

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「アメル」
ピオグリタゾン錠 30mg「アメル」

Pioglitazone Tablets「AMEL」

剤形	割線入り素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ピオグリタゾン錠 15mg「アメル」： 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）を含有する。 ピオグリタゾン錠 30mg「アメル」： 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）を含有する。
一般名	和名：ピオグリタゾン塩酸塩（JAN） 洋名：Pioglitazone Hydrochloride（JAN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載年月日・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年1月14日 薬価基準収載年月日：2011年6月24日 販売開始年月日：2011年6月24日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：共和薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口 TEL.0120-041189(フリーダイヤル) FAX.06-6121-2858 医療関係者向けホームページ https://www.kyowayakuhin.co.jp/amel-di/

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。

医薬品インタビューフォーム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、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)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)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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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、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。

I F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. 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 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、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、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、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「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

I F 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。I F 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 I F 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、I F 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	3. 用法及び用量	15
1. 開発の経緯	1	4. 用法及び用量に関連する注意	15
2. 製品の治療学的特性	1	5. 臨床成績	16
3. 製品の製剤学的特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	18
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	18
6. RMPの概要	2	2. 薬理作用	18
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	20
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	24
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団(ポピュレーション)解析	24
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	24
5. 化学名(命名法)又は本質	3	5. 分布	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	6. 代謝	25
III. 有効成分に関する項目	5	7. 排泄	25
1. 物理化学的性質	5	8. トランスポーターに関する情報	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	9. 透析等による除去率	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	10. 特定の背景を有する患者	26
IV. 製剤に関する項目	6	11. その他	26
1. 剤形	6	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	27
2. 製剤の組成	6	1. 警告内容とその理由	27
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 禁忌内容とその理由	27
4. 力価	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	27
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	27
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	5. 重要な基本的注意とその理由	27
9. 溶出性	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
10. 容器・包装	14	7. 相互作用	30
11. 別途提供される資材類	14	8. 副作用	31
12. その他	14	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
V. 治療に関する項目	15	10. 過量投与	32
1. 効能又は効果	15	11. 適用上の注意	33
2. 効能又は効果に関連する注意	15	12. その他の注意	33

IX. 非臨床試験に関する項目	34
1. 薬理試験.....	34
2. 毒性試験.....	34
X. 管理的事項に関する項目	35
1. 規制区分.....	35
2. 有効期間.....	35
3. 包装状態での貯法.....	35
4. 取扱い上の注意.....	35
5. 患者向け資材.....	35
6. 同一成分・同効薬.....	35
7. 国際誕生年月日.....	35
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.....	35
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.....	35
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	36
11. 再審査期間.....	36
12. 投薬期間制限に関する情報.....	36
13. 各種コード.....	36
14. 保険給付上の注意.....	36
X I. 文献	37
1. 引用文献.....	37
2. その他の参考文献.....	38
X II. 参考資料	39
1. 主な外国での発売状況.....	39
2. 海外における臨床支援情報.....	39
X III. 備考	40
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.....	40
2. その他の関連資料.....	41

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、インスリン抵抗が推定される2型糖尿病薬で、本邦では平成11年に上市された。

ピオグリタゾン錠15mg「アメル」、錠30mg「アメル」は、共和薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、「医薬品の承認申請について(平成17年3月31日 薬食発第31015号)」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、平成23年1月に承認を取得して同年6月に上市した。

なお、ピオグリタゾン錠15mg「アメル」、錠30mg「アメル」は、日本薬局方第16改正により、日本薬局方ピオグリタゾン塩酸塩錠に変更された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) ピオグリタゾンはインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される¹⁾。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 重大な副作用として、心不全、浮腫、肝機能障害、黄疸、低血糖、横紋筋融解症、間質性肺炎、胃潰瘍の再燃があらわれることがある。(「VIII.8.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料、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料	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 「アメル」

ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」

(2) 洋名

Pioglitazone Tablets 「AMEL」

(3) 名称の由来

本剤の一般名「ピオグリタゾン塩酸塩」に由来する。

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)

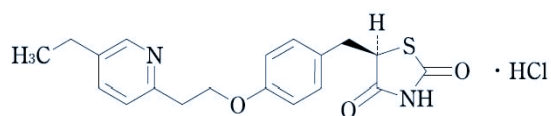
Pioglitazone Hydrochloride (JAN)

Pioglitazone(INN)

(3) ステム(s t e m)

ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)作動薬、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：C₁₉H₂₀N₂O₃S · 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

特になし

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

溶 媒	日局表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド メタノール	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

0.1 mol/L 塩酸試液に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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。

比吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}(221\text{ nm})=358$, $E_{1\text{cm}}^{1\%}(269\text{ nm})=223$

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

有効成分の確認試験法：日本薬局方「ピオグリタゾン塩酸塩」による

(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

有効成分の定量法：日本薬局方「ピオグリタゾン塩酸塩」による
液体クロマトグラフィー



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤(素錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」	割線入り素錠		Kw503 /PI 15
	白色～帯黄白色	直径：約 7.0mm 厚さ：約 2.4mm 質量：約 120.0mg	
ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」	割線入り素錠		Kw505 /PI 30
	白色～帯黄白色	直径：約 7.0mm 厚さ：約 2.5mm 質量：約 120.0mg	

(3) 識別コード

IV. 1.(2) 参照

錠剤本体、PTP 包装資材に表示。

(4) 製剤の物性

硬度：39.2 N (4.0 kgf) 以上

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」	ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」
有効成分	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) を含有する。	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) を含有する。
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	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

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

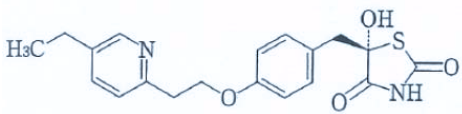
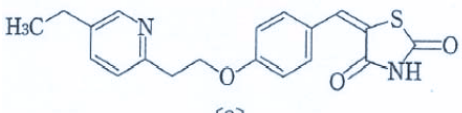
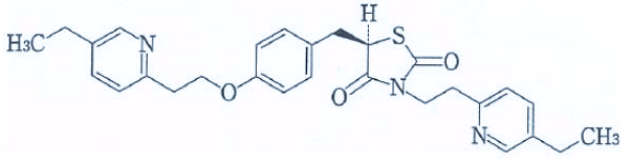
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物²⁾

混入する主たる類縁物質には、次の[1]～[3]がある。

構造式	化学名
 [1]	(±)-5-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-5-hydroxythiazolidine-2,4-dione
 [2]	(Z)-5-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzylidene]thiazolidine-2,4-dione
 [3]	(±)-5-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethoxy]benzyl]-3-[2-(5-ethyl-2-pyridyl)ethyl]thiazolidine-2,4-dione

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験での安定性³⁾

ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」、錠 30mg 「アメル」

保存条件	保存形態*	試験期間	試験項目	試験結果
40±1℃、 75±5%RH	PTP 包装	6 ヶ月	性状、確認試験、製剤均一性、 溶出性、定量法	規格内

*PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋、乾燥剤

(2) 無包装下の安定性⁴⁾

ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	30 日目：硬度の 低下(7.0 kgf→ 3.1 kgf)により規 格外
40±1℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±1℃、 60 万 lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	気密容器		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」

保存条件	保存形態	試験期間	試験項目	試験結果
25±1℃、 75±5%RH (湿度)	遮光・開放	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	30 日目：硬度の 低下(8.5 kgf→ 3.6 kgf)により規 格外
40±1℃ (温度)	遮光・気密容器	90 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
25±1℃、 60 万 lx・hr (光)	グラシン紙分包	1000 lx、 25 日間	性状、溶出性、定量法、硬度	規格内
	気密容器		性状、溶出性、定量法、硬度	規格内

(3) 分割品の安定性

ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」

分割状態における安定性は、25℃75%RH の湿度条件下において、90 日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±1℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	白色～帯黄白色の 割線入り素錠	白色の 素錠の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{※1}	95.0 ～ 105.0%	100.1	100.6	101.1	100.6

※1.3 回の平均値(%)

ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」

分割状態における安定性は、25℃75%RH の湿度条件下において、90 日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±1℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30 日目	60 日目	90 日目
性 状	白色～帯黄白色の 割線入り素錠	白色の 素錠の分割品	変化なし	変化なし	変化なし
定量法※1	95.0～105.0%	101.0	100.6	101.5	101.0

※1.3 回の平均値(%)

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⁵⁾

(1) 溶出挙動における類似性

ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」

「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(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」及びアクトス錠 15 の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

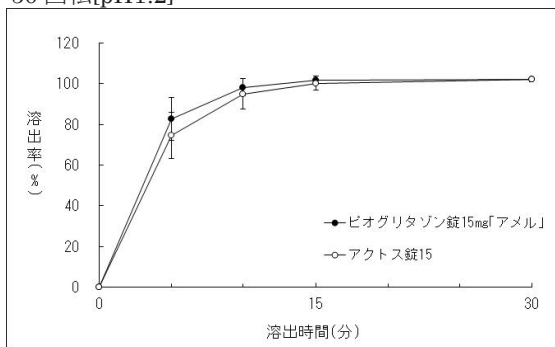
回転数	試験液	判定
50	pH1.2	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	pH3.0	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。
	pH6.8 水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。
100	pH1.2	試験製剤は 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

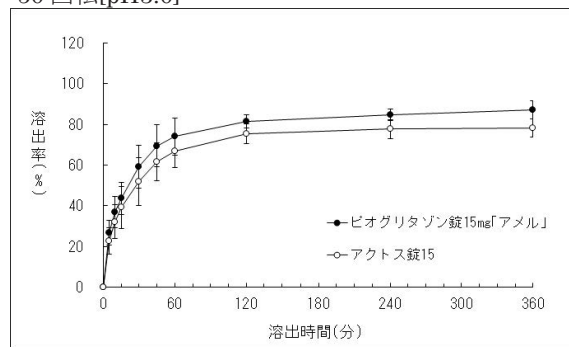
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean ± S.D.,)

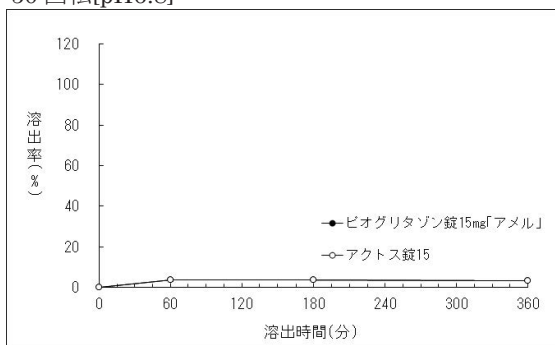
50 回転[pH1.2]



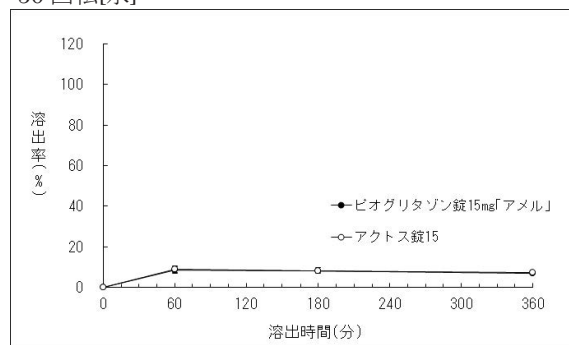
50 回転[pH3.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100回転[pH1.2]

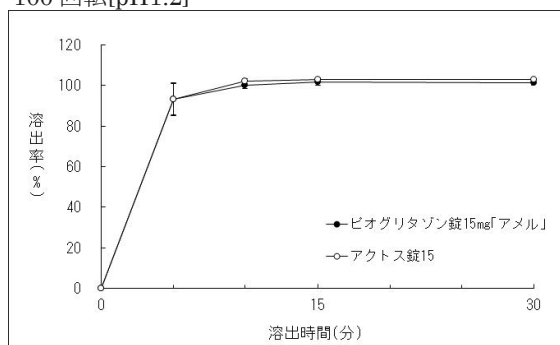


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果	
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤		
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	100.2	101.7	適合	
		pH3.0	1/2の平均溶出率	15分	39.2	43.6	適合	
			規定された試験時間	360分	78.2	87.1	適合	
		pH6.8	1/2の平均溶出率	60分	3.6	3.8	適合	
			規定された試験時間	360分	3.3	3.1	適合	
		水	1/2の平均溶出率	60分	9.0	8.5	適合	
			規定された試験時間	360分	7.2	6.8	適合	
		100	pH1.2	85%以上	15分	102.8	101.5	適合

ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」

「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(平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に基づき、ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」及びアクトス錠 30 の溶出挙動の類似性を評価した。

試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
試験条件	試験液量：900 mL、温度：37±0.5℃	
回転数	50 回転、100 回転	
試験液	pH1.2	日本薬局方 溶出試験第 1 液
	pH3.0	薄めた McIlvaine 緩衝液
	pH6.8	日本薬局方 溶出試験第 2 液
	水	日本薬局方 精製水

判定基準：

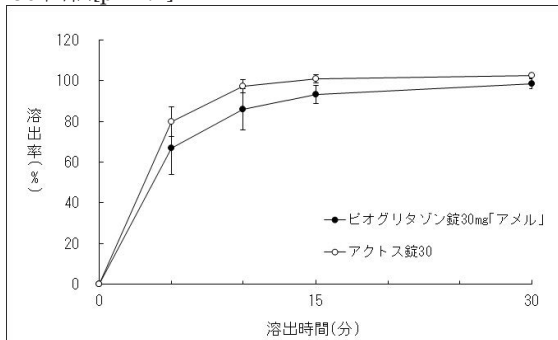
回転数	試験液	判定
50	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。
	pH3.0	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にある。
	pH6.8 水	規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。
100	pH1.2	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する。

下記の溶出曲線及び試験結果より、両剤の溶出挙動は類似していると判定された。

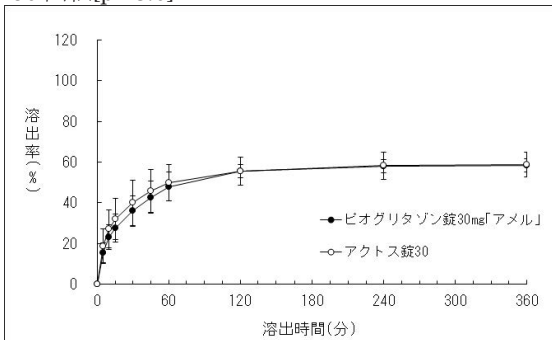
各試験液における溶出挙動は下図の通りである。

図. 溶出曲線 (n=12 ; mean±S.D.)

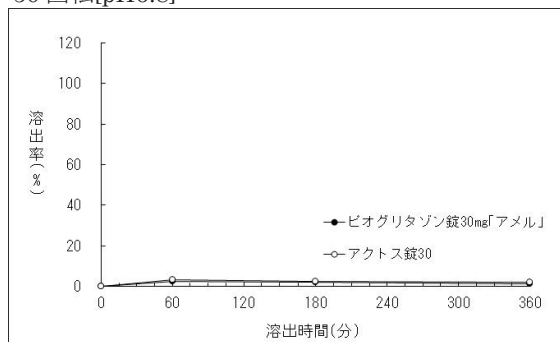
50 回転[pH1.2]



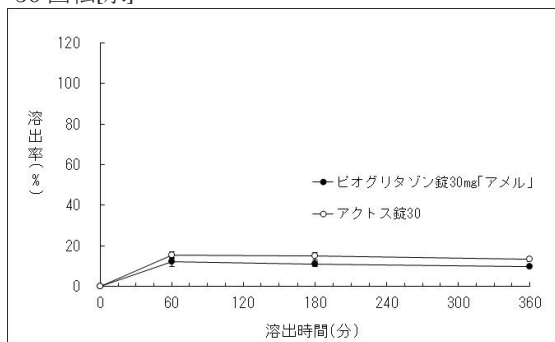
50 回転[pH3.0]



50 回転[pH6.8]



50 回転[水]



100 回転[pH1.2]

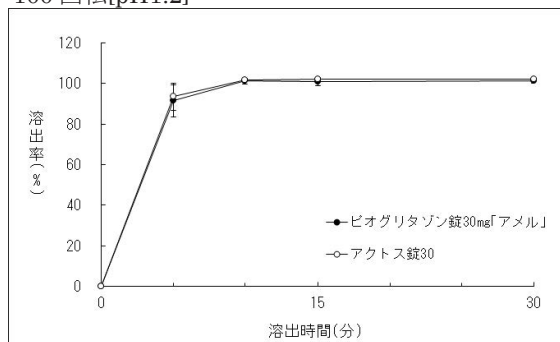


表. 溶出挙動における類似性(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

試験条件			判定基準		平均溶出率(%)		判定結果
試験方法	回転数 (rpm)	試験液	溶出率	判定時間	標準製剤	試験製剤	
パドル法	50	pH1.2	85%以上	15分	100.8	93.2	適合
		pH3.0	1/2の平均溶出率	15分	27.2	23.1	適合
			規定された試験時間	360分	58.9	58.3	適合
		pH6.8	1/2の平均溶出率	60分	3.1	2.5	適合
			規定された試験時間	360分	2.2	1.2	適合
		水	1/2の平均溶出率	60分	15.4	12.0	適合
			規定された試験時間	360分	13.3	9.8	適合
		100	pH1.2	85%以上	15分	101.9	100.8

(2) 溶出規格

ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」

日本薬局方医薬品各条に定められたピオグリタゾン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
16.53mg*	50rpm	pH2.0	45分	80%以上

※ピオグリタゾンとして 15mg

ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」

日本薬局方医薬品各条に定められたピオグリタゾン塩酸塩錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

表示量	回転数	試験液	規定時間	溶出率
33.06mg*	50rpm	pH2.0	45分	80%以上

※ピオグリタゾンとして 30mg

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 「アメル」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10、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 「アメル」〉

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

PTP 包装：ポリプロピレンフィルム+アルミニウム箔、アルミニウム袋(乾燥剤入り)

PTP サイズ：10錠シート 31×83(mm)

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 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 15～30 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45 mg を上限とする。

〈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 15 mg を 1 日 1 回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30 mg 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 15 mg 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30 mg から45 mg に増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので、45 mg に増量する場合には、浮腫の発現に留意すること。[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15 mg から投与を開始すること。本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし、1日量として30 mg を超えないこと。[8.1、11.1.1、11.1.2 参照]
- 7.4 高齢者では、1日1回15 mg 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

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

1) 有効性検証試験

① 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15 mg、30 mg 又は45 mg 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^{6~13)}。

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^{12,13)}。

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。

② 国内第Ⅲ相試験

〈食事療法、運動療法のための2型糖尿病〉

1日1回ピオグリタゾンとして30 mg 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¹⁴⁾。

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。

③ 国内第Ⅲ相試験

〈食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病〉

1日1回ピオグリタゾンとして30 mg 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¹⁵⁾。

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。

④ 国内第Ⅲ相試験

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

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

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

⑤ 国内第Ⅲ相試験

〈食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用中の2型糖尿病〉

1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間投与した結果、HbA1c（JDS値）は $0.67 \pm 0.80\%$ （83例の平均値 \pm 標準偏差）の下降が認められている¹⁷⁾。

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。

⑥ 国内第Ⅲ相試験

〈食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病〉

1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間投与した結果、HbA1c（JDS値）は $1.22 \pm 1.11\%$ （45例の平均値 \pm 標準偏差）の下降が認められている¹⁸⁾。

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・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⁹⁾はインスリン受容体のインスリン結合部以降に作用してインスリン抵抗性を軽減し、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させる。この作用は、インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化することによると推測される¹⁾。

(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¹⁹⁾(*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²⁰⁾(*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²¹⁾(*in vivo*)。

4) TNF- α 産生抑制作用

Wistar fatty ラットに認められる骨格筋 TNF- α 産生亢進を抑制し、これと並行して高血糖を軽減する²²⁾(*in vivo*)。

5) 糖代謝改善作用

① 食事療法、運動療法のみ⁹⁾の 2 型糖尿病患者に 1 日 1 回ピオグリタゾンとして 30 mg 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⁹⁾。

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 30 mg 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¹⁰⁾。

- 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 30 mg 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^{14, 16)}。
- 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 15 mg を 12 週間、その後 30 mg 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^{14, 17)}。
- 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 30 mg 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¹⁸⁾。
- 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^y 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^{19, 23)}。

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^{19, 23)}。

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 30 mg 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^{24, 25)}。
- 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^{19, 23)}。
- ③ 肥満型糖尿病である KKA^y 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²³⁾。
- 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²⁰⁾。

(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

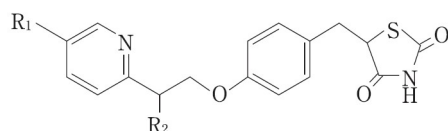
1) 単回経口投与

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 30 mg 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²⁶⁾。

	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	AUC ₍₀₋₃₃₆₎ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	T _{1/2} (hr)
未変化体	1.4 \pm 0.2	1.8 \pm 0.4	11.6 \pm 2.2	5.4 \pm 1.7

(平均値 \pm 標準偏差)



	R ₁	R ₂
未変化体	H ₃ C-H ₂ C-	H-
M-Ⅱ	H ₃ C-H ₂ C-	HO-
M-Ⅲ	H ₃ C-OC-	H-
M-Ⅳ	$\begin{array}{l} \text{H}_3\text{C} \quad \diagdown \\ \quad \quad \quad \text{HC-} \\ \text{HO} \quad \quad \diagup \end{array}$	H-
M-Ⅴ	HOOC-H ₂ C-	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 30 mg 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²⁶⁾。

3) 生物学的同等性試験

ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」、錠 30mg 「アメル」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」、錠 30mg 「アメル」又は各標準製剤を健康成人男子に単回経口投与し、血漿中の未変化体濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した^{27, 28)}。

治験デザイン	「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(平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)」に準じ、非盲検下における2剤2期のクロスオーバー法を用いた。初めの3泊4日の入院期間を第Ⅰ期とし、2回目の入院期間を第Ⅱ期とした。なお、第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間は14日間とした。	
	薬剤名	健康成人男子の人数
	ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」	16例(1群8例)
	ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」	24例(1群12例)
投与条件	<p>ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」 被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にピオグリタゾンとして15mg含有するピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」1錠又はアクトス錠 151錠を150mLの水とともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶食とした。 飲水については、投与後より投与4時間後までは絶飲水とした。</p> <p>ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」 被験者に対して10時間以上の絶食下において、1錠中にピオグリタゾンとして30mg含有するピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」1錠又はアクトス錠 301錠を150mLの水とともに単回経口投与した。投与後4時間までは絶食とした。 飲水については、投与後より投与4時間後までは絶飲水とした。</p>	
採血時点	第Ⅰ期及び第Ⅱ期ともに採血は、治験薬の投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、10、12、24及び36時間後の14時点とした。採血量は1回につき7mL(血漿として2.5mL以上)とした。	
分析法	LC/MS法	

ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」

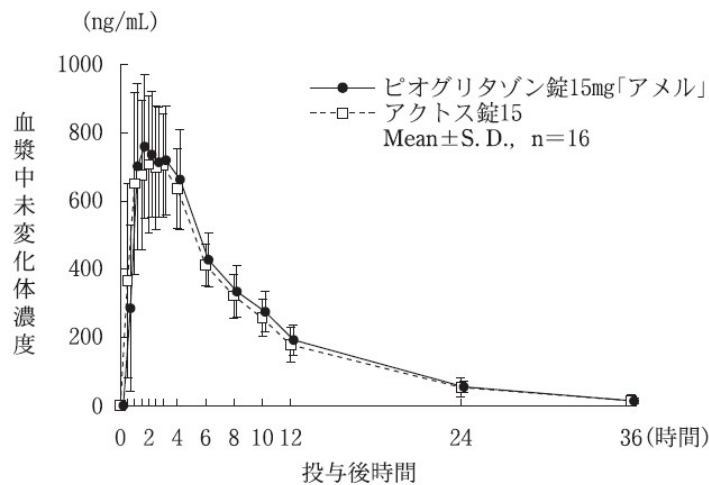
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→36) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」	7302.94±1523.41	810.93±190.34	2.00±1.10	6.37±1.34
アクトス錠 15	6993.26±1291.07	795.23±185.69	2.16±1.08	6.72±2.44

(Mean±S.D.,n=16)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。

	AUC _(0→36)	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	$\log(1.0369)$	$\log(1.0174)$
90%信頼区間	$\log(0.9735) \sim \log(1.1045)$	$\log(0.9074) \sim \log(1.1408)$



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」

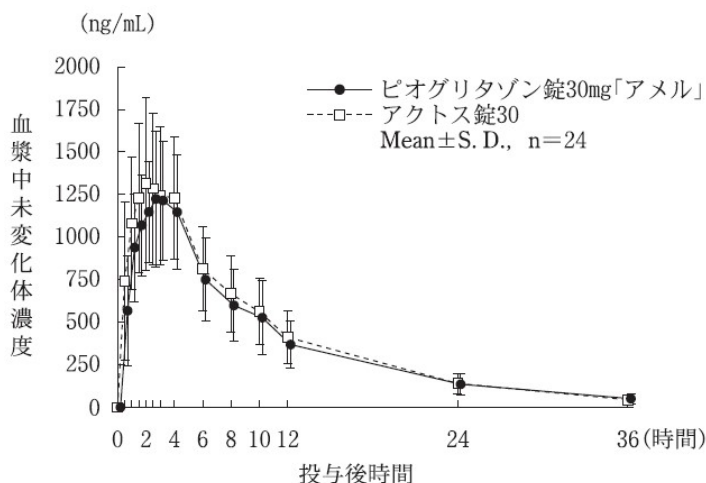
<薬物動態パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→36) (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」	13353.81 ± 3588.56	1337.31 ± 386.28	2.38 ± 1.13	8.55 ± 3.03
アクトス錠 30	14493.23 ± 4003.42	1442.02 ± 428.51	2.10 ± 0.87	7.64 ± 2.30

(Mean ± S.D., n=24)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)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。

	AUC _(0→36)	C _{max}
2 製剤間の対数変換値の差	log(0.9210)	log(0.9300)
90%信頼区間	log(0.8221)～log(1.0319)	log(0.8099)～log(1.0679)



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

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²⁶⁾。

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、ピオグリタゾン塩酸塩錠の未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-II～IV)の血中濃度は食事療法のみでの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²⁹⁾。

2) α-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、ピオグリタゾン塩酸塩錠の活性化合物合計(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⁶⁾。

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、ピオグリタゾン塩酸塩錠の活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度はピオグリタゾン塩酸塩錠単独投与時の健康成人男子での結果と近似している³⁰⁾。

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

(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

該当資料なし

<参考：ラット>

ラット器官形成期投与試験では、40 mg/kg 以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160 mg/kg 群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ 1 例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットで乳汁中へ移行することが報告されている³¹⁾。

(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

98%以上²⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓

(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 分子種発現ミクロゾームの代謝活性に対して、チトクローム P450 にほとんど影響を与えない³²⁾ (*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

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 30 mg 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³³⁾。

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

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の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。][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.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」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ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 8.7 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 45 mg の併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。
- 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 45 mg の併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。

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、40 mg/kg 以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160 mg/kg 群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。[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³¹⁾。

(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 フィブラート系の高脂血症治療剤 ワルファリン等 糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。	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)

(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ヵ月に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。

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^{34~37)}。[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3.6 mg/kg/日以上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^{38, 39)}。

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 : ピオグリタゾン塩酸塩 該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

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 : 有り

くすりのしおり : 有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名 : アクトス錠 15、錠 30、OD 錠 15、OD 錠 30

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 「アメル」	2011年1月14日	22300AMX00119	2011年6月24日	2011年6月24日
ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」	2011年1月14日	22300AMX00120	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 「アメル」	3969007F1105	3969007F1105	120499501	622049901
ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」	3969007F2101	3969007F2101	120500801	622050001

14.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) 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)
- 2) 第十七改正日本薬局方 解説書,ピオグリタゾン塩酸塩,廣川書店(2016)
- 3) 社内資料：安定性試験
- 4) 社内資料：安定性試験(無包装)
- 5) 社内資料：溶出試験
- 6) 兼子俊男, 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 : 1540-1556
- 7) 兼子俊男, 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 : 1250-1277
- 8) 兼子俊男, 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 : 1278-1306
- 9) 兼子俊男, 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 : 1491-1514
- 10) 兼子俊男, 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 : 1515-1539
- 11) 高科成良, 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 : 1614-1626
- 12) 兼子俊男, 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 : 1557-1588
- 13) 兼子俊男, 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 : 1589-1613
- 14) 国内第Ⅲ相試験(食事療法のみでの2型糖尿病)(アクトス錠：1999年9月22日承認、申請資料概要 ト.1)
- 15) 国内第Ⅲ相試験(スルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病)(アクトス錠：1999年9月22日承認、申請資料概要 ト.1)
- 16) 国内第Ⅲ相試験(α -グルコシダーゼ阻害剤を使用中の2型糖尿病)(アクトス錠：2002年6月17日承認、審査報告書)
- 17) 国内第Ⅲ相試験(ビッグアナイド系薬剤を使用中の2型糖尿病)(アクトス錠：2008年12月22日承認、審査報告書)
- 18) 国内第Ⅲ相試験(インスリン製剤を使用中の2型糖尿病)(アクトス錠：2009年3月24日承認、審査報告書)
- 19) Sugiyama Y, et al. : *Arzneimittelforschung*. 1990 ; 40 : 263-267 (PMID : 2189419)
- 20) Sugiyama Y, et al. : *Arzneimittelforschung*. 1990 ; 40 : 436-440 (PMID : 2192715)
- 21) Hayakawa T, et al. : *Biochem Biophys Res Commun*. 1996 ; 223 : 439-444 (PMID : 8670300)
- 22) Murase K, et al. : *Diabetologia*. 1998 ; 41 : 257-264 (PMID : 9541164)
- 23) 池田衡, 他：薬理と治療. 1997 ; 25 : 337-343
- 24) Kawamori R, et al. : *Diabetes Res Clin Pract*. 1998 ; 41 : 35-43 (PMID : 9768370)
- 25) Yamasaki Y, et al. : *Tohoku J Exp Med*. 1997 ; 183 : 173-183 (PMID : 9550126)
- 26) 平賀興吾：臨牀と研究. 1997 ; 74 : 1184-1201
- 27) 水山和之, 他：新薬と臨牀, 60 (7) , 1456 (2011) [錠 15mg]
- 28) 水山和之, 他：新薬と臨牀, 60 (7) , 1466 (2011) [錠 30mg]
- 29) 播穰治, 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 : 1217-1226
- 30) ビッグアナイド系薬剤との相互作用(アクトス錠：2008年12月22日承認、審査報告書)
- 31) 前芝良宏, 他：薬理と治療. 1996 ; 24 : 2597-2617

- 32)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)
- 33)東純一, 他：臨牀と研究. 1997；74：1627-1637
- 34)Lewis JD, et al.：JAMA. 2015；314：265-277 (PMID：26197187)
- 35)Korhonen P, et al.：BMJ. 2016；354：i3903 (PMID：27530399)
- 36)Azoulay L, et al.：BMJ. 2012；344：e3645 (PMID：22653981)
- 37)Hsiao FY, et al.：Drug Safety. 2013；36：643-649 (PMID：23797604)
- 38)Saez E, et al.：Nat Med. 1998；4：1058-1061 (PMID：9734400)
- 39)Lefebvre AM, et al.：Nat Med. 1998；4：1053-1057 (PMID：9734399)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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。

(1) 粉砕

ピオグリタゾン錠 15mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±1℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色～帯黄白色の割線入り素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{*1}	95.0～105.0%	100.1	97.3	98.2	98.1

※1.3回の平均値(%)

ピオグリタゾン錠 30mg 「アメル」

粉砕状態における安定性は、25℃75%RHの湿度条件下において、90日目までいずれの試験項目においても規格値の範囲内であった。

湿度(25±1℃、75±5%RH、遮光・グラシン紙分包)

試験項目	錠剤の規格値	開始時	30日目	60日目	90日目
性状	白色～帯黄白色の割線入り素錠	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量法 ^{*1}	95.0～105.0%	101.0	97.0	97.4	96.8

※1.3回の平均値(%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

試験方法等は「経管投与ハンドブック第4版」(執筆 倉田なおみ(昭和大学薬学部客員教授)、梶じほう、2020)を参考にした。

試験方法：

シリンジ内に錠剤をそのまま1個入れてピストンを戻し、シリンジに55℃の湯20 mLを吸い取り放置し、5分及び10分後にシリンジを手で90度15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテルの注入端より、約2～3 mL/secの速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端(注入端)を30 cmの高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物がみられなければ、通過性に問題なしとする。

結果：

ピオグリタゾン錠15mg「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

ピオグリタゾン錠30mg「アメル」：水(約55℃)、5分、8 Fr.チューブを通過した。

2. その他の関連資料

該当資料なし