

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成（一部2013に準拠）

日本薬局方

ピオグリタゾン塩酸塩錠

インスリン抵抗性改善剤

－2型糖尿病治療剤－

ピオグリタゾン錠 15mg「武田テバ」

ピオグリタゾン錠 30mg「武田テバ」

Pioglitazone Tab. 15mg・30mg “TAKEDA TEVA”

剤形	素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	○ピオグリタゾン錠 15mg「武田テバ」 1錠中：ピオグリタゾン塩酸塩…………… 16.53mg (ピオグリタゾンとして15mg) ○ピオグリタゾン錠 30mg「武田テバ」 1錠中：ピオグリタゾン塩酸塩…………… 33.06mg (ピオグリタゾンとして30mg)
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・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年2月17日 薬価基準収載年月日：2020年6月19日 販売開始年月日：2020年7月9日
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：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社 武田テバDIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本IFは2020年2月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

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

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

この度、2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF 記載要領 2018」として公表された。

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。

IF 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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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 の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより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、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「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もあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	33
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	33
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	34
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	34
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	35
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	35
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	35
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	35
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	35
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	35
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	36
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	38
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	45
III. 有効成分に関する項目	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
1. 物理化学的性質	4	11. 小児等への投与	45
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	13. 過量投与	45
IV. 製剤に関する項目	6	14. 適用上の注意	45
1. 剤形	6	15. その他の注意	45
2. 製剤の組成	6	16. その他	45
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	IX. 非臨床試験に関する項目	46
4. 力価	7	1. 薬理試験	46
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 毒性試験	46
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	X. 管理的事項に関する項目	50
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	1. 規制区分	50
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10	2. 有効期間	50
9. 溶出性	10	3. 包装状態での貯法	50
10. 容器・包装	10	4. 取扱い上の注意	50
11. 別途提供される資材類	11	5. 患者向け資材	51
12. その他	11	6. 同一成分・同効薬	51
V. 治療に関する項目	12	7. 国際誕生年月日	51
1. 効能又は効果	12	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	52
2. 効能又は効果に関連する注意	12	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	52
3. 用法及び用量	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
4. 用法及び用量に関連する注意	12	11. 再審査期間	52
5. 臨床成績	13	12. 投薬期間制限に関する情報	52
VI. 薬効薬理に関する項目	17	13. 各種コード	52
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	14. 保険給付上の注意	52
2. 薬理作用	17	XI. 文献	53
VII. 薬物動態に関する項目	24	1. 引用文献	53
1. 血中濃度の推移	24	2. その他の参考文献	53
2. 薬物速度論的パラメータ	29	XII. 参考資料	54
3. 母集団（ポピュレーション）解析	29	1. 主な外国での発売状況	54
4. 吸収	30	2. 海外における臨床支援情報	54
5. 分布	30	XIII. 備考	55
6. 代謝	32		
7. 排泄	33		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ピオグリタゾン塩酸塩は、日本で唯一発売されているチアゾリジンジオン類の2型糖尿病治療剤であり、インスリン抵抗性を軽減することにより、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖の取り込みと利用を高め血糖を低下させる。

インスリン抵抗性を軽減する薬剤は、1970年代初頭から開始された武田薬品工業株式会社による研究に端をなし、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する一連のチアゾリジン系化合物の探索から最も優れた作用を有するピオグリタゾンが1982年に合成された。1987年以降はピオグリタゾン塩酸塩として開発が進められ、1991年4月より臨床試験が開始、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2型糖尿病治療剤アクトス錠として武田薬品工業株式会社が承認を取得し、同年12月に発売が開始された。

その後、2002年6月に「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*」、2008年12月に「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*」、2009年3月に「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、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。

アクトス錠 15・30 は、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ている。

*インスリン抵抗性が推定される場合に限る。

ピオグリタゾン錠 15mg・30mg「武田テバ」は、アクトス錠 15・30 の製造販売元である武田テバ薬品株式会社より特許権等の許諾を受けたオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic ; AG) である。

本剤は、アクトス錠 15・30 と原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一であり、武田テバファーマ株式会社が薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)に基づき承認申請を行い、2020 年 2 月に承認を取得、2020 年 6 月に薬価基準収載され、2020 年 7 月発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

1. 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。
2. 長期投与 (28~48 週間以上投与) でも、空腹時血糖及び HbA1c の下降は持続し、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。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

3. 1 日 1 回の投与で血糖改善効果を示すインスリン抵抗性改善剤である。
4. 適応はアクトス錠と同一であり、下記の適応を有している。

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

(「V-5. 臨床成績」の項参照)

5. 重大な副作用として、心不全、浮腫、肝機能障害、黄疸、低血糖、横紋筋融解症、間質性肺炎、胃潰瘍の再燃があらわれることがある。

(「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

6. ピオグリタゾン塩酸塩製剤の承認時及び再審査終了時の副作用（臨床検査値の異常を含む）の概要は以下の通りである。

ピオグリタゾン塩酸塩製剤の承認時までの国内での臨床試験では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〔ピオグリタゾン塩酸塩製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〔ピオグリタゾン塩酸塩製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。

3. 製品の製剤学的特性

- ・本剤は、アクトス錠15・30のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic；AG）である。
- ・原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所がアクトス錠15・30と同一である。
- ・個装箱は、切り離し可能な情報伝達カード[※]付である。
[※]製品情報（製品名、含量、使用期限、製造番号、GS1コード、包装単位）をまとめて表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	内容
RMP（医薬品リスク管理計画）	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和2年6月18日付、保医発0618第3号） （「X-14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ピオグリタゾン錠 15mg 「武田テバ」

ピオグリタゾン錠 30mg 「武田テバ」

(2) 洋名

Pioglitazone Tab. 15mg・30mg “TAKEDA TEVA”

(3) 名称の由来

主成分「ピオグリタゾン」より命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ピオグリタゾン塩酸塩（JAN）

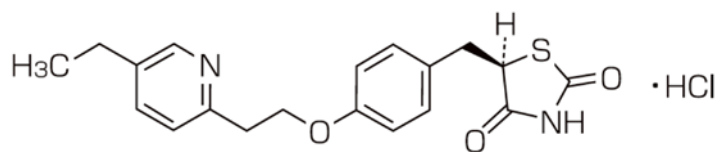
(2) 洋名（命名法）

Pioglitazone Hydrochloride（JAN）

(3) ステム（stem）

- glitazone：チアゾリジンジオン系ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR γ) 作動薬

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$

分子量：392.90

5. 化学名（命名法）又は本質

(5*RS*)-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

別名：塩酸ピオグリタゾン

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

■ 各種溶媒に対する溶解性 (20°C)

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

■ 各種 pH 溶液に対する溶解度 (20°C)

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

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

(社内資料)

(3) 吸湿性

本品は、25°C・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。

(社内資料)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 193°C (分解点)

(社内資料)

(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)

(社内資料)

(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℃)

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

(社内資料)

(7) その他の主な示性値

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。

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

(社内資料)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

< 確認試験法 >

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」の確認試験法による

- 1) 紫外可視吸光度測定法 (吸収スペクトル)
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- 3) 塩化物の定性反応 (2)

< 定量法 >

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」の定量法による

液体クロマトグラフィー






IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

素錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	外形		
		表	裏	側面
ピオグリタゾン錠 15mg 「武田テバ」	白色～帯黄白色 の割線入り素錠			
直径：7.0mm、厚さ：2.4mm、重量：120mg				
ピオグリタゾン錠 30mg 「武田テバ」				
直径：7.0mm、厚さ：2.5mm、重量：120mg				

(3) 識別コード

販売名	PTP 識別コード
ピオグリタゾン錠 15mg 「武田テバ」	PG1
ピオグリタゾン錠 30mg 「武田テバ」	PG2

(4) 製剤の物性^{1) 2)}

(参考：＜安定性試験（湿度安定性）＞の試験開始時の硬度)

販売名	硬度 (kgf)
ピオグリタゾン錠 15mg 「武田テバ」	5.7
ピオグリタゾン錠 30mg 「武田テバ」	8.2

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ピオグリタゾン錠 15mg 「武田テバ」	ピオグリタゾン錠 30mg 「武田テバ」
組成	1錠中：ピオグリタゾン塩酸塩…16.53mg (ピオグリタゾンとして 15mg)	1錠中：ピオグリタゾン塩酸塩…33.06mg (ピオグリタゾンとして 30mg)
	＜添加物＞ カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

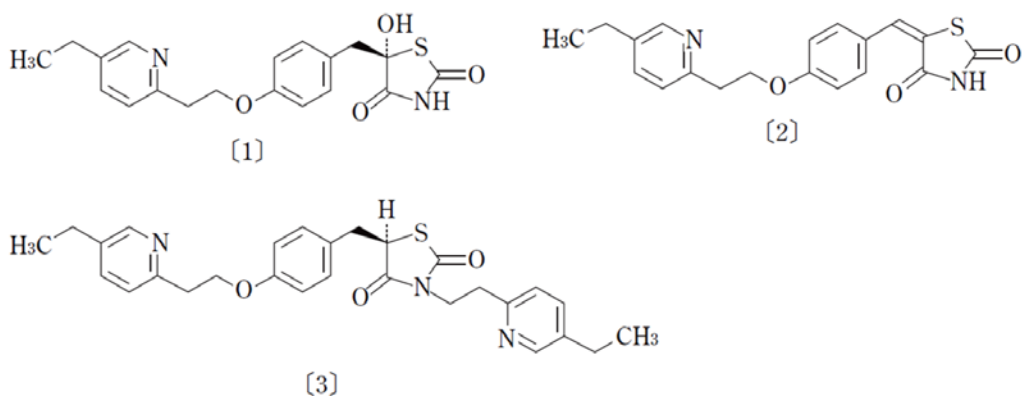
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物³⁾

混在する主たる類縁物質には、次の [1] ~ [3] がある。



6. 製剤の各種条件下における安定性

○ピオグリタゾン錠 15mg 「武田テバ」¹⁾

<長期保存試験>

試験条件

保存条件	包装形態	
	25°C・60%RH、暗所	PTP
バラ		ガラス容器+紙箱

試験結果

PTP

[3ロット平均]

測定項目	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
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

バラ

[3ロット平均]

測定項目	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
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

* ピオグリタゾン錠 15mg 「武田テバ」は割線入り素錠である

<温度安定性>

試験条件

保存条件	包装形態
40℃、暗所	無色ガラス瓶（密栓）
50℃、暗所	
60℃、暗所	

試験結果

測定項目	開始時	40℃	50℃	60℃
		6 ヶ月	3 ヶ月	3 ヶ月
外観*	白色の素錠	変化なし	変化なし	微帯黄白色の素錠
溶出率 (%)	102.5	102.7	101.5	100.6
残存率 (%)	100	100.6	100.0	100.5

* ピオグリタゾン錠 15mg「武田テバ」は割線入り素錠である

<湿度安定性>

試験条件

保存条件	包装形態
25℃・31%RH、暗所	無色ガラス瓶（開栓）
25℃・93%RH、暗所	

試験結果

測定項目	開始時	25℃・31%RH	25℃・93%RH
		6 ヶ月	6 ヶ月
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

* ピオグリタゾン錠 15mg「武田テバ」は割線入り素錠である

<光安定性>

試験条件

保存条件	包装形態
1,000 lx、25℃	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製のフィルムで覆った)
7万 lx、25℃	

試験結果

測定項目	開始時	1,000 lx	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

* ピオグリタゾン錠 15mg「武田テバ」は割線入り素錠である

○ピオグリタゾン錠 30mg 「武田テバ」²⁾

<長期保存試験>

試験条件

保存条件	包装形態	
25℃・60%RH、暗所	PTP	PTP+内袋+紙箱
	バラ	ガラス容器+紙箱

試験結果

PTP

[3ロット平均]

測定項目	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
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

バラ

[3ロット平均]

測定項目	開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
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

<温度安定性>

試験条件

保存条件	包装形態
40℃、暗所	無色ガラス瓶 (密栓)
50℃、暗所	
60℃、暗所	

試験結果

測定項目	開始時	40℃	50℃	60℃
		6 ヶ月	3 ヶ月	3 ヶ月
外観	白色の割線入りの素錠	変化なし	ほとんど白色の割線入りの素錠	微帯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

<湿度安定性>

試験条件

保存条件	包装形態
25℃・31%RH、暗所	無色ガラス瓶 (開栓)
25℃・93%RH、暗所	

試験結果

測定項目	開始時	25℃・31%RH	25℃・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

<光安定性>

試験条件

保存条件	包装形態
1,000 lx、25℃	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製のフィルムで覆った)
6万 lx、25℃	

試験結果

測定項目	開始時	1,000 lx	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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 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

(社内資料)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

○ピオグリタゾン錠 15mg 「武田テバ」

PTP包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

バラ包装：500錠

○ピオグリタゾン錠 30mg 「武田テバ」

PTP包装：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

バラ包装：500錠

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔（シート）、アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム（ピロー）

バラ包装：ガラス瓶、金属キャップ

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2型糖尿病

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

- ①食事療法、運動療法のみ
 - 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

2. 効能又は効果に関連する注意

〈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。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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

5. 臨床成績

ピオグリタゾン錠15mg・30mg「武田テバ」は、武田テバ薬品株式会社が製造販売承認を持つアクトス錠15・30と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アクトス製剤のインタビューフォームを参考に記載した。

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 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⁴⁾。

注）本剤に対して承認されている用法・用量は15～45mg、1日1回である。

(3) 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（JDS値）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、ピオグリタゾン塩酸塩製剤の2型糖尿病に対する至適用量は30mgと考えられたが、15mgでも有効性が認められた⁵⁾。

注）本剤に対して承認されている用法・用量は15～45mg、1日1回である。

(4) 検証的試験

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。

副作用発現頻度は13.2%（128/969例）で、主な副作用は浮腫・むくみ（79例）であった。

1) 有効性検証試験

＜無作為化並行用量反応試験＞

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

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群との間には有意差がなく、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⁶⁾。

2. 食事療法（一部の症例では併せて運動療法）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

食事療法（一部の症例では併せて運動療法）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⁷⁾。

以上の2試験の結果より、ピオグリタゾン塩酸塩製剤は食事療法、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型糖尿病に対して、1日用量は30mgが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^{6)、7)}。

<比較試験>

1. 食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみの2型糖尿病

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回ピオグリタゾン塩酸塩製剤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、ピオグリタゾン塩酸塩製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 (JDS値)は4週以降有意に低下した ($p \leq 0.01$, 2標本t検定)。12週後のHbA1c (JDS値)は $1.08 \pm 1.47\%$ (63例の平均値±標準偏差)の下降が認められた。

自覚的副作用は、ピオグリタゾン塩酸塩製剤16.9% (13/77例)、プラセボ群6.7% (5/9例)に発現し、ピオグリタゾン塩酸塩製剤における主な副作用は浮腫・むくみ (9例)であった。臨床検査値の異常変動は、ピオグリタゾン塩酸塩製剤13.0%、プラセボ群10.7%に発現した⁸⁾。

2. 食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病

食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてスルホニルウレア剤使用で効果不十分な2型糖尿病患者149例を対象に、1日1回ピオグリタゾン塩酸塩製剤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、ピオグリタゾン塩酸塩製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

≤0.001、2標本Wilcoxon検定)、HbA1c (JDS値)は4週以降有意に低下した ($p \leq 0.01$ 、2標本t検定)。12週後のHbA1c (JDS値)は $1.24 \pm 1.33\%$ (56例の平均値±標準偏差)の下降が認められた。

自覚的副作用は、ピオグリタゾン塩酸塩製剤10.5% (8/76例)、プラセボ群6.8% (5/73例)に発現し、ピオグリタゾン塩酸塩製剤における主な副作用は浮腫・むくみ (3例)であった。臨床検査値の異常変動は、ピオグリタゾン塩酸塩製剤18.4%、プラセボ群8.2%に発現した⁹⁾。

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を使用中の2型糖尿病

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回ピオグリタゾン塩酸塩製剤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、ピオグリタゾン塩酸塩製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 (JDS値)は8週以降有意に下降した ($p \leq 0.05$ 、2標本t検定)。16週後のHbA1c (JDS値)は $0.91 \pm 0.89\%$ (55例の平均値±標準偏差)の下降が認められた。

自覚的副作用は、ピオグリタゾン塩酸塩製剤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、ピオグリタゾン塩酸塩製剤25.0%、プラセボ群23.8%に発現した。

(アクトス錠 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) を使用中の2型糖尿病

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回ピオグリタゾン塩酸塩製剤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、ピオグリタゾン塩酸塩製剤はプラセボ群に比べて空腹時血糖値及びHbA1c (JDS値)を4週以降有意に下降した ($p \leq 0.05$ 、2標本t検定)。28週後のHbA1c (JDS値)は $0.67 \pm 0.80\%$ (83例の平均値±標準偏差)の下降が認められた。

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、ピオグリタゾン塩酸塩製剤15.7% (13/83例)、プラセボ群11.6% (10/86例)に認められ、ピオグリタゾン塩酸塩製剤における主な副作用は浮腫 (3例)、末梢性浮腫、上腹部痛及びBNP上昇 (各2例) などであった。

(アクトス錠 承認時資料: 2008年12月)

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を使用中の2型糖尿病

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回ピオグリタゾン塩酸塩製剤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、ピオグリタゾン塩酸塩製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 (JDS値)は4週以降有意に下降した ($p < 0.001$ 、1標本t検定)。16週後のHbA1c (JDS値)は $1.22 \pm 1.11\%$ (45例の平均値±標準偏差)の下降が認められた。

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、ピオグリタゾン塩酸塩製剤66.7% (40/60例)、プラセボ群44.3% (27/61例)に認められ、ピオグリタゾン塩酸塩製剤における主な副作用は低血糖症 (20例)、末梢性浮腫及び血中LDH増加 (各11例) などであった。

(アクトス錠 承認時資料: 2009年3月)

2) 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）に加えてスルホニルウレア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回ピオグリタゾン塩酸塩製剤30mgより投与を開始し、症状により15mgへの減量あるいは45mgへの増量を可能とし、48週間以上投与した結果、空腹時血糖及びHbA1c（JDS値）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^{10）}。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チアゾリジンジオン類

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

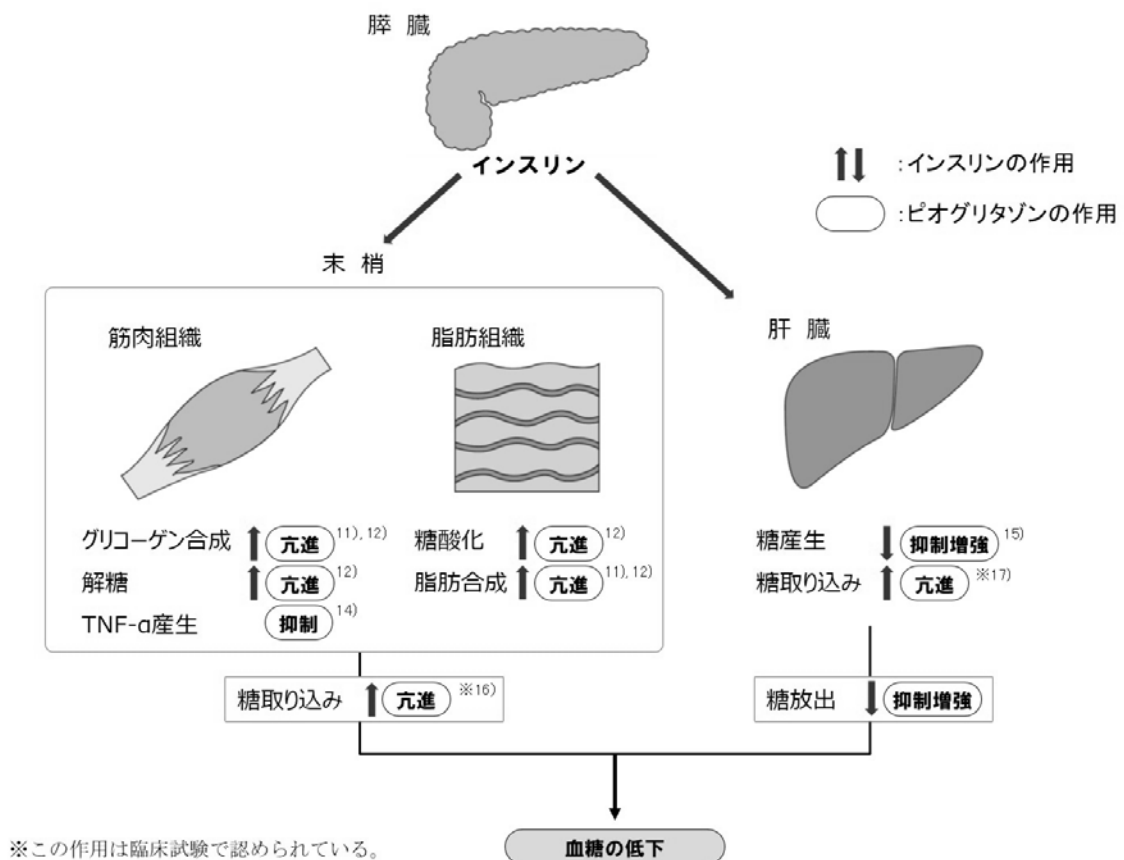
2. 薬理作用

ピオグリタゾン錠 15mg・30mg「武田テバ」は、武田テバ薬品株式会社が製造販売承認を持つアクトス錠 15・30 と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アクトス製剤のインタビューフォームを参考に記載した。

(1) 作用部位・作用機序

ピオグリタゾン塩酸塩はインスリン抵抗性を軽減することにより、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖の取り込みと利用を高め血糖を低下させる。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ている³⁾。

■インスリン抵抗性改善作用を示すピオグリタゾンの作用点



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro*及び動物等を用いた試験

1. 糖取り込み促進作用（マウス）

[試験方法]

肥満型糖尿病であるKKA^yマウス（10～11週齢雄性）にピオグリタゾン（3mg/kg/日）を4日間混餌（10mg/100g飼料）し、20時間絶食後グルコース-U-¹⁴C（2μCi/マウス）とインスリンを投与した後、横隔膜及び副睾丸周囲脂肪組織を取り出し、それぞれグリコーゲン画分及び総脂肪画分へのグルコース-U-¹⁴Cの取り込みを測定した。

[試験結果]

ピオグリタゾン投与群では、非投与対照群と比べて外来性インスリン刺激による糖の取り込みが有意に増加した¹¹⁾。

2. グリコーゲン合成及び解糖亢進作用（ラット）

[試験方法]

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

[試験結果]

ピオグリタゾン投与群では、非投与対照群と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が有意に増加した¹²⁾。

3. インスリンの細胞内情報伝達機構の改善作用（ラット）

[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、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）及びインスリン受容体基質（IRS-1）のリン酸化、その後のシグナル伝達に関与するホスファチジルイノシトール3（PI3）キナーゼ活性を測定した。一方、正常群（leanラット）にはピオグリタゾン10mg/kg/日を投与し同様に検討した。

[試験結果]

Wistar fattyラットにおいてピオグリタゾンはIRs、IRS-1のリン酸化、及びPI3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¹³⁾。

4. TNF-αの低下作用（ラット）

[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、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。

[試験結果]

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¹⁴⁾。

5. 肝臓におけるインスリン抵抗性改善作用（ラット）

糖産生抑制作用

[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。

[試験結果]

ピオグリタゾンは肝臓での糖の産生を有意に抑制した¹⁵⁾。

糖産生に関与する肝酵素への作用

[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日間経口投与後、肝臓をホモジナイズし、糖代謝関連酵素活性を測定した。正常対照として同週齢のWistar leanラットにピオグリタゾン10mg/kg投与し、同様に関連酵素活性を測定した。

[試験結果]

Wistar fattyラットにおいて、ピオグリタゾンは糖産生にかかわるグルコース-6-ホスファターゼ（G6Pase）の活性を低下させ、その逆の作用を有するグルコキナーゼ（GK）の活性を亢進した。またG6Pase/GK値は正常対照（leanラット）のレベルまで低下し、肝臓全体の糖代謝が是正された¹⁵⁾。

2) 健常成人及び臨床における試験

1. 末梢組織におけるインスリン抵抗性改善作用（糖取り込み促進作用）

[試験方法]

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19症例に対して、ピオグリタゾン塩酸塩製剤1日1回30mgを3ヵ月間投与し、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。

[試験結果]

ピオグリタゾン塩酸塩製剤投与により、末梢での糖の取り込み量は投与前の 5.5 ± 2.5 mg/kg/分に対して、 8.3 ± 3.1 mg/kg/分と有意に増加した。また、投与前の空腹時血糖値が200mg/dL以上の例（n=9）では投与前後における糖取り込み量の差は 4.3 ± 3.6 mg/kg/分であり、200mg/dL未満の例（n=16）の 1.4 ± 1.4 mg/kg/分よりも有意に増加した¹⁶⁾。

2. 肝臓におけるインスリン抵抗性改善作用（肝での糖取り込み促進作用）

[試験方法]

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2型糖尿病患者に対してピオグリタゾン塩酸塩製剤1日1回朝食前又は朝食後に30mgを12週間投与し、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-UGL試験）を用いて肝での糖の取り込み率を算出した。

[試験結果]

ピオグリタゾン塩酸塩製剤投与群（n=12）における肝での糖の取り込み率は、投与前の $28.5 \pm 19.4\%$ から、12週間後には $59.4 \pm 27.1\%$ と有意に増加し、プラセボ群（n=7）の投与前 $34.1 \pm 20.5\%$ 、12週間後 $33.2 \pm 15.0\%$ に比べて有意に上昇した¹⁷⁾。

3. 空腹時血糖値及びHbA1c低下作用

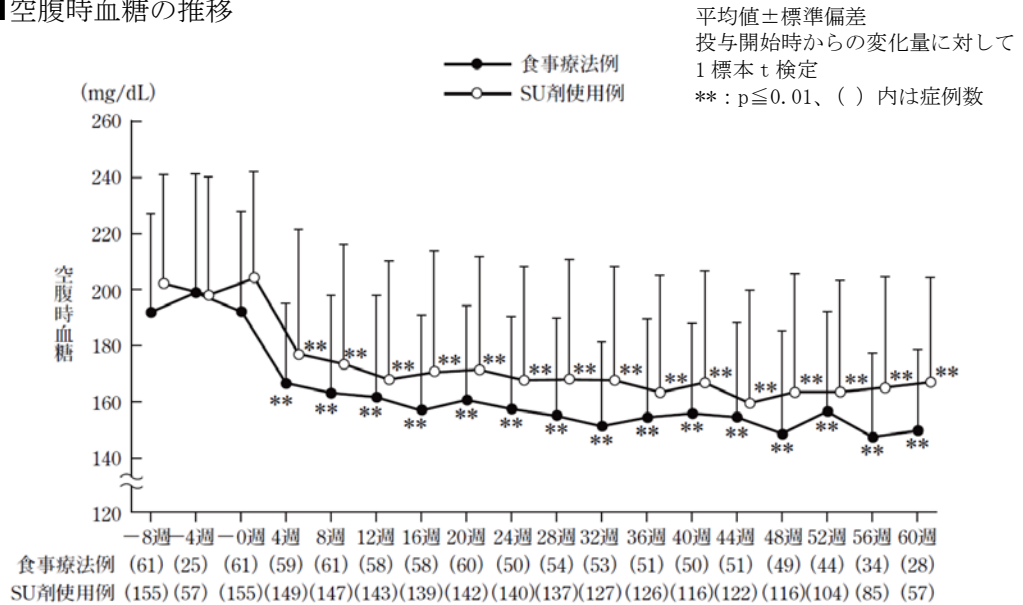
[試験方法]

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）にピオグリタゾン塩酸塩製剤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、空腹時血糖値及びHbA1c（JDS値）を観察した。

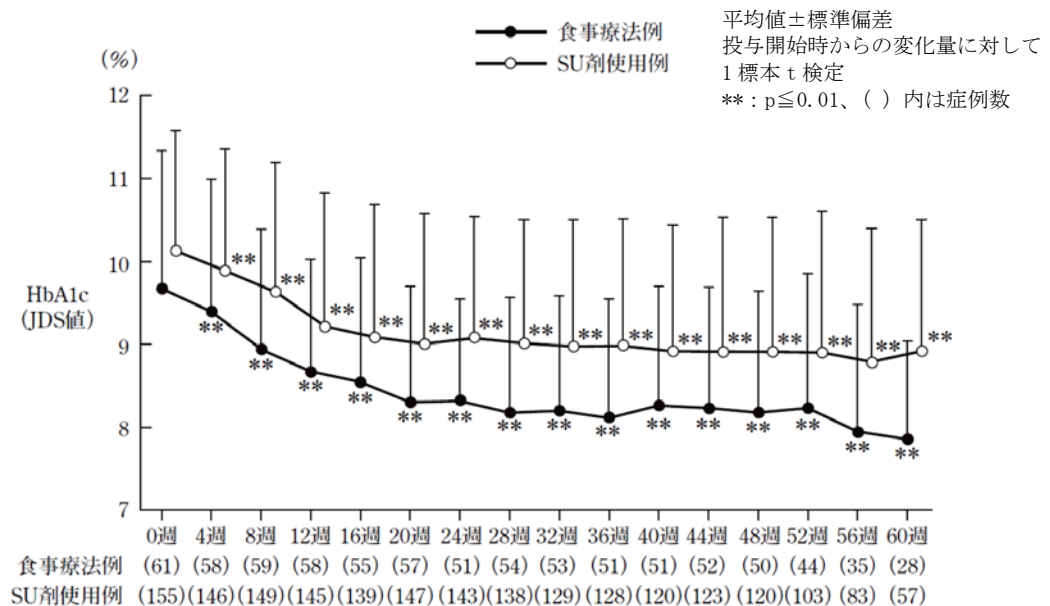
[試験結果]

ピオグリタゾン塩酸塩製剤投与により、空腹時血糖値及びHbA1c（JDS値）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。空腹時血糖値の下降率は食事療法例19.80±15.86%、食事療法+SU剤使用例16.77±17.10%、最終HbA1c（JDS値）下降量は食事療法例1.60±1.63%、食事療法+SU剤使用例1.15±1.36%といずれも投与開始前と比較して有意な下降であった¹⁰⁾。

■空腹時血糖の推移



■HbA1cの推移



4. 経口ブドウ糖負荷試験

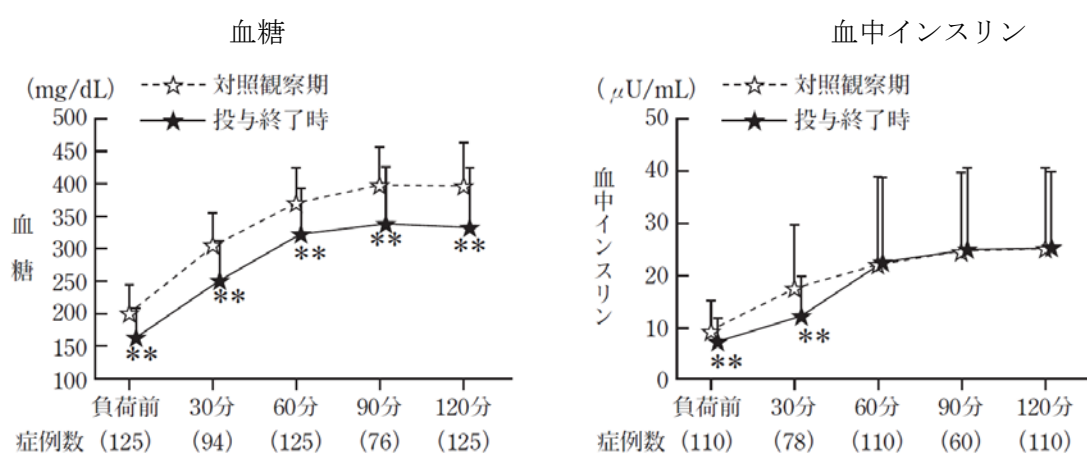
[試験方法]

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2型糖尿病患者に対して、ピオグリタゾン塩酸塩製剤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、観察期及び投与終了時に75g経口ブドウ糖負荷試験を行った。

[試験結果]

ピオグリタゾン塩酸塩製剤投与により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¹⁰⁾。

■75g経口ブドウ糖負荷試験



平均値±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≤0.01

5. 空腹時血中インスリン値に対する作用

[試験方法]

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2型糖尿病患者に対して、ピオグリタゾン塩酸塩製剤1日1回30mgを朝食前又は朝食後に、原則として48週間以上投与し空腹時血中インスリン値の推移を観察した。

[試験結果]

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

食事療法例では投与開始時 $9.85 \pm 3.89 \mu\text{U/mL}$ から12週後 $7.07 \pm 2.83 \mu\text{U/mL}$ へと下降し、以降72週後まで $7.13 \pm 3.16 \mu\text{U/mL}$ から $9.49 \pm 8.37 \mu\text{U/mL}$ の間で推移した。食事療法+SU剤使用例においては、投与開始時 $9.68 \pm 6.45 \mu\text{U/mL}$ から12週後 $8.10 \pm 4.45 \mu\text{U/mL}$ へと下降し、以降72週後まで $7.45 \pm 2.73 \mu\text{U/mL}$ から $8.32 \pm 5.11 \mu\text{U/mL}$ の間で推移した¹⁰⁾。

6. 血糖の日内変動に及ぼす影響

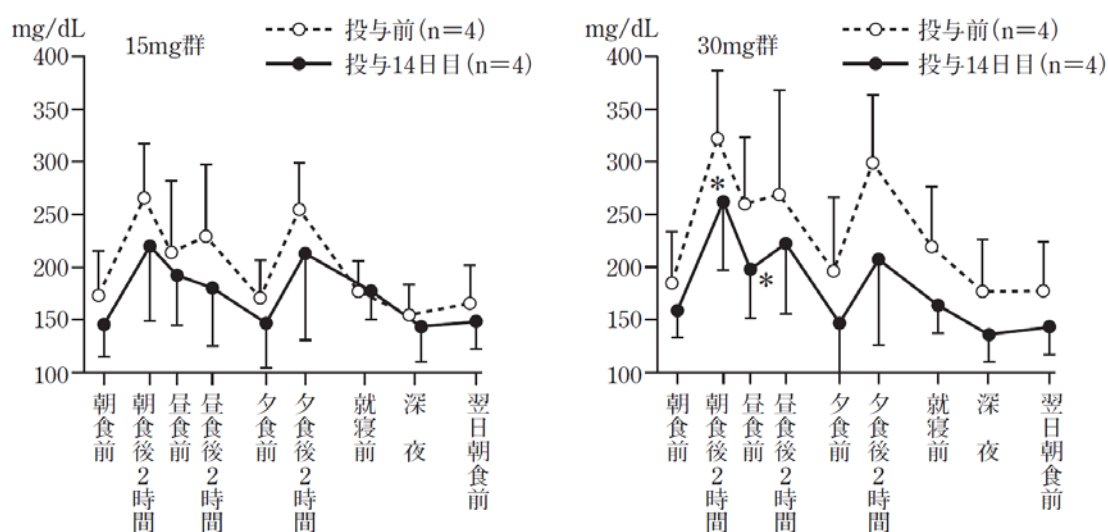
[試験方法]

食事療法（一部の症例では併せて運動療法）中で、空腹時血糖が150mg/dL以上、かつ安定している2型糖尿病患者に対して、ピオグリタゾン塩酸塩製剤1日1回15mg又は30mgを朝食後に14日間投与し、血糖値の日内変動を観察した。

[試験結果]

ピオグリタゾン塩酸塩製剤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たが有意な差はなく、30mg投与では全ての時点で低値を示したが、有意な下降は朝食後2時間と昼食前の2点であった。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投与ともに改善方向に推移した¹⁸⁾。

■ 血糖の日内変動



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

7. その他の作用

① 脂質代謝に及ぼす影響

[試験方法]

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2型糖尿病患者にピオグリタゾン塩酸塩製剤1日1回30mgを朝食前又は朝食後に、原則として48週間以上投与した際のトリグリセリド、HDLコレステロール、総コレステロール、遊離脂肪酸の推移を観察した。

[試験結果]

トリグリセリドは投与開始時131.5±94.0mg/dLから12週後107.9±57.3mg/dLへと下降し、以降72週後まで110.0±60.9mg/dLから121.2±64.1mg/dLの間で推移し、投与開始時と比

べ12週から60週後まで有意な下降を示した。

HDLコレステロールは投与開始時49.7±13.1mg/dLから12週後54.9±15.5mg/dLへと上昇し、以降72週後まで52.6±15.2mg/dLから57.6±13.9mg/dLの間で推移し、投与開始時と比べ12週から72週後まで有意な上昇を示した。

総コレステロールは投与開始時207.9±37.3mg/dLから12週後209.1±35.5mg/dLへと推移し、以降72週後まで212.4±37.3mg/dLから221.1±28.3mg/dLの間で推移し、投与開始時と比べ24週から72週後まで有意な上昇を示した。

遊離脂肪酸は投与開始時0.591±0.240mEq/Lから12週後0.480±0.210mEq/Lへと下降し、以降72週後まで0.453±0.191mEq/Lから0.542±0.197mEq/Lの間で推移し、投与開始時と比べ12週から84週後まで有意な下降を示した¹⁰⁾。

②アディポネクチンに及ぼす影響

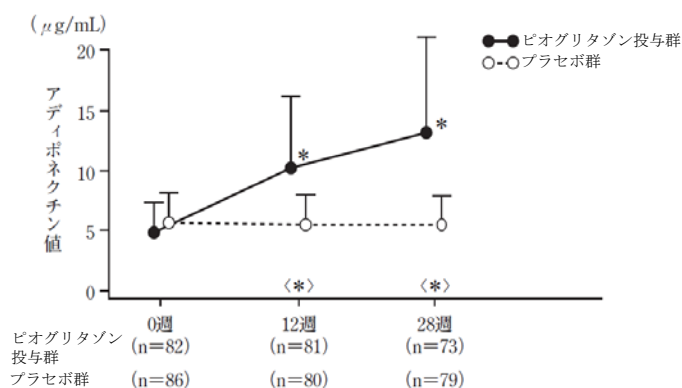
[試験方法]

食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてビッグアナイド系薬剤（メトホルミン）使用中で、観察期間開始8週後のHbA1c（JDS値）が6.5～10.0%、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2型糖尿病患者（173例）に対してピオグリタゾン塩酸塩製剤群（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、プラセボ群（89例）は28週間プラセボを投与し、アディポネクチンの推移を観察した。

[試験結果]

ピオグリタゾン塩酸塩製剤投与により、投与12週以降、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

(アクトス錠 承認時資料：2008年12月)

(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

ピオグリタゾン錠15mg・30mg「武田テバ」は、武田テバ薬品株式会社が製造販売承認を持つアクトス錠15・30と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アクトス錠剤のインタビューフォームを参考に記載した。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

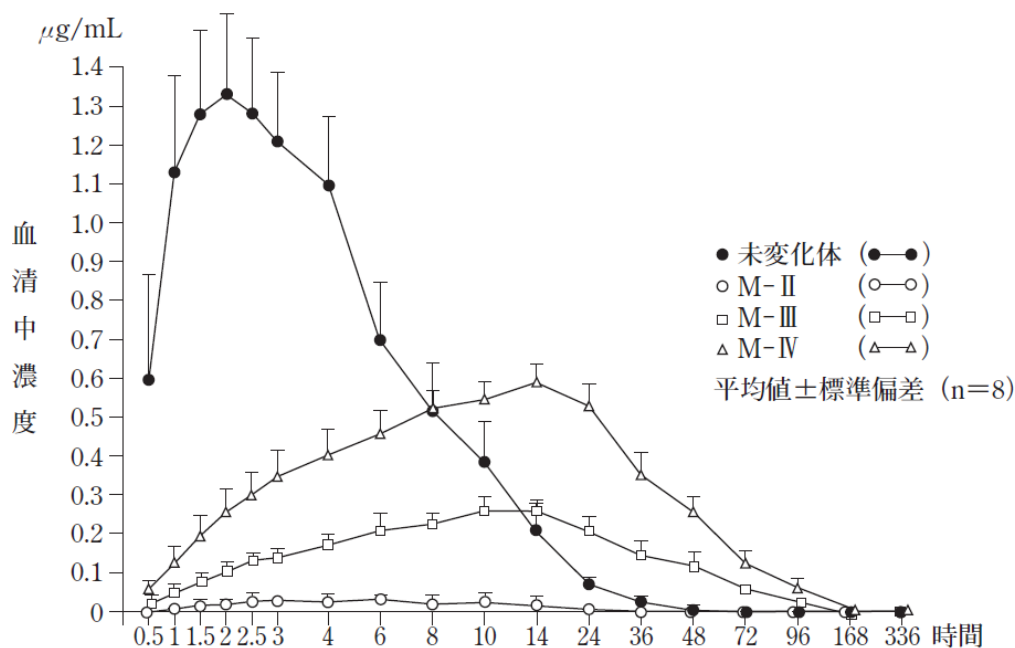
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 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、32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	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	AUC _{0-336h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t _{1/2} (h)
未変化体	1.4 \pm 0.2	1.8 \pm 0.4	11.6 \pm 2.2	5.4 \pm 1.7
M-II	0.04 \pm 0.02	4.8 \pm 2.5	0.4 \pm 0.3	—
M-III	0.3 \pm 0.0	11.5 \pm 2.1	12.8 \pm 2.1	25.0 \pm 4.7
M-IV	0.6 \pm 0.1	14.8 \pm 4.0	29.5 \pm 4.5	23.8 \pm 2.7

平均値 \pm 標準偏差 (n=8)

(アクトス錠 承認時資料：1999年9月)

2. 15～45mg 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 (4 例)、30mg (8 例) あるいは 45mg (4 例) を朝絶食時に単回経口投与したとき、各用量における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) の血中濃度は、ほぼ同じパターンで推移した。未変化体の C_{max} 、 AUC には用量相関性がみられたが、その他のパラメータでは各用量間で大きな差異は認められなかった。

30mg 投与時の未変化体のパラメータは、 C_{max} : $1.5 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} : $1.9 \pm 0.5\text{h}$ 、 $AUC_{0-336\text{h}}$: $13.9 \pm 3.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}(\alpha)$: $2.9 \pm 0.6\text{h}$ 、 $t_{1/2}(\beta)$: $7.9 \pm 1.7\text{h}$ 、 $MRT_{0-336\text{h}}$: $10.3 \pm 2.2\text{h}$ であった。活性化合物合計においては、 C_{max} : $1.9 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} : $2.3 \pm 0.4\text{h}$ 、 $AUC_{0-336\text{h}}$: $57.7 \pm 9.3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$: $20.4 \pm 3.1\text{h}$ 、 $MRT_{0-336\text{h}}$: $32.6 \pm 3.6\text{h}$ であった⁴⁾。

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、ピオグリタゾンとして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。

15mg投与時の未変化体パラメータは、 C_{max} (1日目) : $0.7 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$ 、 C_{max} (9日目) : $0.7 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} (1日目) : $2.3 \pm 1.1\text{h}$ 、 T_{max} (9日目) : $2.5 \pm 0.9\text{h}$ 、 $AUC_{0-48\text{h}}$ (1日目) : $5.2 \pm 0.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $AUC_{0-24\text{h}}$ (9日目) : $4.8 \pm 0.4 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ (1日目) : $4.4 \pm 1.0\text{h}$ 、 $t_{1/2}$ (9日目) : $3.3 \pm 0.4\text{h}$ 、 $MRT_{0-48\text{h}}$ (1日目) : $8.0 \pm 2.1\text{h}$ 、 $MRT_{0-24\text{h}}$ (9日目) : $5.9 \pm 0.4\text{h}$ であった。

30mg投与時の未変化体パラメータは、 C_{max} (1日目) : $1.7 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ 、 C_{max} (9日目) : $1.7 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} (1日目) : $2.9 \pm 1.2\text{h}$ 、 T_{max} (9日目) : $3.0 \pm 0.5\text{h}$ 、 $AUC_{0-48\text{h}}$ (1日目) : $14.9 \pm 4.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $AUC_{0-24\text{h}}$ (9日目) : $15.3 \pm 4.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ (1日目) : $4.9 \pm 1.3\text{h}$ 、 $t_{1/2}$ (9日目) : $4.9 \pm 0.9\text{h}$ 、 $MRT_{0-48\text{h}}$ (1日目) : $8.4 \pm 1.6\text{h}$ 、 $MRT_{0-24\text{h}}$ (9日目) : $7.7 \pm 0.7\text{h}$ であった⁴⁾。

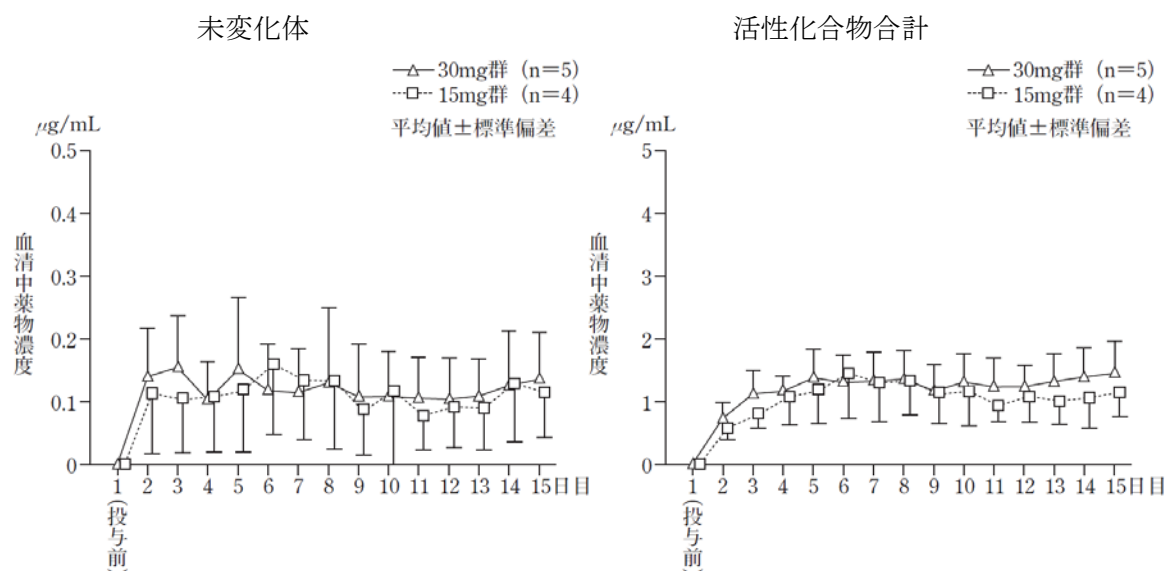
2. 高齢健常者での検討

「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項 (34 頁) 参照

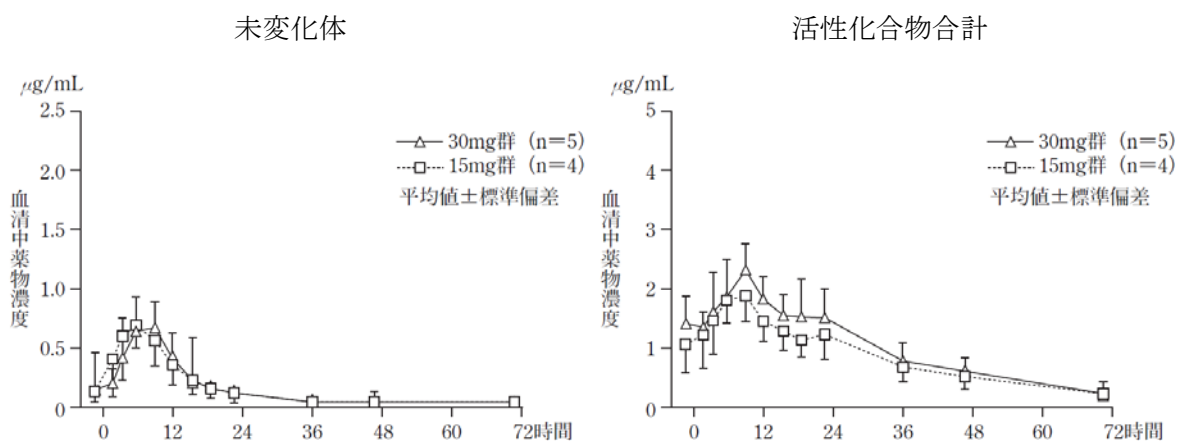
3) 糖尿病患者での検討

食事療法のみでの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Cminは投与2～3日目に、活性化化合物合計のCmin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¹⁸⁾。

■血清中Cminの推移（1～15日目）



■定常状態（14日目）における血清中濃度の推移



■定常状態（14日目）におけるパラメータ

	投与量	例数	Cmax (µg/mL)	Cmin (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
未変化体	15mg	4	0.8±0.3	0.1±0.1	8.7±3.4	5.2±1.4
	30mg	5	0.8±0.2	0.1±0.1	8.4±2.2	4.1±1.2
活性化化合物 合計	15mg	4	1.9±0.4	1.1±0.5	34.5±9.2	19.3±1.6
	30mg	5	2.4±0.4	1.4±0.4	41.6±9.7	23.6±10.1

平均値±標準偏差

4) 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：朝食前及び夕食前）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、並びに血清蛋白結合率に大きな変化は認められなかった。

ピオグリタゾン投与前後のグリベンクラミドのパラメータは、Cmaxは朝食後がピオグリタゾン投与前の273±93ng/mLに対し、投与7日目は242±83ng/mLで、夕食後はピオグリタゾン投与前の225±61ng/mLに対し、投与7日目は212±68ng/mLであった。

Tmaxは、朝食後がピオグリタゾン投与前の1.8±0.4hに対し、投与7日目は3.1±3.0hで、夕食後はピオグリタゾン投与前の2.8±1.1hに対し、投与7日目は4.4±0.9hであった。

Cminは、朝食後がピオグリタゾン投与前の21.2±11.4ng/mLに対し、投与7日目は36.4±26.4ng/mLで、夕食後はピオグリタゾン投与前の37.2±22.0ng/mLに対し、投与7日目は51.0±41.8ng/mLであった。

AUC₀₋₂₄は、ピオグリタゾン投与前の2435±721ng・h/mLに対し、投与7日目は2496±538ng・h/mLであった。

t_{1/2}は、朝食後がピオグリタゾン投与前の2.4±0.7hに対し、投与7日目は2.1±0.8hで、夕食後はピオグリタゾン投与前の3.7±0.4hに対し、投与7日目は3.6±0.5hであった。

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¹⁹⁾。

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、活性化化合物合計の投与7日目の薬物動態（Cmax及びAUC）は、食事療法のみの2型糖尿病患者の薬物動態（26頁参照）と近似していた¹⁹⁾。

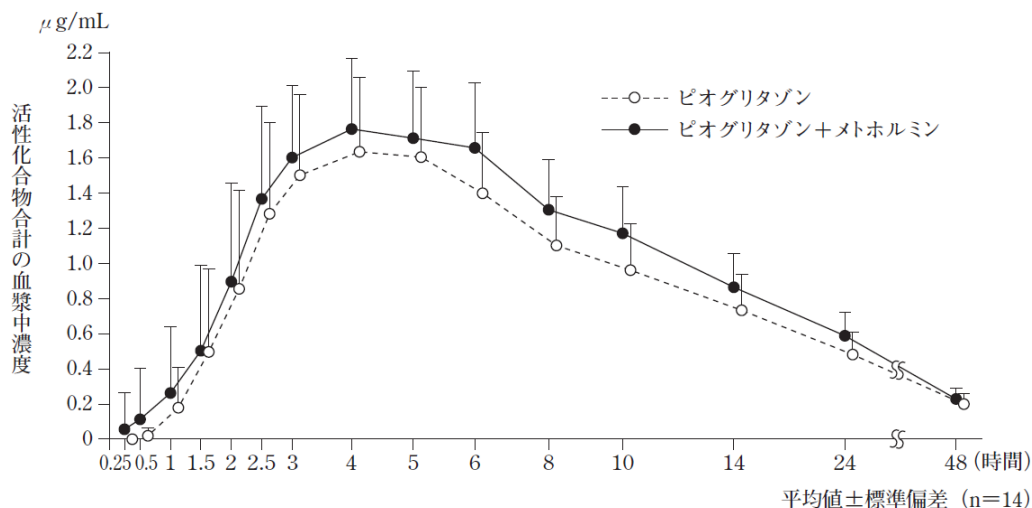
5) α-グルコシダーゼ阻害剤併用時のピオグリタゾンの血清中濃度

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、活性化化合物合計の血清中Cmin、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化合物合計の血清中濃度（26、27頁参照）と近似していた²⁰⁾。

6) ビグアナイ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



(アクトス錠 承認時資料：2008年12月)

(3) 中毒域

該当資料なし

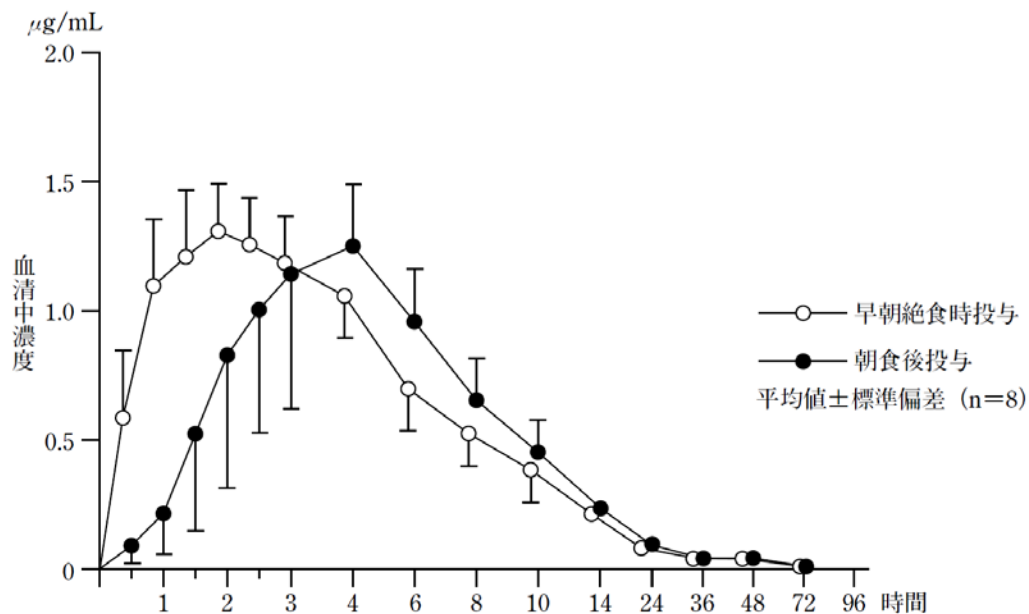
(4) 食事・併用薬の影響

1. 絶食時投与と食後投与における血中濃度

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Tmaxの延長がみられたが、Cmax及びAUCに差異は認められなかった。

また、ピオグリタゾン 30mg を含有するクエン酸添加錠を用いて同様に血中濃度推移を観察したところ、クエン酸非添加と同様に食後 30 分投与で Tmax の延長が見られたが、Cmax および AUC_{0-336h} には差を生じず、クエン酸添加による影響も認められなかった⁴⁾。

■ 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	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (h)	AUC _{0-336h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	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	
				3.4±1.3 ⁴⁾	8.7±2.1 ⁴⁾
朝食後	1.4±0.3	3.7±1.1	11.2±2.5	4.0±0.8	

平均値±標準偏差 (n=8)

2. 胃液酸度低下者における血中濃度

胃液酸度低下者^{注)} 5例を対象に、ピオグリタゾン 30mg (クエン酸非添加) を早朝絶食時に経口投与し、血中濃度推移 (未変化体の Cmax および Tmax、AUC_{0-336h}) を観察した。未変化体の Cmax は 1.4±0.2 $\mu\text{g/mL}$ 、Tmax は 1.6±0.4 時間、AUC_{0-336h} は 12.1±1.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、別に行われた健康成人 8 例に対する早朝絶食時投与時の血中濃度推移と差異を認めなかった⁴⁾。

注) 胃液酸度簡易検査用カプセル (リボフラビンカプセル) を用いて実施した GA テストにおいて、リボフラビンカプセル投与後 2 時間までの尿中リボフラビン排泄量が 150 μg 以下の者を無酸または低酸と判定した。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデルで解析した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 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、ピオグリタゾン塩酸塩錠 30mg 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、0.1122±0.0295 h⁻¹ であった (平均値±標準偏差)。

(アクトス OD 錠 承認時資料：2010 年 1 月)

(4) 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、ピオグリタゾン塩酸塩錠 30mg 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 2.00±0.688 L/h であった (平均値±標準偏差)。

(アクトス OD 錠 承認時資料：2010 年 1 月)

(5) 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±13.06 L であった (平均値±標準偏差)²¹⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

<参考データ>

[マウス、ラット、イヌ、サル]

◇吸収部位

ラットの胃幽門部、小腸上部、小腸中央部、小腸下部、大腸の両端にループ（各6cm）を形成し、各ループ内に¹⁴C ピオグリタゾン塩酸塩を投与し、¹⁴Cの血漿中濃度から吸収部位を検討した。AUC₀₋₄はそれぞれ0.54、1.00、0.95、0.98、0.47 μg・h/mLであり、ピオグリタゾン塩酸塩は消化管全域から吸収された²²⁾。

◇吸収経路

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩を空腸ループ形成ラットにループ内に投与すると、2時間で投与した¹⁴Cの53.7%が門脈経由で吸収され、残りは腸管壁と空腸ループ内容物から回収された。また、門脈血中の大部分（86%）は未変化体であり、吸収過程において一部は代謝されるが、主として未変化体で吸収された。一方、胸管ろう形成ラットに経口投与したとき、胸管リンパ液中への¹⁴Cの回収は24時間で投与量の4.5%であり、ラットに経口投与したピオグリタゾン塩酸塩は消化管から門脈を介して大部分が未変化体で吸収された²²⁾。

◇吸収率

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩を経口あるいは静脈内投与したときの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²²⁾。

◇バイオアベイラビリティ

未変化体のAUC比から求めたバイオアベイラビリティは、マウス、ラット、イヌ、サルでそれぞれ81%、85%、94%、81%であった²²⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考データ>

[ラット]

ラットでは通過しにくい²²⁾。濃度は「VII-5. (5)その他の組織への移行性」の項(次頁)参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考データ>

[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し、2、6、10、24時間後の¹⁴C濃度を測定したところ、¹⁴C濃度は、母体血漿>胎児血漿>胎盤>胎児組織>羊水であった。羊水を除き、投与6時間後に母体血漿(0.665±0.139 μg/mL)、胎児血漿(0.396±0.218 μg/mL)、胎盤(0.311±0.123 μg/g)、胎児組織(0.191±0.087 μg/g)でピークを示し、その後、母体血漿中濃度の減少に伴い低下した。羊水では、投与2時間後より、経時的に増加し、24時間後にピークである0.099±0.048 μg/mLとなったが、24時間後の母体血漿中濃度(0.153±0.120 μg/mL)、胎盤(0.116±0.091 μg/g)より低かった。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²²⁾。

(3) 乳汁への移行性

<参考データ>

[ラット]

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩0.5mg/kgを出産後14日目のラットに経口投与し、2、6、10、24時間後の¹⁴C濃度を測定したところ、¹⁴Cは乳汁、乳腺中に移行した。¹⁴C濃度は、母体血漿において投与2時間後にピークである0.786±0.026 μg/mLを示し、その後、減少して24時間後には0.032±0.022 μg/mLとなったが、乳汁では投与2時間後0.173±0.032 μg/mL、投与6時間後0.176±0.016

$\mu\text{g/mL}$ 、乳腺では2時間後にピークである $0.258 \pm 0.036 \mu\text{g/g}$ とその濃度は母体血漿中濃度より低く、 ^{14}C の組成は血漿と類似していた²²⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考データ>

[ラット]

[^{14}C]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、 ^{14}C 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。 ^{14}C 濃度は肝臓以外の組織では血漿中濃度より低かった。投与後6時間における ^{14}C 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²²⁾。

■各組織への移行性

組織	^{14}C 濃度 ($\mu\text{g/mL}$ or g)					
	30分	2時間	6時間	10時間	24時間	72時間
血漿	0.28 ± 0.03	0.87 ± 0.04	0.97 ± 0.03	0.52 ± 0.16	0.06 ± 0.01	< 0.01
脳	0.03 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.01	0.03 ± 0.01	< 0.01	< 0.01
脊髄	0.03 ± 0.00	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.04 ± 0.01	< 0.01	< 0.01
下垂体	0.09 ± 0.01	0.29 ± 0.03	0.34 ± 0.01	0.19 ± 0.05	0.02 ± 0.01	< 0.01
眼球	0.02 ± 0.00	0.05 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.00	< 0.01
ハーダー腺	0.17 ± 0.02	0.60 ± 0.06	0.64 ± 0.07	0.32 ± 0.08	0.06 ± 0.00	0.01 ± 0.00
顎下腺	0.09 ± 0.01	0.26 ± 0.02	0.27 ± 0.01	0.14 ± 0.04	0.02 ± 0.00	< 0.01
甲状腺	0.07 ± 0.01	0.24 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.14 ± 0.04	0.03 ± 0.00	0.01 ± 0.00
胸腺	0.04 ± 0.00	0.12 ± 0.00	0.14 ± 0.00	0.08 ± 0.02	0.01 ± 0.00	< 0.01
心臓	0.11 ± 0.01	0.30 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.17 ± 0.05	0.02 ± 0.00	< 0.01
肺	0.10 ± 0.02	0.25 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.16 ± 0.03	0.02 ± 0.00	< 0.01
肝臓	0.47 ± 0.05	1.28 ± 0.05	1.60 ± 0.15	1.10 ± 0.27	0.13 ± 0.02	0.02 ± 0.00
脾臓	0.05 ± 0.01	0.15 ± 0.00	0.17 ± 0.01	0.09 ± 0.03	0.01 ± 0.00	< 0.01
膵臓	0.07 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.11 ± 0.03	0.01 ± 0.00	< 0.01
副腎	0.14 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.42 ± 0.02	0.22 ± 0.07	0.04 ± 0.00	0.01 ± 0.00
腎臓	0.17 ± 0.02	0.49 ± 0.03	0.79 ± 0.03	0.48 ± 0.16	0.08 ± 0.01	0.01 ± 0.00
精巣	0.03 ± 0.00	0.16 ± 0.01	0.19 ± 0.02	0.11 ± 0.03	0.01 ± 0.00	< 0.01
骨格筋	0.03 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.10 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.01 ± 0.00	< 0.01
皮膚	0.05 ± 0.00	0.18 ± 0.01	0.21 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.02 ± 0.00	< 0.01
白色脂肪	0.04 ± 0.00	0.13 ± 0.00	0.13 ± 0.01	0.08 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.00
褐色脂肪	0.09 ± 0.01	0.32 ± 0.07	0.33 ± 0.01	0.20 ± 0.05	0.09 ± 0.02	0.03 ± 0.01
骨髄	0.05 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.10 ± 0.03	0.02 ± 0.00	< 0.01
胃壁	0.90 ± 0.16	0.54 ± 0.04	0.40 ± 0.07	0.16 ± 0.06	0.02 ± 0.01	< 0.01
腸壁	0.12 ± 0.04	0.25 ± 0.01	0.35 ± 0.03	0.30 ± 0.10	0.04 ± 0.01	< 0.01

平均値±標準偏差、n=3

(6) 血漿蛋白結合率

<参考データ>

[*in vitro*、マウス、ラット、イヌ、サル]

[^{14}C]ピオグリタゾン塩酸塩 (0.05 、 0.5 、 $5 \mu\text{g/mL}$) 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、蛋白結合率はいずれも98%以上であった。

[^{14}C]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、血漿蛋白結

合率は、マウスで0.5、1、6時間後に98%以上、ラットで2、6、10時間後に99%以上、イヌで0.5、2、6時間後に95~98%、サルで0.5、4、24時間後に98~99%であった²²⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

◇代謝部位 [*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、ピオグリタゾン塩酸塩は肝臓で最も早く代謝され、次いで腎臓で代謝され、血液、心臓ではほとんど代謝されなかった。

(アクトス錠 承認時資料：1999年9月)

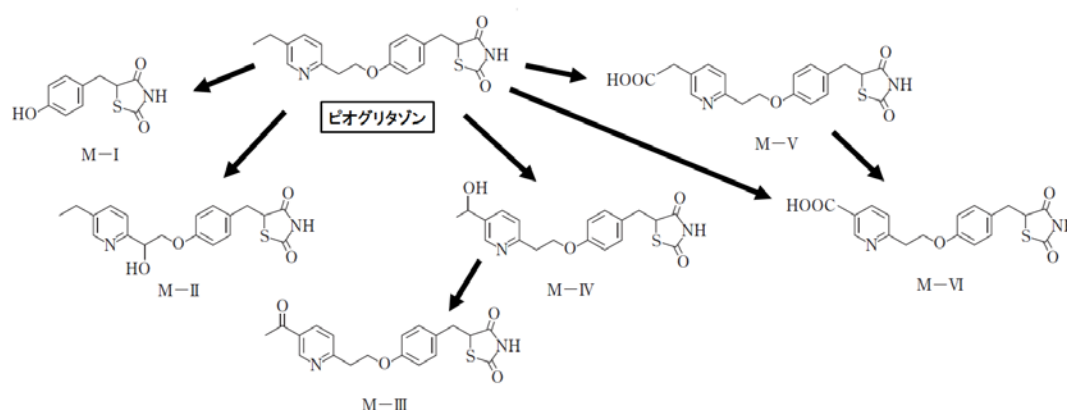
◇代謝経路

<参考データ>

[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²³⁾。

■推定代謝経路 (ラット、イヌ)



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

[*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。

(アクトス錠 承認時資料：1999年9月)

[*in vitro*]

ピオグリタゾンの代謝にはチトクローム P450 1A1、1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 の複数の分子種が関与している²⁴⁾。

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。²⁵⁾

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

<参考データ>

[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²²⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

<参考データ>

[ラット]

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

(アクトス錠 承認時資料：1999年9月)

7. 排泄

◇排泄部位及び経路

<参考データ>

[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²²⁾。

◇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% (n=13)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²⁶⁾。

<参考データ>

[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、投与72時間で排泄はほぼ終了し、投与した¹⁴Cの24%が尿に、75%が糞に排泄された。ラットにおいても単回経口投与後72時間で排泄はほぼ終了し、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。イヌにおいては96時間で排泄はほぼ終了し、投与量の16%が尿に、81%が糞に排泄された。サルでは168時間で投与量の77%が尿に、18%が糞に排泄された。

[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したとき、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、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と考えられた²²⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

高齢者（反復投与）

高齢健常者を対象に、ピオグリタゾンとして15mgあるいは30mgを1日1回、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。

15mg投与時の未変化体パラメータは、C_{max}（1日目）：0.6±0.2 μg/mL、C_{max}（10日目）：0.7±0.1 μg/mL、T_{max}（1日目）：5.6±3.3h、T_{max}（10日目）：4.8±1.8h、AUC_{0-72h}（1日目）：5.3±1.5 μg・h/mL、AUC_{0-24h}（10日目）：6.0±0.7 μg・h/mL、t_{1/2}（1日目）：4.1±1.3h、t_{1/2}（10日目）：4.9±1.0h、MRT_{0-72h}（1日目）：11.0±3.4h、MRT_{0-24h}（10日目）：8.8±1.1hであった。

30mg投与時の未変化体パラメータは、C_{max}（1日目）：1.0±0.3 μg/mL、C_{max}（10日目）：1.2±0.2 μg/mL、T_{max}（1日目）：3.2±0.8h、T_{max}（10日目）：3.7±1.4h、AUC_{0-72h}（1日目）：7.6±1.7 μg・h/mL、AUC_{0-24h}（10日目）：10.2±1.4 μg・h/mL、t_{1/2}（1日目）：2.3h、t_{1/2}（10日目）：4.0±0.9h、MRT_{0-72h}（1日目）：8.4±2.7h、MRT_{0-24h}（10日目）：7.2±1.2hであった²⁷⁾。

11. その他

該当しない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本項目については、日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成している。

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（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者 [動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性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れるので本剤の投与は適さない。]
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 次に掲げる患者又は状態
 - 1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者 [循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。]（「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「重大な副作用と初期症状」の項参照）
 - 2) 肝又は腎機能障害（「禁忌内容とその理由」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」、「重大な副作用と初期症状」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。（「禁忌内容とその理由」、「慎重

投与内容とその理由」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」、「重大な副作用と初期症状」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5μU/mL以上とする。
- (7) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、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

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用に注意すること	
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド 等 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 アログリプチン安息香酸塩、 シタグリプチンリン酸塩水和物、 ビルダグリプチン、 リナグリプチン 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、 フィブラート系の高脂血症治療剤、 ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン、 副腎皮質ホルモン、 甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。
リファンピシン等の CYP2C8 を誘導する薬剤	リファンピシンと併用するとピオグリタゾンの AUC が 54% 低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。

8. 副作用

(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。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) **心不全が増悪あるいは発症することがあるので**、投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。**特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に投与する際やインスリンと併用する際には、心不全の徴候に注意すること。**（「慎重投与内容とその理由」、「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照）
- 2) 循環血漿量の増加によると考えられる**浮腫**（8.2%、112/1,368例）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤（フロセミド等）の投与等を考慮すること。なお、**女性やインスリン併用時、糖尿病性合併症発症例において浮腫の発現が多くみられており、本剤を1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。**これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。（V-4.〈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、**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。

■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) 心不全が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さん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) 心不全が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ため、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・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・徴候（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・徴候はみられず、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 [ピオグリタゾン塩酸塩製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。

(3) その他の副作用

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液 ^{注1)}		貧血、白血球減少、血小板減少		
循環器		血圧上昇、心胸比増大 ^{注2)} 、心電図異常 ^{注2)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
過敏症 ^{注3)}		発疹、湿疹、そう痒		
消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
肝臓 ^{注4)}		AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、 γ -GTP の上昇		
精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
その他	LDH 及び CK (CPK) の上昇 ^{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) 「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項(2)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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

以下の試験結果、副作用発現頻度は、アクトス製剤のインタビューフォームより引用した。

○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
赤血球増加症	[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)
錯感覚	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
[呼吸器、胸部及び縦隔障害]	2 (0.16)	19 (0.56)
喘息	0	1 (0.03)
肺うっ血	0	2 (0.06)
胸水	0	5 (0.15)
咳嗽	0	1 (0.03)
呼吸困難	2 (0.16)	13 (0.38)
労作性呼吸困難	0	3 (0.09)
咽喉頭疼痛	0	1 (0.03)
咽喉不快感	0	1 (0.03)
あくび	0	1 (0.03)
[胃腸障害]	27 (2.20)	21 (0.61)
胃腸出血	0	1 (0.03)
便秘	5 (0.41)	2 (0.06)
下痢	2 (0.16)	2 (0.06)
腹部不快感	2 (0.16)	0
腹部膨満	10 (0.82)	2 (0.06)
腹痛	1 (0.08)	2 (0.06)
上腹部痛	0	3 (0.09)
消化不良	1 (0.08)	2 (0.06)
おくび	2 (0.16)	0
鼓腸	2 (0.16)	0
悪心	4 (0.33)	5 (0.15)
レッチング	2 (0.16)	0
胃不快感	4 (0.33)	1 (0.03)
嘔吐	3 (0.24)	3 (0.09)
胃潰瘍	1 (0.08)	0
口唇びらん	0	1 (0.03)
舌炎	1 (0.08)	1 (0.03)
排便回数増加	1 (0.08)	0
胃炎	1 (0.08)	0
口内炎	1 (0.08)	0
[肝胆道系障害]	0	31 (0.91)
肝機能異常	0	26 (0.76)
肝障害	0	5 (0.15)
[皮膚及び皮下組織障害]	10 (0.82)	21 (0.61)
蕁麻疹	0	1 (0.03)
水疱性皮膚炎	0	1 (0.03)
薬疹	0	1 (0.03)
湿疹	1 (0.08)	2 (0.06)
紅斑	1 (0.08)	2 (0.06)
光線過敏性反応	1 (0.08)	0
そう痒症	2 (0.16)	12 (0.35)
発疹	3 (0.24)	3 (0.09)
全身性皮疹	0	1 (0.03)
丘疹	0	1 (0.03)
皮膚障害	0	1 (0.03)
顔面腫脹	0	1 (0.03)
全身性そう痒症	0	2 (0.06)

副作用の種類	臨床試験	製造販売後調査
中毒性皮疹	0	1 (0.03)
無汗症	1 (0.08)	0
冷汗	2 (0.16)	0
皮下出血	0	1 (0.03)
[筋骨格系及び結合組織障害]	3 (0.24)	7 (0.20)
関節痛	1 (0.08)	2 (0.06)
背部痛	1 (0.08)	3 (0.09)
四肢痛	0	1 (0.03)
肩部痛	0	1 (0.03)
筋骨格硬直	0	2 (0.06)
筋痛	1 (0.08)	0
[腎及び尿路障害]	7 (0.57)	3 (0.09)
乏尿	0	1 (0.03)
ビリルビン尿	[1/1, 120] (0.09)	0
ケトン尿	[3/1, 159] (0.26)	0
頻尿	1 (0.08)	1 (0.03)
多尿	1 (0.08)	1 (0.03)
血尿	1 (0.08)	0
[生殖系及び乳房障害]	1 (0.08)	0
女性化乳房	1 (0.08)	0
[全身障害及び投与局所様態]	106 (8.65)	333 (9.73)
悪寒	0	1 (0.03)
発熱	0	1 (0.03)
無力症	1 (0.08)	4 (0.12)
胸部不快感	1 (0.08)	7 (0.20)
胸痛	1 (0.08)	4 (0.12)
顔面浮腫	0	31 (0.91)
疲労	6 (0.49)	1 (0.03)
異常感	18 (1.47)	10 (0.29)
全身性浮腫	0	5 (0.15)
飢餓	4 (0.33)	3 (0.09)
倦怠感	1 (0.08)	13 (0.38)
浮腫	78 (6.37)	159 (4.65)
末梢性浮腫	0	113 (3.30)
疼痛	1 (0.08)	0
圧痕浮腫	0	1 (0.03)
口渇	0	1 (0.03)
[臨床検査]	187 (15.27)	235 (6.87)
血圧上昇	[7/1, 195] (0.59)	3 (0.09)
心電図異常	[10/502] (1.99)	0
心電図 ST 部分上昇	0	1 (0.03)
心拍数増加	0	1 (0.03)
心電図異常 T 波	0	1 (0.03)
心エコー像異常	[3/211] (1.42)	0
血中 CK (CPK) 増加	[53/1, 161] (4.57)	29 (0.85)
血中 LDH 増加	[60/1, 201] (5.00)	58 (1.70)
CK (CPK) 減少	0	1 (0.03)
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)

(アクトス錠 承認時集計：2002年6月)

(アクトス錠 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。

(アクトス錠 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、感覚鈍麻、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。

(アクトス錠 承認時集計：2009年3月)

(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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

下記の項目参照

VIII-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) (6)

VIII-8. (3) その他の副作用：過敏症

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。²²⁾]

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

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。]

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ったが、膀胱癌の発生リスク増加の可能性を示唆する疫学研究も報告されている。^{28)~31)}
- (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。^{32)、33)}

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

ピオグリタゾン錠15mg・30mg「武田テバ」は、武田テバ薬品株式会社が製造販売承認を持つアクトス錠15・30と、原薬、添加剤、製造方法、錠剤の製造場所が同一なオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アクトス製剤のインタビューフォームを参考に記載した。

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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、無麻酔イヌ（30mg/kg）の経口投与及び無麻酔ラット（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-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³⁴⁾。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。

（社内資料）

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀、mg/kg、ピオグリタゾンとして

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

（社内資料）

(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、高度の心肥大の持続による二次的变化と考えられる胸水貯留、両側性心房肥大及び肺重量の増加を主徴とする心機能障害の徴候及び単核細胞浸潤、線維増生及び心筋の巣状壊死が雄14.5mg/kg以上及び雌57.1mg/kg以上で認められた。これら反復投与毒性試験の成績からピオグリタゾン塩酸塩の主要な標的器官は心臓と考えられた。

インスリンの生理作用の一つに腎尿細管でのナトリウムの再吸収を促進させる作用、すなわち抗利尿作用が報告されている。ピオグリタゾン塩酸塩はインスリン感受性を増強させる作用を有するため、ピオグリタゾン塩酸塩が大量かつ長期間にわたって投与された場合には、インスリンの生理作用が過度に発現し、ナトリウムとともに再吸収された余剰な水は細胞内外に貯留されるか、循環血漿量あるいは血液量を増加させると考えられる。ラット、イヌ及びサルにおいて、ピオグリタゾン塩酸塩の投与により心重量の高値とともに循環血漿量あるいは血液量が増加した。心重量の高値の成因については別途、心エコー等により詳細な解析を行った結果、循環血漿量の増加に起因する継続的な心臓への容量負荷によることが判明し、ピオグリタゾン塩酸塩による心肥大は適応あるいは代償性の変化と考えられた。また、貧血は循環血漿量の増加に起因した二次的な変化と考えられる。このほか、ラットでは脂肪組織の変化（脂肪細胞の肥大及び過形成）及び骨に対する影響（胸骨骨形成異常及び大腿骨、脛骨骨端線閉鎖）がみられたが、イヌ及びサルではこれらの変化はなかった。

(社内資料)

(3) 遺伝毒性試験

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フォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験においても突然変異誘発作用はなかった。CHL細胞を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験では染色体及び小核の増加はみられず、さらに、ラットの肝細胞を用いたUDS試験ではDNA損傷作用はなかった。

(社内資料)

(4) 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ヵ月	♂：0.9、3.6、7.3、14.5、57.1 ♀：0.9、3.6、14.5、57.1	低頻度の膀胱腫瘍 ♂：≥3.6mg/kg/日 ♀：陰性
マウス	経口・24ヵ月	2.7、9.1、27.2、90.7	陰性

投与量及び試験結果はピオグリタゾンとして表示

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

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

(社内資料)

(5) 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ピオグリタゾン塩酸塩の薬理作用に起因した変化であると考えられた。

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

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

(社内資料)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

代謝物の毒性

ピオグリタゾンの代謝物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。

(社内資料)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

2. 有効期間

使用期限：3年（安定性試験結果（長期保存）に基づく）

（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. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

- ・患者向医薬品ガイド : 有り
- ・くすりのしおり : 有り
- ・患者向指導箋 : 有り

(表面)

ピオグリタゾンと膵臓がんについて

海外の研究で、ピオグリタゾンを使用した場合に、このお薬を使用しない場合と比べて膵臓がんを発症した患者さんがわずかに多かった*との報告がありますが、ピオグリタゾンが膵臓がんの発生原因と断定されたわけではありません。

*米国の2型糖尿病患者さんの場合、1万人あたり1年で1~2人多かった。

このお薬を処方される時に、主治医に伝えておくべきことは？
膵臓がん治療中の方はこのお薬を服用しないこととされています。膵臓がんの治療を受けている方、または膵臓がんに罹ったことがある方は、そのことを主治医に伝えてください。

服薬中や服薬が終わったあとに注意すべきことは？
膵臓がん早期発見のため、次の症状があらわれた場合は、すぐに主治医に伝えてください。

- ・血 尿：尿が赤くなる(痛みを伴わない場合が多い)
- ・頻 尿：排尿の回数が多くなる
- ・排尿痛：急な尿意や排尿時に痛みがあらわれる

くれぐれもご自身の判断でお薬をやめないで、心配な方は主治医に相談してください。

そのほかにも次のような症状があらわれることがあります。

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

これらの症状に気づいた場合は、主治医に相談してください。

 2020年5月現在
PGL19015-A7P
02020-01

ピオグリタゾン錠【武田テバ】を
服用される患者さんへ

このお薬は...
血糖値を下げる働きのある、
糖尿病の治療薬です。

15mg



30mg



ピオグリタゾン錠【武田テバ】の服用上の注意

低血糖症状を起こすことがあります

(この注意は、ご家族やまわりの方にも知らせておいてください。)

他の糖尿病治療薬と一緒に服用すると、血糖値が下がりすぎる場合があります。とくに、インスリン製剤やインスリンの分泌を促すお薬(スルホニルウレア剤)との併用で低血糖症状のリスクが高まるおそれがあります。

低血糖症状を起こしたときは、必ず早めに主治医に報告してください。車の運転や高所での作業など、危険を伴う作業を行うときには、低血糖による事故に注意してください。

※お薬の詳しい説明は添付文書をご覧ください。

(中面)

低血糖症状とは

血液中の糖分が、少なくなりすぎた状態です。
空腹時に起こりやすく、食べ物をとることで良くなるのが特徴です。

代表的な症状

- ・急に強い異常な空腹を感じる
- ・脱力感 ・冷汗
- ・動悸 ・手足がふるえる
- ・目がちかつく ・頭痛
- ・ぼんやりする
- ・ふらつく
- ・いつもと人柄の違ったような異常な行動をとる

ひどい場合には、けいれんを起こしたり意識を失うこともあります。

低血糖症状が起こったら

低血糖症状は危険な状態ですから、軽いうちに治してしまわなければなりません。そのため、早めに糖分(砂糖、ブドウ糖など)をとってください。日頃から糖分を持ち歩き、その場でとれるようにしておくことが必要です。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤(ボグリボース、アカルボース、ミグリトールなど)をお飲みになっている場合は、必ずブドウ糖をおとってください。

低血糖を起こさないために

薬の量や飲み方は、主治医・薬剤師の指導を守りましょう。また、食事療法・運動療法をきちんと守ることも大切です。食事の遅れ、食事量または炭水化物の摂取が少ない食事、激しい運動、空腹時の運動は避けるようにしましょう。

むくみ(浮腫)や体重の増加が見られ、心臓の働きに影響して、息切れ、動悸などの症状があらわれることがあります。

心臓の病気(心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患など)をお持ちの方、インスリンを注射している方は、特にご注意ください。

むくみ(浮腫)
足が腫れたり、顔面やまぶたが腫れぼったくなるなどの症状があらわれることがあります。

体重の増加
急激な体重増加があらわれることがあります。体重はできるだけ毎日測定し、急激な体重の変化に注意してください。

息切れ、動悸
坂道や階段を登るなどの軽い運動をしたあとに、息が切れたり、動悸がするといった症状があらわれることがあります。進行すると、安静にしていても症状があらわれるようになります。

むくみ、体重の増加、息切れ、動悸などの症状があらわれたら服用を中止して、すぐに主治医・薬剤師にご相談ください。服用を始めたばかりのとき、お薬の量を増やしたとき、インスリンを注射している方は症状があらわれやすいので、特にご注意ください。

※お薬の詳しい説明は添付文書をご覧ください。

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

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アクトス錠 15・30、アクトスOD錠 15・30
同 効 薬：—

7. 国際誕生日日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ピオグリタゾン錠 15mg 「武田テバ」	2020年2月 17日	30200AMX00221000	2020年6月 19日	2020年7月 9日
ピオグリタゾン錠 30mg 「武田テバ」		30200AMX00222000		

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ピオグリタゾン錠 15mg 「武田テバ」	3969007F1016 (3969007F1326)	127959701	622795901
ピオグリタゾン錠 30mg 「武田テバ」	3969007F2322 (3969007F2322)	127960301	622796001

14. 保険給付上の注意

・本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

・保険適用上の取扱い

ア 本製剤を他の糖尿病用薬と併用した場合には低血糖症状を起こすことがあるので、患者に対して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。

イ 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。また、糖尿病以外にも、耐糖能異常、尿糖陽性等を呈する病態や糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を呈する疾患があることに留意すること。

ウ 本製剤を使用する場合は、対象患者はインスリン抵抗性が推定される患者に限ること。また、インスリン抵抗性の目安は、肥満度(BMI:kg/m²)が24以上又はインスリン分泌状態について空腹時血中インスリン値が5μU/mL以上であること。

エ 投与する場合には血糖、尿糖を定期的に検査し、3ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。

オ 投与の継続中に、投与の必要性がなくなる場合や減量する必要がある場合、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ため、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、薬剤の選択等に留意すること。

(令和2年6月18日付、保医発0618第3号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 武田テバファーマ(株)社内資料 (安定性試験 : 15mg)
- 2) 武田テバファーマ(株)社内資料 (安定性試験 : 30mg)
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書 (2016)
- 4) 平賀興吾 : 臨牀と研究 1997, 74 : 1184-1201
- 5) 兼子俊男, 馬場茂明, 他 : 臨牀と研究 1997, 74 : 1227-1249
- 6) 兼子俊男, 馬場茂明, 他 : 臨牀と研究 1997, 74 : 1250-1277
- 7) 兼子俊男, 馬場茂明, 他 : 臨牀と研究 1997, 74 : 1278-1306
- 8) 兼子俊男, 馬場茂明, 他 : 臨牀と研究 1997, 74 : 1491-1514
- 9) 兼子俊男, 馬場茂明, 他 : 臨牀と研究 1997, 74 : 1515-1539
- 10) 兼子俊男, 馬場茂明, 他 : 臨牀と研究 1997, 74 : 1557-1588
- 11) 池田 衡, 他 : 薬理と治療 1997, 25 : 337-343
- 12) Sugiyama Y., et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1990, 40(I) : 263-267 (PMID:2189419)
- 13) Hayakawa T., et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996, 223 : 439-444 (PMID:8670300)
- 14) Murase K., et al. : *Diabetologia* 1998, 41 : 257-264 (PMID:9541164)
- 15) Sugiyama Y., et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1990, 40(I) : 436-440 (PMID:2192715)
- 16) Yamasaki Y., et al. : *Tohoku J. Exp. Med.* 1997, 183 : 173-183 (PMID:9550126)
- 17) Kawamori R., et al. : *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998, 41 : 35-43 (PMID:9768370)
- 18) 林 良成, 他 : 臨牀と研究 1997, 74 : 1202-1216
- 19) 播 穰治, 他 : 臨牀と研究 1997, 74 : 1217-1226
- 20) 兼子俊男, 他 : 臨牀と研究 1997, 74 : 1540-1556
- 21) Wittayalertpanya S., et al. : *J. Med. Assoc. Thai* 2006, 89 : 2116-2122 (PMID:17214065)
- 22) 前芝良宏, 他 : 薬理と治療 1996, 24 : 2597-2617
- 23) Kiyota Y., et al. : *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1997, 47(I) : 22-28 (PMID:9037439)
- 24) 武田テバ薬品(株) 社内資料 (ヒトP450分子種発現系ミクロゾームによる代謝に関する試験)
- 25) 武田テバ薬品(株) 社内資料 (チトクロームP450(CYP)に対する影響に関する試験)
- 26) 東 純一, 他 : 臨牀と研究 1997, 74 : 1627-1637
- 27) 荻原俊男, 他 : 臨牀と研究 1997, 74 : 1307-1318
- 28) Lewis J D., et al. : *JAMA.* 2015, 314 : 265-277 (PMID:26197187)
- 29) Korhonen P., et al. : *BMJ.* 2016, 354 : i3903 (PMID:27530399)
- 30) Azoulay L., et al. : *BMJ.* 2012, 344 : e3645 (PMID:22653981)
- 31) Hsiao F Y., et al. : *Drug Safety.* 2013, 36(8) : 643-649 (PMID:23797604)
- 32) Saez E., et al. : *Nature Med.* 1998, 4 : 1058-1061 (PMID:9734400)
- 33) Lefebvre A M., et al. : *Nature Med.* 1998, 4 : 1053-1057 (PMID:9734399)
- 34) 鬼頭 剛, 他 : 薬理と治療 1997, 25 : 93-105

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない

2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

2. その他の関連資料

特になし