

# 愛安糖<sup>®</sup>錠15公絲・30公絲

衛署藥輸字第 023207 號 (15 公絲)

衛署藥輸字第 023206 號 (30 公絲)

# アクトス錠15・30

*ACTOS<sup>®</sup> Tablets 15mg・30mg*

## “武田”

*(pioglitazone hydrochloride) Tablets*

前次修訂：2011 年 12 月

修訂：2013 年 12 月

警語：

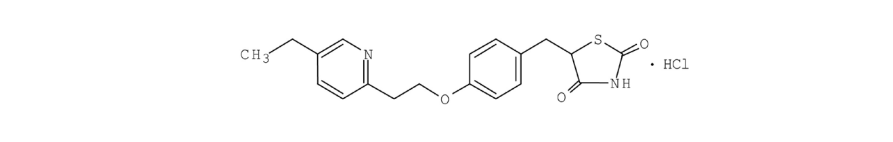
(一)Thiazolidinediones 類藥品，包括藥品成分 (Rosiglitazone、Pioglitazone)，在某些病人族群有導致或加重其充血性心衰竭之嚴重不良反應。病患一開始使用藥品名稱治療或增加治療劑量時，必須謹慎觀察並患是否有心臟衰竭之徵候 (包括快速體重增加、呼吸困難、和 / 或水腫)，倘若有發展出這些症狀，應該依據現行標準治療心臟衰竭，進一步考慮停止該藥品或降低治療劑量。

(二)ACTOS 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』ClassIII 或 IV cardiac status) 的病人禁止使用本藥品。

ACTOS<sup>®</sup> 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，它可以改善肌肉及脂肪組織對胰島素的敏感度，且抑制肝臟的糖質新生作用 (gluconeogenesis)。ACTOS<sup>®</sup> 改善血糖的控制，同時降低血中胰島素濃度。

【物理化學性質】

Pioglitazone { $\pm$ )-5-[[4-[2-(5-ethyl-2-pyridiny1) ethoxy] phenyl] methyl]-2,4-} thiazolidinedione monohydrochloride 不同於磺基尿素類藥物 (sulfonylureas)、雙胍類藥物 (metformin) 或  $\alpha$ -葡萄糖和制甘甙酶 ( $\alpha$ -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 (+) 旋、(-) 旋 2 個鏡像化合物 (enantiomer) 會相互轉換，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<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S・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。

ACTOS<sup>®</sup> 口服錠劑含 15 mg、30 mg 的 pioglitazone，並以羧甲基纖維素鈣 (Carmellose Calcium)，羧丙基纖維素 (Hydroxypropylcellulose)，硬脂酸鎂 (Magnesium Stearate)，和乳糖 (Lactos) 等為賦形劑。

【臨床藥理學】

作用機轉

ACTOS<sup>®</sup> 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 $\gamma$ ) 的強力高選擇性作用劑，PPAR 受器存於數種對胰島素作用很重要的組織內，例如脂肪組織，骨骼肌及肝臟。活化 PPAR $\gamma$  細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，代謝物 III(M-III) 及 IV(M-IV)，血中的濃度相當於或甚至高於 pioglitazone 本身的濃度。在健康自願者及罹患第 2 型糖尿病患者的身上，pioglitazone 約佔總 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<sub>min</sub>)、曲線下面積 (AUC) 及血清最低濃度 (C<sub>min</sub>) 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  $\pm$  0.41 (mean  $\pm$  SD) L/Kg 體重。在人的血清中，pioglitazone 廣泛地和蛋白質結合 (>99%)，主要是血清白蛋白；雖然 pioglitazone 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苷酸 (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 的氫氨基衍生物) 及 M-III (pioglitazone 的酮基衍生物) 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 約佔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，與肝臟代謝 pioglytazone 有關的 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，則曾進行過 pioglytazone 與 P450 抑制劑及受質併用的研究 (請參照【使用上的注意事項】之藥物交互作用)。由投與 ACTOS<sup>®</sup> 患者尿中測得的 6 $\beta$ -hydroxcortisol/cortisol 比率顯示，pioglitazone 不是一個強的 CYP3A4 誘導物。

排泄及排除：

口服之後，約 15%~30% 的 pioglitazone 量由尿液排出。pioglitazone 由腎臟排出的量幾可忽視，主要是以代謝物或其結合物的形式排出。據推測，大部份的口服劑量以原型或代謝物型式經由膽汁，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 之血中半衰期並無改變。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%，但曲線下面積並無改變。ACTOS<sup>®</sup> 療法不建議使用於臨床症狀明顯的活動性肝病患者或血清中 Transaminase (ALT) 值超過 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：

對健康高齢者，pioglitazone 和總 pioglitazone 於血中的尖峰濃度和年輕者並無顯著不同，但曲線下面積稍高及半衰期也稍延長。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。

女性：

女性的平均尖峰濃度和曲線下面積增加 20%~60%。無論是單獨使用或併用 sulfonylurea、metformin 或 insulin，ACTOS<sup>®</sup> 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，糖化血色素 (HbA<sub>1c</sub>) 下降的程度通常女性高於男性 (HbA<sub>1c</sub> 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：

尚無種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 ACTOS<sup>®</sup> 45 mg 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 ACTOS<sup>®</sup> (每天服用一次 45 mg) 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 的曲線下面積 (0-24 小時) 及血中的尖峰濃度分別減少 11% 及 11-14%，但 norethindrone 的曲線下面積 (0-24 小時) 及血中的尖峰濃度無明顯變化。ethinyl estradiol 之藥動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 ACTOS<sup>®</sup> 一天一次和 60 mg Fexofenadine 一天二次 7 天，並不會對 Pioglitazone 的藥動學特性有顯著的影響，ACTOS<sup>®</sup> 對 Fexofenadine 藥動學特性不會有顯著的影響。
**Glipizide**：併用 ACTOS<sup>®</sup> 和 5 mg Glipizide 一天一次 7 天，不會改變 Glipizide 穩定期的藥動學特性。
**Digoxin**：併用 ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 和 Warfarin 一起使用 7 天，不會改變 Warfarin 穩定期的藥動學特性，把 ACTOS<sup>®</sup> 給予正在接受長期 Warfarin 治療的病人時，ACTOS<sup>®</sup> 對前凝血酶時間沒有臨床上的顯著之影響。
**Metformin**：在使用 ACTOS<sup>®</sup> 7 天之後，併用 ACTOS<sup>®</sup> 和 Atorvastatin calcium (LIPITOR<sup>®</sup>) 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)、曲線下面積為 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)、曲線下面積為 0.86 (0.78-0.94)、血中最低濃度為 0.92 (0.82-1.02)。

**Theophylline**：ACTOS<sup>®</sup> 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 (口服每天二次每次 600 mg) 為一種 CYP2C8 抑制劑，與 pioglitazone (口服 30 mg) 共同投於已接受 gemfibrozil (口服每天二次每次 600 mg) 治療 2 天之後 10 位健康志願者，結果其 pioglitazone 暴露 (AUC<sub>0-24</sub>) 為無 gemfibrozil 存在下 pioglitazone 暴露之 226% (見注意事項)。

**Rifampin**：Rifampin (口服每天一次每次 600 mg) 為一種 CYP2C8 誘發劑，與 pioglitazone (口服 30 mg) 共同投於已接受 rifampin (口服每天一次每次 600 mg) 治療 5 天之後 10 位健康志願者，結果 pioglitazone 之 AUC 降低 54% (見注意事項)。

**藥效動力學與臨床效用**

臨床研究顯示 ACTOS<sup>®</sup> 能改善胰島素阻抗患者的胰島素敏感度。ACTOS<sup>®</sup> 會加強細胞對胰島素的反應，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恆定 (homeostasis)。對第 2 型糖尿病患者，ACTOS<sup>®</sup> 降低胰島素阻抗，而使血糖降低、血漿中胰島素濃度及 HbA<sub>1c</sub> 降低。根據一個開放性的延伸試驗結果顯示，ACTOS<sup>®</sup> 降低血中葡萄糖反應可持續至少一年。在對照臨床試驗中，ACTOS<sup>®</sup> 和 sulfonylurea、metformin 或 insulin 併用，對血糖的控制具有相加效果。

ACTOS<sup>®</sup> 的臨床試驗亦包含血脂質異常的患者，整體看來，患者使用 ACTOS<sup>®</sup> 可降低三酸甘油酯，增加高密度膽固醇 (HDL)，但對低密度膽固醇 (LDL) 及總膽固醇並無改變。

在一個 26 週，安慰劑對照、不同劑量的臨床試驗中，15 mg、30 mg 及 45 mg ACTOS<sup>®</sup> 組之平均三酸甘油酯皆降低，而安慰劑組則增加；ACTOS<sup>®</sup> 組患者平均之高密度膽固醇 (HDL) 的量與安慰劑組比較有顯著地增加；與安慰劑組比較，ACTOS 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)。

|                  | 安慰劑   | ACTOS <sup>®</sup> 15 mg<br>每日一次 | ACTOS <sup>®</sup> 30 mg<br>每日一次 | ACTOS <sup>®</sup> 45 mg<br>每日一次 |
|------------------|-------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 三酸甘油酯 (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) 顯示合併 sulfonylurea (16 週及 24 週) 以及合併 metformin (16 週及 24 週) 治療的試驗，皆顯示與上表一致的结果。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)，三酸甘油酯降低了 5%~26% 而高密度膽固醇 (HDL) 增加了 6%~13%。類似的結果亦可見於 ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 組顯示亦可降低三酸甘油酯。在 ACTOS<sup>®</sup> 上述試驗組，低密度膽固醇 (LDL) 降低了 7%，高密度膽固醇 (HDL) 及總膽固醇的改變和 15 週試驗相似。類似的結果亦可見於 ACTOS<sup>®</sup> 與胰島素進行 24 週的合併療法中。

【臨床試驗】

單獨療法

在美國有 3 個隨機、雙盲、安慰劑對照的試驗，為期 16~26 週，目的為評估以 ACTOS<sup>®</sup> 為單獨療法對第 2 型糖尿病患者治療，共計治療 865 位患者，ACTOS<sup>®</sup> 的最高劑量至 45 mg 或安慰劑每日一次。

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、15 mg、30 mg 或 45 mg ACTOS<sup>®</sup> 或安慰劑。任何先前服用的抗糖尿病藥物皆須於進雙入盲試驗期的 8 週前停藥。服用 15 mg、30 mg 及 45 mg ACTOS<sup>®</sup> 組相較於安慰劑組，均顯著改善 HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> 在不同時間的變化。

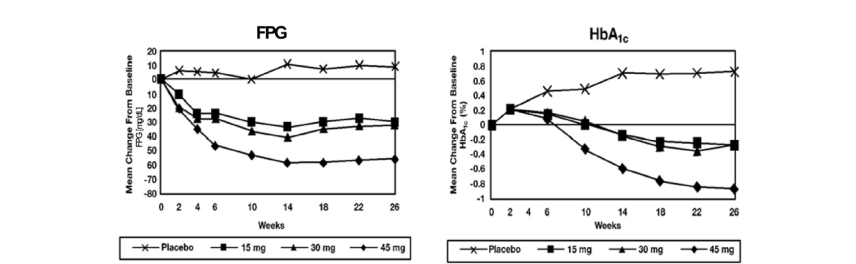


表 2 顯示所有受試者的 HbA<sub>1c</sub> 和空腹血糖值。

|                                 | 安慰劑  | ACTOS <sup>®</sup> 15 mg<br>每日一次 | ACTOS <sup>®</sup> 30 mg<br>每日一次 | ACTOS <sup>®</sup> 45 mg<br>每日一次 |
|---------------------------------|------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 所有受試者                           |      |                                  |                                  |                                  |
| HbA <sub>1c</sub> (%)           | N=79 | N=79                             | N=85                             | N=76                             |
| 基準點 (平均)                        | 10.4 | 10.2                             | 10.2                             | 10.3                             |
| 相對基準點的改變 (調整後的平均 <sup>†</sup> ) | 0.7  | -0.3                             | -0.3                             | -0.9                             |
| 與安慰劑組的差異 (調整後的平均 <sup>†</sup> ) |      | -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 <sup>†</sup> ) | 9    | -30                              | -32                              | -56                              |
| 與安慰劑組的差異 (調整後的平均 <sup>†</sup> ) |      | -39*                             | -41*                             | -65*                             |

<sup>†</sup>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 週的篩選期，對於從未服用抗糖尿病藥物的患者，在篩選期造成 HbA<sub>1c</sub> 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，在篩選期停止服用原有之抗糖尿病藥物，會導致血糖控制惡化及 HbA<sub>1c</sub> 和空腹血糖值升高，雖然大部分已服藥的患者在接受 ACTOS<sup>®</sup> 治療後，其 HbA<sub>1c</sub> 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會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 ACTOS<sup>®</sup> 的受試者。

|                                 | 安慰劑  | ACTOS <sup>®</sup> 15 mg<br>每日一次 | ACTOS <sup>®</sup> 30 mg<br>每日一次 | ACTOS <sup>®</sup> 45 mg<br>每日一次 |
|---------------------------------|------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 從未使用過抗糖尿病藥物的受試者                 |      |                                  |                                  |                                  |
| HbA <sub>1c</sub> (%)           | N=25 | N=26                             | N=26                             | N=21                             |
| 篩選期數值 (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 <sup>†</sup> ) | 0.6  | -0.8                             | -0.6                             | -1.9                             |
| 與安慰劑組的差異與調整後的平均 <sup>†</sup>    |      | -1.4                             | -1.3                             | -2.6                             |
| 空腹血糖 (mg/dL)                    | N=25 | N=26                             | N=26                             | N=21                             |
| 篩選期數值 (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 <sup>†</sup> ) | 16   | -37                              | -41                              | -64                              |
| 與安慰劑的差異 (調整後的平均 <sup>†</sup> )  |      | -52                              | -56                              | -80                              |
| 已服用過其他抗糖尿病藥物的受試者                |      |                                  |                                  |                                  |
| HbA <sub>1c</sub> (%)           | N=54 | N=53                             | N=59                             | N=55                             |
| 篩選期數值 (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 <sup>†</sup> ) | 0.8  | -0.1                             | -0.0                             | -0.6                             |
| 與安慰劑組的差異 (調整後的平均 <sup>†</sup> ) |      | -1.0                             | -0.9                             | -1.4                             |
| 空腹血糖 (mg/dL)                    | N=54 | N=53                             | N=58                             | N=56                             |
| 篩選期數值 (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 <sup>†</sup> ) | 4    | -32                              | -27                              | -55                              |
| 與安慰劑的差異 (調整後的平均 <sup>†</sup> )  |      | -36                              | -31                              | -59                              |

<sup>†</sup> 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 組強制劑量調整的 ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 組服用的起始劑量為 7.5 mg 每日一次，4 週後，劑量增加為 15 mg 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 (16 週)。第二組 ACTOS<sup>®</sup> 治療組，服用每日一次的起始劑量為 15 mg，以前述方式將 ACTOS<sup>®</sup> 劑量增加為 30 mg 及 45 mg。上述 ACTOS 治療方式，實驗結束時與安慰劑組比較，顯著改善 HbA<sub>1c</sub> 和空腹血糖值，且具統計上的意義 (見表 4)。

|                                  | 安慰劑  | ACTOS <sup>®</sup> 30 mg <sup>†</sup><br>每日一次 | ACTOS <sup>®</sup> 45 mg <sup>†</sup><br>每日一次 |
|----------------------------------|------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 所有受試者                            |      |                                               |                                               |
| HbA <sub>1c</sub> (%)            | 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 <sup>**</sup> )  | 0.9  | -0.6                                          | -0.6                                          |
| 與安慰劑組的差異 (調整後的平均 <sup>**</sup> ) |      | -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 <sup>**</sup> )  | 8    | -44                                           | -50                                           |
| 與安慰劑組的差異 (調整後的平均 <sup>**</sup> ) |      | -62*                                          | -68*                                          |

<sup>†</sup> 強制劑量調整的最終劑量

<sup>\*\*</sup>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%)，於篩選期平均 HbA<sub>1c</sub> 值為 10.1%，平均空腹血糖值為 238 mg/dL。基準點的 HbA<sub>1c</sub> 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 ACTOS<sup>®</sup> 劑量漸增的方式至最終劑量為 30 mg 及 45 mg 者，平均 HbA<sub>1c</sub> 值各降低 2.3% 及 2.6%，而平均空腹血糖值各降低 63 mg/dL 及 95 mg/dL。對於已服用抗糖尿病藥物的患者 (76%)，其治療藥物皆於篩選期停藥，停藥時平均 HbA<sub>1c</sub> 值為 9.4%，平均空腹血糖值為 216 mg/dL。基準點的平均 HbA<sub>1c</sub> 值為 10.7%，平均空腹血糖值為 290 mg/dL。相較於安慰劑組，採用 ACTOS<sup>®</sup> 劑量漸增的方式至最終劑量為 30 mg 及 45 mg 者，其 HbA<sub>1c</sub> 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 60 mg/dL。對很多曾服藥的患者來說，於試驗結束時，其 HbA<sub>1c</sub> 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 30 mg ACTOS<sup>®</sup> 組或安慰劑組每日服藥一次。在任何其他的抗糖尿病治療藥物都必須於雙盲試驗期的 6 週前停藥。服用 30 mg ACTOS<sup>®</sup> 組相較於安慰劑組，顯著改善 HbA<sub>1c</sub> 和空腹血糖值，且具統計上意義。(表 5)

|                                  | 安慰劑  | ACTOS <sup>®</sup> 30 mg<br>每日一次 |
|----------------------------------|------|----------------------------------|
| 所有受試者                            |      |                                  |
| HbA <sub>1c</sub>                | 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 <sup>**</sup> )  | 0.8  | -0.6                             |
| 與安慰劑組的差異 (調整後的平均 <sup>**</sup> ) |      | -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 <sup>**</sup> )  | 8    | -50                              |
| 與安慰劑組的差異 (調整後的平均 <sup>**</sup> ) |      | -58*                             |

<sup>†</sup>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%)，於篩選期平均 HbA<sub>1c</sub> 值為 10.3%，平均空腹血糖值為 240 mg/dL。基準點的平均 HbA<sub>1c</sub> 值為 10.4%，平均空腹血糖值為 254 mg/dL。相較於安慰劑組，服用 ACTOS<sup>®</sup> 30 mg 組其 HbA<sub>1c</sub> 平均降低 1.0%，空腹血糖值降低 6



## 【禁忌】

第三級和第四級心臟衰竭病人為ACTOS使用禁忌之確立，是為紐約心臟協會所訂定的。（請見仿單正面警語）。對本藥的成份曾發生藥物過敏的患者。

## 【警語】

### 心臟衰竭或其他心臟作用

ACTOS<sup>®</sup> 和其他的 thiazolidnediones 類似，單獨使用或與其他抗血糖藥物包含 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衰竭。而且，必須考慮到停止使用或降低ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 臨床試驗，故 ACTOS<sup>®</sup> 不建議使用於此類患者。（請參照仿單正面警語與警語）

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 ACTOS<sup>®</sup> 15 mg、30 mg 或安慰劑。此試驗含長期罹患糖尿病患者及曾有下列病史的病人：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 / 或暫時性缺氧 (4.1%) 及充血性心衰竭 (2.3%)。在此試驗中，191 位接受 ACTOS<sup>®</sup> 15 mg 併用 insulin 的患者中有 2 位 (1.1%) 以及 188 位接受 ACTOS<sup>®</sup> 30 mg 併用 insulin 的患者中有 2 位 (1.1%)，發現有充血性心衰竭，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历史，包含冠狀動脈疾病、previous CABG procedures 和心肌梗塞。在一項為期 24 週，ACTOS<sup>®</sup> 與胰島素併用的劑量對照研究中，0.3% (1/345) 使用 30 mg 的患者以及 0.9% (3/345) 使 45 mg 的患者，有發生充血性心衰竭 (CHF) 之嚴重不良反應事件。這些試驗的分析結果無法確定 ACTOS<sup>®</sup> 與 insulin 併用會增加充血性心衰竭的危險性。用於第二型糖尿病伴有充血性心臟衰竭（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 HbA<sub>1c</sub> 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 ACTOS<sup>®</sup> (262 位）及 glyburide (256 位）的情形。在整個治療期間，使用 ACTOS<sup>®</sup> 的患者有 9.9% 報告因充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 ACTOS<sup>®</sup> 有關的不良事件在使用最低劑量胰島素及年齡超過 64 的病患上較為明顯。心血管死亡率在兩個治療組間並無差異。以 ACTOS<sup>®</sup> 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，最好治療數月後再逐漸增加劑量，同時應小心監測患者的體重增加情形、水腫或充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 45 mg 的 Acots (n=2605) 或安慰劑 (n=2633)。( 見副作用) 。使用 ACTOS 治療所發生嚴重心衰竭的病人 (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列在 Acots 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 ACOTS 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 ACOTS 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】

### 一般注意事項

ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 或是 ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 併用 insulin 的臨床實驗中，少數曾有心臟疾病病史的患者發現有充血性心衰竭（請參照【警語】）。由於第三級及第四級心臟衰竭患者未參與 ACTOS<sup>®</sup> 臨床試驗，故 ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 上市後之使用經驗中，無論是曾有或無心臟疾病史的患者，皆有充血性心衰竭的報告。

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，ACTOS<sup>®</sup> 組發生水腫的頻率多於安慰劑組（請參照【不良反應】）。ACTOS<sup>®</sup> 上市後，亦曾接獲服用 ACTOS<sup>®</sup> 引起或加重水腫情形的報告。自從 Thiazolidinediones 包含 ACOTS，會造成體液滯留，其會加重或導致鬱血性心衰竭。ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 雙盲臨床試驗期間 - 體重相對於基準點之變化

|      |              | 對照組<br>（安慰劑）                                    | ACTOS <sup>®</sup><br>15 mg                     | ACTOS <sup>®</sup><br>30 mg                     | ACTOS <sup>®</sup><br>45 mg                     |
|------|--------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|      |              | 中位點<br>(25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> 分段值) | 中位點<br>(25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> 分段值) | 中位點<br>(25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> 分段值) | 中位點<br>(25 <sup>th</sup> /75 <sup>th</sup> 分段值) |
| 單獨療法 |              | -1.4 (-2.7/00)<br>n=256                         | 0.9 (-0.5/3.4)<br>n=79                          | 1.0 (-0.9/3.4)<br>n=188                         | 2.6 (0.2/5.4)<br>n=79                           |
| 合併療法 | Sulfonylurea | -0.5 (-1.8/0.7)<br>n=187                        | 2.0 (0.2/3.2)<br>n=183                          | 3.1 (1.1/5.4)<br>n=528                          | 4.1 (1.8/7.3)<br>n=333                          |
|      | Metformin    | -1.4 (-3.2/0.3)<br>n=160                        | N/A                                             | 0.9 (-0.3/3.2)<br>n=567                         | 1.8 (-0.9/5.0)<br>n=407                         |
|      | Insulin      | 0.2 (-1.4/1.4)<br>n=182                         | 2.3 (0.5/4.3)<br>n=190                          | 3.3 (0.9/6.3)<br>n=522                          | 4.1 (1.4/6.8)<br>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 ACTOS<sup>®</sup>），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，則有懷孕的可能，因此建議停經前婦女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。

血液：ACTOS<sup>®</sup> 可能造成血紅素及血球比容的降低。綜括所有的臨床試驗，ACTOS<sup>®</sup> 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。此改變可能和血漿體積增加有關，與任何顯著的血液臨床效應罕有關連。（請參照【不良反應】之實驗室異常反應）

肝功能：在全世界 ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup>。其中並無證據顯示有藥物引發肝毒性或 ALT 酵素升高的情形。

在美國之安慰劑對照臨床試驗中，1526 位接受 ACTOS<sup>®</sup> 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≥ 3 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 ACTOS<sup>®</sup> 的治療相關。於 ACTOS<sup>®</sup> 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。極少數案例與引起或未引起死亡的肝臟衰竭有關，然而其因果關係仍未確立。

參考其尚未完成的大型、長期對照臨床試驗結果及其上市後臨床大量使用 ACTOS<sup>®</sup> 所得的安全資料，建議使用 ACTOS<sup>®</sup> 的患者須定期監測肝臟酵素。所有服用 ACTOS<sup>®</sup> 之患者應於治療前接受血清 ALT (alanine transaminase) 值檢測，用藥後定期於醫療專業人員的臨床判斷下接受檢測。同時，若患者有肝功能異常的症狀發生，例如：噁心、嘔吐、腹脹、疲勞、食慾減退或尿液顏色變暗，也應做肝功能檢測。實驗值未回復前，是否繼續接受本藥的治療須依據臨床判定，如果發生黃疸現象，則應停藥。

ACTOS<sup>®</sup> 不應使用於臨床證據明顯的急性性肝病或 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升高的原因。此類患者，無論開始或是繼續服用本藥治療都必須謹慎，並採適當的臨床追蹤，包括更頻繁的肝臟酵素監測。如果血清 transaminase 值增高 (ALT>2.5 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 thiazolidinediones 的糖尿病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。有些患者有停用 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，糖尿病患者如發現有任何視覺症狀應立即找眼科醫師處理，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)。這個差異被發現和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骨贅性骨折，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。在照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

在為期二年的致癌性研究中，於公鼠的膀胱發現腫瘤。在為期三年的兩個試驗中，比較 Pioglitazone 和安慰劑或 glyburide；報告顯示罹患膀胱癌的患者中，服用 Pioglitazone 成份藥品的患者有 16/3656 (0.44%)，未服用的患者有 5/3679 (0.14%)。若排除服用試驗藥物未滿一年即診斷為膀胱癌的患者，則服用含 Pioglitazone 成份藥品的膀胱癌患者有 6 例 (0.16%)，服用安慰劑的膀胱癌患者有 2 例 (0.05%)。

一項為期十年的進行中觀察世代研究，其五年期中報告發現，服用含 Pioglitazone 成份藥品與未服用 Pioglitazone 的受試者相比，罹患膀胱癌的風險為 HR（風險比值 /Hazard ratio) 1.2% [95% CI（信賴區間 /Confidence Interval) 0.9-1.5] 統計學上未達顯著差異。若與從未服用含 Pioglitazone 成份藥品的受試者相比，服用者持續治療時間超過十二個月，其風險為 HR 1.4 [95% CI 0.9 – 2.1]，統計學上未顯著差異。治療時間超過二十四個月其風險則達到統計學上之顯著差異，為 HR 1.4 [95% CI 1.03 – 2.0]。五年期中報告指出，服用含 Pioglitazone 成份藥品超過十二個月，會增加膀胱癌發展的機會（未服用含 Pioglitazone 成份藥品約 7/10000，服用 Pioglitazone 約 10/10000）。綜合上述動物實驗資料予觀察性研究報告，顯示在人類長期（≥ 2 年）使用含 Pioglitazone 成份，可能會增加罹患膀胱癌之風險，雖然目前資料尚不足以證明此因果關係，但對於癌細胞活躍的膀胱癌患者不應使用含 Pioglitazone 成份藥品；針對有膀胱癌病史的患者，則應同時考慮 Pioglitazone 控制血糖之益處與癌症復發的未知風險，以權衡利弊。

### 實驗室檢測

為監測血糖控制和 ACTOS<sup>®</sup> 療效，應定期測量空腹血糖及 HbA<sub>1c</sub> 值。

建議所有患者使用 ACTOS<sup>®</sup> 前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 血清濃度）。

### 給患者的訊息

告知患者堅守飲食指示及定期檢查血糖和 HbA<sub>1c</sub> 值很重要。在特殊狀況，如發燒、創傷、感染或手術時，藥物需求量和可能改變，此時患者應立即尋求醫師的指示。

患者服用 ACTOS<sup>®</sup> 如發現異常體重驟增、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、腹脹、疲勞、食慾減退或尿液顏色變暗，應立即尋求醫師指示。

應告知患者每日服用 ACTOS<sup>®</sup> 一次。ACTOS<sup>®</sup> 可飯前或飯後服用，如果當天未服藥，不可隔天加倍服用。

當 ACTOS<sup>®</sup> 與胰島素或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 ACTOS<sup>®</sup> (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 ACTOS<sup>®</sup> 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）可明顯提高 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，糖尿病治療可能須根據臨床反應而改變（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（以 mg/m<sup>2</sup> 換算，約為人體最大口服建議劑量 45 mg 的 14 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（以 mg-m<sup>2</sup> 換算，相當於人體最大口服建議劑量），於雄鼠發現良性及 / 或惡性的過渡細胞贅瘤（這一在雄鼠的發現和人體的關連性並不清楚）。另一為期 2 年以雄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（以 mg/m<sup>2</sup> 換算，約為人體最大口服建議劑量的 11 倍），在各器官中並沒有發現藥物所引發之腫瘤。

在前瞻性尿液細胞學評估的臨床試驗中，1800 位以上患者服用 ACTOS<sup>®</sup> 長達一年，並未鑑定出膀胱腫瘤的新病例。在兩項三年的研究中，pioglitazone 與安慰劑或 glyburid 比較下，服用 pioglitazone 比率為 16/3656 (0.44%)，與無使用 pioglitazone 相比，其有膀胱腫瘤的比率為 5/3679 (0.14%) 沒有使用 pioglitazone。在排除病人已經在一年內被診斷為膀胱癌後，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 細菌 細菌分析、哺乳類動物進化基因的突變性試驗 (CHO/HPRT 及 AS52/XPRT)、利用 CHL 細胞的體外細胞基因分析、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 40 mg/kg/day 的副作用 HCl（以 mg/m<sup>2</sup> 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 (100 mg/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（以 mg/m<sup>2</sup> 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型試驗中，口服劑量達到 160 mg/kg/day（以 mg/m<sup>2</sup> 換算，約為人體最大口服建議劑量的 35 倍），曾出現由於明顯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，口服投予猴子 8.9 mg/kg 及更高的劑量（以 mg/m<sup>2</sup> 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、口服劑量高達 32 mg/kg（以 mg/m<sup>2</sup> 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。

### 對分娩的影響

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（以 mg/m<sup>2</sup> 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（以 mg/m<sup>2</sup> 換算，約為人體最大口服建議劑量的 10 倍），發現有延遲分娩及胚胎毒性 (embryotoxicity) 的現象（由植入後流產增加、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存有可能或行為方面的毒性。對兔子口服投予 160 mg/kg（以 mg/m<sup>2</sup> 換算，約為人體最大口服建議劑量的 40 倍）發現有胚胎毒性。在妊娠後期對大鼠投與 10 mg/kg 或更高劑量時（以 mg/m<sup>2</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 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，於懷孕期間血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相關，因此大部份專家建議，懷孕期間應利用胰島素控制血糖，使其儘可能地接近正常值。

## 對哺乳的影響

pioglitazone 會移行至哺乳大鼠的乳汁中，但 ACTOS<sup>®</sup> 是否會移行至人類乳汁則仍未知。由於很多藥物會移行至人類乳汁，所以本藥不適合用於正在哺乳的婦女。

## 對小兒的投與

ACTOS<sup>®</sup> 對小兒安全性及效用尚未確立。

## 對高齡患者的投與

在 ACTOS<sup>®</sup> 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藥效及安全性並無顯著差異。

## 【不良反應】

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 ACOTS 的高危險性第二型糖尿病人。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 ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 單獨療法、安慰劑對照臨床試驗：ACTOS<sup>®</sup> 治療患者，發生頻率≥ 5% 之不良反應

|        | (% 患者)       |                               |
|--------|--------------|-------------------------------|
|        | 對照組<br>N=259 | ACTOS <sup>®</sup> 組<br>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                           |
| 咽喉炎    | 0.8          | 5.1                           |

ACTOS<sup>®</sup> 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。ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 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%，ACTOS<sup>®</sup> 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 ACTOS<sup>®</sup> 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，ACTOS<sup>®</sup> 組（劑量從 7.5 mg 到 45 mg）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，ACTOS<sup>®</sup> 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%；ACTOS<sup>®</sup> 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%；ACTOS 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】之一般注意事項：水腫）

在 16 週的 insulin 與 ACTOS<sup>®</sup> 併用療法臨床試驗中，insulin 併用 ACTOS<sup>®</sup> 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】心臟衰竭或其他心臟作用）

*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 Acots (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，平均糖尿病年齡為 9.5 年，平均 HbA<sub>1c</sub> 為 8.1%。平均追蹤期間為 34.5 個月。這個試驗主要的目的是研究 ACTOS 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反應出過去 2~3 個月來的時間。（見下表 8）。雖然 ACTOS 及安慰劑在這些總合指標的三年首次發生率上並無沒有特別的統計差異，但是 Acots 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    |      | ACTOS  |      |
|-----------|--------|------|--------|------|
|           | 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糖尿病性質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：ACTOS<sup>®</sup> 可能造成血紅素及血球比容降低。血紅素及血球比容因 ACTOS<sup>®</sup> 而下降的程度似乎與 ACTOS<sup>®</sup> 的劑量有關。綜合所有的臨床試驗，ACTOS<sup>®</sup> 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增加有關，與任何顯著的血液臨床效應甚少關連。

Transaminase 血清濃度：美國所有 ACTOS<sup>®</sup> 臨床試驗中，4780 位 ACTOS<sup>®</sup> 治療患者有 14 位 (0.43%) 其 ALT ≥ 3 倍正常值上限。所有患者後繼續追蹤皆發現升高的 ALT 值是可逆的。以 ACTOS<sup>®</sup> 治療的患者中，其最後一次回診與基準點比較，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 ACTOS<sup>®</sup> 治療的患者，因為肝功能檢測異常而退出臨床試驗。

ACTOS<sup>®</sup> 在取得許可前的臨床試驗，並無特異性藥物反應導致肝臟衰竭的病例發生（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 ACTOS<sup>®</sup>，有 2 位患者於 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。

## 【服藥過量】

在對照性臨床試驗中，曾報告有一個服用 ACTOS<sup>®</sup> 過量的案例。一位男性患者每日服用 120 mg 連續 4 日，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候及徵兆，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。

糖尿病的治療視個別病患而異。理論上，應利用 HbA<sub>1c</sub> 而非單靠空腹血糖來評估治療反應，因為 HbA<sub>1c</sub> 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，除非血糖控制變差，建議以 ACTOS<sup>®</sup> 治療的病患應每隔一段期間（三個月）評估 HbA<sub>1c</sub> 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的第二型糖尿病患者可採用 ACTOS<sup>®</sup> 單獨療法，可由每日 15 mg 或 30 mg 開始。對 ACTOS<sup>®</sup> 起始劑量反應不佳的患者，可增加劑量最高至每日 45 mg。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 ACTOS<sup>®</sup> 劑量可由每日 15 mg 或 30 mg 開始