

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

アクトス[®]錠 15・30

ACTOS[®]Tablets 15・30

ピオグリタゾン塩酸塩口腔内崩壊錠

アクトス[®]OD錠 15・30

ACTOS[®]OD Tablets 15・30

剤形	アクトス錠：割線入りの素錠 アクトス OD 錠：割線入りの素錠 (口腔内崩壊錠)												
製剤の規制区分	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	アクトス錠：1錠中ピオグリタゾンとして 15mg 又は 30mg 含有 アクトス OD 錠：1錠中ピオグリタゾンとして 15mg 又は 30mg 含有												
一般名	和名：ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN) 洋名：Pioglitazone Hydrochloride (JAN)												
製造販売承認年月日・薬価基準収載日・販売開始年月日	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>アクトス錠</td> <td>アクトス OD 錠</td> </tr> <tr> <td>製造販売承認年月日</td> <td>1999年9月22日</td> <td>2010年1月15日</td> </tr> <tr> <td>薬価基準収載年月日</td> <td>1999年11月19日</td> <td>2010年5月28日</td> </tr> <tr> <td>販売開始年月日</td> <td>1999年12月8日</td> <td>2010年7月6日</td> </tr> </table>		アクトス錠	アクトス OD 錠	製造販売承認年月日	1999年9月22日	2010年1月15日	薬価基準収載年月日	1999年11月19日	2010年5月28日	販売開始年月日	1999年12月8日	2010年7月6日
	アクトス錠	アクトス OD 錠											
製造販売承認年月日	1999年9月22日	2010年1月15日											
薬価基準収載年月日	1999年11月19日	2010年5月28日											
販売開始年月日	1999年12月8日	2010年7月6日											
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：武田テバ薬品株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社 武田テバ DI センター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com												

本 IF は 2020 年 1 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

ー 日本病院薬剤師会 ー

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

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

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

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

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2

II：名称に関する項目

1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名（命名法）	3
(2) 洋名（命名法）	3
(3) ステム（stem）	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III：有効成分に関する項目

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

IV：製剤に関する項目

1. 剤形	8
(1) 剤形の区別	8
(2) 製剤の外観及び性状	8
(3) 識別コード	8
(4) 製剤の物性	8
(5) その他	8
2. 製剤の組成	9
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	9
(2) 電解質等の濃度	9

(3) 熱量	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	9
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	14
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	14
9. 溶出性	14
10. 容器・包装	14
(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	14
(2) 包装	14
(3) 予備容量	14
(4) 容器の材質	14
11. 別途提供される資材類	15
12. その他	15

V：治療に関する項目

1. 効能又は効果	16
2. 効能又は効果に関連する注意	16
3. 用法及び用量	16
(1) 用法及び用量の解説	16
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	16
4. 用法及び用量に関連する注意	16
5. 臨床成績	17
(1) 臨床データパッケージ	17
(2) 臨床薬理試験	17
(3) 用量反応探索試験	17
(4) 検証的試験	17
(5) 患者・病態別試験	20
(6) 治療的使用	20
(7) その他	20

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	21
2. 薬理作用	21
(1) 作用部位・作用機序	21
(2) 薬効を裏付ける試験成績	22
(3) 作用発現時間・持続時間	32

VII：薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	33
(1) 治療上有効な血中濃度	33
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	33
(3) 中毒域	37
(4) 食事・併用薬の影響	38
2. 薬物速度論的パラメータ	41
(1) 解析方法	41
(2) 吸収速度定数	41
(3) 消失速度定数	41

(4) クリアランス	41
(5) 分布容積	41
(6) その他	41
3. 母集団（ポピュレーション）解析	41
(1) 解析方法	41
(2) パラメータ変動要因	41
4. 吸収	42
5. 分布	43
(1) 血液－脳関門通過性	43
(2) 血液－胎盤関門通過性	43
(3) 乳汁への移行性	44
(4) 髄液への移行性	44
(5) その他の組織への移行性	45
(6) 血漿蛋白結合率	45
6. 代謝	46
(1) 代謝部位及び代謝経路	46
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	46
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	47
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	47
7. 排泄	47
8. トランスポーターに関する情報	48
9. 透析等による除去率	48
10. 特定の背景を有する患者	49
11. その他	49

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	50
2. 禁忌内容とその理由	50
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	50
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	50
5. 重要な基本的注意とその理由	51
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	52
(1) 合併症・既往歴等のある患者	52
(2) 腎機能障害患者	52
(3) 肝機能障害患者	52
(4) 生殖能を有する者	52
(5) 妊婦	52
(6) 授乳婦	52
(7) 小児等	53
(8) 高齢者	53
7. 相互作用	53
(1) 併用禁忌とその理由	53
(2) 併用注意とその理由	53
8. 副作用	54
(1) 重大な副作用と初期症状	54
(2) その他の副作用	57
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
10. 過量投与	61
11. 適用上の注意	61

12. その他の注意	61
(1) 臨床使用に基づく情報	61
(2) 非臨床試験に基づく情報	61

IX：非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	62
(1) 薬効薬理試験	62
(2) 安全性薬理試験	62
(3) その他の薬理試験	62
2. 毒性試験	62
(1) 単回投与毒性試験	62
(2) 反復投与毒性試験	63
(3) 遺伝毒性試験	64
(4) がん原性試験	64
(5) 生殖発生毒性試験	64
(6) 局所刺激性試験	65
(7) その他の特殊毒性	65

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分	66
2. 有効期間	66
3. 包装状態での貯法	66
4. 取扱い上の注意	66
5. 患者向け資材	66
6. 同一成分・同効薬	66
7. 国際誕生年月日	66
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	66
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	67
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	67
11. 再審査期間	67
12. 投薬期間制限に関する情報	67
13. 各種コード	67
14. 保険給付上の注意	67

XI：文 献

1. 引用文献	68
2. その他の参考文献	68

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況	69
2. 海外における臨床支援情報	69

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	70
(1) 粉碎	70
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	70
2. その他の関連資料	70

I：概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

2009年12月に再審査結果が公表され有用性が再確認された。

2010年1月に水なしでも服用可能なOD錠が承認された。

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

*インスリン抵抗性が推定される場合に限る。

2. 製品の治療学的特性

(1) 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。

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）であった。

（「V.5. 臨床成績」の項参照）

(2) 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。

長期投与試験（28～48週間以上投与）で、空腹時血糖及びHbA1cの下降は持続し、作用の減弱はみられなかった。

(3) 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。

（「VI.2. 薬理作用」の項参照）

(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. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

水なしでも服用可能なアクトス OD 錠がある。

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料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（医薬品リスク管理計画）	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

（2022年8月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ：名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

アクトス[®]錠 15

アクトス[®]錠 30

アクトス[®]OD錠 15

アクトス[®]OD錠 30

(2) 洋 名

ACTOS[®] Tablets 15

ACTOS[®] Tablets 30

ACTOS[®] OD Tablets 15

ACTOS[®] OD Tablets 30

(3) 名称の由来

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

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

ピオグリタゾン塩酸塩 (JAN)

(2) 洋 名 (命名法)

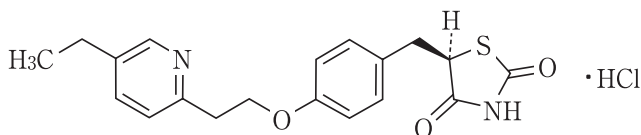
Pioglitazone Hydrochloride (JAN)

pioglitazone (INN)

(3) ステム (stem)

- 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 : $C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$

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 _____

開発コード : AD-4833

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(日本薬局方)

(2) 溶解性

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

本品は 0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

(日本薬局方)

■各種溶媒に対する溶解性 (20°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

日局・通則による

■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

(武田薬品・研究所)

(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。

(武田薬品・研究所)

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：193℃ (分解点)

(武田薬品・研究所)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁：5.8 (ピリジル基)

pKa₂：6.4 (チアゾリジル基)

(武田薬品・研究所)

(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

(武田薬品・研究所)

(7) その他の主な示性値

◇旋光性

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

(日本薬局方)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件			保存形態	保存期間	測定結果	
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	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	

(武田薬品・研究所)

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」確認試験による。

定量法

日局「ピオグリタゾン塩酸塩」定量法による。

IV：製剤に関する項目







1. 剤形




(1) 剤形の区別

アクトス錠：割線入りの素錠

アクトス OD 錠：割線入りの素錠（口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アクトス錠 15			アクトス錠 30		
色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りの素錠					
形状						
	直径 7.0mm	厚さ 2.4mm	重量 120mg	直径 7.0mm	厚さ 2.5mm	重量 120mg
識別コード	⊕ 390			⊕ 391		

販売名	アクトス OD 錠 15			アクトス OD 錠 30		
色・剤形	帯黄白色の割線入り口腔内崩壊錠					
形状						
	直径 7.1mm	厚さ 2.8mm	重量 120mg	直径 9.1mm	厚さ 3.6mm	重量 240mg
識別コード	⊕ 376			⊕ 377		

(3) 識別コード

アクトス錠 15：⊕ 390

アクトス錠 30：⊕ 391

アクトス OD 錠 15：⊕ 376

アクトス OD 錠 30：⊕ 377

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アクトス錠 15	アクトス錠 30
有効成分	1 錠中：ピオグリタゾン塩酸塩 16.53mg (ピオグリタゾンとして 15mg)	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)
添加剤	カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物	

販売名	アクトス OD 錠 15	アクトス OD 錠 30
有効成分	1 錠中：ピオグリタゾン塩酸塩 16.53mg (ピオグリタゾンとして 15mg)	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)
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、塩化ナトリウム、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、黄色三二酸化鉄	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

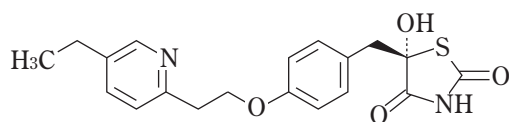
該当しない

4. 力 価

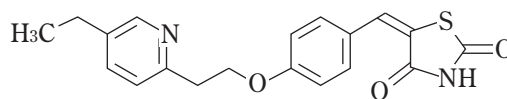
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

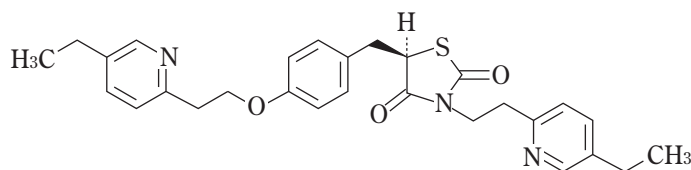
混在する主たる類縁物質には、次の [1] ~ [3] がある。



[1]



[2]



[3]

(第十八改正日本薬局方解説書 2021, C-4226 廣川書店)

6. 製剤の各種条件下における安定性

◇アクトス錠

(1) 長期保存試験（保存条件：25℃・60% RH、暗所）

○錠 15（保存形態：ガラス容器＋紙箱）

(3ロット平均)

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

○錠 30（保存形態：ガラス容器＋紙箱）

(3ロット平均)

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

○錠 15（保存形態：PTP＋内袋＋紙箱）

(3ロット平均)

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

○錠 30（保存形態：PTP＋内袋＋紙箱）

(3ロット平均)

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

(2) 温度安定性（保存条件：暗所、保存形態：無色ガラス瓶（密栓））

○錠 15

測定項目	イニシャル	40℃	50℃	60℃
		6ヵ月	3ヵ月	3ヵ月
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

○錠 30

測定項目	イニシャル	40℃	50℃	60℃
		6ヵ月	3ヵ月	3ヵ月
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

(3) 湿度安定性 (保存条件: 暗所、保存形態: 無色ガラス瓶 (開栓))

○錠 15

測定項目	イニシャル	25℃・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

○錠 30

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

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

○錠 15

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

○錠 30

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

(武田薬品・研究所)

◇アクトス OD 錠

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

○ OD 錠 15

(9 ロット平均)

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

○ OD 錠 30

(9 ロット平均)

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

(2) 温度安定性 (保存条件：暗所、保存形態：ガラス瓶 (密栓))

○ OD 錠 15

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

○ OD 錠 30

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

(3) 湿度安定性 (保存条件: 暗所、保存形態: ガラス瓶 (開栓))

○ OD 錠 15

測定項目	イニシャル	25℃・31% RH	25℃・75% RH
		3 ヶ月	1 ヶ月
外 観	帯黄白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし
溶出率 (%)	99.6	100.0	99.7
残存率 (%)	100	98.8	99.6
硬 度 (N)	29	28	< 10

○ OD 錠 30

測定項目	イニシャル	25℃・31% RH	25℃・75% RH
		3 ヶ月	1 ヶ月
外 観	帯黄白色の割線入りの素錠	変化なし	変化なし
溶出率 (%)	98.8	98.6	98.0
残存率 (%)	100	100.4	100.3
硬 度 (N)	36	34	< 10

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

○ OD 錠 15

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

○ OD 錠 30

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

(武田薬品・研究所)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

◇アクトス錠

日局・溶出試験法のパドル法により試験を行う。

試験液：pH2.0 の塩酸・塩化カリウム緩衝液、900mL

回転数：50 回転/分

規格：45 分間の溶出率が 80% 以上のとき適合

(武田薬品・研究所)

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

〈アクトス錠 15〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、420 錠 [14 錠 (PTP) × 30]、500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]、
500 錠 [ガラス瓶、バラ]

〈アクトス錠 30〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、420 錠 [14 錠 (PTP) × 30]、500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]、
500 錠 [ガラス瓶、バラ]

〈アクトス OD 錠 15〉

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]

〈アクトス OD 錠 30〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

◇アクトス錠

PTP 包装：PTP シート、内袋、紙箱

バラ包装：ガラス瓶、金属キャップ、紙箱

◇アクトス OD 錠

PTP 包装：PTP シート、乾燥剤、内袋、紙箱

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. 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

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

〈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

「V.5.(3) 用量反応探索試験」、「V.5.(4) 検証的試験」の項参照

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

該当しない

(2) 臨床薬理試験

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 以下の用量で前期Ⅱ相試験を実施することが妥当であると考えられた。¹⁾

平賀興吾：臨牀と研究 1997, 74 : 1184

注意：本剤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。

自他覚的副作用は 30mg 群で 12.5%、15mg 群で 4.5%、7.5mg 群で 2.1%、プラセボ群で 2.1% に発現した。臨床検査値の異常変動は 30mg 群で 10.4%、15mg 群で 13.6%、7.5mg 群で 6.4%、プラセボ群で 10.6% に発現したが、重篤なものはみられなかった。

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

兼子 俊男, 馬場 茂明, 他：臨牀と研究 1997, 74 : 1227

(4) 検証的試験

国内後期Ⅱ相試験、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。

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。

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

■無作為化平行用量反応試験

〈食事療法、運動療法のみでの 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 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)。

自他覚的副作用の発現率は、45mg 群 6.1%、30mg 群 0%、15mg 群 4.3%、プラセボ群 4.6%であった。臨床検査値の異常変動の発現率は、45mg 群 15.2%、30mg 群 11.1%、15mg 群 7.1%、プラセボ群 6.2%であった。³⁾

兼子 俊男, 馬場茂明, 他: 臨牀と研究 1997, 74: 1250

〈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〉

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 (SU) 剤使用で効果不十分な 2 型糖尿病患者 276 例を対象に、1 日 1 回朝食前又は朝食後にピオグリタゾンとして 15mg、30mg、45mg あるいはプラセボを 12 週間経口投与する単盲検群間比較試験を実施した。

その結果、12 週後の空腹時血糖下降度の「中等度改善」以上の改善率は、45mg 群 60%、30mg 群 46%、15mg 群 35%、プラセボ群 8%と用量依存的であった。45mg 群との比較では、30mg 群との間に有意差はなく、15mg 群及びプラセボ群との間に有意な差がみられた ($p \leq 0.01$, Shirley-Williams 検定)。総合血糖改善度では、「中等度改善」以上の改善率は、45mg 群 56%、30mg 群 56%、15mg 群 38%、プラセボ群 3%と用量依存的であった。45mg 群との比較では、30mg 群との間には有意差がなく、15mg 群及びプラセボ群との間には有意な差がみられた ($p \leq 0.05$, Shirley-Williams 検定)。

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

兼子 俊男, 馬場茂明, 他: 臨牀と研究 1997, 74: 1278

以上の結果より、本剤は食事療法、運動療法のみあるいは食事療法、運動療法に加えて SU 剤使用で効果不十分な 2 型糖尿病に対して、1 日用量は 30mg 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。^{3, 4)}

■比較試験

〈食事療法、運動療法のための 2 型糖尿病〉

国内第Ⅲ相試験

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 152 例を対象に、1 日 1 回本剤 30mg あるいはプラセボを 12 週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した。

その結果、本剤はプラセボ群に比べて総合血糖改善度は有意に優れ ($p \leq 0.001$, 2 標本 Wilcoxon 検定)、HbA1c (JDS 値) は 4 週以降有意に低下し ($p \leq 0.01$, 2 標本 t 検定)、12 週後の HbA1c は $1.08 \pm 1.47\%$ (63 例の平均値 \pm 標準偏差) の下降が認められた。

自他覚的副作用は、本剤 16.9% (13/77 例)、プラセボ群 6.7% (5/75 例) に発現し、本剤

の主な副作用は浮腫・むくみ（9例）であった。臨床検査値の異常変動は、本剤13.0%、プラセボ群10.7%に発現した。⁵⁾

兼子 俊男, 馬場茂明, 他: 臨牀と研究 1997, 74: 1491

〈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〉

国内第Ⅲ相試験

食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてSU剤使用で効果不十分な2型糖尿病患者149例を対象に、1日1回本剤30mgあるいはプラセボを12週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した。

その結果、本剤はプラセボ群に比べて総合血糖改善度は有意に優れ（ $p \leq 0.001$ 、2標本Wilcoxon検定）、HbA1c（JDS値）は4週以降有意に低下し（ $p \leq 0.01$ 、2標本t検定）、12週後のHbA1c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。

自他覚的副作用は、本剤10.5%（8/76例）、プラセボ群6.8%（5/73例）に発現し、本剤の主な副作用は浮腫・むくみ（3例）であった。臨床検査値の異常変動は、本剤18.4%、プラセボ群8.2%に発現した。⁶⁾

兼子 俊男, 馬場茂明, 他: 臨牀と研究 1997, 74: 1515

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

国内第Ⅲ相試験

食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤使用で効果不十分な2型糖尿病患者130例を対象に、1日1回本剤30mgあるいはプラセボを16週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した。

その結果、本剤はプラセボ群に比べて空腹時血糖は4週以降有意に下降した（ $p \leq 0.01$ 、2標本t検定）。HbA1c（JDS値）は8週以降有意に下降し（ $p \leq 0.05$ 、2標本t検定）、16週後のHbA1c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。

自他覚的副作用は、本剤23.4%、プラセボ群7.9%に認められ、本剤の主な副作用は浮腫（6例）であった。臨床検査値の異常変動は、本剤25.0%、プラセボ群23.8%に発現した。

（承認時資料：2002年6月）

〈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〉

国内第Ⅲ相試験

食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてビグアナイド系薬剤（メトホルミン）使用で効果不十分な2型糖尿病患者173例を対象に、1日1回本剤15mgを12週間、その後30mgを16週間あるいはプラセボを28週間経口投与する二重盲検比較対照試験を実施した。その結果、本剤はプラセボ群に比べて空腹時血糖値及びHbA1c（JDS値）は4週以降有意に下降し（ $p \leq 0.05$ 、2標本t検定）、28週後のHbA1c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、本剤15.7%（13/83例）、プラセボ群11.6%（10/86例）に認められ、本剤の主な副作用は浮腫（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。

（承認時資料：2008年12月）

〈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〉

国内第Ⅲ相試験

食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてインスリン製剤使用で効果不十分な2型糖尿病患者121例を対象に、1日1回本剤30mgあるいはプラセボを16週間経口投与する二

重盲検比較対照試験を実施した。

その結果、本剤は投与開始時と比べて空腹時血糖値は4週、12週及び16週 ($p < 0.01$ 、1標本 t 検定) で、HbA1c (JDS 値) は4週以降有意に下降し ($p < 0.001$ 、1標本 t 検定)、16週後の HbA1c 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、本剤 66.7% (40/60例)、プラセボ群 44.3% (27/61例) に認められ、本剤の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。

(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 SU 剤使用で効果不十分な 2 型糖尿病患者 250 例を対象に、1 日 1 回本剤 30mg より投与を開始し、症状により 15mg への減量あるいは 45mg への増量を可能とし、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。

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

兼子俊男, 馬場茂明, 他: 臨牀と研究 1997, 74: 1557

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

再審査結果公表年月日: 2009年12月21日

内容: 薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

Ⅵ：薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チアゾリジン誘導体

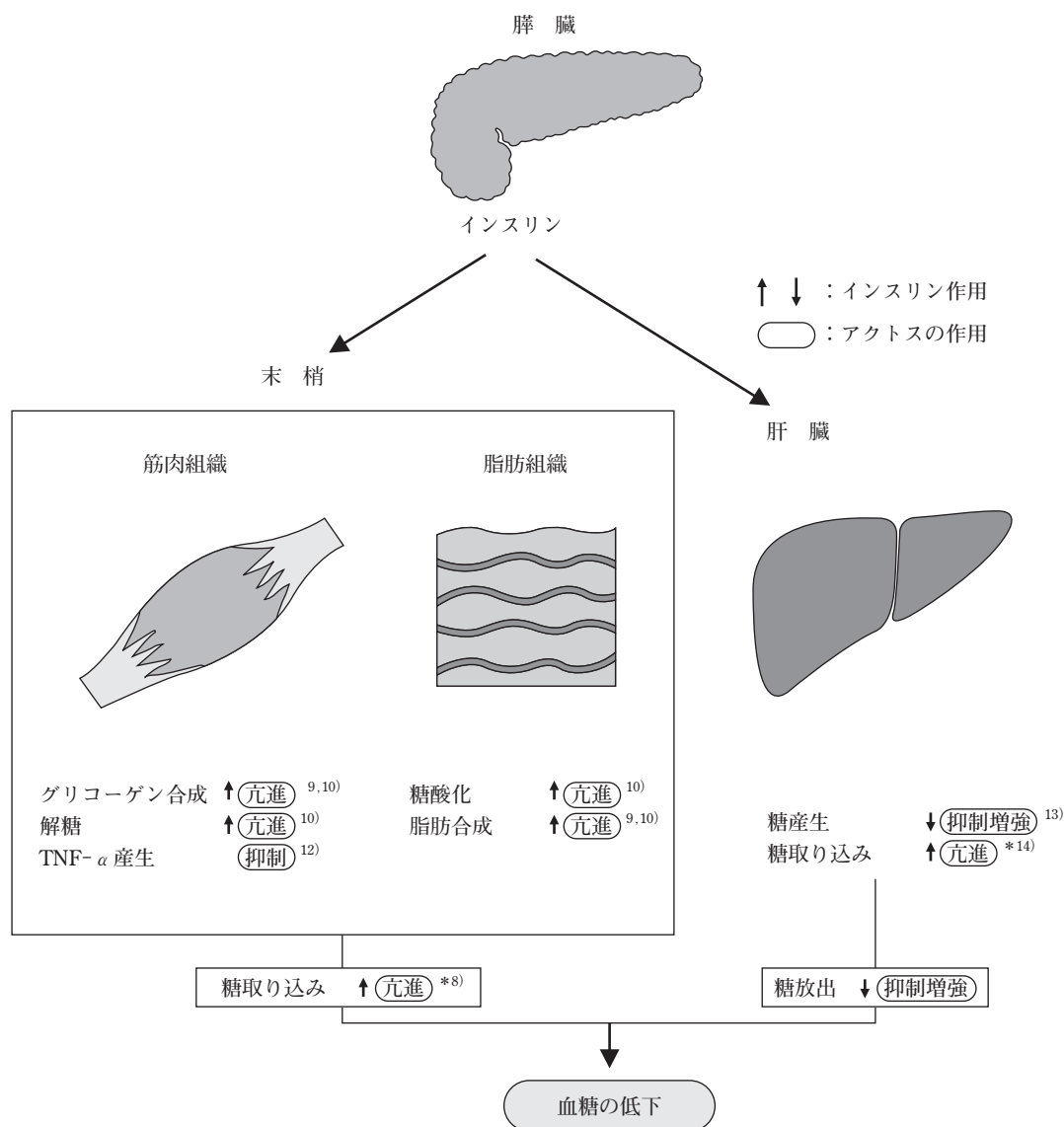
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ピオグリタゾン⁹は末梢（筋肉組織、脂肪組織）及び肝臓におけるインスリン抵抗性を改善することにより、末梢では糖の取り込み及び糖の利用を促進し、肝臓では糖の放出を抑制して血糖を低下させる。

■インスリン抵抗性改善作用を示すアクトスの作用点



*この作用は臨床試験で認められている。

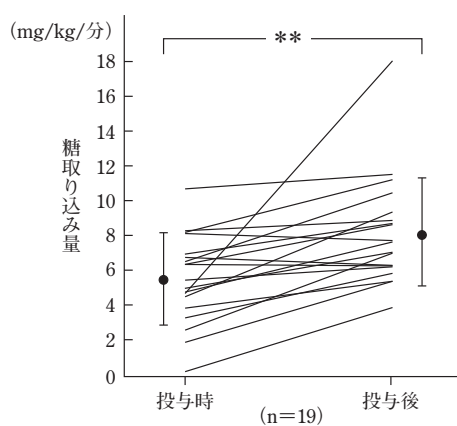
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 末梢組織におけるインスリン抵抗性改善作用

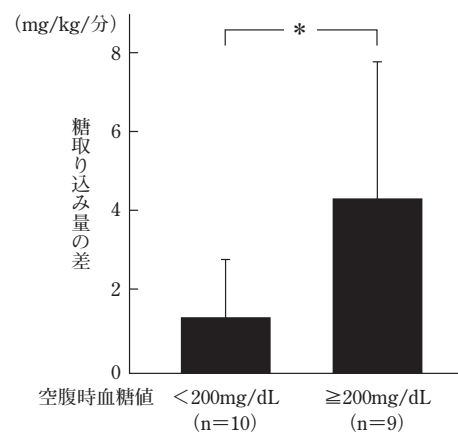
①糖取り込み促進作用

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

■糖取り込み作用



■空腹時血糖値別の糖取り込み作用



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

[試験方法]

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

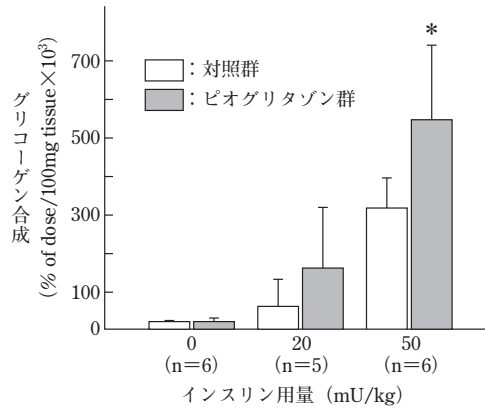
投与方法：アクトス1日1回30mgを3ヵ月間投与した。

測定法：正常血糖高インスリンランプ法を用いて末梢の糖取り込みを算出した。

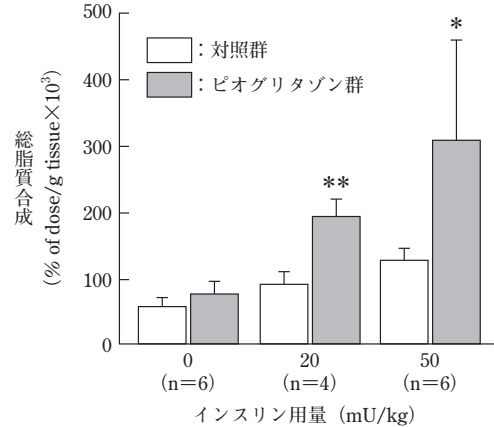
②糖取り込み促進作用（マウス）

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

■横隔膜での糖取り込み促進作用



■脂肪組織での糖取り込み促進作用



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

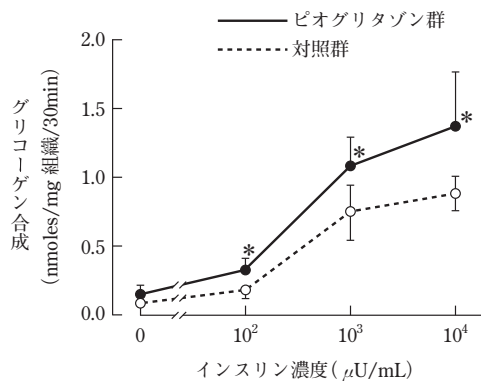
[試験方法]

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

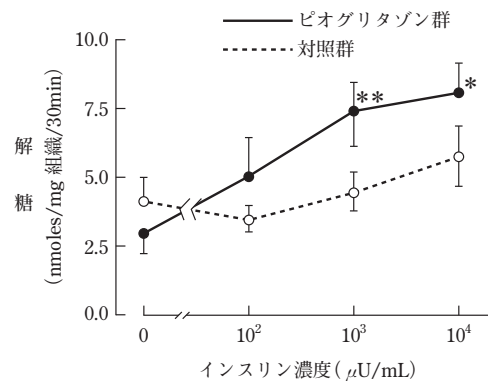
③グリコーゲン合成及び解糖亢進作用（ラット）

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

■グリコーゲン合成亢進作用



■解糖亢進作用



平均値±標準偏差 (n = 5)

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

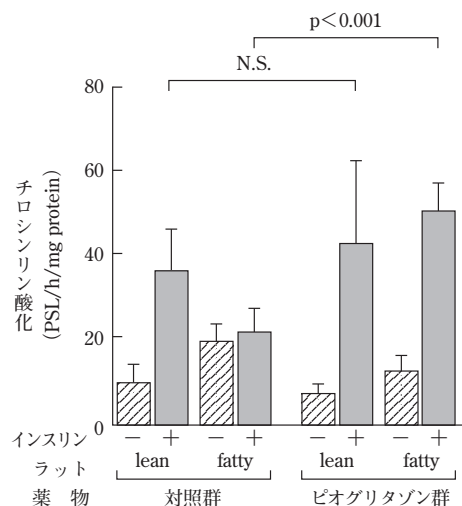
[試験方法]

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

④インスリンの細胞内情報伝達機構の改善作用（ラット）

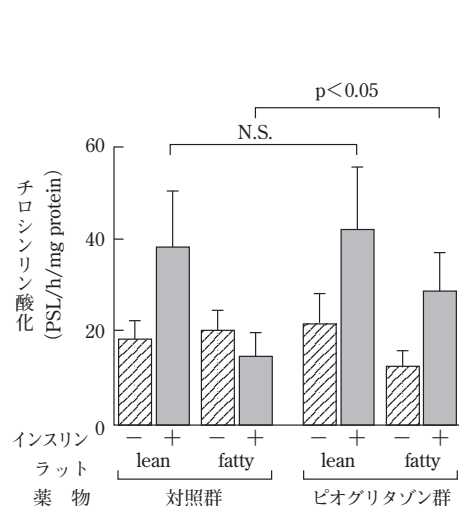
Wistar fatty ラットの骨格筋において、ピオグリタゾン（PIO）はグルコース取り込み、グリコーゲン合成などに関するインスリン受容体（IRs）・インスリン受容体基質（IRS-1）のリン酸化、及びその後のシグナル伝達に参与するPI3（ホスファチジルイノシトール3）キナーゼ活性が低下しているのを正常化した。一方、正常ラット（lean ラット）では影響は認められなかった。¹¹⁾

■インスリン受容体（IRs）のリン酸化に及ぼす影響



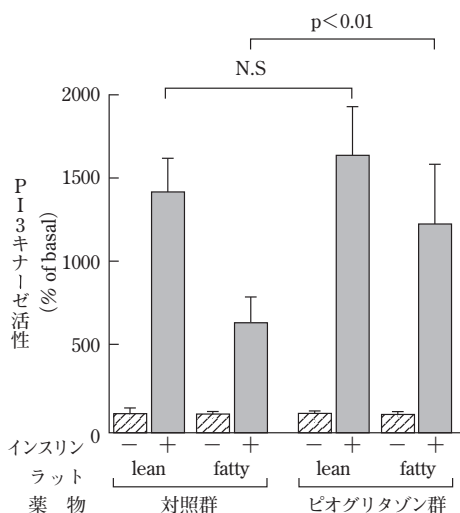
平均値±標準偏差 (n = 6)、Studentのt検定

■インスリン受容体基質（IRS-1）のリン酸化に及ぼす影響



平均値±標準偏差 (n = 6)、Studentのt検定

■PI3 キナーゼ活性化に及ぼす影響



平均値±標準偏差 (n = 4~6)、Studentのt検定

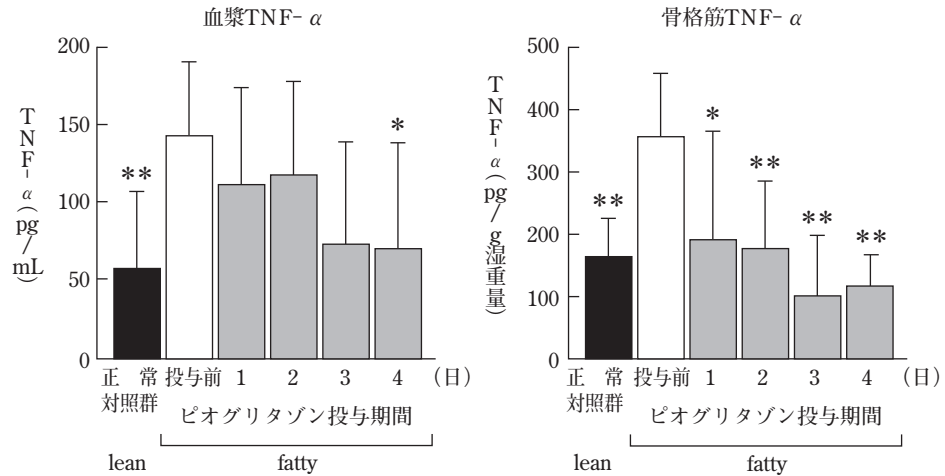
[試験方法]

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

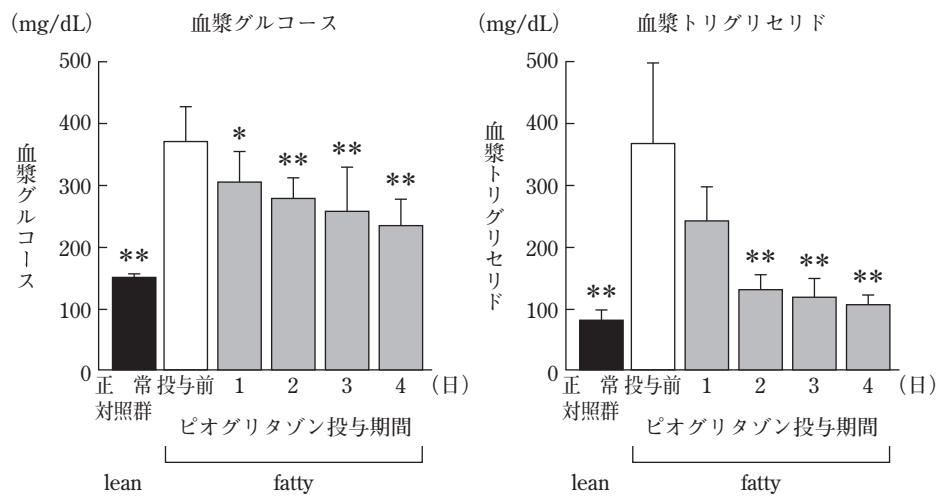
⑤ TNF- α の低下作用（ラット）

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

■血漿及び骨格筋 TNF - α の低下作用



■血漿グルコース及び血漿トリグリセリド低下作用



平均値±標準偏差 (n = 9、10)

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

[試験方法]

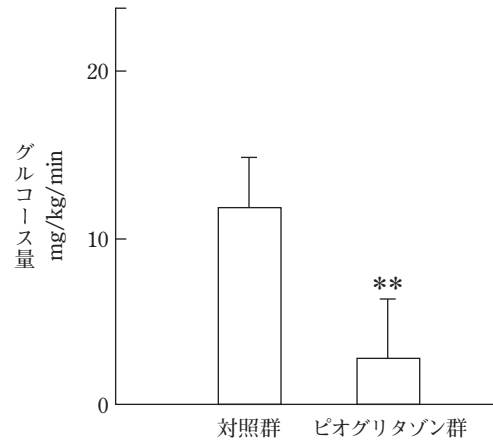
Wistar fatty ラット (16 週齢雄性) を、ピオグリタゾン投与前、ピオグリタゾン 3mg/kg/日の経口投与 1、2、3、4 日後に屠殺した。無投与の同齢雄性 lean ラットを正常対照群として、血漿及び骨格筋の TNF- α 、血漿グルコース、トリグリセリドを測定した。

2) 肝臓におけるインスリン抵抗性改善作用

①糖産生抑制作用 (ラット)

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

■肝からの糖産生に対する作用



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

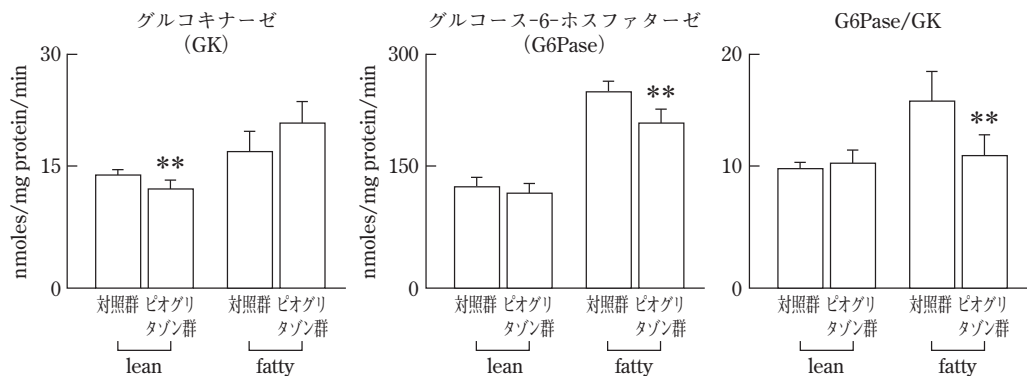
[試験方法]

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

②糖産生に関与する肝酵素への作用 (ラット)

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

■肝における糖代謝関連酵素に対する作用



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

[試験方法]

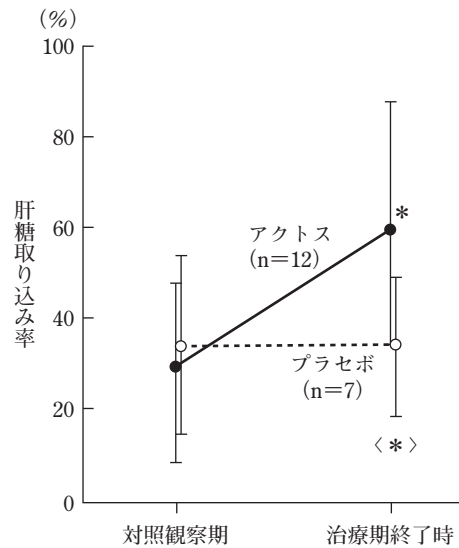
Wistar fatty ラット (11 週齢雄性) にピオグリタゾン 3mg/kg/日を7日間経口投与後、肝臓をホモジナイズし、糖代謝関連酵素活性を測定した。

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

③肝での糖取り込み促進作用

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

■糖取り込み作用



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

[試験方法]

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

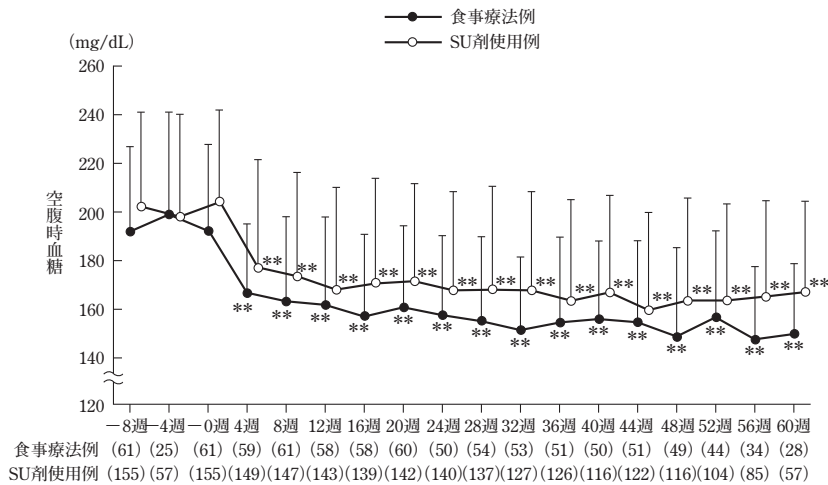
投与方法：アクトス1日1回朝食前又は朝食後に30mgを12週間投与した。

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

3) 空腹時血糖値及び HbA1c 低下作用

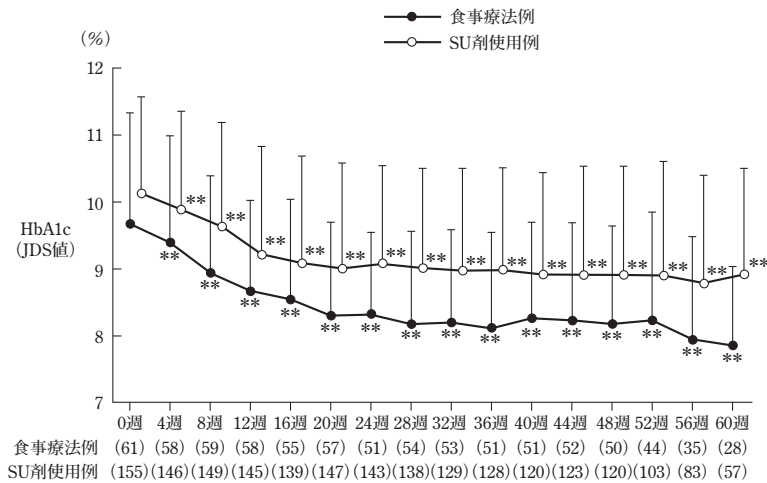
アクトス投与により、空腹時血糖値及び HbA1c はいずれも 4 週目より有意に低下し、1 年以上安定した推移を示した。⁷⁾

■ 空腹時血糖の推移



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

■ HbA1c の推移



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

[試験方法]

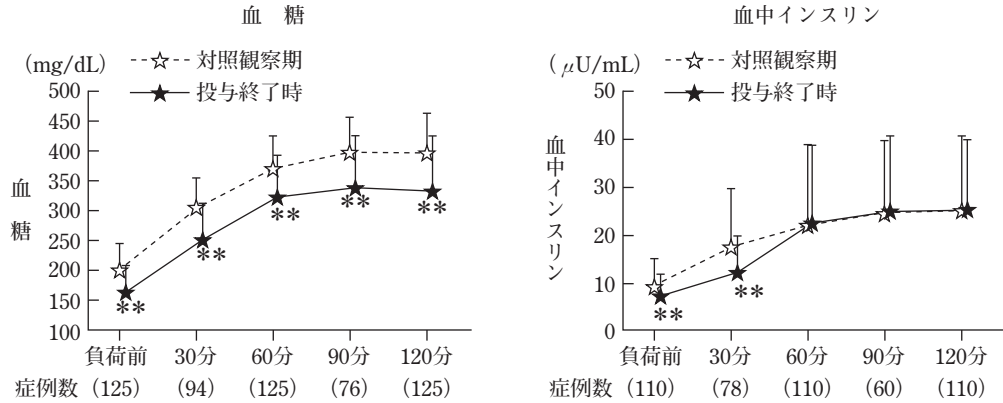
対象患者：食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみあるいは食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてSU剤使用中の2型糖尿病患者で、観察期開始時及び終了時の空腹時血糖がいずれも150mg/dL以上、かつこれら2回の空腹時血糖の変化量が30mg/dL以内の患者250例（食事療法群70例、SU使用群180例）

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

4) 経口ブドウ糖負荷試験

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

■ 75g 経口ブドウ糖負荷試験



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

[試験方法]

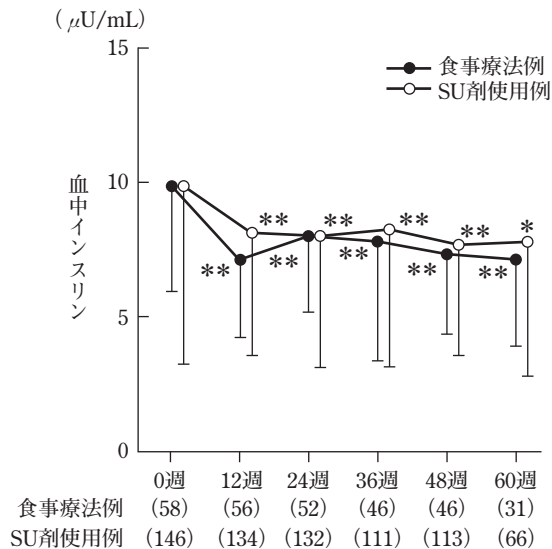
対象患者：食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみあるいは食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えて SU 剤使用中の 2 型糖尿病患者で、観察期開始時及び終了時の空腹時血糖がいずれも 150mg/dL 以上、かつこれら 2 回の空腹時血糖の変化量が 30mg/dL 以内の症例。

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

5) 空腹時血中インスリン値に対する作用

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

■ 血中インスリン値の推移



[試験方法]

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

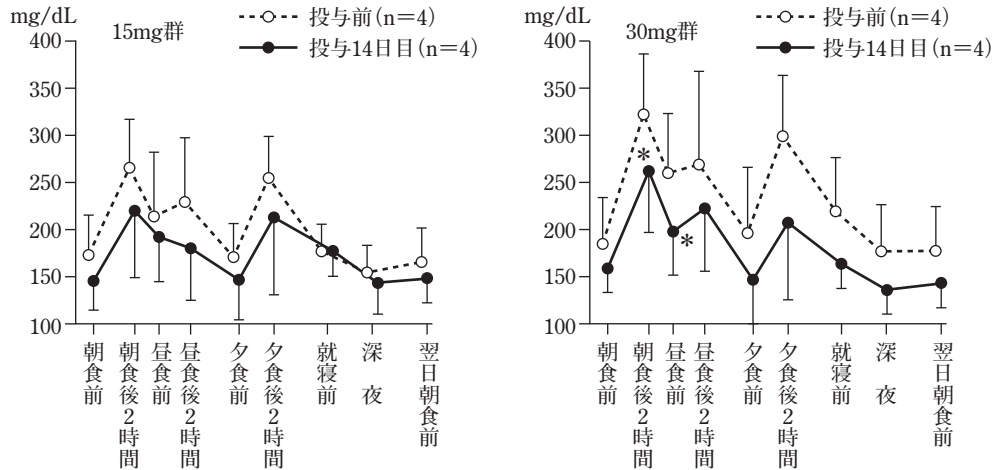
投与方法：アクトス 1 日 1 回 30mg を朝食前又は朝食後に、原則として 48 週間以上投与した。

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

6) 血糖の日内変動に及ぼす影響

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

■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 : $p > 0.05$

[試験方法]

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

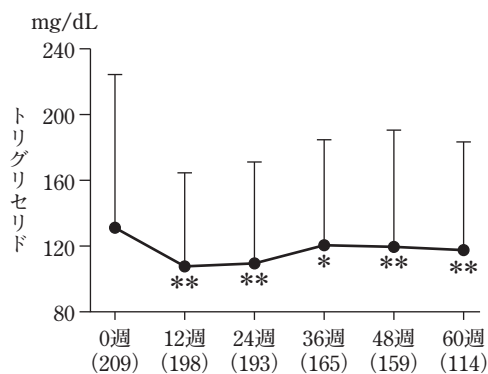
投与方法：アクトス 1 日 1 回 15mg 又は 30mg を朝食後に、14 日間投与した。

7) その他の作用

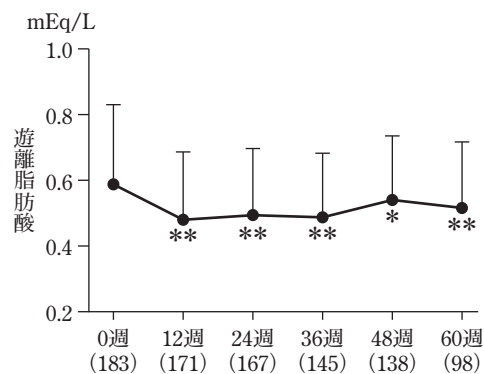
①脂質代謝に及ぼす影響

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

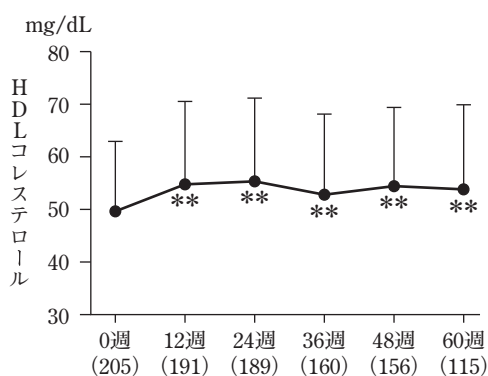
■トリグリセリド



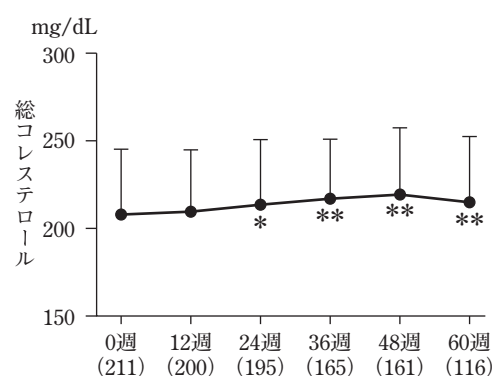
■遊離脂肪酸



■HDLコレステロール



■総コレステロール



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

[試験方法]

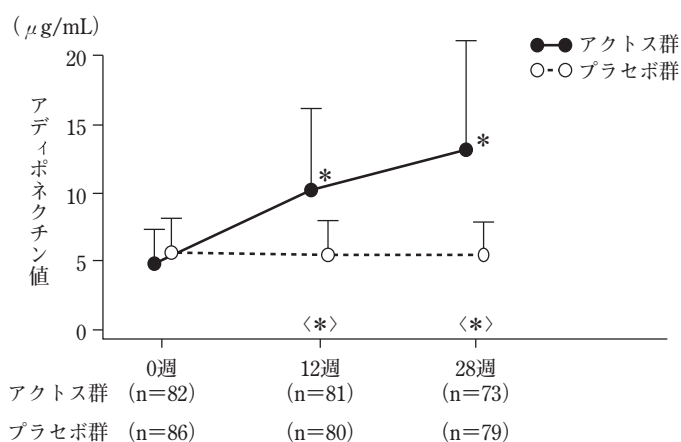
対象患者：食事療法（一部の症例では併せて運動療法）のみあるいは食事療法（一部の症例では併せて運動療法）に加えてSU剤使用中の2型糖尿病患者で、観察期開始時及び終了時の空腹時血糖がいずれも150mg/dL以上、かつこれら2回の空腹時血糖の変化量が30mg/dL以内の症例。

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

②アディポネクチンに及ぼす影響

アクトス投与により、アディポネクチンは有意に上昇した。

■アディポネクチンの推移



平均値±標準偏差、()内の数字は症例数

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

* : $p < 0.05$

[試験方法]

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

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

（承認時資料：2008年12月）

(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

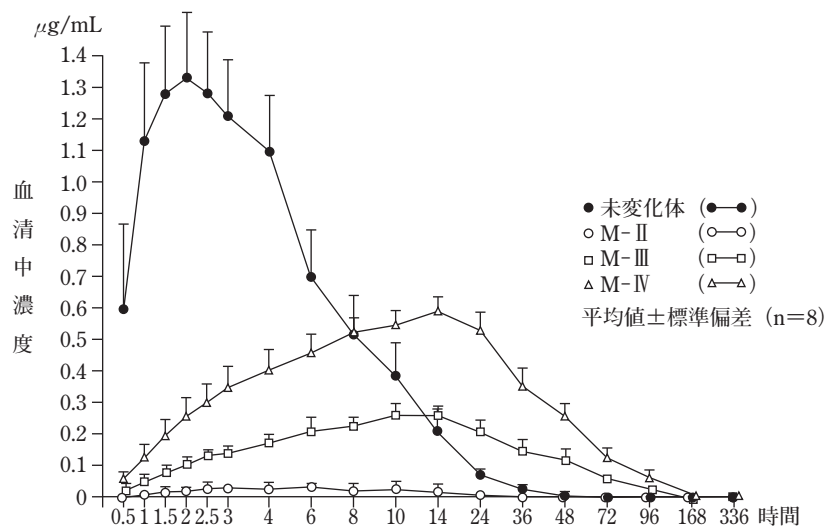
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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、46 頁参照）が検出された。未変化体及び活性代謝物（M－Ⅱ～Ⅳ）の血清中濃度の推移は下記のとおりであった。

■未変化体及び活性代謝物の血清中濃度の推移



■未変化体及び活性代謝物のパラメータ

化合物	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{\max} (h)	$AUC_{0-336\text{h}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体	1.4 ± 0.2	1.8 ± 0.4	11.6 ± 2.2	5.4 ± 1.7
M－Ⅱ	0.04 ± 0.02	4.8 ± 2.5	0.4 ± 0.3	—
M－Ⅲ	0.3 ± 0.0	11.5 ± 2.1	12.8 ± 2.1	25.0 ± 4.7
M－Ⅳ	0.6 ± 0.1	14.8 ± 4.0	29.5 ± 4.5	23.8 ± 2.7

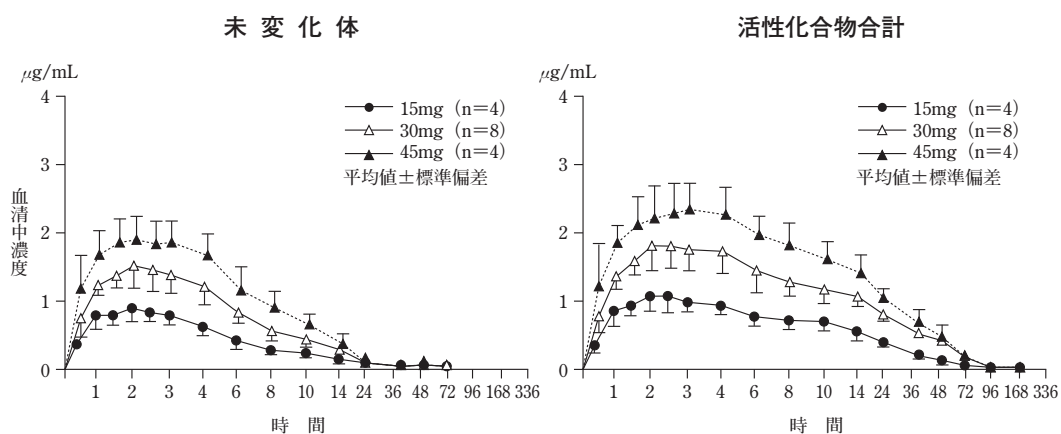
平均値±標準偏差 (n = 8)

(承認時資料：1999年9月)

② 15mg ~ 45mg 投与での検討

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

■未変化体及び活性化合物合計の血清中濃度の推移



■未変化体及び活性化合物合計のパラメータ

化合物	投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC ¹⁾ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)		MRT ²⁾ (h)
						α	β	
未変化体	15	4	0.9 ± 0.2	1.6 ± 0.5	6.5 ± 1.0	5.0 ± 0.6		7.1 ± 1.2
	30	8	1.5 ± 0.3	1.9 ± 0.5	13.9 ± 3.1	3.0 (n=1)	7.0 (n=1)	
	45	4	1.9 ± 0.4	2.4 ± 0.8	18.3 ± 4.9	3.5 ± 1.4	6.2 ± 1.0	8.4 ± 1.1
活性化合物合計	15	4	1.1 ± 0.2	2.3 ± 0.3	26.2 ± 2.1	15.4 ± 3.4		27.1 ± 2.6
	30	8	1.9 ± 0.4	2.3 ± 0.4	57.7 ± 9.3	20.4 ± 3.1		32.6 ± 3.6
	45	4	2.4 ± 0.4	2.9 ± 0.9	75.6 ± 16.7	20.3 ± 1.5		36.6 ± 3.5

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

平均値±標準偏差

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

■30mg投与時の未変化体及び血清中代謝物のAUC

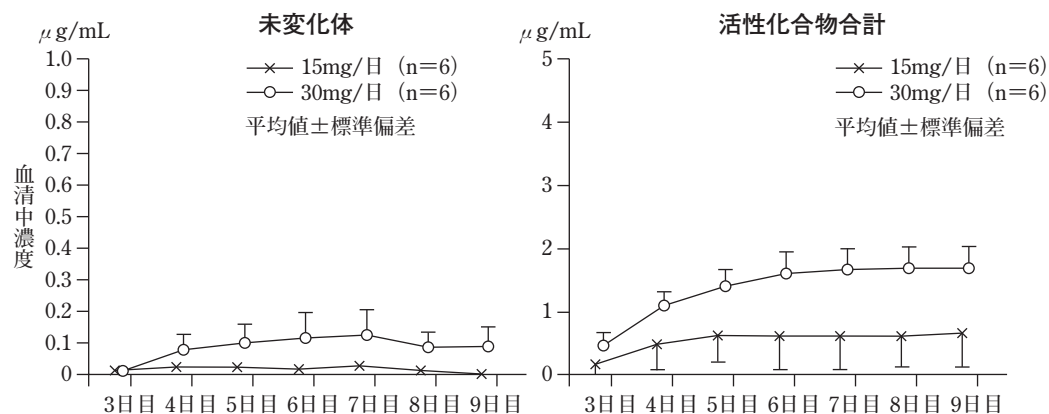
化合物	AUC _{0-336h} (µg·h/mL)
未変化体	13.9 ± 3.1
M-I	検出されず
M-II	0.4 ± 0.3
M-III	12.1 ± 2.8
M-IV	31.2 ± 4.5
M-V	1.9 ± 0.4

平均値±標準偏差 (n=8)

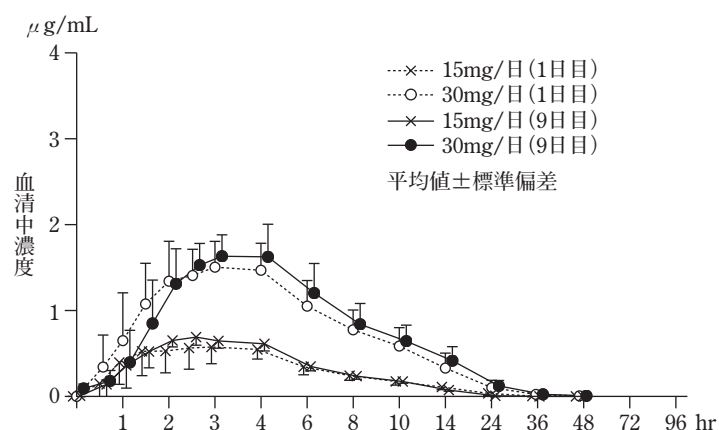
2) 反復投与での検討 (健康成人)

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。¹⁾

■血清中未変化体及び活性化合物合計の C_{min} の推移



■第 1 日目と第 9 日目の血清中未変化体濃度の推移



■未変化体及び活性化合物合計のパラメータ

化合物	投与条件	例数	日数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	AUC ¹⁾ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)		MRT ²⁾ (h)
							α	β	
未変化体	15mg/日	6	1日目	0.7 ± 0.2	2.3 ± 1.1	5.2 ± 0.7	4.4 ± 1.0		8.0 ± 2.1
			9日目	0.7 ± 0.1	2.5 ± 0.9	4.8 ± 0.4	$1.8 (n=1)$	$6.6 (n=1)$	
	30mg/日	6	1日目	1.7 ± 0.3	2.9 ± 1.2	14.9 ± 4.5	4.9 ± 1.3		8.4 ± 1.6
			9日目	1.7 ± 0.3	3.0 ± 0.5	15.3 ± 4.0	4.9 ± 0.9		7.7 ± 0.7
活性化合物合計	15mg/日	6	1日目	0.9 ± 0.2	3.7 ± 1.3	19.9 ± 2.5	18.6 ± 4.1		18.0 ± 1.4
			9日目	1.5 ± 0.1	3.1 ± 1.1	22.6 ± 1.4	16.2 ± 2.8		10.2 ± 0.1
	30mg/日	6	1日目	2.1 ± 0.2	3.3 ± 1.0	49.0 ± 7.5	17.4 ± 2.3		18.2 ± 0.9
			9日目	3.4 ± 0.5	3.7 ± 1.3	57.5 ± 10.3	20.5 ± 6.0		10.8 ± 0.3

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

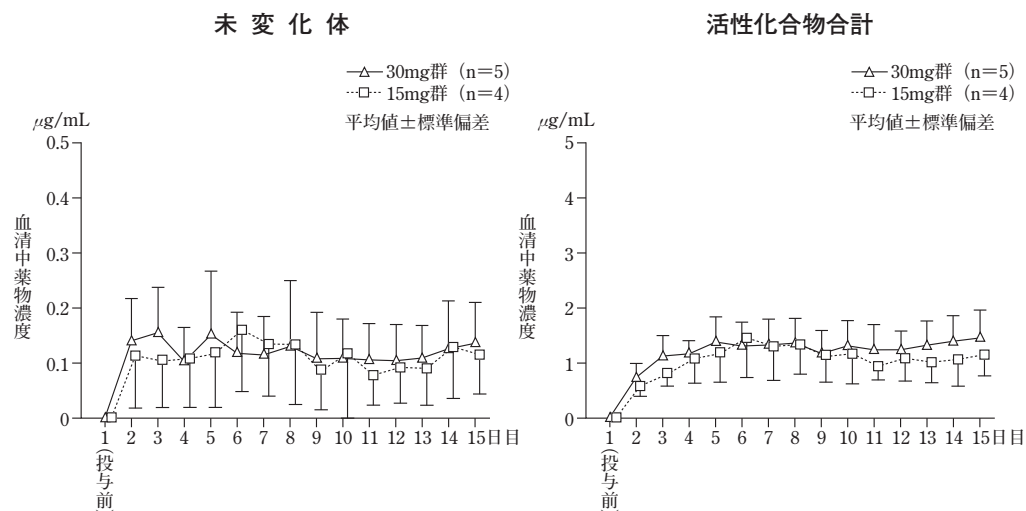
平均値±標準偏差

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

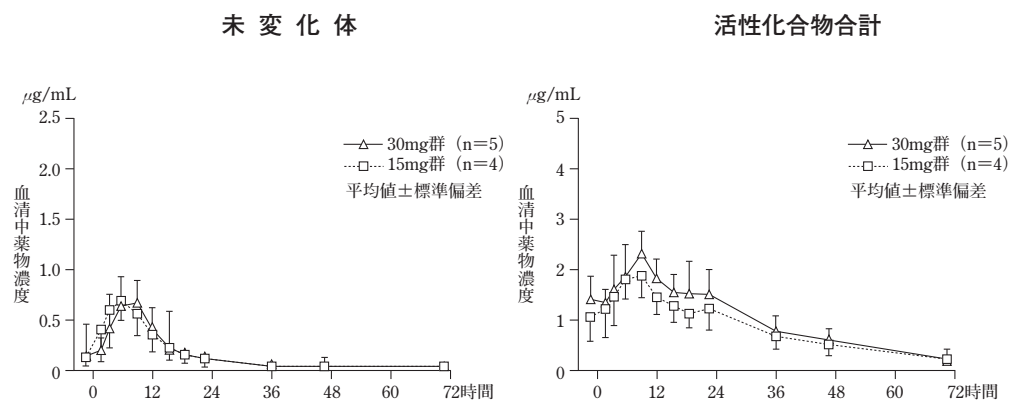
3) 糖尿病患者での検討

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

■未変化体と活性化化合物合計の血清中 C_{min} の推移



■定常状態における未変化体及び活性化化合物合計の血清中濃度の推移



■定常状態における未変化体及び活性化化合物合計のパラメータ

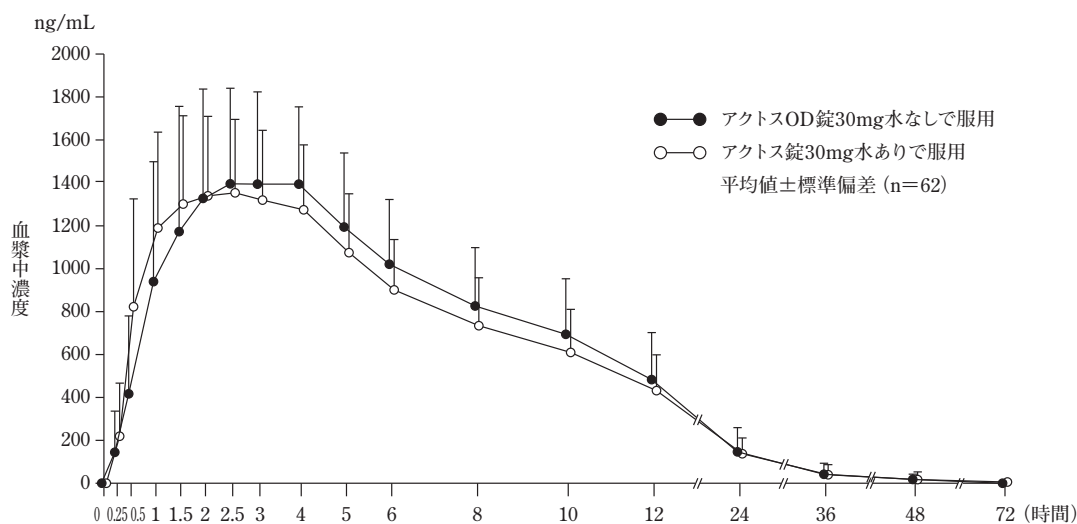
	投与量	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体	15mg	4	0.8 ± 0.3	0.1 ± 0.1	8.7 ± 3.4	5.2 ± 1.4
	30mg	5	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.1	8.4 ± 2.2	4.1 ± 1.2
活性化化合物合計	15mg	4	1.9 ± 0.4	1.1 ± 0.5	34.5 ± 9.2	19.3 ± 1.6
	30mg	5	2.4 ± 0.4	1.4 ±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

平均値±標準偏差

4) アクトス OD 錠とアクトス錠の生物学的同等性 (健康成人)

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

■未変化体の血漿中濃度の推移



■未変化体及び活性化合物のパラメータ

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

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

[生物学的同等性の確認方法]

両剤投与後の未変化体血漿中濃度の実測値に基づく AUC_{0-72} 、 C_{max} の自然対数変換後の平均値の差の両側信頼区間 (信頼係数:90%) が $\ln(0.8) \sim \ln(1.25)$ の範囲にあるとき、両剤は生物学的に同等であると判断する。

(承認時資料: 2010年1月)

(3) 中毒域

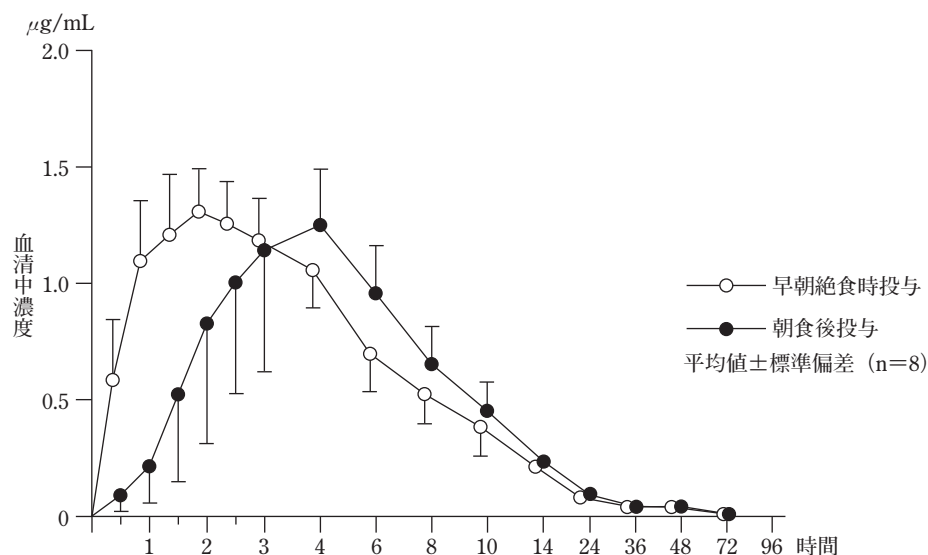
該当資料なし

(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 T_{max} の延長がみられたが、 C_{max} 及び AUC に差異は認められなかった。¹⁾

■未変化体の血清中濃度の推移



■未変化体のパラメータ

投与条件	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (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 ¹⁾	8.7 ± 2.1 ¹⁾
朝食後	1.4 ± 0.3	3.7 ± 1.1	11.2 ± 2.5	4.0 ± 0.8	

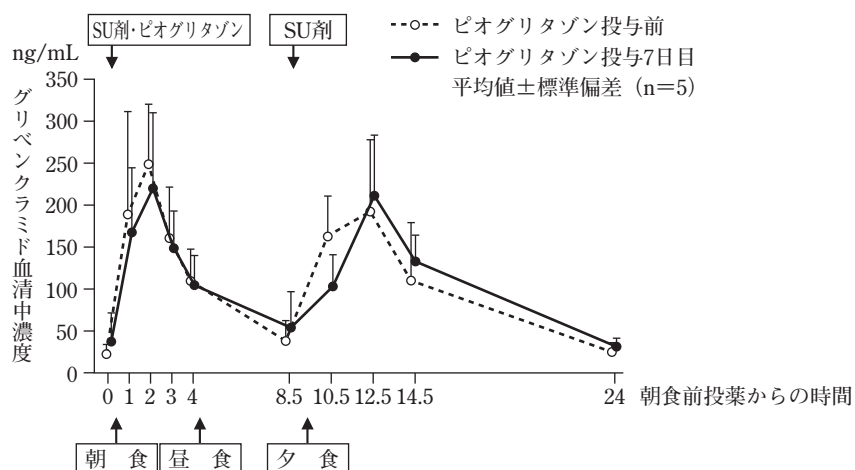
平均値 ± 標準偏差 (n = 8)

2) SU 剤併用時の血清中濃度

① SU 剤の血清中濃度

グリベンクラミド 10mg/日（分2）使用中の2型糖尿病患者5例を対象に、ピオグリタゾンとして30mgを7日間併用投与し、ピオグリタゾン投与前及び7日目のグリベンクラミドの血清中濃度を測定したとき、ピオグリタゾン投与前後のグリベンクラミドの薬物動態及び蛋白結合率に大きな変化は認められなかった。また、同時に検討されたグリクラジドでも同様な結果を示した。¹⁶⁾

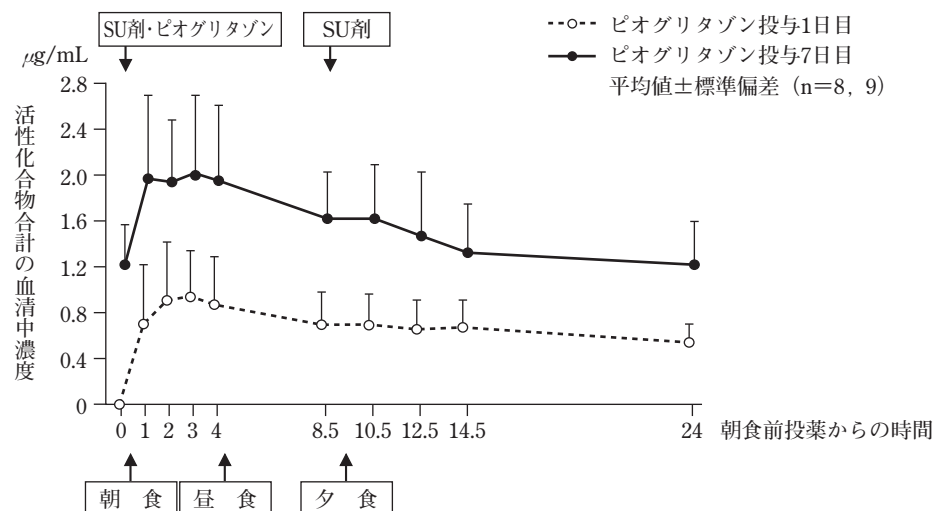
■グリベンクラミドの血清中濃度の推移



②ピオグリタゾンの血清中濃度

グリベンクラミド 5～10mg/日（分2）又はグリクラジド 160mg/日（分2）使用中の2型糖尿病患者9例を対象に、ピオグリタゾンとして30mgを7日間併用投与し、ピオグリタゾン投与の1日目と7日目の血清中濃度を測定したとき、活性化化合物合計の投与7日目の薬物動態は、食事療法のみの2型糖尿病患者の薬物動態（36頁参照）と近似していた。¹⁶⁾

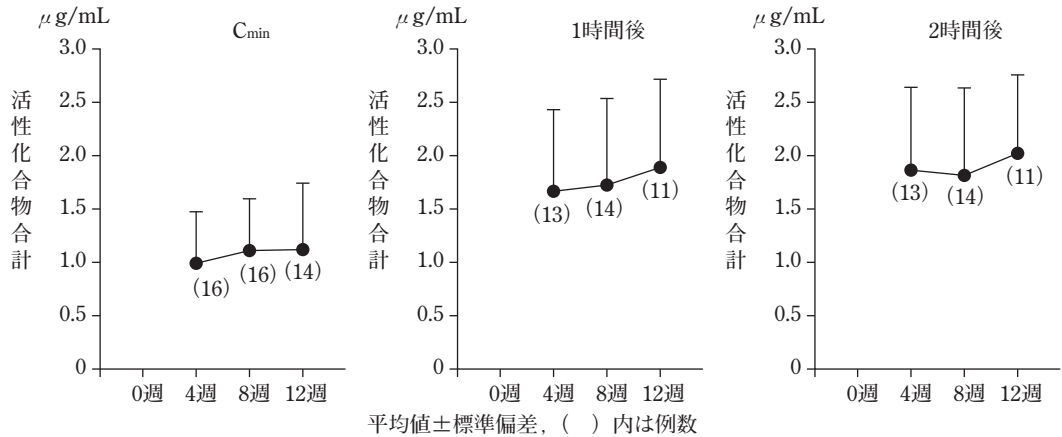
■ピオグリタゾンの血清中濃度の推移



3) 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 C_{min} 、投与1時間後及び2時間後の濃度は、食事療法のみ及びSU剤使用中の2型糖尿病患者の活性化化合物合計の血清中濃度（36、39頁参照）と近似していた。¹⁷⁾

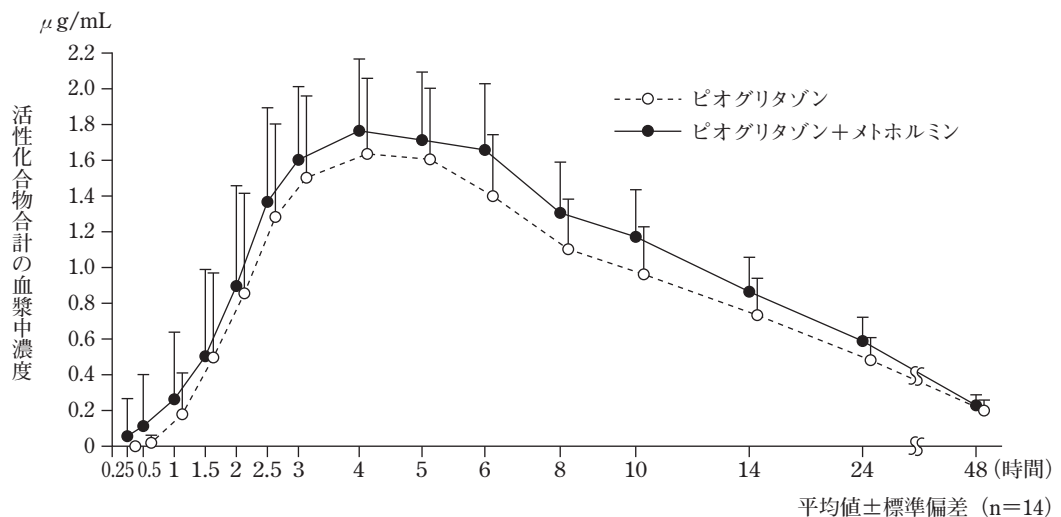
■活性化化合物合計の血清中濃度の推移



4) 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、休薬期間に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、ピオグリタゾン単回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。

■活性化化合物合計の血漿中濃度の推移



(承認時資料：2008年12月)

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、アクトス OD 錠 30 を水なしであるいはアクトス錠 30 を 200mL の水とともに単回経口投与したとき、未変化体の消失速度定数はアクトス OD 錠、アクトス錠で $0.1108 \pm 0.02746\text{h}^{-1}$ 、 $0.1122 \pm 0.02954\text{h}^{-1}$ であった（平均値±標準偏差）。

（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、アクトス OD 錠 30 を水なしであるいはアクトス錠 30 を 200mL の水とともに単回経口投与したとき、未変化体のみかけのクリアランスはアクトス OD 錠、アクトス錠で $2.12 \pm 0.747\text{L/h}$ 、 $2.00 \pm 0.688\text{L/h}$ であった（平均値±標準偏差）。

（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 $30.19 \pm 13.06\text{L}$ であった（平均値±標準偏差）。¹⁸⁾

(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) [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。¹⁹⁾

◇吸収経路

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

◇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。¹⁹⁾

◇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。¹⁹⁾

5. 分 布

(1) 血液—脳関門通過性

(参考) [ラット]

ラットでは通過しにくい。¹⁹⁾ 濃度は「VII.5.(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液—胎盤関門通過性

(参考) [ラット]

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

■胎児への移行性

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

平均値±標準偏差、n = 3

(3) 乳汁への移行性

(参考) [ラット]

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

■乳汁、乳腺中への移行性

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

平均値 ± 標準偏差、n = 3

(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) [ラット]

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

■各組織への移行性

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

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

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

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

◇代謝部位

(参考) [in vitro]

ラットの脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、十二指腸の切片と血液を用いた *in vitro* での試験の結果、ピオグリタゾン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。

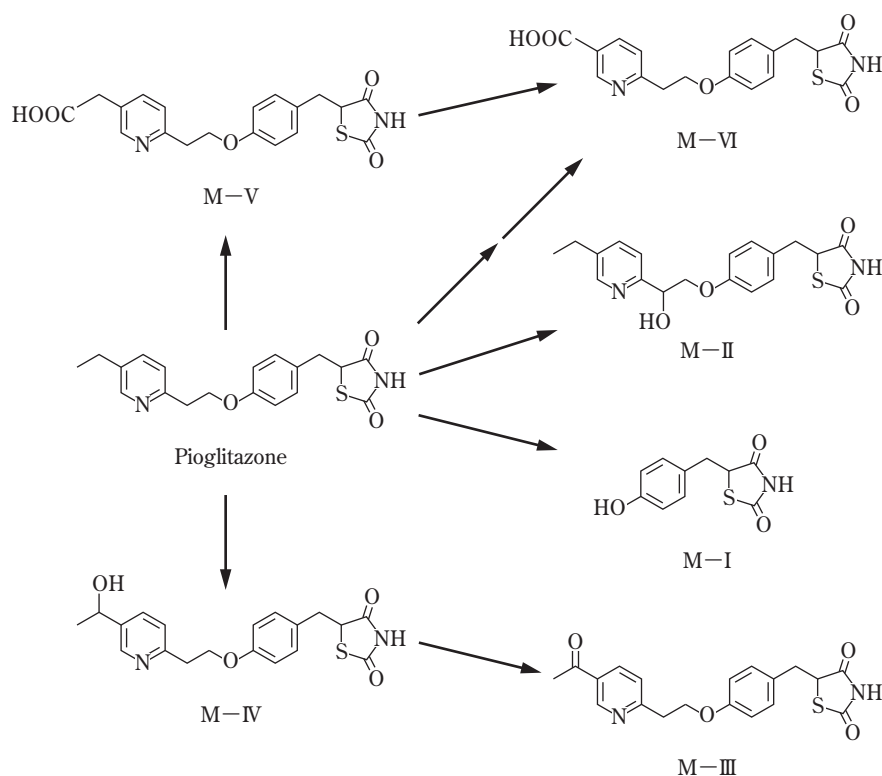
(承認時資料：1999年9月)

◇代謝経路

(参考) [ラット、イヌ]

[¹⁴C] ピオグリタゾン塩酸塩を投与したラット、イヌの体液、組織、排泄物中の代謝物を検索、同定し、下記の代謝経路を推定した。ピオグリタゾンは体内でエーテル部の開裂 (M-I)、メチレン部の水酸化 (M-II、M-IV)、M-IVの酸化 (M-III)、エチル基の酸化 (M-V) と末端炭素の脱離 (M-VI) によって代謝され、さらに、代謝物の一部は抱合体として存在する。²⁰⁾

■推定代謝経路 (ラット、イヌ)



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

(参考) [in vitro]

ヒトの血清中の主代謝物である M-IV への代謝には CYP1A1、1A2、2C8、2C9 (Arg)、2C9 (Cys)、2C19、2D6、3A4 が、M-II への代謝には CYP2C8、2C9 (Cys) 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 分子種発現ミ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。

(承認時資料：1999年9月)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

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

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(参考) [ラット]

M-Ⅱ、M-Ⅲ、M-Ⅳは、Wistar fatty ラットの血糖低下作用において、未変化体の約 1/2 の活性を示す活性代謝物である。比率は「Ⅶ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照 (承認時資料：1999 年 9 月)

7. 排泄

◇排泄部位及び経路

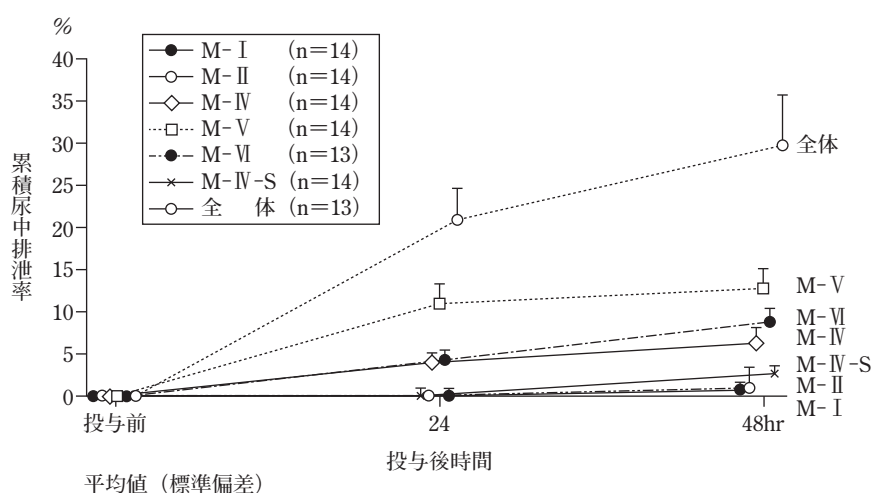
(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

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

◇排泄率

健康成人を対象にピオグリタゾンとして 30mg を早朝空腹時に経口投与したとき、投与 48 時間までの非抱合体と抱合体を含む累積尿中排泄率は 29.6%であった。その主成分は M-Ⅴ (12.4%)、M-Ⅵ (7.8%)、M-Ⅳ (7.7%)、M-Ⅳ-S (含む) であった。²¹⁾

■累積尿中排泄率



(参考) [マウス、ラット、イヌ、サル]

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

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

■経口投与時の排泄率

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

平均値±標準偏差、n = 3

a) 胆管ろう形成ラット (十二指腸内投与)

b) 消化管内容物を含む

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

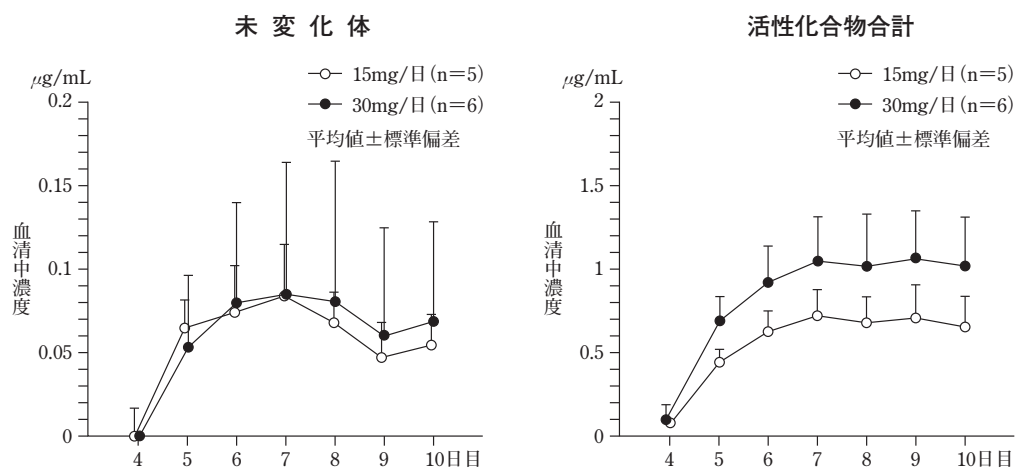
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

高齢健常者での検討

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。²²⁾

■血清中未変化体及び活性化合物合計の C_{min} の推移



■未変化体及び活性化合物合計のパラメータ

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

1) 第1日目はAUC_{0-72h}、第10日目はAUC_{0-24h}

平均値±標準偏差

2) 第1日目はMRT_{0-72h}、第10日目はMRT_{0-24h}

11. その他

該当しない

Ⅷ：安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 [輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。]

2.3 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、薬剤の効果を確認、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 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）。
- 8.10 α -グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の 3 剤を併用投与する場合の安全性は確立していない。臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている。
- 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¹⁹⁾。

(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。
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 フィブレ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。	血糖降下作用の増強又は減弱による。
リファンピシン等の CYP2C8 を誘導する薬剤	リファンピシンと併用するとピオグリタゾンの AUC が 54% 低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。	CYP2C8 を誘導することにより、本剤の代謝が促進されると考えられる。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 心不全（頻度不明）

心不全が増悪あるいは発症することがあるので、浮腫、急激な体重増加、心不全症状・徴候（息切れ、動悸、心胸比増大、胸水等）がみられた場合には投与を中止し、ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に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ると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、Al-P 等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3 参照]

11.1.4 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）

(解説)

■心不全及び浮腫について下記の点にご留意ください

[投与開始前のチェックポイント]

(1) 心不全を増悪あるいは発症したとの報告がありますので、心不全及び心不全の既往歴のある患者には投与しないでください。

循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがありますので、心筋梗塞、狭

心症、心筋症、高血圧性心疾患等の心疾患のある患者さんには、投与の必要性を十分に見極め、また、1日1回15mgから投与を開始するなど慎重に投与してください。

- (2) 心不全を増悪あるいは発症したとの報告例には高齢者が多いこと、また、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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、特定の背景を有する患者や浮腫、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。

※承認時までのわが国での臨床試験（1日1回ピオグリタゾンとして15mg、30mg又は45mgを投与）において、浮腫は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で男性3.9% (26/665例)、女性11.2% (72/643例)、インスリン併用投与で男性13.6% (3/22例)、女性28.9% (11/38例)にみられている。

[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 [本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：0.7% (9/1,308 例)、インスリン併用投与：33.3% (20/60 例)]

②肝機能障害の合併

③腎機能障害の合併

④脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の合併

⑤栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態

⑥激しい運動や食前・空腹時の運動

⑦過度のアルコール摂取

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

[投与中のチェックポイント]

以下の症状の発現に留意するよう患者さんに指導ください。

①強い空腹感、②発汗、③手指がふるえる、④動悸がする、

⑤落ち着かずイライラする、⑥顔が蒼くなる、⑦頭痛、⑧吐き気、⑨目がかすむ、

⑩体がふらつく、⑪眠ってわからなくなる (昏睡)、⑫ひきつる (痙攣) 等

このような症状が認められた際に、以下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。
- ② 10 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。

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

注1) 血液検査を定期的（3 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。

◆副作用頻度一覧表等

○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)
咽頭不快感	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
掻痒症	2 (0.16)	12 (0.35)
発疹	3 (0.24)	3 (0.09)
全身性皮膚疹	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)
全身性掻痒症	0	2 (0.06)

副作用の種類	臨床試験	製造販売後調査
中毒性皮膚疹	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)

(承認時集計：2002年6月)
(製造販売後調査集計：2005年11月)

○ビグアナイド系薬剤との併用 追加承認時の副作用

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

(承認時集計：2008年12月)

○インスリン製剤との併用 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。

(承認時集計：2009年3月)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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

14.1.1 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。

(OD 錠のみ)

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

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²³⁻²⁶。[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 ヶ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の 3.6mg/kg/日以上の群に膀胱腫瘍がみられた。[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^{27,28}。

Ⅹ：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

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。²⁹⁾

また、マウスの急性毒性試験で本体に比較して、ほぼ同等の毒性を示した M－Ⅲ及び M－Ⅳについても一般薬理作用を一部検討した。M－Ⅲは 30mg/kg（腹腔内）でマウスの最大電撃痙攣、ラットの胃排出能及び腸管内輸送能を抑制した。M－Ⅳは 10 及び 30mg/kg（腹腔内）でマウスの最大電撃痙攣の抑制、マウスのペントバルビタール睡眠時間の延長及びラットの胃排出能の抑制を示した。

（武田薬品・研究所）

(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

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

（武田薬品・研究所）

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

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

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

(武田薬品・研究所)

(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。

(武田薬品・研究所)

(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 ヶ月	♂ : 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 ♂ : ≥ 3.6 mg/kg/日 ♀ : 陰性
マウス	経口・24 ヶ月	2.7、9.1、27.2、90.7	陰性

投与量及び試験結果はピオグリタゾンとして表示

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

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

(武田薬品・研究所)

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

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

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

(武田薬品・研究所)

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

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

(武田薬品・研究所)

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

2. 有効期間

錠：3年

OD錠：36箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

OD錠の場合

20. 取扱い上の注意

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

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

患者向指導箋：有り（「XIII.2.その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：各種後発医薬品

同効薬：糖尿病用薬

7. 国際誕生年月日

1999年7月31日（米国）

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
アクトス錠15	1999年9月22日	21100AMZ00642	1999年11月19日	1999年12月8日
アクトス錠30		21100AMZ00643		
アクトスOD錠15	2010年1月15日	22200AMX00046	2010年5月28日	2010年7月6日
アクトスOD錠30		22200AMX00047		

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

(1) 2002年6月17日：効能又は効果追加

「食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用して十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される2型糖尿病」

(2) 2008年12月22日：効能又は効果追加

「食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用して十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される2型糖尿病」

(3) 2009年3月24日：効能又は効果追加

「食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用して十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される2型糖尿病」

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2009年12月21日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年（1999年9月22日～2005年9月21日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アクトス錠15	3969007F1024	3969007F1024	108756701	610432040
アクトス錠30	3969007F2020	3969007F2020	108757401	610432041
アクトスOD錠15	3969007F3027	3969007F3027	119909301	621990901
アクトスOD錠30	3969007F4023	3969007F4023	119910901	621991001

14. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅺ：文 献

1. 引用文献

- 1) 平賀興吾：臨牀と研究 1997, **74** : 1184-1201
- 2) 兼子俊男, 馬場茂明, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1227-1249
- 3) 兼子俊男, 馬場茂明, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1250-1277
- 4) 兼子俊男, 馬場茂明, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1278-1306
- 5) 兼子俊男, 馬場茂明, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1491-1514
- 6) 兼子俊男, 馬場茂明, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1515-1539
- 7) 兼子俊男, 馬場茂明, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1557-1588
- 8) Yamasaki Y., et al. : Tohoku J. Exp. Med. 1997, **183** : 173-183 (PMID:9550126)
- 9) 池田 衡, 他：薬理と治療 1997, **25** : 337-343
- 10) Sugiyama Y., et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res. 1990, **40** (I) : 263-267 (PMID:2189419)
- 11) Hayakawa T., et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996, **223** : 439-444 (PMID:8670300)
- 12) Murase K., et al. : Diabetologia 1998, **41** :257-264 (PMID:9541164)
- 13) Sugiyama Y., et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res. 1990, **40** (I) : 436-440 (PMID:2192715)
- 14) Kawamori R., et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 1998, **41** : 35-43 (PMID:9768370)
- 15) 林 良成, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1202-1216
- 16) 播 穰治, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1217-1226
- 17) 兼子俊男, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1540-1556
- 18) Wittayalertpanya S., et al. : J. Med. Assoc. Thai 2006, **89** : 2116-2122 (PMID:17214065)
- 19) 前芝良宏, 他：薬理と治療 1996, **24** : 2597-2617
- 20) Kiyota Y., et al. : Arzneim.-Forsch. /Drug Res. 1997, **47** (I) : 22-28 (PMID:9037439)
- 21) 東 純一, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1627-1637
- 22) 荻原俊男, 他：臨牀と研究 1997, **74** : 1307-1318
- 23) Lewis J D., et al. : JAMA. 2015, **314** : 265-277 (PMID:26197187)
- 24) Korhonen P., et al. : BMJ. 2016, **354** : i3903 (PMID:27530399)
- 25) Azoulay L., et al. : BMJ. 2012, **344** : e3645 (PMID:22653981)
- 26) Hsiao F Y., et al. : Drug Safety. 2013, **36**(8) : 643-649 (PMID:23797604)
- 27) Saez E., et al. : Nature Med. 1998, **4** : 1058-1061 (PMID:9734400)
- 28) Lefebvre A M., et al. : Nature Med. 1998, **4** : 1053-1057 (PMID:9734399)
- 29) 鬼頭 剛, 他：薬理と治療 1997, **25** : 93-105

2. その他の参考文献

該当しない

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

ピオグリタゾン塩酸塩は米国等などで発売されている（2017年1月時点）。

2. 海外における臨床支援情報

米国の添付文書（2017年12月）

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

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

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

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

Data

Animal Data

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

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

Ⅲ：備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。


2. その他の関連資料

患者向指導箋

(表面)

アクトス錠・OD錠を服用される患者さんへ

アクトス錠



アクトスOD錠

OD錠：水なしでものめるタイプの錠剤。

血糖値を下げる糖尿病のお薬が、処方されています。
以下の点にご注意ください。
また、この注意は、必ず家族やまわりの方にも知らせてください。

低血糖症状が起こることがあります

- このお薬とほかの糖尿病のお薬（血糖を下げるお薬）を併用した場合に、低血糖症状があらわれることがあります。
- とくに、インスリン製剤やインスリンの分泌を促すお薬（スルホニルウレア剤）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。
- 低血糖症状があらわれた場合は、**がまんせずに早めに糖分（砂糖、ブドウ糖など）をとってください。**ただし、**β-グルコシダーゼ阻害剤（ボグリボースやアカルボース、ミグリトール）**などの糖分の吸収を遅らせる薬剤を併用している場合には、必ずブドウ糖をのんでください。
- 高所作業や自動車の運転など危険を伴う機械を操作している時に、低血糖症状が起こすと事故につながります。特に注意してください。

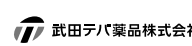
低血糖症状や倦怠感、吐き気、食欲不振、むくみなど、このお薬をのんで不快な症状が気になる場合は医師に相談してください。

低血糖症状について

低血糖症状は、空腹時に起こり、意識がある場合、食べ物をとると治ることがあります。

- 低血糖症状とは**
血液中の糖分が少なくなりすぎた状態で、急に強い異常な空腹感、動悸、力のぬけた感じ、冷汗、手足のふるえ、目のちらつきなどが起こります。また頭が痛かったり、ぼんやりしたり、ふらついたり、いつもと人柄の違うような異常な行動をとることもあります。ひどい場合には、けいれんを起こしたり意識を失うこともあります。
- 低血糖症状が起こったら**
・低血糖症状がもし起こったら危険な状態ですから、軽いうちに治さなければなりません。軽いうちは**糖分（砂糖、ブドウ糖など）**をとると治るので、日頃から常に糖分を持ち歩き、その場ですぐ糖分をとれるようにしておくことが必要です。
・低血糖症状を起こした場合は、必ず早めに医師に報告してください。
- 低血糖症状を起こさないために**
・お薬の量やのみ方は医師の指導を守りましょう。
・食事療法、運動療法はきちんと行いましょう。
・食事時刻の遅れ、食量または炭水化物の摂取が少ない食事、激しい運動、空腹時の運動は避けるようにしましょう。

（両面ともご覧ください。）




武田テバ薬品株式会社

(裏面)

このお薬の服用により、むくみ（浮腫）や体重の増加がみられ、心臓の働きに影響し、息切れ、動悸などの症状がみられることがあります。とくに心臓の病気になる患者さんはご注意ください。

次のような症状があらわれることがあります。

- むくみ（浮腫）**
むくみ（浮腫）のために、下腿や足が腫れたり、顔やまぶたが腫れぼったくなるなどの症状がみられることがあります。
- 体重増加**
体重の増加がみられることがあります。体重はできるだけ毎日測定し、急激な体重の増加に注意してください。
- 息切れ、動悸**
労作時に息が切れたり、動悸がする（心臓がドキドキする）などの症状がみられることがあります。症状が進行すると、安静にしているでもこのような症状があらわれることがあります。



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

とくにご注意くださいいただきたい患者さん

- 心臓の病気（心筋梗塞、狭心症、心筋症、高血圧性心疾患など）を合併している患者さん**
- インスリンを併用している患者さん**

このお薬を使用した患者さんと膀胱がんの発生リスクが増加する可能性が完全に否定できませんので、下記の点に注意してください。

- ・膀胱がん治療中の方はこのお薬を服用しないこととされています。膀胱がんと診断されたことがある場合は、医師に伝えてください。
- ・また、膀胱がんの早期発見のため、血尿や頻尿、排尿痛などの症状がみられた場合には、医師に相談してください。
- ・くれぐれもご自身の判断でお薬をやめなくて、心配な方は医師に相談してください。

- 血尿**
尿が赤くなる場合があります（痛みを伴わない場合が多い）。
- 頻尿**
排尿の回数が多くなる場合があります。
- 排尿痛**
急な尿意や排尿時に痛みの症状がみられることがあります。

そのほかにも次のような症状があらわれることがあります。

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

これらの症状に気づいた場合は、医師に相談してください。

（両面ともご覧ください。）

医療機関名

ACT-P01A-TP

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

