mg/kg (approximately 40 times the maximum recommended human oral dose based on  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Delayed postnatal development, attributed to decreased body weight, was observed in offspring of rats at oral doses of 10 mg/kg and above during late gestation and lactation periods (approximately 2 times the maximum recommended human oral dose based on  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

#### *Metformin hydrochloride*

Metformin was not teratogenic in rats and rabbits at doses up to 600 mg/kg/day. This represents an exposure of about two and six times a human daily dose of 2000 mg based on body surface area comparisons for rats and rabbits, respectively. Determination of fetal concentrations demonstrated a partial placental barrier to metformin.

### **Nursing Mothers**

No studies have been conducted with the combined components of ACTOPLUS MET. In studies performed with the individual components, both pioglitazone and metformin are secreted in the milk of lactating rats. It is not known whether pioglitazone and/or metformin is secreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, ACTOPLUS MET should not be administered to a breastfeeding woman. If ACTOPLUS MET is discontinued, and if diet alone is inadequate for controlling blood glucose, insulin therapy should be considered.

### **Pediatric Use**

Safety and effectiveness of ACTOPLUS MET in pediatric patients have not been established.

### **Elderly Use**

#### *Pioglitazone hydrochloride*

Approximately 500 patients in placebo-controlled clinical trials of pioglitazone were 65 and over. No significant differences in effectiveness and safety were observed between these patients and younger patients.

*Metformin hydrochloride*

Controlled clinical studies of metformin did not include sufficient numbers of elderly patients to determine whether they respond differently from younger patients, although other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and young patients. Metformin is known to be substantially excreted by the kidney and because the risk of serious adverse reactions to the drug is greater in patients with impaired renal function, ACTOPLUS MET should only be used in patients with normal renal function (see **CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, Metformin hydrochloride** and **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations**). Because aging is associated with reduced renal function, ACTOPLUS MET should be used with caution as age increases. Care should be taken in dose selection and should be based on careful and regular monitoring of renal function. Generally, elderly patients should not be titrated to the maximum dose of ACTOPLUS MET (see **WARNINGS, Metformin hydrochloride** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

**ADVERSE REACTIONS**

Over 8500 patients with type 2 diabetes have been treated with pioglitazone in randomized, double-blind, controlled clinical trials. This includes 2605 high-risk patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone from the PROactive clinical trial. Over 6000 patients have been treated for 6 months or longer, and over 4500 patients for one year or longer. Over 3000 patients have received pioglitazone for at least 2 years.

The most common adverse events reported in at least 5% of patients in the controlled 16-week clinical trial between placebo plus metformin and pioglitazone 30 mg plus metformin were upper respiratory tract infection (15.6% and 15.5%), diarrhea (6.3% and 4.8%), combined edema/peripheral edema (2.5% and 6.0%) and headache (1.9% and 6.0%), respectively.

The incidence and type of adverse events reported in at least 5% of patients in any combined treatment group from the 24-week study comparing pioglitazone 30 mg plus metformin and pioglitazone 45 mg plus metformin are shown in Table 4; the rate of adverse events resulting in study discontinuation between the two treatment groups was 7.8% and 7.7%, respectively.

**Table 4. Adverse Events That Occurred in  $\geq 5\%$  of Patients in Any Treatment Group During the 24-Week Study**

| <b>Adverse Event<br/>Preferred Term</b> | <b>Pioglitazone 30 mg<br/>+ metformin<br/>N=411<br/>n (%)</b> | <b>Pioglitazone 45 mg<br/>+ metformin<br/>N=416<br/>n (%)</b> |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Upper Respiratory Tract Infection       | 51 (12.4)                                                     | 56 (13.5)                                                     |
| Diarrhea                                | 24 (5.8)                                                      | 20 (4.8)                                                      |
| Nausea                                  | 24 (5.8)                                                      | 15 (3.6)                                                      |
| Headache                                | 19 (4.6)                                                      | 22 (5.3)                                                      |
| Urinary Tract Infection                 | 24 (5.8)                                                      | 22 (5.3)                                                      |
| Sinusitis                               | 18 (4.4)                                                      | 21 (5.0)                                                      |
| Dizziness                               | 22 (5.4)                                                      | 20 (4.8)                                                      |
| Edema Lower Limb                        | 12 (2.9)                                                      | 47 (11.3)                                                     |
| Weight Increased                        | 12 (2.9)                                                      | 28 (6.7)                                                      |

Most clinical adverse events were similar between groups treated with pioglitazone in combination with metformin and those treated with pioglitazone monotherapy. Other adverse events reported in at least 5% of patients in controlled clinical trials between placebo and pioglitazone monotherapy included myalgia (2.7% and 5.4%), tooth disorder (2.3% and 5.3%), diabetes mellitus aggravated (8.1% and 5.1%) and pharyngitis (0.8% and 5.1%), respectively.

In U.S. double-blind studies, anemia was reported in  $\leq 2\%$  of patients treated with pioglitazone plus metformin (see **PRECAUTIONS, General: Pioglitazone hydrochloride**).

In monotherapy studies, edema was reported for 4.8% (with doses from 7.5 mg to 45 mg) of patients treated with pioglitazone versus 1.2% of placebo-treated patients. Most of these events were considered mild or moderate in intensity (see **PRECAUTIONS, General: Pioglitazone hydrochloride**).

***Prospective Pioglitazone Clinical Trial In Macrovascular Events (PROactive)***

In PROactive, 5238 patients with type 2 diabetes and a prior history of macrovascular disease were treated with ACTOS (n=2605), force-titrated up to 45 mg daily, or placebo (n=2633), in addition to standard of care. Almost all subjects (95%) were receiving cardiovascular medications (beta blockers, ACE inhibitors, ARBs, calcium channel blockers, nitrates, diuretics, aspirin, statins, fibrates). Patients had a mean age of 61.8 years, mean duration of diabetes 9.5 years, and mean A1C 8.1%. Average duration of follow-up was 34.5 months. The primary objective of this trial was to examine the effect of ACTOS on mortality and macrovascular morbidity in patients with type 2 diabetes mellitus who were at high risk for macrovascular events. The primary efficacy variable was the time to the first occurrence of any event in the cardiovascular composite endpoint (see table 5 below). Although there was no statistically significant difference between ACTOS and placebo for the 3-year incidence of a first event within this composite, there was no increase in mortality or in total macrovascular events with ACTOS.

**Table 5.**

| <b>Number of First and Total Events for Each Component within the Cardiovascular Composite Endpoint</b> |                           |                         |                         |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                                                                         | <b>Placebo<br/>N=2633</b> |                         | <b>ACTOS<br/>N=2605</b> |                         |
| <b>Cardiovascular Events</b>                                                                            | <b>First<br/>Events</b>   | <b>Total<br/>events</b> | <b>First<br/>Events</b> | <b>Total<br/>events</b> |
| Any event                                                                                               | 572                       | 900                     | 514                     | 803                     |
| All-cause mortality                                                                                     | 122                       | 186                     | 110                     | 177                     |
| Non-fatal MI                                                                                            | 118                       | 157                     | 105                     | 131                     |
| Stroke                                                                                                  | 96                        | 119                     | 76                      | 92                      |
| ACS                                                                                                     | 63                        | 78                      | 42                      | 65                      |
| Cardiac intervention                                                                                    | 101                       | 240                     | 101                     | 195                     |
| Major leg amputation                                                                                    | 15                        | 28                      | 9                       | 28                      |
| Leg revascularization                                                                                   | 57                        | 92                      | 71                      | 115                     |

Postmarketing reports of new onset or worsening diabetic macular edema with decreased visual acuity have also been received (see **PRECAUTIONS, General: Pioglitazone hydrochloride**).

### **Laboratory Abnormalities**

**Hematologic:** Pioglitazone may cause decreases in hemoglobin and hematocrit. The fall in hemoglobin and hematocrit with pioglitazone appears to be dose related. Across all clinical studies, mean hemoglobin values declined by 2% to 4% in patients treated with pioglitazone. These changes generally occurred within the first 4 to 12 weeks of therapy and remained relatively stable thereafter. These changes may be related to increased plasma volume associated with pioglitazone therapy and have rarely been associated with any significant hematologic clinical effects (see **PRECAUTIONS, General: *Pioglitazone hydrochloride***).

In controlled clinical trials of metformin at 29 weeks' duration, a decrease to subnormal levels of previously normal serum vitamin B<sub>12</sub> levels, without clinical manifestations, was observed in approximately 7% of patients. Such decrease, possibly due to interference with B<sub>12</sub> absorption from the B<sub>12</sub>-intrinsic factor complex, is, however, very rarely associated with anemia and appears to be rapidly reversible with discontinuation of metformin or vitamin B<sub>12</sub> supplementation (see **PRECAUTIONS, General: *Metformin hydrochloride***).

**Serum Transaminase Levels:** During all clinical studies in the U.S., 14 of 4780 (0.30%) patients treated with pioglitazone had ALT values  $\geq$  3 times the upper limit of normal during treatment. All patients with follow-up values had reversible elevations in ALT. In the population of patients treated with pioglitazone, mean values for bilirubin, AST, ALT, alkaline phosphatase, and GGT were decreased at the final visit compared with baseline. Fewer than 0.9% of patients treated with pioglitazone were withdrawn from clinical trials in the U.S. due to abnormal liver function tests.

In pre-approval clinical trials, there were no cases of idiosyncratic drug reactions leading to hepatic failure (see **PRECAUTIONS, General: *Pioglitazone hydrochloride***).

**CPK Levels:** During required laboratory testing in clinical trials with pioglitazone, sporadic, transient elevations in creatine phosphokinase levels (CPK) were observed. An isolated elevation to greater than 10 times the upper limit of normal was noted in 9 patients (values of 2150 to 11400 IU/L). Six of these patients continued to receive pioglitazone, two patients had completed receiving study medication at the time of the elevated value and one patient discontinued study medication due to the elevation. These elevations resolved without any apparent clinical sequelae. The relationship of these events to pioglitazone therapy is unknown.

### **OVERDOSAGE**

#### *Pioglitazone hydrochloride*

During controlled clinical trials, one case of overdose with pioglitazone was reported. A male patient took 120 mg per day for four days, then 180 mg per day for seven days. The patient denied any clinical symptoms during this period.

In the event of overdosage, appropriate supportive treatment should be initiated according to patient's clinical signs and symptoms.

#### *Metformin hydrochloride*

Overdose of metformin hydrochloride has occurred, including ingestion of amounts greater than 50 grams. Hypoglycemia was reported in approximately 10% of cases, but no causal association with metformin hydrochloride has been established. Lactic acidosis has been reported in approximately 32% of metformin overdose cases (see **WARNINGS, *Metformin hydrochloride***). Metformin is dialyzable with a clearance of up to 170 mL/min under good hemodynamic conditions.

Therefore, hemodialysis may be useful for removal of accumulated metformin from patients in whom metformin overdosage is suspected.

## **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

### *General*

The use of antihyperglycemic therapy in the management of type 2 diabetes should be individualized on the basis of effectiveness and tolerability while not exceeding the maximum recommended daily dose of pioglitazone 45 mg and metformin 2550 mg.

### *Dosage Recommendations*

Selecting the starting dose of ACTOPLUS MET should be based on the patient's current regimen of pioglitazone and/or metformin. After initiation of ACTOPLUS MET or with dose increase, patients should be carefully monitored for adverse events related to fluid retention (see **BOXED WARNING** and **WARNINGS, Pioglitazone hydrochloride**). ACTOPLUS MET should be given in divided daily doses with meals to reduce the gastrointestinal side effects associated with metformin.

### **Starting dose for patients inadequately controlled on metformin monotherapy**

Based on the usual starting dose of pioglitazone (15-30 mg daily), ACTOPLUS MET may be initiated at either the 15 mg/500 mg or 15 mg/850 mg tablet strength once or twice daily, and gradually titrated after assessing adequacy of therapeutic response.

### **Starting dose for patients who initially responded to pioglitazone monotherapy and require additional glycemic control**

Based on the usual starting doses of metformin (500 mg twice daily or 850 mg daily), ACTOPLUS MET may be initiated at either the 15 mg/500 mg twice daily or 15 mg/850 mg tablet strength once daily, and gradually titrated after assessing adequacy of therapeutic response.

### **Starting dose for patients switching from combination therapy of pioglitazone plus metformin as separate tablets**

ACTOPLUS MET may be initiated with either the 15 mg/500 mg or 15 mg/850 mg tablet strengths based on the dose of pioglitazone and metformin already being taken.

No studies have been performed specifically examining the safety and efficacy of ACTOPLUS MET in patients previously treated with other oral hypoglycemic agents and switched to ACTOPLUS MET. Any change in therapy of type 2 diabetes should be undertaken with care and appropriate monitoring as changes in glycemic control can occur.

Sufficient time should be given to assess adequacy of therapeutic response. Ideally, the response to therapy should be evaluated using A1C, which is a better indicator of long-term glycemic control than FPG alone. A1C reflects glycemia over the past two to three months. In clinical use, it is recommended that patients be treated with ACTOPLUS MET for a period of time adequate to evaluate change in A1C (8-12 weeks) unless glycemic control as measured by FPG deteriorates.

### *Special Patient Populations*

ACTOPLUS MET is not recommended for use in pregnancy or for use in pediatric patients.

The initial and maintenance dosing of ACTOPLUS MET should be conservative in patients with advanced age, due to the potential for decreased renal function in this population. Any dosage adjustment should be based on a careful assessment of renal function. Generally, elderly, debilitated, and malnourished patients should not be titrated to the maximum dose of ACTOPLUS MET. Monitoring of renal function is necessary to aid in prevention of metformin-associated lactic acidosis, particularly in the elderly (see **WARNINGS, *Metformin hydrochloride*** and **PRECAUTIONS, General: *Metformin hydrochloride***).

Therapy with ACTOPLUS MET should not be initiated if the patient exhibits clinical evidence of active liver disease or increased serum transaminase levels (ALT greater than 2.5 times the upper limit of normal) at start of therapy (see **PRECAUTIONS, General: *Pioglitazone hydrochloride*** and **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations, Hepatic Insufficiency**). Liver enzyme monitoring is recommended in all patients prior to initiation of therapy with ACTOPLUS MET and periodically thereafter (see **PRECAUTIONS, General: *Pioglitazone hydrochloride*** and **PRECAUTIONS, Laboratory Tests**).

#### **Maximum Recommended Dose**

ACTOPLUS MET tablets are available as a 15 mg pioglitazone plus 500 mg metformin or a 15 mg pioglitazone plus 850 mg metformin formulation for oral administration. The maximum recommended dose for pioglitazone is 45 mg daily. The maximum recommended daily dose for metformin is 2550 mg in adults.

#### **HOW SUPPLIED**

ACTOPLUS MET is available in 15 mg pioglitazone hydrochloride (as the base)/500 mg metformin hydrochloride and 15 mg pioglitazone hydrochloride (as the base)/850 mg metformin hydrochloride tablets as follows:

15 mg/500 mg tablet: white to off-white, oblong, film-coated tablet with "4833M" on one side, and "15/500" on the other, available in:

Bottles of 60                      NDC 64764-155-60

Bottles of 180                    NDC 64764-155-18

15 mg/850 mg tablet: white to off-white, oblong, film-coated tablet with "4833M" on one side, and "15/850" on the other, available in:

Bottles of 60                      NDC 64764-158-60

Bottles of 180                    NDC 64764-158-18

#### **STORAGE**

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Keep container tightly closed, and protect from moisture and humidity.

#### **REFERENCES**

1. Deng, LJ, et al. Effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 831-836, Table 1.
2. Jaakkola, T, et al. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Brit J Clin Pharmacol* 2006; 61:1 70-78.

NDA 21-842/S-005

**Rx only**

**ACTOS® and ACTOPLUS MET® are trademarks of Takeda Pharmaceutical Company Limited and used under license by Takeda Pharmaceuticals America, Inc.**

**GLUCOPHAGE® is a registered trademark of Merck Sante S.A.S., an associate of Merck KGaA of Darmstadt, Germany. Licensed to Bristol-Myers Squibb Company.**

Distributed by:  
Takeda Pharmaceuticals America, Inc.  
Deerfield, IL 60015

©2005 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

**05-1139      September 2007**

## 1. 製品名

Competact 15 mg/850 mgフィルムコーティング錠

## 2. 定性的及び定量的組成

各錠はピオグリタゾン（塩酸塩として）を15 mg、メトホルミン塩酸塩850 mgを含有する。  
賦形剤については6.1項を参照すること。

## 3. 剤形

フィルムコーティング錠

白色～帯黄白色の楕円形のフィルムコーティング錠で、片面に「15/850」もう片面に「4833M」と刻印されている。

## 4. 臨床的特性

### 4.1 効能・効果

Competact（コンペタクト）は、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）の治療に適応される。

### 4.2 用法・用量

成人用量：

Competactの通常の投与量は、ピオグリタゾン30 mg/日＋メトホルミン塩酸塩1700 mg/日である（これは、本剤15 mg/850 mg錠1錠を1日2回で得られる）。

本剤に切り替える前に、ピオグリタゾンの増量（至適量のメトホルミンに追加）を考慮すること。

臨床的に適切な場合は、メトホルミン単独療法から直接本剤への切り替えを考慮してもよい。

本剤を食事と共にあるいは食直後に服用することにより、メトホルミンによる胃腸症状を軽減できる可能性がある。

高齢者：

メトホルミンは腎臓から排泄され、高齢患者は腎機能が低下している傾向があるため、本剤を高齢患者に投与する場合は、定期的に腎機能を評価すること（4.3及び4.4項参照）。

腎障害患者：

本剤は腎不全又は腎機能障害（クレアチニンクリアランス＜60 mL/分）の患者に投与しないこと（4.3及び4.4項参照）。

肝障害患者：肝障害患者には本剤を投与しないこと（4.3及び4.4項参照）。

小児及び青年期患者：

18歳未満の患者でのピオグリタゾン使用に関するデータがないため、この年齢の患者に対する本剤使用は推奨されない。

### 4.3 禁忌

本剤は次のような患者には禁忌である：

- －本剤の有効成分、又は添加物に対し過敏症の既往歴のある患者
- －心不全又は心不全の既往歴のある患者（NYHAステージIからIV）
- －心不全、呼吸不全、最近の心筋梗塞、ショックなど、組織低酸素症を引き起こす可能性のある急性又は慢性の疾患のある患者
- －肝機能障害のある患者
- －急性アルコール中毒、アルコール依存症の患者
- －糖尿病性ケトアシドーシス又は前昏睡のある患者
- －腎不全又は腎機能障害（クレアチニンクリアランス＜60 mL/min）のある患者（4.4項参照）。
- －次のような、腎機能に影響を及ぼす可能性のある急性状態の患者：
  - －脱水症
  - －重症感染症
  - －ショック
- －ヨード造影剤の血管内投与の患者（4.4項参照）。
- －授乳中の患者

### 4.4 警告及び使用上の注意

他の経口糖尿病治療薬との3剤併用療法におけるピオグリタゾンの臨床経験はない。

**乳酸アシドーシス：**

乳酸アシドーシスは、メトホルミンの蓄積により起こる可能性のある極めてまれではあるが重篤な代謝性合併症である。メトホルミン投与患者で報告されている乳酸アシドーシスの症例は、主として著明な腎不全のある糖尿病患者で発生している。乳酸アシドーシスの発生率は、他の関連危険因子（糖尿病コントロール不良、ケトーシス、長期絶食状態、アルコール過剰摂取、肝機能不全及び低酸素症に伴うあらゆる状態など）についても評価することにより低減することが可能であり、またそうしなければならない。

**診断：**

乳酸アシドーシスは、アシドーシス性呼吸困難、腹痛及び低体温、これに続く昏睡を特徴とする。診断に用いる臨床検査所見は、血液pHの低下、血漿乳酸値（＞5mmol/L）、アニオンギャップの上昇及び乳酸/ピルビン酸比の上昇である。代謝性アシドーシスが疑われる場合は、ただちに本剤による治療を中止して患者を入院させること（4.9項参照）。

**腎機能：**

メトホルミンは腎臓から排泄されるため、定期的に血清クレアチニン濃度を測定すること：

- －腎機能が正常な患者では年1回以上－血清クレアチニン値が正常上限値の患者及び高齢者では年2～4回以上

高齢患者では、腎機能の低下は高頻度に見られ無症候性である。高血圧治療や利尿薬治療

の開始時及びNSAID治療開始時など、腎機能が低下する可能性のある状況では特別な注意を払うこと。

#### 体液貯留及び心不全：

ピオグリタゾン<sup>®</sup>は体液貯留を誘発する可能性があり、このため心不全を増悪又は引き起こすことがある。うっ血性心不全の発生リスク（すなわち、心筋梗塞又は症候性冠動脈疾患の既往）を一つでも有する患者に使用する際は、最小有効用量から開始し、徐々に増量すること。患者の心不全、体重増加、浮腫の症状および徴候に留意し、特に心予備能が低下している患者には注意すること。ピオグリタゾンとインスリンを併用した場合、もしくは心不全の既往のある患者で、心不全が市販後に報告されている。インスリン及びピオグリタゾンは体液貯留との関連があるため、インスリンと本剤の併用投与は浮腫のリスクを増大させることがある。何らかの心状態悪化がみられた場合は、本剤の投与を中止すること。

大血管障害の既往を有する2型糖尿病患者（75歳未満）を対象としたピオグリタゾンの心血管イベントに関するアウトカムスタディが実施された。既存の糖尿病薬や心血管治療に、最高3.5年間にわたるピオグリタゾンもしくはプラセボが追加投与された。本試験では、心不全症例の報告が増加した。しかしながら、本試験においてこれは死亡率の上昇につながるものではなかった。75歳以上の高齢者における使用経験のデータは限られていることから、この患者群では注意が必要である。

#### 肝機能モニタリング：

ピオグリタゾンの市販後で、まれに肝細胞機能障害が報告されている（4.8項参照）。このため、本剤の治療を受ける患者には肝酵素の定期的測定を受けることを推奨する。すべての患者について、本剤による治療を開始する前に肝酵素の検査をすること。ベースラインの肝酵素値が上昇（ALTが正常値上限の2.5倍を超える）しているか、又は、他に何らかの肝疾患の徴候がある患者には本剤による治療を開始しないこと。

本剤の治療を開始後は、臨床的判断に基づいて肝酵素を定期的に測定することを推奨する。本剤治療中にALT値が正常値上限の3倍まで上昇した場合は、可及的速やかに肝酵素値を再評価すること。もしALT値が正常値上限の3倍を超えている場合は、治療を中止すること。患者に原因不明の嘔気、嘔吐、腹痛、疲労、食欲不振及び/又は暗色尿のような肝機能障害を示唆する症状が現われた場合は、肝酵素を検査すること。患者に本剤による治療を続行するか否かの判断は、臨床検査値評価が出るまで臨床的判断に従うこと。もし、黄疸が現われた場合は薬物治療を中止すること。

#### 体重増加：

ピオグリタゾンの臨床試験において用量依存性の体重増加の所見が見られており、脂肪蓄積や体液貯留に関与する症例もある。なかには、体重増加が心不全の兆候となる症例もある。このため体重を十分に観察すること。

#### 血液学的検査：

ピオグリタゾン治療で平均ヘモグロビン量及びヘマトクリットのわずかな低下（相対低下は各4%、4.1%）がみられた。これは血液希釈によるものである。ピオグリタゾンとの比較臨床試験で、同様の変化がメトホルミン（相対低下はヘモグロビンで3%～4%、ヘマトクリットで3.6%～4.1%）でみられている。

#### 低血糖症：

ピオグリタゾンとスルホニルウレア剤との2剤併用療法を受けている患者では、投与量に依存して低血糖症を誘発するリスクがあるので、必要に応じてスルホニルウレア剤を減量すること。

#### 眼障害：

市販後報告において、ピオグリタゾンを含むチアゾリジン系薬剤投与例で視力低下を伴う糖尿病性黄斑浮腫の発症および悪化が報告されている。これら患者の多くは同時に末梢性浮腫も有していることが報告されている。ピオグリタゾンと黄斑浮腫との直接の関連性は明らかではないが、患者が視力の低下を訴えた場合には、医師は黄斑浮腫の可能性も注意し、適切な専門医への紹介を考慮すること。

#### 手術：

Competactはメトホルミン塩酸塩を含有するため、全身麻酔を伴う待機手術の際は、48時間前より本剤の投与を中止し、通常は、手術後48時間以内に投与を再開しないこと。

#### ヨード造影剤の投与：

放射線検査におけるヨード造影剤の血管内投与により腎不全が生じることがある。したがって、本剤には有効成分としてメトホルミンが含まれているため、検査前又は検査時は本剤の投与を中止し、検査後48時間は投与を控え、腎機能を再評価して正常であることが確認された後に投与を再開すること（4.5項参照）。

#### 多嚢胞性卵巣症候群：

多嚢胞性卵巣症候群の患者では、ピオグリタゾンの投与により、インスリン作用増強の結果として、排卵が再開することがある。こうした患者では妊娠のリスクが発生する可能性がある。妊娠のリスクについて患者に認識させ、患者が妊娠を望む場合あるいは妊娠した場合は、投与を中止すること（4.6項参照）。

#### その他：

無作為化比較対照二重盲検試験における骨折の有害事象報告に関する併合解析（対象：ピオグリタゾン投与例8100例超及び対照薬投与例7400例超、投与期間最高3.5年間）において、女性における骨折の発現頻度の上昇がみられた。

骨折が認められた女性の割合は、ピオグリタゾン投与群では2.6%であったのに対し、対照群では1.7%であった。男性では、対照群（1.5%）に対して、ピオグリタゾン投与群（1.3%）で骨折の発現頻度の上昇は認められなかった。

算出した骨折発現頻度は、ピオグリタゾン投与群の女性では100患者・年あたり1.9骨折、対照群の女性では100患者・年あたり1.1骨折であった。したがって、本データセットでピオグリタゾン投与群の女性に観察された骨折の超過リスクは、100患者・年あたり0.8骨折である。

心血管系リスクについて検討した3.5年間のPROactive試験で、骨折が発現した女性の割合は、ピオグリタゾン投与群では44/870例（5.1%；1.0骨折/100患者・年）であったのに対し、対照群では23/905例（2.5%；0.5骨折/100患者・年）であった。男性では、対照群（2.1%）に対して、ピオグリタゾン投与群（1.7%）で骨折の発現頻度上昇は認められなかった。したがって、本試験でピオグリタゾン投与群の女性に観察された骨折の超過リスクは100患者・年あたり0.5骨折である。

ピオグリタゾン投与女性の長期治療においては、骨折のリスクを考慮すること。

ピオグリタゾンをチトクロムP450 2C8阻害剤（例　ゲムフィブロジル）あるいは誘導剤（例　リファンピシン）と併用する際には注意して投与すること。また、血糖値コントロールを頻繁にモニターすること。推奨用量範囲内でのピオグリタゾンの用量調節、あるいは糖尿病治療薬の変更を考慮すること（4.5項参照）。

#### 4.5 他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

Competactに関する正式な相互作用試験は行われていない。以下の記述は各有効成分（ピオグリタゾン及びメトホルミン）に関して得られている情報を反映するものである。

ピオグリタゾンはジゴキシン、ワルファリン、フェンプロクモン及びメトホルミンの薬物動態にも、又は薬力学にも影響を与えない。ヒトにおける試験では、主要な薬物誘導型チトクロムP450 1A、2C8/9及び3A4が誘導されないことが示唆された。*In vitro*の試験ではいかなるチトクロムP450のサブタイプも阻害しないことが示されている。これらの酵素で代謝される薬剤、例えば避妊薬、シクロスポリン、カルシウムチャネルブロッカー及びHMGCoA還元酵素阻害剤などとの相互作用はないと思われる。

ピオグリタゾンとゲムフィブロジル（チトクロムP450 2C8阻害剤）との併用投与によりピオグリタゾンのAUCが3倍に増加したことが報告されている。用量依存性の有害事象の発現増加が考えられるので、ゲムフィブロジルと併用する場合にはピオグリタゾンの減量を要することがある。血糖値コントロールの頻繁なモニターを考慮すること（4.4項参照）。ピオグリタゾンとリファンピシン（チトクロムP450 2C8誘導剤）との併用投与によりピオグリタゾンのAUCを54%減少させたことが報告されているため、リファンピシンと併用する場合はピオグリタゾンの増量を要することがある。血糖値コントロールの頻繁なモニターを考慮すること（4.4項参照）。

急性アルコール中毒では（特に、絶食状態、栄養不良状態又は肝機能不全の症例においては）、本剤の有効成分メトホルミンによる乳酸アシドーシスのリスクが増加する（4.4項参照）。アルコール及びアルコールを含有する医薬品の摂取を避けること。

放射線検査におけるヨード造影剤の血管内投与により腎不全が起こり、メトホルミンが蓄積して、乳酸アシドーシスのリスクを生じることがある。検査前又は検査時はメトホルミンの投与を中止し、検査後48時間は投与を控え、腎機能を再評価して正常であることが確認された後に投与を再開すること。

尿細管分泌により排泄されるカチオン性薬剤（例：シメチジン）は、共通の尿細管輸送機構を競合することによりメトホルミンと相互作用する可能性がある。正常な健康人ボランティア7例を対象とした試験において、シメチジン（400 mg 1日2回投与）によりメトホルミンの全身曝露量（AUC）が50%増加し、Cmaxが81%増加した。したがって、尿細管分泌により排泄されるカチオン性薬剤を併用する場合は、血糖コントロールの綿密な評価、推奨用量範囲内での用量調整及び糖尿病治療の変更を考慮すること。

##### 併用注意

グルココルチコイド（全身投与及び局所投与）、 $\beta$ 2作用薬及び利尿薬には、本質的に血糖上昇作用がある。このことを患者に知らせ、より頻繁に血糖値の測定を実施すること（特に投与開始初期には頻繁に行うこと）。他の薬剤による治療中及び中止に際して、必要な場合は、本血糖降下薬の用量を調整すること。

ACE阻害剤により血糖値が低下することがある。他の薬剤による治療中及び中止に際して、必要であれば、本血糖降下薬の用量を調整すること。

#### 4.6 妊娠期及び授乳期

Competactに関して、妊娠中及び授乳中の投与に関する前臨床及び臨床データはない。

ピオグリタゾンによるリスク：

妊娠女性に対するピオグリタゾンの投与に関する十分な臨床データはない。動物試験において催奇形作用は認められなかったが、薬理作用に関連する胎仔毒性が認められた（5.3項

参照)。

メトホルミンによるリスク：

動物試験では催奇形作用は認められなかった。小規模の臨床試験において、メトホルミンの催奇形作用は認められなかった。

しかし、妊婦及び避妊措置を行っていない妊娠可能年齢の女性には本剤を投与しないこと。患者が妊娠を望む場合あるいは妊娠した場合は、本剤の投与を中止すること。

ピオグリタゾン及びメトホルミンはいずれも授乳ラットの乳汁中に存在することが示されている。授乳によって乳児が本剤に曝露されるかは不明である。したがって授乳中の女性に本剤を投与してはならない(4.3項参照)。

#### 4.7 自動車の運転や機械操作能力に対する影響

自動車の運転や機械操作能力に対する影響はない。

#### 4.8 好ましくない作用

Competact錠に関する治療臨床試験は実施されていないが、ピオグリタゾンとメトホルミンの併用投与と本剤の生物学的同等性は証明されている(5.2項参照)。

二重盲検試験でメトホルミンとピオグリタゾンを併用投与された患者において2例以上かつ、プラセボ投与群を上回る頻度(>0.5%)の副作用を器官分類別にMedDRA基本語と絶対頻度で下に示した。頻度は次のように定義した：common > 1/100、< 1/10；uncommon > 1/1000、< 1/100；rare > 1/10000、< 1/1000；very rare < 1/10000、not known(評価困難)。各頻度群内では、好ましくない作用を重篤度が高い順に示した。

#### ピオグリタゾンとメトホルミンの併用療法

##### 血液及びリンパ系障害

Common：貧血

##### 眼障害

Common：視力障害

##### 胃腸障害

Uncommon：鼓腸

##### 代謝及び栄養障害

Common：体重増加

##### 筋骨格系及び結合組織障害

Common：関節痛

##### 神経系障害

Common：頭痛

##### 腎及び尿路障害

Common：血尿

##### 生殖系及び乳房障害

Common：勃起不全

実薬対照比較試験において、浮腫はメトホルミン＋ピオグリタゾン投与群では6.3%の患者に報告されたが、メトホルミン＋スルホニルウレア剤投与群では2.2%の患者で認められた。浮腫の報告は概して軽度から中等度であり、通常は投与の中止を必要としなかった。

実薬対照比較試験でピオグリタゾン単独治療を受けた患者の平均体重増加は1年で2～3 kgであった。ピオグリタゾンとメトホルミンの併用療法の場合、1年間の平均体重増加は1.5 kgであった。

主に治療初期に視力障害が報告されており、これは他の血糖降下剤でみられる水晶体の膨張及び屈折率の一時的な変化と血糖の変化が関連している。

ピオグリタゾンの臨床試験において、正常値上限の3倍を超えるALT上昇の頻度はプラセボ群と同等であったが、対照薬であるメトホルミン及びスルホニルウレア剤群よりも低かった。肝酵素の平均値はピオグリタゾン治療により低下した。市販後において、肝酵素上昇及び肝細胞機能障害を示す症例がまれに報告されている。極めてまれに死亡症例が報告されているが、因果関係は不明である。

比較臨床試験におけるピオグリタゾン治療群の心不全発現率は、プラセボ群、メトホルミン群及びスルホニルウレア剤群と同等であったが、インスリン併用群では増加した。大血管障害の既往を有する患者を対象としたアウトカムスタディにて、ピオグリタゾン治療群の重篤な心不全の発現率は、インスリンの併用によって、プラセボ群よりも1.6%高かった。しかしながら、本試験における死亡率では上昇はみられなかった。市販後に、ピオグリタゾン使用において、心不全がまれに報告されている。しかし、ピオグリタゾンとインスリンの併用、もしくは心不全の既往のある患者では、より発現頻度は高い。

#### 本固定用量配合剤の各有効成分に関する追加情報

##### ピオグリタゾン

ピオグリタゾンに関する二重盲検プラセボ対照臨床試験で、上気道感染及び感覚鈍麻が頻繁（common）に認められ、副鼻腔炎及び不眠症はまれ（uncommon）に認められた。

#### 市販後データ

##### 眼障害

黄斑浮腫：不明

##### メトホルミン

##### 代謝及び栄養障害：

Very rare：メトホルミン長期投与中に、ビタミンB12の値の低下を伴うビタミンB<sub>12</sub>の吸収低下が認められた。巨赤芽球性貧血が認められる場合は、このような病因を考慮すること。

Very rare：乳酸アシドーシス（4.4項「警告及び使用上の注意」参照）。

##### 神経系障害：

Common：味覚障害

##### 胃腸障害：

Very common：嘔気、嘔吐、下痢、腹痛及び食欲不振などの胃腸障害。これらの好ましくない事象（副作用）は治療初期に高頻度に発現し、ほとんどの症例で自然に消失する。

##### 肝胆道系障害：

1例のみの報告：メトホルミン投与中止により消失する肝機能検査値異常又は肝炎。

皮膚及び皮下組織障害：

Very rare：紅斑、そう痒症、蕁麻疹などの皮膚反応。

無作為化比較対照二重盲検試験における骨折の有害事象報告に関する統合解析（対象：ピオグリタゾン投与群8100例超及び対照群7400例超、投与期間最高3.5年間）を実施した。女性における骨折の発現頻度は、対照群（1.7%）に比して、ピオグリタゾン投与群（2.6%）の方が高率であった。男性では、対照群（1.5%）に対して、ピオグリタゾン投与群（1.3%）で骨折の発現頻度の上昇は認められなかった。

3.5年間のPROactive試験において、骨折が発現した女性の割合は、ピオグリタゾン投与群では44/870例（5.1%）であったのに対し、対照群では23/905例（2.5%）であった。男性では、対照群（2.1%）に対して、ピオグリタゾン投与群（1.7%）で骨折発現頻度の上昇は認められなかった。

#### 4.9 過量投与

本剤の過量投与に関するデータはない。

推奨最大用量である1日45 mg以上のピオグリタゾンを服薬した患者が存在する。

報告されている最大の投与量は1日120 mgを4日間投与し、その後1日180 mgを7日間投与した例であるが、症状との関連は認められなかった。

メトホルミンの大量の過量投与（又は乳酸アシドーシスのリスクの並存）により、乳酸アシドーシスが起ることがある。乳酸アシドーシスは、医学的緊急事態であり、病院で治療しなければならない。

乳酸及びメトホルミンを除去する最も有効な方法は血液透析である。

### 5. 薬理学的特性

#### 5.1 薬力学的特性

薬効分類：経口血中グルコース低下剤複合薬； ATC コード：A10BD05

Competactは、相補的な作用機序を持つ2種類の血糖降下薬（チアゾリジンジオン系のピオグリタゾン塩酸塩とビグアナイド系のメトホルミン塩酸塩）の合剤であり、2型糖尿病患者における血糖コントロールを改善する。チアゾリジンジオン系薬剤は主としてインスリン抵抗性を低下させることにより作用し、ビグアナイド系薬剤は主として肝臓における内因性グルコース産生を減少させることにより作用する。

##### ピオグリタゾン

ピオグリタゾンの効果はインスリン抵抗性を低下させることにより作用する。ピオグリタゾンは特異的な核受容体であるPPAR $\gamma$ （ペルオキシソーム増殖活性化受容体 $\gamma$ ）の活性化を介して肝臓、脂肪及び骨格筋細胞のインスリン感受性を増大させているようである。インスリン抵抗性がある場合、ピオグリタゾンによる治療は肝臓からのグルコースの放出を減少させ、また、末梢のグルコース除去を増大させることが示されている。

2型糖尿病患者の空腹時及び食後の血糖管理が改善される。血糖管理の改善により、空腹時及び食後の血漿中インスリン濃度が低下する。ピオグリタゾン及びグリクラジドの各単独治療を比較した臨床試験は、治療成功期間（治療開始から6ヵ月間でHbA<sub>1c</sub>が8.0%以上になるまでの期間）を評価するために期間を2年まで延長した。Kaplan-Meier解析から、ピオグリタゾンに比較してグリクラジド治療患者において治療成功期間が短いことが示された。

試験2年時点で、HbA<sub>1c</sub>が8.0%未満になることと定義された血糖管理はピオグリタゾン治療群で69%の患者が達成したが、グリクラジド群では50%であった。ピオグリタゾン又はグリクラジドにメトホルミンを上乗せする併用治療を比較するための2年間の試験では、血糖管理がHbA<sub>1c</sub>の治療前値からの平均変化量として測定されたが、治療開始1年時点での値は両群で類似していた。試験2年目におけるHbA<sub>1c</sub>の悪化率は、ピオグリタゾン群でグリクラジド群よりも少なかった。

プラセボ対照比較試験において、3ヵ月間のインスリンの至適投与にて血糖コントロールが不十分な患者に、ピオグリタゾン又はプラセボをランダムに割付け、12ヵ月投与した。ピオグリタゾンを併用投与された患者は、インスリンのみを投与された患者よりHbA<sub>1c</sub>が平均0.45%低下し、インスリンの使用量が減少した。

HOMA解析から、ピオグリタゾンはベータ細胞の機能を改善するだけでなく、インスリン感受性を増大させることが示されている。この効果の維持は、2年間の臨床試験によって示された。

1年間の臨床試験において、ピオグリタゾンは投与前値に比較してアルブミン/クレアチニン比の統計学的に有意な減少を持続させた。

2型糖尿病患者を対象として、ピオグリタゾンの効果検討のため（45 mg単独治療vs プラセボ）18週間の小規模臨床試験が行われた。ピオグリタゾン群で有意な体重増加がみられた。内臓脂肪は有意に減少したが、腹部以外の脂肪の容積は増加した。ピオグリタゾンによる体脂肪分布の変化は、インスリン感受性の改善に伴ったものである。大部分の臨床試験において、プラセボと比較して血漿中の総トリグリセリド及び遊離脂肪酸の減少、並びに臨床的には問題ないわずかなLDLコレステロール値上昇を伴ったHDLコレステロール値の上昇がみられた。実施期間2年までの臨床試験において、ピオグリタゾンはプラセボ、メトホルミン又はグリクラジドに比較して血漿中の総トリグリセリド並びに遊離脂肪酸を減少させ、また、HDLコレステロール値を上昇させた。プラセボに比較してピオグリタゾンはLDLコレステロールを統計学的に有意に上昇させなかったが、メトホルミン及びグリクラジドでは低下がみられた。実施期間20週の試験において、ピオグリタゾンは空腹時トリグリセリド減少はもとより、吸収及び肝臓で合成されるトリグリセリドの両方に対する効果を介して、食後の高トリグリセリド血症を改善した。これらの効果はピオグリタゾンの血糖に対する効果とは独立したものであり、グリベンクラミドとは統計学的に有意に異なっていた。

心血管イベントに関するアウトカムスタディ（PROactive 試験）において、大血管障害の既往を有する2型糖尿病患者5238例に、既存の糖尿病治療薬及び心血管治療薬に加えピオグリタゾン又はプラセボをランダムに割付け最高3.5年間投与した。対象患者は平均62歳、糖尿病罹病期間は平均9.5年であった。約1/3の患者でメトホルミン及び／又はスルホニルウレア剤とインスリンが併用投与された。適格な対象者は以下の既往疾患を1つ以上有する患者とした：心筋梗塞、脳卒中、経皮的心臓インターベーション又は冠動脈バイパス移植、急性冠動脈症候群、冠動脈疾患、末梢性動脈閉塞疾患。患者のほぼ半数が心筋梗塞の既往があり、約20%が脳卒中の既往があった。対象患者の約半数が選択基準の心血管疾患に関する既往の少なくとも2項目以上を有していた。ほとんどの患者（95%）が心血管治療薬（β遮断薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、カルシウムチャネル遮断薬、硝酸剤、利尿薬、アスピリン、スタチン系薬剤、フィブラート系薬剤）を服用していた。

試験は、種々の原因による死亡、非致死性心筋梗塞、脳卒中、急性冠動脈症候群、下腿切断、冠動脈血行再建術、下肢血行再建術などのプライマリーエンドポイントに関しては結論が得られなかったが、ピオグリタゾン使用による長期間の心血管系障害に関する問題は見られなかった。しかし、浮腫、体重増加、心不全の発現頻度は増加した。心不全による

死亡の増加は見られなかった。

#### メトホルミン

メトホルミンは血糖降下作用を有するピグアナイド系薬剤で、基礎及び食後の血漿グルコースを低下させる。インスリン分泌を促進しないため、低血糖症を起こさない。

メトホルミンは以下の3つの機序により作用すると考えられる：

- 糖新生及び糖原分解を抑制することにより肝臓におけるグルコース産生を低下させる。
- 筋肉において、インスリン感受性をやや上昇させ、末梢グルコースの取り込みと利用を改善する。
- 腸管からのグルコース吸収を遅らせる。

メトホルミンは、グリコーゲン合成酵素に作用することにより細胞内のグリコーゲン合成を促進する。メトホルミンは、特定の膜グルコース輸送体（GLUT-1及びGLUT-4）の輸送能を増強する。

ヒトでは、メトホルミンには、血糖に対する作用とは別に、脂質代謝に対する好ましい作用がある。これは、中長期の比較対照臨床試験において治療用量で示されている。メトホルミンによる総コレステロール値、LDLコレステロール値及びトリグリセリド値の低下が認められている。

前向き無作為化試験（UKPDS試験）により、2型糖尿病における厳格な血糖コントロールの長期ベネフィットが立証されている。食事療法のみで失敗後メトホルミンで治療した肥満患者の成績の解析により、以下のことが示された：

- メトホルミンによる全糖尿病関連合併症絶対リスクの有意な低下：メトホルミン群（29.8件/1,000患者・年）vs.食事療法単独群（43.3件/1,000患者・年）、 $p=0.0023$ ；vs.スルホニルウレア剤単独治療群とインスリン単独治療群の併合群（40.1件/1,000患者・年）、 $p=0.0034$ 。
- メトホルミンによる糖尿病関連死絶対リスクの有意な低下：メトホルミン群（7.5件/1,000患者・年）vs.食事療法単独群（12.7件/1,000患者・年）、 $p=0.017$ 。
- メトホルミンによる総死亡絶対リスクの有意な低下：メトホルミン群（13.5件/1,000患者・年）vs.食事療法単独群（20.6件/1,000患者・年）、 $p=0.011$ ；vs.スルホニルウレア剤単独治療群とインスリン単独治療群の併合群（18.9件/1,000患者・年）、 $p=0.021$ 。
- メトホルミンによる心筋梗塞絶対リスクの有意な低下：メトホルミン群（11件/1,000患者・年）vs.食事療法単独群（18件/1,000患者・年）、 $p=0.01$ 。

## 5.2 薬物動態

### Competact

健康人ボランティアを対象とした生物学的同等試験により、Competactはピオグリタゾン錠とメトホルミン錠を併用投与した場合と生物学的に同等であることが示されている。

Competactを健康人ボランティアに投与時、ピオグリタゾンのAUC及びCmaxに食事による影響は認められなかった。しかし、メトホルミンの場合、食事を摂った状態では、平均AUC及びCmaxの低下が認められた（それぞれ13%及び28%）。Tmaxは、食事により、ピオグリタゾンは薬1.9時間、メトホルミンは0.8時間遅延した。

以下の記述は、Competactの各有効成分の薬物動態特性を示すものである。

## ピオグリタゾン塩

### 吸収：

経口投与後ピオグリタゾンは速やかに吸収され、ピオグリタゾン未変化体の最高血漿中濃度には通常投与後2時間で達する。2～60 mgの投与量の範囲では、投与量に比例した血漿中濃度が観察された。投与から4～7日後に定常状態に達する。反復投与によってもピオグリタゾン及びその代謝物の蓄積はみられない。吸収は食事の影響を受けない。絶対バイオアベイラビリティは80%を超える。

### 分布：

ヒトでの分布容積は0.25 l/kgと評価された。

ピオグリタゾン及びすべての活性代謝物は血漿中でほとんど蛋白と結合している(>99%)。

### 代謝：

ピオグリタゾンは脂肪族メチレン基の水酸化によって肝臓で広範な代謝を受ける。代謝の一部は他のアイソフォームの関与があると考えられるが、大部分がチトクロムP450 2C8によるものである。単離した6種の代謝物のうち3種(M-II、M-III及びM-IV)は活性を有する。活性、濃度及び蛋白結合を考慮すると、ピオグリタゾンと代謝物M-IIIは同等に効果に寄与している。代謝物M-IVの効果への寄与はピオグリタゾンの約3倍であり、一方M-IIの相対効力は最小である。

*In vitro*試験では、ピオグリタゾンはチトクロムP450のどのサブタイプも阻害するという証拠は示されていない。主要な誘導可能なP450アイソザイムである1A、2C8/9及び3A4はヒトでは誘導されない。

相互作用試験から、ピオグリタゾンはジゴキシン、ワルファリン、フェンプロクモン及びメトホルミンの薬物動態又は薬力学にも関連する影響を与えないことが示された。

ピオグリタゾンとゲムフィブロジル(チトクロムP450 2C8阻害剤)あるいはリファンピシン(チトクロムP450 2C8誘導剤)との併用投与は、ピオグリタゾンの血漿中濃度をそれぞれ増加あるいは減少させることが報告されている(4.5項参照)。

### 排泄：

放射性標識したピオグリタゾンをヒトに経口投与後に回収された標識は主に糞中(55%)に存在し、また、これより少ない量(45%)が尿中に存在した。動物においては、尿及び糞中のピオグリタゾン未変化体はわずかに検出されるにすぎなかった。ヒトにおける血漿中消失半減期の平均はピオグリタゾン未変化体では5～6時間であり、活性代謝物全体では16～23時間であった。

### 高齢者：

65歳以上及び若年の患者における定常状態の薬物動態は類似している。

### 腎機能障害患者：

腎機能障害患者では、ピオグリタゾン及びその活性代謝物の血漿中濃度は腎機能正常者におけるものより低い、経口投与時のピオグリタゾンクリアランスは類似している。

このため遊離(非結合)のピオグリタゾン濃度に差はない。

### 肝機能障害患者：

血漿中総ピオグリタゾン濃度に差はないが、分布容積が増加する。このため内因性のクリ

アランスは減少し、非結合型ピオグリタゾン濃度の増加を伴う。

#### メトホルミン

##### 吸収:

メトホルミン経口投与後、2.5時間でTmaxに達する。健康人におけるメトホルミン500 mg錠の絶対バイオアベイラビリティは約50%~60%である。経口投与後、20~30%が吸収されずに糞便中に排泄された。

経口投与後、メトホルミンの吸収は飽和し、不完全である。メトホルミン吸収の薬物動態は非線形であると想定される。通常の投与量及び投与方法で、メトホルミンの血漿中濃度は24~48時間以内に定常状態（通常は1 µg/mL未満）に到達する。比較対照臨床試験において、メトホルミンの最高血漿中濃度（Cmax）は、最高用量でも4 µg/mLを超えなかった。

食事によりメトホルミンの吸収が減少し、わずかに遅延する。メトホルミン850 mgを投与後、最高血漿中濃度の40%の低下、AUCの25%の低下及び最高血漿中濃度到達時間の35分の遅延が認められた。これらの低下の臨床的意義は不明である。

##### 分布:

血漿中蛋白にほとんど結合しない。メトホルミンの一部は赤血球中に移行する。最高血中濃度は最高血漿中濃度よりも低く、ほぼ同時に到達する。赤血球が二次的な分布コンパートメントである可能性が高い。平均Vdは63~276 Lであった。

##### 代謝:

メトホルミンは未変化体のまま尿中に排泄される。ヒトで代謝物は認められていない。

##### 排泄:

メトホルミンの腎クリアランスは>400 mL/分であり、メトホルミンは糸球体ろ過及び尿細管分泌により排泄されることが示唆される。経口投与後、見かけの終末相消失半減期は約6.5時間である。腎機能が低下すると、腎クリアランスはクレアチニンクリアランスに比例して低下するため、消失半減期が延長し、血漿中メトホルミン濃度が上昇する。

### 5.3 前臨床安全性

Competactの両成分を併用投与した動物実験は実施されていない。以下のデータは、ピオグリタゾン又はメトホルミンの各々に関して実施された実験で得た結果である。

#### ピオグリタゾン

毒性試験でマウス、ラット、イヌ及びサルに反復投与した結果、血液希釈、貧血及び可逆性異常心肥大を伴う血漿量の増大が一貫して認められた。加えて、脂肪の沈着及び浸潤の増加がみられた。血漿中濃度が臨床的曝露量の≤4倍の場合には、これらの知見は動物種を越えてみられた。ピオグリタゾンを投与した動物実験で、胎仔の発育遅延が顕著であった。これは、妊娠中の母動物においては、ピオグリタゾンにより高インスリン血症が軽減し、また、インスリン抵抗性が増加して、胎仔の成長に必要な代謝基質の利用性が低下したことによる。

一連の包括的な*in vivo* 及び *in vitro*の遺伝毒性試験で、ピオグリタゾンは遺伝毒性を持たないことが示された。2年間までのピオグリタゾンを投与されたラットで、膀胱上皮の過形成（雄及び雌）及び腫瘍（雄）発生の頻度の増加が明らかになった。この知見の妥当性については不明である。マウスでは雌雄共にがん原性は認められなかった。イヌ又はサルにおける膀胱の過形成は投与12ヵ月まで認められていない。

家族性腺腫様ポリープ（FAP）の動物モデルにおいては、他の2種のチアゾリジンジオンが大腸での腫瘍を増加させている。この知見の妥当性は不明である。

#### メトホルミン：

従来の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖毒性試験に基づくメトホルミンの前臨床データでは、ヒトに対する特別な危険性は示されていない。

## **6. 製剤に関する事項**

### **6.1 添加剤**

#### *錠剤部分：*

結晶セルロース

ポビドン（K30）

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

#### *フィルムコート部分：*

ヒプロメロース

マクロゴール8000

タルク

二酸化チタン

### **6.2 配合禁忌**

該当せず。

### **6.3 有効期間**

3年

### **6.4 保管上の注意**

本薬剤の保管に関して特別な注意なし。

### **6.5 容器の性質及び内容物**

アルミニウム／アルミニウムブリスター、14、28、30、50、56、60、90、98、及び180錠包装。

全包装サイズが販売されているとは限らない。

### **6.6 使用・取扱い方法**

特別な要件はない。

## **7. 販売承認取得者**

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd  
Arundel Great Court  
2 Arundel Street  
London  
WC2R 3DA  
United Kingdom

**8. 販売承認番号**

EU/1/06/354/001-9

**9. 販売承認日／販売承認更新日**

2006年7月28日

**10. 改訂日**

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Competact 15 mg/850 mg film-coated tablets.

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each tablet contains 15 mg of pioglitazone (as hydrochloride) and 850 mg of metformin hydrochloride.

For a full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Film-coated tablet

The tablets are white to off-white, oblong, film-coated, embossed '15 / 850' on one face and '4833M' on the other.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Competact is indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients, particularly overweight patients, who are unable to achieve sufficient glycaemic control at their maximally tolerated dose of oral metformin alone.

### **4.2 Posology and method of administration**

#### *Dosage in adults:*

The usual dose of Competact is 30 mg/day pioglitazone plus 1700 mg/day of metformin hydrochloride (this dosage is achievable with one tablet of Competact 15 mg/850 mg, taken twice a day).

Dose titration with pioglitazone (added to the optimal dose of metformin) should be considered before the patient is switched to Competact.

When clinically appropriate, direct change from metformin monotherapy to Competact may be considered.

Taking Competact with, or just after food, may reduce gastrointestinal symptoms associated with metformin.

#### *Elderly:*

As metformin is excreted via the kidney, and elderly patients have a tendency to decreased renal function, elderly patients taking Competact should have their renal function monitored regularly (see sections 4.3 and 4.4).

#### *Patients with renal impairment:*

Competact should not be used in patients with renal failure or renal dysfunction (creatinine clearance < 60 ml/min) (see sections 4.3 and 4.4).

#### *Patients with hepatic impairment:*

Competact should not be used in patients with hepatic impairment (see sections 4.3 and 4.4).

#### *Children and adolescents:*

There are no data available on the use of pioglitazone in patients under 18 years of age and therefore the use of Competact in this age group is not recommended.

### **4.3 Contraindications**

Competact is contraindicated in patients with:

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients
- Cardiac failure or history of cardiac failure (NYHA stages I to IV)
- Acute or chronic disease which may cause tissue hypoxia such as cardiac or respiratory failure, recent myocardial infarction, shock
- Hepatic impairment
- Acute alcohol intoxication, alcoholism
- Diabetic ketoacidosis or diabetic pre-coma
- Renal failure or renal dysfunction (creatinine clearance <60 ml/min) (see section 4.4).
- Acute conditions with the potential to alter renal function such as:
- Dehydration
- Severe infection
- Shock
- Intravascular administration of iodinated contrast agents (see section 4.4)
- Lactation

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

There is no clinical experience of pioglitazone in triple combination with other oral antidiabetic agents.

#### *Lactic acidosis:*

Lactic acidosis is a very rare, but serious, metabolic complication that can occur due to metformin accumulation. Reported cases of lactic acidosis in patients on metformin have occurred primarily in diabetic patients with significant renal failure. The incidence of lactic acidosis can and should be reduced by assessing also other associated risk factors such as poorly controlled diabetes, ketosis, prolonged fasting, excessive alcohol intake, hepatic insufficiency and any condition associated with hypoxia.

#### *Diagnosis:*

Lactic acidosis is characterised by acidotic dyspnoea, abdominal pain and hypothermia followed by coma. Diagnostic laboratory findings are decreased blood pH, plasma lactate levels above 5mmol/l, and an increased anion gap and lactate/pyruvate ratio. If metabolic acidosis is suspected, treatment with the medicinal product should be discontinued and the patient hospitalised immediately (see section 4.9).

### *Renal Function:*

As metformin is excreted by the kidney, serum creatinine concentrations should be determined regularly:

- at least once a year in patients with normal renal function
- at least two to four times a year in patients with serum creatinine levels at the upper limits of normal and in elderly subjects

Decreased renal function in elderly patients is frequent and asymptomatic. Special caution should be exercised in situations where renal function may become impaired, for example when initiating antihypertensive therapy or diuretic therapy and when starting treatment with a NSAID.

### *Fluid retention and cardiac failure:*

Pioglitazone can cause fluid retention, which may exacerbate or precipitate heart failure. When treating patients who have at least one risk factor for development of congestive heart failure (e.g. prior myocardial infarction or symptomatic coronary artery disease), physicians should start with the lowest available dose and increase the dose gradually. Patients should be observed for signs and symptoms of heart failure, weight gain or oedema particularly those with reduced cardiac reserve. There have been cases of cardiac failure reported from the market when pioglitazone was used in combination with insulin. or patients with a history of cardiac failure. Since insulin and pioglitazone are associated with fluid retention, concomitant administration of insulin and Competact may increase the risk of oedema. Competact should be discontinued if any deterioration in cardiac status occurs.

A cardiovascular outcome study of pioglitazone has been performed in patients under 75 years with type 2 diabetes mellitus and pre-existing major macrovascular disease. Pioglitazone or placebo was added to existing antidiabetic and cardiovascular therapy for up to 3.5 years. This study showed an increase in reports of heart failure, however this did not lead to an increase in mortality in this study. Caution should be exercised in patients over 75 years because of the limited experience in this patient group.

### *Monitoring of Liver Function:*

There have been rare reports of hepatocellular dysfunction during post-marketing experience with pioglitazone (see section 4.8). It is recommended, therefore, that patients treated with Competact undergo periodic monitoring of liver enzymes. Liver enzymes should be checked prior to the initiation of therapy with Competact in all patients. Therapy with Competact should not be initiated in patients with increased baseline liver enzyme levels (ALT >2.5 X upper limit of normal) or with any other evidence of liver disease.

Following initiation of therapy with Competact, it is recommended that liver enzymes be monitored periodically according to clinical judgement. If ALT levels are increased to 3 X upper limit of normal during Competact therapy, liver enzyme levels should be reassessed as soon as possible. If ALT levels remain >3 X the upper limit of normal, therapy should be discontinued. If any patient develops symptoms suggesting hepatic dysfunction, which may include unexplained nausea, vomiting, abdominal pain, fatigue, anorexia and/or dark urine, liver enzymes should be checked. The decision whether to continue the patient on therapy with Competact should be guided by clinical judgement pending laboratory evaluations. If jaundice is observed, drug therapy should be discontinued.

### *Weight Gain:*

In clinical trials with pioglitazone there was evidence of dose related weight gain, which may be due to fat accumulation and in some cases associated with fluid retention. In some cases weight increase may be a symptom of cardiac failure, therefore weight should be closely monitored.

### *Haematology:*

There was a small reduction in mean haemoglobin (4 % relative reduction) and haematocrit (4.1 % relative reduction) during therapy with pioglitazone, consistent with haemodilution. Similar changes were seen in metformin (haemoglobin 3 - 4 % and haematocrit 3.6 – 4.1 % relative reductions) treated patients in comparative controlled trials with pioglitazone.

### *Hypoglycaemia*

Patients receiving pioglitazone in dual oral therapy with a sulphonylurea may be at risk for dose-related hypoglycaemia, and a reduction in the dose of the sulphonylurea may be necessary.

### *Eye disorders:*

Post-marketing reports of new-onset or worsening diabetic macular oedema with decreased visual acuity have been reported with thiazolidinediones, including pioglitazone. Many of these patients reported concurrent peripheral oedema. It is unclear whether or not there is a direct association between pioglitazone and macular oedema but prescribers should be alert to the possibility of macular oedema if patients report disturbances in visual acuity; an appropriate ophthalmological referral should be considered.

### *Surgery:*

As Competact contains metformin hydrochloride, the treatment should be discontinued 48 hours before elective surgery with general anaesthesia and should not be usually resumed earlier than 48 hours afterwards.

### *Administration of iodinated contrast agent:*

The intravascular administration of iodinated contrast agents in radiological studies can lead to renal failure. Therefore, due to the metformin active substance, Competact should be discontinued prior to, or at the time of the test and not reinstituted until 48 hours afterwards, and only after renal function has been re-evaluated and found to be normal (see section 4.5).

### *Polycystic ovarian syndrome:*

As a consequence of enhancing insulin action, pioglitazone treatment in patients with polycystic ovarian syndrome may result in resumption of ovulation. These patients may be at risk of pregnancy. Patients should be aware of the risk of pregnancy and if a patient wishes to become pregnant or if pregnancy occurs, the treatment should be discontinued (see section 4.6).

### *Others:*

An increased incidence in bone fractures in women was seen in a pooled analysis of adverse event reports of bone fracture from randomised, controlled, double blind clinical trials in over 8100 pioglitazone and 7400 comparator treated patients, on treatment for up to 3.5 years.

Fractures were observed in 2.6% of women taking pioglitazone compared to 1.7% of women treated with a comparator. No increase in fracture rates was observed in men treated with pioglitazone (1.3%) versus comparator (1.5%).

The fracture incidence calculated was 1.9 fractures per 100 patient years in women treated with pioglitazone and 1.1 fractures per 100 patient years in women treated with a comparator. The observed excess risk of fractures for women in this dataset on pioglitazone is therefore 0.8 fractures per 100 patient years of use.

In the 3.5 year cardiovascular risk PROactive study, 44/870 (5.1%; 1.0 fractures per 100 patient years) of pioglitazone-treated female patients experienced fractures compared to 23/905 (2.5%; 0.5 fractures

per 100 patient years) of female patients treated with comparator. No increase in fracture rates was observed in men treated with pioglitazone (1.7%) versus comparator (2.1%). The observed excess risk of fractures for women on pioglitazone in this study is therefore 0.5 fractures per 100 patient years of use.

The risk of fractures should be considered in the long term care of women treated with pioglitazone.

Pioglitazone should be used with caution during concomitant administration of cytochrome P450 2C8 inhibitors (e.g. gemfibrozil) or inducers (e.g. rifampicin). Glycaemic control should be monitored closely. Pioglitazone dose adjustment within the recommended posology or changes in diabetic treatment should be considered (see section 4.5).

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

There have been no formal interaction studies for Competact. The following statements reflect the information available on the individual active substances (pioglitazone and metformin).

Interaction studies have shown that pioglitazone has no relevant effect on either the pharmacokinetics or pharmacodynamics of digoxin, warfarin, phenprocoumon and metformin. Studies in man suggest no induction of the main inducible cytochrome P450, 1A, 2C8/9 and 3A4. *In vitro* studies have shown no inhibition of any subtype of cytochrome P450. Interactions with substances metabolised by these enzymes, e.g. oral contraceptives, cyclosporin, calcium channel blockers, and HMGCoA reductase inhibitors are not to be expected.

Co-administration of pioglitazone with gemfibrozil (an inhibitor of cytochrome P450 2C8) is reported to result in a 3-fold increase in AUC of pioglitazone. Since there is a potential for an increase in dose-related adverse events, a decrease in the dose of pioglitazone may be needed when gemfibrozil is concomitantly administered. Close monitoring of glycaemic control should be considered (see section 4.4). Co-administration of pioglitazone with rifampicin (an inducer of cytochrome P450 2C8) is reported to result in a 54% decrease in AUC of pioglitazone. The pioglitazone dose may need to be increased when rifampicin is concomitantly administered. Close monitoring of glycaemic control should be considered (see section 4.4).

There is increased risk of lactic acidosis in acute alcohol intoxication (particularly in the case of fasting, malnutrition or hepatic insufficiency) due to the metformin active substance of Competact (see section 4.4). Avoid consumption of alcohol and medicinal products containing alcohol.

Intravascular administration of iodinated contrast agents in radiological studies may lead to renal failure, resulting in metformin accumulation and risk of lactic acidosis. Metformin should be discontinued prior to, or at the time of the test and not reinstituted until 48 hours afterwards, and only after renal function has been re-evaluated and found to be normal.

Cationic drugs that are eliminated by renal tubular secretion (e.g. cimetidine) may interact with metformin by competing for common renal tubular transport systems. A study conducted in seven normal healthy volunteers showed that cimetidine, administered as 400 mg twice daily, increased metformin systemic exposure (AUC) by 50% and  $C_{max}$  by 81%. Therefore, close monitoring of glycaemic control, dose adjustment within the recommended posology and changes in diabetic treatment should be considered when cationic drugs that are eliminated by renal tubular secretion are co-administered.

#### **Combinations requiring precautions for use**

Glucocorticoids (given by systemic and local routes), beta-2-agonists, and diuretics have intrinsic hyperglycaemic activity. The patient should be informed and more frequent blood glucose monitoring performed, especially at the beginning of treatment. If necessary, the dosage of the antihyperglycaemic medicinal product should be adjusted during therapy with the other medicinal product and on its discontinuation.

ACE-inhibitors may decrease the blood glucose levels. If necessary, the dosage of the antihyperglycaemic medicinal product should be adjusted during therapy with the other medicinal product and on its discontinuation.

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

For Competact no preclinical or clinical data on exposed pregnancies or lactation are available.

##### *Risk related to pioglitazone:*

There are no adequate human data from the use of pioglitazone in pregnant women. Animal studies have not shown teratogenic effects but have shown foetotoxicity related to the pharmacologic action (see section 5.3).

##### *Risk related to metformin:*

Animal studies have not revealed teratogenic effects. Small clinical trials have not revealed metformin to have malformative effects.

However, Competact should not be used during pregnancy and in women of child-bearing age not using contraceptive measures. If a patient wishes to become pregnant or if a pregnancy occurs, treatment with Competact should be discontinued.

Both pioglitazone and metformin have been shown to be present in the milk of lactating rats. It is not known whether breast-feeding will lead to exposure of the infant to the medicinal product. Competact must therefore not be used in women who are breast-feeding (see section 4.3).

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No effects on ability to drive and use machines have been observed.

#### **4.8 Undesirable effects**

There have been no therapeutic clinical trials conducted with Competact tablets however bioequivalence of Competact with co-administered pioglitazone and metformin has been demonstrated (see section 5.2).

Adverse reactions reported in excess (>0.5%) of placebo and as more than an isolated case in patients receiving pioglitazone in combination with metformin in double-blind studies are listed below as MedDRA preferred term by system organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as: common (> 1/100, < 1/10); uncommon (> 1/1000, < 1/100); rare (>1/10000, < 1/1000); very rare (< 1/10000); isolated reports; not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

#### **PIOGLITAZONE IN COMBINATION THERAPY WITH METFORMIN**

##### *Blood and lymphatic system disorders*

Common: anaemia

##### *Eye disorders*

Common: visual disturbance

##### *Gastrointestinal disorders*

Uncommon: flatulence

#### *Metabolism and nutrition disorders*

Common: weight increased

#### *Musculoskeletal system and connective tissue disorders*

Common: arthralgia

#### *Nervous system disorders*

Common: headache

#### *Renal and urinary disorders*

Common: haematuria

#### *Reproductive system and breast disorders*

Common: erectile dysfunction

In active comparator controlled trials oedema was reported in 6.3% of patients treated with metformin and pioglitazone, whereas the addition of sulphonylurea to metformin treatment resulted in oedema in 2.2% of patients. The reports of oedema were generally mild to moderate and usually did not require discontinuation of treatment.

In active comparator controlled trials mean weight increase with pioglitazone given as monotherapy was 2 – 3 kg over one year. In combination trials pioglitazone added to metformin resulted in mean weight increase over one year of 1.5 kg.

Visual disturbance has been reported mainly early in treatment and is related to changes in blood glucose due to temporary alteration in the turgidity and refractive index of the lens as seen with other hypoglycaemic agents.

In clinical trials with pioglitazone the incidence of elevations of ALT greater than three times the upper limit of normal was equal to placebo but less than that seen in metformin or sulphonylurea comparator groups. Mean levels of liver enzymes decreased with treatment with pioglitazone. Rare cases of elevated liver enzymes and hepatocellular dysfunction have occurred in post-marketing experience. Although in very rare cases fatal outcome has been reported, causal relationship has not been established.

In controlled clinical trials the incidence of reports of heart failure with pioglitazone treatment was the same as in placebo, metformin and sulphonylurea treatment groups, but was increased when used in combination therapy with insulin. In an outcome study of patients with pre-existing major macrovascular disease, the incidence of serious heart failure was 1.6% higher with pioglitazone than with placebo, when added to therapy that included insulin. However, this did not lead to an increase in mortality in this study. Heart failure has been reported rarely with marketing use of pioglitazone, but more frequently when pioglitazone was used in combination with insulin or in patients with a history of cardiac failure.

#### Additional information on the individual active substances of the fixed dose combination

##### Pioglitazone

In double blind placebo controlled clinical trials with pioglitazone upper respiratory tract infection and hyposensitivity were common; sinusitis and insomnia were uncommon.

## POST-MARKETING DATA

### *Eye disorders*

Macular oedema: not known

### *Metformin*

#### *Metabolism and nutrition disorders:*

Very rare: Decrease of vitamin B12 absorption with decrease of serum levels during long-term use of metformin. Consideration of such aetiology is recommended if a patient presents with megaloplastic anaemia.

Very rare: Lactic acidosis (see 4.4 Special warnings and precautions for use).

#### *Nervous system disorders:*

Common: Taste disturbance

#### *Gastrointestinal disorders:*

Very common: Gastrointestinal disorders such as nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain and loss of appetite. These undesirable effects occur most frequently during initiation of therapy and resolve spontaneously in most cases.

#### *Hepatobiliary disorders:*

Isolated reports: Liver function tests abnormalities or hepatitis resolving upon metformin discontinuation.

#### *Skin and subcutaneous tissue disorders:*

Very rare: Skin reactions such as erythema, pruritis, urticaria.

A pooled analysis was conducted of adverse event reports of bone fractures from randomised, comparator controlled, double blind clinical trials in over 8100 patients in the pioglitazone-treated groups and 7400 in the comparator-treated groups of up to 3.5 years duration. A higher rate of fractures was observed in women taking pioglitazone (2.6%) versus comparator (1.7%). No increase in fracture rates was observed in men treated with pioglitazone (1.3%) versus comparator (1.5%).

In the 3.5 year PROactive study, 44/870 (5.1%) of pioglitazone-treated female patients experienced fractures compared to 23/905 (2.5%) of female patients treated with comparator. No increase in fracture rates was observed in men treated with pioglitazone (1.7%) versus comparator (2.1%).

## **4.9 Overdose**

No data are available with regard to overdose of Competact.

Patients have taken pioglitazone at higher than the recommended highest dose of 45 mg daily. The maximum reported dose of 120 mg/day for four days, then 180 mg/day for seven days was not associated with any symptoms.

A large overdose of metformin (or coexisting risks of lactic acidosis) may lead to lactic acidosis which is a medical emergency and must be treated in hospital.

The most effective method to remove lactate and metformin is haemodialysis.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Combinations of oral blood glucose lowering drugs, ATC code: A10BD05.

Competact combines two antihyperglycaemic agents with complementary mechanisms of action to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes: pioglitazone, a member of the thiazolidinedione class and metformin hydrochloride, a member of the biguanide class. Thiazolidinediones act primarily by reducing insulin resistance and biguanides act primarily by decreasing endogenous hepatic glucose production.

#### *Pioglitazone*

Pioglitazone effects may be mediated by a reduction of insulin resistance. Pioglitazone appears to act via activation of specific nuclear receptors (peroxisome proliferator activated receptor gamma) leading to increased insulin sensitivity of liver, fat and skeletal muscle cells in animals. Treatment with pioglitazone has been shown to reduce hepatic glucose output and to increase peripheral glucose disposal in the case of insulin resistance.

Fasting and postprandial glycaemic control is improved in patients with type 2 diabetes mellitus. The improved glycaemic control is associated with a reduction in both fasting and postprandial plasma insulin concentrations. A clinical trial of pioglitazone vs. gliclazide as monotherapy was extended to two years in order to assess time to treatment failure (defined as appearance of  $HbA_{1c} \geq 8.0\%$  after the first six months of therapy). Kaplan-Meier analysis showed shorter time to treatment failure in patients treated with gliclazide, compared with pioglitazone. At two years, glycaemic control (defined as  $HbA_{1c} < 8.0\%$ ) was sustained in 69% of patients treated with pioglitazone, compared with 50% of patients on gliclazide. In a two-year study of combination therapy comparing pioglitazone with gliclazide when added to metformin, glycaemic control measured as mean change from baseline in  $HbA_{1c}$  was similar between treatment groups after one year. The rate of deterioration of  $HbA_{1c}$  during the second year was less with pioglitazone than with gliclazide.

In a placebo controlled trial, patients with inadequate glycaemic control despite a three month insulin optimisation period were randomised to pioglitazone or placebo for 12 months. Patients receiving pioglitazone had a mean reduction in  $HbA_{1c}$  of 0.45% compared with those continuing on insulin alone, and a reduction of insulin dose in the pioglitazone treated group.

HOMA analysis shows that pioglitazone improves beta cell function as well as increasing insulin sensitivity. Two-year clinical studies have shown maintenance of this effect.

In one year clinical trials, pioglitazone consistently gave a statistically significant reduction in the albumin/creatinine ratio compared to baseline.

The effect of pioglitazone (45 mg monotherapy vs. placebo) was studied in a small 18-week trial in type 2 diabetics. Pioglitazone was associated with significant weight gain. Visceral fat was significantly decreased, while there was an increase in extra-abdominal fat mass. Similar changes in body fat distribution on pioglitazone have been accompanied by an improvement in insulin sensitivity. In most clinical trials, reduced total plasma triglycerides and free fatty acids, and increased HDL-cholesterol levels were observed as compared to placebo, with small, but not clinically significant increases in LDL-cholesterol levels. In clinical trials of up to two years duration, pioglitazone reduced total plasma triglycerides and free fatty acids, and increased HDL-cholesterol levels, compared with placebo, metformin or gliclazide. Pioglitazone did not cause statistically significant increases in LDL-cholesterol levels compared with placebo, whilst reductions were observed with metformin and gliclazide. In a 20-week study, as well as reducing fasting triglycerides, pioglitazone reduced postprandial hypertriglyceridaemia through an effect on both absorbed and hepatically synthesised

triglycerides. These effects were independent of pioglitazone's effects on glycaemia and were statistically significantly different to glibenclamide.

In PROactive, a cardiovascular outcome study, 5238 patients with type 2 diabetes mellitus and pre-existing major macrovascular disease were randomised to pioglitazone or placebo in addition to existing antidiabetic and cardiovascular therapy, for up to 3.5 years. The study population had an average age of 62 years; the average duration of diabetes was 9.5 years. Approximately one third of patients were receiving insulin in combination with metformin and/or a sulphonylurea. To be eligible patients had to have had one or more of the following: myocardial infarction, stroke, percutaneous cardiac intervention or coronary artery bypass graft, acute coronary syndrome, coronary artery disease, or peripheral arterial obstructive disease. Almost half of the patients had a previous myocardial infarction and approximately 20% had had a stroke. Approximately half of the study population had at least two of the cardiovascular history entry criteria. Almost all subjects (95%) were receiving cardiovascular medications (beta blockers, ACE inhibitors, angiotensin II antagonists, calcium channel blockers, nitrates, diuretics, aspirin, statins, fibrates).

Although the study failed regarding its primary endpoint, which was a composite of all-cause mortality, non-fatal myocardial infarction, stroke, acute coronary syndrome, major leg amputation, coronary revascularisation and leg revascularisation, the results suggest that there are no long-term cardiovascular concerns regarding use of pioglitazone. However, the incidence of oedema, weight gain and heart failure were increased. No increase in mortality from heart failure was observed.

### *Metformin*

Metformin is a biguanide with antihyperglycaemic effects, lowering both basal and postprandial plasma glucose. It does not stimulate insulin secretion and therefore does not produce hypoglycaemia.

Metformin may act via three mechanisms:

- by reduction of hepatic glucose production by inhibiting gluconeogenesis and glycogenolysis
- in muscle, by modestly increasing insulin sensitivity, improving peripheral glucose uptake and utilisation
- by delaying intestinal glucose absorption.

Metformin stimulates intracellular glycogen synthesis by acting on glycogen synthase. Metformin increases the transport capacity of specific types of membrane glucose transporters (GLUT-1 and GLUT-4).

In humans, independently of its action on glycaemia, metformin has favourable effects on lipid metabolism. This has been shown at therapeutic doses in controlled, medium-term or long-term clinical studies: metformin reduces total cholesterol, LDLc and triglyceride levels.

The prospective randomised (UKPDS) study has established the long-term benefit of intensive blood glucose control in type 2 diabetes. Analysis of the results for overweight patients treated with metformin after failure of diet alone showed:

- a significant reduction of the absolute risk of any diabetes-related complication in the metformin group (29.8 events/1,000 patient-years) versus diet alone (43.3 events/1,000 patient-years),  $p=0.0023$ , and versus the combined sulphonylurea and insulin monotherapy groups (40.1 events/1,000 patient-years),  $p=0.0034$
- a significant reduction of the absolute risk of any diabetes-related mortality: metformin 7.5 events/1,000 patient-years, diet alone 12.7 events/1,000 patient-years,  $p=0.017$
- a significant reduction of the absolute risk of overall mortality: metformin 13.5 events/1,000 patient-years versus diet alone 20.6 events/1,000 patient-years, ( $p=0.011$ ), and versus the combined sulphonylurea and insulin monotherapy groups 18.9 events/1,000 patient-years ( $p=0.021$ )
- a significant reduction in the absolute risk of myocardial infarction: metformin 11 events/1,000 patient-years, diet alone 18 events/1,000 patient-years, ( $p=0.01$ ).

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Competact

Bioequivalence studies in healthy volunteers have shown Competact to be bioequivalent to the administration of pioglitazone and metformin given as separate tablets.

Food had no effect on the AUC and  $C_{\max}$  of pioglitazone when Competact was administered to healthy volunteers. However, in the case of metformin, in the fed state the mean AUC and  $C_{\max}$  were lower (13% and 28% respectively).  $T_{\max}$  was delayed by food by approximately 1.9h for pioglitazone and 0.8 h for metformin.

The following statements reflect the pharmacokinetic properties of the individual active substances of Competact.

### Pioglitazone

#### *Absorption:*

Following oral administration, pioglitazone is rapidly absorbed, and peak plasma concentrations of unchanged pioglitazone are usually achieved 2 hours after administration. Proportional increases of the plasma concentration were observed for doses from 2 – 60 mg. Steady state is achieved after 4–7 days of dosing. Repeated dosing does not result in accumulation of the compound or metabolites. Absorption is not influenced by food intake. Absolute bioavailability is greater than 80 %.

#### *Distribution:*

The estimated volume of distribution in humans is 0.25 l/kg.

Pioglitazone and all active metabolites are extensively bound to plasma protein (> 99 %).

#### *Metabolism:*

Pioglitazone undergoes extensive hepatic metabolism by hydroxylation of aliphatic methylene groups. This is predominantly via cytochrome P450 2C8 although other isoforms may be involved to a lesser degree. Three of the six identified metabolites are active (M-II, M-III, and M-IV). When activity, concentrations and protein binding are taken into account, pioglitazone and metabolite M-III contribute equally to efficacy. On this basis M-IV contribution to efficacy is approximately three-fold that of pioglitazone, whilst the relative efficacy of M-II is minimal.

*In vitro* studies have shown no evidence that pioglitazone inhibits any subtype of cytochrome P450. There is no induction of the main inducible P450 isoenzymes 1A, 2C8/9, and 3A4 in man.

Interaction studies have shown that pioglitazone has no relevant effect on either the pharmacokinetics or pharmacodynamics of digoxin, warfarin, phenprocoumon and metformin. Concomitant administration of pioglitazone with gemfibrozil (an inhibitor of cytochrome P450 2C8) or with rifampicin (an inducer of cytochrome P450 2C8) is reported to increase or decrease, respectively, the plasma concentration of pioglitazone (see section 4.5).

#### *Elimination:*

Following oral administration of radiolabeled pioglitazone to man, recovered label was mainly in faeces (55%) and a lesser amount in urine (45%). In animals, only a small amount of unchanged pioglitazone can be detected in either urine or faeces. The mean plasma elimination half-life of unchanged pioglitazone in man is 5 to 6 hours and for its total active metabolites 16 to 23 hours.

#### *Elderly:*

Steady state pharmacokinetics are similar in patients age 65 and over and young subjects.

#### *Patients with renal impairment:*

In patients with renal impairment, plasma concentrations of pioglitazone and its metabolites are lower than those seen in subjects with normal renal function, but oral clearance of parent substance is similar. Thus free (unbound) pioglitazone concentration is unchanged.

#### *Patients with hepatic impairment:*

Total plasma concentration of pioglitazone is unchanged, but with an increased volume of distribution. Intrinsic clearance is therefore reduced, coupled with a higher unbound fraction of pioglitazone.

### Metformin

#### *Absorption:*

After an oral dose of metformin,  $t_{max}$  is reached in 2.5 h. Absolute bioavailability of a 500 mg metformin tablet is approximately 50-60% in healthy subjects. After an oral dose, the non-absorbed fraction recovered in faeces was 20-30%.

After oral administration, metformin absorption is saturable and incomplete. It is assumed that the pharmacokinetics of metformin absorption is non-linear. At the usual metformin doses and dosing schedules, steady state plasma concentrations are reached within 24-48 h and are generally less than 1 µg/ml. In controlled clinical trials, maximum metformin plasma levels ( $C_{max}$ ) did not exceed 4 µg/ml, even at maximum doses.

Food decreases the extent and slightly delays the absorption of metformin. Following administration of a dose of 850 mg, a 40% lower plasma peak concentration, a 25% decrease in AUC and a 35 min prolongation of time to peak plasma concentration was observed. The clinical relevance of this decrease is unknown.

#### *Distribution:*

Plasma protein binding is negligible. Metformin partitions into erythrocytes. The blood peak is lower than the plasma peak and appears at approximately the same time. The red blood cells most likely represent a secondary compartment of distribution. The mean  $V_d$  ranged between 63 – 276 l.

#### *Metabolism:*

Metformin is excreted unchanged in the urine. No metabolites have been identified in humans.

#### *Elimination:*

Renal clearance of metformin is >400ml/min, indicating that metformin is eliminated by glomerular filtration and tubular secretion. Following an oral dose, the apparent terminal elimination half-life is approximately 6.5 h. When renal function is impaired, renal clearance is decreased in proportion to that of creatinine and thus the elimination half-life is prolonged, leading to increased levels of metformin in plasma.

### **5.3 Preclinical safety data**

No animal studies have been conducted with the combined products in Competact. The following data are findings in studies performed with pioglitazone or metformin individually.

### Pioglitazone:

In toxicology studies, plasma volume expansion with haemodilution, anaemia, and reversible eccentric cardiac hypertrophy was consistently apparent after repeated dosing of mice, rats, dogs, and monkeys. In addition, increased fatty deposition and infiltration were observed. These findings were observed across species at plasma concentrations  $\leq 4$  times the clinical exposure. Foetal growth restriction was apparent in animal studies with pioglitazone. This was attributable to the action of pioglitazone in diminishing the maternal hyperinsulinaemia and increased insulin resistance that occurs during pregnancy thereby reducing the availability of metabolic substrates for foetal growth.

Pioglitazone was devoid of genotoxic potential in a comprehensive battery of *in vivo* and *in vitro* genotoxicity assays. An increased incidence of hyperplasia (males and females) and tumours (males) of the urinary bladder epithelium was apparent in rats treated with pioglitazone for up to 2 years. The relevance of this finding is unknown. There was no tumorigenic response in mice of either sex. Hyperplasia of the urinary bladder was not seen in dogs or monkeys treated for up to 12 months.

In an animal model of familial adenomatous polyposis (FAP), treatment with two other thiazolidinediones increased tumour multiplicity in the colon. The relevance of this finding is unknown.

### Metformin:

Preclinical data for metformin reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### *Tablet Core:*

Microcrystalline cellulose  
Povidone (K30)  
Croscarmellose sodium  
Magnesium stearate

#### *Film Coat:*

Hypromellose  
Macrogol 8000  
Talc  
Titanium dioxide.

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

3 years.

### **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special storage conditions.

#### **6.5 Nature and contents of container**

Aluminium/aluminium blisters, packs of 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 and 180 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

#### **6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements.

### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd  
Arundel Great Court  
2, Arundel Street  
London WC2R 3DA  
United Kingdom

### **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/354/001-9

### **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

28 July 2006

### **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

## **ANNEX II**

- A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDERS  
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

## **A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

### Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Takeda Italia Farmaceutici S.p.A  
Via Crosa, 86  
28065 Cerano (NO)  
Italy

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
County Wicklow  
Ireland

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria 30  
28108 Alcobendas  
Madrid  
Spain

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

## **B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

### **• CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to medical prescription.

### **• CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

#### *Pharmacovigilance system*

The MAH must ensure that the system of pharmacovigilance, as described in the July 2007 version, is in place and functioning before and whilst the product is on the market.

#### *Risk Management Plan*

The MAH commits to performing the studies and additional pharmacovigilance activities detailed in the Pharmacovigilance Plan, as agreed in version 3.0 of the Risk Management Plan (RMP), and any subsequent updates of the RMP agreed by the CHMP.

As per the CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, the updated RMP should be submitted at the same time as the next Periodic Safety Update Report (PSUR).

In addition, an updated RMP should be submitted

- When new information is received that may impact on the current Safety Specification, Pharmacovigilance Plan or risk minimisation activities
- Within 60 days of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached
- At the request of the EMEA.

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

## **A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**CARTON**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Competact 15 mg/850 mg film-coated tablets

Pioglitazone (as hydrochloride)  
metformin hydrochloride

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each tablet contains 15 mg pioglitazone (as hydrochloride) and 850 mg metformin hydrochloride.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

14 tablets  
28 tablets  
30 tablets  
50 tablets  
56 tablets  
60 tablets  
90 tablets  
98 tablets  
180 tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

For oral use.  
Read the package leaflet before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN**

Keep out of the reach and sight of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

Expiry date: {month/year}

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS****10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE****11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd  
Arundel Great Court  
2, Arundel Street  
London WC2R 3DA  
United Kingdom

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/06/354/001 14 tablets  
EU/1/06/354/002 28 tablets  
EU/1/06/354/003 30 tablets  
EU/1/06/354/004 50 tablets  
EU/1/06/354/005 56 tablets  
EU/1/06/354/006 60 tablets  
EU/1/06/354/007 90 tablets  
EU/1/06/354/008 98 tablets  
EU/1/06/354/009 180 tablets

**13. BATCH NUMBER**

Batch number: {number}

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE****16. INFORMATION IN BRAILLE**

Competact 15 mg/850 mg tablets.

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS****BLISTER****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Competact 15 mg/850 mg tablets

Pioglitazone (as HCl)  
metformin hydrochloride

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Takeda (logo)

**3. EXPIRY DATE**

Expiry date: {month/year}

**4. BATCH NUMBER**

Batch number: {number}

**5. OTHER (FOR CALENDARISED PACKS)**

|       |       |
|-------|-------|
| MON 1 | MON 2 |
| TUE 1 | TUE 2 |
| WED 1 | WED 2 |
| THU 1 | THU 2 |
| FRI 1 | FRI 2 |
| SAT 1 | SAT 2 |
| SUN 1 | SUN 2 |

## **B. PACKAGE LEAFLET**

**PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER**  
**COMPETACT 15 mg/850 mg FILM-COATED TABLETS**

**Pioglitazone / Metformin hydrochloride**

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

**In this leaflet:**

1. What Competact is and what it is used for
2. Before you take Competact
3. How to take Competact
4. Possible side effects
5. How to store Competact
6. Further information

**1. WHAT COMPETACT IS AND WHAT IT IS USED FOR**

Competact tablets are an anti-diabetic medicine used to treat type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. This is the diabetes that usually develops in adulthood.

Competact tablets help control the level of sugar in your blood when you have type 2 diabetes by helping your body make better use of the insulin it produces.

**2. BEFORE YOU TAKE COMPETACT**

**Do not take Competact:**

- If you are allergic (hypersensitive) to pioglitazone, metformin or any of the other ingredients of Competact tablets.
- If you have heart failure.
- If you recently had a heart attack, have severe circulatory problems including shock, or breathing difficulties.
- If you have liver disease.
- If you drink alcohol excessively (either every day or only from time to time).
- If you have diabetic ketoacidosis (complication of diabetes with rapid weight loss, nausea or vomiting).
- If you have a problem with your kidneys.
- If you have a severe infection or are dehydrated.
- If you are going to have a certain type of X-ray with an injectable dye. You will need to stop taking Competact tablets at the time of and for a few days after the procedure.
- If you are breast-feeding.

**Take special care with Competact:**

Tell your doctor before you start to take this medicine:

- If you have a special type of diabetic eye disease called macular oedema (swelling of the back of the eye).
- If you are planning to become pregnant.

- If you are going to have an operation under general anaesthetic, as you may need to stop taking Competact for a couple of days before and after the procedure.
- If you have polycystic ovary syndrome. There may be an increased possibility of your becoming pregnant because of how your medicine works.
- If you are under 18 years of age because use in such patients is not recommended.
- If you already take any other tablets to treat diabetes.

#### **Taking other medicines:**

Please let your doctor know if you already take cimetidine, glucocorticoids, beta-2-agonists, diuretics or ACE inhibitors. Please tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

#### **Pregnancy and breast-feeding**

Tell your doctor if you are, you think you might be or are planning to become pregnant. Your doctor will advise you to discontinue this medicine. You should not use Competact if you are breast-feeding or are planning to breast-feed your baby.

#### **Driving and using machines:**

This medicine will not affect your ability to drive or operate machinery.

### **3. HOW TO TAKE COMPETACT**

Always take Competact tablets exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure. The usual dose is one tablet taken twice daily. If necessary your doctor may tell you to take a different dose.

You should take the tablets with or just after food to reduce the chance of an upset stomach.

If you are following a diabetic diet, you should continue with this while you are taking Competact tablets.

Your weight should be checked at regular intervals; if your weight increases, inform your doctor.

Some patients with long-standing type 2 diabetes mellitus and heart disease or previous stroke who were treated with pioglitazone and insulin experienced the development of heart failure. Inform your doctor as soon as possible if you experience signs of heart failure such as unusual shortness of breath or rapid increase in weight or localised swelling (oedema).

In clinical trials in which pioglitazone was compared to other oral anti diabetic drugs or placebo (dummy pill), a higher number of bone fractures was seen in women (but not in men) taking pioglitazone. Your doctor will take this into account when treating your diabetes.

Your doctor will ask you to have blood tests periodically during treatment with Competact. This is to check that your liver is working normally. At least once a year (more often if you are elderly or have kidney problems) your doctor will check that your kidneys are working normally.

#### **If you take more Competact tablets than you should:**

If you accidentally take too many tablets, or if someone else or a child takes your medicine, talk to a doctor or pharmacist immediately.

#### **If you forget to take Competact:**

Try to take Competact tablets daily as prescribed. However if you miss a dose, just carry on with the next dose as normal. Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet.

#### **If you stop taking Competact:**

Do not stop taking Competact tablets without first discussing it with your doctor.

If you have any further questions on the use of Competact tablets ask your doctor or pharmacist.

#### 4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Competact can have side effects.

Some patients experience the following side effects whilst taking pioglitazone and/or metformin (the two active substances of Competact).

Very rarely patients taking metformin have experienced a condition called lactic acidosis (excess of lactic acid in your blood), particularly those whose kidneys are not working properly. Symptoms include feeling cold and uncomfortable, severe nausea and vomiting, abdominal pain, unexplained weight loss, or rapid breathing. **If you experience some of these symptoms stop taking Competact and consult a doctor immediately.**

Blurred vision due to swelling (or fluid) at the back of the eye has been reported. If you experience these symptoms for the first time or if they get worse talk to your doctor as soon as possible.

Between 1 in 10 and 1 in 100 patients experience

- localised swelling (oedema)
- weight gain
- headache
- respiratory infection
- abnormal vision
- joint pain
- impotence
- blood in urine
- anaemia

Between 1 in 100 and 1 in 1000 patients experience

- sinusitis
- flatulence
- insomnia

Between 1 in 1000 and 1 in 10000 patients experience

- impaired liver function

Less than 1 in 10,000 patients experience

- a condition called lactic acidosis (excess of lactic acid in your blood) due to metformin, particularly those whose kidneys are not working properly
- blurred vision due to swelling (or fluid) in the back of the eye.

#### 5. HOW TO STORE COMPETACT

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use Competact after the expiry date which is stated on the carton and blister.

This medicinal product does not require any special storage conditions.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

## 6. FURTHER INFORMATION

### What Competact Tablets contain

The active substances are 15 mg pioglitazone (as hydrochloride) and 850 mg metformin hydrochloride.

The other ingredients are, microcrystalline cellulose, povidone (K 30), croscarmellose sodium magnesium stearate, hypromellose, macrogol 8000, talc and titanium dioxide.

### What Competact Tablets look like and contents of the pack

Competact tablets are white to off white, oblong, convex, film-coated tablets embossed '15 / 850' on one face and '4833M' on the other. The tablets are supplied in blister packs of 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 or 180 tablets.

### Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing authorisation holder: Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, Arundel Great Court, 2 Arundel Street, London WC2R 3DA, United Kingdom.

Manufacturer: Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, County Wicklow, Ireland.

Takeda Italia Farmaceutici SpA, Via Crosa, 86, I-28065 Cerano (NO), Italy.

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spain.

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

#### **België/Belgique/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.

Tél/Tel: + 32 (0)2 548 8484

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.

Tél/Tel: + 32 (0)2 548 8484

#### **България**

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Тел.: +44 (0)20 7759 5000

#### **Magyarország**

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel.: +44 (0)20 7759 5000

#### **Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Tel: + 420 234 664 111

#### **Malta**

Takeda Italia Farmaceutici SpA

Tel: + 39 06 5026 01

#### **Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

#### **Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 30 60 25 800

#### **Deutschland**

Takeda Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 241 941-0

#### **Norge**

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

#### **Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal

Tel: +3726441100

#### **Österreich**

Takeda Pharma Ges m.b.H.

Tel: + 43 (1) 524 40 64

#### **Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

#### **Polska**

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel.: +44 (0)20 7759 5000

**España**

Lilly S.A.

Tel: + 34 (91) 663 50 00

**France**

Laboratoires Takeda

Tél: +33 (0)1 46 25 16 16

**Ireland**

Takeda UK Ltd

Tel: + 44 (0)1628 537 900

**Ísland**

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi

Sími: + 354 520 3400

**Italia**

Takeda Italia Farmaceutici SpA

Tel: + 39 06 5026 01

**Κύπρος**

Takeda Global R &amp; D Centre (Europe)

Τηλ: +44 (0)20 7759 5000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 7364000

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351 21 412 6600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: +40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly, Podružnica Ljubljana

Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: +358 (0)9 8545250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 737 88 00

**United Kingdom**

Takeda UK Ltd

Tel: + 44 (0)1628 537 900

**This leaflet was last approved on {date}**

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

メタクト配合錠 LD、同 HD

## 1.7 同種同効品一覧表

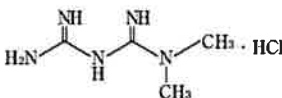
武田薬品工業株式会社

**1.7 同種同効品一覧表**

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| (1) メタクト配合錠（今回申請） .....               | 1  |
| (2) 塩酸ピオグリタゾン錠（アクトス®錠 15、同錠 30） ..... | 7  |
| (3) メトホルミン塩酸塩錠（グリコラン®錠） .....         | 12 |

表 1.7-1 同種同効品一覧表

## (1) メタクト配合錠 (今回申請)

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一般的名称        | ピオグリタゾン塩酸塩/メトホルミン塩酸塩配合錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 販売名          | メタクト配合錠 LD、メタクト配合錠 HD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 会社名          | 武田薬品工業株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 承認年月日        | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 再評価日<br>再審査日 | —<br>—                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 規制区分         | 劇薬、処方せん医薬品                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 化学構造式        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 剤型 (含量)      | 1 錠中にピオグリタゾンとして 15 mg 又は 30 mg を含有する、白色又は帯黄白色のフィルムコーティング錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 効能・効果        | <p><b>2 型糖尿病</b><br/>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。</p> <p><b>&lt;効能・効果に関連する使用上の注意&gt;</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</li> <li>(2) 本剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。</li> <li>(3) 原則として、既にピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして 1 日 15 mg 又は 30 mg）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 500 mg）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 15 mg 又は 30 mg）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 500 mg）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。</li> <li>(4) 本剤投与中において、本剤の投与がピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。</li> </ol>                      |
| 用法・用量        | <p>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 15 mg/500 mg 又は 30 mg/500 mg）を朝食後に経口投与する。</p> <p><b>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</b><br/>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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 使用上の注意       | <p><b>【警告】</b><br/>重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症を起こすことがある。禁忌等の使用上の注意に特に留意すること。</p> <p><b>【禁忌】</b>（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。〕</li> <li>(2) 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 乳酸アシドーシスの既往</li> <li>2) 透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕</li> <li>3) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕</li> <li>4) 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</li> <li>5) 脱水症</li> <li>6) 下痢、嘔吐等の胃腸障害</li> <li>7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</li> </ol> </li> </ol> |

## (1) メタクト配合錠（今回申請）（続き）

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 使用上の注意（続き） | <div data-bbox="395 241 1385 689"> <p>(3) 腎機能障害（軽度障害も含む）〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>(4) 肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、ピオグリタゾン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。〕</p> <p>(5) 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。〕</p> <p>(6) 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。〕</p> <p>(7) 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。〕</p> <p>(8) 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</p> <p>(9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> </div> <div data-bbox="375 728 550 757">【使用上の注意】</div> <div data-bbox="363 761 896 790">1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</div> <div data-bbox="379 792 1396 1077"> <p>(1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 次に掲げる状態の患者〔乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足</li> <li>2) 激しい筋肉運動</li> <li>3) 感染症</li> </ol> <p>(3) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、他の糖尿病用薬を投与中あるいは投与予定の患者（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）</p> </div> <div data-bbox="363 1081 587 1111">2. 重要な基本的注意</div> <div data-bbox="379 1113 1396 1977"> <p>(1) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。（【禁忌】、「慎重投与」の項参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。</li> <li>2) 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤（フロセミド等）の投与等適切な処置を行うこと。</li> <li>3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。</li> </ol> <p>(2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。（「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(3) まれに重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。</p> <p>(4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「相互作用」の項参照）</p> <p>(5) 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。</p> <p>(6) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度（Body Mass Index＝BMI kg/m<sup>2</sup>）で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5 µU/mL以上とする。</p> <p>(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。</p> </div> |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## (1) メタクト配合錠 (今回申請) (続き)

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 使用上の<br>注意 (続き) | <p>(8) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(9) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があるので留意すること。</p> <p>(10) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立していない (使用経験はない)。</p>                                                               |                                                                                                                                                                                          |
|                 | <p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                          |
|                 | 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 臨床症状・措置方法・機序等                                                                                                                                                                            |
|                 | ヨード造影剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 併用により腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することにより乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行うこと。                                                                                                      |
|                 | 腎毒性の強い抗生物質<br>ゲンタマイシン等                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                          |
|                 | <p>糖尿病用薬</p> <p>スルホニルウレア系薬剤<br/>グリメピリド、<br/>グリベンクラミド、<br/>グリクラジド、<br/>トルブタミド 等</p> <p>スルホニルアミド系薬剤<br/>グリブゾール</p> <p>速効型インスリン分泌促進剤<br/>ナテグリニド、<br/>ミチグリニド</p> <p>α-グルコシダーゼ阻害剤<br/>ボグリボース、<br/>アカルボース<br/>ミグリトール</p> <p>ビグアナイド系薬剤<br/>ブホルミン塩酸塩<br/>インスリン製剤</p>                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること</li> <li>・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</li> </ul> |
|                 | <p>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</p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤<br/>β-遮断剤、<br/>サリチル酸剤、<br/>モノアミン酸化酵素阻害剤、<br/>フィブラート系の高脂血症治療剤、<br/>ワルファリン、<br/>蛋白同化ステロイド、<br/>グアネチジン 等</p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤<br/>アドレナリン、<br/>副腎皮質ホルモン、<br/>甲状腺ホルモン、<br/>卵胞ホルモン、<br/>利尿剤、<br/>ピラジナミド、<br/>イソニアジド、<br/>ニコチン酸、<br/>フェノチアジン系薬剤 等</p> | <p>左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。</p>                                                                                          |
|                 | リファンピシンの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。                                                                                                 |

## (1) メタクト配合錠（今回申請）（続き）

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 使用上の注意（続き） | <p><b>4. 副作用</b></p> <p>承認時までに行われた試験でピオグリタゾン 15 mg 又は 30 mg 及びメトホルミン 500 mg を 1 日 1 回投与された例において 208 例中 14 例（6.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。2 型糖尿病患者に本配合剤を投与した試験は実施していない。以下の副作用は、上記の試験あるいはピオグリタゾン、メトホルミンの各薬剤で認められているものである。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者には注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）</b></li> <li>2) <b>乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す）があらわれ、予後不良のことが多いので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。</b></li> <li>3) <b>循環血漿量の増加によると考えられる浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤（フロセミド等）の投与等を考慮すること。</b><br/>         なお、女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている〔ピオグリタゾン国内臨床試験：男性 4.2%（29/687 例）、女性 12.2%（83/681 例）〕。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で 10.4%（44/422 例）、糖尿病性神経障害合併例で 11.4%（39/342 例）、糖尿病性腎症合併例で 10.6%（30/282 例）であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にある。これらの症例にあっては浮腫の発現に特に留意すること。</li> <li>4) <b>AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</b></li> <li>5) <b>低血糖症状（0.1～5%未満）があらわれることがあり、また、ビッグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</b></li> <li>6) <b>筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</b></li> <li>7) <b>胃潰瘍が再燃した例が報告されている。</b></li> </ol> <p><b>(2) その他の副作用</b></p> <p>承認時までに行われた試験でピオグリタゾン 15mg 又は 30mg 及びメトホルミン 500mg を 1 日 1 回投与された例において認められた主な副作用は下痢（1.9%）、浮腫（1.0%）であった。なお、ピオグリタゾン、メトホルミンそれぞれの成分で認められている副作用は以下のとおりである。</p> |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## (1) メタクト配合錠（今回申請）（続き）

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                    |                                                                |                              |                   |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------|
| 使用上の<br>注意（続き） | ピオグリタゾン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                    |                                                                |                              |                   |
|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5%以上                               | 0.1～5%未満                                                       | 0.1%未満                       | 頻度不明              |
|                | 1) 血液 <sup>注2)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                    | 貧血、白血球減少、血小板減少                                                 |                              |                   |
|                | 2) 循環器                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                    | 血圧上昇、心胸比増大 <sup>注3)</sup> 、心電図異常 <sup>注3)</sup> 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅 |                              |                   |
|                | 3) 過敏症 <sup>注4)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                    | 発疹、湿疹、そう痒                                                      |                              |                   |
|                | 4) 消化器                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                    | 悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振                       |                              |                   |
|                | 5) 肝臓 <sup>注5)</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                    | AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、 $\gamma$ -GTP の上昇                    |                              |                   |
|                | 6) 精神神経系                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                    | めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ                                     |                              |                   |
|                | 7) その他                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | LDH 及び CK (CPK) の上昇 <sup>注6)</sup> | BUN 及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ                     | 関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化 | 骨折 <sup>注7)</sup> |
|                | <p>注2) 血液検査を定期的（3カ月に1回程度）に行うこと。</p> <p>注3) 「重要な基本的注意（2）」の項参照</p> <p>注4) このような場合には投与を中止すること。</p> <p>注5) 発現頻度：AST (GOT) 0.86% (11/1,272 例)、ALT (GPT) 0.94% (12/1,276 例)、AL-P 0.47% (6/1,272 例)、<math>\gamma</math>-GTP 0.95% (12/1,263 例)</p> <p>注6) LDH 上昇 (5.63%、71/1,261 例) や CK (CPK) 上昇 (5.00%、61/1,221 例) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。</p> <p>注7) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。</p> <p>メトホルミン</p> <p>次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> |                                    |                                                                |                              |                   |

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

注4) このような場合には投与を中止すること。

注8) 乳酸アシドーシスの初期症状でもあるので注意すること。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40 mg/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、160 mg/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、メトホルミンでは、動物試験で催奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

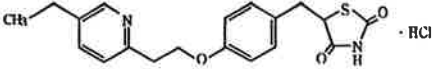
(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ピオグリタゾンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

## (1) メタクト配合錠（今回申請）（続き）

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 使用上の注意（続き） | <p>7. 小児等への投与<br/>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 過量投与<br/>症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。（「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）<br/>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。</p> <p>9. 適用上の注意<br/>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>10. その他の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) ビグアナイド系薬剤（フェンホルミン 1 日 100 mg）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。一方、メトホルミンを肥満を伴う 2 型糖尿病患者に長期間使用した場合、食事療法を主体とした治療の場合と比較して、心筋梗塞、死亡等を有意に減少させたとの報告がある。</li> <li>(2) ラット及びマウスにピオグリタゾン を 24 カ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の 3.6 mg/kg/日以上 の群に膀胱腫瘍がみられた。</li> <li>(3) 家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis : FAP）のモデル動物である Min マウスにピオグリタゾンの類薬（トログリタゾン及びロシグリタゾン）を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。</li> <li>(4) ピオグリタゾン等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ（糖尿病性）黄斑浮腫が発症または増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。</li> <li>(5) メトホルミンの長期投与によりビタミン B<sub>12</sub> の吸収不良があらわれることがある。</li> <li>(6) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。</li> </ol> |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 1.7 同種同効品一覧表

## (2) 塩酸ピオグリタゾン錠 (アクトス®錠 15、同錠 30)

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一般的名称   | ピオグリタゾン塩酸塩錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 販売名     | アクトス®錠 15/アクトス®錠 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 会社名     | 武田薬品工業株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 承認年月日   | 1999 年 9 月 22 日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 再評価日    | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 再審査日    | 2005 年 11 月 30 日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 規制区分    | 処方せん医薬品                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 化学構造式   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 剤型 (含量) | 1 錠中にピオグリタゾン 15 mg 又は 30 mg を含有する白色～帯黄白色の割線入りの素錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 効能・効果   | <p><b>2 型糖尿病</b><br/>ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>①食事療法、運動療法のみ</li> <li>②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用</li> <li>③食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用</li> <li>④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</li> </ol> <p>2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用</p> <p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞<br/>糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 用法・用量   | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合<br/>通常、成人にはピオグリタゾンとして 15～30 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45 mg を上限とする。</li> <li>2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合<br/>通常、成人にはピオグリタゾンとして 15mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mg を上限とする。</li> </ol> <p>＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1 日 1 回 15 mg から投与を開始することが望ましい。</li> <li>(2) 1 日 1 回 30 mg から 45 mg に増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45 mg に増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。</li> <li>(3) インスリンとの併用時においては、浮腫が多く報告されていることから、1 日 1 回 15 mg から投与を開始すること。本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1 日量として 30 mg を超えないこと。</li> <li>(4) 一般的に高齢者では生理機能が低下しているので、1 日 1 回 15 mg から投与を開始することが望ましい。</li> </ol> |
| 使用上の注意  | <p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性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。〕</li> <li>(2) 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。〕</li> <li>(3) 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。〕</li> <li>(4) 重篤な腎機能障害のある患者</li> <li>(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。〕</li> <li>(6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>(7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## (2) 塩酸ピオグリタゾン錠（アクトス®錠 15、同錠 30）（続き）

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 使用上の注意（続き） | <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 次に掲げる患者又は状態</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>①心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</li> <li>②肝又は腎機能障害（【禁忌】の項参照）</li> <li>③脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕</li> <li>④栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕</li> <li>⑤激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</li> <li>⑥過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕</li> <li>⑦高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</li> </ul> <p>(2) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 循環血漿量の増加によって考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。（【禁忌】、「慎重投与」の項参照）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>①心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。</li> <li>②投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤（フロセミド等）の投与等適切な処置を行うこと。</li> <li>③服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。</li> </ul> <p>(2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。（「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(3) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすことがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(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/m<sup>2</sup>）で 24 以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で 5 μU/mL 以上とする。</p> <p>(6) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3 カ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。</p> <p>(7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(8) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があることが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。</p> <p>(9) α-グルコシダーゼ阻害剤と本剤 1 日 45 mg の併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。</p> <p>(10) α-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の 3 剤を併用投与する場合の安全性は確立していない（臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている）。</p> <p>(11) ビグアナイド系薬剤と本剤 1 日 45 mg の併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。</p> |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## (2) 塩酸ピオグリタゾン錠 (アクトス®錠 15、同錠 30) (続き)

使用上の  
注意（続き）

3. 相互作用  
併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等                                                                                                                                                                                                             | 臨床症状・措置方法・機序等                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>糖尿病用薬</b><br>スルホニルウレア系薬剤<br>グリメピリド<br>グリベンクラミド、<br>グリクラジド、<br>トルブタミド 等<br>スルホニルアミド系薬剤<br>グリブゾール<br>ビグアナイド系薬剤<br>メトホルミン塩酸塩、<br>ブホルミン塩酸塩<br>ナテグリニド、<br>ミチグリニド<br>α-グルコシダーゼ阻害剤<br>ボグリボース、<br>アカルボース 等<br>インスリン製剤 | ・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。<br><br>・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 |
| <b>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</b><br>○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤<br>β-遮断剤、<br>サリチル酸剤、<br>モノアミン酸化酵素阻害剤、<br>フィブラート系の高脂血症治療剤、<br>ワルファリン 等<br>○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤<br>アドレナリン、<br>副腎皮質ホルモン、<br>甲状腺ホルモン 等            | 左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。                                              |
| <b>リファンピシン等の CYP2C8 を誘導する薬剤</b>                                                                                                                                                                                  | リファンピシンと併用するとピオグリタゾンの AUC が 54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。                                           |

4. 副作用

承認時までのわが国での臨床試験では 1 日 1 回ピオグリタゾンとして 15 mg、30 mg 又は 45 mg が投与された 1,368 例中の 364 例（26.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられており〔本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：男性 3.9%（26/665 例）、女性 11.2%（72/643 例）、インスリン併用投与：男性 13.6%（3/22 例）、女性 28.9%（11/38 例）〕、また、糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある〔糖尿病性網膜症合併例で 10.4%（44/422 例）、糖尿病性神経障害合併例で 11.4%（39/342 例）、糖尿病性腎症合併例で 10.6%（30/282 例）〕。また、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている〔本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：0.7%（9/1,308 例）、インスリン併用投与：33.3%（20/60 例）〕。

市販後の使用成績調査（2005 年 11 月時点）では、3,421 例中の 556 例（16.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

以下の本剤での副作用は上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。

(1) 重大な副作用

- 1) 心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に投与する際やインスリンと併用する際には、心不全の兆候に注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）

## (2) 塩酸ピオグリタゾン錠（アクトス®錠 15、同錠 30、H19.1.18 一変申請）（続き）

- 2) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫（8.2%、112/1,368 例）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤（フロセミド等）の投与等を考慮すること。なお、女性やインスリン併用時、糖尿病性合併症発症例において浮腫の発現が多くみられており、本剤を 1 日 1 回 30mg から 45mg に増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。（＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照）
- 3) AST（GOT）、ALT（GPT）、AL-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸（0.1%未満）があらわれることがあるので、基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 他の糖尿病用薬との併用で、低血糖症状（0.1～5%未満）があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている。
- 5) 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

## (2) その他の副作用

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

注 1) 血液検査を定期的（3 カ月に 1 回程度）に行うこと。

注 2) 「重要な基本的注意（2）」の項参照

注 3) このような場合には投与を中止すること。

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

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

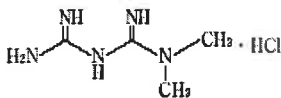
注 6) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

使用上の  
注意（続き）

## (2) 塩酸ピオグリタゾン錠（アクトス®錠 15、同錠 30、H19.1.18 一変申請）（続き）

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>使用上の注意（続き）</p> | <p>5. 高齢者への投与<br/>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、1日1回15 mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br/>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット器官形成期投与試験では、40 mg/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、160 mg/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。〕<br/>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与<br/>小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 適用上の注意<br/>薬剤交付時：PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。<br/>〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p>9. その他の注意<br/>(1) ラット及びマウスに24カ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6 mg/kg/日以上以上の群に膀胱腫瘍がみられた。<br/>(2) 家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis：FAP）のモデル動物である Min マウスに類薬（トログリタゾン及びロシグリタゾン）を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。<br/>(3) 本剤等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ（糖尿病性）黄斑浮腫が発症または増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。</p> |
| <p>添付文書の作成年月</p>  | <p>2009 年 12 月改訂（第 21 版）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>備考</p>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

(3) メトホルミン塩酸塩錠 (グリコラン<sup>®</sup>錠 250 mg)

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一般的名称   | メトホルミン塩酸塩錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 販売名     | グリコラン <sup>®</sup> 錠 250 mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 会社名     | 日本新薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 承認年月日   | 1961 年 1 月 31 日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 再評価日    | 1993 年 3 月                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 再審査日    | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 規制区分    | 劇薬、処方せん医薬品                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 化学構造式   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 剤型 (含量) | 1 錠中にメトホルミン塩酸塩 250 mg を含有する割線を施した白色の円形のフィルムコーティング錠                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 効能・効果   | 2 型糖尿病<br>ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。<br>(1) 食事療法・運動療法のみ<br>(2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 用法・用量   | 通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日量 500 mg より開始し、1 日 2～3 回食後に分割経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、1 日最高投与量は 750 mg とする。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 使用上の注意  | <p><b>警告</b><br/>重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。</p> <p><b>禁忌</b> (次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>次に示す状態の患者<br/>[乳酸アシドーシスを起こしやすい。]</li> <li>乳酸アシドーシスの既往</li> <li>腎機能障害 (軽度障害も含む)<br/>[腎臓における本剤の排泄が減少する。]</li> <li>透析患者 (腹膜透析を含む)<br/>[高い血中濃度が持続するおそれがある。]</li> <li>肝機能障害<br/>[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]</li> <li>ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態<br/>[乳酸産生が増加する。]</li> <li>過度のアルコール摂取者<br/>[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。]</li> <li>脱水症</li> <li>下痢、嘔吐等の胃腸障害</li> <li>高齢者 (「高齢者への投与」の項参照)</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>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<br/>[経口糖尿病薬では効果が期待できない。]</li> <li>重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者<br/>[経口糖尿病薬での血糖値コントロールが困難である。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。]</li> <li>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<br/>[低血糖を起こすおそれがある。]</li> <li>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人<br/>(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)</li> <li>本剤の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</li> </ol> |

(3) メトホルミン塩酸塩錠（グリコラン<sup>®</sup>錠 250 mg）（続き）

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                       |                                                                       |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 使用上の<br>注意（続き） | <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br/>次に掲げる状態の患者<br/>〔乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足</p> <p>(2) 激しい筋肉運動</p> <p>(3) 感染症</p> <p>(4) 「相互作用」(1)、(2)に示す薬剤との併用</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) まれに重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。</p> <p>(2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「相互作用」の項参照）</p> <p>(3) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(4) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(5) 投与する場合には、少量より開始し、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、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。</p> <p>(6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>3. 相互作用<br/>併用注意（併用に注意すること）</p> |                                                                                                                                       |                                                                       |
|                | 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 臨床症状・措置方法                                                                                                                             | 機序・危険因子                                                               |
|                | (1) ヨード造影剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。<br>ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。（「重要な基本的注意」の項参照）                                                      | 腎機能が低下し、本剤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<br>ゲンタマイシン等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。<br>併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止する等適切な処置を行う。                                                                         |                                                                       |
|                | (2) インスリン製剤<br>経口血糖降下剤<br>たん白同化ステロイド<br>グアナチジン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 併用により低血糖症状が起こるおそれがある。<br>患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）との併用の場合にはブドウ糖を投与する。 | 併用による血糖降下作用の増強<br>機序不明<br>グアナチジンの継続投与によるノルアドレナリン枯渇により血糖が下降すると考えられている。 |
|                | サリチル酸剤<br>アスピリン等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                       | サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。                                                |
|                | $\beta$ -遮断剤<br>プロプラノロール等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                       | $\beta$ 遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。                     |
|                | モノアミン酸化酵素阻害剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                       | モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。                               |

(3) メトホルミン塩酸塩錠（グリコラン<sup>®</sup>錠 250 mg）（続き）使用上の  
注意（続き）

|     | 薬剤名等       | 臨床症状・措置方法                                 | 機序・危険因子                                        |
|-----|------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
| (3) | アドレナリン     | 併用により血糖降下作用が減弱することがある。患者の状態を十分観察しながら投与する。 | アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。 |
|     | 副腎皮質ホルモン   |                                           | 副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。                  |
|     | 甲状腺ホルモン    |                                           | 甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。            |
|     | 卵胞ホルモン     |                                           | 卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。           |
|     | 利尿剤        |                                           | 利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。             |
|     | ピラジナミド     |                                           | 機序不明                                           |
|     | イソニアジド     |                                           | イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。                     |
|     | ニコチン酸      |                                           | ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。                        |
|     | フェノチアジン系薬剤 |                                           | フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのエピネフリン遊離が考えられている。  |

## 4. 副作用

総症例 2,455 例中、副作用の報告されたものは 525 例（21.38%）であり、その主なものは下痢 170 例（6.92%）、食欲不振 80 例（3.26%）、腹痛 52 例（2.12%）、悪心 41 例（1.67%）等の消化器症状である。

（再評価結果時）

## (1) 重大な副作用

## 1) 乳酸アシドーシス（頻度不明）

乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す）は予後不良のことが多いので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。

## 2) 低血糖（頻度不明）

ビグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース、ミグリトール）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。

## 3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、 $\gamma$ -GTP、ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、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。

## (3) メトホルミン塩酸塩錠（グリコラン®錠 250 mg）（続き）

|                     |                                                                                                                                                                                              |      |                        |        |                       |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------|--------|-----------------------|
| 使用上の<br>注意（続き）      | (2) その他の副作用<br>次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。                                                                                                                                 |      |                        |        |                       |
|                     | 種類 \ 頻度                                                                                                                                                                                      | 5%以上 | 0.1～5%未満               | 0.1%未満 | 頻度不明                  |
|                     | 消化器*                                                                                                                                                                                         | 下痢   | 食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘 | 消化不良等  |                       |
|                     | 血液                                                                                                                                                                                           |      |                        |        | 貧血、白血球減少、血小板減少        |
|                     | 過敏症**                                                                                                                                                                                        |      | 発疹等                    |        | そう痒                   |
|                     | 肝臓                                                                                                                                                                                           |      |                        |        | 肝機能異常                 |
|                     | 代謝異常                                                                                                                                                                                         |      |                        |        | CK（CPK）上昇、ケトーシス       |
|                     | その他                                                                                                                                                                                          |      | 全身倦怠感*、頭痛、頭重           | 眠気     | 筋肉痛*、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫 |
|                     | * 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。                                                                                                                                                             |      |                        |        |                       |
|                     | ** 投与を中止すること。                                                                                                                                                                                |      |                        |        |                       |
| 添付文書の<br>作成年月<br>備考 | 5. 高齢者への投与<br>一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくするので、高齢者には投与しないこと。                                                                                    |      |                        |        |                       |
|                     | 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与<br>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。<br>〔動物実験で催奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕                                                                                              |      |                        |        |                       |
|                     | 7. 小児等への投与<br>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。                                                                                                                                           |      |                        |        |                       |
|                     | 8. 過量投与<br>症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。（「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）<br>処置：アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。                                                                                  |      |                        |        |                       |
|                     | 9. 適用上の注意<br>薬剤交付時：<br>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。<br>（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）                                                        |      |                        |        |                       |
|                     | 10. その他の注意<br>(1) ビグアナイド系薬剤（フェンホルミン 1 日 100 mg）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。一方、メトホルミン塩酸塩を肥満を伴う 2 型糖尿病患者に長期間使用した場合、食事療法を主体とした治療の場合と比較して、心筋梗塞、死亡等を有意に減少させたとの報告がある。 |      |                        |        |                       |
|                     | (2) 長期投与によりビタミン B <sub>12</sub> の吸収不良があらわれることがある。                                                                                                                                            |      |                        |        |                       |
|                     | (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。                                                                                                                          |      |                        |        |                       |
|                     | 2009 年 6 月改訂（第 12 版）                                                                                                                                                                         |      |                        |        |                       |
|                     |                                                                                                                                                                                              |      |                        |        |                       |

メタクト配合錠 LD、同 HD

## 1.8 添付文書（案）

武田薬品工業株式会社

## 目次

|       |                         |    |
|-------|-------------------------|----|
| 1.8   | 添付文書（案） .....           | 1  |
| 1.8.1 | 添付文書（案） .....           | 1  |
| 1.8.2 | 効能・効果（案）及びその設定根拠 .....  | 7  |
| 1.8.3 | 用法・用量（案）及びその設定根拠 .....  | 8  |
| 1.8.4 | 使用上の注意（案）及びその設定根拠 ..... | 11 |

## **1.8 添付文書（案）**

### **1.8.1 添付文書（案）**

添付文書（案）を次頁に添付した。

貯 法：室温保存  
使用期限：外箱に表示の使用  
期限内に使用すること。  
(使用期限内であっても開封後は  
なるべく速やかに使用すること。)

劇薬 処方せん医薬品<sup>注1)</sup>

## メタクト配合錠 LD メタクト配合錠 HD

|    | 承認番号          | 薬価収載  | 販売開始  |
|----|---------------|-------|-------|
| LD | 00000AMZ00000 | ●●年●月 | ●●年●月 |
| HD | 00000AMZ00000 | ●●年●月 | ●●年●月 |

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

#### 【警告】

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

#### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔ピオグリタゾンでは、動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性的変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕
- (2) 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
  - 1) 乳酸アシドーシスの既往
  - 2) 透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕
  - 3) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕
  - 4) 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕
  - 5) 脱水症
  - 6) 下痢、嘔吐等の胃腸障害
  - 7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (3) 腎機能障害（軽度障害も含む）〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- (4) 肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、ピオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、重篤な肝機能障害のある患者では蓄積するおそれがある。〕
- (5) 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。〕
- (6) 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。〕
- (7) 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。〕
- (8) 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
- (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

#### 【組成・性状】

|          | メタクト配合錠 LD                                                                                      | メタクト配合錠 HD                                                                                      |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1錠中の有効成分 | ピオグリタゾンとして 15mg<br>(ピオグリタゾン塩酸塩 16.53mg)<br>メトホルミン塩酸塩 500mg                                      | ピオグリタゾンとして 30mg<br>(ピオグリタゾン塩酸塩 33.06mg)<br>メトホルミン塩酸塩 500mg                                      |
| 剤形       | フィルムコーティング錠                                                                                     |                                                                                                 |
| 錠剤の色     | 白色                                                                                              | 帯黄白色                                                                                            |
| 識別コード    | Ⓐ 321                                                                                           | Ⓐ 322                                                                                           |
| 形状       | 上面 下面 側面<br> | 上面 下面 側面<br> |
| 長径(mm)   | 13.7                                                                                            | 14.2                                                                                            |
| 短径(mm)   | 8.7                                                                                             | 9.2                                                                                             |
| 厚さ(mm)   | 6.8                                                                                             | 6.7                                                                                             |

添加物：結晶セルロース、ポピドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、タルク、酸化チタン、黄色三酸化鉄(配合錠 HD のみに含有)

#### 【効能・効果】

##### 2型糖尿病

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

#### ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (2) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (3) 原則として、既にピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg）及びメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として1日500mg）を併用し状態が安定している場合、あるいはピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg）又はメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として1日500mg）単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること。
- (4) 本剤投与中において、本剤の投与がピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

#### 【用法・用量】

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

#### ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

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

#### 【使用上の注意】

##### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
- (2) 次に掲げる状態の患者〔乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。〕
  - 1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
  - 2) 激しい筋肉運動
  - 3) 感染症
- (3) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、他の糖尿病用薬を投与中あるいは投与予定の患者（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）

##### 2. 重要な基本的注意

- (1) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。（【禁忌】、「慎重投与」の項参照）
  - 1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。

注1) 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

- 2) 投与中は観察を十分にを行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。
- 3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
- (2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。(「その他の副作用」の項参照)
- (3) まれに重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。
- (4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。(「相互作用」の項参照)
- (5) 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。
- (6) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度(Body Mass Index=BMI kg/m<sup>2</sup>)で 24 以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で 5  $\mu$ U/mL 以上とする。
- (7) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- (8) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (9) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があるので留意すること。
- (10) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立していない(使用経験はない)。

### 3. 相互作用

#### 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                                  | 臨床症状・措置方法・機序等                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ヨード造影剤</b>                                                                                                                                                                                                                         | 併用により腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することにより乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行うこと。                                                                                                                      |
| <b>腎毒性の強い抗生物質</b><br>ゲンタマイシン等                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                          |
| <b>糖尿病用薬</b><br>スルホニルウレア系薬剤<br>グリメピリド、<br>グリベンクラミド、<br>グリクラジド、<br>トルブタミド 等<br>スルホニルアミド系薬剤<br>グリブゾール<br>速効型インスリン分泌促進剤<br>ナテグリニド、<br>ミチグリニド<br>$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤<br>ボグリボース、<br>アカルボース、<br>ミグリトール<br>ビグアナイド系薬剤<br>ブホルミン塩酸塩<br>インスリン製剤 | <ul style="list-style-type: none"> <li>左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること</li> <li><math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</b><br><b>○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤</b><br>$\beta$ -遮断剤、<br>サリチル酸剤、<br>モノアミン酸化酵素阻害剤、<br>フィブラート系の高脂血症治療剤、<br>ワルファリン、<br>蛋白同化ステロイド、<br>グアナチジン 等<br><b>○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤</b><br>アドレナリン、<br>副腎皮質ホルモン、<br>甲状腺ホルモン、<br>卵胞ホルモン、<br>利尿剤、<br>ピラジナミド、<br>イソニアジド、<br>ニコチン酸、<br>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。     |
| <b>リファンピシン等の CYP2C8 を誘導する薬剤</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                       | リファンピシンと併用するとピオグリタゾンの AUC が 54% 低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。 |

### 4. 副作用

承認時までに行われた試験でピオグリタゾン 15mg 又は 30mg 及びメトホルミン 500mg を 1 日 1 回投与された例において 208 例中 14 例 (6.7%) に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。2 型糖尿病患者に本配合剤を投与した試験は実施していない。以下の副作用は、上記の試験あるいはピオグリタゾン、メトホルミンの各薬剤で認められているものである。

#### (1) 重大な副作用

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

2) 乳酸アシドーシス(血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す)があらわれ、予後不良のことが多いので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。

3) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。

なお、女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている[ピオグリタゾン国内臨床試験：男性 4.2% (29/687 例)、女性 12.2% (83/681 例)]。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で 10.4% (44/422 例)、糖尿病性神経障害合併例で 11.4% (39/342 例)、糖尿病性腎症合併例で 10.6% (30/282 例)であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にある。これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。

- 4) AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 低血糖症状（0.1～5%未満）があらわれることがあり、また、ビグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
- 6) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。
- (2) その他の副作用  
承認時までに行われた試験でピオグリタゾン 15mg 又は 30mg 及びメトホルミン 500mg を 1 日 1 回投与された例において認められた主な副作用は下痢（1.9%）、浮腫（1.0%）であった。なお、ピオグリタゾン、メトホルミンそれぞれの成分で認められている副作用は以下のとおりである。

ピオグリタゾン

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

注2) 血液検査を定期的（3カ月に1回程度）に行うこと。

注3) 「重要な基本的注意(2)」の項参照

注4) このような場合には投与を中止すること。

注5) 発現頻度：AST (GOT) 0.86% (11/1,272 例)、ALT (GPT) 0.94% (12/1,276 例)、AL-P 0.47% (6/1,272 例)、 $\gamma$ -GTP 0.95% (12/1,263 例)

注6) LDH 上昇 (5.63%、71/1,261 例) や CK (CPK) 上昇 (5.00%、61/1,221 例) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。

注7) 外国の臨床試験において、女性の骨折の発現頻度の上昇が認められた。

メトホルミン

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

|                       | 頻度不明                           |
|-----------------------|--------------------------------|
| 1) 消化器 <sup>注8)</sup> | 下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘、消化不良 |
| 2) 血液                 | 貧血、白血球減少、血小板減少                 |
| 3) 過敏症 <sup>注4)</sup> | 発疹、そう痒                         |
| 4) 肝臓                 | 肝機能異常                          |
| 5) 代謝異常               | CK (CPK) 上昇、ケトosis             |

|        |                                                                     |
|--------|---------------------------------------------------------------------|
| 6) その他 | 全身倦怠感 <sup>注8)</sup> 、頭痛、頭重、眠気、筋肉痛 <sup>注8)</sup> 、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫 |
|--------|---------------------------------------------------------------------|

注4) このような場合には投与を中止すること。

注8) 乳酸アシドーシスの初期症状でもあるので注意すること。

## 5. 高齢者への投与

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

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg 以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg 群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられた。また、メトホルミンでは、動物試験で催奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ピオグリタゾンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

## 7. 小児等への投与

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

## 8. 過量投与

症状：乳酸アシドーシスが起ることがある。（「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）

処置：アシドーシスの補正(炭酸水素ナトリウム静注等)、輸液(強制利尿)、血液透析等の適切な処置を行う。

## 9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 10. その他の注意

(1) ビグアナイド系薬剤（フェンホルミン 1 日 100mg）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。一方、メトホルミンを肥満を伴う 2 型糖尿病患者に長期間使用した場合、食事療法を主体とした治療の場合と比較して、心筋梗塞、死亡等を有意に減少させたとの報告がある。<sup>2)</sup>

(2) ラット及びマウスにピオグリタゾンを 24 カ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の 3.6mg/kg/日以上の群に膀胱腫瘍がみられた。

(3) 家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis : FAP) のモデル動物である Min マウスにピオグリタゾンの類薬(トログリタゾン及びロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。<sup>3~4)</sup>

(4) ピオグリタゾン等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ(糖尿病性)黄斑浮腫が発症または増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。

(5) メトホルミンの長期投与によりビタミン B<sub>12</sub> の吸収不良があらわれることがある。

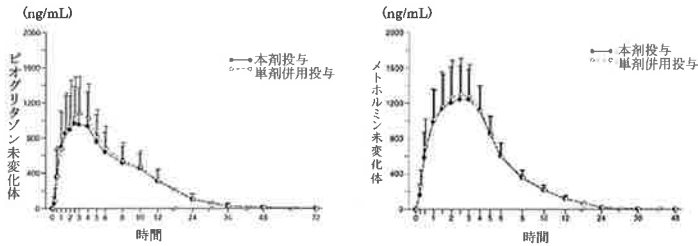
(6) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

## 【薬物動態】

### 1. 血中濃度

#### (1) 単回投与

健康成人男子（82例）に対し、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として30mg/500mg配合錠とピオグリタゾン塩酸塩30mg錠とメトホルミン塩酸塩250mg錠をクロスオーバー法により1日1回絶食下で経口投与した時のピオグリタゾン未変化体及びメトホルミン未変化体の血漿中濃度推移は次図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。



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

|       | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(h) | AUC <sub>0-72</sub><br>(ng·h/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-------|-----------------|-------------|----------------------------------|-------------------------|
| 未変化体  | 1073.1±407.59   | 2.5±1.03    | 11242.1±3679.00                  | 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   | 8112.7±2454.85                   | 32.7±13.96              |
| M-IV  | 427.8±132.61    | 15.5±6.69   | 19159.5±5244.59                  | 31.2±13.40              |

|           | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax<br>(h) | AUC <sub>0-48</sub><br>(ng·h/mL) | T <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-----------|-----------------|-------------|----------------------------------|-------------------------|
| Metformin | 1426.0±387.41   | 2.8±0.95    | 8641.7±1698.97                   | 4.4±1.40                |

(平均値±標準偏差)

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

#### (2) 食事の影響

外国人の健康成人男女（28例）に対し、ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として15mg/850mg錠を空腹時又は高脂肪食後に投与した時、高脂肪食後投与時においてメトホルミン未変化体のCmax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Cmaxに差はみられなかった。<sup>6)</sup>

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

また、健康成人男子（8例）に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体のTmaxの延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられた。なお、胃液酸度低酸者（5例）にピオグリタゾン30mgのクエン酸添加錠又は非添加錠をクロスオーバー法で単回投与した時、ピオグリタゾン未変化体の体内動態に大きな差はなく、クエン酸添加の影響はみられなかった。<sup>7)</sup>

### 2. 蛋白結合率

[<sup>14</sup>C]ピオグリタゾン塩酸塩をヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加したときの蛋白結合率は、いずれも98%以上であった。<sup>8)</sup>

### 3. 代謝

(1) ピオグリタゾンの代謝にはチトクロームP450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4の複数の分子種が関与している<sup>9)</sup>。また、ピオグリタゾンはヒトチトクロームP450分子種発現マイクロゾームの代謝活性に対して、チトクロームP450 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えなかった(*in vitro*)<sup>10)</sup>。

(2) メトホルミンはヒト体内では代謝されず<sup>11)</sup>、また、チトクロームP450 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4に影響を与えなかった(*in vitro*)<sup>12)</sup>。

### 4. 排泄

- (1) 健康成人男子（14例）に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV～VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%であった。<sup>13)</sup>
- (2) メトホルミンはヒト体内では代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄された。<sup>11)</sup>

## 【臨床成績】

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

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

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

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

## 【薬効薬理】

### ピオグリタゾン塩酸塩

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

#### 1. 糖代謝改善作用<sup>14～15)</sup>

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

#### 2. 耐糖能改善作用<sup>14～15)</sup>

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

#### 3. インスリン抵抗性改善作用

- (1) インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病であるWistar fattyラット及び肥満であるZucker fattyラットにピオグリタゾンを14日間投与し、20時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められた。<sup>14～15)</sup>
- (2) 肥満型糖尿病であるKKA<sup>y</sup>マウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副睾丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させた。<sup>14)</sup>
- (3) 肥満型糖尿病であるWistar fattyラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高めた。<sup>16)</sup>

#### 4. 作用機序

##### (1) 末梢組織におけるインスリン作用増強

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

肪細胞において、インスリンの作用(グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用)を増強した(*ex vivo*)。<sup>15)</sup>

## (2) 肝におけるインスリン作用増強

Wistar fattyラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制した(*in vivo*)。<sup>16)</sup>

## (3) インスリン受容体作用増強

Wistar fattyラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進させた(*in vivo*)。<sup>17)</sup>

## (4) TNF- $\alpha$ 産生抑制作用

Wistar fattyラットに認められる骨格筋TNF- $\alpha$ 産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減した(*in vivo*)。<sup>18)</sup>

## メトホルミン塩酸塩

### 1. 血糖低下作用

メトホルミン塩酸塩は各種動物(マウス<sup>19)</sup>、ラット<sup>20~21)</sup>、ウサギ<sup>22)</sup>等)において血糖低下作用を示す。この血糖低下作用はエタノール(ウサギ<sup>22)</sup>)、クロロプロマジン、クロロプロチキセン(ラット<sup>20)</sup>)により抑制され、水素化麦角アルカロイド(ウサギ<sup>23)</sup>)により増強された。

### 2. 作用機序

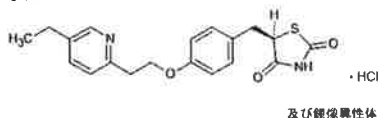
膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を示す。以下のものが血糖降下作用の主要な作用として提唱されている。<sup>24)</sup>

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

## 【有効成分に関する理化学的知見】

## ピオグリタゾン塩酸塩

化学構造式:



一般名: ピオグリタゾン塩酸塩

(Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]

化学名: (R,S)-5-[4-[2-(5-Ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式:  $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$

分子量: 392.90

融点: 193°C(分解点)

性状: ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)又はクロロホルムに溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液(1→20)は旋光性を示さない。

## メトホルミン塩酸塩

一般名: メトホルミン塩酸塩

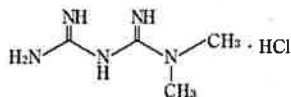
(Metformin Hydrochloride) [JAN]

化学名: 1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式:  $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

分子量: 165.62

化学構造式



性状: 本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

融点: 約 221°C(分解)

## 【取り扱い上の注意】

本剤とオルメサルタン メドキシミル製剤等との一包化は避けること。[一包化して高温高湿度条件下にて保存した場合、本剤が変

色することがある。]

## 【包装】

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

## 【主要文献】

- 1) 前芝良宏 他: 薬理と治療, 24(12): 2597, 1996.
- 2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Lancet 352, 854(1998).
- 3) Saez E. et al.: Nature Medicine, 4(9): 1058, 1998.
- 4) Lefebvre A-M. et al.: ibid., 4(9): 1053, 1998.
- 5) 生物学的同源性試験(社内資料)
- 6) Karim A. et al.: J. Clin. Pharmacol., 47(1): 48, 2007.
- 7) 平賀興吾: 臨牀と研究, 74(5): 1184, 1997.
- 8) 前芝良宏 他: 薬理と治療, 24(12): 2597, 1996.
- 9) 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)
- 10) チトクロームP 450(CYP)に対する影響に関する試験(社内資料)
- 11) Scheen A.J.: Drug Safety, 28(7): 601, 2005.
- 12) Study No. AE-4997-G, Final Report (Takeda Pharmaceutical Company Ltd. 社内資料)
- 13) 東 純一 他: 臨牀と研究, 74(6): 1627, 1997.
- 14) 池田 衡 他: 薬理と治療, 25(2): 337, 1997.
- 15) Sugiyama Y. et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res., 40(I), 3: 263, 1990.
- 16) Sugiyama Y. et al.: ibid., 40(I), 4: 436, 1990.
- 17) Hayakawa T. et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun., 223(2): 439, 1996.
- 18) Murase K. et al.: Diabetologia, 41(3): 257, 1998.
- 19) Proske, G., et al.: Arzneimittelforsch., 12(3): 314, 1962.
- 20) Opitz, K., et al.: Deut. Med. Wochenschr., 87(2): 105, 1962.
- 21) Sterne, J.: Therapie, 13, 650, 1958.
- 22) 小澤 光ほか: 日薬理誌, 67, 12, 1971.
- 23) Kroneberg, G., et al.: Arzneimittelforsch., 8(7a), 470, 1958.
- 24) Lee, A. J.: Pharmacotherapy, 16, 327, 1996.

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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

受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、薬価基準収載後1年を経過する月の末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

製造販売元

武田薬品工業株式会社

〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

### 1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

ピオグリタゾン塩酸塩（以下、AD-4833）はチアゾリジン系薬剤であり、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。メトホルミン塩酸塩はビグアナイド薬であり、インスリンの感受性を高めるとともに腸管における糖質吸収抑制作用を有し、これらの作用によって血糖降下作用を示す。

日本糖尿病学会が作成した「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」（以下、糖尿病診療ガイドライン）における2型糖尿病の治療方針では、初期治療である食事療法及び運動療法を2～3ヵ月継続しても目標とする血糖コントロールが達成されない場合に、経口血糖降下薬の投与が行われる。さらに、1種類の経口血糖降下薬治療では良好な血糖コントロールを達成できない場合、若しくは最初は達成できても次第に血糖値が上昇する場合には、作用機序の異なる2種類の経口血糖降下薬で治療が行われる。

異なる作用機序を有するAD-4833とメトホルミン塩酸塩の併用投与は、2型糖尿病患者のインスリン抵抗性を多面的に改善することから合理的な治療法である。米国及び欧州の糖尿病学会の2型糖尿病の治療方針に関するコンセンサスステートメントにおいては、基礎治療及びビグアナイド薬による初期治療において血糖コントロールが不十分な場合には、チアゾリジン薬が推奨される併用療法の一つとして記載されている。

わが国においても、2008年12月に当社は「食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用」の効能追加に係る製造承認を取得したが、本併用療法は糖尿病診療ガイドラインにおいて、血糖改善効果が報告されている治療として既に記載されている。

AD-4833の承認用法は「1日1回」であるが、メトホルミン塩酸塩は「1日2～3回」であり、各単剤の1日あたりの服薬回数が異なっている。現在申請中のAD-4833とメトホルミン塩酸塩の単剤による併用療法が承認された際には、医療現場から患者の利便性を高めて、服薬遵守を向上させるための方策の必要性（ニーズ）が高まると考える。

本配合剤は、AD-4833とメトホルミン塩酸塩の基本用量を含有する製剤（15/500 mg及び30/500 mg）であり、用法は「1日1回」である。各単剤による併用療法と比べて服薬する製剤の種類は減少し、また服薬錠数が減少するとともに1日あたりの服薬回数も減少することから、2型糖尿病患者の利便性が向上することで服薬遵守が向上すると考えられる。

本配合剤は、AD-4833及びメトホルミン塩酸塩に代表されるビグアナイド薬との併用療法を行う2型糖尿病患者の利便性を高めて、服薬遵守を向上させるための方策と位置付けている。そこで、本配合剤の効能・効果（案）は、各単剤における効能・効果を参考に以下のとおり設定した。

#### 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。

### 1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

#### (1) 用量について

##### 1) 生物学的同等性の観点から

日本人の健康成人を対象に、国内申請予定の高用量製剤（30/500 mg）投与時と、同用量の単剤併用投与時（AD-4833 30 mg 及びメトホルミン塩酸塩 500 mg）の生物学的同等性試験（CPH-003）を実施した結果、本配合剤投与時と各単剤併用投与時の AD-4833 未変化体の AUC(0-72)及び C<sub>max</sub>、並びにメトホルミン未変化体の AUC(0-48)及び C<sub>max</sub> について、投与製剤差の両側 90%CI は、同等性基準である  $\ln(0.80) \sim \ln(1.25)$  をいずれも満たしており、生物学的同等性が確認された。また、CPH-003 で用いた高用量製剤（30/500 mg）を標準製剤とし、低用量製剤（15/500 mg）を試験製剤として溶出挙動を比較した結果、両製剤の生物学的同等性が確認された。

##### 2) 有効性の観点から

AD-4833 投与中の 2 型糖尿病患者を対象に、わが国におけるメトホルミン塩酸塩の承認用法・用量である 1 回 250 mg 1 日 2 回併用時と、本配合剤におけるメトホルミン塩酸塩の用法・用量である 1 回 500 mg 1 日 1 回併用時における有効性を非劣性試験にて検討した。

主要評価項目において、治療期終了時の HbA<sub>1c</sub> 変化量（平均値±標準偏差）は 500 mg 1 回群で  $-0.43 \pm 0.522\%$ 、250 mg 2 回群で  $-0.45 \pm 0.632\%$  であった。各投与群の LS means (95% CI) は、500 mg 1 回群で  $-0.44\% (-0.5150 \sim -0.3627)$ 、250 mg 2 回群で  $-0.44\% (-0.5201 \sim -0.3667)$  であった。投与群間差の LS means (95%CI) は  $0.00\% (-0.1036 \sim 0.1126)$  であり、1 回 500 mg 1 日 1 回投与の 1 回 250 mg 1 日 2 回投与に対する非劣性が検証された。

副次評価項目である治療期の HbA<sub>1c</sub> では投与群間に差はみられず、空腹時血糖では治療期 8 週後において差がみられたものの、その差は大きなものではなく、16 週後では投与群間に差はみられなかった。

以上の結果から、AD-4833 投与中の 2 型糖尿病患者におけるメトホルミン塩酸塩 1 回 500 mg の 1 日 1 回併用時と、1 回 250 mg の 1 日 2 回併用時の有効性は同程度であることが示された。

##### 3) 安全性の観点から

AD-4833 投与中の 2 型糖尿病患者を対象に、わが国におけるメトホルミン塩酸塩の承認用法・用量である 1 回 250 mg 1 日 2 回併用時と、本配合剤におけるメトホルミン塩酸塩の用法・用量である 1 回 500 mg 1 日 1 回併用時における安全性を検討した。

治療期における有害事象の発現頻度は、500 mg 1 回群 54.3%、250 mg 2 回群 52.2%と投与群間に有意な差はみられなかった。因果関係が否定できない有害事象の発現頻度においても、500 mg 1 回群 6.7%、250 mg 2 回群 6.8%と投与群間に有意な差はみられなかった。

重篤な有害事象は、500 mg 1 回群で 1.4%（3/208 例）であり、250 mg 2 回群ではみられなかった。500 mg 1 回群でみられた 3 例は、いずれも入院加療のため重篤な有害事象として報告されたものであり、程度は嘔吐及び蜂巣炎が「軽度」、皮膚潰瘍は「中等度」であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復した。

メトホルミン塩酸塩の添付文書において、5%以上の頻度で見られる副作用として記載されている下痢の発現頻度は、500 mg 1 回群で 5.3% (11/208 例)、250 mg 2 回群で 1.0% (2/205 例) であった。このうち、塩酸メトホルミン DB との因果関係が否定できないものは 500 mg 1 回群で 1.9% (4/208 例)、250 mg 2 回群で 0.5% (1/208 例) であった。500 mg 1 回群の頻度が若干高かったものの、因果関係の有無を問わずいずれの下痢も軽度の事象であり、発現時期は 1 例を除いては投与開始 1～56 日（8 週間以内）の発現であった。本治験でみられた下痢で投与中止となった症例はなく、いずれも投与継続中に回復となった。

以上の結果から、メトホルミン塩酸塩の 1 回 500 mg 1 日 1 回併用投与においても安全性が損なわれることはないと考えられ、今回の申請製剤である配合剤における忍容性は高いと考えられた。

## (2) 用法について

AD-4833 の承認用法は、「1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する」であり、メトホルミンの承認用法は、「1 日 2～3 回食後に分割経口投与する」である。そこで、前項 2) 及び 3) で示した CCT-001 の有効性及び安全性は、メトホルミン塩酸塩の承認用法に準じて、いずれの薬剤も「食後投与」で実施した成績である。

一方、AD-4833 とメトホルミン塩酸塩との配合剤における食事の影響については、米国にて検討した。国内申請製剤と同一処方である MP 錠 (15/850 mg) において、AD-4833 未変化体の AUC [AUC(0-t<sub>lq</sub>c)、AUC(0-inf)] 及び C<sub>max</sub> の LS mean の比（高脂肪食後投与／空腹時投与）の 90%CI は 80%～125%の範囲内であり、AD-4833 に対する食事の影響はないと考えられた。メトホルミン未変化体の AUC [AUC(0-t<sub>lq</sub>c)、AUC(0-inf)] の LS mean の比の 90%CI は 80%～125%の範囲内であったが、C<sub>max</sub> において 65.4%～79.1%であり、程度は小さいもののメトホルミン塩酸塩に対する食事の影響がみられた。なお、空腹時投与に対する高脂肪食後投与時のメトホルミン未変化体の AUC(0-t<sub>lq</sub>c)、AUC(0-inf)及び C<sub>max</sub> の減少率はそれぞれ 13%、13%及び 28%であった。

AD-4833 及びメトホルミン塩酸塩の各単剤投与における食事の影響については、AD-4833 は食事の影響を受けないこと、メトホルミン塩酸塩は食事により AUC 及び C<sub>max</sub> がそれぞれ約 25%及び約 40%減少するとの報告がある。本配合剤における検討結果は、これら既存の知見と比べて AD-4833 は同様であり、またメトホルミン塩酸塩は食事の影響が小さかった。

また、MP 錠 (15/850 mg) を標準製剤とし、国内申請製剤 (30/500 mg 及び 15/500 mg) を試験製剤として溶出挙動を比較した結果、MP 錠と国内申請製剤の生物学的同等性が確認された。

以上、国内申請製剤と生物学的同等性が確認された MP 錠により食事の影響（高脂肪食）を検討した結果、本配合剤に含まれる有効成分のうち AD-4833 は単剤と同様に食事の影響はみられず、メトホルミン塩酸塩も単剤と同様に食事の影響がみられたものの、その程度は少ないことから臨床的に問題ないと考えた。しかしながら、本配合剤における用法はメトホルミン塩酸塩の単剤と同一用法が望ましいと考え、「食後投与」と設定した。

以上から、本配合剤の用法・用量は以下のとおり設定した。

## 1.8 添付文書（案）

---

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15 mg/500 mg又は30 mg/500 mg)を朝食後に経口投与する。

## 1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

ピオグリタゾンの非臨床試験成績及び本剤（ピオグリタゾンとメトホルミンの合剤）の臨床試験成績、両成分の添付文書（現在、承認申請中の添付文書案も含む）に基づき、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第606号、薬安第59号）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第607号）に準拠し、設定した。

なお、ピオグリタゾン、メトホルミン両成分の「使用上の注意」に同様の記載があり、かつ異なる項に記載されている場合は、より重要と考えられる項（記載順序として前の方）に記載した。

| 使用上の注意案                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 設定根拠                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>【警告】</b><br/>重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症を起こすことがある。禁忌等の使用上の注意に特に留意すること。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | メトホルミンの添付文書を参考に設定した。                                                                                                                         |
| <p><b>【禁忌】</b>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(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。〕</p> <p>(2) 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>1) 乳酸アシドーシスの既往</p> <p>2) 透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕</p> <p>3) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態〔乳酸産生が増加する。〕</p> <p>4) 過度のアルコール摂取者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕</p> <p>5) 脱水症</p> <p>6) 下痢、嘔吐等の胃腸障害</p> <p>7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(3) 腎機能障害（軽度障害も含む）〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>(4) 肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、ピオグリタゾンは主に肝臓で代謝されるため、重篤な肝機能障害のある患者では蓄積するおそれがある。〕</p> <p>(5) 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。〕</p> <p>(6) 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。〕</p> <p>(7) 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。〕</p> <p>(8) 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</p> <p>(9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> | <p>(1) ピオグリタゾンの添付文書を参考に設定した。</p> <p>(2) - (3) メトホルミンの添付文書を参考に設定した。</p> <p>(4) - (5) 両成分の添付文書を参考に設定した。</p> <p>(6) - (9) 両成分の添付文書を参考に設定した。</p> |

## 1.8 添付文書（案）

| 使用上の注意案（続き）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 設定根拠（続き）                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</li> <li>(2) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。</li> <li>(3) 原則として、既にピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg）及びメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として1日500mg）を併用し状態が安定している場合、あるいはピオグリタゾン塩酸塩（ピオグリタゾンとして1日15mg又は30mg）又はメトホルミン塩酸塩（メトホルミン塩酸塩として1日500mg）単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること。</li> <li>(4) 本剤投与中において、本剤の投与がピオグリタゾン塩酸塩及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。</li> </ul> | <p>ピオグリタゾンの添付文書を参考に設定した。</p>                                                                                     |
| <p>＜用法用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>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、<b>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。</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>ピオグリタゾンの添付文書を参考に設定した。</p>                                                                                     |
| <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）</li> <li>(2) 次に掲げる状態の患者〔乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。〕 <ul style="list-style-type: none"> <li>1) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足</li> <li>2) 激しい筋肉運動</li> <li>3) 感染症</li> </ul> </li> <li>(3) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、他の糖尿病用薬を投与中あるいは投与予定の患者（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）</li> </ul>                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) ピオグリタゾンの添付文書を参考に設定した。</li> <li>(2) - (3) 両成分の添付文書を参考に設定した。</li> </ul> |

## 1.8 添付文書（案）

| 使用上の注意案（続き）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 設定根拠（続き）                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。（【禁忌】、「慎重投与」の項参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。</li> <li>2) 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤（フロセミド等）の投与等適切な処置を行うこと。</li> <li>3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。</li> </ol> <p>(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、<b>定期的に心電図検査を行うなど十分に観察</b>し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。（「その他の副作用」の項参照）</p> <p>(3) まれに<b>重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ遷延性の低血糖</b>を起こすことがあるので、<b>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</b>。また、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。</p> <p>(4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。（「相互作用」の項参照）</p> <p>(5) 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。</p> <p>(6) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度（Body Mass Index=BMI kg/m<sup>2</sup>）で 24 以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で 5 μU/mL 以上とする。</p> <p>(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。</p> <p>(8) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(9) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があるので留意すること。</p> <p>(10) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立していない（使用経験はない）。</p> | <p>(1) ピオグリタゾンの添付文書を参考に設定した。</p> <p>(2) ピオグリタゾンの添付文書を参考に設定した。</p> <p>(3) - (4) メトホルミンの添付文書を参考に設定した。</p> <p>(5) 両成分の添付文書を参考に設定した。</p> <p>(6) ピオグリタゾンの添付文書を参考に設定した。</p> <p>(7) - (8) 両成分の添付文書を参考に設定した。</p> <p>(9) ピオグリタゾンの添付文書を参考に設定した。</p> <p>(10) 本剤と他の糖尿病用薬との併用療法試験を実施していないことから、設定した。</p> |

## 1.8 添付文書（案）

| 使用上の注意案（続き）                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                      | 設定根拠（続き）              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 3. 相互作用<br>併用注意（併用に注意すること）                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                      | 両成分の添付文書を参考に設定した。     |
| 薬剤名等                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 臨床症状・措置方法・機序等                                                                                                                                                                        |                       |
| ヨード造影剤                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 併用により腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することにより乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に中止する等適切な処置を行うこと。                                                                                                  |                       |
| 腎毒性の強い抗生物質<br>ゲンタマイシン等                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                      |                       |
| 糖尿病用薬<br>スルホニルウレア系薬剤<br>グリメピリド、<br>グリベンクラミド、<br>グリクラジド、<br>トルブタミド 等<br>スルホニルアミド系薬剤<br>グリブゾール<br>速効型インスリン分泌促進剤<br>ナテグリニド<br>ミチグリニド<br>α-グルコシダーゼ阻害剤<br>ボグリボース、<br>アカルボース、<br>ミグリトール<br>ビグアナイド系薬剤<br>ブホルミン塩酸塩<br>インスリン製剤                                                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</li><li>α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</li></ul> |                       |
| 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<br>○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤<br>β-遮断剤、<br>サリチル酸剤、<br>モノアミン酸化酵素阻害剤、<br>フィブラート系の高脂血症治療剤、<br>ワルファリン、<br>蛋白同化ステロイド、<br>グアネチジン 等<br>○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤<br>アドレナリン、<br>副腎皮質ホルモン、<br>甲状腺ホルモン、<br>卵胞ホルモン、<br>利尿剤、<br>ピラジナミド、<br>イソニアジド、<br>ニコチン酸、<br>フェノチアジン系薬剤 等 | 左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。                                                                                             |                       |
| リファンピシン等の CYP2C8 を誘導する薬剤                                                                                                                                                                                                                                                                  | リファンピシンと併用するとピオグリタゾンの AUC が 54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。                                                                                          | ピオグリタゾンの添付文書を参考に設定した。 |

## 1.8 添付文書（案）

| 使用上の注意案（続き）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 設定根拠（続き）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>4. 副作用</b></p> <p>承認時までに行われた試験でピオグリタゾン 15mg 又は 30mg 及びメトホルミン 500mg を 1 日 1 回投与された例において 208 例中 14 例（6.7%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。2 型糖尿病患者に本配合剤を投与した試験は実施していない。</p> <p>以下の副作用は、上記の試験あるいはピオグリタゾン、メトホルミンの各薬剤で認められているものである。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>心不全が増悪あるいは発症することがあるので、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者には注意すること。</b>（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）</li> <li>2) <b>乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す）があらわれ、予後不良のことが多いので、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等の胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に、投与開始初期、投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。</b></li> <li>3) 循環血漿量の増加によると考えられる<b>浮腫</b>があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤（フロセミド等）の投与等を考慮すること。</li> </ol> <p>なお、女性においてピオグリタゾンによる浮腫の発現が多くみられている [ピオグリタゾン国内臨床試験：男性 4.2% (29/687 例)、女性 12.2% (83/681 例)]。また、ピオグリタゾンによる浮腫の発現頻度は、糖尿病性網膜症合併例で 10.4% (44/422 例)、糖尿病性神経障害合併例で 11.4% (39/342 例)、糖尿病性腎症合併例で 10.6% (30/282 例) であり、糖尿病性合併症発症例は非発症例に比べ高い傾向にある。これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4) <b>AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</b></li> <li>5) <b>低血糖症状（0.1~5%未満）があらわれることがあり、また、ビッグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</b></li> <li>6) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする<b>横紋筋融解症（頻度不明）</b>があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</li> <li>7) <b>胃潰瘍が再燃した例が報告されている。</b></li> </ol> <p><b>(2) その他の副作用</b></p> <p>承認時までに行われた試験でピオグリタゾン 15mg 又は 30mg 及びメトホルミン 500mg を 1 日 1 回投与された例において認められた主な副作用は下痢（1.9%）、浮腫（1.0%）であった。なお、ピオグリタゾン、メトホルミンそれぞれの成分で認められている副作用は以下のとおりである。</p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ピオグリタゾンの添付文書を参考に設定した。</li> <li>2) メトホルミンの添付文書を参考に設定した。</li> <li>3) ピオグリタゾンの添付文書を参考に設定した。</li> <li>4) -5) 両成分の添付文書を参考に設定した。なお、本剤は α-グルコシダーゼ阻害剤との併用療法の効能効果を有していないが、α-グルコシダーゼ阻害剤服用時の低血糖症状に対する処置について適切に情報提供する観点から、5) に当該処置内容を記載している。</li> <li>6) -7) ピオグリタゾンの添付文書を参考に設定した。</li> </ol> <p>(2) 両成分の添付文書を参考に設定した。</p> |

## 1.8 添付文書（案）

| 使用上の注意案（続き）                                                                                                             |                                                                     |                                                                |                              |                   | 設定根拠（続き）          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------|-------------------|
| ピオグリタゾン                                                                                                                 |                                                                     |                                                                |                              |                   | 両成分の添付文書を参考に設定した。 |
|                                                                                                                         | 5%以上                                                                | 0.1～5%未満                                                       | 0.1%未満                       | 頻度不明              |                   |
| 1) 血液 <sup>注2)</sup>                                                                                                    |                                                                     | 貧血、白血球減少、血小板減少                                                 |                              |                   |                   |
| 2) 循環器                                                                                                                  |                                                                     | 血圧上昇、心胸比増大 <sup>注3)</sup> 、心電図異常 <sup>注3)</sup> 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅 |                              |                   |                   |
| 3) 過敏症 <sup>注4)</sup>                                                                                                   |                                                                     | 発疹、湿疹、そう痒                                                      |                              |                   |                   |
| 4) 消化器                                                                                                                  |                                                                     | 悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振                       |                              |                   |                   |
| 5) 肝臓 <sup>注5)</sup>                                                                                                    |                                                                     | AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、 $\gamma$ -GTP の上昇                    |                              |                   |                   |
| 6) 精神神経系                                                                                                                |                                                                     | めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ                                     |                              |                   |                   |
| 7) その他                                                                                                                  | LDH 及び CK (CPK) の上昇 <sup>注6)</sup>                                  | BUN 及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ                     | 関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化 | 骨折 <sup>注7)</sup> |                   |
| 注2) 血液検査を定期的（3カ月に1回程度）に行うこと。                                                                                            |                                                                     |                                                                |                              |                   |                   |
| 注3) 「重要な基本的注意（2）」の項参照                                                                                                   |                                                                     |                                                                |                              |                   |                   |
| 注4) このような場合には投与を中止すること。                                                                                                 |                                                                     |                                                                |                              |                   |                   |
| 注5) 発現頻度：AST (GOT) 0.86%（11/1,272 例）、ALT (GPT) 0.94%（12/1,276 例）、AL-P 0.47%（6/1,272 例）、 $\gamma$ -GTP 0.95%（12/1,263 例） |                                                                     |                                                                |                              |                   |                   |
| 注6) LDH 上昇（5.63%、71/1,261 例）や CK (CPK) 上昇（5.00%、61/1,221 例）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分に行うこと。               |                                                                     |                                                                |                              |                   |                   |
| 注7) 外国の臨床試験において、女性の骨折の発現頻度の上昇が認められた。                                                                                    |                                                                     |                                                                |                              |                   |                   |
| メトホルミン                                                                                                                  |                                                                     |                                                                |                              |                   |                   |
| 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。                                                                           |                                                                     |                                                                |                              |                   |                   |
|                                                                                                                         | 頻度不明                                                                |                                                                |                              |                   |                   |
| 1) 消化器 <sup>注8)</sup>                                                                                                   | 下痢、食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐、腹部膨満感、便秘、消化不良                                      |                                                                |                              |                   |                   |
| 2) 血液                                                                                                                   | 貧血、白血球減少、血小板減少                                                      |                                                                |                              |                   |                   |
| 3) 過敏症 <sup>注4)</sup>                                                                                                   | 発疹、そう痒                                                              |                                                                |                              |                   |                   |
| 4) 肝臓                                                                                                                   | 肝機能異常                                                               |                                                                |                              |                   |                   |
| 5) 代謝異常                                                                                                                 | CK (CPK) 上昇、ケトーシス                                                   |                                                                |                              |                   |                   |
| 6) その他                                                                                                                  | 全身倦怠感 <sup>注8)</sup> 、頭痛、頭重、眠気、筋肉痛 <sup>注8)</sup> 、めまい・ふらつき、味覚異常、浮腫 |                                                                |                              |                   |                   |
| 注4) このような場合には投与を中止すること。                                                                                                 |                                                                     |                                                                |                              |                   |                   |
| 注8) 乳酸アシドーシスの初期症状でもあるので注意すること。                                                                                          |                                                                     |                                                                |                              |                   |                   |

## 1.8 添付文書（案）

| 使用上の注意案（続き）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 設定根拠（続き）                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <p><b>5. 高齢者への投与</b><br/>         一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下によるメトホルミンの排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>メトホルミンの添付文書を参考に設定した。</p> |
| <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b><br/>         (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔ピオグリタゾンについては、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg 以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg 群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ 1 例、胚・胎児死亡率の高値がみられた。また、メトホルミンでは、動物試験で催奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕<br/>         (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔ピオグリタゾンでは、ラットで乳汁中への移行が報告されている。〕</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>両成分の添付文書を参考に設定した。</p>    |
| <p><b>7. 小児等への投与</b><br/>         低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>両成分の添付文書を参考に設定した。</p>    |
| <p><b>8. 過量投与</b><br/>         症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。（「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）<br/>         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。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>メトホルミンの添付文書を参考に設定した。</p> |
| <p><b>9. 適用上の注意</b><br/>         薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>両成分の添付文書を参考に設定した。</p>    |
| <p><b>10. その他の注意</b><br/>         (1) ビグアナイド系薬剤（フェンホルミン 1 日 100mg）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。一方、メトホルミンを肥満を伴う 2 型糖尿病患者に長期間使用した場合、食事療法を主体とした治療の場合と比較して、心筋梗塞、死亡等を有意に減少させたとの報告がある。<br/>         (2) ラット及びマウスにピオグリタゾンを 24 カ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の 3.6mg/kg/日以上の群に膀胱腫瘍がみられた。<br/>         (3) 家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis : FAP）のモデル動物である Min マウスにピオグリタゾンの類薬（トログリタゾン及びロシグリタゾン）を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。<br/>         (4) ピオグリタゾン等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ（糖尿病性）黄斑浮腫が発症または増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。<br/>         (5) メトホルミンの長期投与によりビタミン B<sub>12</sub> の吸収不良があらわれることがある。<br/>         (6) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。</p> | <p>両成分の添付文書を参考に設定した。</p>    |

メタクト配合錠 LD、同 HD

## 1.9 一般的名称に係る文書

武田薬品工業株式会社

**1.9 一般的名称に係る文書**

**(1) ピオグリタゾン塩酸塩**

1) JAN

(日本名) ピオグリタゾン塩酸塩

(英 名) Pioglitazone Hydrochloride

(化学名) (*RS*)-5-{4-[2-(5-Ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl}-thiazolidine-2,4-dione  
monohydrochloride

2) INN

WHO Drug Information Vol.3, No.3.1989: r - INN: List 29 に pioglitazone として掲載された。

**(2) メトホルミン塩酸塩**

1) JAN

(日本名) メトホルミン塩酸塩

(英 名) Metformin Hydrochloride

(化学名) 1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

2) INN (r-INN)

Metformin

## メタクト配合錠 LD、同 HD

### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料の まとめ

武田薬品工業株式会社

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い、作成した。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

|              |                                                                                                                                    |      |       |                           |                         |                                                                                                 |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------|---------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 化学名・別名       |                                                                                                                                    |      |       |                           |                         |                                                                                                 |
| 構造式          |                                                                                                                                    |      |       |                           |                         |                                                                                                 |
| 効能・効果*       | 2 型糖尿病<br>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。                                                                         |      |       |                           |                         |                                                                                                 |
| 用法・用量        | 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ピオグリタゾン/メトホルミン塩酸塩として 15 mg/500 mg 又は 30 mg/500 mg）を朝食後に経口投与する。                                                 |      |       |                           |                         |                                                                                                 |
| 劇薬等の指定       |                                                                                                                                    |      |       |                           |                         |                                                                                                 |
| 市販名及び有効成分・分量 | 市販名：メタクト配合錠<br>配合全成分の成分・分量<br>メタクト配合錠 LD（1 錠中ピオグリタゾン 15 mg／メトホルミン塩酸塩 500mg 含有）<br>メタクト配合錠 HD（1 錠中ピオグリタゾン 30 mg／メトホルミン塩酸塩 500mg 含有） |      |       |                           |                         |                                                                                                 |
| 毒性           | （参考：ピオグリタゾン塩酸塩）                                                                                                                    |      |       |                           |                         |                                                                                                 |
|              | 急性                                                                                                                                 |      |       |                           |                         |                                                                                                 |
|              | LD <sub>50</sub> (mg/kg)                                                                                                           |      | 経 口   |                           | 腹 腔                     |                                                                                                 |
|              | マウス                                                                                                                                |      | >1814 |                           | 163                     |                                                                                                 |
|              | ラット                                                                                                                                |      | >1814 |                           | ♂506♀533                |                                                                                                 |
|              | 亜急性                                                                                                                                |      |       |                           |                         |                                                                                                 |
|              | 動物種                                                                                                                                | 投与期間 | 投与経路  | 投与量<br>(mg/kg/日)          | 最大無<br>毒性量<br>(mg/kg/日) | 主な所見                                                                                            |
|              | ラット                                                                                                                                | 13 週 | 経 口   | 3.6, 14.5,<br>57.1, 145.1 | 3.6                     | 血小板数・赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン量の低値、心重量の増加、耳下線の脂肪浸潤、T <sub>4</sub> 低値                                 |
|              | イヌ                                                                                                                                 | 13 週 | 経 口   | 1,3,10                    | 3                       | 可視粘膜の蒼白、赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン量・アルブミン・総蛋白・カリウムの低値、アラニンアミノトランスフェラーゼ・乳酸脱水素酵素・クロライドの高値、心重量の高値、心膜液の増加 |
|              | サル                                                                                                                                 | 13 週 | 経 口   | 8, 32, 125                | <8                      | 体重・心重量・肝重量の増加、循環血漿量の高値傾向、骨髓赤芽球系細胞の過形成及び髓外造血亢進、肝グリコーゲン貯留の減少、胸骨骨髓の脂肪細胞の増加                         |

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ (続き)

|         |                            |      |      |                     |                         |                                                                        |
|---------|----------------------------|------|------|---------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 毒性 (続き) | (参考：ピオグリタゾン塩酸塩) (続き)       |      |      |                     |                         |                                                                        |
|         | 慢性                         |      |      |                     |                         |                                                                        |
|         | 動物種                        | 投与期間 | 投与経路 | 投与量<br>(mg/kg/日)    | 最大無<br>毒性量<br>(mg/kg/日) | 主な所見                                                                   |
|         | ラット                        | 26 週 | 経 口  | 9.1, 27.2,<br>90.7  | 27.2                    | 平均赤血球容積の高値、赤血球数の低値、T <sub>4</sub> 低値、脾臓の髄外造血の亢進、胸骨・大腿骨の骨髓細胞数の減少、心重量の高値 |
|         | イヌ                         | 26 週 | 経 口  | 0.91,<br>2.72,9.1   | 2.72                    | 赤血球数の低値、心膜液の増加を伴う心重量高値、脾臓重量の増加及び髄外造血の亢進                                |
|         | ラット                        | 52 週 | 経 口  | 0.23, 0.91,<br>3.63 | 0.91                    | 心重量の高値                                                                 |
|         | イヌ                         | 52 週 | 経 口  | 1, 3, 10            | ♂1<br>♀3                | 体重増加の抑制、赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン量の低値、心重量の増加、アラニンアミノトランスフェラーゼの高値            |
|         | サル                         | 52 週 | 経 口  | 1, 2, 8, 32         | 32<                     | 体重の高値傾向、摂餌量の高値                                                         |
|         | (注) 投与量はピオグリタゾンとしての用量を示した。 |      |      |                     |                         |                                                                        |
|         | (参考：メトホルミン塩酸塩)             |      |      |                     |                         |                                                                        |

(1) 単回投与毒性試験  
LD<sub>50</sub> (mg/kg) <sup>14)</sup>

| 動物種   | 経口   | 皮下  | 静脈内 |
|-------|------|-----|-----|
| マウス   | 3500 | 225 | 200 |
| ラット   | 1000 | 500 | —   |
| モルモット | 500  | 150 | —   |
| ウサギ   | 350  | 150 | —   |

(2) 反復投与毒性試験  
メトホルミン塩酸塩をラットに 125mg/kg (経口) を 1 年間、ウサギに 100mg/kg (経口) 及び 50mg/kg (皮下) をそれぞれ 1 年間投与した場合、成長は正常であり、血液像及び諸臓器の病理組織所見に異常は認められなかった。また、イヌに 50mg/kg (皮下) を 2 年間投与した場合、広汎な生化学的及び組織学的所見は正常であった。

(3) 生殖発生毒性試験  
メトホルミン塩酸塩をラットに 500 又は 1000mg/kg、妊娠第 1 日目より 12 日間、1 日 1 回経口投与した場合、両投与群において、死亡胎児及び奇形胎児が認められた。

(4) その他の特殊毒性  
ラット、マウスにおいて発癌性は認められなかった。ラットの雄では腫瘍形成作用は認められなかったが、雌では良性の子宮ポリープの基質の発生率が上昇した。エームズ試験、遺伝子突然変異試験 (マウスリンパ細胞)、染色体異常試験 (ヒトリンパ球)、*in vivo* 小核試験 (マウス骨髓) において、変異原性は認められなかった。

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ (続き)

|     |                  |                    |           |                    |
|-----|------------------|--------------------|-----------|--------------------|
| 副作用 | (参考：ピオグリタゾン塩酸塩)  |                    |           |                    |
|     | 副作用発現率           | 172/1225<br>=14.0% | 臨床検査異常発現率 | 198/1125<br>=16.2% |
|     | 副作用の種類           | 件数                 | 臨床検査異常の種類 | 件数                 |
|     | 浮腫               | 77                 | LDH 上昇    | 60                 |
|     | むくみ              | 16                 | CPK 上昇    | 53                 |
|     | 腹部膨満感            | 10                 | 赤血球数減少    | 18                 |
|     | 体重増加             | 7                  | ヘモグロビン量減少 | 15                 |
|     | 全身倦怠感            | 7                  | BUN 上昇    | 13                 |
|     | 食欲亢進             | 5                  | 白血球数減少    | 12 等               |
|     | 便秘               | 5 等                |           |                    |
|     | (参考：メトホルミン塩酸塩)   |                    |           |                    |
|     | 副作用発現率           | 525/2455 = 21.38%  |           |                    |
|     | 下痢               | 170 例              |           |                    |
|     | 食欲不振             | 80 例               |           |                    |
| 腹痛  | 52 例             |                    |           |                    |
| 悪心  | 41 例 等           |                    |           |                    |
| 会社  | 武田薬品工業株式会社 製剤：製造 |                    |           |                    |

## メタクト配合錠 LD、同 HD

### 1.12 添付資料一覧

武田薬品工業株式会社

## 第3部 添付資料一覧

| 項目          | 資料番号          | タイトル                                          | 著 者 | 試験実施期間              | 試験実施場所     | 国内／<br>海外 | 掲載誌  | 評価／<br>参考 |
|-------------|---------------|-----------------------------------------------|-----|---------------------|------------|-----------|------|-----------|
| 3.2.S.4     |               |                                               |     |                     |            |           |      |           |
| 3.2.S.4.1   | 3.2.S.4.1-1   | ピオグリタゾン塩酸塩の規格及び試験方法                           |     | —                   | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.S.4.2   | 3.2.S.4.2-1   | ピオグリタゾン塩酸塩の試験方法（分析方法）                         |     | —                   | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.S.4.3   | 3.2.S.4.3-1   | ピオグリタゾン塩酸塩の試験方法（分析方法）のバリデーション                 |     | —                   | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.S.4.4   | 3.2.S.4.4-1   | AD-4833MET:原薬のロット分析                           |     | —                   | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.S.4.5   | 3.2.S.4.5-1   | ピオグリタゾン塩酸塩の規格及び試験方法の妥当性                       |     | —                   | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P       |               |                                               |     |                     |            |           |      |           |
| 3.2.P.1     | 3.2.P.1-1     | AD-4833MET錠の製剤及び処方                            |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.2     |               |                                               |     |                     |            |           |      |           |
| 3.2.P.2.1.1 | 3.2.P.2.1.1-1 | AD-4833MET錠の原薬 塩酸ピオグリタゾン及び塩酸メトホルミンと添加剤との配合性試験 |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.2.1.2 | 3.2.P.2.1.2-1 | AD-4833MET錠の添加剤                               |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.2.2.1 | 3.2.P.2.2.1-1 | AD-4833MET錠の製剤設計                              |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.2.2.2 | 3.2.P.2.2.2-1 | AD-4833MET錠の過量仕込み                             |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.2.3   | 3.2.P.2.3-1   | AD-4833MET錠の製造工程の開発の経緯                        |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.2.4   | 3.2.P.2.4-1   | AD-4833MET錠の容器及び施栓系                           |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.2.5   | 3.2.P.2.5-1   | AD-4833MET錠の微生物学的観点からみた特徴                     |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.3     |               |                                               |     |                     |            |           |      |           |
| 3.2.P.3.1   | 3.2.P.3.1-1   | AD-4833MET錠の製造業者                              |     | —                   | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.3.2   | 3.2.P.3.2-1   | AD-4833MET錠の製造処方                              |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.3.3   | 3.2.P.3.3-1   | AD-4833MET錠の製造工程及びプロセス・コントロール                 |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.3.4   | 3.2.P.3.4-1   | AD-4833MET錠の重要工程及び重要中間体の管理                    |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.3.5   | 3.2.P.3.5-1   | AD-4833MET錠のプロセス・バリデーション/プロセス評価               |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.4     |               |                                               |     |                     |            |           |      |           |
| 3.2.P.4.1   | 3.2.P.4.1-1   | AD-4833MET錠の添加剤の規格及び試験方法                      |     | —                   | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.4.5   | 3.2.P.4.5-1   | AD-4833MET錠のヒト又は動物起源の添加剤                      |     | —                   | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.5     |               |                                               |     |                     |            |           |      |           |
| 3.2.P.5.1   | 3.2.P.5.1-1   | AD-4833MET錠の規格及び試験方法（一覧表）                     |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.5.2   | 3.2.P.5.2-1   | AD-4833MET錠の試験方法（分析方法）                        |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.5.3   | 3.2.P.5.3-1   | AD-4833MET錠の試験方法（分析方法）のバリデーション（理化学試験）         |     | 2011年1月～<br>2011年1月 |            | 国内        | 社内資料 | 評価        |
|             | 3.2.P.5.3-2   | AD-4833MET錠の試験方法（分析方法）のバリデーション（生物試験）          |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.5.4   | 3.2.P.5.4-1   | AD-4833MET錠のロット分析                             |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.5.5   | 3.2.P.5.5-1   | AD-4833MET錠の不純物の特性                            |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.5.6   | 3.2.P.5.6-1   | AD-4833MET錠の規格及び試験方法の妥当性                      |     | 2011年1月～<br>2011年1月 |            | 国内        | 社内資料 | 評価        |
|             | 3.2.P.5.6-2   | AD-4833MET錠の実測値の測定                            |     | 2011年1月～<br>2011年1月 |            | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.6     | 3.2.P.6-1     | AD-4833MET錠の標準品又は標準物質                         |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.7     | 3.2.P.7-1     | AD-4833MET錠の容器及び施栓系                           |     | 2011年1月～<br>2011年1月 | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.8     |               |                                               |     |                     |            |           |      |           |
| 3.2.P.8.1   | 3.2.P.8.1-1   | AD-4833MET錠の安定性のまとめ及び結論                       |     | 2011年1月～<br>2011年1月 |            | 国内        | 社内資料 | 評価        |
| 3.2.P.8.2   | 3.2.P.8.2-1   | AD-4833MET錠の承認後の安定性試験計画の作成及び実施                |     | —                   | 武田薬品工業株式会社 | 国内        | 社内資料 | 評価        |

## 1.12 添付資料一覧

| 項目        | 資料番号        | タイトル                                                                                              | 著 者 | 試験実施期間            | 試験実施場所 | 国内／<br>海外 | 掲載誌  | 評価／<br>参考 |
|-----------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------|--------|-----------|------|-----------|
| 3.2.P.8.3 | 3.2.P.8.3-1 | AD-4833MET錠の安定性データ                                                                                |     | 20 年 月～<br>20 年 月 |        | 国内        | 社内資料 | 評価        |
|           | 3.2.P.8.3-2 | AD-4833MET錠の国内申請用安定性試験（長期保存試験）                                                                    |     | 20 年 月～<br>20 年 月 |        | 国内        | 社内資料 | 評価        |
|           | 3.2.P.8.3-3 | AD-4833MET錠の国内申請用安定性試験（加速試験）                                                                      |     | 20 年 月～<br>20 年 月 |        | 国内        | 社内資料 | 評価        |
|           | 3.2.P.8.3-4 | AD-4833MET錠の国内申請用安定性試験（苛酷試験 1）                                                                    |     | 20 年 月～<br>20 年 月 |        | 国内        | 社内資料 | 評価        |
|           | 3.2.P.8.3-5 | AD-4833MET錠の国内申請用安定性試験（苛酷試験 2）                                                                    |     | 20 年 月～<br>20 年 月 |        | 国内        | 社内資料 | 評価        |
|           | 3.2.P.8.3-6 | Stability Data for AD-4833MET Tablets (15mg+500mg) Produced on a Pilot Plant Scale (Final Report) |     | 20 年 月～<br>20 年 月 |        | 国内        | 社内資料 | 評価        |

## 第5部 添付資料一覧

| 項目           | 資料番号      | 試験番号       | タイトル                                                                                                                                                                                        | 著者                                                | 試験実施期間            | 試験実施場所                               | 国内/海外 | 掲載誌  | 評価/参考 |
|--------------|-----------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|-------|------|-------|
| <b>5.3.1</b> |           |            |                                                                                                                                                                                             |                                                   |                   |                                      |       |      |       |
| 5.3.1.1      | 5.3.1.1-1 | OPIMET-006 | An Open-Label, Randomized, Crossover Study to Determine the Effect of Food on the Pharmacokinetic Profile of Pioglitazone and Metformin when Administered as a Combination Product          | Takeda Global Research & Development Center, Inc. | 2004年2月～2004年8月   | PPD Development, LP                  | 海外    | 社内資料 | 参考    |
| 5.3.1.2      | 5.3.1.2-1 | CPH-003    | An Open-Label, Randomized, 2-Period Crossover Study to Determine the Bioequivalency of AD-4833 30 mg and Metformin 500 mg When Administered as a Combination Product and Commercial Tablets | Takeda Pharmaceutical Company Limited             | 2007年10月～2008年5月  | Tokyo Heart Center<br>Osaki Hospital | 国内    | 社内資料 | 評価    |
|              | 5.3.1.2-2 | —          | 最終報告書 AD-4833MET錠(15mg+500mg)及び(30mg+500mg)の含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン及び経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに準拠した含量違い製剤の溶出試験                                                                       | —                                                 | 20 年 月<br>～20 年 月 | —                                    | 国内    | 社内資料 | 評価    |
|              | 5.3.1.2-3 | —          | 最終報告書 AD-4833MET錠(15mg+500mg)及び(30mg+500mg)の含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン及び経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに準拠した含量違い製剤の溶出試験法のバリデーション                                                              | —                                                 | 20 年 月<br>～20 年 月 | —                                    | 国内    | 社内資料 | 評価    |
| <b>5.3.5</b> |           |            |                                                                                                                                                                                             |                                                   |                   |                                      |       |      |       |
| 5.3.5.1      | 5.3.5.1-1 | CCT-001    | AD-4833投与中の2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験－塩酸メトホルミン投与方法に関する検討－                                                                                                                                     | 武田薬品工業株式会社                                        | 2006年12月～2008年9月  | 医療法人 小山<br>イーストクリニック<br>他、計50施設      | 国内    | 社内資料 | 評価    |
|              | 5.3.5.1-2 | CCT-100    | AD-4833とメトホルミンの併用試験-第Ⅲ相二重盲検比較試験-                                                                                                                                                            | 武田薬品工業株式会社                                        | 2005年4月～2006年9月   | 医療法人北斗会<br>宇都宮東病院他、<br>計25施設         | 国内    | 社内資料 | 評価    |
| <b>5.3.6</b> |           |            |                                                                                                                                                                                             |                                                   |                   |                                      |       |      |       |
|              | 5.3.6-1   | —          | Periodic Safety Update Report                                                                                                                                                               | —                                                 | —                 | —                                    | —     | 社内資料 | —     |
| <b>5.3.7</b> |           |            |                                                                                                                                                                                             |                                                   |                   |                                      |       |      |       |
|              | 5.3.7.1-1 | CCT-001    | 有効性を検討した臨床試験の症例一覧表                                                                                                                                                                          | —                                                 | —                 | —                                    | —     | 社内資料 | —     |
|              | 5.3.7.2-1 | CPH-003    | 有害事象が観察された症例の一覧表                                                                                                                                                                            | —                                                 | —                 | —                                    | —     | 社内資料 | —     |
|              | 5.3.7.2-2 | CCT-001    | 有害事象が観察された症例の一覧表                                                                                                                                                                            | —                                                 | —                 | —                                    | —     | 社内資料 | —     |
|              | 5.3.7.3-1 | CCT-001    | 重篤な有害事象発現症例一覧表                                                                                                                                                                              | —                                                 | —                 | —                                    | —     | 社内資料 | —     |
|              | 5.3.7.4-1 | CPH-003    | 臨床検査値の個別推移図                                                                                                                                                                                 | —                                                 | —                 | —                                    | —     | 社内資料 | —     |
|              | 5.3.7.4-2 | CCT-001    | 臨床検査値の個別推移図                                                                                                                                                                                 | —                                                 | —                 | —                                    | —     | 社内資料 | —     |

## 第5部 添付資料一覧

| 項目  | 資料番号   | タイトル                                                                                                                                                                                                                                                                          | 著者                                                                                                        | 国内/海外 | 掲載誌                                                 | 評価/参考 |
|-----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------|-------|
| 5.4 |        |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                           |       |                                                     |       |
|     | 5.4-1  | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構による治験相談（第〇〇号、平成〇〇年〇月〇日）（対面相談日：20〇〇年〇月〇日）                                                                                                                                                                                                                     | —                                                                                                         | 国内    | —                                                   | —     |
|     | 5.4-2  | Pioglitazone improves insulin signaling defects in skeletal muscle from Wistar fatty (fa/fa) rats.                                                                                                                                                                            | Hayakawa T, Shiraki T, Morimoto T, Shi K, Ikeda H.                                                        | 国内    | Biochem Biophys Res Commun 1996;223(2):439-444.     | —     |
|     | 5.4-3  | PPAR- $\gamma$ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor.                                                                                                                                                                                                         | Spiegelman BM.                                                                                            | 海外    | Diabetes 1998;47:507-514.                           | —     |
|     | 5.4-4  | 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告。                                                                                                                                                                                                                                                         | 啓谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲, 金澤 康徳, 岩本安彦, 小林 正, ほか;<br>糖尿病診断基準検討委員会。                                                 | 国内    | 糖尿病 1999;42(5):385-404.                             | —     |
|     | 5.4-5  | Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients.                                                                                                                                                               | Miyazaki Y, Mahankali A, Wajcberg E, Bajaj M, Mandarino LJ, DeFronzo RA.                                  | 海外    | J Clin Endocrinol Metab 2004;89(9):4312-4319.       | —     |
|     | 5.4-6  | Pioglitazone increases secretion of high-molecular-weight adiponectin from adipocytes.                                                                                                                                                                                        | Bodles AM, Banga A, Rasouli N, Ono F, Kern PA, Owens RJ.                                                  | 海外    | Am J Physiol Endocrinol Metab 2006;291:E1100-E1105. | —     |
|     | 5.4-7  | Metformin in noninsulin-dependent diabetes mellitus.                                                                                                                                                                                                                          | Lee AJ.                                                                                                   | 海外    | Pharmacotherapy 1996;16(3):327-351.                 | —     |
|     | 5.4-8  | Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.                                                                                                                                                                                               | DeFronzo RA, Goodman AM; The Multicenter Metformin Study Group.                                           | 海外    | N Engl J Med 1995;333(9):541-549.                   | —     |
|     | 5.4-9  | Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis.                                                                                                                                                                                                               | Johansen K.                                                                                               | 海外    | Diabetes Care 1999;22(1):33-37.                     | —     |
|     | 5.4-10 | Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus.                                                                                                                                                                                    | Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, et al.                                    | 海外    | N Engl J Med 1998;338(13):867-872.                  | —     |
|     | 5.4-11 | Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study.                                                                                                                                | Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL; The Pioglitazone 027 Study Group. | 海外    | Clin Ther 2000;22(12):1395-1409.                    | —     |
|     | 5.4-12 | Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of glimepiride or metformin in patients with type 2 diabetes.                                                                                                | Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH, et al.                         | 海外    | Diabetologia 2005;48(6):1093-1104.                  | —     |
|     | 5.4-13 | Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.                                      | Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al.                                   | 海外    | Diabetes Care 2006;29(8):1963-1972.                 | —     |
|     | 5.4-14 | Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. | Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al.                               | 海外    | Diabetes Care 2008;31(1):173-175.                   | —     |
|     | 5.4-15 | CoDiCデータ解析からみた糖尿病専門施設における治療実態。                                                                                                                                                                                                                                                | 小林 正, 山崎勝也, 金塚 東; 糖尿病データマネジメント研究会。                                                                        | 国内    | 糖尿病診療マスター 2006;4:751-755.                           | —     |
|     | 5.4-16 | The Association Between Diabetes Metabolic Control and Drug Adherence in an Indigent Population.                                                                                                                                                                              | Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD.                                                                       | 海外    | Diabetes Care 2002;25(6):1015-1021.                 | —     |
|     | 5.4-17 | Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes.                                                                                                                                                                             | Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE.                                            | 海外    | Diabetes Care 2004;27(12):2800-2805.                | —     |
|     | 5.4-18 | Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus.                                                                                                                           | Dailey G, Kim MS, Lian JF.                                                                                | 海外    | Clin Ther 2001;23(8):1311-1320.                     | —     |
|     | 5.4-19 | Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy.                                                                                                                  | Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E.                                                    | 海外    | Clin Ther 2002;24(3):460-467.                       | —     |
|     | 5.4-20 | Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes.                                                                                                                                                         | Dezii CM, Kawabata H, Tran M.                                                                             | 海外    | South Med J 2002;95(1):68-71.                       | —     |
|     | 5.4-21 | A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance.                                                                                                                                                                                      | Claxton AJ, Cramer J, Pierce C.                                                                           | 海外    | Clin Ther 2001;23(8):1296-1310.                     | —     |
|     | 5.4-22 | 処方せんデータベースを活用した処方実態調査（第3報）—糖尿病治療薬の適正使用に関する考察—。                                                                                                                                                                                                                                | 武立啓子, 小杉義幸, 田中依子, 長坂達夫。                                                                                   | 国内    | 医療薬学 2003;29(6):698-704.                            | —     |
|     | 5.4-23 | 2型糖尿病治療におけるメトホルミンの使用実態に関する観察研究（MORE study）。                                                                                                                                                                                                                                   | 加来浩平, 田嶋尚子, 河盛隆造。                                                                                         | 国内    | 糖尿病 2006;49(5):325-331.                             | —     |
|     | 5.4-24 | AD-4833の臨床第Ⅰ相試験成績—健康成人を対象とした単回及び反復投与による検討—。                                                                                                                                                                                                                                   | 平賀興吾。                                                                                                     | 国内    | 臨牀と研究 1997;74(5):1184-1201.                         | —     |
|     | 5.4-25 | Drug Information for the Health Care Professional.                                                                                                                                                                                                                            | USP DI®, 20th ed.                                                                                         | 海外    | vol.I. 2000. p.2086-2091.                           | —     |
|     | 5.4-26 | 2型糖尿病に対するインスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾンのボグリボースとの併用投与における臨床評価ブラセボを対照薬とした二重盲検比較試験。                                                                                                                                                                                                          | 繁田幸男, 馬場茂明, 豊田隆謙, 赤沼安夫, 坂本信夫, 七里元亮, ほか。                                                                   | 国内    | 医学のあゆみ 2003;206(4):297-319.                         | —     |
|     | 5.4-27 | Effects of Lifestyle Modifications on Patients with Type 2 Diabetes: The Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Study Design, Baseline Analysis and Three Year-Interim Report.                                                                                             | Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, et al; JDC Study Group.                        | 国内    | Horm Metab Res 2002;34:509-515.                     | —     |