＊2025年9月改訂（第3版）
2024年9月改訂（第2版）

貯法：室温保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
873969

	承認番号	販売開始
OD錠15	22200AMX00046	2010年7月
OD錠30	22200AMX00047	

インスリン抵抗性改善剤
-2型糖尿病治療剤-
ピオグリタゾン塩酸塩口腔内崩壊錠

アクトス®OD錠15
アクトス®OD錠30

ACTOS® OD Tablets

処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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．組成・性状
3.1 組成

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	

3.2 製剤の性状

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		

4．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

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5μU/mL以上とする。

6．用法及び用量
〈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。

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］

8．重要な基本的注意
8.1 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。［7.1-7.3、9.1.1、11.1.1、11.1.2参照］
8.2 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。［11.2参照］
8.3 基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［11.1.3参照］
8.4 低血糖を起こすことがあるので、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。［9.1.2、11.1.4参照］
8.5 本剤を投与された患者で膀胱癌の発生リスクが増加する可能性が完全には否定できないので、以下の点に注意すること。［15.1、15.2.1参照］
・膀胱癌治療中の患者には投与を避けること。また、特に、膀胱癌の既往を有する患者には本剤の有効性及び危険性を十分に勘案した上で、投与の可否を慎重に判断すること。

・投与開始に先立ち、患者又はその家族に膀胱癌発症のリスクを十分に説明してから投与すること。また、投与中に血尿、頻尿、排尿痛等の症状が認められた場合には、直ちに受診するよう患者に指導すること。
・投与中は、定期的に尿検査等を実施し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。また、投与終了後も継続して、十分な観察を行うこと。

8.6 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3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)。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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］

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。

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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。［2.7 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている[1)]。

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。

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］

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］

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。

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。

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)

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。

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。

14.1.2 本剤は舌の上に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。

15. その他の注意

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[2)-5)]。[8.5、15.2.1参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

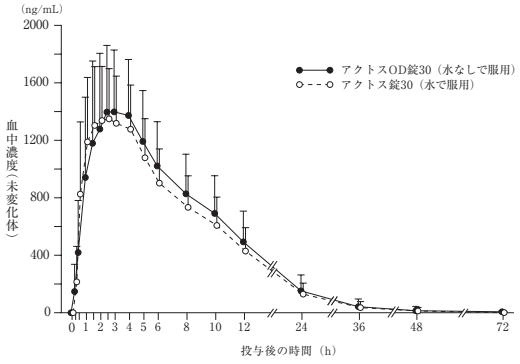
15.2.2 家族性大腸腺腫症(familial adenomatous polyposis : FAP)のモデル動物であるMinマウスに類薬(トログリタゾン及びロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある[6),7)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

健康成人男子(62例)にアクトスOD錠30を水なしで、あるいはアクトス錠30を水ありでクロスオーバー法にて、朝絶食下に単回投与した時、未変化体の血中濃度は次図のとおりであり、生物学的同等性が認められた。また、未変化体、活性代謝物(M-Ⅱ～Ⅳ)の薬物動態学的パラメータは下表のとおりである。なお、Wistar fattyラットで調べた血糖低下作用において、M-Ⅱ～Ⅳの活性は未変化体より弱い。



		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}72}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
未変化体	アクトスOD錠	1,548.6 ±477.92	2.726 ±1.0852	16,842.9 ±6,540.00	6.727 ±2.3160
	アクトス錠	1,468.7 ±380.39	2.105 ±1.0368	15,536.7 ±4,889.06	6.788 ±2.3785
M-Ⅱ	アクトスOD錠	40.5 ±13.73	8.279 ±2.9616	666.8 ±392.04	21.387 ±23.0671
	アクトス錠	38.5 ±11.52	7.475 ±3.2094	619.8 ±325.19	18.830 ±11.9439
M-Ⅲ	アクトスOD錠	271.8 ±77.76	16.742 ±6.2958	11,809.6 ±3,372.04	26.199 ±5.2975
	アクトス錠	251.6 ±66.43	15.645 ±6.3918	11,122.3 ±3,002.30	26.939 ±6.6344
M-Ⅳ	アクトスOD錠	568.0 ±112.73	17.032 ±7.1677	25,103.8 ±5,060.23	25.683 ±6.0510
	アクトス錠	535.6 ±107.02	15.097 ±6.8202	23,676.3 ±4,341.39	25.426 ±5.5472

(平均値±標準偏差)

16.1.2 反復投与

健康成人男子(6例)に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを9日間(2日目は休薬)反復経口投与した時、未変化体及び活性化合物合計(未変化体+M-Ⅱ～Ⅳ)の血中濃度は6～7日目で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[8)]。

16.2 吸収

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Tmax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[8)]。

16.4 代謝

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 1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4にほとんど影響を与えない(*in vitro*)。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男子(14例)に空腹時にピオグリタゾンとして1回30mgを単回経口投与した時、尿中には主としてM-Ⅳ～Ⅵが排泄され、投与後48時間までの累積尿中排泄率は約30%である[9)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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、本剤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[10]。[10.2参照]

16.7.2 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、本剤の活性化合物合計(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[11]。[10.2参照]

16.7.3 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、本剤の活性化合物合計(未変化体+M-Ⅱ～Ⅳ)の血中濃度は本剤単独投与時の健康成人男子(8例)での結果と近似している。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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[11)-18)]。

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[17),18)]。

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。

〈食事療法、運動療法のみの2型糖尿病〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

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

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

〈食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

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

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

〈食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用中の2型糖尿病〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

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

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

〈食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用中の2型糖尿病〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

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

臨床検査値の異常を含む副作用が15.7%(13/83例)に認められ、主な副作用は浮腫(3例)、末梢性浮腫、上腹部痛及びBNP上昇(各2例)などであった。

〈食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病〉

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

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

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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤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。

18.1.1 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*)。

18.1.2 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*)。

18.1.3 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*)。

18.1.4 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*)。

18.2 糖代謝改善作用

18.2.1 食事療法、運動療法のみの2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降、1,5-AGの上昇が認められている[14)]。

18.2.2 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降、1,5-AGの上昇、血中インスリンの下降が認められている[15)]。

18.2.3 食事療法、運動療法に加えてボグリボースを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降が認められている。

18.2.4 食事療法、運動療法に加えてメトホルミンを使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして15mgを12週間、その後30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降が認められている。

18.2.5 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを16週間併用投与した二重盲検比較試験において、空腹時血糖、HbA1cの下降が認められている。

18.2.6 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)]。

18.3 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)]。

18.4 インスリン抵抗性改善作用

18.4.1 食事療法、運動療法のみ又は食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用中の2型糖尿病患者に1日1回ピオグリタゾンとして30mgを12週間投与した臨床薬理試験(グルコース・クランプ法)において、末梢組織及び肝の糖取り込み率の上昇が認められている[24),25)]。

18.4.2 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)]。

18.4.3 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)]。

18.4.4 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)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ピオグリタゾン塩酸塩(Pioglitazone Hydrochloride)

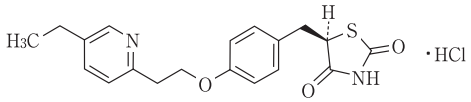
化学名：(5*RS*)-5-｛4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl｝thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式：$C_{19}H_{20}N_2O_3S$・HCl

分子量：392.90

性　状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。0.1mol/L塩酸試液に溶ける。*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。

構造式：



及び鏡像異性体

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。

22．包装

〈アクトスOD錠15〉

100錠[10錠(PTP)×10、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]

23．主要文献

1) 前芝良宏 他：薬理と治療．1996；24：2597-2617
2) Lewis J.D. et al.：JAMA．2015；314：265-277
3) Korhonen P. et al.：BMJ．2016；354：i3903
4) Azoulay L. et al.：BMJ．2012；344：e3645
5) Hsiao F.Y. et al.：Drug Safety．2013；36：643-649
6) Saez E. et al.：Nature Medicine．1998；4：1058-1061
7) Lefebvre A.M. et al.：Nature Medicine．1998；4：1053-1057
8) 平賀興吾：臨牀と研究．1997；74：1184-1201
9) 東　純一 他：臨牀と研究．1997；74：1627-1637
10) 播　穣治 他：臨牀と研究．1997；74：1217-1226
11) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1540-1556
12) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1250-1277
13) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1278-1306
14) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1491-1514
15) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1515-1539
16) 高科成良 他：臨牀と研究．1997；74：1614-1626
17) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1557-1588
18) 兼子俊男 他：臨牀と研究．1997；74：1589-1613
19) Sugiyama Y. et al.：Arzneimittelforschung．1990；40：263-267
20) Sugiyama Y. et al.：Arzneimittelforschung．1990；40：436-440
21) Hayakawa T. et al.：Biochem.Biophys.Res.Commun．1996；223：439-444
22) Murase K. et al.：Diabetologia．1998；41：257-264
23) 池田　衡 他：薬理と治療．1997；25：337-343
24) Kawamori R. et al.：Diabetes Research and Clinical Practice．1998；41：35-43
25) Yamasaki Y. et al.：Tohoku J.Exp.Med．1997；183：173-183

＊24．文献請求先及び問い合わせ先

T's製薬株式会社　ティーズDIセンター
〒451-0045　名古屋市西区名駅二丁目27番8号
TEL 0120-923-093
受付時間 9：00～17：30(土日祝日・弊社休業日を除く)

26．製造販売業者等

＊26.1 製造販売元

T's製薬株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

26.2 販売

武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号