

規制区分:
処方箋医薬品^{※1)}

貯法:
「取り扱い上の注意」の項参照

使用期限:
包装箱に表示。
使用期限を過ぎた製品は使用しないこと。

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OD錠15mg「アメル」
ピオグリタゾンOD錠30mg「アメル」

PIOGLITAZONE OD

〈ピオグリタゾン塩酸塩口腔内崩壊錠〉

	OD錠15mg	OD錠30mg
承認番号	22400AMX00424	22400AMX00425
薬価収載	2012年6月	2012年6月
販売開始	2012年6月	2012年6月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (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。〕
- (2)重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。〕
- (3)重篤な肝機能障害のある患者〔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。〕
- (4)重篤な腎機能障害のある患者
- (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。〕
- (6)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形・大きさ等	識別コード(表/裏)
ピオグリタゾンOD錠15mg「アメル」	割線入り口腔内崩壊錠	帯黄白色	 直径：約6.5mm 厚さ：約2.4mm 質量：約100mg	Kw PI /OD15
ピオグリタゾンOD錠30mg「アメル」	割線入り口腔内崩壊錠	帯黄白色	 直径：約8.0mm 厚さ：約3.2mm 質量：約200mg	Kw PI /OD30

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ピオグリタゾンOD錠15mg「アメル」	ピオグリタゾンOD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。
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、スクラロース、香料、黄色三酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、スクラロース、香料、黄色三酸化鉄

【効能・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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。

【用法・用量】

1. 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。

2. 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。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- (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。**
- (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。**
- (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。
- (4)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ことが望ましい。**
- (5)本剤は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、唾液又は水で飲み込むこと。(「適用上の注意」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)次に掲げる患者又は状態
 - 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。〕(「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)
 - 2)肝又は腎機能障害(【禁忌】の項参照)
 - 3)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 4)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〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 5)激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 6)過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
 - 7)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (2)他の糖尿病用薬を投与中の患者(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (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、下記の点に留意すること。(【禁忌】、「慎重投与」の項参照)
 - 1)心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。
 - 2)投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。
 - 3)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。
- (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。**(「その他の副作用」の項参照)
- (3)本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすことがあるので、これらの薬剤との併用時には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し、注意を喚起すること。(「相互作用」、「重大な副作用」の項参照)

- (4)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。(「その他の注意」の項参照)

- 1)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。
- 2)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。
- 3)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。
- (5)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (6)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/m²)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 μU/mL以上とする。
- (7)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)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (9)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。
- (10)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)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)。
- (12)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。(ピオグリタゾン塩酸塩製剤の臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている)。
- (13)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)。

3. 相互作用

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・機序等
糖尿病用薬 スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド、 グリベンクラミド、 グリクラジド、 トルブタミド等 ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩、 プホルミン塩酸塩 速効型インスリン分泌促進薬 ナテグリニド、 ミチグリニドカルシウム水和物等 α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース、 アカルボース、 ミグリトール DPP-4阻害剤 アログリプチン安息香酸塩、 シタグリプチンリン酸塩水和物、 ビルダグリプチン、 リナグリプチン等 GLP-1アナログ製剤 リラグルチド、 エキセナチド インスリン製剤	・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、左記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 ・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ショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。
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。
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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用(頻度不明)

- 1) **心不全が増悪あるいは発症**することがあるので、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。(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)
- 2) 循環血漿量の増加によると考えられる**浮腫**があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。なお、**女性**やインスリン併用時、**糖尿病性合併症発症例**において浮腫の発現が多くみられており、本剤を1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。これらの症例にあっては浮腫の発現に特に留意すること。(「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- 3) AST(GOT)、ALT(GPT)、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ので、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。
- 4) 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通常はショ糖を投与するが、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**。
- 5) 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)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ので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **間質性肺炎**があらわれることがあるので、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。
- 7) **胃潰瘍が再燃**した例が報告されている。

(2)その他の副作用

	頻度不明
血液 ^{注2)}	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3)} 、心電図異常 ^{注3)} 、動悸、胸部圧迫感、顔面潮紅
過敏症 ^{注4)}	発疹、湿疹、痒痒
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(GOT)、ALT(GPT)、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

	頻度不明
その他	LDH及びCK(CPK)の上昇 ³⁵⁾ 、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 ³⁶⁾ 、糖尿病性黄斑浮腫の発症又は増悪 ³⁷⁾

注2)血液検査を定期的(3ヵ月に1回程度)に行うこと。

注3)「重要な基本的注意(2)」の項参照

注4)このような場合には投与を中止すること。

注5)LDH上昇やCK(CPK)上昇があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、再検査を行うなど観察を十分にすること。

注6)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7)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。

5. 高齢者への投与

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、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、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)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1)薬剤交付時：

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報告されている。]

(2)服用時：

本剤は舌の上への唾液を浸潤させ舌で軽くつぶし、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

9. その他の注意

(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/日以上に膀胱腫瘍がみられた。

(2)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。^{1)~4)}

(3)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。⁵⁾⁶⁾

【薬物動態】

(生物学的同等性試験)

ピオグリタゾンOD錠30mg「アメル」と標準製剤(普通錠)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)健康成人男子に水なし又は水ありで絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、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。⁷⁾

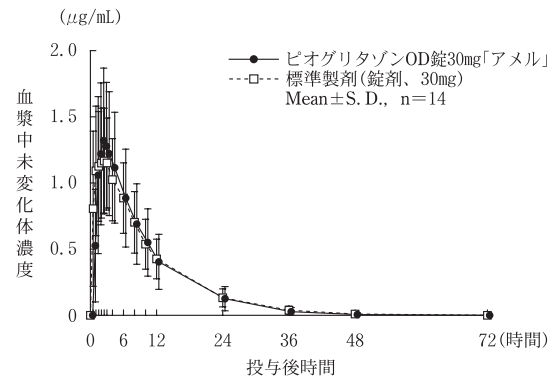
また、ピオグリタゾンOD錠15mg「アメル」について、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日 薬食審査発第1124004号)」に基づき、ピオグリタゾンOD錠30mg「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。⁸⁾

—水なし—

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ピオグリタゾンOD錠30mg「アメル」	14.31 ± 6.44	1.45 ± 0.52	2.00 ± 1.37	6.85 ± 1.89
標準製剤* (錠剤、30mg)	14.53 ± 4.59	1.37 ± 0.26	1.68 ± 1.48	7.69 ± 3.99

※水で服用

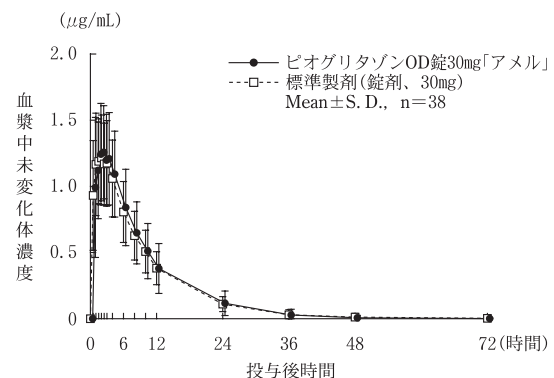
(Mean ± S. D., n = 14)



—水あり—

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₍₀₋₇₂₎ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ピオグリタゾンOD錠30mg「アメル」	13.97 ± 5.37	1.46 ± 0.38	1.54 ± 1.00	6.86 ± 3.15
標準製剤 (錠剤、30mg)	13.79 ± 3.63	1.38 ± 0.36	1.57 ± 0.84	7.72 ± 4.52

(Mean ± S. D., n = 38)



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。



【薬効薬理】

インスリン抵抗が推定される2型糖尿病薬。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。⁹⁾

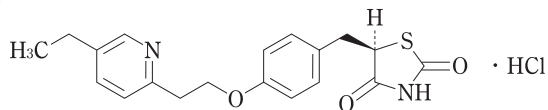
【有効成分に関する理化学的知見】

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

分子式：C₁₉H₂₀N₂O₃S · HCl

分子量：392.90

構造式：



及び鏡像異性体

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

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。

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。

【取扱い上の注意】

1. 貯法

気密容器、室温保存(開封後は湿気を避けて保存すること)

2. 安定性試験¹⁰⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)の結果、ピオグリタゾンOD錠15mg「アメル」・OD錠30mg「アメル」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

*【包装】

ピオグリタゾンOD錠15mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)

ピオグリタゾンOD錠30mg「アメル」：

PTP100錠(10錠×10)、140錠(14錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

- 1) Lewis JD., et al. : JAMA, **314**(3), 265(2015)
- 2) Korhonen P., et al. : BMJ, **354**, i3903(2016)
- 3) Azoulay L., et al. : BMJ, **344**, e3645(2012)
- 4) Hsiao FY., et al. : Drug Safety, **36**(8), 643(2013)
- 5) Saez E., et al. : Nature Medicine, **4**(9), 1058(1998)
- 6) Lefebvre A-M., et al. : ibid., **4**(9), 1053(1998)
- 7) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験
- 8) 共和薬品工業株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(溶出挙動比較)
- 9) 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, C-4044(2016)
- 10) 共和薬品工業株式会社 社内資料：安定性試験

** (文献請求先)

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

共和薬品工業株式会社 学術情報課

〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

** 製造販売元

 共和薬品工業株式会社
大阪市北区中之島3-2-4

