

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

インスリン抵抗性改善剤－2型糖尿病治療剤－

日本薬局方 ピオグリタゾン塩酸塩錠
アクトス錠15・30
ACTOS[®]Tablets 15·30

アクトス[®]OD錠15・30
ACTOS[®]OD Tablets 15·30

剤形	アクトス錠：割線入りの素錠 アクトスOD錠：割線入りの素錠（口腔内崩壊錠）	
製剤の規制区分	注意—医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	アクトス錠：1錠中ピオグリタゾンとして15mg又は30mg含有 アクトスOD錠：1錠中ピオグリタゾンとして15mg又は30mg含有	
一般名	和名：ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN) 洋名：Pioglitazone Hydrochloride (JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日	アクトス錠 製造販売承認年月日：1999年9月22日 薬価基準収載年月日：1999年11月19日 発売年月日：1999年12月8日	アクトスOD錠 2010年1月15日 2010年5月28日 2010年7月6日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバ薬品株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com	

本IFは2017年6月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。

医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受け、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に統けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報をを利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

目 次

I : 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2

II : 名称に関する項目

1. 販売名	
1-1 和　　名	3
1-2 洋　　名	3
1-3 名称の由来	3
2. 一般名	
2-1 和　　名（命名法）	3
2-2 洋　　名（命名法）	3
2-3 ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子量及び分子式	4
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4

III : 有効成分に関する項目

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

IV : 製剤に関する項目

1. 剂　　形	
1-1 剂形の区別、規格及び性状	8
1-2 製剤の物性	9

1-3 識別コード	9
1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域	9
2. 製剤の組成	
2-1 有効成分（活性成分）の含量	9
2-2 添加物	9
2-3 その他	9
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9
4. 製剤の各種条件下における安定性	10
5. 調製法及び溶解後の安定性	14
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	14
7. 溶出性	14
8. 生物学的試験法	14
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14
10. 製剤中の有効成分の定量法	14
11. 力価	14
12. 混入する可能性のある夾雜物	15
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	15
14. その他	15

V : 治療に関する項目

1. 効能又は効果	
1-1 効能・効果	16
1-2 効能・効果に関連する使用上の注意	16
2. 用法及び用量	
2-1 用法・用量	16
2-2 用法・用量に関連する使用上の注意	16
3. 臨床成績	
3-1 臨床データパッケージ	17
3-2 臨床効果	17
3-3 臨床薬理試験：忍容性試験	17
3-4 探索的試験：用量反応探索試験	18
3-5 検証的試験	18
3-6 治療的使用	20

VI : 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21
2. 薬理作用	
2-1 作用部位・作用機序	21

2-2 薬効を裏付ける試験成績	22
2-3 作用発現時間・持続時間	32

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	
1-1 治療上有効な血中濃度	33
1-2 最高血中濃度到達時間	33
1-3 臨床試験で確認された血中濃度	33
1-4 中毒域	41
1-5 食事・併用薬の影響	41
1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	41
2. 薬物速度論的パラメータ	
2-1 コンパートメントモデル	42
2-2 吸収速度定数	42
2-3 バイオアベイラビリティ	42
2-4 消失速度定数	42
2-5 クリアランス	42
2-6 分布容積	42
2-7 血漿蛋白結合率	42
3. 吸 収	43
4. 分 布	
4-1 血液-脳閥門通過性	44
4-2 血液-胎盤閥門通過性	44
4-3 乳汁への移行性	45
4-4 髄液への移行性	45
4-5 その他の組織への移行性	46
5. 代 謝	
5-1 代謝部位及び代謝経路	46
5-2 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	47
5-3 初回通過効果の有無及びその割合	47
5-4 代謝物の活性の有無及び比率	48
5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ	48
6. 排 泌	
6-1 排泄部位及び経路	48
6-2 排泄率	48
6-3 排泄速度	49
7. 透析等による除去率	49

VIII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	50
2. 禁忌内容とその理由	50
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	50
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	50
5. 慎重投与内容とその理由	51
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	51
7. 相互作用	
7-1 併用禁忌とその理由	52
7-2 併用注意とその理由	52
8. 副作用	
8-1 副作用の概要	53
8-2 重大な副作用と初期症状	53
8-3 その他の副作用	54
8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	57
8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	60
8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	60
9. 高齢者への投与	60
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	60
11. 小児等への投与	60
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	60
13. 過量投与	60
14. 適用上の注意	60
15. その他の注意	61
16. その他	61

IX：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	
1-1 薬効薬理試験（「VI：薬効薬理に関する項目」参照）	62
1-2 副次的薬理試験	62
1-3 安全性薬理試験	62
1-4 その他の薬理試験	62
2. 毒性試験	
2-1 単回投与毒性試験	62
2-2 反復投与毒性試験	63
2-3 生殖発生毒性試験	64
2-4 その他の特殊毒性	65

X : 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	66
2. 有効期間又は使用期限	66
3. 貯法・保存条件	66
4. 薬剤取扱い上の注意点	66
4-1 薬局での取り扱いについて	66
4-2 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	66
5. 承認条件等	66
6. 包 装	67
7. 容器の材質	67
8. 同一成分・同効薬	67
9. 国際誕生年月日	67
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	67
11. 薬価基準収載年月日	67
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	67
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	68
14. 再審査期間	68
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	68
16. 各種コード	68
17. 保険給付上の注意	68

XI : 文 献

1. 引用文献	69
2. その他の参考文献	69

XII : 参考資料

1. 主な外国での発売状況	70
2. 海外における臨床支援情報	70

XIII : 備 考

71

I : 概要に関する項目

1. 開発の経緯

武田薬品工業株式会社において1970年代初頭より血中脂質低下薬の探索を進めてきた中で、インスリン受容体以降のインスリンシグナル伝達経路を正常化し、インスリン抵抗性を軽減する世界で最初の化合物（シグリタゾン）を見出した。

更に強い作用を有する化合物の探索を続け、一連の化合物の中で最も優れた作用を有するピオグリタゾンを1982年に合成した。

1987年以降塩酸塩（ピオグリタゾン塩酸塩）として開発を進め、1991年4月より臨床試験を開始し、二重盲検比較対照試験を含む臨床試験において、食事療法、運動療法のみあるいは食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤使用で効果不十分な2型糖尿病*に対する有用性が確認され、1999年9月に承認された。

- ・食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤使用で効果不十分な2型糖尿病*に対して効能・効果が追加された（2002年6月）。
- ・食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤使用で効果不十分な2型糖尿病*に対して効能・効果が追加された（2008年12月）。
- ・食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤使用で効果不十分な2型糖尿病*に対して効能・効果が追加された（2009年3月）。

2009年12月に再審査結果が公表され有用性が再確認された。

2010年1月に水なしでも服用可能なOD錠が承認された。

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

*インスリン抵抗性が推定される場合に限る。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 1日1回の投与で優れた血糖改善効果を示すインスリン抵抗性改善剤である。
- (2) 膵臓からのインスリン分泌を増加させることなく、血糖降下作用を示す。
- (3) 1年以上にわたって安定した血糖コントロールが得られる*。
- (4) 水なしでも服用可能なアクトスOD錠もある。
- (5) 承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgが投与された1,368例中の364例(26.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられており〔本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：男性3.9%（26/665例）、女性11.2%（72/643例）、インスリン併用投与：男性13.6%（3/22例）、女性28.9%（11/38例）〕、また、糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある〔糖尿病性網膜症合併例で10.4%（44/422例）、糖尿病性神経障害合併例で11.4%（39/342例）、糖尿病性腎症合併例で10.6%（30/282例）〕。また、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている〔本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：0.7%（9/1,308例）、インスリン併用投与：33.3%（20/60例）〕。

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

なお、上記の調査あるいは自発報告等で認められている重大な副作用として、心不全の増悪あるいは発症、浮腫、肝機能障害、黄疸、低血糖症状、横紋筋融解症、間質性肺炎、胃潰瘍の再燃がある。

※本剤投与中は、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。

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販 売 名 _____

1-1 和 名 _____

アクトス® 錠 15

アクトス® 錠 30

アクトス® OD錠 15

アクトス® OD錠 30

1-2 洋 名 _____

ACTOS® Tablets 15

ACTOS® Tablets 30

ACTOS® OD Tablets 15

ACTOS® OD Tablets 30

1-3 名称の由来 _____

アクトス (ACTOS) はインスリン感受性 (Insulin Sensitivity) に作用 (Act On) する薬剤

Act On Insulin Sensitivity

2. 一 般 名 _____

2-1 和 名 (命名法) _____

ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN)

2-2 洋 名 (命名法) _____

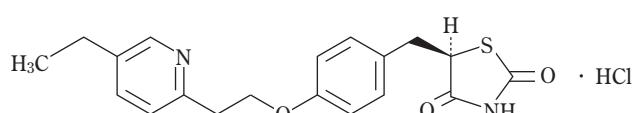
Pioglitazone Hydrochloride (JAN)

pioglitazone (INN)

2-3 ス テ ム _____

-glitazone

3. 構造式又は示性式 _____



及び鏡像異性体

4. 分子量及び分子式 _____

分子式 : C₁₉H₂₀N₂O₃S · HCl

分子量 : 392.90

5. 化学名(命名法) _____

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号 _____

開発コード : AD-4833

別 名 : 塩酸ピオグリタゾン

7. CAS登録番号 _____

112529-15-4

111025-46-8 (Pioglitazone)

III : 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

1-1 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

1-2 溶解性

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

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

(日本薬局方)

■各種溶媒に対する溶解性(20℃)

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

日局・通則による

■各種pH溶液に対する溶解度(20℃)

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

* pH 1.1: 0.1mol/L HCl、pH 2.0～11.1: Britton-Robinson緩衝液、
pH 13.0: 0.1mol/L NaOH

(武田薬品・研究所)

1-3 吸湿性

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

(武田薬品・研究所)

1-4 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点: 193℃(分解点)

(武田薬品・研究所)

1-5 酸塩基解離定数

pKa₁ : 5.8 (ピリジル基)

pKa₂ : 6.4 (チアゾリジル基)

(武田薬品・研究所)

1-6 分配係数

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

■分配係数 (20°C)

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

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

(武田薬品・研究所)

1-7 その他の主な示性値

◇旋光性

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

(日本薬局方)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

(武田薬品・研究所)

3. 有効成分の確認試験法 _____

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」確認試験による。

4. 有効成分の定量法 _____

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」定量試験法による。

IV：製剤に関する項目

1. 剤 形 _____

1-1 剤形の区別、規格及び性状 _____

◇剤形の区別

アクトス錠：割線入りの素錠

アクトスOD錠：割線入りの素錠（口腔内崩壊錠）

◇規 格

本品は定量するとき、表示量の95.0～105.0%に対応するピオグリタゾン塩酸塩（C₁₉H₂₀N₂O₃S・HCl：392.90）を含む。

◇性 状

■アクトス錠

	アクトス錠15			アクトス錠30					
剤 形	割線入りの素錠								
錠剤の色	白色～帶黃白色								
形 状	上面 	下 面 	側 面 	上 面 	下 面 	側 面 			
直径 (mm)		7.0			7.0				
厚さ (mm)		2.4			2.5				
質量 (mg)		120			120				

■アクトスOD錠

	アクトスOD錠15			アクトスOD錠30					
剤 形	割線入りの素錠（口腔内崩壊錠）								
錠剤の色	帶黃白色								
形 状	上 面 	下 面 	側 面 	上 面 	下 面 	側 面 			
直径 (mm)		7.1			9.1				
厚さ (mm)		2.8			3.6				
質量 (mg)		120			240				

1-2 製剤の物性

1-3 識別コード

- ◇アクトス錠15 : ◎390
- ◇アクトス錠30 : ◎391
- ◇アクトスOD錠15 : ◎376
- ◇アクトスOD錠30 : ◎377

1-4 pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域

該当しない

2. 製剤の組成

2-1 有効成分（活性成分）の含量

- ◇アクトス錠15及び30 : 1錠中ピオグリタゾンとして15mg及び30mg含有
- ◇アクトスOD錠15及び30 : 1錠中ピオグリタゾンとして15mg及び30mg含有

2-2 添 加 物

◇アクトス錠

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

◇アクトスOD錠

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

2-3 その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

◇アクトス錠

(1) 長期保存試験（保存条件：25°C・60%RH、暗所）

○錠15（保存形態：ガラス容器十紙箱）

(3ロット平均)

測定項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出率(%)	103.1	101.1	101.2	101.4
残存率(%)	100	99.7	100.2	99.3

○錠30（保存形態：ガラス容器十紙箱）

(3ロット平均)

測定項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月
外観	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出率(%)	103.3	103.1	101.6	101.8
残存率(%)	100	100.5	100.4	99.9

○錠15（保存形態：PTP十内袋十紙箱）

(3ロット平均)

測定項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出率(%)	103.1	99.5	100.7	102.3
残存率(%)	100	101.3	101.5	100.3

○錠30（保存形態：PTP十内袋十紙箱）

(3ロット平均)

測定項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月
外観	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出率(%)	103.3	101.6	102.1	102.1
残存率(%)	100	99.9	100.5	100.1

(2) 温度安定性（保存条件：暗所、保存形態：無色ガラス瓶（密栓））

○錠15

測定項目	イニシャル	40°C	50°C	60°C
		6カ月	3カ月	3カ月
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし	微帶黄白色の素錠
溶出率(%)	102.5	102.7	101.5	100.6
残存率(%)	100	100.6	100.0	100.5

○錠30

測定項目	イニシャル	40°C	50°C	60°C
		6カ月	3カ月	3カ月
外観	白色の割線入りの素性	変化なし	ほとんど白色の割線入りの素錠	微帶黄白色の割線入りの素錠
溶出率(%)	102.8	102.3	104.6	103.3
残存率(%)	100	100.2	100.3	99.4

(3) 湿度安定性（保存条件：暗所、保存形態：無色ガラス瓶（開栓））

○錠15

測定項目	イニシャル	25°C・31%RH	25°C・93%RH
		6ヵ月	6ヵ月
外観	白色の素錠	変化なし	帯黄白色の素錠
溶出率(%)	102.5	99.2	98.4
残存率(%)	100	100.4	101.3
硬度(kgf)	5.7	7.2	0.8

○錠30

測定項目	イニシャル	25°C・31%RH	25°C・93%RH
		6ヵ月	6ヵ月
外観	白色の割線入りの素錠	変化なし	帯黄白色の割線入りの素錠
溶出率(%)	102.8	99.7	96.7
残存率(%)	100	99.9	99.4
硬度(kgf)	8.2	7.1	0.9

(4) 光安定性（保存条件：25°C、保存形態：シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製のフィルムで覆った））

○錠15

測定項目	イニシャル	1,000lx	7万lx
		60日	21時間
外観	白色の素錠	変化なし	変化なし
溶出率(%)	102.5	101.0	101.3
残存率(%)	100	101.5	100.7

○錠30

測定項目	イニシャル	1,000lx	6万lx
		60日	25時間
外観	白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし
溶出率(%)	102.8	105.2	100.6
残存率(%)	100	100.1	100.7

(武田薬品・研究所)

◇アクトスOD錠

(1) 長期保存試験 (保存条件：25°C・60%RH、暗所、保存形態：PTP+内袋+乾燥剤)

○ OD錠15

(9ロット平均)

測定項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月
外観	帯黄白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出率(%)	98.9	99.7	99.9	99.3
残存率(%)	100	100.3	99.8	100.0

○ OD錠30

(9ロット平均)

測定項目	イニシャル	12カ月	24カ月	36カ月
外観	帯黄白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし	変化なし
溶出率(%)	100.2	99.3	100.0	99.6
残存率(%)	100	100.5	100.0	100.4

(2) 温度安定性 (保存条件：暗所、保存形態：ガラス瓶(密栓))

○ OD錠15

測定項目	イニシャル	50°C	60°C
		3カ月	2カ月
外観	帯黄白色の割線入りの素錠	変化なし	微黄赤色の割線入りの素錠
溶出率(%)	99.6	98.5	93.9
残存率(%)	100	99.6	100.1

○ OD錠30

測定項目	イニシャル	50°C	60°C
		3カ月	2カ月
外観	帯黄白色の割線入りの素錠	変化なし	微黄赤色の割線入りの素錠
溶出率(%)	98.8	97.8	90.3
残存率(%)	100	100.2	101.8

(3) 濡度安定性 (保存条件：暗所、保存形態：ガラス瓶(開栓))

○ OD 錠15

測定項目	イニシャル	25°C・31%RH	25°C・75%RH
		3カ月	1カ月
外観	帶黄白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし
溶出率 (%)	99.6	100.0	99.7
残存率 (%)	100	98.8	99.6
硬度 (N)	29	28	< 10

○ OD 錠30

測定項目	イニシャル	25°C・31%RH	25°C・75%RH
		3カ月	1カ月
外観	帶黄白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし
溶出率 (%)	98.8	98.6	98.0
残存率 (%)	100	100.4	100.3
硬度 (N)	36	34	< 10

(4) 光安定性 (保存条件：D65光源、保存形態：シャーレ(ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う))

○ OD 錠15

測定項目	イニシャル	120万lx・h
外観	帶黄白色の割線入りの素錠	変化なし
溶出率 (%)	99.6	100.4
残存率 (%)	100	100.5

○ OD 錠30

測定項目	イニシャル	120万lx・h
外観	帶黄白色の割線入りの素錠	変化なし
溶出率 (%)	98.8	99.3
残存率 (%)	100	100.6

(武田薬品・研究所)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

日局・溶出試験法のパドル法により試験を行う。

試験液：pH2.0の塩酸・塩化カリウム緩衝液、900mL

回転数：50回転/分

規 格：45分間の溶出率が80%以上のとき適合

(武田薬品・研究所)

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

◇アクトス錠

日局「ピオグリタゾン塩酸塩錠」確認試験による。

◇アクトスOD錠

紫外可視吸光度測定法

(武田薬品・研究所)

10. 製剤中の有効成分の定量法

◇アクトス錠

日局「ピオグリタゾン塩酸塩錠」定量法による。

◇アクトスOD錠

液体クロマトグラフィー

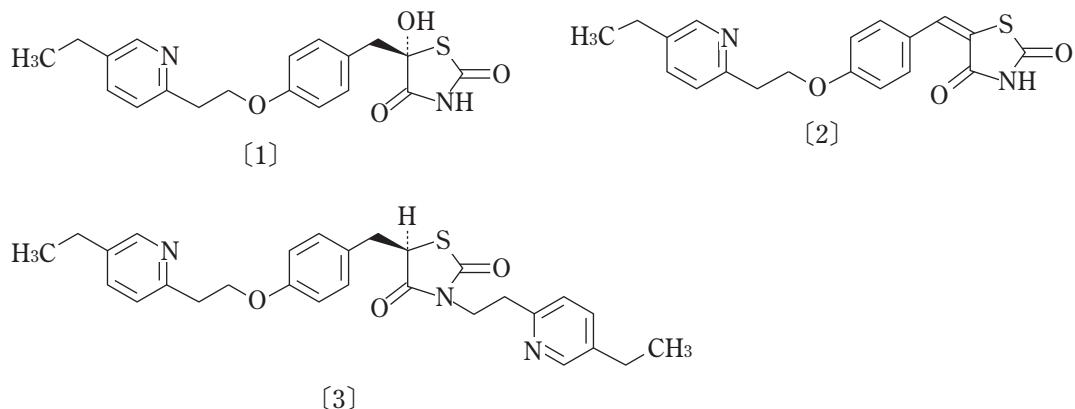
(武田薬品・研究所)

11. 力 價

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雜物

混在する主たる類縁物質には、次の [1] ~ [3] がある。



(第十七改正日本薬局方解説書 2016, C-4044 廣川書店)

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他の

該当しない

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果

1-1 効能・効果

2型糖尿病

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

1. ①食事療法、運動療法のみ

②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

③食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用

④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用

2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

1-2 効能・効果に関連する使用上の注意

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。

糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。

2. 用法及び用量

2-1 用法・用量

1. 食事療法、運動療法のみの場合及び食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤又は α -グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合

通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。

2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合

通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。

なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。

2-2 用法・用量に関連する使用上の注意

全製剤共通

(1) 浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。

(2) 1日1回30mgから45mgに增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に增量する場合には、浮腫の発現に留意すること。

(3) インスリンとの併用時においては、浮腫が多く報告されていることから、1日1回15mgから投与を開始すること。本剤を增量する場合は浮腫及び心不全の症状・微候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30mgを超えないこと。

(4) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。

OD錠の場合

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

3. 臨床成績

3-1 臨床データパッケージ

該当しない

3-2 臨床効果

2型糖尿病患者を対象に、1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgを投与した二重盲検比較試験を含む各種臨床試験において、総合血糖改善度が評価された821例の改善率（「中等度改善」以上）は50.8%（417/821例）である。

さらに、長期投与試験（28～48週間以上投与）でも、空腹時血糖及びHbA1c（JDS値）の下降は持続し、作用の減弱はみられず、安定した血糖コントロールが得られている。

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

1. 食事療法、運動療法のみの2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA1c（JDS値）は1.08±1.47%（63例の平均値±標準偏差）の下降が認められている。

2. 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した結果、HbA1c（JDS値）は1.24±1.33%（56例の平均値±標準偏差）の下降が認められている。

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

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA1c（JDS値）は0.91±0.89%（55例の平均値±標準偏差）の下降が認められている。

4. 食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間投与した結果、HbA1c（JDS値）は0.67±0.80%（83例の平均値±標準偏差）の下降が認められている。

5. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA1c（JDS値）は、1.22±1.11%（45例の平均値±標準偏差）の下降が認められている。

3-3 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子99例を対象に、ピオグリタゾンとして5mg、15mg、30mg、45mg、60mgあるいはプラセボの単回投与試験、また、15mg（分1）、30mg（分1）、60mg（分1）、60mg（分2）あるいはプラセボの9日間（2日目休薬）反復投与試験を実施した。

その結果、反復投与の60mg投与で12例中4例、30mg投与で6例中1例、プラセボ投与で18例中1例に軽度の肝機能検査異常（AST（GOT）、ALT（GPT）上昇）がみられ、また、一部の例で血中脂質の変動がみられたのみで、その他に特記すべき異常所見は認められず忍容性は良好であり、1日60mg以下の用量で前記Ⅱ相試験を実施することが妥当であると考えられた。¹⁾

平賀興吾：臨牀と研究 1997, 74 : 1184

注意：本剤の承認用法・用量はV-2-1の項参照

3-4 探索的試験：用量反応探索試験

食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみでは効果不十分な2型糖尿病患者188例を対象に、1日1回朝食前又は朝食後にピオグリタゾンとして7.5mg、15mg、30mgあるいはプラセボを8週間経口投与する試験を実施した。

その結果、血糖値、HbA1c及び1,5-AGからみた血糖コントロールは明らかな用量相関性が認められた（ $p < 0.01$ 、回帰分析）。すなわち、30mg群及び15mg群では明らかな有効性が認められ、また、15mg群より30mg群の方がより有効であった。7.5mg群では効果は明らかでなかった。自他覚的副作用は30mg群で12.5%、15mg群で4.5%、7.5mg群で2.1%、プラセボ群で2.1%に発現した。臨床検査値の異常変動は30mg群で10.4%、15mg群で13.6%、7.5mg群で6.4%、プラセボ群で10.6%に発現したが、重篤なものはみられなかった。

以上の結果から、本剤の2型糖尿病に対して至適用量は30mgと考えられたが、15mgでも有効性が認められた。²⁾

兼子 俊男、馬場 茂明、他：臨牀と研究 1997, 74 : 1227

注意：HbA1cはJDS値である。

3-5 検証的試験

(1) 無作為化平行用量反応試験

1) 食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみでは効果不十分な2型糖尿病患者273例を対象に、1日1回朝食前又は朝食後にピオグリタゾンとして15mg、30mg、45mgあるいはプラセボを12週間経口投与する二重盲検比較試験を実施した。その結果、12週後の空腹時血糖下降度の「中等度改善」以上の改善率は、45mg群59%、30mg群36%、15mg群26%、プラセボ群13%と用量依存的であった。45mg群との比較では、30mg群以下のすべての群との間に有意な差がみられた（ $p \leq 0.001$ 、Shirley-Williams検定）。総合血糖改善度では、「中等度改善」以上の改善率は、45mg群55%、30mg群39%、15mg群38%、プラセボ群2%と用量依存的であった。45mg群との比較では、30mg群との間に有意差がなく、15mg群及びプラセボ群との間に有意な差がみられた（ $p \leq 0.01$ 、Shirley-Williams検定）。自他覚的副作用の発現率は、45mg群6.1%、30mg群0%、15mg群4.3%、プラセボ群4.6%であった。臨床検査値の異常変動の発現率は、45mg群15.2%、30mg群11.1%、15mg群7.1%、プラセボ群6.2%であった。³⁾

兼子 俊男、馬場茂明、他：臨牀と研究 1997, 74 : 1250

2) 食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてSU剤使用で効果不十分な2型糖尿病患者276例を対象に、1日1回朝食前又は朝食後にピオグリタゾンとして15mg、30mg、45mgあるいはプラセボを12週間経口投与する単盲検群間比較試験を実施した。その結果、12週後の空腹時血糖下降度の「中等度改善」以上の改善率は、45mg群60%、30mg群46%、15mg群35%、プラセボ群8%と用量依存的であった。45mg群との比較では、30mg群との間に有意差はなく、15mg群及びプラセボ群との間に有意な差がみられた（ $p \leq 0.01$ 、Shirley-Williams検定）。総合血糖改善度では、「中等度改善」以上の改善率は、45mg群56%、30mg群56%、15mg群38%、プラセボ群3%と用量依存的であった。45mg群との比較では、30mg群との間には有意差がなく、15mg群及びプラセボ群との間には有意な差がみられた（ $p \leq 0.05$ 、Shirley-Williams検定）。自他覚的副作用の発現率は、

45mg群11.4%、30mg群13.4%、15mg群4.2%、プラセボ群4.6%であった。臨床検査値の異常変動の発現率は、45mg群17.1%、30mg群11.9%、15mg群4.2%、プラセボ群6.2%であった。⁴⁾

兼子 俊男, 馬場茂明, 他: 臨牀と研究 1997, 74: 1278

以上の結果より、本剤は食事療法、運動療法のみあるいは食事療法、運動療法に加えてSU剤使用で効果不十分な2型糖尿病に対して、1日用量は30mgを中心になると判断されたが、血糖コントロールが不良な患者には45mgも適応になり、さらに、15mg投与でも血糖に対する効果ではプラセボと比較して優れ、一般に生理機能が低下している高齢者等には15mgも選択可能と考えられた。^{3, 4)}

(2) 比較試験

- 1) 食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみでは効果不十分な2型糖尿病患者152例を対象に、1日1回本剤30mgあるいはプラセボを12週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した。その結果、本剤はプラセボ群に比べて総合血糖改善度は有意に優れ（ $p \leq 0.001$ 、2標本Wilcoxon検定）、HbA1cは4週以降有意に低下した（ $p \leq 0.01$ 、2標本t検定）。自他覚的副作用は、本剤16.9%、プラセボ群6.7%に発現し、臨床検査値の異常変動は、本剤13.0%、プラセボ群10.7%に発現した。⁵⁾

兼子 俊男, 馬場茂明, 他: 臨牀と研究 1997, 74: 1491

- 2) 食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてSU剤使用で効果不十分な2型糖尿病患者149例を対象に、1日1回本剤30mgあるいはプラセボを12週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した。その結果、本剤はプラセボ群に比べて総合血糖改善度は有意に優れ（ $p \leq 0.001$ 、2標本Wilcoxon検定）、HbA1cは4週以降有意に低下した（ $p \leq 0.01$ 、2標本t検定）。自他覚的副作用は、本剤10.5%、プラセボ群6.8%に発現し、臨床検査値の異常変動は、本剤18.4%、プラセボ群8.2%に発現した。⁶⁾

兼子 俊男, 馬場茂明, 他: 臨牀と研究 1997, 74: 1515

- 3) 食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤使用で効果不十分な2型糖尿病患者130例を対象に、1日1回本剤30mgあるいはプラセボを16週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した。その結果、本剤はプラセボ群に比べて空腹時血糖は4週以降有意に下降し（ $p \leq 0.01$ 、2標本t検定）、HbA1cは8週以降有意に下降した（ $p \leq 0.05$ 、2標本t検定）。自他覚的副作用は、本剤23.4%、プラセボ群7.9%に認められ、臨床検査値の異常変動は、本剤25.0%、プラセボ群23.8%に発現した。

（承認時資料：2002年6月）

- 4) 食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてビグアナイド系薬剤（メトホルミン）使用で効果不十分な2型糖尿病患者173例を対象に、1日1回本剤15mgを12週間、その後30mgを16週間あるいはプラセボを28週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した。その結果、本剤はプラセボ群に比べて空腹時血糖値及びHbA1cを4週以降有意に下降した（ $p \leq 0.05$ 、2標本t検定）。因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）は、本剤15.7%、プラセボ群11.6%に認められた。

（承認時資料：2008年12月）

注意：HbA1cはJDS値である。

- 5) 食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてインスリン製剤使用で効果不十分な2型糖尿病患者121例を対象に、1日1回本剤30mgあるいはプラセボを16週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した。その結果、本剤は投与開始時と比べて空腹時血糖値は4週、12週及び16週（ $p < 0.01$ 、1標本t検定）でHbA1cは4週以降有意に下降した（ $p < 0.001$ 、1標本t検定）。因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）は、本剤66.7%、プラセボ群44.3%に認められた。

（承認時資料：2009年3月）

（3）安全性試験

長期投与試験

食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみあるいは食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてSU剤使用で効果不十分な2型糖尿病患者250例を対象に、1日1回本剤30mgより投与を開始し、症状により15mgへの減量あるいは45mgへの增量を可能とし、48週間以上投与した結果、空腹時血糖及びHbA1cは4週以降有意に下降し（ $p \leq 0.01$ 、1標本t検定）、安定した血糖コントロールが得られた。

自他覚的副作用は248例中45例（18.1%）に発現し、臨床検査値の異常変動は248例中47例（19.0%）に発現した。⁷⁾

兼子俊男、馬場茂明、他：臨牀と研究 1997, 74 : 1557

注意：HbA1cはJDS値である。

3-6 治療的使用

（1）使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

再審査結果公表年月日：2009年12月21日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

（2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

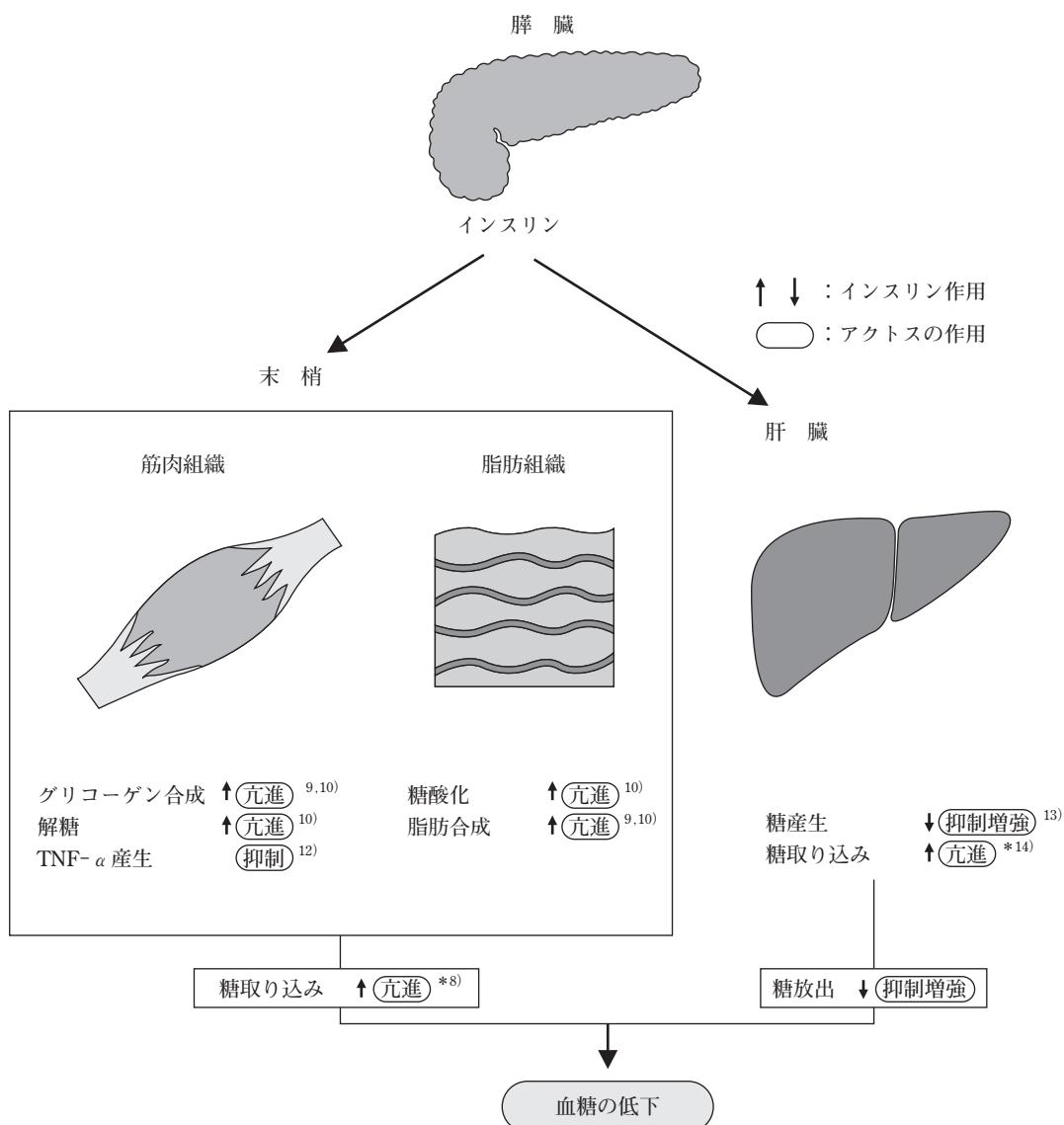
チアゾリジン誘導体

2. 薬理作用

2-1 作用部位・作用機序

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

■インスリン抵抗性改善作用を示すアクストスの作用点



※この作用は臨床試験で認められている。

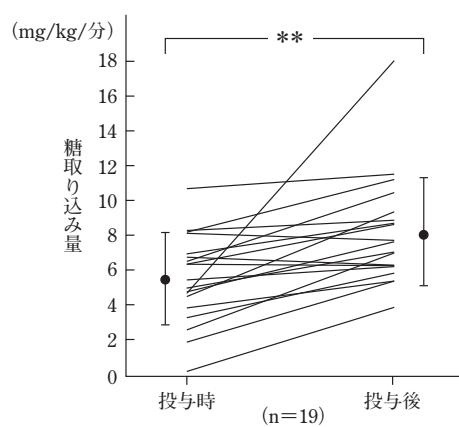
2-2 薬効を裏付ける試験成績

(1) 末梢組織におけるインスリン抵抗性改善作用

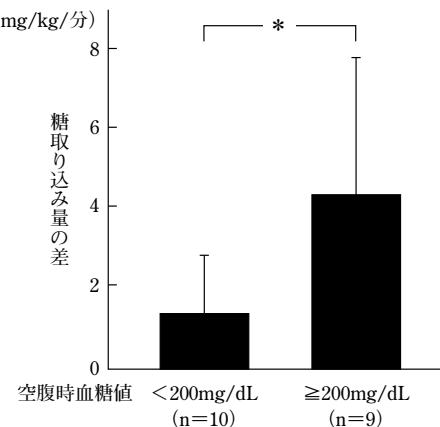
1) 糖取り込み促進作用

アクトス投与により、末梢での糖の取り込み量が有意に増加した。また、アクトス投与前の空腹時血糖値が200mg/dL以上の例では、200mg/dL未満の例よりも糖の取り込みが有意に増加した。⁸⁾

■糖取り込み作用



■空腹時血糖値別の糖取り込み作用



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

[試験方法]

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

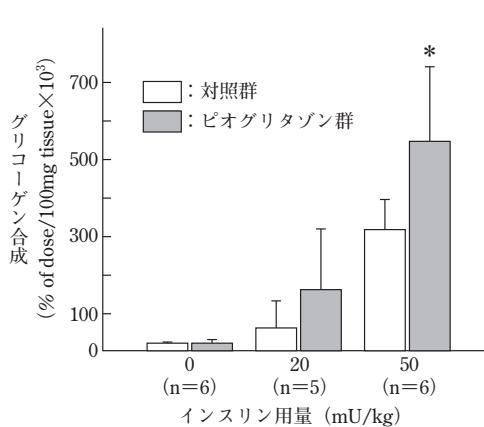
投与法：アクトス1日1回30mgを3ヶ月間投与した。

測定法：正常血糖高インスリンクランプ法を用いて末梢の糖取り込みを算出した。

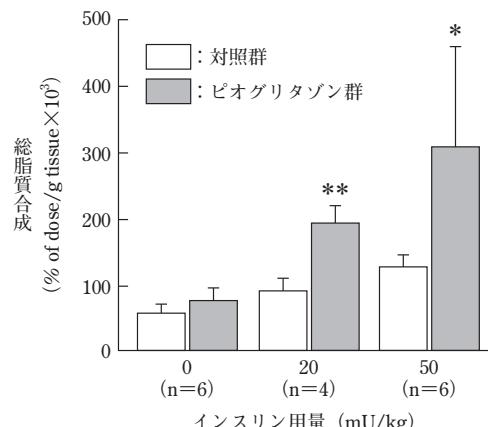
2) 糖取り込み促進作用（マウス）

肥満型糖尿病であるKK^yマウスの横隔膜及び脂肪組織において、ピオグリタゾンは非投与対照群に比べて外来性インスリン刺激による糖の取り込みを有意に増加した。⁹⁾

■横隔膜での糖取り込み促進作用



■脂肪組織での糖取り込み促進作用



平均値±標準偏差 対照群の相当する値に対してStudentのt検定 ** : $p < 0.01$ 、* : $p < 0.05$

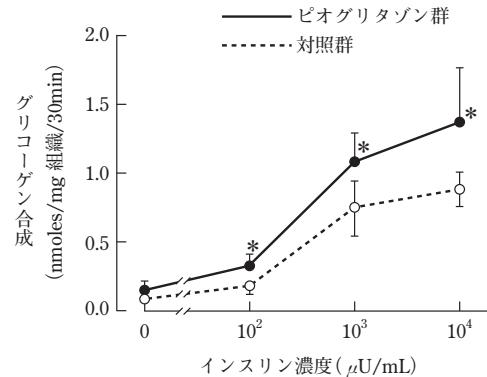
[試験方法]

KK^yマウス（10～11週齢雄性）にピオグリタゾンを4日間混餌（10mg/100g飼料）し、20時間絶食後グルコース-U-¹⁴C（2 μ Ci/マウス）とインスリンを投与した後、横隔膜及び副睾丸周囲脂肪組織を取り出し、それぞれグリコーゲン画分及び総脂肪画分へのグルコース-U-¹⁴C取り込みを測定した。

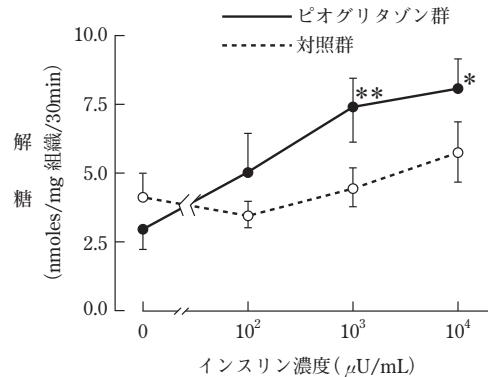
3) グリコーゲン合成及び解糖亢進作用（ラット）

肥満型糖尿病である Wistar fatty ラットのヒラメ筋において、ピオグリタゾンは非投与対照群に比べて外来性インスリンのグリコーゲン合成及び解糖亢進を有意に増加した。¹⁰⁾

■グリコーゲン合成亢進作用



■解糖亢進作用



平均値土標準偏差 ($n=5$)

対照群の相当する値に対して Student の t 検定 ** : $p < 0.001$ 、 * : $p < 0.05$

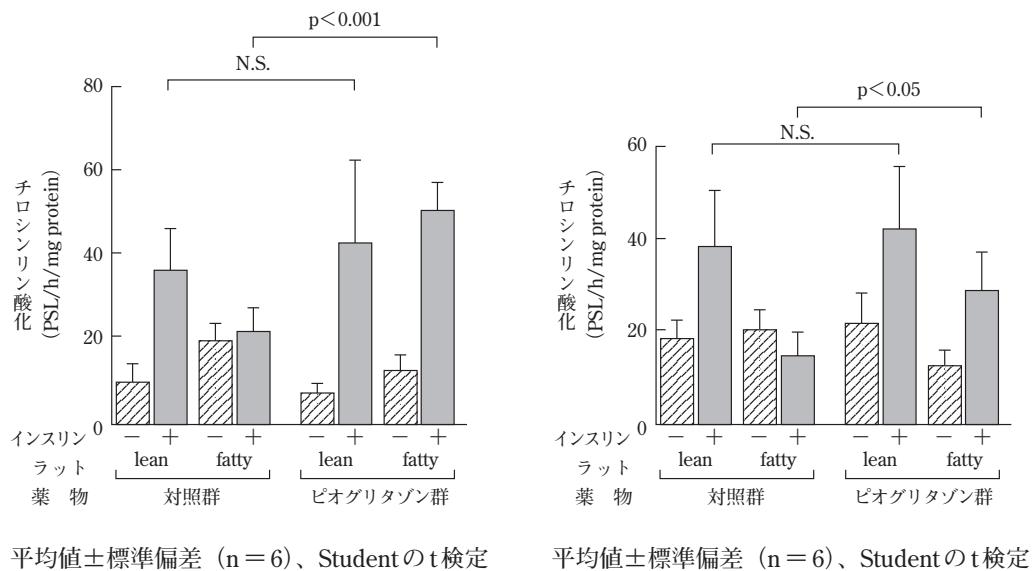
[試験方法]

Wistar fatty ラット（6週齢雄性）にピオグリタゾン（3mg/kg/日）を10日間経口投与した後、後肢ヒラメ筋を単離してグルコース、グルコース- $5-{}^3\text{H}$ 及び種々の濃度のインスリンとインキュベーションし、グリコーゲン合成と解糖系の指標である ${}^3\text{H}_2\text{O}$ の生成を調べた。

4) インスリンの細胞内情報伝達機構の改善作用（ラット）

Wistar fatty ラットの骨格筋において、ピオグリタゾンはグルコース取り込み、グリコーゲン合成などに関係するインスリン受容体 (IRs)・インスリン受容体基質 (IRS-1) のリン酸化、及びその後のシグナル伝達に関する PI3 (ホスファチジルイノシトール 3) キナーゼ活性が低下しているのを正常化した。一方、正常ラット (lean ラット) では影響は認められなかった。¹¹⁾

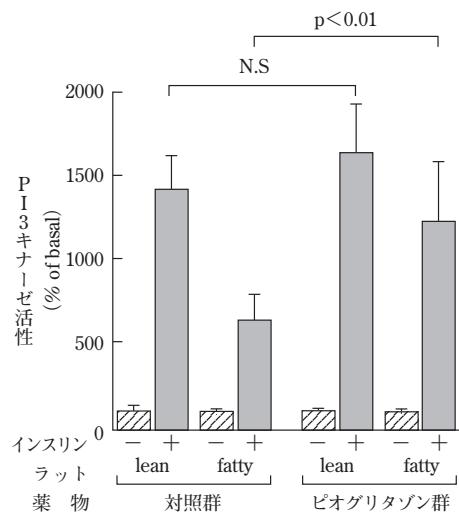
■インスリン受容体 (IRs) のリン酸化に及ぼす影響 **■インスリン受容体基質 (IRS-1) のリン酸化に及ぼす影響**



平均値土標準偏差 (n = 6)、Studentのt検定

平均値土標準偏差 (n = 6)、Studentのt検定

■PI 3 キナーゼ活性化に及ぼす影響



平均値土標準偏差 (n = 4 ~ 6)、Studentのt検定

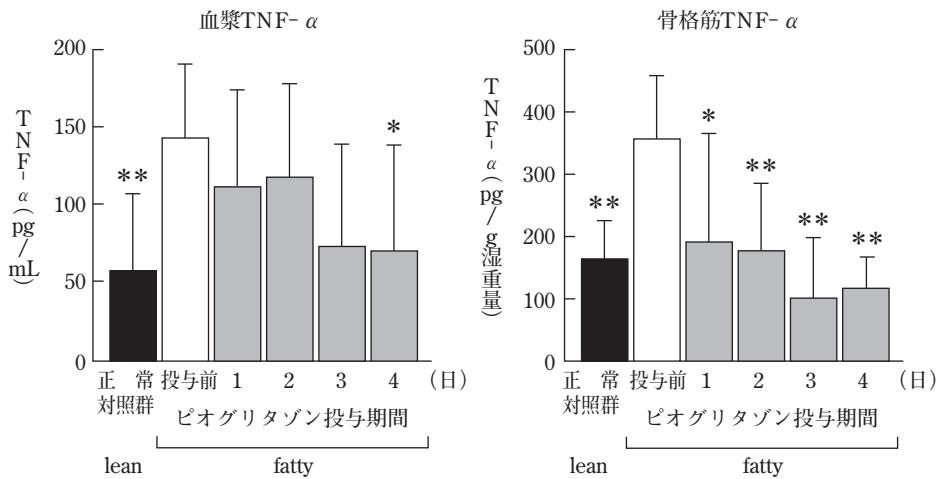
[試験方法]

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

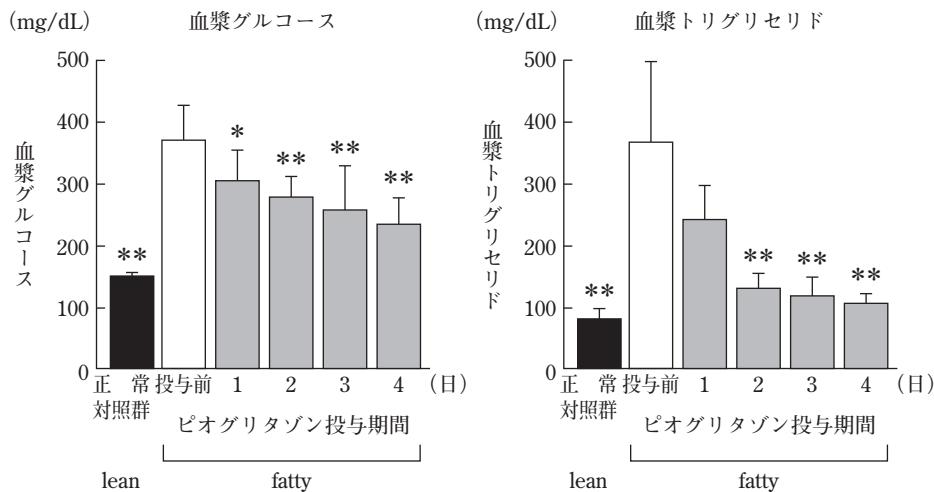
5) TNF- α の低下作用（ラット）

Wistar fatty ラットにおいて、ピオグリタゾンはインスリン受容体基質に影響し、糖の取り込みなどを抑制する TNF- α を有意に低下させ、これと並行して血漿グルコース、トリグリセリドも有意に減少させた。¹²⁾

■血漿及び骨格筋 TNF- α の低下作用



■血漿グルコース及び血漿トリグリセリド低下作用



平均値土標準偏差 (n=9、10)

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

[試験方法]

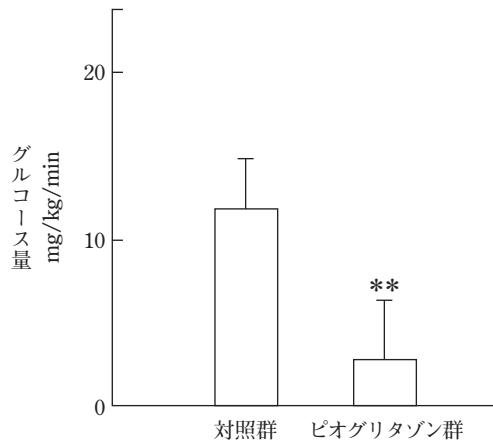
Wistar fatty ラット（16週齢雄性）を、ピオグリタゾン投与前、ピオグリタゾン 3mg/kg/日の経口投与 1、2、3、4 日後に屠殺した。無投与の同齢雄性 lean ラットを正常対照群として、血漿及び骨格筋の TNF- α 、血漿グルコース、トリグリセリドを測定した。

(2) 肝臓におけるインスリン抵抗性改善作用

1) 糖産生抑制作用（ラット）

Wistar fatty ラットにおいて、ピオグリタゾンは肝臓での糖の産生を有意に抑制した。¹³⁾

■肝からの糖産生に対する作用



[試験方法]

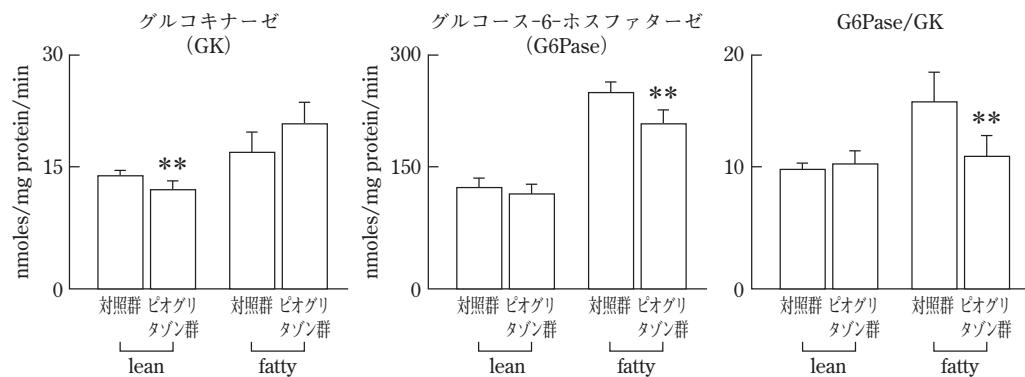
Wistar fatty ラット（11週齢雄性）にピオグリタゾン 3mg/kg/日を 7 日間経口投与し、Terrettaz & Jeanrenaud 法に準じて非絶食下でグルコースクランプを行い、肝からの糖産生を測定した。

平均値土標準偏差 (n = 5 ~ 6)、Student の t 検定 ** : p < 0.01

2) 糖産生に関する肝酵素への作用（ラット）

Wistar fatty ラットにおいて、ピオグリタゾンは糖産生にかかるグルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase) の活性を低下させ、その逆の作用を有するグルコキナーゼ (GK) の活性を亢進した。また G6Pase/GK 値は正常対照 (lean ラット) のレベルまで低下し、肝臓全体の糖代謝が是正された。¹³⁾

■肝における糖代謝関連酵素に対する作用



平均値土標準偏差 (n = 5)、各群の対照群の相当する値に対して Student の t 検定 ** : p < 0.01

[試験方法]

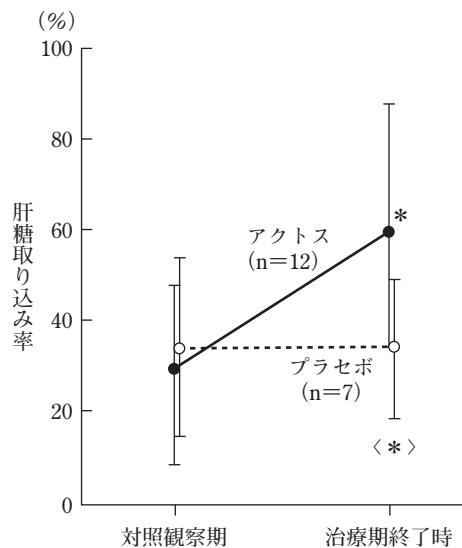
Wistar fatty ラット（11週齢雄性）にピオグリタゾン 3mg/kg/日を 7 日間経口投与後、肝臓をホモジナイズし、糖代謝関連酵素活性を測定した。

正常対照として同週齢の Wistar lean ラットに本薬 10mg/kg を投与し、同様に関連酵素活性を測定した。

3) 肝での糖取り込み促進作用

アクトス投与により、肝での糖の取り込み率がプラセボ群に比べて有意に上昇した。¹⁴⁾

■糖取り込み作用



平均値±標準偏差 1標本t検定 <*> 内は群間比較(2標本t検定) * : p ≤ 0.05

[試験方法]

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

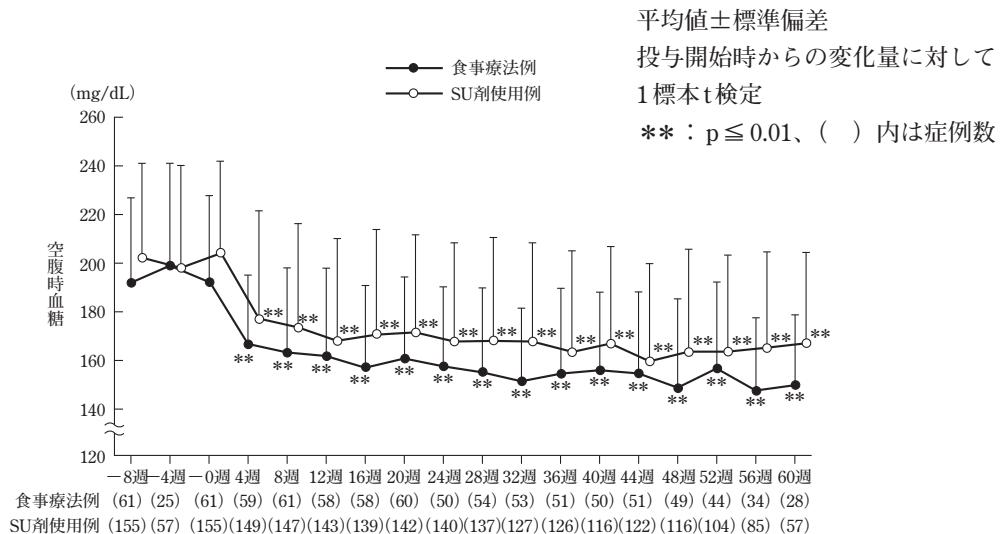
投与法：アクトス1日1回朝食前又は朝食後に30mgを12週間投与した。

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

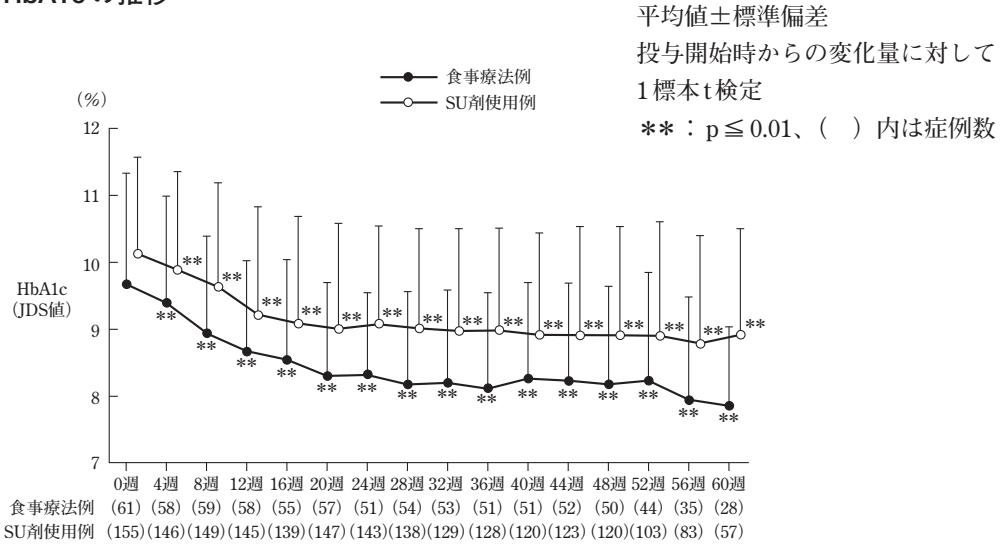
(3) 空腹時血糖値及びHbA1c低下作用

アクトス投与により、空腹時血糖値及びHbA1cはいずれも4週目より有意に低下し、1年以上安定した推移を示した。⁷⁾

■空腹時血糖の推移



■HbA1cの推移



[試験方法]

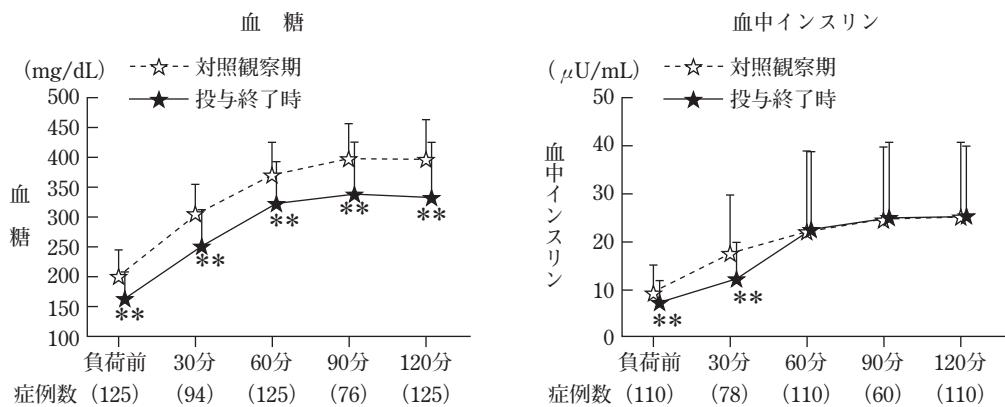
対象患者：食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみあるいは食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてSU剤使用中の2型糖尿病患者で、観察期開始時及び終了時の空腹時血糖がいずれも150mg/dL以上、かつこれら2回の空腹時血糖の変化量が30mg/dL以内の患者250例（食事療法群70例、SU使用群180例）

投与法：アクトス1日1回30mgを朝食前又は朝食後に、原則として48週間以上投与した。

(4) 経口ブドウ糖負荷試験

アクトス投与により75g経口ブドウ糖負荷前及び負荷後の血糖値は、観察期に比べていずれも有意な低下を示した。また、血中インスリン値は糖負荷前及び負荷後30分に有意に低下したが、その後はほぼ同様に推移した。⁷⁾

■75g経口ブドウ糖負荷試験



平均値土標準偏差、対照観察期に相当する値に対して 1標本t検定、** : $p \leq 0.01$

[試験方法]

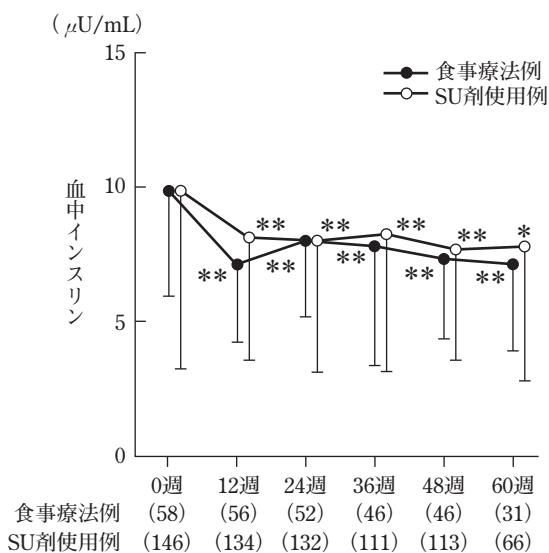
対象患者：食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみあるいは食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてSU剤使用中の2型糖尿病患者で、観察期開始時及び終了時の空腹時血糖がいずれも150mg/dL以上、かつこれら2回の空腹時血糖の変化量が30mg/dL以内の症例。

投与法：アクトス1日1回30mgを朝食前又は朝食後に、原則として48週以上投与した。

(5) 空腹時血中インスリン値に対する作用

空腹時血中インスリン値は、食事療法例及びSU剤使用例とともにアクトス投与後12週から60週まで有意な低下を示した。⁷⁾

■血中インスリン値の推移



[試験方法]

対象患者：食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみあるいは食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてSU剤使用中の2型糖尿病患者で、観察期開始時及び終了時の空腹時血糖がいずれも150mg/dL以上、かつこれら2回の空腹時血糖の変化量が30mg/dL以内の症例。

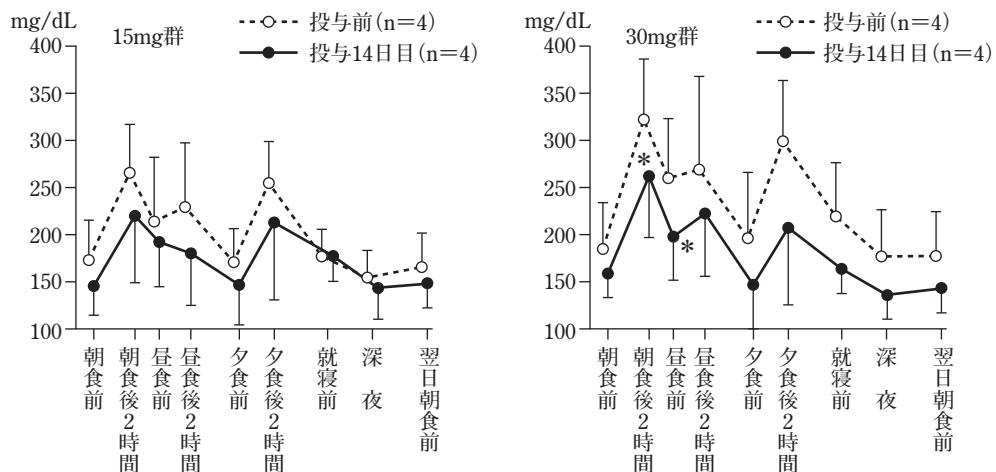
投与法：アクトス1日1回30mgを朝食前又は朝食後に、原則として48週間以上投与した。

平均値土標準偏差、投与開始時からの変化量に対して 1標本t検定、** : $p \leq 0.01$ 、* : $p \leq 0.05$
() 内は症例数

(6) 血糖の日内変動に及ぼす影響

アクトス投与開始前と比べて投与後の血糖値は15mg投与では就寝前を除いて低値を示し、30mg投与ではすべての時点で低値を示した。また、血糖の変動メルクマールであるM値及び血糖曲線下面積は15mg、30mg投与とともに改善した。¹⁵⁾

■血糖の日内変動



平均値土標準偏差、投与前の相当する値に対して1標本t検定 * : $p \leq 0.05$

■血糖日内変動のM値及び血糖曲線下面積

	群	例数	投与前	投与後	下降率	
M 値	30mg 群	4	48.0 ± 29.5	24.6 ± 15.3	45.6 ± 25.2	*
	15mg 群	4	26.3 ± 18.2	18.0 ± 13.9	34.8 ± 6.6	*
血糖曲線下面積 (mg · hr/dL)	30mg 群	4	5884 ± 1445	4635 ± 1057	19.8 ± 15.7	NS
	15mg 群	4	4912 ± 1079	4400 ± 967	10.3 ± 5.5	*

平均値土標準偏差 検定；1標本t検定 * : $p \leq 0.05$, NS : $p > 0.05$

[試験方法]

対象患者：食事療法（一部の症例では併せて運動療法）中の2型糖尿病患者で、空腹時血糖が150mg/dL以上、かつ安定している症例。

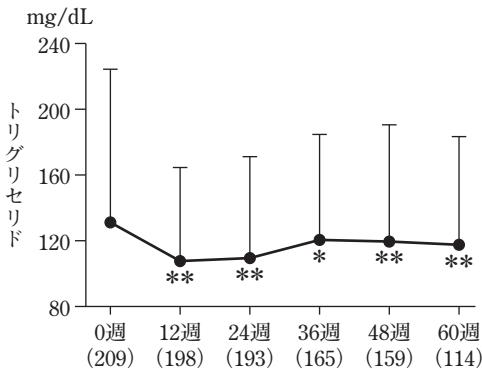
投与法：アクトス1日1回15mg又は30mgを朝食後に、14日間投与した。

(7) その他の作用

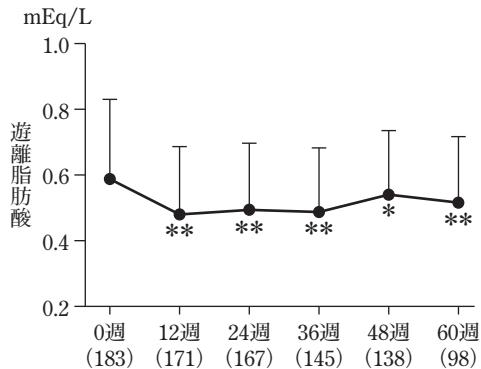
1) 脂質代謝に及ぼす影響

アクトス投与により、トリグリセリド及び遊離脂肪酸は12週目より有意に低下した。HDLコレステロール及び総コレステロールはそれぞれ12週目と24週目より有意に上昇した。⁷⁾

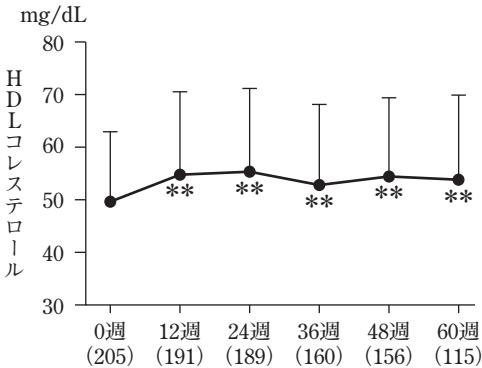
■トリグリセリド



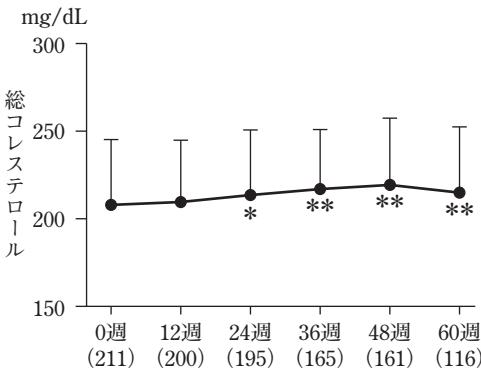
■遊離脂肪酸



■HDLコレステロール



■総コレステロール



平均値土標準偏差、投与開始時からの変化量に対して 1標本t検定、** : $p \leq 0.01$ 、* : $p \leq 0.05$
() 内は症例数

[試験方法]

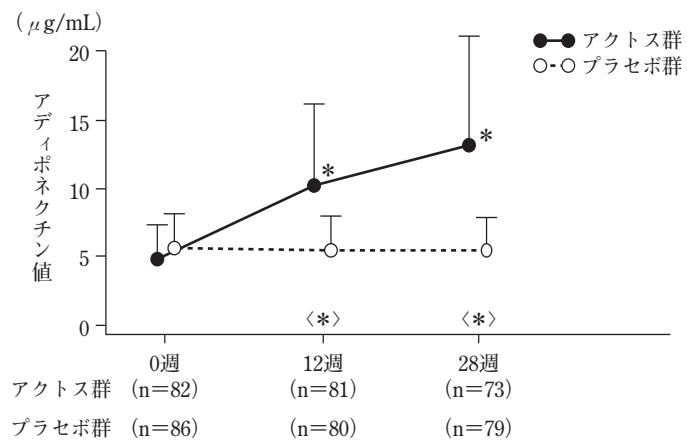
対象患者：食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみあるいは食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてSU剤使用中の2型糖尿病患者で、観察期開始時及び終了時の空腹時血糖がいずれも150mg/dL以上、かつこれら2回の空腹時血糖の変化量が30mg/dL以内の症例。

投与法：アクトス1日1回30mgを朝食前又は朝食後に、原則として48週間以上投与した。

2) アディポネクチンに及ぼす影響

アクトス投与により、アディポネクチンは有意に上昇した。

■アディポネクチンの推移



平均値±標準偏差、()内の数字は症例数

投与開始時からの変化量に対する検定、群内は1標本t検定、群間は2標本t検定<*>で示した。

* : $p < 0.05$

[試験方法]

対象患者：食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてビグアナイド系薬剤（メトホルミン）使用中の2型糖尿病患者で、観察期間開始8週後のHbA1c（JDS値）が6.5～10.0%で、観察期間開始4週後と8週後のHbA1c（JDS値）の差が、4週後のHbA1c（JDS値）の10.0%以内の症例（173例）。

投与法：アクトス群（84例）は15mgを1日1回12週間投与後、忍容性に問題がない場合は1日1回30mgを16週間投与した。プラセボ群（89例）は28週間プラセボを投与した。

（承認時資料：2008年12月）

2-3 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

1-1 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

1-2 最高血中濃度到達時間

VII-1-3 の項参照

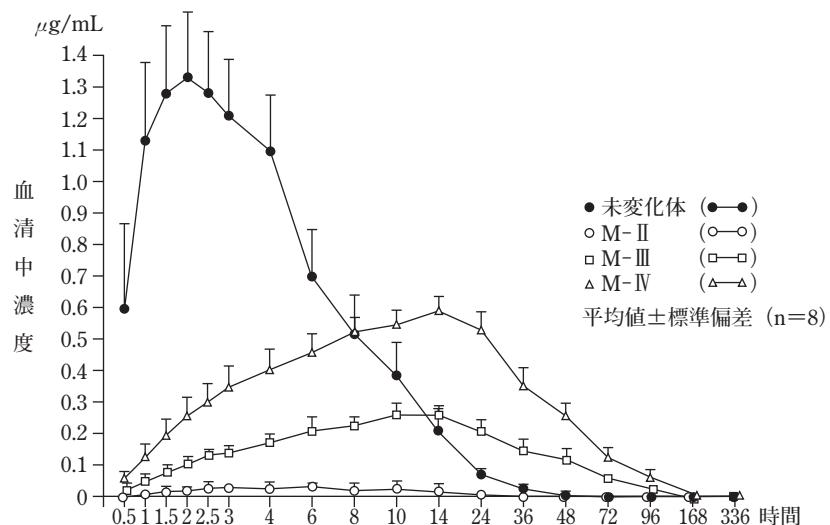
1-3 臨床試験で確認された血中濃度

(1) 単回投与での検討（健康成人）

1) 30mg 投与での検討

健康成人男子 8 例を対象に、ピオグリタゾンとして 30mg を朝絶食時に単回経口投与したとき、血中には未変化体及び代謝物（M-II～V、47 頁参照）が検出された。未変化体及び活性代謝物（M-II～IV）の血清中濃度の推移は下記のとおりであった。

■未変化体及び活性代謝物の血清中濃度の推移



■未変化体及び活性代謝物のパラメータ

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

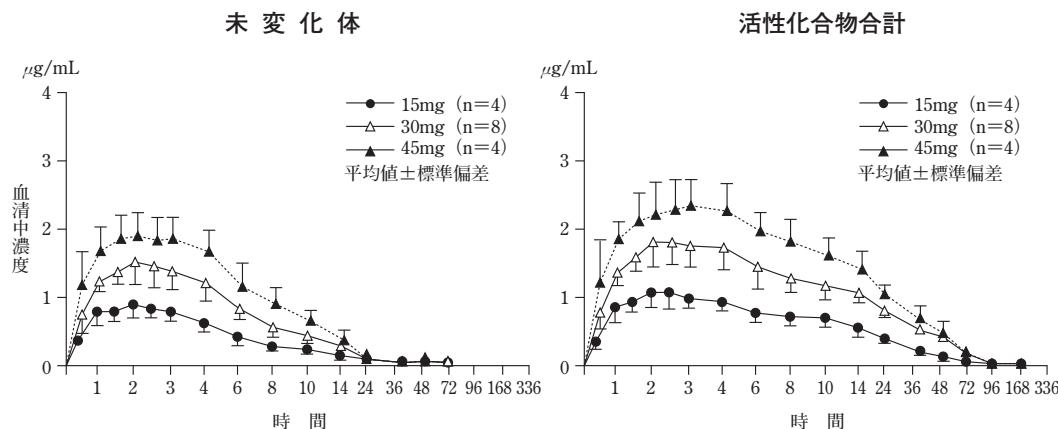
平均値±標準偏差 (n=8)

(承認時資料：1999年9月)

2) 15mg～45mg 投与での検討

健康成人を対象に、ピオグリタゾンとして 15mg、30mg あるいは 45mg を朝絶食時に単回経口投与したとき、未変化体及び活性化合物合計（未変化体+活性代謝物 M-II～IV）の血清中濃度の推移は下記のとおりであった。¹⁾

■未変化体及び活性化合物合計の血清中濃度の推移



■未変化体及び活性化合物合計のパラメータ

化合物	投与量 (mg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (h)	$AUC^{1)}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)		MRT ²⁾ (h)
						α	β	
未変化体	15	4	0.9 ± 0.2	1.6 ± 0.5	6.5 ± 1.0	5.0 ± 0.6		7.1 ± 1.2
	30	8	1.5 ± 0.3	1.9 ± 0.5	13.9 ± 3.1	2.9 ± 0.6	7.9 ± 1.7	
	45	4	1.9 ± 0.4	2.4 ± 0.8	18.3 ± 4.9	3.5 ± 1.4	6.2 ± 1.0	8.4 ± 1.1
活性化合物合計	15	4	1.1 ± 0.2	2.3 ± 0.3	26.2 ± 2.1	15.4 ± 3.4		27.1 ± 2.6
	30	8	1.9 ± 0.4	2.3 ± 0.4	57.7 ± 9.3	20.4 ± 3.1		32.6 ± 3.6
	45	4	2.4 ± 0.4	2.9 ± 0.9	75.6 ± 16.7	20.3 ± 1.5		36.6 ± 3.5

1) 15 mg は $AUC_{0-168\text{ h}}$ 、30～45 mg は $AUC_{0-336\text{ h}}$

平均値±標準偏差

2) 15 mg は $MRT_{0-168\text{ h}}$ 、30～45 mg は $MRT_{0-336\text{ h}}$

■30mg 投与時の未変化体及び血清中代謝物の AUC

化合物	$AUC_{0-336\text{ h}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)
未変化体	13.9 ± 3.1
M-I	検出されず
M-II	0.4 ± 0.3
M-III	12.1 ± 2.8
M-IV	31.2 ± 4.5
M-V	1.9 ± 0.4

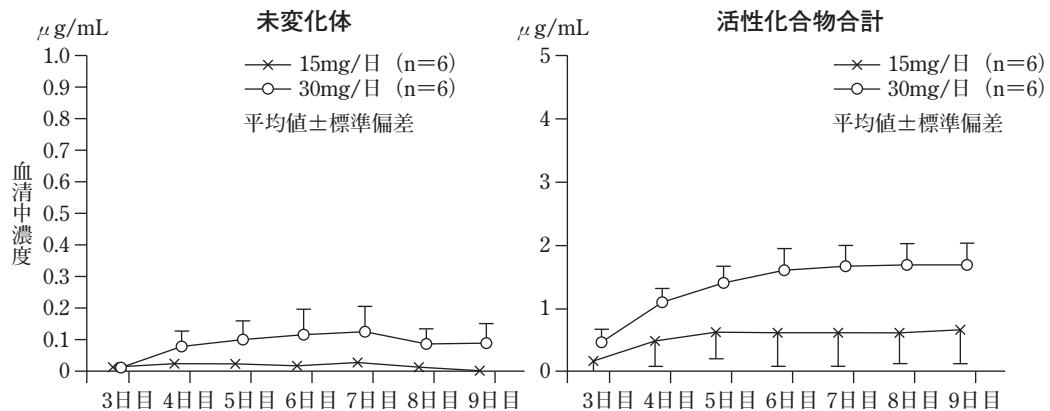
平均値±標準偏差 (n = 8)

(2) 反復投与での検討

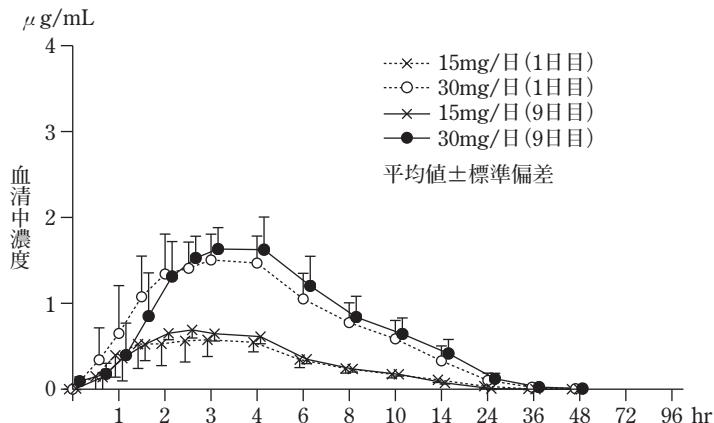
1) 健康成人での検討

健康成人を対象に、ピオグリタツンとして 15mg あるいは 30mg を 1 日 1 回、1 日目及び 3~9 日目のそれぞれ朝食後に経口投与したとき、血清中の未変化体及び活性化合物合計 C_{min} (トラフ濃度) は、6~7 日目にはほぼ定常状態に達していた。また、未変化体の血清中濃度の推移は 1 日目と 9 日目では、大きな変化はなかった。¹⁾

■血清中未変化体及び活性化合物合計の C_{min} の推移



■第 1 日目と第 9 日日の血清中未変化体濃度の推移



■未変化体及び活性化合物合計のパラメータ

化合物	投与条件	例数	日数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	AUC ¹⁾ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)		MRT ²⁾ (h)
							α	β	
未変化体	15 mg /日	6	1日目	0.7 ± 0.2	2.3 ± 1.1	5.2 ± 0.7	4.4 ± 1.0		8.0 ± 2.1
			9日目	0.7 ± 0.1	2.5 ± 0.9	4.8 ± 0.4	1.8 (n = 1)	6.6 (n = 1)	
	30 mg /日	6	1日目	1.7 ± 0.3	2.9 ± 1.2	14.9 ± 4.5	3.3 ± 0.4		5.9 ± 0.4
			9日目	1.7 ± 0.3	3.0 ± 0.5	15.3 ± 4.0	4.9 ± 1.3		8.4 ± 1.6
活性化合物合計	15 mg /日	6	1日目	0.9 ± 0.2	3.7 ± 1.3	19.9 ± 2.5	4.9 ± 0.9		7.7 ± 0.7
			9日目	1.5 ± 0.1	3.1 ± 1.1	22.6 ± 1.4	16.2 ± 2.8		10.2 ± 0.1
	30 mg /日	6	1日目	2.1 ± 0.2	3.3 ± 1.0	49.0 ± 7.5	17.4 ± 2.3		18.2 ± 0.9
			9日目	3.4 ± 0.5	3.7 ± 1.3	57.5 ± 10.3	20.5 ± 6.0		10.8 ± 0.3

1) 第 1 日目は $AUC_{0-48\text{h}}$ 、第 9 日目は $AUC_{0-24\text{h}}$

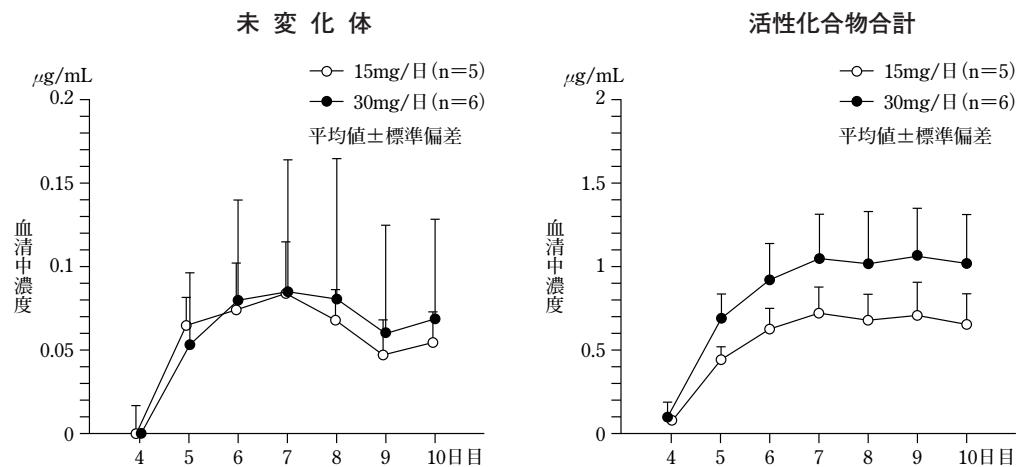
平均値土標準偏差

2) 第 1 日目は $MRT_{0-48\text{h}}$ 、第 9 日目は $MRT_{0-24\text{h}}$

2) 高齢健常者での検討

高齢健常者を対象に、ピオグリタツンとして 15mg あるいは 30mg を 1 日 1 回、1 日目及び 4~10 日目のそれぞれ朝食後に経口投与したとき、未変化体及び活性化合物合計の C_{\min} は、6~7 日目にほぼ定常状態に達していた。¹⁶⁾

■血清中未変化体及び活性化合物合計の C_{\min} の推移



■未変化体及び活性化合物合計のパラメータ

化合物	投与条件	例数	日数	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{\max} (h)	$AUC^1)$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)		MRT ²⁾ (h)
							α	β	
未変化体	15mg/日	5	1日目	0.6 ± 0.2	5.6 ± 3.3	5.3 ± 1.5	4.1 ± 1.3		11.0 ± 3.4
			10日目	0.7 ± 0.1	4.8 ± 1.8	6.0 ± 0.7	1.9 (n = 1)	12.3 (n = 1)	
	30mg/日	6	1日目	1.0 ± 0.3	3.2 ± 0.8	7.6 ± 1.7	2.2 ± 1.2	6.3 ± 1.4	8.4 ± 2.7
			10日目	1.2 ± 0.2	3.7 ± 1.4	10.2 ± 1.4	2.3 (n = 1)		
活性化合物合計	15mg/日	5	1日目	0.8 ± 0.2	6.0 ± 2.8	20.7 ± 3.4	20.8 ± 4.0		25.4 ± 3.2
			10日目	1.4 ± 0.2	5.2 ± 2.7	23.3 ± 3.3	17.0 ± 2.6		11.4 ± 0.5
	30mg/日	6	1日目	1.5 ± 0.4	3.5 ± 0.8	33.9 ± 7.7	18.3 ± 5.9		22.3 ± 2.5
			10日目	2.5 ± 0.3	3.8 ± 1.2	39.7 ± 7.0	17.8 ± 3.8		10.7 ± 0.5

1) 第1日目は $AUC_{0-72\text{h}}$ 、第10日目は $AUC_{0-24\text{h}}$

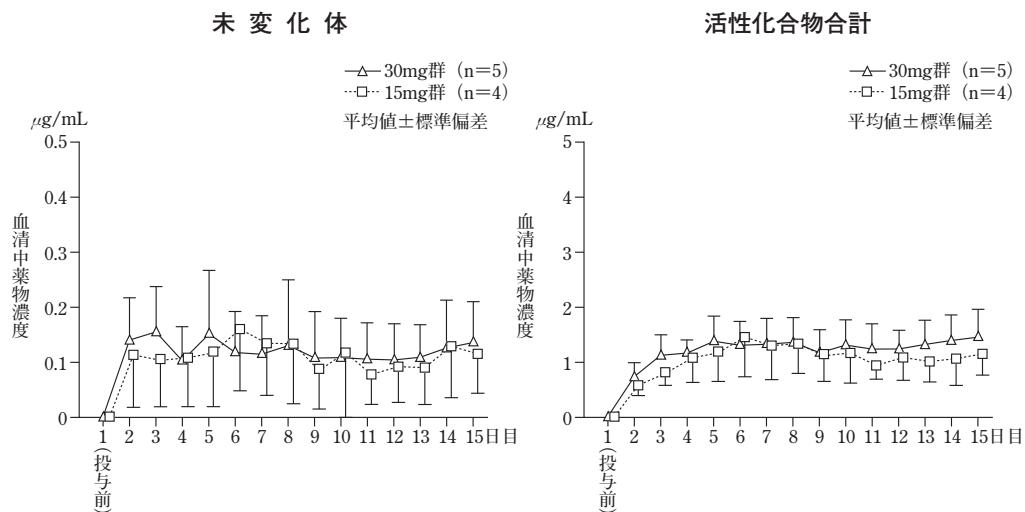
平均値土標準偏差

2) 第1日目は $MRT_{0-72\text{h}}$ 、第10日目は $MRT_{0-24\text{h}}$

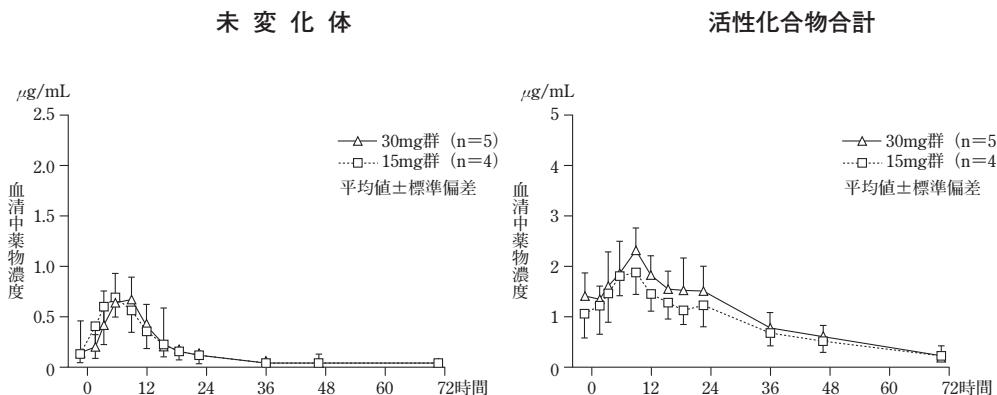
(3) 糖尿病患者での検討

食事療法のみの 2 型糖尿病患者を対象に、ピオグリタゾンとして 15mg あるいは 30mg を 1 日 1 回朝食後に 14 日間経口投与したとき、未変化体の C_{\min} は投与 2~3 日目に、活性化合物合計の C_{\min} は投与 5 日目には定常状態に達した。また、定常状態（14 日目）における未変化体及び活性化合物合計の血清中濃度の推移は下記のとおりであった。¹⁵⁾

■未変化体と活性化合物合計の血清中 C_{\min} の推移



■定常状態における未変化体及び活性化合物合計の血清中濃度の推移



■定常状態における未変化体及び活性化合物合計のパラメータ

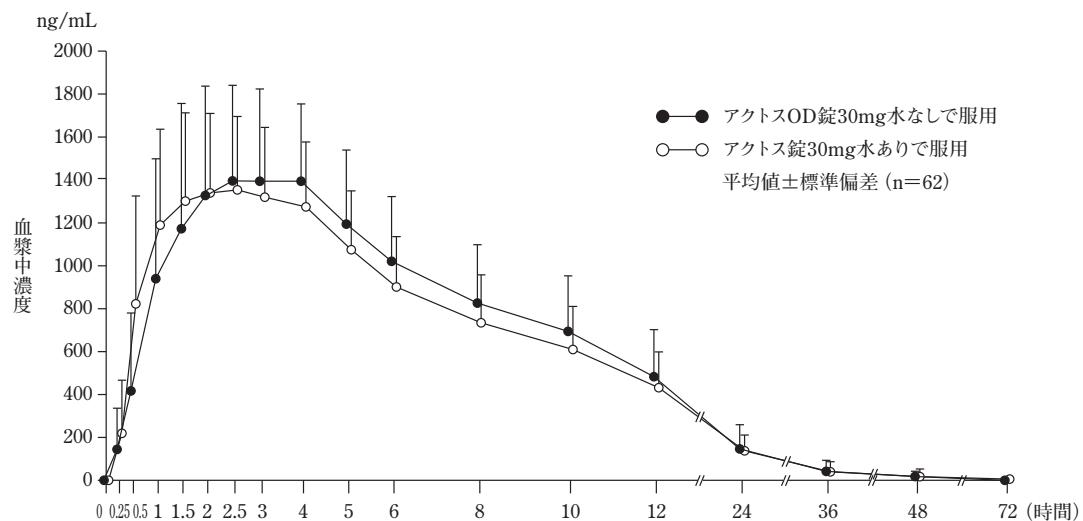
	投与量	例数	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{\min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体	15 mg	4	0.8 ± 0.3	0.1 ± 0.1	8.7 ± 3.4	5.2 ± 1.4
	30 mg	5	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.1	8.4 ± 2.2	4.1 ± 1.2
活性化合物合計	15 mg	4	1.9 ± 0.4	1.1 ± 0.5	34.5 ± 9.2	19.3 ± 1.6
	30 mg	5	2.4 ± 0.4	1.4 ± 0.4	41.6 ± 9.7	23.6 ± 10.1

平均値土標準偏差

(4) アクトス OD 錠とアクトス錠の生物学的同等性（健康成人）

健康成人 62 例を対象に、朝絶食時にクロスオーバー法にて、アクトス OD 錠 30 を水なしあるいはアクトス錠 30 を 200mL の水とともに単回経口投与したとき、未変化体の血漿中濃度は下記のとおりであり、生物学的に同等であると判断された。

■未変化体の血漿中濃度の推移



■未変化体及び活性化合物のパラメータ

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体	アクトス OD 錠	1548.6±477.9	2.73±1.09	16842.9±6540.0	6.73±2.32
	アクトス錠	1468.7±380.4	2.11±1.04	15536.7±4889.1	6.79±2.38
M-II	アクトス OD 錠	40.5±13.7	8.28±2.96 ¹⁾	666.8±392.0	21.39±23.07 ³⁾
	アクトス錠	38.5±11.5	7.48±3.21 ²⁾	619.8±325.2	18.83±11.94 ⁴⁾
M-III	アクトス OD 錠	271.8±77.8	16.74±6.30	11809.6±3372.0	26.20±5.30
	アクトス錠	251.6±66.4	15.65±6.39	11122.3±3002.3	26.94±6.63
M-IV	アクトス OD 錠	568.0±112.7	17.03±7.17	25103.8±5060.2	25.68±6.05
	アクトス錠	535.6±107.0	15.10±6.82	23676.3±4341.4	25.43±5.55

平均値土標準偏差、n=62、1) : n=61、2) : n=60、3) : n=47、4) : n=48

[生物学的同等性の確認方法]

両剤投与後の未変化体血漿中濃度の実測値に基づく AUC₀₋₇₂、C_{max} の自然対数変換後の平均値の差の両側信頼区間（信頼係数：90%）が ln (0.8) ~ ln (1.25) の範囲にあるとき、両剤は生物学的に同等であると判断する。

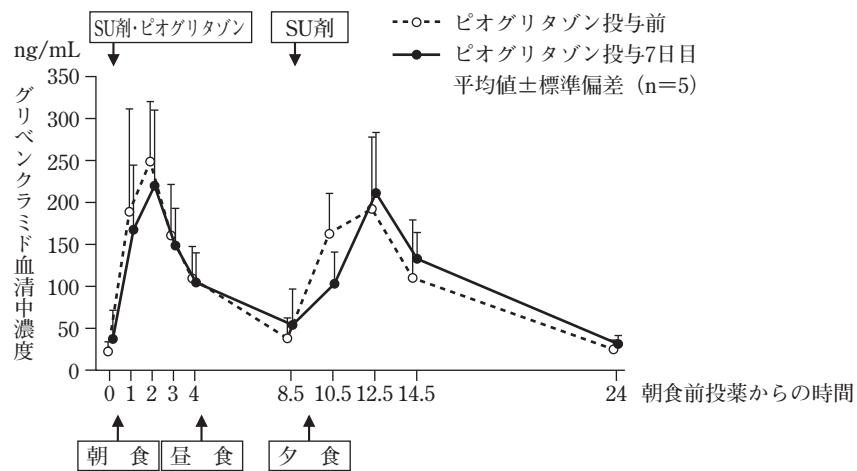
（承認時資料：2010 年 1 月）

(5) SU剤併用時の血清中濃度

1) SU剤の血清中濃度

グリベンクラミド 10mg/日（分 2）使用中の 2 型糖尿病患者 5 例を対象に、ピオグリタゾンとして 30mg を 7 日間併用投与し、ピオグリタゾン投与前及び 7 日目のグリベンクラミドの血清中濃度を測定したとき、ピオグリタゾン投与前後のグリベンクラミドの薬物動態に大きな変化は認められなかった。また、同時に検討されたグリクラジドでも同様な結果を示した。¹⁷⁾

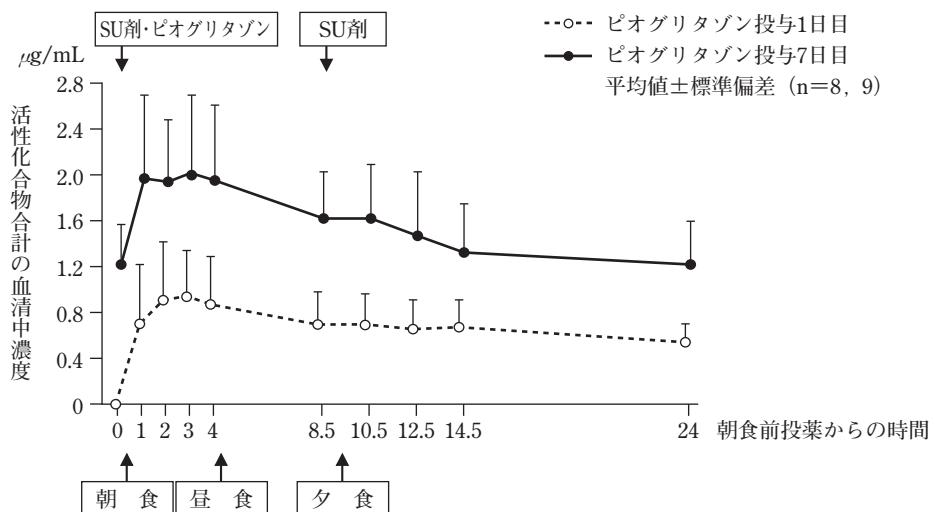
■グリベンクラミドの血清中濃度の推移



2) ピオグリタゾンの血清中濃度

グリベンクラミド 5～10mg/日（分 2）又はグリクラジド 160mg/日（分 2）使用中の 2 型糖尿病患者 9 例を対象に、ピオグリタゾンとして 30mg を 7 日間併用投与し、ピオグリタゾン投与の 1 日目と 7 日目の血清中濃度を測定したとき、活性化合物合計の投与 7 日目の薬物動態は、食事療法のみの 2 型糖尿病患者の薬物動態（37 頁参照）と近似していた。¹⁷⁾

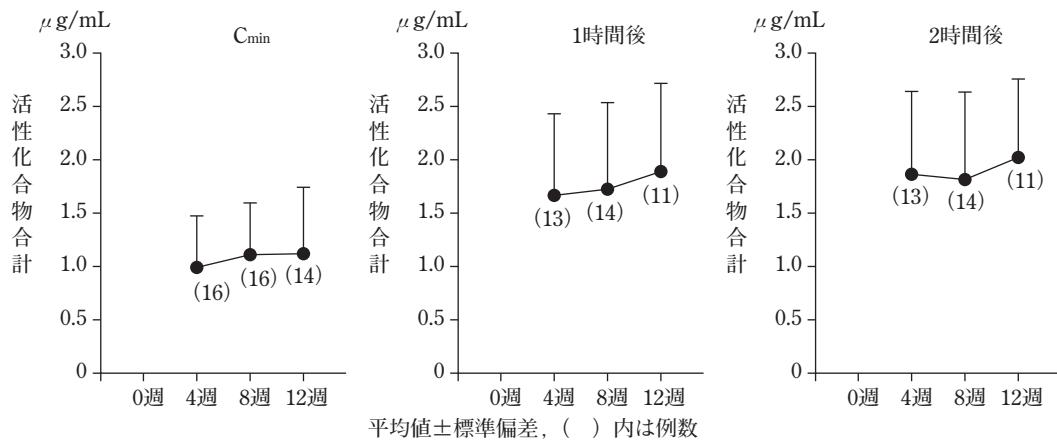
■ピオグリタゾンの血清中濃度の推移



(6) α -グルコシダーゼ阻害剤併用時のピオグリタゾンの血清中濃度

ボグリボース 0.6~0.9mg/日（分 3）使用中の 2 型糖尿病患者 7 例及びボグリボース 0.6~0.9mg/日（分 3）と SU 剤併用中の 2 型糖尿病患者 10 例を対象に、ピオグリタゾンとして 30mg を 12 週間併用投与して、ピオグリタゾンの血清中濃度を測定したとき、活性化合物合計の血清中 C_{min} 、投与 1 時間後及び 2 時間後の濃度は、食事療法のみ及び SU 剤使用中の 2 型糖尿病患者の活性化合物合計の血清中濃度（37、39 頁参照）と近似していた。¹⁸⁾

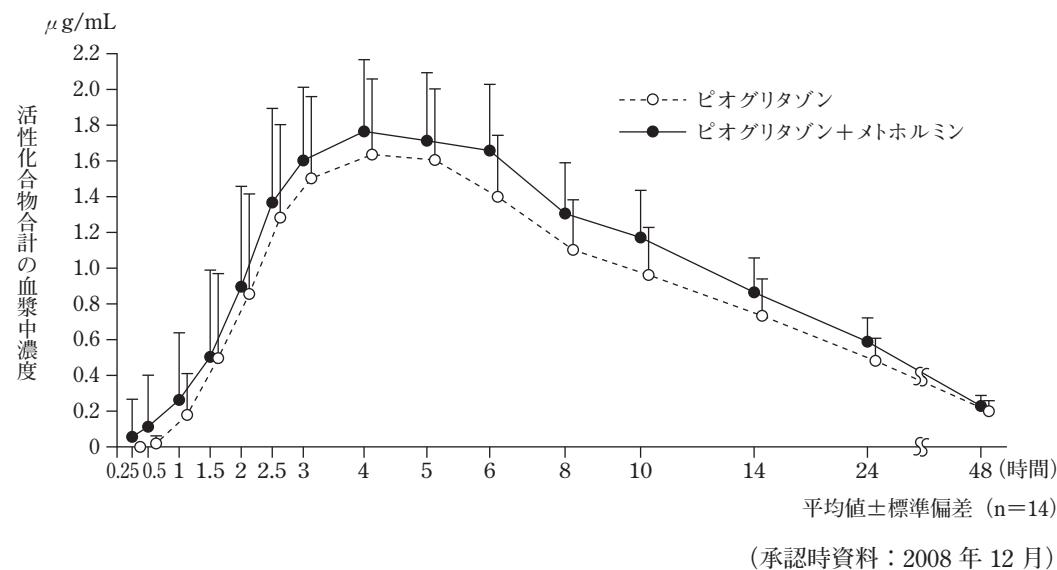
■活性化合物合計の血清中濃度の推移



(7) ビグアニド系薬剤併用時のピオグリタゾンの血漿中濃度

健康成人男子 14 例を対象に、ピオグリタゾンとして 30mg を単回投与後、休薬期間をおいてメトホルミン塩酸塩 750mg/日（分 3）を 7 日間反復投与の 5 日目に、ピオグリタゾン 30mg を単回併用投与したとき、ピオグリタゾン単独投与時とメトホルミン併用投与時の活性化合物合計の血漿中濃度は近似していた。

■活性化合物合計の血漿中濃度の推移



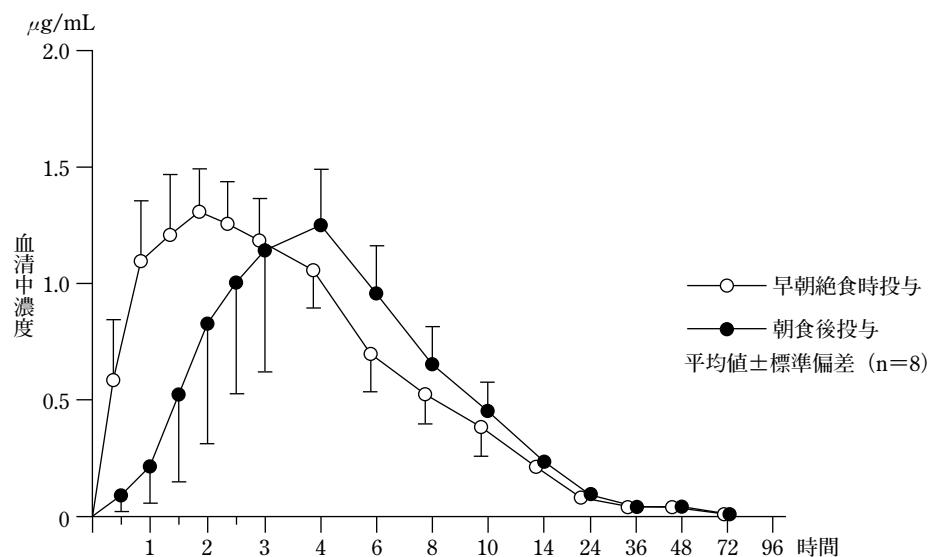
1-4 中毒域

該当資料なし

1-5 食事・併用薬の影響

健康成人 8 例を対象に、ピオグリタゾンとして 30mg を早朝絶食時あるいは朝食 30 分後に経口投与したとき、食後投与の場合は絶食時投与より未変化体の T_{max} の延長がみられたが、 C_{max} 及び AUC に差異は認められなかった。¹⁾

■未変化体の血清中濃度の推移



■未変化体のパラメータ

投与条件	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (h)	AUC_{0-336h} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	
				α	β
早朝絶食時	1.4 ± 0.2	1.8 ± 0.4	11.6 ± 2.2	5.4 ± 1.7	
朝食後	1.4 ± 0.3	3.7 ± 1.1	11.2 ± 2.5	3.4 ± 1.3 ¹⁾	8.7 ± 2.1 ¹⁾

平均値土標準偏差 (n=8)

1-6 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1 コンパートメントモデル

1-コンパートメントモデルで解析した。

2-2 吸収速度定数

該当資料なし

2-3 バイオアベイラビリティ

(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

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

2-4 消失速度定数

健康成人 62 例を対象に、朝絶食時にクロスオーバー法にて、アクトス OD 錠 30 を水なしであるいはアクトス錠 30 を 200mL の水とともに単回経口投与したとき、未変化体の消失速度定数はアクトス OD 錠、アクトス錠で $0.1108 \pm 0.02746 \text{h}^{-1}$ 、 $0.1122 \pm 0.02954 \text{h}^{-1}$ であった（平均値土標準偏差）。

(承認時資料：2010 年 1 月)

2-5 クリアランス

健康成人 62 例を対象に、朝絶食時にクロスオーバー法にて、アクトス OD 錠 30 を水なしであるいはアクトス錠 30 を 200mL の水とともに単回経口投与したとき、未変化体のみかけのクリアランスはアクトス OD 錠、アクトス錠で $2.12 \pm 0.747 \text{L/h}$ 、 $2.00 \pm 0.688 \text{L/h}$ であった（平均値土標準偏差）。

(承認時資料：2010 年 1 月)

2-6 分布容積

[外国人データ]

タイ人の健康成人男子 24 例にピオグリタゾンとして 30mg を単回投与したとき、未変化体の分布容積は $30.19 \pm 13.06 \text{L}$ であった（平均値土標準偏差）。²⁰⁾

2-7 血漿蛋白結合率

(参考) [in vitro、マウス、ラット、イヌ、サル]

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩 (0.05、0.5、 $5\mu\text{g}/\text{mL}$) を in vitro で、マウス、ラット、イヌ、サルの血漿、ヒトの血清、4%ヒト血清アルブミン溶液に添加したときの蛋白結合率は、いずれも 98%以上であった。¹⁹⁾

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩をマウス、ラット、イヌ、サルに経口投与したときの血漿タンパク質との結合率は、マウスで 0.5、1、6 時間後に 98%以上、ラットで 2、6、10 時間後に 99%以上、イヌで 0.5、2、6 時間後に 95~98%、サルでは 0.5、4、24 時間後に 98~99%であった。¹⁹⁾

3. 吸 収

(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

◇吸收部位

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

◇吸收経路

[^{14}C] ピオグリタゾン塩酸塩を空腸ループ形成ラットにループ内に投与すると、2 時間で投与した ^{14}C の 53.7% が門脈経由で吸収され、残りは腸管壁と空腸ループ内容物から回収された。また、門脈血中の大部分（86%）は未変化体であり、吸収過程において一部は代謝されるが、主として未変化体で吸収された。一方、胸管ろう形成ラットに経口投与したとき、胸管リンパ液中への ^{14}C の回収は 24 時間で投与量の 4.5% であり、ラットに経口投与したピオグリタゾン塩酸塩は消化管から門脈を介して大部分が未変化体で吸収された。¹⁹⁾

◇吸收率

[^{14}C] ピオグリタゾン塩酸塩を経口あるいは静脈内投与したときの ^{14}C の AUC 比を用いて計算した吸収率は、マウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ 88%、96%、95%、90% であった。¹⁹⁾

4. 分 布

4-1 血液—脳関門通過性

(参考) [ラット]

ラットでは通過しにくい。¹⁹⁾ 濃度は VII-4-5 の項参照

4-2 血液—胎盤関門通過性

(参考) [ラット]

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩 0.5mg/kg を妊娠 20 日目のラットに経口投与すると、¹⁴C 濃度は母体血漿 > 胎児血漿 > 胎盤 > 胎児組織 > 羊水であった。いずれの組織においても ¹⁴C 濃度は母体血漿中濃度の減少に伴い低下した。胎児血漿中には未変化体のほか代謝物も移行し、組成は母体血漿とほぼ同じであった。¹⁹⁾

■胎児への移行性

試 料	化 合 物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$ or g)			
		2 時間	6 時間	10 時間	24 時間
母体血漿	総 ¹⁴ C	0.505±0.049	0.665±0.139	0.568±0.142	0.153±0.120
	未変化体	0.366±0.034	0.347±0.136	0.205±0.070	0.015±0.023
	M-II	0.009±0.004	0.023±0.014	0.019±0.005	0.011±0.013
	M-III	0.018±0.004	0.053±0.005	0.073±0.011	0.030±0.011
	M-IV	0.046±0.010	0.131±0.007	0.176±0.038	0.076±0.049
	M-V	0.016±0.003	0.035±0.005	0.035±0.025	0.005±0.007
	その他	0.050±0.006	0.077±0.007	0.059±0.019	0.016±0.016
胎 盤	総 ¹⁴ C	0.194±0.014	0.311±0.123	0.252±0.071	0.116±0.091
羊 水	総 ¹⁴ C	0.073±0.013	0.088±0.025	0.095±0.028	0.099±0.048
胎児血漿	総 ¹⁴ C	0.244±0.025	0.396±0.218	0.306±0.095	0.109±0.092
	未変化体	0.189±0.020	0.236±0.153	0.118±0.055	0.010±0.015
	M-II	0.003±0.002	0.010±0.010	0.007±0.001	0.006±0.009
	M-III	0.003±0.001	0.014±0.007	0.014±0.003	0.008±0.003
	M-IV	0.021±0.002	0.075±0.027	0.103±0.027	0.052±0.034
	M-V	0.004±0.002	0.013±0.007	0.016±0.009	0.014±0.016
	その他	0.024±0.004	0.047±0.016	0.048±0.004	0.019±0.015
胎児組織	総 ¹⁴ C	0.130±0.003	0.191±0.087	0.161±0.046	0.075±0.049

平均値±標準偏差、n=3

4-3 乳汁への移行性

(参考) [ラット]

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩 0.5mg/kg を出産後 14 日目のラットに経口投与すると、¹⁴C は乳汁、乳腺中に移行した。その濃度は血漿中濃度より低く、¹⁴C の組成は血漿と類似していた。¹⁹⁾

■乳汁、乳腺中への移行性

試 料	化 合 物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$ or g)			
		2 時間	6 時間	10 時間	24 時間
母体血漿	総 ¹⁴ C	0.786±0.026	0.425±0.030	0.227±0.033	0.032±0.022
	未変化体	0.602±0.003	0.195±0.046	0.049±0.021	<0.001
	M-I	0.002±0.000	0.002±0.000	0.002±0.000	<0.001
	M-II	0.012±0.009	0.012±0.009	0.006±0.003	0.001±0.001
	M-III	0.020±0.002	0.040±0.011	0.032±0.009	0.005±0.005
	M-IV	0.066±0.012	0.097±0.013	0.090±0.023	0.018±0.015
	M-V	0.020±0.004	0.016±0.004	0.014±0.002	<0.001
	M-VI	0.001±0.001	0.003±0.001	0.002±0.001	<0.001
	その他	0.063±0.008	0.060±0.004	0.031±0.004	0.008±0.003
乳 汁	総 ¹⁴ C	0.173±0.032	0.176±0.016	0.135±0.016	0.029±0.009
	未変化体	0.102±0.020	0.030±0.009	0.009±0.004	<0.001
	M-I	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	M-II	0.002±0.002	0.001±0.001	<0.001	<0.001
	M-III	0.001±0.001	0.003±0.002	0.003±0.001	<0.001
	M-IV	0.030±0.003	0.041±0.007	0.048±0.008	0.011±0.009
	M-V	0.009±0.003	0.012±0.003	0.009±0.002	<0.001
	M-VI	0.001±0.001	0.008±0.001	0.004±0.002	<0.001
	その他	0.029±0.006	0.082±0.004	0.062±0.015	0.018±0.004
乳 腺	総 ¹⁴ C	0.258±0.036	0.166±0.016	0.110±0.009	0.018±0.009
	未変化体	0.164±0.024	0.047±0.015	0.014±0.005	<0.001
	M-I	0.001±0.000	<0.001	<0.001	<0.001
	M-II	0.003±0.003	0.002±0.002	0.001±0.001	<0.001
	M-III	0.001±0.001	0.001±0.001	0.002±0.000	<0.001
	M-IV	0.035±0.006	0.049±0.004	0.052±0.013	0.009±0.008
	M-V	0.007±0.002	0.007±0.001	0.006±0.001	<0.001
	M-VI	0.001±0.001	0.002±0.001	0.001±0.001	<0.001
	その他	0.046±0.005	0.057±0.003	0.033±0.005	0.010±0.003

平均値±標準偏差、n=3

4-4 隹液への移行性

該当資料なし

4-5 その他の組織への移行性

(参考) [ラット]

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩 0.5mg/kg をラットに経口投与すると、¹⁴C は各組織に広く分布し、その濃度は胃壁を除く多くの組織で投与後 6 時間でピークとなった。¹⁴C 濃度は肝臓以外の組織では血漿中濃度より低かった。投与後 6 時間ににおける ¹⁴C 濃度は肝臓で最も高く、次いで血漿、腎臓、ハーダー腺、副腎の順であり、脳、眼球で最も低かった。¹⁹⁾

■各組織への移行性

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

平均値±標準偏差、n=3

5. 代謝

5-1 代謝部位及び代謝経路

◇代謝部位

(参考) [in vitro]

ラットの脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、十二指腸の切片と血液を用いた in vitro での試験の結果、ピオグリタゾンは肝臓で最も早く代謝され、次いで腎臓で代謝され、血液、心臓ではほとんど代謝されなかった。

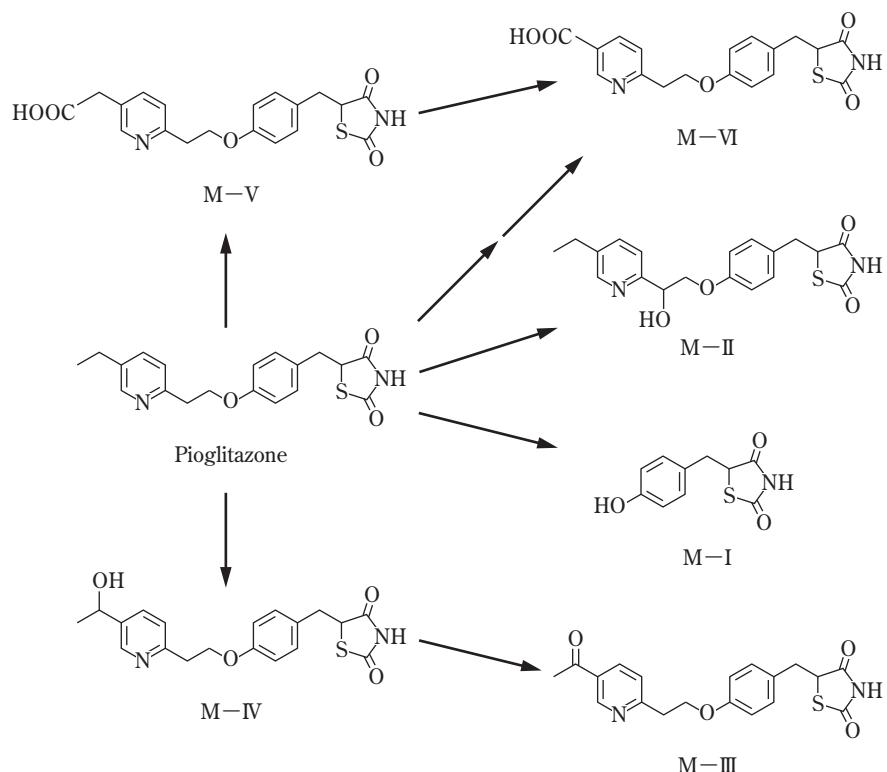
(承認時資料：1999 年 9 月)

◇代謝経路

(参考) [ラット、イヌ]

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩を投与したラット、イヌの体液、組織、排泄物中の代謝物を検索、同定し、下記の代謝経路を推定した。ピオグリタゾンは体内でエーテル部の開裂 (M-I)、メチレン部の水酸化 (M-II、M-IV)、M-IV の酸化 (M-III)、エチル基の酸化 (M-V) と末端炭素の脱離 (M-VI) によって代謝され、さらに、代謝物の一部は抱合体として存在する。²¹⁾

■推定代謝経路 (ラット、イヌ)



5-2 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

(参考) [in vitro]

ヒトの血清中の主代謝物である M-IV への代謝には CYP1A1、1A2、2C8、2C9 (Arg)、2C9 (Cys)、2C19、2D、3A4 が、M-II への代謝には CYP2C8、2C9 (Cys) が関与している。

(承認時資料：1999 年 9 月)

5-3 初回通過効果の有無及びその割合

(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩を経口あるいは静脈内投与したときの、¹⁴C の AUC 比を用いて計算した吸収率は、マウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ 88%、96%、95%、90%であった。また、未変化体の AUC 比から求めたバイオアベイラビリティは、それぞれ 81%、85%、94%、81% であった。したがって、ピオグリタゾン塩酸塩は吸収に際して、一部は初回通過効果を受けるが、その程度は小さいと考えられた。¹⁹⁾

5-4 代謝物の活性の有無及び比率

(参考) [ラット]

M-II、M-III、M-IV は、Wistar fatty ラットの血糖低下作用において、未変化体の約 1/2 の活性を示す活性代謝物である。比率は VII-1-3 の項参照

(承認時資料：1999 年 9 月)

5-5 活性代謝物の速度論的パラメータ

VII-1-3 の項参照

6. 排泄

6-1 排泄部位及び経路

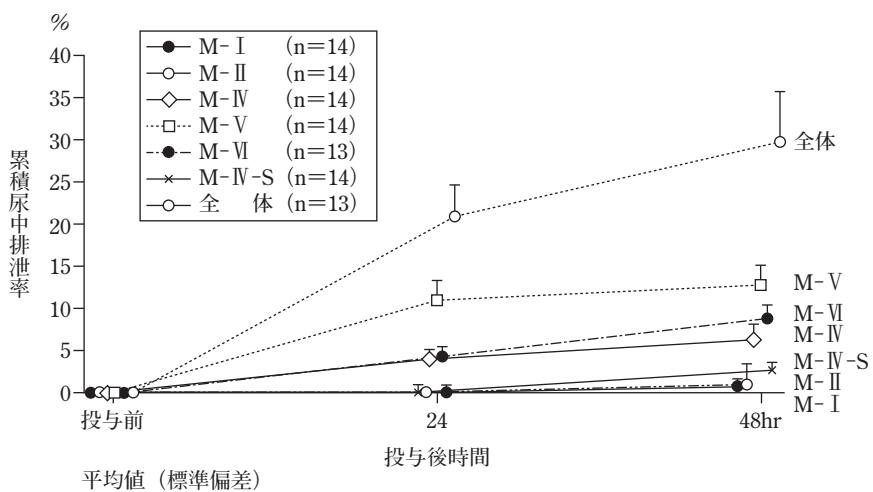
(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

主排泄経路はマウス、ラット、イヌでは糞であるのに対し、サルでは尿であった。¹⁹⁾

6-2 排泄率

健康成人を対象にピオグリタゾンとして 30mg を早朝空腹時に経口投与したとき、投与 48 時間までの非抱合体と抱合体を含む累積尿中排泄率は 29.6% であった。その主成分は M-V (12.4%)、M-VI (7.8%)、M-IV (7.7%、M-IV-S を含む) であった。²²⁾

■累積尿中排泄率



(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩をマウスに単回経口投与したときの排泄は 72 時間でほぼ終了し、投与した ¹⁴C の 24% が尿に、75% が糞に排泄された。ラットに単回経口投与したときの排泄は 72 時間でほぼ終了し、投与した ¹⁴C の 36% が尿に、63% が糞に排泄された。呼気への排泄は投与量の 1.2% であった。イヌにおける排泄は 96 時間でほぼ終了し、尿、糞への排泄率はそれぞれ投与量の 16% と 81% であった。サルでは 168 時間で尿、糞へそれぞれ投与量の 77% と 18% が排泄された。

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩を胆管ろう形成ラットの十二指腸内に投与すると、24 時間で投与した ¹⁴C の 60% が胆汁に排泄された。この放射性胆汁を別の胆管ろう形成ラットの十二指腸内に投与すると、24 時間で胆汁と尿にそれぞれ投与した ¹⁴C の 38% と 13% が排泄された。したがって、胆汁に排泄されたピオグリタゾンとその代謝物の一部は腸肝循環を行う。¹⁹⁾

■経口投与時の排泄率

動物	時間 (h)	累積排泄率(投与量に対する%)			
		尿	糞	胆汁	総排泄率
マウス	8	9.6±3.9	ND	ND	ND
	24	21.9±5.6	66.5±10.5	ND	88.4±8.1
	48	23.9±5.9	74.9±7.7	ND	98.8±3.4
	72	24.0±5.9	75.4±7.6	ND	99.4±3.1
	96	24.1±5.9	75.5±7.6	ND	99.5±3.0
ラット	4	2.1±2.3	ND	ND	ND
	8	11.0±3.8	ND	ND	ND
	24	32.4±1.2	40.2±11.7	ND	72.6±12.8
	48	35.5±0.5	61.7±1.9	ND	97.2±1.6
	72	35.9±0.6	63.2±1.3	ND	99.1±0.8
	96	36.0±0.6	63.4±1.3	ND	99.4±0.8
ラット ^{a)}	4	0.5±0.1	ND	12.8±2.6	ND
	8	2.4±1.1	ND	31.9±5.2	ND
	24	13.7±3.9	15.9±2.1 ^{b)}	60.3±3.4	89.9±2.9
イヌ	4	0.8±1.4	ND	ND	ND
	8	1.4±1.3	ND	ND	ND
	24	11.7±0.3	25.4±25.6	ND	37.0±25.3
	48	15.1±1.0	60.4±26.5	ND	75.5±25.6
	72	16.0±1.5	79.9±1.7	ND	95.9±1.6
	96	16.3±1.5	80.8±1.5	ND	97.1±1.4
	120	16.4±1.5	81.1±1.4	ND	97.5±1.4
	144	16.4±1.5	81.1±1.4	ND	97.5±1.4
サル	4	8.4±2.9	ND	ND	ND
	8	24.6±3.5	ND	ND	ND
	24	59.8±2.6	1.3±2.1	ND	61.2±2.6
	48	69.7±1.4	5.2±3.3	ND	74.8±2.7
	72	73.9±1.5	10.7±5.3	ND	84.6±3.9
	96	75.9±2.1	13.7±6.1	ND	89.6±4.0
	120	76.8±2.4	16.1±5.2	ND	92.9±2.8
	144	77.2±2.4	17.1±4.7	ND	94.3±2.4
	168	77.4±2.5	17.6±4.4	ND	95.0±2.3

平均値±標準偏差、n=3

a) 胆管ろう形成ラット（十二指腸内投与）

b) 消化管内容物を含む

6-3 排泄速度

VII-6-2 の項参照

7. 透析等による除去率

該当資料なし

VII：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

- (1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者 [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。]
- (2) 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。]
- (3) 重篤な肝機能障害のある患者 [本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。]
- (4) 重篤な腎機能障害のある患者
- (5) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まないので本剤の投与は適さない。]
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

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。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

全製剤共通

- (1) 浮腫が比較的女性に多く報告されているので、女性に投与する場合は、浮腫の発現に留意し、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。
- (2) 1日1回30mgから45mgに增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に增量する場合には、浮腫の発現に留意すること。
- (3) インスリンとの併用時においては、浮腫が多く報告されていることから、1日1回15mgから投与を開始すること。本剤を增量する場合は浮腫及び心不全の症状・徵候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30mgを超えないこと。
- (4) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。

OD錠の場合

本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。（「適用上の注意」の項参照）

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 次に掲げる患者又は状態
 - 1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）
 - 2) 肝又は腎機能障害（「禁忌」の項参照）
 - 3) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 4) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 6) 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (2) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照）
 - 1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
 - 2) 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤（フロセミド等）の投与等適切な処置を行うこと。
 - 3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。
- (2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。（「その他の副作用」の項参照）
- (3) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすことがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）
- (4) 本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加する可能性が完全には否定できないので、以下の点に注意すること。（「その他の注意」の項参照）
 - 1) 膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
 - 2) 投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
 - 3) 投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。
- (5) 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。
- (6) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度（Body Mass Index = BMI kg/m²）で24以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で5 μU/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、3ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。

- (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。
- (10) 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。
- (11) α -グルコシダーゼ阻害剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。
- (12) 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）。
- (13) ビグアナイド系薬剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。

7. 相互作用

7-1 併用禁忌とその理由

該当しない

7-2 併用注意とその理由

葉 剤 名 等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、グリベンクラミド、 グリクラジド、トルブタミド 等 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、ブホルミン塩酸塩 速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物 等 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、アカルボース、ミグリトール DPP-4阻害剤 アログリップチン安息香酸塩、シタグリップチンリ ン酸塩水和物、ビルダグリップチン、 リナグリップチン 等 GLP-1アナログ製剤 リラグルチド、エキセナチド インスリン製剤	<ul style="list-style-type: none"> 左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β -遮断剤、サリチル酸剤、 モノアミン酸化酵素阻害剤、 フィブロート系の高脂血症治療剤、 ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。
リファンピシン等のCYP2C8を誘導する薬剤	リファンピシンと併用するとピオグリタツンの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增量すること。

8. 副作用

8-1 副作用の概要

承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgが投与された1,368例中の364例（26.6%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられており〔本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：男性3.9%（26/665例）、女性11.2%（72/643例）、インスリン併用投与：男性13.6%（3/22例）、女性28.9%（11/38例）〕、また、糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある〔糖尿病性網膜症合併例で10.4%（44/422例）、糖尿病性神経障害合併例で11.4%（39/342例）、糖尿病性腎症合併例で10.6%（30/282例）〕。また、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている〔本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：0.7%（9/1,308例）、インスリン併用投与：33.3%（20/60例）〕。

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

以下の本剤での副作用は上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。

8-2 重大な副作用と初期症状

- (1) 心不全が増悪あるいは発症する所以があるので、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・徵候（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、心不全の徵候に注意すること。（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫（8.2%、112/1,368例）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤（フロセミド等）の投与等を考慮すること。なお、女性やインスリン併用時、糖尿病性合併症発症例において浮腫の発現が多くみられており、本剤を1日1回30mgから45mgに增量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。これらの症例にあっては浮腫の発現に特に留意すること。（「用法・用量に関する使用上の注意」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、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状はイン

- スリン併用時に多くみられている。
- (5) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - (6) 間質性肺炎（頻度不明）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
 - (7) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。

8-3 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
1) 血 液 ^{注1)}		貧血、白血球減少、血小板減少		
2) 循環器		血圧上昇、心胸比増大 ^{注2)} 、心電図異常 ^{注2)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
3) 過敏症 ^{注3)}		発疹、湿疹、瘙痒		
4) 消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
5) 肝 臓 ^{注4)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、AL-P、 γ -GTP の上昇		
6) 精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
7) その他	LDH 及び CK(CPK) 上昇 ^{注5)}	BUN 及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	骨折 ^{注6)} 、糖尿病性黄斑浮腫の発症又は増悪 ^{注7)}

注1) 血液検査を定期的（3ヵ月に1回程度）に行うこと。

注2) 「重要な基本的注意（2）」の項参照

注3) このような場合には投与を中止すること。

注4) 発現頻度：AST (GOT) 0.86% (11/1,272例)、ALT (GPT) 0.94% (12/1,276例)、AL-P 0.47% (6/1,272例)、 γ -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) 外国での臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

注7) 浮腫、体重増加に伴ってあらわれることがある。視力低下等の異常が認められた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮し適切な処置を行うこと。

■ 心不全及び浮腫について下記の点にご留意ください

[投与開始前のチェックポイント]

- (1) 心不全を増悪あるいは発症したとの報告がありますので、心不全及び心不全の既往歴のある患者には投与しないでください。
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りますので、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さんには、投与の必要性を十分に見極め、また、1日1回15mgから投与を開始するなど慎重に投与してください。

- (2) 心不全を増悪あるいは発症したとの報告例には高齢者が多いこと、また、一般に高齢者では生理機能が低下しているので、1日1回15mgから投与を開始するなど、浮腫、心不全の発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与してください。
- (3) 浮腫の発現には性差がみられることから、女性では1日1回15mgからの投与が望まれます。また、男性においても、慎重投与対象や浮腫、急激な体重増加、心不全症状等の発現が懸念される場合には1日1回15mgからの投与の開始を考慮するなど、慎重に投与してください。
- (4) インスリンとの併用時には、浮腫が多く報告されていることから、1日1回15mgから投与を開始してください。本剤を增量する場合は浮腫及び心不全の症状・徵候を十分に観察しながら慎重に行い、1日量として30mgを超えないでください。
- (5) 糖尿病性合併症がある場合は特に浮腫の発現に留意ください。

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ります。

[投与中のチェックポイント]

- (1) 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・徵候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）がみられた場合には投与中止し、ループ利尿剤（フロセミド等）の投与等の処置を行ってください。

患者さんには、服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意させ、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するように十分な指導を行ってください。

また、循環血漿量の増加による心臓への容量負荷の結果、心電図異常や心胸比増大があらわれることがありますので、定期的に心電図検査、胸部X線検査等を行うなど十分な観察を行ってください。

特に心不全発症リスクのある患者さんでは心エコー検査やBNPの測定等をご考慮ください。

[異常発現時の対策]

浮腫、急激な体重増加、心不全症状がみられた場合

- ①心不全症状・徵候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）もみられた場合には、本剤の投与を中止し、適切に治療を行うとともに、慎重に経過を観察してください。
- ②心不全の症状・徵候はみられず、心不全を否定することができた場合は、他要因の可能性、かつ利尿剤の併用や本剤の減量、他剤への変更等を考慮してください。

■ 肝機能障害について下記の点にご留意ください

[投与開始前のチェックポイント]

肝機能障害のある患者さんには慎重に投与してください。

また、重篤な肝機能障害のある患者さんには投与しないでください。

[投与中のチェックポイント]

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てください。

検査結果は、できるだけ次回の受診を待たず、入手した時点で確認してください。

[異常発現時の対策]

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お願いいたします。

■ 低血糖について下記の点にご留意ください

[投与前のチェックポイント]

(1) 患者さん及び家族の方に低血糖症状とその対処方法について十分にご説明・ご指導ください。

(2) 重篤な肝機能障害、腎機能障害を合併した患者さんには投与しないでください。

(3) 次の患者さんには低血糖が発現しやすくなりますので慎重に投与してください

①他の糖尿病用薬（特にインスリン製剤）の使用

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)]

②肝機能障害の合併

③腎機能障害の合併

④脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の合併

⑤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

⑥激しい運動や食前・空腹時の運動

⑦過度のアルコール摂取

⑧下痢が続いたり、発熱しているなど体調が優れない場合（Sick Day） 等

[投与中のチェックポイント]

以下の症状の発現に留意するよう患者さんに指導ください。

①強い空腹感、②発汗、③手指がふるえる、④動悸がする、

⑤落ち着かずイライラする、⑥顔が蒼くなる、⑦頭痛、⑧吐き気、⑨目がかすむ、

⑩体がふらつく、⑪眠ってわからなくなる（昏睡）、⑫ひきつる（痙攣） 等

このような症状が認められた際に、下記のような処置をとるよう指導ください。

[異常発現時の対策]

低血糖が疑われる症状が発現した場合には、次のような処置をとるよう、患者本人及び家族の方をご指導ください。

(1) 経口摂取が可能な場合

①砂糖10g又は食事を摂取する。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤を服用している場合や服用の有無が不明な場合はブドウ糖10gを服用するか、ブドウ糖含有飲料を飲む。

②10分以内に症状が改善しない場合には電話連絡の上、医療機関を受診する。

(2) 経口摂取が不可能な場合（昏睡、意識障害等）

①患者の家族が医療機関へ速やかに連絡する。

②医療機関へ連絡後速やかに患者を受診させる。

8-4 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

○臨床試験（初回承認時及びα-GI追加承認時）及び製造販売後調査の副作用

■副作用の発現状況

	臨床試験	製造販売後調査
調査症例数	1,225	3,421
副作用発現例数	311	556
副作用発現件数	542	947
副作用発現症例率(%)	25.4	16.3

■副作用の種類別発現頻度

副作用の種類	臨床試験	製造販売後調査
[感染症及び寄生虫症]	2 (0.16)	1 (0.03)
鼻咽頭炎	1 (0.08)	0
上気道感染	0	1 (0.03)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.08)	0
[良性、悪性及び詳細不明の新生物]	1 (0.08)	1 (0.03)
結腸癌	1 (0.08)	0
肺の悪性新生物	0	1 (0.03)
[血液及びリンパ系障害]	17 (1.39)	3 (0.09)
貧 血	0	3 (0.09)
血小板減少症	[6/1,177] (0.51)	0
赤血球增加症	[1/1,177] (0.08)	0
白血球減少症	[12/1,177] (1.02)	0
[代謝及び栄養障害]	13 (1.06)	20 (0.58)
食欲不振	0	3 (0.09)
食欲亢進	5 (0.41)	0
肥 満	0	1 (0.03)
食欲減退	0	1 (0.03)
高コレステロール血症	0	1 (0.03)
低ナトリウム血症	0	2 (0.06)
多飲症	0	1 (0.03)
低血糖症	8 (0.65)	12 (0.35)
低蛋白血症	0	1 (0.03)
[精神障害]	0	1 (0.03)
落ち着きのなさ	0	1 (0.03)
易刺激性	0	1 (0.03)
人格変化	0	1 (0.03)
不眠症	0	1 (0.03)
[神経系障害]	10 (0.82)	30 (0.88)
脳梗塞	0	1 (0.03)
頭 痛	2 (0.16)	9 (0.26)
片麻痺	0	1 (0.03)
麻 痺	0	1 (0.03)
振 戦	0	1 (0.03)

副作用の種類	臨床試験	製造販売後調査
意識レベルの低下	1 (0.08)	0
浮動性めまい	5 (0.41)	14 (0.41)
体位性めまい	1 (0.08)	1 (0.03)
頭部不快感	0	2 (0.06)
感覚減退	1 (0.08)	3 (0.09)
味覚減退	0	1 (0.03)
錯覚	1 (0.08)	0
傾 眠	2 (0.16)	3 (0.09)
[眼障害]	4 (0.33)	7 (0.20)
眼瞼浮腫	0	3 (0.09)
眼充血	0	1 (0.03)
結膜充血	0	1 (0.03)
眼の異常感	2 (0.16)	0
眼精疲労	0	1 (0.03)
網膜症	1 (0.08)	0
霧 視	1 (0.08)	1 (0.03)
[耳及び迷路障害]	0	2 (0.06)
回転性眩暈	0	1 (0.03)
耳痛	0	1 (0.03)
[心臓障害]	13 (1.06)	36 (1.05)
心房細動	0	1 (0.03)
頻 脈	1 (0.08)	0
心室性不整脈	0	1 (0.03)
心室性期外収縮	0	1 (0.03)
動悸	5 (0.41)	15 (0.44)
急性心筋梗塞	0	1 (0.03)
狭心症	0	2 (0.06)
心不全	0	7 (0.20)
急性心不全	0	1 (0.03)
うっ血性心不全	0	1 (0.03)
心拡大	[7/464] (1.51)	13 (0.38)
[血管障害]	2 (0.16)	1 (0.03)
ほてり	2 (0.16)	1 (0.03)

副作用の種類	臨床試験	製造販売後調査	副作用の種類	臨床試験	製造販売後調査
[呼吸器、胸郭及び縦隔障害]	2 (0.16)	19 (0.56)	中毒性皮疹	0	1 (0.03)
喘 息	0	1 (0.03)	無汗症	1 (0.08)	0
肺うっ血	0	2 (0.06)	冷 汗	2 (0.16)	0
胸 水	0	5 (0.15)	皮下出血	0	1 (0.03)
咳 噎	0	1 (0.03)	[筋骨格系及び結合組織障害]	3 (0.24)	7 (0.20)
呼吸困難	2 (0.16)	13 (0.38)	関節痛	1 (0.08)	2 (0.06)
労作性呼吸困難	0	3 (0.09)	背部痛	1 (0.08)	3 (0.09)
咽喉頭疼痛	0	1 (0.03)	四肢痛	0	1 (0.03)
咽頭不快感	0	1 (0.03)	肩部痛	0	1 (0.03)
あくび	0	1 (0.03)	筋骨格硬直	0	2 (0.06)
[胃腸障害]	27 (2.20)	21 (0.61)	筋 痛	1 (0.08)	0
胃腸出血	0	1 (0.03)	[腎及び尿路障害]	7 (0.57)	3 (0.09)
便 秘	5 (0.41)	2 (0.06)	乏 尿	0	1 (0.03)
下 痢	2 (0.16)	2 (0.06)	ビリルビン尿	[1/1,120] (0.09)	0
腹部不快感	2 (0.16)	0	ケトン尿	[3/1,159] (0.26)	0
腹部膨満	10 (0.82)	2 (0.06)	頻 尿	1 (0.08)	1 (0.03)
腹 痛	1 (0.08)	2 (0.06)	多 尿	1 (0.08)	1 (0.03)
上腹部痛	0	3 (0.09)	血 尿	1 (0.08)	0
消化不良	1 (0.08)	2 (0.06)	[生殖系及び乳房障害]	1 (0.08)	0
おくび	2 (0.16)	0	女性化乳房	1 (0.08)	0
鼓 腸	2 (0.16)	0	[全身障害及び投与局所様態]	106 (8.65)	333 (9.73)
悪 心	4 (0.33)	5 (0.15)	悪 寒	0	1 (0.03)
レッチング	2 (0.16)	0	発 熱	0	1 (0.03)
胃不快感	4 (0.33)	1 (0.03)	無力症	1 (0.08)	4 (0.12)
嘔 吐	3 (0.24)	3 (0.09)	胸部不快感	1 (0.08)	7 (0.20)
胃潰瘍	1 (0.08)	0	胸 痛	1 (0.08)	4 (0.12)
口唇びらん	0	1 (0.03)	顔面浮腫	0	31 (0.91)
舌 炎	1 (0.08)	1 (0.03)	疲 労	6 (0.49)	1 (0.03)
排便回数増加	1 (0.08)	0	異常感	18 (1.47)	10 (0.29)
胃 炎	1 (0.08)	0	全身性浮腫	0	5 (0.15)
口内炎	1 (0.08)	0	飢 餓	4 (0.33)	3 (0.09)
[肝胆道系障害]	0	31 (0.91)	倦怠感	1 (0.08)	13 (0.38)
肝機能異常	0	26 (0.76)	浮 腫	78 (6.37)	159 (4.65)
肝障害	0	5 (0.15)	末梢性浮腫	0	113 (3.30)
[皮膚及び皮下組織障害]	10 (0.82)	21 (0.61)	疼 痛	1 (0.08)	0
蕁麻疹	0	1 (0.03)	压痕浮腫	0	1 (0.03)
水疱性皮膚炎	0	1 (0.03)	口 渴	0	1 (0.03)
葉 疹	0	1 (0.03)	[臨床検査]	187 (15.27)	235 (6.87)
湿 疹	1 (0.08)	2 (0.06)	血圧上昇	[7/1,195] (0.59)	3 (0.09)
紅 斑	1 (0.08)	2 (0.06)	心電図異常	[10/502] (1.99)	0
光線過敏性反応	1 (0.08)	0	心電図ST部分上昇	0	1 (0.03)
瘙痒症	2 (0.16)	12 (0.35)	心拍数増加	0	1 (0.03)
癰 痘	3 (0.24)	3 (0.09)	心電図異常T波	0	1 (0.03)
全身性皮疹	0	1 (0.03)	心エコー像異常	[3/211] (1.42)	0
丘 痘	0	1 (0.03)	血中CK(CPK)増加	[53/1,161] (4.57)	29 (0.85)
皮膚障害	0	1 (0.03)	血中LDH増加	[60/1,201] (5.00)	58 (1.70)
顔面腫脹	0	1 (0.03)	CK(CPK)減少	0	1 (0.03)
全身性瘙痒症	0	2 (0.06)	血中AL-P増加	[6/1,212] (0.50)	17 (0.50)

副作用の種類	臨床試験	製造販売後調査
ヘマトクリット減少	[12/1,178] (1.02)	1 (0.03)
ヘマトクリット増加	[4/1,178] (0.34)	0
ヘモグロビン減少	[1/1,178] (0.08)	2 (0.06)
ヘモグロビン増加	[1/1,178] (0.08)	0
平均赤血球ヘモグロビン減少	[14/1,178] (1.19)	0
血小板数減少	0	1 (0.03)
赤血球数減少	[18/1,177] (1.53)	2 (0.06)
白血球数減少	0	2 (0.06)
血小板数増加	[1/1,177] (0.08)	0
ALT (GPT) 増加	[11/1,216] (0.90)	50 (1.60)
AST (GOT) 減少	0	1 (0.03)
AST (GOT) 増加	[9/1,212] (0.74)	39 (1.14)
血中ビリルビン増加	[2/1,189] (0.17)	7 (0.20)
γ -GTP 増加	[11/1,203] (0.91)	32 (0.94)
血中コレステロール増加	0	2 (0.06)
血中ブドウ糖減少	0	1 (0.03)
血中ブドウ糖増加	0	2 (0.06)
血中尿酸増加	[3/1,201] (0.25)	0
血中尿酸減少	[2/1,201] (0.17)	0
BNP 上昇	0	2 (0.06)
尿中ケトン体陽性	0	1 (0.03)

副作用の種類	臨床試験	製造販売後調査
血中アルブミン減少	[5/1,187] (0.42)	0
総蛋白減少	[8/1,204] (0.66)	0
総蛋白増加	[1/1,204] (0.08)	0
血中クレアチニン減少	[1/1,214] (0.08)	0
血中クレアチニン増加	[1/1,214] (0.08)	0
BUN 増加	[13/1,215] (1.07)	0
尿中蛋白陽性	[2/1,161] (0.17)	0
尿量減少	1 (0.08)	2 (0.06)
肺血管造影異常	0	1 (0.03)
胸部X線異常	0	1 (0.03)
血中カルシウム減少	[8/1,121] (0.71)	0
血中カルシウム増加	[1/1,121] (0.09)	0
血中クロール減少	[3/1,199] (0.25)	1 (0.03)
血中クロール増加	[1/1,199] (0.08)	0
血中カリウム減少	[1/1,178] (0.08)	0
血中カリウム増加	[11/1,178] (0.93)	1 (0.03)
血中ナトリウム減少	[1/1,200] (0.08)	0
血中ナトリウム増加	[1/1,200] (0.08)	0
血中リン増加	[3/1,090] (0.28)	0
体重減少	0	1 (0.03)
体重増加	7 (0.57)	82 (2.40)

(承認時集計：2002年6月)

(製造販売後調査集計：2005年11月)

○ビグアナイド系薬剤追加承認時の副作用

83例中13例（15.7%）に副作用が認められた。その副作用は浮腫3件、末梢性浮腫、上腹部痛及びBNP上昇が各2件、低血糖症、浮動性めまい、下腹部痛、下痢、消化不良、嘔吐及び肝機能障害が各1件であった。

(承認時集計：2008年12月)

○インスリン製剤追加承認時の副作用

60例中40例（66.7%）に副作用が認められた。その副作用は低血糖症20件、末梢性浮腫及び血中LDH増加各11件、血中CK (CPK) 増加8件、赤血球数減少7件、体重増加4件、腹痛、浮腫、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び総蛋白減少各3件、心拡大、腹部膨満、下痢、異常感、発熱及びAST (GOT) 増加各2件、扁桃炎、抑うつ症状、頭痛、感覺鈍麻、不整脈、咳嗽、異常便、消化不良、嘔吐、湿疹、胸部不快感、疲労、倦怠感、ALT (GPT) 増加、血中アルブミン減少、血中ナトリウム増加、血中尿素増加、血中尿酸減少、血中尿酸増加、 γ -GTP 増加、尿中血陽性、血小板数減少、白血球数減少及び尿中蛋白陽性各1件であった。

(承認時集計：2009年3月)

8-5 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

8-6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

○禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

○その他の副作用

発疹、湿疹、瘙痒があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、1日1回15mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することは避け、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以降が報告されている。¹⁹⁾]

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

全製剤共通

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。]

OD錠の場合

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

15. その他の注意

- (1) ラット及びマウスに24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上の群に膀胱腫瘍がみられた。
- (2) 海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究（10年間の大規模コホート研究）において、膀胱癌の発生リスクに統計学的な有意差は認められなかつたが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている。^{23～26)}
- (3) 家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis : FAP）のモデル動物であるMinマウスに類薬（トログリタゾン及びロシグリタゾン）を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。^{27,28)}

16. その他

該当しない

Ⅹ：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1-1 薬効薬理試験（「VI：薬効薬理に関する項目」参照）

1-2 副次的薬理試験

該当資料なし

1-3 安全性薬理試験

ピオグリタゾン塩酸塩の一般薬理作用を各種動物を用いて検討した。

ピオグリタゾン塩酸塩の300mg/kg（経口投与）でマウスの一般症状観察において軽度な鎮静が認められたが、中枢神経系の各試験においては作用を示さなかった。循環器系においては、無麻醉イヌ（30mg/kg）の経口投与及び無麻醉ラット（300mg/kg）の経口投与でも全身血圧及び心拍数に作用を示さなかった。さらに、麻酔イヌ（10mg/kg）の十二指腸内投与でも血圧、心拍数及び末梢血流量に対して作用を示さなかった。また、同用量の麻酔ネコの自律神経機能に対しても作用を示さなかった。モルモットの摘出回腸のアゴニスト（アセチルコリン、ヒスタミン、バリウム）の濃度一反応曲線に対しては 10^{-4} mol/Lの高濃度でいずれのアゴニストに対しても軽度な抑制作用を示した。ラットの腎機能及び消化器系に対しては作用を示さなかった。摘出平滑筋標本に対しては 10^{-4} mol/Lの高濃度でウサギ回腸の自動運動を軽度抑制した。

以上の成績より、ピオグリタゾン塩酸塩は単回投与の高用量でも中枢神経系、循環器系、自律神経系、腎機能、消化器系及び平滑筋機能に対して危惧すべき急性の薬理活性を示さなかった。²⁹⁾また、マウスの急性毒性試験で本体に比較して、ほぼ同等の毒性を示したM-III及びM-IVについても一般薬理作用を一部検討した。M-IIIは30mg/kg（腹腔内）でマウスの最大電撃痙攣、ラットの胃排出能及び腸管内輸送能を抑制した。M-IVは10及び30mg/kg（腹腔内）でマウスの最大電撃痙攣の抑制、マウスのペントバルビタール睡眠時間の延長及びラットの胃排出能の抑制を示した。

（武田薬品・研究所）

1-4 その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

2-1 単回投与毒性試験

LD₅₀、mg/kg、ピオグリタゾンとして

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

（武田薬品・研究所）

2-2 反復投与毒性試験

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

投与量及び無毒性量はピオグリタゾンとして表示

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

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

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

(武田薬品・研究所)

2-3 生殖発生毒性試験

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

投与量及び無毒性量はピオグリタゾンとして表示

親動物の観察で、Seg I のラット雄 10mg/kg で摂餌量の増加を伴った体重増加の促進、雌で妊娠期に摂餌量の高値がみられたが、生殖機能には異常はなかった。Seg II のラット 10 及び 20mg/kg では体重増加の抑制（妊娠 14～20 日）、20mg/kg 以上で体重増加の促進（妊娠 6～12 日）、摂餌量の高値、40mg/kg 以上で妊娠期間の延長がみられた。Seg II のウサギ 160mg/kg で 1 例が死亡し、1 例が流産した。また、80mg/kg 以上で糞便量の減少、体重増加の抑制及び摂餌量の低値がみられた。Seg III のラット 3mg/kg 以上でも摂餌量の高値がみられた。上記試験でみられた摂餌量の高値は本薬の薬理作用に起因した変化であると考えられた。

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

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

（武田薬品・研究所）

2-4 その他の特殊毒性

(1) 変異原性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性はみられなかった。また、CHO細胞、AS52細胞及びマウスリンゴーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験においても突然変異誘発作用はなかった。CHL細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験では染色体及び小核の増加はみられず、さらに、ラットの肝細胞を用いたUDS試験ではDNA損傷作用はなかった。

(武田薬品・研究所)

(2) がん原性試験

動物種	投与経路・期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
ラット	経口・24カ月	♂：0.9、3.6、7.3、14.5、57.1 ♀：0.9、3.6、14.5、57.1	低頻度の膀胱腫瘍 ♂：≥3.6mg/kg/日 ♀：陰性
マウス	経口・24カ月	2.7、9.1、27.2、90.7	陰性

投与量及び試験結果はピオグリタゾンとして表示

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

そこで、さらにラット主要尿中代謝物の変異原性、結石の成分及び本薬を投与したラットの尿性状について検討するとともに文献的考察を加えた結果、本薬は代謝物を含めて変異原性はなく、本薬の投与によりラット尿性状に変化が生じ、ときに膀胱上皮に腫瘍を含む増殖性病変を誘発したものと考えられた。本薬による膀胱腫瘍はラットに特異的であると推察された。

(武田薬品・研究所)

(3) その他

本薬の代謝物M-II、M-III、M-IV及びM-Vのマウス単回投与毒性試験では、それらの毒性は原薬と同等かあるいは弱かった。M-IVのイヌ反復投与毒性試験の中及び高用量では、原薬と同様の毒性変化がみられた。また、類縁物質Iをピオグリタゾン塩酸塩に混合して投与、あるいは暴露したラットの亜急性毒性試験及び変異原性試験において、新たな毒性の発現及び毒性の増強はなかった。

(武田薬品・研究所)

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アクトス錠15・30、アクトスOD錠15・30

注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ピオグリタツン塩酸塩 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

3年（外箱に表示の使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）

3. 貯法・保存条件

全製剤共通

室温保存

OD錠の場合

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

4. 薬剤取扱い上の注意点

4-1 薬局での取り扱いについて

該当しない

4-2 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

○循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症する所以があるので、患者には服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう指導すること。

○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、注意喚起すること。

○低血糖症状を起こすがあるので、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。

○本剤投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう指導すること。

○PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 裝

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

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

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

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

7. 容器の材質

アクトス錠

PTP包装：PTPシート、乾燥剤、内袋、紙箱

バラ包装：ガラス瓶、金属キャップ、紙箱

アクトスOD錠

PTP包装：PTPシート、乾燥剤、内袋、紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：糖尿病用薬

9. 国際誕生年月日

1999年7月31日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認年月日	承認番号
アクトス錠15	1999年9月22日	21100AMZ00642
アクトス錠30		21100AMZ00643
アクトスOD錠15	2010年1月15日	22200AMX00046
アクトスOD錠30		22200AMX00047

11. 薬価基準収載年月日

アクトス錠：1999年11月19日

アクトスOD錠：2010年5月28日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

- (1) 2002年6月17日に「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して十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される2型糖尿病」に対して効能・効果が追加された。
- (2) 2008年12月22日に「食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用して十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される2型糖尿病」に対して効能・効果が追加された。
- (3) 2009年3月24日に「食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用して十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される2型糖尿病」に対して効能・効果が追加された。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 _____

再審査結果公表年月日：2009年12月21日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間 _____

6年（1999年9月22日～2005年9月21日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 _____

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード _____

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
アクトス錠15	108756701	3969007F1024	610432040
アクトス錠30	108757401	3969007F2020	610432041
アクトスOD錠15	119909301	3969007F3027	621990901
アクトスOD錠30	119910901	3969007F4023	621991001

17. 保険給付上の注意 _____

該当しない

XI：文 献

1. 引用文献

- 1) 平賀興吾：臨牀と研究 1997, **74** : 1184
- 2) 兼子俊男, 馬場茂明, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1227
- 3) 兼子俊男, 馬場茂明, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1250
- 4) 兼子俊男, 馬場茂明, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1278
- 5) 兼子俊男, 馬場茂明, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1491
- 6) 兼子俊男, 馬場茂明, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1515
- 7) 兼子俊男, 馬場茂明, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1557
- 8) Yamasaki Y., et al. : Tohoku J. Exp. Med. 1997, **183** : 173
- 9) 池田 衡, 他：薬理と治療 1997, **25** : 337
- 10) Sugiyama Y., et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res. 1990, **40**(I) : 263
- 11) Hayakawa T., et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996, **223** : 439
- 12) Murase K., et al. : Diabetologia 1998, **41** : 257
- 13) Sugiyama Y., et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res. 1990, **40**(I) : 436
- 14) Kawamori R., et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 1998, **41** : 35
- 15) 林 良成, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1202
- 16) 萩原俊男, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1307
- 17) 播 積治, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1217
- 18) 兼子俊男, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1540
- 19) 前芝良宏, 他：薬理と治療 1996, **24** : 2597
- 20) Wittayalertpanya S., et al. : J. Med. Assoc. Thai 2006, **89** : 2116
- 21) Kiyota Y., et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res. 1997, **47**(I) : 22
- 22) 東 純一, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1627
- 23) Lewis J D., et al. : JAMA. 2015, **314** : 265
- 24) Korhonen P., et al. : BMJ. 2016, **354** : i3903
- 25) Azoulay L., et al. : BMJ. 2012, **344** : e3645
- 26) Hsiao F Y., et al. : Drug Safety. 2013, **36**(8) : 643
- 27) Saez E., et al. : Nature Med. 1998, **4** : 1058
- 28) Lefebvre A M., et al. : Nature Med. 1998, **4** : 1053
- 29) 鬼頭 剛, 他：薬理と治療 1997, **25** : 93

2. その他の参考文献

該当しない

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

ピオグリタゾン塩酸塩は米国等などで発売されている（2017年1月現在）。

2. 海外における臨床支援情報

米国の添付文書（2016年12月）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Limited data with ACTOS in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy [see Clinical Considerations].

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

The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with a HbA1c >10. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

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

Data

Animal Data

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

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of pioglitazone in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Pioglitazone is present in rat milk; however due to species-specific differences in lactation physiology, animal data may not reliably predict drug levels in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ACTOS and any potential adverse effects on the breastfed infant from ACTOS or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Discuss the potential for unintended pregnancy with premenopausal women as therapy with ACTOS, like other thiazolidinediones, may result in ovulation in some anovulatory women.

XIII：備 考

その他の関連資料

該当しない

