降糖皮膚錠 15毫克
U-CHU Piozon Tablets 15 mg
降糖皮膚錠 30毫克
U-CHU Piozon Tablets 30 mg

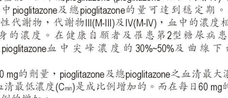
衛署製字第056692號
衛署製字第049429號

警語：
(一)Thiazolidinedione類藥品，包括藥品成分(rosiglitazone、pioglitazone)，在某些病人族群有導致或加重其充血性心衰竭之風險不良反應，病患一開始使用藥品名稱治療或繼加治療劑量，必須謹慎觀察病患是否有心臟衰竭之徵候(包括快速體重增加、呼吸困難、和/或水腫)，倘若有發展這類症狀之病人，應該依據現行標準治療心臟衰竭，進一步考慮停止該藥品或降低治療劑量。
(二) Pioglitazone不建議使用於有心臟衰竭症狀之病人。心臟衰竭狀態第三級或第四級(紐約心臟協會「NYHA」Class III或IV cardiac status)的病人禁止使用本藥品。

Pioglitazone是一種口服抗糖尿病藥物，其主要的作用是降低胰島素阻抗，用於治療第2型糖尿病(即非胰島素依賴型糖尿病NIDDM或成年型糖尿病)。藥理研究發現，它可以改善肌肉及腦脂組織對胰島素的敏感度，且新創胰島的增質新生作用(gluconeogenesis)。Pioglitazone改善血糖的控制，同時降低血中胰島素濃度。

【成分】每錠中含有：
Pioglitazone HCl ..... 16.55 mg
(eq. to Pioglitazone ..... 15 mg)
Pioglitazone HCl ..... 33.1 mg
(eq. to Pioglitazone ..... 30 mg)
賦形劑：Lactose、Carboxymethylcellulose Calcium、Crystalline Cellulose、Hydroxypropylcellulose、Magnesium Stearate

【物理化學性質】
Pioglitazone [(±)-5-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridiny1) ethoxy] phenyl] methy1]-2,4-] thiazolidinedione monohydrochloride 不同於磺基尿素類藥物(sulfonylureas)、雙胍類藥物(metformin)或α-葡萄糖物質**苷酶**劑(α-glucosidase inhibitors)，其與上述藥物的化學分類及藥理作用不同。本藥由化學合成，分子內含有一個不對稱的碳，以消旋混合物(racemic mixture)型式使用，在體內(+)從、(-)從2個說像化合物(enantiomer)會和互轉換，但在藥理作用上並無不同。其結構式如下所示：



Pioglitazone Hydrochloride是無臭的白色結晶狀粉末，分子式為$C_{19}H_{20}N_2O_3S$ ·HCl，分子量為392.90，可溶於N,N-dimethyl-formamide，微溶於無水乙醇，極微溶於丙酮及acetonitrile，幾不溶於水，且不溶於乙醚。

【臨床藥理學】依文獻記載
作用機轉
Pioglitazone是thiazolidinedione類的抗糖尿病藥物，必須有胰島素存在才有作用。可降低周邊組織與肝臟的胰島素阻抗而增加依賴胰島素的葡萄糖利用，且降低肝臟的葡萄糖產量。不同於磺基尿素類藥物，pioglitazone並不會促進胰島素的分泌，它是peroxisome proliferatoractivated receptor-gamma (PPAR γ)的強力高選擇性作用劑，PPARγ在脂肪組織胰島素作用扮演重要的調節角色。例如脂肪組織，骨骼肌及肝臟。活化的PPAR γ和胞核受器可以調整數種受胰島素作用影響而控制葡萄糖及脂質代謝的基因的轉錄。
在糖尿病動物模式中，pioglitazone能降低類似第2型糖尿病之高血糖、高胰島素血症及高三酸甘油脂血症等胰島素阻抗狀態。在很多胰島素阻抗的動物模式中，皆可發現,因pioglitazone所產生的代謝改變而導致依賴胰島素作用之組織反應性提高。由於pioglitazone是藉由降低胰島素阻抗來加強血中胰島素作用，它在缺乏內生性胰島素的動物模式中，並不會降低血糖。
藥物動力學及藥物代謝
服用每日一次的劑量後，血中總pioglitazone (pioglitazone+活性代謝物)的濃度可維持24小時，7日內血中pioglitazone及總pioglitazone的量可達到穩定期。穩定期下，pioglitazone的2種活性代謝物，羥基代謝物(M-III)及(M-IV)，血中的濃度相當於或甚至高於pioglitazone本身的濃度。在健康自願者及得患第2型糖尿病患者的身上，pioglitazone的估總pioglitazone血中尖峰濃度的30%~50%及曲線下面積(AUC)的20%~25%。
每日使用15 mg及30 mg的劑量，pioglitazone及總pioglitazone之血清最大濃度(C_{max})、曲線下面積(AUC)及血清最低濃度(C_{min})是成比例增加的。而在每日60 mg的劑量下，這些數值稍低於成比例的增加。
吸收：
在空腹狀態下口服之後，在30分鐘內可於血中第一次測到pioglitazone，尖峰濃度的出現不超過2個小時。食物會稍延遲血中尖峰濃度出現的時間至3-4小時，但並不改變吸收的程度。
分佈：
單次投與pioglitazone，其平均分佈體積(Vd/F)為0.63 ± 0.41 (mean ± SD) L/Kg體重。在人的血清中，pioglitazone與次級和蛋白質結合(>99%)，主要是血清白蛋白：類然pioglitazone也和其他的血清蛋白質結合，但親合力較低。代謝物M-III及M-IV也廣泛地和血清白蛋白結合(>98%)。
代謝：
Pioglitazone主要是經氫氧化及氧化來代謝，其代謝產物有部份會轉換成尿甘酸(glucuronide)或硫酸鹽結合物。在第2型糖尿病的動物模式中，M-II、M-IV (pioglitazone的氫氧基衍生物)及M-III (pioglitazone的胡基衍生物)為藥理活性代謝物。多次劑量後，人體血清中除了pioglitazone外，主要與藥物相關的代謝物為M-III及M-IIIAB。在穩定期時，不論是健康自願者或第2型糖尿病患者，pioglitazone的估所有血清尖峰濃度的30%~50%及曲線下面積的20%~25%。
體外試驗顯示，與肝微代謝酒精(Cytochrome P450)異構物主要為CYP2C8和CYP3A4，其他多種異構物，包括肝外CYP1A1也有貢獻。體內試驗，則曾進行連續pioglitazone和P450抑制劑及受質使用的研究(請參照【使用上的注意事項】之藥物交互作用)。由投與pioglitazone患者尿中測得的6,β-hydroxycortisol cortisol比率顯示，pioglitazone不是一個強的CYP3A4誘導劑。
排泄及排除：
口服之後，約15%~30%的pioglitazone會由尿液排出。pioglitazone由腎臟排出的量微可忽視，主要是以代謝物或其結合物的形式排出。糞排測，大部份的口服劑量以原型或代謝物型式經由糖汁，以糞便排除。Pioglitazone及總pioglitazone的平均血中半衰期分別為3~7小時及16~24小時。Pioglitazone的廓清率(CL/F)為5~7 L/hr
特殊族群
腎功能不全者：
中度腎臟損害(肌酸酐廓清率30~60 mL/min)至嚴重腎臟損害(肌酸酐廓清率<30 mL/min)的患者和正常人比較，其pioglitazone、M-II及M-IV之血中平衡濃並無改變。所以對腎功能異常的患者不建議調整劑量。(請參照【用法用量】)。
肝功能不全者：
和正常人比較，肝功能損害(Child-Pugh Grade B/C)的患者，其pioglitazone和總pioglitazone平均血中尖峰濃度約減少45%，但血糖下面積並無改變。Pioglitazone療法不建議使用於肝臟產生明顯的活動性肝病為主的病人。
2.5倍正常值上限的患者(請參照【使用上的注意事項】肝功能)。
老年人：
對健康高齡者，pioglitazone和總pioglitazone於血中的尖峰濃度和平衡濃並無顯著不同，但血液下面積稍高及平衡濃度稍高。但這些改變並不認為具有臨床相關性。
兒童：
目前尚無兒童族群的藥物動力學資料。
性別：
女性的平均尖峰濃度和血液下面積增加20%~60%。無論是單劑使用或併用sulfonylurea、metformin或insulin，pioglitazone皆能改善男性及女性的血糖控制。臨床試驗的對照組中發現，雖化血色素(HbA1c)下降的程度通常女性高於男性(HbA1c平均相差0.5%)。由於每位患者都必須個別治療以達到控制血糖之目的，故不須針對性別做劑量調整。
種族：
高血糖族差異的藥物動力學資料。
藥物-藥物交互作用
健康受試者服用pioglitazone 45mg一天一次，且併用下列藥物之研究已經完成，研究結果如下：
口服避孕藥：併用pioglitazone(每天服用一次45mg)與一種口服避孕藥(每天服用一次1 mg norethindrone及0.035 mg ethinyl estradiol) 21天時，ethinyl estradiol的血液下面積(0-24小時)及血中的尖峰濃度分別減少11%及11-14%，但norethindrone的血液下面積(0-24小時)及血中的尖峰濃度無明顯變化。ethinyl estradiol之藥物學可見到有很高的變異性，但這項發現的臨床意義還不是很清楚。
Fexofenadine HCl：併用pioglitazone一天一次半60mg Fexofenadine一天二次7天，並不會有pioglitazone的藥動學特性有顯著的影響，pioglitazone對Fexofenadine藥動學特性不會有顯著的影響。
Glipizide：併用pioglitazone和5mg Glipizide一天一次7天，不會改變Glipizide穩定期的藥動學特性。
Digoxin：併用pioglitazone和0.25 mg Digoxin一天一次7天，不會改變Digoxin穩定期的藥動學特性。
Warfarin：併用pioglitazone和Warfarin一起使用7天，不會改變Warfarin穩定期的藥動學特性。把pioglitazone給予正在接受長期Warfarin治療的病人時，pioglitazone對胃減血酶(prothrombin)的影響。
Metformin：在使用pioglitazone 7天之後，併用pioglitazone和單一劑量1000mg之Metformin，不會改變單一劑量Metformin的藥動學特性。
Midazolam：在使用15天的pioglitazone之後，接著投予單一劑量7.5mg的Midazolam鎮靜劑，會造成Midazolam的血中尖峰濃度和血液下面積減少26%。
Ranitidine HCl：在投予pioglitazone的7天期間內，同時有4天或7天的時間也投予Ranitidine一天之一次，pioglitazone的藥動學特性都不會有顯著影響，pioglitazone對Ranitidine藥動學特性不會產生臨床顯著之影響。
Nifedipine ER：該對性與水試自願受試者在使用pioglitazone的7天期間，同時投與30 mg Nifedipine ER一天一次共4天，會造成水及受的Nifedipine之血中尖峰濃度最小均方值(90%信賴區間)為0.83 (0.73-0.95)，血液下面積為0.88 (0.80-0.96)。有鑒於Nifedipine藥動學可見到很高的變異性，但這項發現的臨床意義還不是清楚。
Ketoconazole：併用pioglitazone和Ketoconazole 200 mg一天一次共7天，會造成未改變的Pioglitazone之血中尖峰濃度最小均方值(90%信賴區間)為1.14 (1.06-1.23)、血液下面積為1.34 (1.26-1.41)、血中最低濃度為1.87 (1.71-2.04)。
Atorvastatin Calcium：併用pioglitazone和Atorvastatin calcium (LIPITOR®) 80 mg一天一次共7天，會造成未改變的pioglitazone之血中尖峰濃度最小均方值(90%信賴區間)為0.69 (0.57-0.85)、血液下面積為0.76 (0.65-0.88)，血中最低濃度為0.96 (0.87-1.05)，而未改變的Atorvastatin之血中尖峰濃度最小均方值(90%信賴區間)為0.77 (0.66-0.90)、血液下面積為0.86 (0.78-0.94)、血中最低濃度為0.92 (0.82-1.02)。
Theophylline：Pioglitazone一天一次和Theophylline 400 mg一天二次一起使用7天，對這兩種藥物的藥動學特性都不會有影響。
Cytochrome P450：見注意事項
Gemfibrozil：Gemfibrozil (口服藥膠囊 二次每次600 mg)為一種CYP2C8抑制劑，與pioglitazone (口服30 mg)共同投約已接受gemfibrozil (口服藥膠囊 二次每次600 mg)治療過2天之10位健康志願者，結果其pioglitazone藥露(AUC0-24)為健康gemfibrozil存在下pioglitazone藥露之226%(見注意事項)。
Rifampin：Rifampin (口服藥膠囊 一次每次600 mg)為一種CYP2C8誘發劑，與pioglitazone (口服30 mg)共同投約已接受rifampin (口服藥膠囊 一次每次600 mg)治療過5天之10位健康志願者，結果pioglitazone之AUC降低54%(見注意事項)。
藥效動力學與臨床研究
臨床研究顯示pioglitazone能改善胰島素阻抗患者的胰島素敏感度。Pioglitazone會加強胰島對胰島素的反應，增加依賴胰島素的葡萄糖利用，改善肝臟對胰島素的敏感度及改善失衡的葡萄糖恒定(homeostasis)。對第2型糖尿病患者，pioglitazone降低胰島素阻抗，而使血糖降低、血漿中胰島素濃度及HbA1c降低。根據一個開放性的延伸試驗結果顯示，pioglitazone降低血中葡萄糖效應可持續至少一年。在對照臨床試驗中，pioglitazone和sulfonylurea、metformin或insulin併用，對血糖的控制具有相加效果。
pioglitazone的臨床試驗亦包含血脂質異常的患者，整體看來，患者使用pioglitazone可降低三酸甘油脂，增加高密度脂蛋白(HDL)，但對低密度脂蛋白(LDL)之總體反應無改變。
一個26週，安慰劑對照、不同劑量的總臨床試驗中，15 mg、30 mg或45 mg pioglitazone組之平均三酸甘油脂皆降低，而安慰劑組則增加；pioglitazone組患者平均之高密度膽固醇(HDL)的變與安慰劑組比較有顯著地增加；與安慰劑組比較，pioglitazone組患者的低密度膽固醇(LDL)及總膽固醇則沒有顯著差異(表1)。

表1 在26週、不同劑量、安慰劑單獨療法之對照試驗中的血糖變化

	安慰劑	Pioglitazone 15mg 每日一次	Pioglitazone 30mg 每日一次	Pioglitazone 45mg 每日一次
三酸甘油脂(mg/dL)	N=79	N=79	N=84	N=77
基準點(平均)	262.8	283.8	261.1	259.7
相對基準點改變的百分比(平均)	4.8%	-9.0%	-9.6%	-9.3%
高密度膽固醇(mg/dL)	N=79	N=79	N=83	N=77
基準點(平均)	41.7	40.4	40.8	40.7
相對基準點改變的百分比(平均)	8.1%	14.1%	12.2%	19.1%
低密度膽固醇(mg/dL)	N=65	N=63	N=74	N=62
基準點(平均)	138.8	131.9	135.6	126.8
相對基準點改變的百分比(平均)	4.8%	7.2%	5.2%	6.0%
總膽固醇 (mg/dL)	N=79	N=79	N=84	N=77
基準點(平均)	224.6	220.0	222.7	213.7
相對基準點改變的百分比(平均)	4.4%	4.6%	3.3%	6.4%

在另外2個單獨治療之試驗(16週及24週)或合併sulfonylurea (16週及24週)或合併metformin (16週及24週)治療的試驗，皆顯示與上表一致的結果。在安慰劑對照試驗中，經過安慰劑對照校正後，相較於基準點(baseline)，三酸甘油脂降低了5%-26%和高密度膽固醇(HDL)增加了6%-13%。類似的結果亦可見於pioglitazone與sulfonylurea或metformin進行24週的合併療法中。
併用胰島素治療試驗(16週)，經安慰劑對照校正後的pioglitazone組顯示平均三酸甘油脂。在pioglitazone 15mg劑量組，低密度膽固醇(LDL)降低了7%，而密度膽固醇(HDL)及總膽固醇的改變和上述試驗相似。類似的結果亦可見於pioglitazone與胰島素進行24週的合併療法中。
【臨床試驗】依文獻記載
單獨療法
在美國有3個為機、雙盲、安慰劑對照的試驗，為期16~26週，目的為評估以pioglitazone爲單獨療法對第2型糖尿病患者的療效，共計治療865位患者，pioglitazone的最高劑量是45 mg爲安慰劑對照組。
在26週的不同劑量試驗中，408位第2型糖尿病患者隨機分配到每日服用一次7.5 mg、15mg、30mg及45mg pioglitazone或安慰劑。服用15mg、30mg及45mg pioglitazone組相較於安慰劑組，均顯著改善HbA1c及空腹血糖(FPG)(見圖1、表2)。
圖1 顯示在26週的試驗中，所有受試者其空腹血糖和HbA1c在不同時間的變化。

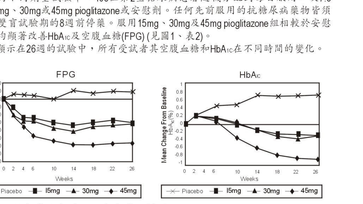


表2顯示所有受試者的HbA1c和空腹血糖值。
表2 在26週的不同劑量、安慰劑對照試驗中的血糖指標

	安慰劑 每日一次	Pioglitazone 15mg 每日一次	Pioglitazone 30mg 每日一次	Pioglitazone 45mg 每日一次
所有受試者				
HbA1c(%)	N=79	N=79	N=85	N=76
基準點(平均)	10.4	10.2	10.3	10.3
相對基準點的改變(調整後的平均)	0.7	-0.3	-0.3	-0.9
與安慰劑組的差異(調整後的平均)		-1.0*	-1.0*	-1.6*
空腹血糖(mg/dL)	N=79	N=79	N=84	N=77
基準點(平均)	268	267	269	276
相對基準點的改變(調整後的平均)	9	-30	-32	-56
與安慰劑組的差異(調整後的平均)		-39*	-41*	-65*

Adjusted for baseline, pooled center and pooled center by treatment interaction
*p<0.050 vs. 安慰劑

受試者包含從未使用過抗糖尿病藥物的患者(31%)及參與試驗前已服用過抗糖尿病藥物的患者(69%)，這方面的數據列於表3中。所有的患者在進入雙盲試驗治療前先進入8週的導還期，對於從未服用抗糖尿病藥物的患者，在導還期造成HbA1c及空腹血糖值的改變不大。然而，對於已服用抗糖尿病藥物的患者，在導還期停止服用原有之抗糖尿病藥物，會導致血糖控制惡化及HbA1c和空腹血糖升高，雖然大部分已服藥的患者在接受pioglitazone治療後，其HbA1c和空腹血糖值皆從基準點下降，但許多患者在試驗結束時並不曾回復到篩選時的數值。本實驗設計並不評估由服用另一種抗糖尿病藥物直接轉服pioglitazone的受試者。

表3 在26週的不同劑量、安慰劑對照試驗中的血糖指標

	安慰劑 每日一次	Pioglitazone 15mg 每日一次	Pioglitazone 30mg 每日一次	Pioglitazone 45mg 每日一次
從未使用過抗糖尿病藥物的受試者				
HbA1c(%)	N=25	N=26	N=26	N=21
篩選點數值(平均	9.3	10.0	9.5	9.8
基準點(平均	9.0	9.9	9.3	10.0
相對基準點的改變(調整後的平均)	0.6	-0.8	-0.6	-1.9
與安慰劑組的差異(調整後的平均)		-1.4	-1.3	-2.6
空腹血糖(mg/dL)	N=25	N=26	N=26	N=21
篩選點數值(平均	223	245	239	239
基準點(平均)	229	251	225	235
相對基準點的改變(調整後的平均)	16	-37	-41	-64
與安慰劑的差異(調整後的平均)		-52	-56	-80
已服用過其他抗糖尿病藥物的受試者				
HbA1c(%)	N=54	N=53	N=59	N=55
篩選點數值(平均	9.3	9.0	9.1	9.0
基準點(平均)	10.9	10.4	10.4	10.6
相對基準點的改變(調整後的平均)	0.8	-0.1	-0.0	-0.6
與安慰劑組的差異(調整後的平均)		-1.0	-0.9	-1.4
空腹血糖(mg/dL)	N=54	N=53	N=58	N=56
篩選點數值(平均	222	209	230	215
基準點(平均	285	275	286	292
相對基準點的改變(調整後的平均)	4	-32	-27	-55
與安慰劑的差異(調整後的平均)		-36	-31	-59

*Adjusted for baseline and pooled center

在24週的安慰劑對照試驗中，將260位第2型糖尿病患者隨機分配到2組強劑劑量調整的pioglitazone組或安慰劑組，其他的抗糖尿病藥物治療都必須於雙盲試驗期的6週前停藥。其中一組pioglitazone組服用的起始劑量為7.5mg每日一次，4週後，劑量增加為15mg每日一次；再過4週，劑量增至30 mg每日一次，維持此劑量至試驗結束(表12)。第二組pioglitazone治療組，服用每日一次的起始劑量為15mg，以肯定方式將pioglitazone劑量增加為30mg及45mg。上述pioglitazone治療方式，實驗結束時與安慰劑組比較，顯著改善HbA1c和空腹血糖值，且具統計上的意義(見表4)。

表4 在24週的強劑劑量調整、安慰劑對照試驗中的血糖指標

	安慰劑 每日一次	Pioglitazone 30 mg 每日一次	Pioglitazone 45 mg 每日一次
所有受試者			
HbA1c(%)	N=83	N=85	N=85
基準點(平均)	10.8	10.3	10.8
對基準點的改變(調整後的平均*)	0.9	-0.6	-0.6
與安慰劑組的差異(調整後的平均*)		-1.5*	-1.5*
空腹血糖(mg/dL)	N=78	N=82	N=85
基準點(平均)	279	268	281
對基準點的改變(調整後的平均*)	8	-44	-50
與安慰劑組的差異(調整後的平均*)		-62*	-68*

*強劑劑量調整的最終劑量

*Adjusted for baseline, pooled center and pooled center by treatment interaction.
*p<0.050 vs. 安慰劑

對於從未使用過抗糖尿病藥物的患者(24%)，於基準期平均HbA1c值為10.1%，平均空腹血糖值為238mg/dL。基準點的HbA1c值平均為10.2%，空腹血糖值平均為243 mg/dL。相較於安慰劑組，採用pioglitazone劑量漸增的方式至最終劑量為30mg及45 mg者，平均HbA1c值各降低2.3%及2.6%，而平均空腹血糖值各降低63mg/dL及95 mg/dL。對於已服用抗糖尿病藥物的患者(76%)，其治療藥物皆於基準期停藥，停藥時平均HbA1c值為9.4%，平均空腹血糖值為216 mg/dL。基準點的平均HbA1c值為10.7%，平均空腹血糖值為290 mg/dL。相較於安慰劑組，採用pioglitazone劑量漸增的方式至最終劑量為30mg及45mg者，其HbA1c值平均各降低1.3%及1.4%，而空腹血糖值平均則各降低55 mg/dL及60mg/dL。對很多曾服藥的患者來說，於試驗結束時，其HbA1c值和空腹血糖值並不會回復至篩選期的數值。
在16週的試驗，197位第2型糖尿病患者被隨機分配至30mg pioglitazone組或安慰劑組作為單一療法。在何其他的抗糖尿病藥物治療藥物都必須於雙盲試驗期的6週前停藥。服用30mg pioglitazone組相較於安慰劑組，顯著改善HbA1c和空腹血糖值，且具統計上意義。(表5)

表5 在16週的安慰劑對照試驗中的血糖指標

	安慰劑	Pioglitazone 30 mg 每日一次
所有受試者		
HbA1c	N=93	N=100
基準點(平均)	10.3	10.5
對基準點的改變(調整後的平均*)	0.8	-0.6
與安慰劑組的差異(調整後的平均*)		-1.4*
空腹血糖(mg/dL)	N=91	N=99
基準點(平均)	270	273
對基準點的改變(調整後的平均*)	8	-50
與安慰劑組的差異(調整後的平均*)		-58*

*Adjusted for baseline, pooled center and pooled center by treatment interaction
*p<0.050 vs. 安慰劑

對於從未使用過抗糖尿病藥物的患者(40%)，於基準期平均HbA1c值為10.3%，平均空腹血糖值為240mg/dL。基準點的平均HbA1c值為10.4%，平均空腹血糖值為254 mg/dL。相較於安慰劑組，服用pioglitazone 30mg組其HbA1c平均降低1.0%，空腹血糖值降低62mg/dL。對於已使用過他種抗糖尿病藥物的患者(60%)，其治療藥物皆於篩選期停藥。停藥時平均HbA1c值為9.4%，平均空腹血糖值為216mg/dL。基準點的平均HbA1c值為10.6%，平均空腹血糖值為287mg/dL。相較於安慰劑組，服用pioglitazone 30mg組其HbA1c值平均降低1.3%，空腹血糖值平均降低46mg/dL。對很多曾服藥的患者來說，於試驗結束時，其HbA1c值和空腹血糖值並不會回復至篩選期的數值。
合併療法
有三個16週、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗及三個24週、隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗，對目前以metformin、sulfonylurea或insulin治療仍未能適當控制血糖的第2型糖尿病患者(HbA1c≥8%)，評估pioglitazone對其血糖控制的效果。患者先皆治療穩定為止，然後再隨機分配到下列三種藥物療法或合併療法：
Pioglitazone併用sulfonylurea的臨床試驗
有二個pioglitazone併用sulfonylurea的臨床試驗。二個試驗均包含單獨服用metformin或合併其他抗糖尿病藥物治療的第2型糖尿病患者。所有其他的抗糖尿病藥物均於試驗前皆停藥。在第一個合併療法試驗中，560名患者被隨機分配到每日一次的pioglitazone 15 mg、30mg組或安慰劑組，再加上原使用的sulfonylurea療法，共計進行16週的臨床試驗。於16週時，與安慰劑組比較，pioglitazone併用sulfonylurea療法使pioglitazone 15mg組及pioglitazone 30mg組的平均HbA1c顯著降低0.9%及1.3%。相較於安慰劑組，pioglitazone 15mg組及pioglitazone 30mg組空腹血糖值平均分別降低39 mg/dL及58mg/dL。
在第二個合併療法試驗中，720名患者被隨機分配到每日一次的pioglitazone 30mg、45mg組加上原使用的sulfonylurea療法，共計進行24週的臨床試驗。在24週時，30 mg及45mg組由基準點的HbA1c平均減少值，分別為1.55%及1.67%，由基準點的空腹血糖平均減少值分別為51.5mg/dL及56 mg/dL。無論患者服用的是低、中或高劑量的sulfonylurea (<50%，50%或>50%的尊目最大建議劑量)，pioglitazone和sulfonylurea併用的療效非常顯著。
Pioglitazone併用metformin的臨床試驗
有二個pioglitazone併用metformin的臨床試驗。二個試驗均包含單獨服用metformin或合併其他抗糖尿病藥物治療的第2型糖尿病患者。所有其他的抗糖尿病藥物均於試驗前皆停藥。在第一個合併療法試驗中，328名患者被隨機分配到每日一次pioglitazone 30 mg組或安慰劑組，再加上原使用的metformin療法，共計進行16週的臨床試驗。在16週時，相較於安慰劑組，pioglitazone併用metformin療法使平均HbA1c顯著降低0.8%，平均空腹血糖顯著降低38mg/dL。
在第二個合併療法試驗，827名患者被隨機分配到每日一次的pioglitazone 30 mg或45 mg組加上原使用的metformin療法，共計進行24週的臨床試驗。於24週時，30 mg及45 mg組由基準點的HbA1c平均減少值，分別為0.80%及1.01%，由基準點的空腹血糖平均減少值分別為38.2mg/dL及50.7mg/dL。無論患者服用的是較低或較高劑量的metformin (每日<2000mg或>2000 mg)，pioglitazone和metformin併用的療效非常顯著。
Pioglitazone併用胰島素的臨床試驗
有二個pioglitazone併用胰島素的臨床試驗。二個試驗均包含單獨使用胰島素或合併其他抗糖尿病藥物治療的第2型糖尿病患者。所有其他的抗糖尿病藥物均於開始試驗前皆停藥。在第一個合併療法試驗中，566名平均每天接受60.5單位(平位數)胰島素的患者被隨機分配到每日一次的pioglitazone 15mg、30mg組或安慰劑組，再加上既使用的胰島素療法，共計進行16週的臨床試驗。於16週時，相較於安慰劑組，加上pioglitazone的胰島素療法使血糖控制能均同等顯著地平均降低平均HbA1c (pioglitazone 15mg組0.7%，pioglitazone 30mg組1.0%)及空腹血糖值(pioglitazone 15mg組35mg/dL，pioglitazone 30mg組49mg/dL)。
在第二個合併療法試驗中，690名患者被隨機分配到每日一次的pioglitazone 30 mg或45mg組，再加上原使用的胰島素療法，共計進行24週的臨床試驗。於24週時，30 mg及45mg組由基準點的HbA1c平均減少值分別為1.17%及1.46%，由基準點的空腹血糖平均減少值分別為31.9 mg/dL及45.8 mg/dL。伴隨著血糖控制的情況得改善，30 mg及45mg組每天需要使用的胰島素劑量相較於基準點分別顯著減少6.0%及9.4%。不論患者是接受較低或較高劑量的胰島素(每日<60.5單位或>60.5單位)，pioglitazone和胰島素的併用的療效非常顯著。
【適應症】
第二型糖尿病患者(非胰島素依賴型糖尿病，NIDDM)
說明
Pioglitazone能以飲食及運動來改善第二型糖尿病患者之血糖控制：pioglitazone可以單獨使用，或是當單一降血糖藥物加上飲食及運動仍無法有效控制血糖時，

藥品保單號碼查詢
www.fdc.com.tw

pioglitazone可以與sulfonylurea、metformin或insulin併用做合併療法。按刺第二型糖尿病這定須包括當養學指導、必要的減重措施以及運動。這些努力不僅在第二型糖尿病的初期治療時很重要，在保持治療葉物的療效時亦同樣重要。

【禁忌】

第三級和第四級心臟衰竭病人為pioglitazone使用禁忌之確立，是為紐約心臟協會所訂定的。(請見黑框警語)

對本藥的成分過敏生藥物過敏的患者。

【警語】依文獻記載

心臟衰竭或其他心臟在用

Pioglitazone和其他的thiazolidinediones類似，單獨使用或與其他抗血糖藥物也會insulin合併療法時，會產生體液滯留，體液滯留可能會引起或惡化心臟衰竭的症狀。患者須密切注意心臟衰竭的徵候與症狀，如果有這些症狀或徵象產生，則應根據目前的照護標準來處理心臟衰竭。而且，必須考慮到停止使用或減低pioglitazone的劑量(請見黑框警語)。由於紐約心臟協會訂定的第三級及第四級心臟衰竭患者未參與pioglitazone臨床試驗，故pioglitazone不建議使用於此類患者。(請參照黑框警語與警語)

在美國的16週、雙盲、安慰劑對照的臨床試驗中，566位使用insulin的第2型糖尿病患者，分別併用pioglitazone 15mg、30mg或安慰劑。此試驗患長期罹患糖尿病患者及曾有下列狀況的病人：動脈高血壓(57.2%)、周邊神經病變(22.6%)、冠狀動脈心臟疾病(19.6%)、視網膜病變(13.1%)、心肌梗塞(8.8%)、血管疾病(6.4%)、心絞痛(4.4%)、中風和/或暫時性缺氣(4.1%)及死血性心衰竭(2.3%)。在此試驗中，191位接受pioglitazone 15mg併用insulin的患者中有2位(1.1%)以及188位接受pioglitazone 30mg併用insulin的患者中有2位(1.1%)，發現有死血性心衰竭，而在187位單獨使用insulin的患者中並未發現。這4位患者皆有心血管疾病的現史，包含冠狀動脈疾病、previous CABG procedures和心肌梗塞。在一項為期24週，pioglitazone與胰島素併用的劑量對照研究中，0.3% (1/345)使用30mg的患者以及0.9% (3/345)使45mg的患者，有發生死血性心衰竭(CHF)之嚴重不良反應事件。

這些試驗的分析結果無法確定pioglitazone與insulin併用會增加死血性心衰竭的危險性。

用於第二型糖尿病伴有死血性心臟衰竭(收縮功能障礙)

在一項為期24週的上市後藥物安全性研究中，比較糖尿病控制不良(基準點的平均HbA1c為8.8%)且伴有紐約心臟協會訂定的第二級和第三級心臟衰竭及左心室射出率小於40% (基準點的平均射出率為30%)的患者，使用pioglitazone (262位)及glyburide (256位)的情形。在整個研究期間，使用pioglitazone的患者有9.9%報告因死血性心臟衰竭而住院過夜，而使用glyburide的病人則有4.7%有此情形，治療並從第6週開始出現差異。這個和pioglitazone有關的不良事件在使用差異最大的紐約心臟協會第3級和第4級病患上較為明顯。心血管死亡率在兩個治療組間並無差異。

以pioglitazone治療第二型糖尿病且伴有收縮性心臟衰竭(紐約心臟協會第二級)的病患時，一開始應給予最低的有效劑量。如果之後劑量需逐步增加，應好治療員工每再逢漸增加劑量，同時應小心監測患者的體重增加情形、水腫或死血性心臟衰竭惡化的徵象及症狀。

前瞻性Pioglitazone在大血管事件的臨床試驗(PROactive)

在PROactive研究中，5238位有大血管病史的第二型糖尿病人，在標準的治療照護之上，逐漸服用增加劑量至一天45mg的pioglitazone (n=2605)或安慰劑(n=2633)。(見劑作用)。使用pioglitazone治療所發生嚴重心臟衰竭的病人(5.7%,n=149)比使用安慰劑的病人(4.1%,n=108)比例高。發生嚴重心衰竭死亡的比例在Pioglitazone為1.5%(n=40),在使用安慰劑的病人為1.4% (n=37)。以病人使用胰島素製劑療法為基準線，使用pioglitazone發生嚴重心衰竭的比率為6.3%(n=54/864)。使用安慰劑的為5.2%(n=47/896)。以sulfonylurea製劑療法為基準線，使用pioglitazone發生嚴重心衰竭的比率為5.8% (n=94/1624)。使用安慰劑的為4.4% (n=71/1626)。

【使用上的注意事項】依文獻記載

一般注意事項

Pioglitazone須於胰島素存在的情況下才能發揮抗高血糖的作用，因此，不應使用於第1型糖尿病患者或用來治療糖尿病酮酸血症。

低血糖：當患者合併使用pioglitazone和胰島素或其他口服降糖藥物時，可能有低血糖發生的危險，因此可能須要降低合併用藥的劑量。

心血管：在美國之安慰劑對照臨床試驗中，並不包含紐約心臟協會(NYHA)訂定的第三級及第四級心臟衰竭患者，無論是單獨使用pioglitazone或是pioglitazone併用sulfonylureas或metformin的患者，相較於安慰劑組，皆沒有增加因為血漿體積擴張引起的嚴重心臟不良反應報告。在pioglitazone併用insulin的臨床實驗中，少數曾有心臟衰病史的患者發現有死血性心臟衰(請參照【警語】)。由於第二級及第四級心臟衰竭患者未參與pioglitazone臨床試驗，故pioglitazone並不適用於紐約心臟協會訂定的第三級及第四級心臟衰竭患者。在pioglitazone上市後之使用經驗中，無論是曾有或無心臟衰病史的患者，皆有死血性心臟衰竭發病。

水腫：本藥對水腫的患者必須謹慎投與。在所有美國的臨床試驗中，pioglitazone組發生水腫的頻率多於安慰劑組(請參照「不良反應」)。Pioglitazone上市後，亦曾接獲服用pioglitazone引起或加重水腫情形的報告。自從Thiazolidinediones包括pioglitazone，會造成體液滯留，其會加重或導致嚴重性心衰竭。Pioglitazone應小心使用在有心衰竭風險的病人。病人須被觀察心衰竭的症狀及徵象(包括過度急速的體重增加，呼吸困難及/或水腫)。

體重增加：不論是單獨使用或與其他降血糖藥物合併使用，患者的體重會隨pioglitazone劑量的增加而上升(請參照表6)。目前尚不清楚有關體重上升的機轉，但有可能與體液滯留和脂肪堆積相關。

表6　Pioglitazone雙盲臨床試驗期間-體重相對於基準點之變化

		對照組(安慰劑)	Pioglitazone 15mg	Pioglitazone 30mg	Pioglitazone 45mg
		中位數(25^75^%分段範圍)	中位數(25^75^%分段範圍)	中位數(25^75^%分段範圍)	中位數(25^75^%分段範圍)
單獨療法		-1.4(-2.7;0.0) n=256	0.9(-0.5;3.4) n=79	1.0(-0.9;3.4) n=188	2.6(0.25;4.9) n=79
合併療法	Sulfonylurea	-0.5(-1.8;0.7) n=183	2.0(0.23;2.9) n=83	3.1(1.1;5.4) n=528	4.1(1.87;3) n=333
	Metformin	-1.4(-3.2;0.3) n=160	N/A	0.9(-0.3;3.2) n=567	1.8(-0.9;5.0) n=407
	Insulin	0.2(-1.4;1.4) n=182	2.3(0.5;4.3) n=190	3.3(0.9;6.3) n=522	4.1(1.4;6.8) n=338

備註：試驗期間為16到24週

排卵：對具胰島素阻抗而不排卵的停經前婦女，服用thiazolidinediones類藥物(包含pioglitazone)，可能導致恢復排卵。因為改善了胰島素敏感度，這些患者如果沒有適當的避孕措施，則有懷孕的危險。因此建議停經前婦女採取適當的避孕措施，由於在臨床試驗中並未研究這種可能造成恢復排卵的作用，因此臨床作用產生的機率仍然未知。

血液：Pioglitazone可能造成血紅素及血球比容的降低。經話所有的臨床試驗，pioglitazone治療的患者，其血紅素平均降低2%~4%。這樣的改變主要發生在治療的前4~12週，其後維持穩定。此改變可能和血漿稀釋增加有關，與任何顯著的血液臨床效應不有關連。(請參照【不良反應】之實驗室異常反應)。

肝功能：在全世界pioglitazone的臨床試驗中，超過4500位受試者已接受治療。美國的臨床試驗，有4700位以上第2型糖尿病患者服用過pioglitazone。其中並無證顯示有臨物引發肝毒性或ALT酵素異常的情形。

在美國之安慰劑對照臨床試驗中，1526位接受pioglitazone治療患者有4位(0.26%)及接受793位安慰劑治療患者有2位(0.25%)發生ALT值4倍正常值上限。接受本藥治療的患者其ALT值上升為可逆性，且不清楚是否和pioglitazone的治療相關。

於pioglitazone上市後的使用經驗中，曾經接獲肝炎與肝臟酵素>3倍正常值上限的報告。檢少數案例與引起或未引起死亡的肝臟疾病有關，然而其因果關係仍未確立。

參考其他尚未完成的大型、長期對照臨床試驗結果及上市後臨床大量使用pioglitazone所得的安全資料，建議使用pioglitazone的患者須定期監測肝臟酵素。所有使用pioglitazone之患者應於治療前接受血清ALT (alanine transaminase)檢驗，用藥後定期於醫療專業人員的臨床狀態下接受檢測。同時，若患者有肝功能異常的症狀發生，例如：噁心、嘔吐、腹痛、疲勞、食慾減退或深黑顏色變疑，也應做肝功能檢測。實驗值未回復前，是否繼續接受本藥治療須依據臨床判定，如果發生黃疸現象，則應停藥。

Pioglitazone不應使用於臨床證據明顯的活動性肝病或ALT值超過2.5倍正常值上限的患者。肝臟酵素稍微上升的患者(ALT在1~2.5倍正常值上限之間)，不論在基準點或本藥治療中應評估了解肝臟酵素異常的原因，此類患者，無論開始或繼續服用本藥治療都必須謹慎，並採激進的臨床追蹤，包括定期緊的肝臟酵素監測。如果血清丙胺轉酶素值增高(ALT>2倍正常值上限)，肝功能檢測的評估必須更加頻繁，直到ALT恢復正常或回到治療前的情況。若ALT值超過3倍正常值上限，應儘速重測，如果ALT值仍維持大於3倍正常值上限或出現黃疸，則應停止服用本藥。

黃斑部水腫：在上市後使用經驗報告中，服用pioglitazone或另外的thiazolidinedione的糖尿病患者出現黃斑部水腫情形。有些患者呈現視力模糊或視力減退現象，但有些患者已在例行性眼科檢查診斷出黃斑部水腫。有些患者在診斷出黃斑部水腫時有周邊水腫情形。有些患者在停用thiazolidinedione後，黃斑部水腫即獲得改善。pioglitazone和黃斑部水腫之間是否有因果關係還不知道。糖尿病患者應定期由眼科專家醫師，依照美國糖尿病學會照護標準做眼睛檢查。除此之外，糖尿病患者如果發現有任何視覺症狀出現，應立即尋求眼科專家醫師。不論患者基本用藥或其他體檢結果如何(見不良反應部份)。

骨折：在第二型糖尿病病人隨機試驗(PROactive)，(平均糖尿病9.5年)，服用pioglitazone的女性被發現發生骨折的發生率增加。在經過平均34.5個月的追蹤，服用pioglitazone的女性被發現發生骨折發生率為5.1% (44/870)而使用安慰劑的為2.5% (23/905)。這個差異被發現在研究期間的治療第一年之後及其維持。大部份被觀察到在女性的骨折為非脊椎骨折，包括下肢及遠端上肢，沒有到觀察服用pioglitazone治療的男性(1.7% (30/1735)與安慰劑2.1% (37/1728)，骨折機率上升。在醫護病人時應考慮到骨折的危險，尤其是使用pioglitazone的女性病人且應注意應依照目前的照護標準給予協助維持骨質的健康。

膀胱腫瘤

為期兩年的致癌性試驗中，在雄性大鼠的膀胱有發現腫瘤。除此之外，在為期3年的PROactive臨床試驗中，隨機分派到pioglitazone的2605位病人中有14位(0.54%)，隨機分派到安慰劑的2633位病人中有5位(0.19%)被診斷出膀胱癌。若排除膀胱尤其腫瘤物未滿一年即診斷為膀胱癌的患者，則pioglitazone治療組的膀胱癌患者有6例(0.23%)，安慰劑組有2例(0.08%)。試驗完成後，有一大子群的病人額外被觀察最多至10年，且很少額外罹患pioglitazone。在PROactive試驗及追蹤觀察共13年期，膀胱癌發生率在pioglitazone治療組和安慰劑組之間沒有差別(HR=1.00 [95% CI:0.59-1.72])。關於罹患pioglitazone的病人，其膀胱癌風險的觀察性研究結果不盡相同，有些沒有發現pioglitazone的膀胱癌風險增加有關，而有些則有。一項在美國進行的為期10年的大型前瞻性觀察性研究中，沒發現罹患pioglitazone的糖尿病病人相較於不曾罹患的病人，膀胱癌的風險沒有統計上的顯著增加(HR=1.06 [95% CI 0.89-1.26]。一項用英國資料進行的回溯性世代研究中，發現曾罹患pioglitazone與膀胱癌有統計上的顯著相關(HR 1.63 [95% CI 1.22-2.19]。在一些研究中沒有發現pioglitazone的累積劑量或累積罹患時間與膀胱癌的相關性，包括這個在美國的10年觀察性研究，然而在其他研究則有。因這些研究和其他研究固有的限制及不一致的結果，故無法確切解讀觀察資料。Pioglitazone可能與膀胱腫瘤的風險增加有關，現有資料不足以判定pioglitazone是否為追蹤膀胱癌之促癌因子。因此，本藥不適用於進行性膀胱癌患者。曾有膀胱癌病史的患者，則應權衡本藥控制血糖的效益與癌症復發的未知風險。

實驗室檢測

為監測血糖控制和pioglitazone療效，應定期測量空腹血糖及HbA1c值。

建議所有患者使用pioglitazone的及治療期間皆須定期於醫療專業人員的臨床判斷下檢測肝臟酵素。(請參照【使用上的注意事項】之一般注意事項：肝功能及「不良反應」之實驗室異常反應：transaminase加倍測量)。

給患者的訊息

告知患者堅守飲食指示及定期做血糖和HbA1c檢測很重要。在特殊狀況，如發燒、創傷、感染或手術時，藥物需要暫時改變，此時患者應立即尋求醫師的指示。

患者服用pioglitazone的發現異常體重驟增、水腫、呼吸短促或其他心臟衰竭的症狀時，應立即告知醫師。

患者應被告知須在治療前及治療後定期於醫療專業人員的臨床判斷下檢測肝功能。此外，應告知患者如有無法解釋的噁心、嘔吐、腹痛、疲勞、食慾減退或深黑顏色變疑，應立即尋求醫師指示。

應告知患者每日服用pioglitazone一次。Pioglitazone可飯前或飯後服用，如果當天未服藥，不可隔天加倍服用。

當pioglitazone與其他口服降糖藥物併用時，應對患者及其家屬說明發生低血糖危險性、其症狀和治療及可能誘發的情況。

因具胰島素阻抗而不排卵的停經前婦女，使用pioglitazone (thiazolidinediones類藥物)可能導致恢復排卵增加懷孕的風險，因此建議停經前婦女使用pioglitazone時，須採取適當的避孕措施。由於在臨床試驗中並未研究這種可能造成恢復排卵的作用，因此該作用發生的機率仍然未知。

藥物交互作用

在體內藥物-藥物交互作用的研究中顯示，pioglytazone或許是一個CYP450異構物CYP3A4受質之弱的誘導物(請參照【臨床藥理】之代謝及藥物-藥物交互作用)。

CYP2C8 抑制劑(如gemfibrozil)可明顯延遲及增加pioglitazone之AUC，而CYP2C8 誘發劑(如rifampin)可明顯降低pioglitazone之AUC。所以，在pioglitazone治療期間，如果要開始或停止使用CYP2C8之抑制劑或誘發劑，糖尿病患者應被告知需要調整劑量。(見臨床藥理，藥物-藥物交互作用)。

致癌性、致突變性及生殖力的損害

以雄性及雌性大鼠進行二年致癌性試驗，其口服劑量高達63 mg/kg (比(kg/m²)換算，約為人體最大口服建議劑量45 mg的514倍)，除了膀胱之外並沒有在其他器官發現藥物引起的腫瘤。當投與劑量為4 mg/kg/day以上時(比(kg/m²)換算，相當於人體最大口服建議劑量)，於雄鼠發現良性及/或惡性的過渡細胞囊瘤，這一在雄鼠的發現和人體的關連性並不清楚。另一為期2年以雌性及雌性小鼠進行的致癌性試驗，其口服劑量高達100 mg/kg/day (比(kg/m²)換算，約為人體最大口服建議劑量的111倍)，在各器官中並沒有發現藥物所引發之腫瘤。

在前體性胚胎毒性試驗中，1800位以上患者服用pioglitazone長達一年，並未產生出胚胎發育的新病例。在兩項三年的研究中，pioglitazone與安慰劑或glyburide比較下，服用pioglitazone比率為16/3656 (0.44%)，與無使用pioglitazone相比，其有胎胞腫瘤的比率為5/3679 (0.14%)與沒有使用pioglitazone。在排除病人已經在一年內被診斷為胎胞癌後，有6個個案(0.16%)是使用pioglitazone，有2個(0.05%)是使用安慰劑。

於一連串的基因毒性試驗中，包含Ames細菌分析、哺乳類動物遺化基因的突變性試驗(CHO/HPRT及AS52/XPRT)、利用CHL細胞的染色體基因分析、不定期的DNA合成分析及體內核仁分析等，顯示Pioglitazone HCl並無致突變性。

投予交配及受孕前後之雄性及雌性大鼠口服劑量高達40mg/kg/day的pioglitazone HCl (比(kg/m²)換算，約為人體最大口服建議劑量的9倍)，並未發現影響生殖力之副作用。

動物毒理學

每天投予口服的pioglitazone HCl給小鼠(100mg/kg)、大鼠(4 mg/kg及更高劑量)與狗(3 mg/kg)，曾發現有這些動物有心臟肥大的現象(比(kg/m²)換算，投予小鼠、大鼠及狗的劑量，分別約為人體最大口服建議劑量的11倍、1倍及2倍)。在一個持續一年的大鼠試驗中，口服劑量達到160 mg/kg/day (比(kg/m²)換算，約為人體最大口服建議劑量的35倍)，曾出現出現明顯的心臟功能異常而導致藥物相關之早期死亡。於一個13週的試驗，口服投予藥物2.8 mg/kg及更高的劑量(比(kg/m²)換算，約為人體最大口服建議劑量的4倍)，曾發現心臟肥大現象，但此現象於另一個52週、二服劑量高達32 mg/kg (比(kg/m²)換算，約為人體最大口服建議劑量的13倍)的試驗中並沒有發現。

對妊娠的影響

孕婦用藥危險等級為C級。在器官形成期時，投予大鼠80 mg/kg或投予兔子160 mg/kg的口服劑量，發現pioglitazone並無致畸胎性(比(kg/m²)換算，分別約為人體最大口服建議劑量的17倍及40倍)。對大鼠口服投予40 mg/kg/day或更高劑量(比(kg/m²)換算，約為人體最大口服建議劑量的19倍)，發現有延遲分娩及胚胎毒性(embryotoxicity)的現象(甚植入後流產增加、發育延遲及胎兒體重減輕可證明)。於大鼠的後代中並未發現有有功能或行為方面的毒性。對兔子口服投予160 mg/kg (比(kg/m²)換算，約為人體最大口服建議劑量的19倍)發現有胚胎毒性。在妊娠後期及哺乳期對大鼠投與10 mg/kg或更高劑量時(比(kg/m²)換算，約為人體最大口服建議劑量的2倍)，發現其後代有因體重減輕而造成的產後發育延遲。

目前對孕婦尚無適當及控制良好的試驗。故pioglitazone只有在權衡益處和對胎兒危險性之後才可在懷孕時期使用。

目前資料強烈顯示，於懷孕期間口糖控制不正常和先天性異常發生率較高及嬰兒罹病率和死亡率增加有關。因此大部份專家建議，懷孕期間應利用胰島素控制血糖，使其盡可能地接近正常值。

對哺乳的影響

Pioglitazone會移行至哺乳大鼠的乳汁中，但pioglitazone是否會移行至人類乳汁則仍不知。由於多藥物會移行至人類乳汁，所以本藥不適合用於正在餵乳的婦女。

對小兒的投與

Pioglitazone對小兒安全性及效用尚未確立。

對高齡患者的投與

在pioglitazone的安慰劑對照臨床試驗中，將近500位患者年紀為65歲或以上，這些高齡患者和較年輕患者間顯效及安全性並無顯著差異。

【不良反應】依文獻記載

超過8500個第二型糖尿病病人以隨機、雙盲、控制的臨床試驗。這PROactive臨床試驗中包涵2605名使用pioglitazone的高血糖性第二型糖尿病人。超過6000名病人已經治療超過6個月或更久的時間且超過4500名病人已經治療一年或更久。超過3000名病人已經接受治療至少兩年了。

表7為pioglitazone單獨療法、每日1次每次7.5 mg、15 mg、30 mg或45 mg之安慰劑對照臨床試驗，不良反應總發生率及種類。

表7　Pioglitazone單獨療法、安慰劑對照臨床試驗：Pioglitazone　治療患者　發生頻率≥5%之不良反應

	(% 患者)	
	對照組 N=259	Pioglitazone 組 N=606
上呼吸道感染	8.5	13.2
頭痛	6.9	9.1
鼻竇炎	4.6	6.3
肌肉痛	2.7	5.4
牙齒疾病	2.3	5.3
糖尿病惡化	8.1	5.1
咽缺炎	0.8	5.1

Pioglitazone單獨使用或分別併用sulfonylureas、metformin或insulin時，大部份臨床不良反應的發生率相類似。Pioglitazone與insulin併用時，水腫的發生率高於單獨使用insulin。

在一項為期16週，以安慰劑為對照組的pioglitazone與insulin併用療法的試驗中(n=379)，有10位患者發生呼吸困難的症狀，且在接受此療程時，曾有體重改變或水腫的情況發生。這10位患者中，有7位接受利尿劑來改善上述症狀。這些情形並未發生在insulin併用安慰劑的患者。

由於高血糖以外的不良反應而退出臨床試驗的比率，在安慰劑組為2.8%，pioglitazone組為3.3%，二組相類似。

在有對照組，不論是併用sulfonylurea或insulin治療的研究中，曾有似乎與劑量有關的輕到中度低血糖的報告(請參照【使用上的注意事項】之一般注意事項：低血糖)。

在美國雙盲試驗研究中，接受pioglitazone併用sulfonylurea、metformin或insulin治療的患者，報告發生貧血的比率>2%(請參照【使用上的注意事項】之一般注意事項：血液)。

在單獨療法的試驗中，pioglitazone組(劑量從7.5mg到45mg)與安慰劑組發生水腫的報告分別為4.8%及1.2%。在合併療法的試驗中，pioglitazone併用sulfonylureas組與單獨使用sulfonylureas組，水腫的發生率分別是7.2%與2.1%；pioglitazone併用metformin組與單獨使用metformin組，水腫的發生率分別是6.0%與2.5%；pioglitazone併用insulin組與單獨使用insulin組，水腫的發生率分別是15.3%與7.0%，大部份屬輕度或中度水腫。(請參照【使用上的注意事項】之一般注意項：水腫)

在16週的insulin與pioglitazone併用療法臨床試驗中，insulin併用pioglitazone組與單獨使用insulin組，充血性心衰竭的發生率分別是1.1%與0%。(請參照【警語】之單獨或與胰島素其他心臟作用)

前瞻性pioglitazone在大血管事件的臨床試驗(PROactive)

在PROactive研究中，有5238位之前有大血管病史的第二型糖尿病人，在標準的治療照護之上，逐漸服用增加劑量達最大劑量45 mg的pioglitazone (n=2605)或安慰劑(n=2633)。大多數的個案(95%)都正服用新血管疾病的藥物(β-阻斷劑、ACE抑制劑、血管加壓素受體拮抗劑、鈣離子阻斷劑、硝酸鹽、利尿劑、阿斯匹林、statins、fibrates (降血脂藥物))，病人的平均年齡為61.8歲，平均糖尿病齡為9.5年，平均HbA1c為8.1%。平均治療期間為34.5個月。這個試驗主要的目的是研究pioglitazone對於死亡率及高危險性大血管疾病的第二型糖尿病人在大血管死亡率的情形。這主要的變相是指最先到任何一向心血管意外指標的時間。(見下表8)。雖然pioglitazone及安慰劑在這些複合指標的三年首次發生率上並無沒有有別的統計差異，但是pioglitazone組的的死亡率或大血管事件並無增加。

表8　發生第一次及發生總和在每一種心血管併發症要素指標的數量

	安慰劑		Pioglitazone	
	N=2633		N=2605	
心血管事件	第一次發生	發生總和	第一次發生	發生總和
任何發生	572	900	514	803
全部 － 導致死亡	122	186	110	177
非致命性心肌梗塞	118	157	105	131
中風	96	119	76	92
急性冠狀動脈症候群	63	78	42	65
心導管治療	101	240	101	195
腿部截肢	15	28	9	28
腿部血管繞道術	57	92	71	115

上市後報告也接獲使用者出現腿部病性黃斑部水腫新生或惡化伴隨視力減退(見注意事項，一般事項，黃斑部水腫部分)。

實驗室異常反應

血液學：pioglitazone可能造成血紅素及血球比容降低。血紅素及血球比容因pioglitazone而下降的程度似乎與pioglitazone的劑量有關。綜合所有的臨床試驗，pioglitazone治療的患者血紅素值平均降低2%~4%。一般來說，這些改變發生在治療的前4~12週，其後維持穩定。此改變可能與血漿體積擴增增加有關，與任何顯著的血液臨床效應並沒關連。

Transaminase血清濃度：美國所有pioglitazone臨床試驗中，4780位pioglitazone治療患者有14位(0.43%)其ALT-3倍正常值上限。所有患者後續追蹤報發現升高的ALT值是可逆的。以pioglitazone治療的患者中，將最後一次回診時最基準點比較，發現bilirubin、AST、ALT、alkaline phosphatase及GGT平均值均有下降的情況。在美國僅有不到0.9%以pioglitazone治療的患者，因為肝功能檢測異常而退出臨床試驗。

Pioglitazone在取得許可前的臨床試驗，並無特異性藥物反應導致肝臟酵素的病例發生(請參照【使用上的注意事項】之一般注意事項：肝功能)。

CPK值：臨床試驗期間要求的實驗室檢測結果，發現有偶發性、短暫的creatine phosphokinase (CPK)值升高的現象。9位患者發生有單一、獨立CPK值大於10倍正常值上限(2150~11400 IU/L)。其中的6位仍繼續接受pioglitazone，有2位患者CPK值升高時已完成試驗，另有一位患者因CPK值升高而停止治療。CPK值升高再回復後並無任何明顯的臨床後遺症。上述案例與服用本藥的相關性仍未確定。

【膜衣錠劑】依文獻記載

在對照性臨床試驗中，曾報告有一個服用pioglitazone過量的案例：一位為期3週每日服用120 mg連續4週，接著每日服用180 mg連續7日。此患者否認於此期間有任何臨床上的症狀。

如果有服藥過量的情況，應該根據患者的臨床症狀及徵兆，提供適當的治療。

【用法用量】

本藥每日服用一次，於飯前或飯後服用均可。

糖尿病的治療應視個別病患而異。理論上，應利用HbA1c而非單當空腹血糖來評估治療反應，因為HbA1c是一個較佳的長期監控血糖的指標，它可反應出過去2~3個月來的血糖情形。臨床使用時，除非血糖控制變量，建議以pioglitazone治療後每隔一段期間(三個月)評估HbA1c的變化情形。

單獨療法

對於飲食及運動療法仍不能適當控制血糖之第二型糖尿病患者可採用pioglitazone單獨療法，可由每日15mg或30mg開始。對pioglitazone起始劑量反應不佳的患者，可增加劑量最高至每日45mg。而對於單獨療法反應不好的患者，應考慮採用合併療法。

合併療法

Sulfonylurea：與sulfonylurea併用時pioglitazone劑量可由每日15mg或30mg開始。於加入pioglitazone療法之初，目前採用的sulfonylurea劑量仍可維持穩定。如果患者出現低血糖，則應降低sulfonylurea劑量。

Metformin：與metformin併用時pioglitazone劑量可由每日15mg或30mg開始。於加入pioglitazone療法之初，目前採用的metformin劑量仍可維持穩定。與pioglitazone併用期間，因低血糖而需要調整metformin劑量之情況通常不太會發生。

Insulin：與insulin併用時pioglitazone劑量可由每日15mg或30mg開始。於加入pioglitazone療法之初，目前採用的insulin劑量仍可維持穩定。當患者併用pioglitazone及insulin時，如果患者出現低血糖或血糖濃度降低至100 mg/dL以下，則insulin劑量可降低10%~25%。這一步驟當調整應視個別血糖降低反應而定。

最大建議劑量

單一療法或併用sulfonylurea、metformin或insulin一起治療時，pioglitazone每日的劑量不應高於45mg。

其他

對於腎功能不全的患者並不建議調整劑量(請參照【臨床藥理學】藥物動力學及藥物代謝)。

若患者有臨床明顯的活動性肝病或血清transaminase值升高(ALT>2.5倍正常值上限)的情況，則不應採用pioglitazone治療(請參照【使用上的注意事項】之一般注意事項：肝功能、【臨床藥理學】之肝臟疾病：對肝功能不全的患者)。建議所有的患者於pioglitazone治療期間定期監測肝功能。若患者出現低血糖或血糖濃度降低至100 mg/dL以下，則insulin劑量可降低10%~25%。這一步驟當調整應視個別血糖降低反應而定。

【包裝】

2-1000錠塑膠瓶裝、PTP鋁箔盒裝

【儲存】

25℃以下。

通過PIC/S GMP優良藥廠
五洲製藥股份有限公司
桃園市新屋區赤欄里17-1號

I96
v4.00

本藥須由醫師處方使用
衛署藥製字第056692號
GMP優良藥品G-11378號
衛署藥製字第049429號
GMP優良藥品G-10078號