

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

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「NS」  
ピオグリタゾン錠30mg「NS」

Pioglitazone Tablets 15mg・30mg “NS”

	15mg	30mg
承認番号	22300AMX00131	22300AMX00133
販売開始	2011年6月	

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 重症ケトアシドーシス、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	ピオグリタゾン錠15mg「NS」	ピオグリタゾン錠30mg「NS」
有効成分	1錠中 日本薬局方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 日本薬局方ピオグリタゾン塩酸塩33.06mg (ピオグリタゾンとして30mg)
添加剤	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム	

### 3.2 製剤の性状

販売名	ピオグリタゾン錠15mg「NS」	ピオグリタゾン錠30mg「NS」
性状	白色～帯黄白色の割線入りの素錠	
外形		
大きさ	錠径：7.0mm 錠厚：2.5mm 重量：120mg	錠径：7.0mm 錠厚：2.5mm 重量：120mg
識別コード	NS 311	NS 312

## 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食事療法、運動療法のみ
  - ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
  - ③食事療法、運動療法に加えて $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を使用
  - ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用
2. 食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

### 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<sup>2</sup>）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 $\mu$ U/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 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合〉

通常、成人にはピオグリタゾンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、45mgを上限とする。

〈食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合〉

通常、成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、性別、年齢、症状により適宜増減するが、30mgを上限とする。

## 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、定期的な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  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。
- 8.10  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の3剤を併用投与する場合の安全性は確立していない。臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている。
- 8.11 ビグアナイド系薬剤と本剤1日45mgの併用における安全性は確立していない（使用経験はほとんどない）。

## 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<sup>1)</sup>。

### 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 $\alpha$ -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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 $\beta$ -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、循環血漿量の増加によ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、 $\alpha$ -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 <sup>注1)</sup>		貧血、白血球減少、血小板減少		
循環器		血圧上昇、心胸比増大 <sup>注2)</sup> 、心電図異常 <sup>注2)</sup> 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅		
過敏症		発疹、湿疹、そう痒		
消化器		悪心・嘔吐、胃部不快感、胸やけ、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、食欲亢進、食欲不振		
肝臓		AST、ALT、A1-P、 $\gamma$ -GTPの上昇		
精神神経系		めまい、ふらつき、頭痛、眠気、倦怠感、脱力感、しびれ		
その他	LDH及びCKの上昇	BUN及びカリウムの上昇、総蛋白及びカルシウムの低下、体重及び尿蛋白の増加、息切れ	関節痛、ふるえ、急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	骨折 <sup>注3)</sup> 、糖尿病性黄斑浮腫の発症又は増悪 <sup>注4)</sup>

注1) 血液検査を定期的(3ヶ月に1回程度)に行うこと。

注2) [8.2 参照]

\* 注3) 外国の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。国内の医療情報データベースを用いた疫学調査では男女共に、メトホルミン塩酸塩含有製剤と比較してピオグリタゾン塩酸塩含有製剤において骨折のリスクの増加が認められている<sup>2)</sup>。

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

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。

## 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<sup>3)-6)</sup>。[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/日以上に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(ピオグリタゾン及びロシグリタゾン)を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある<sup>7)、8)</sup>。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

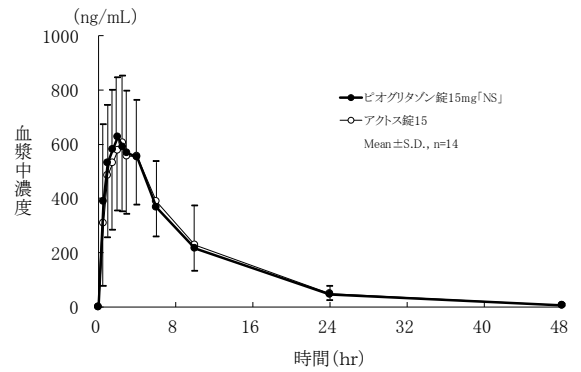
#### 16.1.1 生物学的同等性試験

##### 〈ピオグリタゾン錠15mg「NS」〉

ピオグリタゾン錠15mg「NS」とアクトス錠15を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ピオグリタゾンとして15mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、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、両製剤の生物学的同等性が確認された<sup>9)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ピオグリタゾン錠15mg「NS」	6621±1985	703±240	1.8±1.4	6.8±2.0
アクトス錠15	6710±2438	667±241	2.3±1.1	6.7±2.0

(Mean±S.D., n=14)



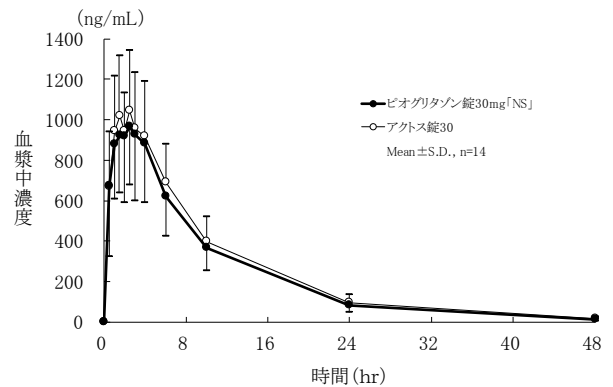
血漿中濃度並びにAUC、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

##### 〈ピオグリタゾン錠30mg「NS」〉

ピオグリタゾン錠30mg「NS」とアクトス錠30を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠(ピオグリタゾンとして30mg)健康成人男子に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、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、両製剤の生物学的同等性が確認された<sup>10)</sup>。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ピオグリタゾン錠30mg「NS」	11132±3167	1062±293	2.1±1.2	7.6±1.4
アクトス錠30	12076±3035	1138±277	1.9±0.9	8.0±1.7

(Mean±S.D., n=14)



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。

## 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*)<sup>11)、12)</sup>。[10. 参照]

## 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、ピオグリタゾン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<sup>13)</sup>。[10.2 参照]

### 16.7.2 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤

ボグリボース使用中の2型糖尿病患者(42例)に対して、1日1回ピオグリタゾンとして30mg(1例のみ15mg)を経口投与した時、ピオグリタゾンの活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度は食事療法ののみ又はスルホニルウレア剤使用中の2型糖尿病患者での結果と近似している<sup>14)</sup>。[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、ピオグリタゾンの活性化合物合計(未変化体+M-II~IV)の血中濃度はピオグリタゾン単独投与時の健康成人男子での結果と近似している<sup>15)</sup>。[10.2 参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

ピオグリタゾン塩酸塩はインスリン抵抗性を軽減することにより、肝における糖産生を抑制し、末梢組織における糖の取り込みと利用を高め血糖を低下させる。インスリン抵抗性の主因である細胞内インスリン情報伝達機構を正常化するものと推測されている<sup>16)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ピオグリタゾン塩酸塩 (Pioglitazone Hydrochloride)

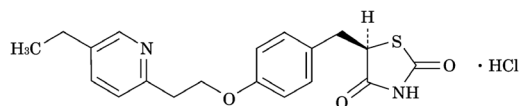
化学名：(5*RS*)-5-[4-[2-(5-Ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl]

thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S · HCl

分子量：392.90

構造式：



及び鏡像異性体

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。

## \* 22. 包装

〈ピオグリタゾン錠15mg「NS」〉

100錠 [10錠 (PTP) × 10、乾燥剤入り]

〈ピオグリタゾン錠30mg「NS」〉

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) NDBを用いた調査結果の概要 (ピオグリタゾン塩酸塩による骨折発現のリスク評価) : <https://www.pmda.go.jp/files/000279371.pdf>
- 3) Lewis J.D.et al. : JAMA. 2015 ; 314 : 265-277
- 4) Korhonen P.et al. : BMJ. 2016 ; 354 : i3903
- 5) Azoulay L.et al. : BMJ. 2012 ; 344 : e3645
- 6) Hsiao F.Y.et al. : Drug Safety. 2013 ; 36 : 643-649
- 7) Saez E.et al. : Nature Medicine. 1998 ; 4 : 1058-1061
- 8) Lefebvre A.M.et al. : Nature Medicine. 1998 ; 4 : 1053-1057
- 9) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠15mg)
- 10) 社内資料：生物学的同等性試験 (錠30mg)
- 11) 代謝に関与するヒトシトクロームP450 (CYP) の同定 (アクトス錠：1999年9月22日承認、申請資料概要へ、2-3 (2))
- 12) ヒトCYPに対する作用 (アクトス錠：1999年9月22日承認、申請資料概要へ、2-5 (3))
- 13) 播 穰治 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 : 1217-1226
- 14) 兼子俊男 他：臨牀と研究. 1997 ; 74 : 1540-1556
- 15) 薬物相互作用試験、国内第Ⅲ相試験 (アクトス錠：2008年12月28日承認、審査報告書)
- 16) 第十八改正日本薬局方解説書. 東京：廣川書店；2021. C4226-4232

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日新製薬株式会社 安全管理部

〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号

TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419

E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



**日新製薬株式会社**

山形県天童市清池東二丁目3番1号