

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

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  
ピオグリタゾン錠 15mg 「ZE」  
ピオグリタゾン錠 30mg 「ZE」  
PIOGLITAZONE TABLETS

剤形	素錠（割線入り）			
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 「ZE」： 1 錠中 日局 ピオグリタゾン塩酸塩 16.53mg（ピオグリタゾンとして 15mg）含有 ピオグリタゾン錠 30mg 「ZE」： 1 錠中 日局 ピオグリタゾン塩酸塩 33.06mg（ピオグリタゾンとして 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・販売開始年月日		製造販売承認 年月日	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
	錠 15mg	2011年1月14日	2011年6月24日	2011年6月24日
	錠 30mg	2011年1月14日	2011年6月24日	2011年6月24日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	発売元：全星薬品株式会社 製造販売元：全星薬品工業株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	全星薬品工業株式会社 医薬情報部 ☎ 0120-189-228 TEL 06-6630-8820 FAX 06-6630-8990 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://zensei-med.jp/">https://zensei-med.jp/</a>			

本 IF は 2024 年 1 月改訂の電子添文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。

## 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、I F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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI F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I F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I F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、「I F記載要領2018」として公表された。

## 2. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F 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。I F 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	9. 透析等による除去率	22
1. 開発の経緯	1	10. 特定の背景を有する患者	22
2. 製品の治療学的特性	1	11. その他	22
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	23
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	23
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	23
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	23
II. 名称に関する項目	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	23
1. 販売名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	23
2. 一般名	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	24
3. 構造式又は示性式	2	7. 相互作用	25
4. 分子式及び分子量	2	8. 副作用	26
5. 化学名(命名法)又は本質	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	10. 過量投与	27
		11. 適用上の注意	28
III. 有効成分に関する項目	3	12. その他の注意	28
1. 物理化学的性質	3		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	IX. 非臨床試験に関する項目	29
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	1. 薬理試験	29
		2. 毒性試験	29
IV. 製剤に関する項目	4		
1. 剤形	4	X. 管理的事項に関する項目	30
2. 製剤の組成	4	1. 規制区分	30
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	2. 有効期間	30
4. 力価	5	3. 包装状態での貯法	30
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	4. 取扱い上の注意	30
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	5. 患者向け資材	30
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	6. 同一成分・同効薬	30
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7	7. 国際誕生年月日	30
9. 溶出性	7	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	30
10. 容器・包装	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	30
11. 別途提供される資材類	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
12. その他	12	11. 再審査期間	30
		12. 投薬期間制限に関する情報	30
V. 治療に関する項目	13	13. 各種コード	31
1. 効能又は効果	13	14. 保険給付上の注意	31
2. 効能又は効果に関連する注意	13		
3. 用法及び用量	13	XI. 文献	32
4. 用法及び用量に関連する注意	13	1. 引用文献	32
5. 臨床成績	13	2. その他の参考文献	33
VI. 薬効薬理に関する項目	16	XII. 参考資料	34
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16	1. 主な外国での発売状況	34
2. 薬理作用	16	2. 海外における臨床支援情報	34
VII. 薬物動態に関する項目	18	XIII. 備考	37
1. 血中濃度の推移	18	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	37
2. 薬物速度論的パラメータ	20	2. その他の関連資料	38
3. 母集団(ポピュレーション)解析	20		
4. 吸収	21		
5. 分布	21		
6. 代謝	21		
7. 排泄	21		
8. トランスポーターに関する情報	21		

## 略語表

略語	略語内容
1, 5-AG	1, 5-anhydro-D-glucitol 1, 5-アンヒドロ-D-グルシトール
Al-P	Alkaline phosphatase アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve 濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-336h</sub>	Area under the concentration-time curve from zero to 336 hr 投与 0 時から 336 時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0→48</sub>	Area under the concentration-time curve from zero to 48 hr 投与 0 時から 48 時間までの濃度-時間曲線下面積
BNP	Brain natriuretic peptide 脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	Blood urea nitrogen 血清尿素窒素
CK	Creatine kinase クレアチンキナーゼ
C <sub>max</sub>	Maximum blood concentration 最高血中濃度
CT	Computed tomography コンピュータ断層撮影
CYP	Cytochrome P450 シトクロム P450
DPP-4	Dipeptidyl-peptidase-4 ジペプチジルペプチダーゼ-4
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 グルカゴン様ペプチド-1
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c ヘモグロビン A1c
JDS	Japan diabetes society
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
PTP	Press through package
RMP	Risk management plan 医薬品リスク管理計画
S. D.	Standard deviation 標準偏差
t <sub>1/2</sub>	Elimination half-life 消失半減期
T <sub>max</sub>	Time to maximum concentration 最高血中濃度到達時間

略語	略語内容
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor- $\alpha$ 腫瘍壊死因子

## 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、インスリン抵抗性改善作用を有するチアゾリジン系糖尿病用薬であり、2型糖尿病の治療に供されている。本邦においては、1999年12月に上市されている。

ピオグリタゾン錠 15mg「ZE」・同錠 30mg「ZE」は全星薬品工業が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2011 年 1 月に承認を取得、同年 6 月に上市した。

また、第十六改正日本薬局方で日本薬局方製剤とされたことから、2011 年 4 月に規格等が日本薬局方に適合していることを確認し、「日本薬局方 ピオグリタゾン塩酸塩錠」としている。

本剤は、後発医薬品として、全星薬品工業株式会社、ニプロ株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て上市に至った。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) ピオグリタゾン塩酸塩を有効成分とするチアゾリジン系経口血糖降下剤である。
- (2) インスリンは分泌されているのに血糖値が下がらないタイプの 2 型糖尿病患者に適している。
- (3) 1 日 1 回朝食前又は朝食後投与で効果を発揮する。
- (4) 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、胃潰瘍の再燃が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	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	無

## 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 「ZE」

ピオグリタゾン錠 30mg 「ZE」

## (2) 洋名

PIOGLITAZONE TABLETS 15mg 「ZE」

PIOGLITAZONE TABLETS 30mg 「ZE」

## (3) 名称の由来

医薬発第 935 号（平成 12 年 9 月 19 日）に従う「一般名＋剤形＋含量＋屋号」販売名である

## 2. 一般名

## (1) 和名（命名法）

ピオグリタゾン塩酸塩（JAN）

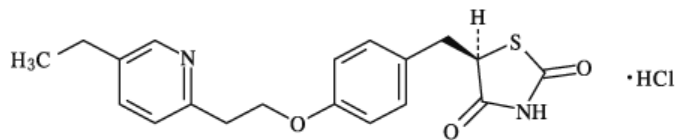
## (2) 洋名（命名法）

Pioglitazone Hydrochloride（JAN）

## (3) ステム

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体  $\gamma$ （PPAR- $\gamma$ ）アゴニスト、チアゾリジンジオン誘導体：  
-glitazone

## 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<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · 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

該当資料なし



## 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。

## (3) 吸湿性

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<sup>1)</sup>

## (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

## (5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1}$  : 5.8（ピリジル基）、 $pK_{a2}$  : 6.4（チアゾリジル基）<sup>1)</sup>

## (6) 分配係数

該当資料なし

## (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

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」の確認試験

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (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

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」の定量法

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

剤形：素錠

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名		ピオグリタゾン錠 15mg「ZE」	ピオグリタゾン錠 30mg「ZE」
性状	色調	白色～帯黄白色	
	剤形	素錠（割線入り）	
外形			
規格	錠径 (mm)	7.1	7.1
	厚み (mm)	2.4	2.5
	重量 (mg)	120	120
識別コード		ZE41、15	ZE42、30

## (3) 識別コード

販売名		ピオグリタゾン錠 15mg「ZE」	ピオグリタゾン錠 30mg「ZE」
本体		ZE41、15	ZE42、30
包材 (PTP)	表	色調	無色透明／スカイブルー
		耳	ピオグリタゾン 15mg「ZE」
		シート	ZE41／15mg
裏	色調	白色	
	耳	PIOGLITAZONE 15mg「ZE」	
	シート	ピオグリタゾン 15mg「ZE」／ <u>15mg</u> ／プ ラマーク／取り出しケアマーク／GS1 コード	
		ピオグリタゾン 30mg「ZE」／ <u>30mg</u> ／プ ラマーク／取り出しケアマーク／ GS1 コード	

## (4) 製剤の物性

硬度：錠 15mg 平均値 40N 以上

錠 30mg 平均値 40N 以上

## (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	ピオグリタゾン錠 15mg「ZE」	ピオグリタゾン錠 30mg「ZE」
成分・分量 (1錠中)	日局 ピオグリタゾン塩酸塩 16.53mg (ピオグリタゾンとして 15mg)	日局 ピオグリタゾン塩酸塩 33.06mg (ピオグリタゾンとして 30mg)
添加剤	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、 ステアリン酸マグネシウム	

## (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

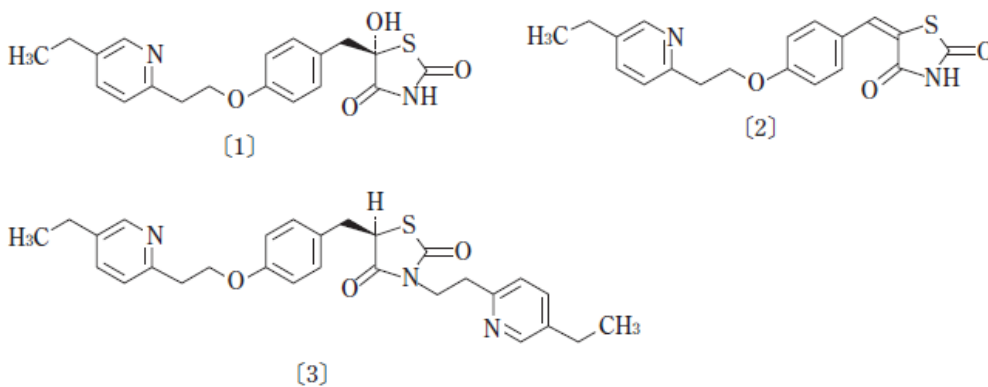
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

主な類縁物質には次の〔1〕～〔3〕がある<sup>2)</sup>。

(純度試験で類縁物質としてそれぞれ相対保持時間約 0.7、約 1.4 及び約 3.0 の類縁物質として日本薬局方医薬品各条で規定されている)



6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験

ピオグリタゾン錠 15mg 「ZE」<sup>3)</sup>

包装形態：PTP 包装（ポリプロピレンフィルム及びアルミ箔）した後、乾燥剤を備えたアルミ箔製の袋に入れ密閉したもの

試験条件：40±1℃、75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（白色～帯黄白色の割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内* <sup>1</sup>
確認試験（紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（含量均一性試験）	規格内	-	-	規格内
溶出性（45 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	99.3～ 100.1	99.4～ 99.9	99.1～ 99.9	98.3～ 99.3

\*1:微帯黄白色の割線入りの素錠であった

1 ロット n=3 3 ロット

包装形態：バラ包装（乾燥剤を備えた白色のポリエチレン容器に入れ密栓）したもの

試験条件：40±1℃、75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（白色～帯黄白色の割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（含量均一性試験）	規格内	-	-	規格内
溶出性（45 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	99.0～ 100.2	99.6～ 100.5	99.2～ 99.8	99.1～ 99.9

1 ロット n=3 3 ロット

ピオグリタゾン錠 30mg「ZE」<sup>4)</sup>

包装形態：PTP 包装（ポリプロピレンフィルム及びアルミ箔）した後、乾燥剤を備えたアルミ箔製の袋に入れ密閉したもの

試験条件：40±1℃、75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（白色～帯黄白色の割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（含量均一性試験）	規格内	-	-	規格内
溶出性（45 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	99.1～ 99.5	99.2～ 99.7	98.8～ 98.9	98.8～ 99.1

1 ロット n=3 3 ロット

包装形態：バラ包装（乾燥剤を備えた白色のポリエチレン容器に入れ密栓）したもの

試験条件：40±1℃、75±5%RH

試験項目	開始時	1 箇月	3 箇月	6 箇月
性状（白色～帯黄白色の割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験（紫外可視吸光度測定法）	適合	適合	適合	適合
製剤均一性（含量均一性試験）	規格内	-	-	規格内
溶出性（45 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
定量（%）（95.0～105.0）	99.4～ 99.8	99.6～ 100.6	99.2～ 99.7	99.7～ 100.2

1 ロット n=3 3 ロット

## (2) 無包装状態での安定性試験

ピオグリタゾン錠 15mg「ZE」<sup>5)</sup>

保存条件		試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	2 箇月	3 箇月
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	性状（白色～帯黄白色の割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（45 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	100.1	100.8	100.6	100.4	100.5
		硬度*1（N）（40N 以上）	79.8	88.8	89.7	95.0	95.6
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光・ 開放	性状（白色～帯黄白色の割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（45 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	100.1	100.4	100.5	100.4	100.3
		硬度*1（N）（40N 以上）	79.8	43.2	44.3	45.2	46.0

保存条件		試験項目	開始時	40 万 lx・hr	80 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	1200lx 気密容器	性状（白色～帯黄白色の割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（45 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	100.1	100.3	99.8	99.9
		硬度*1（N）（40N 以上）	79.8	61.5	63.8	62.1

\*1：参考値

ピオグリタゾン錠 30mg 「ZE」<sup>6)</sup>

保存条件		試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	2 箇月	3 箇月
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	性状（白色～帯黄白色の 割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（45 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.7	99.7	99.7	99.6	99.7
		硬度* <sup>1</sup> （N）（40N 以上）	85.3	91.2	89.9	94.5	93.4
湿度	25±2℃ 75±5%RH 遮光・ 開放	性状（白色～帯黄白色の 割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（45 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.7	99.7	99.8	99.8	99.7
		硬度* <sup>1</sup> （N）（40N 以上）	85.3	46.1	47.3	48.7	46.0

保存条件		試験項目	開始時	40 万 lx・hr	80 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	1200lx 気密容器	性状（白色～帯黄白色の 割線入りの素錠）	規格内	規格内	規格内	規格内
		溶出性（45 分 80%以上）	規格内	規格内	規格内	規格内
		定量（%）（95.0～105.0）	99.7	99.7	99.5	99.7
		硬度* <sup>1</sup> （N）（40N 以上）	85.3	70.3	69.9	68.8

\*1：参考値

## 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

## (1) 日本薬局方医薬品各条の規格に対する適合性

## ●溶出試験法

日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法

試験条件：回転数：50rpm

試験液：0.2mol/L 塩酸試液 50mL に塩化カリウム溶液（3→20）150mL 及び水を  
加えて 1000mL とし、5mol/L 塩酸試液を加えて pH2.0 に調整した液

試験液量：900mL

測定法：紫外可視吸光度測定法（測定波長：269nm）

結果：本剤は以下の規格に適合した<sup>7),8)</sup>。

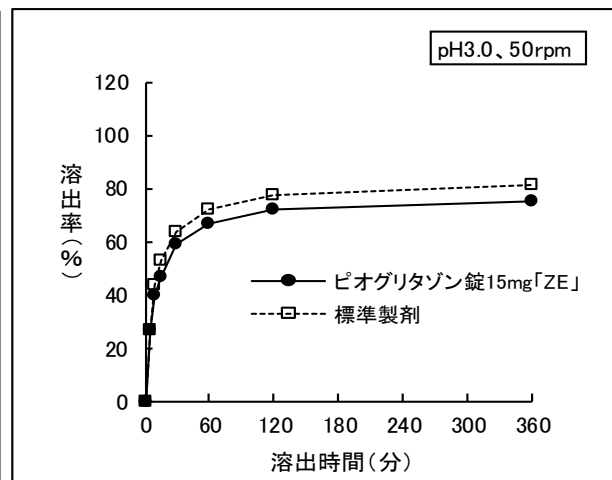
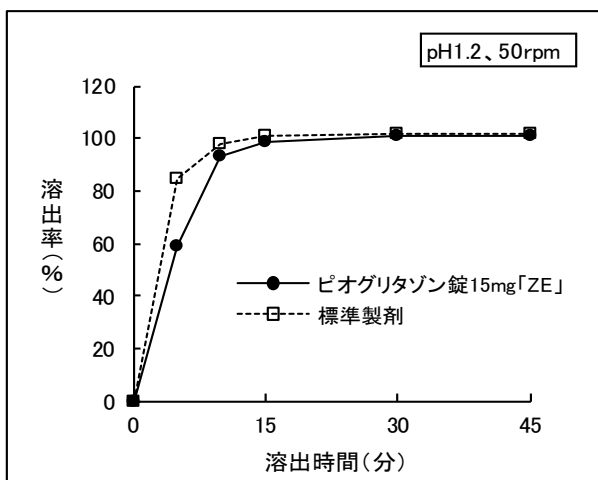
販売名	規定時間	溶出率
ピオグリタゾン錠 15mg 「ZE」	45 分	80%以上
ピオグリタゾン錠 30mg 「ZE」		

## (2) 溶出挙動における類似性

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別添「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号）に従い、製剤比較試験を行った。

ピオグリタゾン錠 15mg 「ZE」<sup>7)</sup>

試験製剤	ピオグリタゾン錠 15mg 「ZE」	
標準製剤	アクトス錠 15	
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH1.2)
	試験液	pH1.2: 日本薬局方の溶出試験第1液
		pH3.0: 0.05mol/L リン酸1水素ナトリウムと0.025mol/L クエン酸を用いてpH3.0に調整したもの
		pH6.8: 日本薬局方の溶出試験第2液
水		
界面活性剤添加	なし	
標準製剤の平均溶出率が85%を超えた時点で終了とする。		
判定基準	●pH1.2 (50・100rpm) 標準溶液が15分以内に平均85%以上溶出する場合で、試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。	
	●pH3.0 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合で、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。	
	●pH6.8・水 標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合で、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又はf2関数の値が53以上である。	



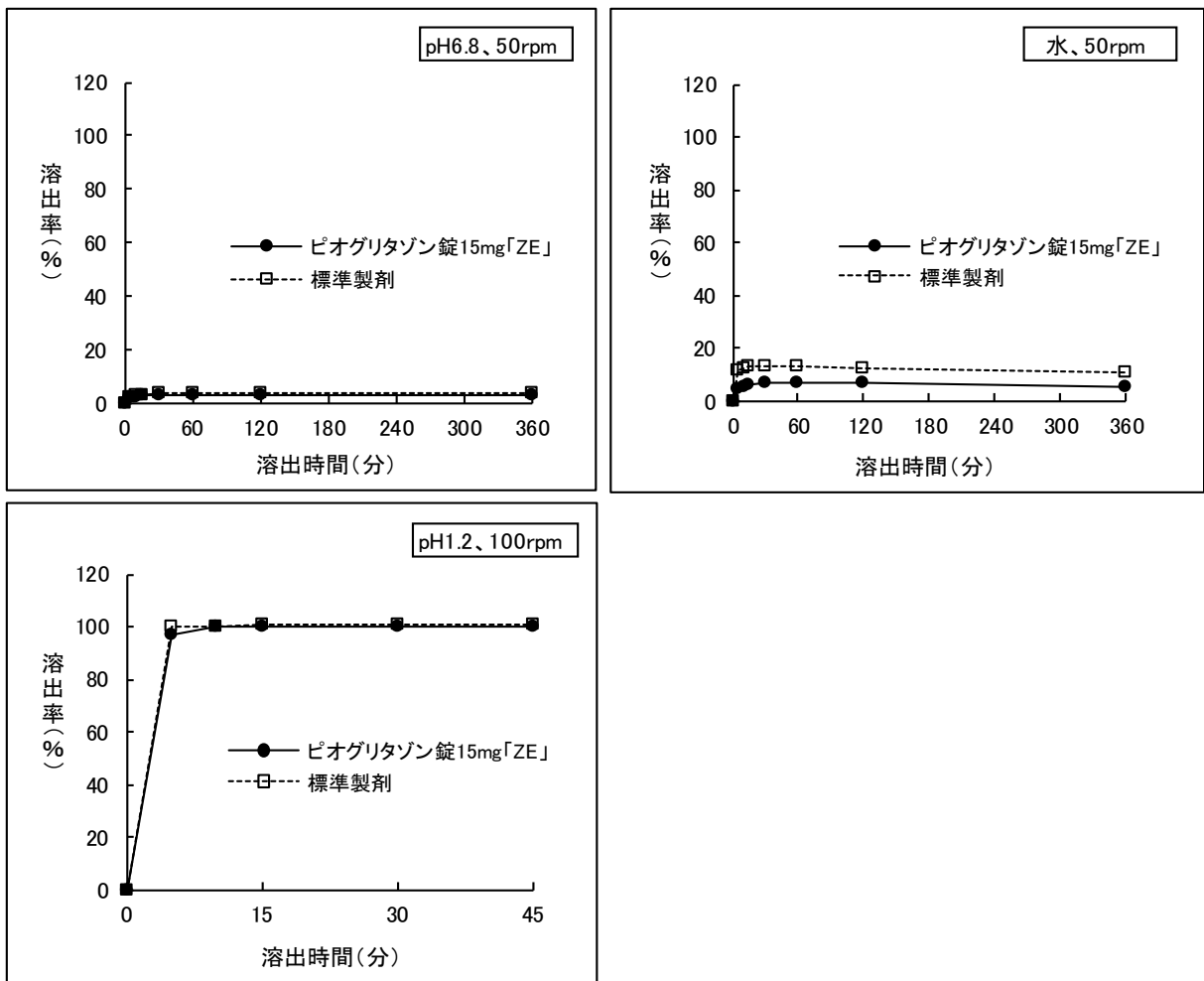


表 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、15mg)	ピオグリタゾン 錠 15mg 「ZE」	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	100.7	98.8	適合
			10分	43.1	39.3	適合
		360分	81.0	75.3		
		pH6.8	5分	2.0	1.6	適合
			360分	3.4	2.6	
		水	5分	11.0	4.1	適合
	360分		10.3	5.3		
100rpm	pH1.2	15分	100.5	100.2	適合	

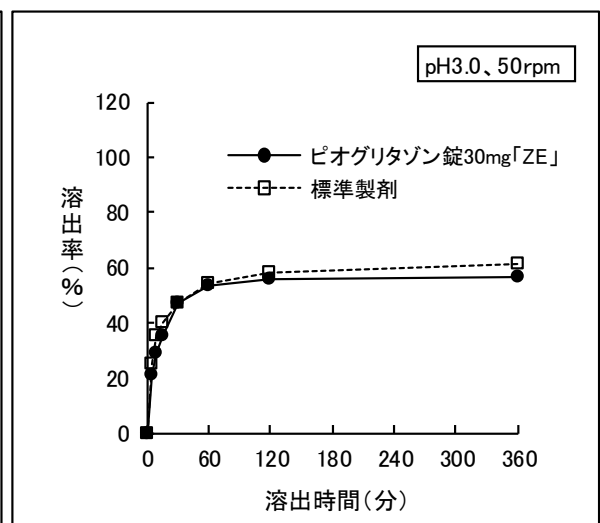
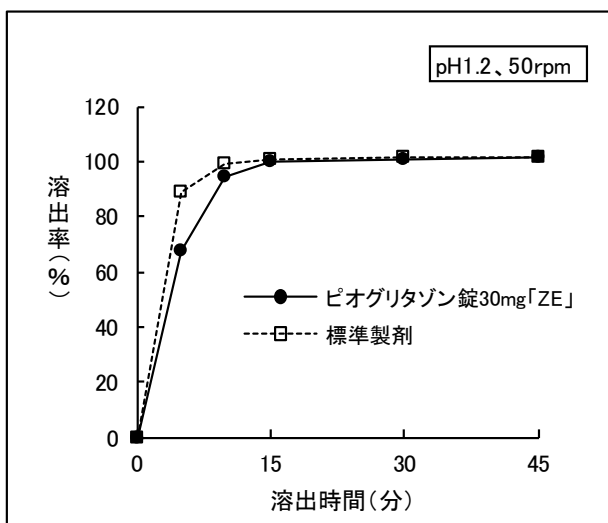
(n=12)

<結果>

試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤の類似性が確認された。

ピオグリタゾン錠 30mg 「ZE」<sup>8)</sup>

試験製剤	ピオグリタゾン錠 30mg 「ZE」	
標準製剤	アクトス錠 30	
試験方法	装置	日本薬局方一般試験法・溶出試験 パドル法
	試験液量	900mL
	温度	37±0.5℃
	回転数	50rpm (pH1.2、pH3.0、pH6.8、水)、100rpm (pH1.2)
	試験液	pH1.2: 日本薬局方の溶出試験第1液
		pH3.0: 0.05mol/L リン酸1水素ナトリウムと 0.025mol/L クエン酸を用いて pH3.0 に調整したもの
		pH6.8: 日本薬局方の溶出試験第2液
水		
界面活性剤添加	なし	
標準製剤の平均溶出率が 85%を超えた時点で終了とする。		
判定基準	<p>●pH1.2 (50・100rpm)</p> <p>標準溶液が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合で、試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。</p>	
	<p>●pH3.0</p> <p>標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合で、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。</p>	
	<p>●pH6.8・水</p> <p>標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合で、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。</p>	





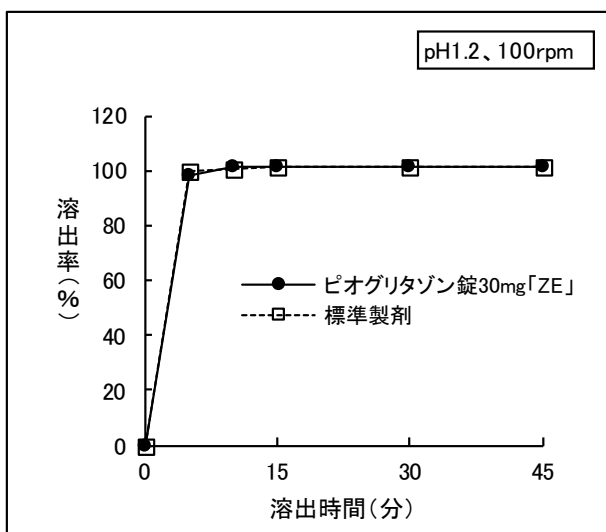
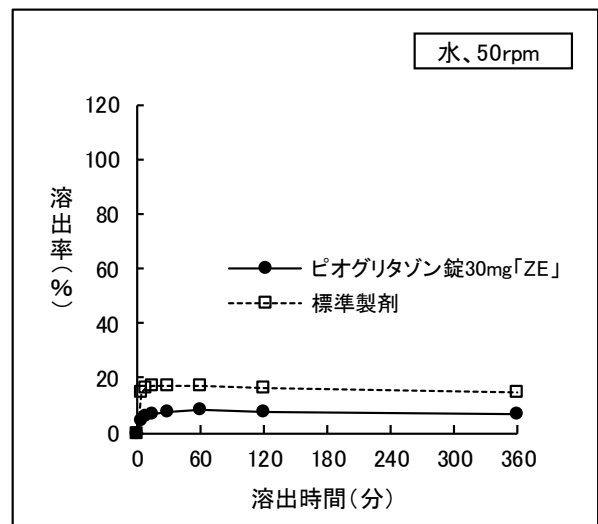
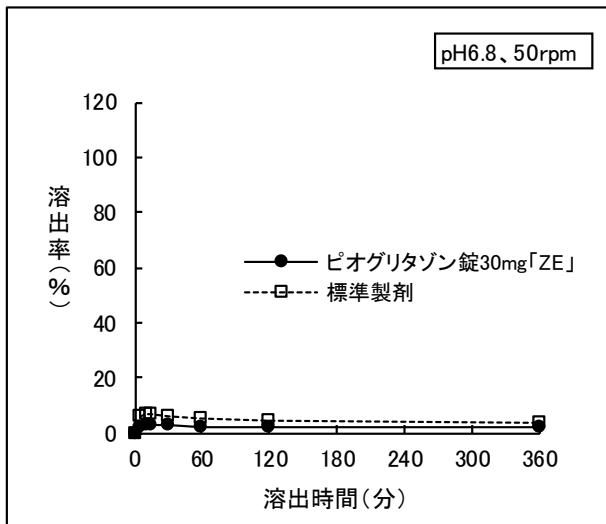


表 溶出挙動における類似性 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件				標準製剤 (錠剤、30mg)	ピオグリタゾン 錠 30mg「ZE」	f2 関数	判定
試験方法	回転数	試験液	溶出時間	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)		
パドル法	50rpm	pH1.2	15分	100.8	99.8	—	適合
			pH3.0	10分	34.8	29.1	—
		360分		61.2	56.7	—	適合
		pH6.8	5分	6.3	2.2	—	適合
			360分	3.2	1.7	—	適合
		水	5分	14.8	4.7	62.6	適合
	360分		14.4	6.9	—	適合	
100rpm	pH1.2	15分	101.0	101.2	—	適合	

(n=12)

<結果>

試験製剤と標準製剤の溶出挙動を比較したところ、すべての条件において溶出挙動の判定基準に適合した。以上より、試験製剤と標準製剤の類似性が確認された。

## 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 「ZE」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

420 錠 [14 錠 (PTP) × 30、乾燥剤入り]

500 錠 [10 錠 (PTP) × 50、乾燥剤入り]

〈ピオグリタゾン錠 30mg 「ZE」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

420 錠 [14 錠 (PTP) × 30、乾燥剤入り]

- (3) 予備容量

該当しない

- (4) 容器の材質

包装	容器	材質
PTP 包装 (乾燥剤入り)	PTP	ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔
	ピロー包装	アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

該当資料なし

## 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. 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 $\alpha$ -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

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) で 24 以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で  $5 \mu\text{U}/\text{mL}$  以上とする。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈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 $\alpha$ -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。

〈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

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[8.1、11.1.2 参照]

7.2 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。[8.1、11.1.2 参照]

7.3 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。[8.1、11.1.1、11.1.2 参照]

7.4 高齢者では、1 日 1 回 15mg から投与を開始することが望ましい。[9.8 参照]

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

## (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

## (4) 検証的試験

## 国内後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験

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<sup>9)-16)</sup>。

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<sup>15),16)</sup>。

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

## ■比較試験

## 〈食事療法、運動療法のための2型糖尿病〉

## ①国内第Ⅲ相試験

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 $1.08 \pm 1.47\%$ （63例の平均値±標準偏差）の下降が認められている<sup>12)</sup>。

副作用発現頻度は、16.9%（13/77例）で、主な副作用は浮腫・むくみ（9例）であった。

## 〈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〉

## ②国内第Ⅲ相試験

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 $1.24 \pm 1.33\%$ （56例の平均値±標準偏差）の下降が認められている<sup>13)</sup>。

副作用発現頻度は、10.5%（8/76例）で、主な副作用は浮腫・むくみ（3例）であった。

〈食事療法、運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用中の2型糖尿病〉

## ③国内第Ⅲ相試験

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 $0.91 \pm 0.89\%$ の下降が認められている<sup>17)</sup>。

臨床検査値の異常を含む副作用が67.2%（43/64例）に認められ、主な副作用は浮腫（6例）であった。

## 〈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〉

## ④国内第Ⅲ相試験

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 $0.67 \pm 0.80\%$ （83例の平均値±標準偏差）の下降が認められている<sup>18)</sup>。

臨床検査値の異常を含む副作用が15.7%（13/83例）に認められ、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。

## 〈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〉

## ⑤国内第Ⅲ相試験

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 $1.22 \pm 1.11\%$ （45例の平均値±標準偏差）の下降が認められている<sup>19)</sup>。

臨床検査値の異常を含む副作用が66.7%（40/60例）に認められ、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。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チアゾリジン誘導体

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ピオグリタゾン<sup>®</sup>はインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される<sup>20)</sup>。

#### (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作用増強

Wistar fatty ラットの後肢ヒラメ筋において、インスリンの作用（グリコーゲン合成及び解糖亢進作用）を増強する（*ex vivo*）。また、Wistar fatty ラットの副睾丸周囲脂肪組織由来の単離脂肪細胞において、インスリンの作用（グルコース酸化及び総脂質合成亢進作用）を増強する<sup>21)</sup>（*ex vivo*）。

##### 2) 肝におけるインスリン作用増強

Wistar fatty ラットにおいて、肝におけるグルコキナーゼの活性を亢進し、グルコース-6-ホスファターゼの活性を低下させ、糖産生を抑制する<sup>22)</sup>（*in vivo*）。

##### 3) インスリン受容体作用増強

Wistar fatty ラットの骨格筋において、低下したインスリン受容体及びインスリン受容体基質のリン酸化を正常化し、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼの活性を亢進する<sup>23)</sup>（*in vivo*）。

##### 4) TNF- $\alpha$ 産生抑制作用

Wistar fatty ラットに認められる骨格筋 TNF- $\alpha$  産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減する<sup>24)</sup>（*in vivo*）。

##### 5) 糖代謝改善作用

- ① 食事療法、運動療法のみでの2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降、1,5-AGの上昇が認められている<sup>12)</sup>。
- 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型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降、1,5-AGの上昇、血中インスリンの下降が認められている<sup>13)</sup>。
- ③ 食事療法、運動療法に加えてボグリボースを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降が認められている<sup>17)</sup>。
- ④ 食事療法、運動療法に加えてメトホルミンを使用中の2型糖尿病患者に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週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降が認められている<sup>18)</sup>。
- 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型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降が認められている<sup>19)</sup>。
- ⑥ インスリン抵抗性を有する肥満型2型糖尿病モデル動物（KKA<sup>y</sup>マウス、Wistar fatty ラット）において、高血糖及び高インスリン血症を軽減する。一方、インスリン欠乏の1型糖尿病モデル動物（ストレプトゾシン糖尿病ラット）の高血糖、正常ラット（Sprague-Dawley ラット）の正常血糖には作用を示さない<sup>21), 25)</sup>。

## 6) 耐糖能改善作用

インスリン抵抗性を有し、耐糖能異常を示す Wistar fatty ラット及び Zucker fatty ラットにピオグリタゾン を 10~12 日間投与し、20 時間絶食後にグルコースを経口投与したところ、グルコース投与後の血漿グルコース上昇の抑制及びインスリン過剰分泌の軽減が認められている<sup>21), 25)</sup>。

## 7) インスリン抵抗性改善作用

- ①食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の 2 型糖尿病患者に 1 日 1 回ピオグリタゾンとして 30mg を 12 週間投与した臨床薬理試験（グルコース・クランプ法）において、末梢組織及び肝の糖取り込み率の上昇が認められている<sup>26), 27)</sup>。
- ②インスリン抵抗性を有し、肥満型糖尿病である Wistar fatty ラット及び肥満である Zucker fatty ラットにピオグリタゾン を 14 日間投与し、20 時間絶食後にインスリンを投与したところ、インスリン投与後の血糖低下の増強が認められている<sup>21), 25)</sup>。
- ③肥満型糖尿病である KKA<sup>y</sup> マウスの横隔膜のグリコーゲン画分及び副睾丸周囲脂肪組織の総脂肪画分へのインスリン刺激時の糖取り込みを増加させる<sup>25)</sup>。
- ④肥満型糖尿病である Wistar fatty ラットの肝からの糖産生を抑制し、末梢組織における糖の利用を高める<sup>22)</sup>。

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

## 1) 単回経口投与

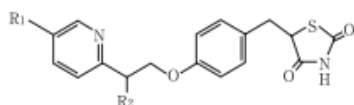
健康成人男子にピオグリタゾンを経口投与した時、血中には未変化体及び代謝物-II～V (M-II～V) が検出され、そのうちM-II～IVは活性代謝物である。

健康成人男子8例に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、未変化体の薬物速度論的パラメータは次のとおりである<sup>28)</sup>。

薬物動態パラメータ

	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-336h}$ ( $\mu$ g·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

(平均値±標準偏差)



	R1	R2
未変化体	H3C-H2C-	H-
M-II	H3C-H2C-	HO-
M-III	H3C-OC-	H-
M-IV	H3C HO	HC- H-
M-V	HOOC-H2C-	H-

## 2) 反復投与

健康成人男子(6例)に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを9日間(2日目は休薬)反復経口投与した時、未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-II～IV)の血中濃度は6～7日目ではほぼ定常状態に達し、反復投与による蓄積性はないものと考えられる<sup>28)</sup>。

## 3) 生物学的同等性試験

## 〈ピオグリタゾン錠15mg「ZE」〉

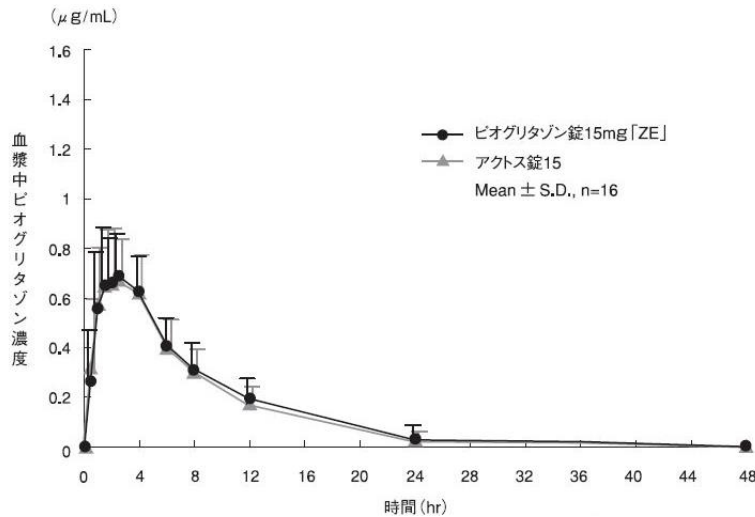
ピオグリタゾン錠15mg「ZE」とアクトス錠15を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ピオグリタゾンとして15mg)健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ( $AUC$ 、 $C_{max}$ )について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>29)</sup>。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{(0 \rightarrow 48)}$ ( $\mu$ g·hr/mL)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ピオグリタゾン錠15mg「ZE」	6.76±2.35	0.74±0.21	2.1±0.9	5.3±1.6
アクトス錠15	6.45±1.74	0.75±0.21	2.1±1.1	5.1±1.3

(Mean±S.D., n=16)





血漿中ピオグリタゾン濃度推移

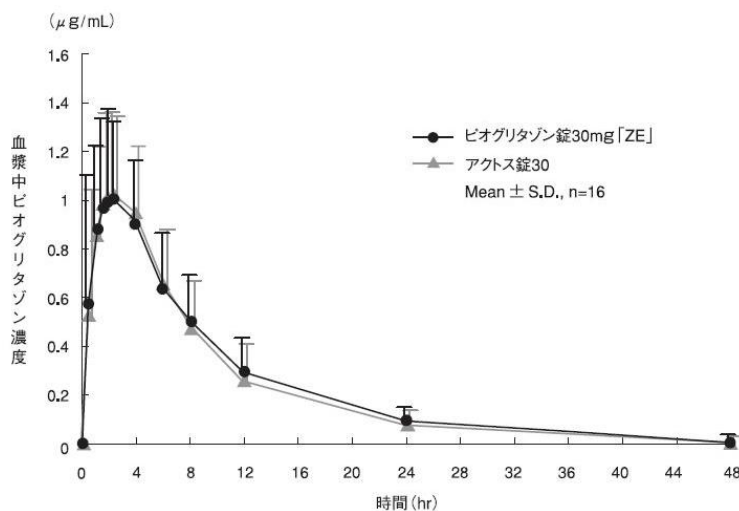
〈ピオグリタゾン錠 30mg 「ZE」〉

ピオグリタゾン錠 30mg 「ZE」とアクトス錠 30 を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ピオグリタゾンとして 30mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{max}$ ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された<sup>30)</sup>。

薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>(0→48)</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
ピオグリタゾン錠 30mg 「ZE」	11.26 ± 4.21	1.12 ± 0.40	1.8 ± 0.9	8.7 ± 6.3
アクトス錠 30	10.73 ± 4.30	1.12 ± 0.39	2.0 ± 1.0	7.5 ± 5.5

(Mean ± S.D., n=16)



血漿中ピオグリタゾン濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、 $C_{max}$  等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

## 1) 食事の影響

健康成人男子(8例)に空腹時又は食後にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、食後投与において未変化体の $T_{max}$ の延長がみられた以外に未変化体の薬物速度論的パラメータに大きな差はなく、摂食による影響はほとんどないと考えられる<sup>28)</sup>。

## 2) 併用薬の影響

## ①スルホニルウレア剤

スルホニルウレア剤(グリベンクラミド、グリクラジド)使用中の2型糖尿病患者(9例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを7日間経口投与した時、ピオグリタゾンの未変化体及び活性化化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法のみの2型糖尿病患者での結果と近似しており、また、スルホニルウレア剤の血中濃度推移及び蛋白結合率に影響はみられていない<sup>31)</sup>。

② $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤

ボグリボース使用中の2型糖尿病患者(42例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを経口投与した時、ピオグリタゾンの活性化化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法のみ又はスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者での結果と近似している<sup>9),32)</sup>。

## ③ビグアナイド系薬剤

メトホルミン反復投与中の健康成人男子(14例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mgを経口投与した時、ピオグリタゾンの活性化化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度はピオグリタゾン単独投与時の健康成人男子での結果と近似している<sup>18)</sup>。

## 3) その他併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) 吸収速度定数

該当資料なし

## (3) 消失速度定数

該当資料なし

## (4) クリアランス

該当資料なし

## (5) 分布容積

該当資料なし

<参考>

0.63 (0.22~1.04) L/kg (みかけ上)<sup>33)</sup>

## (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

該当資料なし

#### 5. 分布

##### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液—胎盤関門通過性

「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照

##### (3) 乳汁への移行性

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

##### (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

該当資料なし

##### (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

血漿タンパク結合率は98%以上<sup>2)</sup>

#### 6. 代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

代謝部位：肝臓<sup>34)</sup>

##### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ピオグリタゾン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。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い<sup>35), 36)</sup> (*in vitro*)。

##### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

##### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

<参考>

M-II、M-III、M-IVの活性代謝物があるが親化合物に比し活性はわずかに弱い<sup>37)</sup>

#### 7. 排泄

健康成人男子（14例）に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-IV～VIが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%である<sup>38)</sup>。

#### 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

<参考>

蛋白結合率が高いため、透析では除去されにくいと思われる<sup>33)</sup>

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

## 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

設定されていない

## 2. 禁忌内容とその理由

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性的変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕〔11.1.1、11.1.2 参照〕
- 2.2 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。〕
- 2.3 重篤な肝機能障害のある患者〔9.3.1 参照〕
- 2.4 重篤な腎機能障害のある患者〔9.2.1 参照〕
- 2.5 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5 参照〕

## 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

## 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。〔7.1-7.3、9.1.1、11.1.1、11.1.2 参照〕
- 8.2 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。〔11.2 参照〕
- 8.3 基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔11.1.3 参照〕
- 8.4 低血糖を起こすことがあるので、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。〔9.1.2、11.1.4 参照〕
- 8.5 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。〔15.1、15.2.1 参照〕
  - ・膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。
  - ・投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
  - ・投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。

- 8.6 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3 ヶ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。
- 8.7 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。
- 8.8 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.4 参照]
- 8.9  $\alpha$ -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）。
- 8.10  $\alpha$ -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。
- 8.11 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）。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 心不全発症のおそれのある心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者  
循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。[8.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態
- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
  - ・激しい筋肉運動
  - ・過度のアルコール摂取者
- [8.4、11.1.4 参照]

### (2) 腎機能障害患者

- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重篤な腎機能障害患者  
投与しないこと。[2.4 参照]
- 9.2.2 腎機能障害患者（重篤な腎機能障害患者を除く）  
慎重に投与すること。

### (3) 肝機能障害患者

- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重篤な肝機能障害患者  
投与しないこと。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。[2.3 参照]
- 9.3.2 肝機能障害患者（重篤な肝機能障害患者を除く）  
慎重に投与すること。

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊婦

- 9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。[2.7 参照]

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている<sup>39)</sup>。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[7.4 参照]

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として肝薬物代謝酵素 CYP2C8 で代謝され、他に複数の分子種が代謝に関与する。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 アナログ製剤 インスリン製剤 [11.1.4、16.7.1-16.7.3 参照]	低血糖を発現するおそれがあるので、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	併用時には、血糖降下作用の増強により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。

<p>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</p> <p>糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p>β-遮断剤</p> <p>サリチル酸剤</p> <p>モノアミン酸化酵素阻害剤</p> <p>フィブラート系の高脂血症治療剤</p> <p>ワルファリン等</p> <p>糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p>アドレナリン</p> <p>副腎皮質ホルモン</p> <p>甲状腺ホルモン等</p>	<p>左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。</p>	<p>血糖降下作用の増強又は減弱による。</p>
<p>リファンピシン等の CYP2C8 を誘導する薬剤</p>	<p>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。</p>	<p>CYP2C8 を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる。</p>

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 心不全（頻度不明）

心不全が増悪あるいは発症することがあるので、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に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。[2.1、7.3、8.1、9.1.1 参照]

###### 11.1.2 浮腫（8.2%）

循環血漿量の増加によって考えられる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。[2.1、7.1-7.3、8.1、9.1.1 参照]

###### 11.1.3 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、A1-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3 参照]

###### 11.1.4 低血糖（0.1～5%未満）

他の糖尿病用薬との併用で、低血糖症状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糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられてい



る。[8.4、8.8、9.1.2、10.2 参照]

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）  
 筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）  
 発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施し、異常が認められた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.7 胃潰瘍の再燃（0.1%未満）

(2) その他の副作用

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

注 1) 血液検査を定期的（3 ヶ月に 1 回程度）に行うこと。

注 2) [8.2 参照]

注 3) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。

注 4) 浮腫、体重増加に伴ってあらわれることがある。視力低下等の異常が認められた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮し適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

## 15.1 臨床使用に基づく情報

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<sup>40)-43)</sup>。[8.5、15.2.1 参照]

## (2) 非臨床試験に基づく情報

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット及びマウスに24ヵ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上群に膀胱腫瘍がみられた。[8.5、15.1 参照]

15.2.2 家族性大腸腺腫症（familial adenomatous polyposis：FAP）のモデル動物であるMinマウスに類薬（トログリタゾン及びロシグリタゾン）を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある<sup>44), 45)</sup>。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験  
「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照
- (2) 安全性薬理試験  
該当資料なし
- (3) その他の薬理試験  
該当資料なし

### 2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験  
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験  
該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験  
該当資料なし
- (4) がん原性試験  
該当資料なし
- (5) 生殖発生毒性試験  
該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験  
該当資料なし
- (7) その他の特殊毒性  
該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製剤：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：－

## 2. 有効期間

有効期間：3年

## 3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

## 4. 取扱い上の注意

設定されていない

## 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり

ピオグリタゾン錠「ZE」を服用される患者さんへ（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

## 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：アクトス錠 15、アクトス錠 30（武田テバ薬品＝武田薬品）

同効薬：糖尿病用薬

## 7. 国際誕生年月日

1999年7月31日

## 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「ZE」	2011年1月14日	22300AMX00224000	2011年6月24日	2011年6月24日
ピオグリタゾン錠 30mg「ZE」	2011年1月14日	22300AMX00225000	2011年6月24日	2011年6月24日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ピオグリタゾン錠 15mg 「ZE」	3969007F1091	3969007F1091	120477301	622047701
ピオグリタゾン錠 30mg 「ZE」	3969007F2012	3969007F2098	120478001	622047801

## 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。

## XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) (公財) 日本薬剤師会研修センター 編：第十八改正日本薬局方医薬品情報. じほう; 2021: 559-560
- 2) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店; 2021: C-4226-4232
- 3) 社内資料: 加速試験 (錠 15mg)
- 4) 社内資料: 加速試験 (錠 30mg)
- 5) 社内資料: 無包装状態における安定性試験 (錠 15mg)
- 6) 社内資料: 無包装状態における安定性試験 (錠 30mg)
- 7) 社内資料: 溶出試験 (錠 15mg)
- 8) 社内資料: 溶出試験 (錠 30mg)
- 9) 兼子俊男 他: 臨牀と研究. 1997; 74: 1540-1556
- 10) 兼子俊男 他: 臨牀と研究. 1997; 74: 1250-1277
- 11) 兼子俊男 他: 臨牀と研究. 1997; 74: 1278-1306
- 12) 兼子俊男 他: 臨牀と研究. 1997; 74: 1491-1514
- 13) 兼子俊男 他: 臨牀と研究. 1997; 74: 1515-1539
- 14) 高科成良 他: 臨牀と研究. 1997; 74: 1614-1626
- 15) 兼子俊男 他: 臨牀と研究. 1997; 74: 1557-1588
- 16) 兼子俊男 他: 臨牀と研究. 1997; 74: 1589-1613
- 17) 第Ⅲ相二重盲検比較試験 (アクトス錠: 2002年6月17日承認、審査報告書)
- 18) 薬物相互作用試験、国内第Ⅲ相試験 (アクトス錠: 2008年12月22日承認、審査報告書)
- 19) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (アクトス錠: 2009年3月24日承認、審査報告書)
- 20) 効力を裏付ける試験 (アクトス錠: 1999年9月22日承認、申請資料概要ホ.1)
- 21) Sugiyama Y, et al.: *Arzneimittelforschung*. 1990; 40: 263-267 (PMID: 2189419)
- 22) Sugiyama Y, et al.: *Arzneimittelforschung*. 1990; 40: 436-440 (PMID: 2192715)
- 23) Hayakawa T, et al.: *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 223: 439-444 (PMID: 8670300)
- 24) Murase K, et al.: *Diabetologia*. 1998; 41: 257-264 (PMID: 9541164)
- 25) 池田 衡 他: 薬理と治療. 1997; 25: 337-343
- 26) Kawamori R, et al.: *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1998; 41: 35-43 (PMID: 9768370)
- 27) Yamasaki Y, et al.: *Tohoku J Exp Med*. 1997; 183: 173-183 (PMID: 9550126)
- 28) 平賀興吾: 臨牀と研究. 1997; 74: 1184-1201
- 29) 社内資料: 生物学的同等性試験 (錠 15mg)
- 30) 社内資料: 生物学的同等性試験 (錠 30mg)
- 31) 播 穰治 他: 臨牀と研究. 1997; 74: 1217-1226
- 32) ボグリボース使用中の2型糖尿病患者を対象とした試験 (アクトス錠: 1999年9月22日承認、申請資料概要へ.3. (3) .4)
- 33) 平田純生 他編: 改訂3版透析患者への投薬ガイドブック. じほう; 2017: 614-615
- 34) 高折修二 他監訳: グッドマン・ギルマン薬理書 (下) 第12版. 廣川書店; 2013: p1618
- 35) 代謝に関与するヒトシトクローム P450 (CYP) の同定 (アクトス錠: 1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2-3 (2))
- 36) ヒト CYP に対する作用 (アクトス錠: 1999年9月22日承認、申請資料概要へ.2-5 (3))
- 37) Sohda T, et al.: *Chem Pharm Bull*. 1995; 43: 2168-2172 (PMID: 8582019)
- 38) 東 純一 他: 臨牀と研究. 1997; 74: 1627-1637
- 39) 前芝良宏 他: 薬理と治療. 1996; 24: 2597-2617
- 40) Lewis JD, et al.: *JAMA*. 2015; 314: 265-277 (PMID: 26197187)
- 41) Korhonen P, et al.: *BMJ*. 2016; 354: i3903 (PMID: 27530399)
- 42) Azoulay L, et al.: *BMJ*. 2012; 344: e3645 (PMID: 22653981)
- 43) Hsiao FY, et al.: *Drug Safety*. 2013; 36: 643-649 (PMID: 23797604)
- 44) Saez E, et al.: *Nature Medicine*. 1998; 4: 1058-1061 (PMID: 9734400)

- 
- 45) Lefebvre AM, et al.: Nature Medicine. 1998; 4: 1053-1057 (PMID: 9734399)
  - 46) 社内資料: 粉碎後の安定性試験 (錠 15mg)
  - 47) 社内資料: 粉碎後の安定性試験 (錠 30mg)
  - 48) 社内資料: 懸濁及びチューブ通過性試験 (錠 15mg)
  - 49) 社内資料: 懸濁及びチューブ通過性試験 (錠 30mg)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

海外での主な販売名は以下のとおりである。(2024年1月現在)

国名	販売名
米国	ACTOS
欧州	ACTOS

注) 上記品名については、ライセンス関係のない企業が販売している。

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報(米国の添付文書、オーストラリア分類等)

日本の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、英国SPC、オーストラリア分類とは異なる。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。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。  
[2.7 参照]

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容
米国添付文書 (2017年12月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><b>Risk Summary</b></p> <p>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].</p> <p>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].</p> <p>The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with a HbA1c &gt;7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with a HbA1c &gt;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.</p> <p><b>Clinical Considerations</b></p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i></p> <p>Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, still birth and delivery complications.</p> <p>Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth</p>



	<p>defects, still birth, and macrosomia related morbidity.</p> <p><b>Data</b></p> <p><b>Animal Data</b></p> <p>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 <math>\geq 9</math>-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 <math>\geq 2</math> times the 45 mg clinical dose, by body surface area.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><b>Risk Summary</b></p> <p>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.</p> <p><b>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</b></p> <p>Discuss the potential for unintended pregnancy with premenopausal women as therapy with ACTOS, like other thiazolidinediones, may result in ovulation in some anovulatory women.</p>
<p>英国SPC (2022年3月)</p>	<p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><b><u>Pregnancy</u></b></p> <p>There are no adequate human data to determine the safety of pioglitazone during pregnancy. Foetal growth restriction was apparent in animal studies with pioglitazone. This was attributable to the action of pioglitazone in diminishing the maternal hyperinsulinaemia and increased insulin resistance that occurs during pregnancy thereby reducing the availability of metabolic substrates for foetal growth. The relevance of such a mechanism in humans is unclear and pioglitazone should not be used in pregnancy.</p> <p><b><u>Breast-feeding</u></b></p> <p>Pioglitazone has been shown to be present in the milk of lactating rats. It is not known whether pioglitazone is secreted in human milk. Therefore, pioglitazone should not be administered to breast-feeding women.</p>

	<p><b>Fertility</b></p> <p>In animal fertility studies there was no effect on copulation, impregnation or fertility index.</p>
--	--

	分類
オーストラリア分類：	B3 (2023年5月) ※

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

※ Prescribing medicines in pregnancy database (2024/04/09 アクセス)  
 <<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>>

#### 小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p>
--

出典	記載内容
米国添付文書 (2017年12月)	<p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p>Safety and effectiveness of ACTOS in pediatric patients have not been established.</p> <p>ACTOS is not recommended for use in pediatric patients based on adverse effects observed in adults, including fluid retention and congestive heart failure, fractures, and urinary bladder tumors [see Warnings and Precautions (5.1, 5.4, 5.5 and 5.6)].</p>
英国SPC (2022年3月)	<p><b>Paediatric population</b></p> <p>The safety and efficacy of Actos in children and adolescents under 18 years of age have not been established. No data are available.</p>

## 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」  
（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

## (1) 粉砕

ピオグリタゾン錠 15mg「ZE」<sup>46)</sup>

保存条件：25℃±2℃/75%RH±5%RH 遮光・開放

試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	2 箇月	3 箇月
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量 (%)	100.2	100.5	100.5	100.5	100.6

ピオグリタゾン錠 30mg「ZE」<sup>47)</sup>

保存条件：25℃±2℃/75%RH±5%RH 遮光・開放

試験項目	開始時	2 週間	1 箇月	2 箇月	3 箇月
外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
定量 (%)	99.8	100.2	100.3	100.3	100.2

## (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック（(株)じほう）」に準じて下記手順に従い実施した<sup>48),49)</sup>。

## 1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

- ・ 30mL のディスポシリンジに錠剤を入れる。
- ・ 55℃に温めた水道水を 20mL 吸入する。
- ・ 5 分間放置（崩壊しない場合、さらに 5 分間放置する）。

[通過性試験]

- ・ 振とう後、錠剤が分散したのち、カテーテルに通す。

## 2) 試験結果

販売名	崩壊懸濁試験	通過性試験
ピオグリタゾン錠 15mg「ZE」	5 分以内に崩壊・懸濁	8Fr. カテーテルを通過
ピオグリタゾン錠 30mg「ZE」	5 分以内に崩壊・懸濁	8Fr. カテーテルを通過

(n=3)


2. その他の関連資料

[患者向け資料]


ピオグリタゾン錠「ZE」を服用される患者さんへ

**ピオグリタゾン錠「ZE」  
を服用される患者さんへ**

15mg錠



30mg錠



このお薬は、インスリンの働きを  
よくし、高血糖を改善するお薬です。


**服用時に注意すること**

- コップ1杯程度の水またはぬるま湯で飲んでください。
- 自分の判断でお薬を中止したり、お薬の量を変更したりすると病気が悪くなる場合があります。
- 飲むのを忘れた場合は、最後までであればできるだけ早く1回分を飲んでください。
- 決して2回分を一度に飲まないでください。
- 低血糖のおそれがありますので、激しい運動をした後は飲まないでください。
- お医者さんまたは薬剤師の先生の指示通りに飲んでください。
- 誤って多く飲んだときには、お医者さんまたは薬剤師の先生に相談してください。


**全星薬品工業株式会社**  
内面、裏面もご覧ください

**低血糖の対処法**

- だるさ、強い空腹感、冷や汗、動悸（胸がドキドキする）、手足のふるえ、意識が薄れる、などの症状があらわれることがあります。その場合はすぐに砂糖あるいはブドウ糖を摂取し、意識が薄れてきた場合はただちに医師さんに連絡してください。



【砂糖】 【ブドウ糖】  
【甘いジュース等】



【ブドウ糖】  
【砂糖】

- α-グルコシダーゼ阻害剤（バイスン、グルコバイ、セイブルなど）と併用をしているときに低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖をとりましょう。

連絡先(医療機関・薬局)：

2011. 7

**服用中に気をつけていただくこと**

**① ① ① ① ①** むくみ（浮腫）、体重増加、  
息切れ、動悸

服用によりこれらの症状があらわれることがあります。  
その場合は服用を中止し、お医者さんにご相談ください。

**ポイント**

- これらの症状は本薬の服用を始めてから早期にあらわれることがあります。
- 心臓の病変（心筋梗塞、狭心症、高血圧性心疾患など）やインスリンを併用している患者さんは特にご注意ください。

**② ② ② ② ②** 低血糖症状（だるさ、強い空腹感、  
冷や汗、動悸、手足のふるえ、  
意識が薄れるなど）

このお薬とほかの糖尿病の薬(血糖を下げる薬)を併用した場合、特にインスリンとの併用により、血液中の糖分が少なくなりすぎこれらの症状を起こすことがあります。  
その場合はがまんせずに早めに糖分をとり、(裏面「低血糖の対処法」をご覧ください)  
必ず早めにお医者さんに連絡してください。

**ポイント**

- 症状の軽いうちは糖分をとると治ります。
- 日頃から糖分を持ち歩くと良いでしょう。
- 糖尿病の薬を服用していることを、必ず家族やまわりの方にも知らせておきましょう。

**③ ③ ③ ③ ③** 血尿、頻尿、排尿痛など

これらの症状に気付いた場合には、すぐにお医者さんを受診してください。膀胱がんの症状の可能性もあるためです。  
糖尿病を罹患している人は膀胱がんに限らず様々ながんになりやすいとされています。海外での疫学研究で、明確な要因と特定されたものではありませんが、本薬服用の患者さんで膀胱がん発生リスクがわずかに高まる可能性が報告されています。(本薬を服用しなくても、膀胱がんを発生する患者さんはみられています。)  
なお、血尿・頻尿・排尿痛などの症状は、膀胱がん以外でもあらわれることがあります。

**④ ④ ④ ④ ④** このほかにも、気になる症状が出た場合は、お医者さんや薬剤師の先生にご相談ください。

全星薬品工業株式会社 医療関係者向け情報サイト <https://zensei-med.jp/materials/>