

# チアゾリジン薬

## POINT

- ▶ チアゾリジン薬の主な作用機序は、末梢の脂肪細胞や骨格筋細胞でのグルコース取り込みを促進させインスリン感受性を増加させることである。
- ▶ 食事療法、運動療法のみ、あるいは経口薬、インスリン療法にて十分な血糖コントロールが得られず、インスリン抵抗性が推測される糖尿病患者が投薬の適応となる。
- ▶ ピオグリタゾン投与上の注意としては、心不全・浮腫の発症、肝障害、骨折の増加があげられる。また、2011年6月フランスにおける疫学調査で膀胱癌発生リスクの有意な上昇を認めたことより、日本でも慎重な投与が要求されている。

## ● 適応

- メタボリックシンドローム (①) も含め、インスリン抵抗性 (②) が疑われる糖尿病患者が適応となる。
- 食事療法、運動療法のみ、あるいはスルホニル尿素 (SU) 薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$ -GI)、ビグアナイド系薬あるいはインスリン製剤を使用しても十分な血糖コントロールが得られずインスリン抵抗性が推測される場合に使用を考慮する。

## ● 用量・用法

- ピオグリタゾン (アクトス<sup>®</sup>錠) およびその配合錠であるメタクト<sup>®</sup>配合錠、ソニアス<sup>®</sup>配合錠について③に示す。なお、リオベル<sup>®</sup>配合錠は2011年7月に製造販売承認を取得したところである。
- 成人はピオグリタゾンとして15~30 mgを1日1回、朝食前あるいは朝食後に服用する。インスリン治療併用時は30 mg/日まで、その他は最大45 mg/日を上限とする。
- 血糖降下作用は、ビグアナイド薬、SU薬より劣り、グリニド薬と同程度、その他の経口血糖降下薬より強く、HbA1cで0.5~1.4%の低下と考えられている<sup>1)</sup>。

## チアゾリジン薬のリスクとベネフィット

国際的には今までチアゾリジン薬として、トログリタゾン（ノスカル®）、ピオグリタゾン（アクトス®）、rosiglitazone（Avandia®）が販売されており、各薬剤でその作用・副作用において差異を認めている<sup>2)</sup>。このうちわが国ではトログリタゾンとピオグリタゾンが上市されたが、先行販売されたトログリタゾンは、重篤な肝機能障害発生のため 2000 年に発売中止となった。rosiglitazone は欧米のみで使用されているが、

2007 年同薬使用患者は対照に比し心筋梗塞発症のリスクが高い（オッズ比：1.43, 95 % CI：1.03～1.98,  $p=0.03$ ）という結果が報告された<sup>3)</sup>。しかし、心筋梗塞発症の差異はないとの報告もあり、現在もアメリカ食品医薬品局（FDA）などで議論されている。現状では、rosiglitazone は虚血性心疾患のリスクを高める可能性があるが、薬剤全体のリスクとベネフィットを考えると販売を継続するという方針である。

### ① メタボリックシンドロームの診断基準

#### 内臓脂肪蓄積

ウエスト周囲径	男性 $\geq 85$ cm 女性 $\geq 90$ cm
（内臓脂肪面積）	男女とも $\geq 100$ cm <sup>2</sup>

上記に加え以下のうち 2 項目以上（男女とも）

高トリグリセリド血症	かつ/または	$\geq 150$ mg/dL
低 HDL コレステロール血症		$< 40$ mg/dL
収縮期血圧	かつ/または	$\geq 130$ mmHg
拡張期血圧		$\geq 85$ mmHg
空腹時高血糖		$\geq 110$ mg/dL

- CT スキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。
- ウエスト径は立位、軽呼吸時、臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で臍が下方に偏位している場合は、肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint の高さで測定する。
- メタボリックシンドロームと診断された場合、糖負荷試験が勧められるが、診断には必須ではない。
- 高トリグリセリド血症、低 HDL コレステロール血症、高血圧、糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合は、それぞれの項目に含める。
- 糖尿病、高コレステロール血症の存在はメタボリックシンドロームの診断から除外されない。（メタボリックシンドローム診断基準検討委員会、メタボリックシンドロームの定義と診断基準、日本内科学会雑誌 2005；94：794-809 より）

### ② インスリン抵抗性の指標

- 早朝空腹時の血中インスリン値が  $15 \mu\text{U/mL}$  以上を示す場合には明らかなインスリン抵抗性の存在が考えられる
- HOMA-R が 1.6 以下の場合は正常。2.5 以上の場合にインスリン抵抗性があると考えられる。ただし、空腹時血糖  $140 \text{ mg/dL}$  を超える場合には解釈に注意。インスリン治療中の患者には用いない。

$\text{HOMA-R} = \text{IRI} (\mu\text{U/mL}) \times \text{空腹時血糖値} (\text{mg/dL}) / 405$

HOMA-R: homeostasis model assessment insulin resistance, IRI: immunoreactive insulin

（日本糖尿病学会編、糖尿病治療ガイド 2010、文光堂：2010 を参考に作成）

## ③ ピオグリタゾンおよび配合錠

商品名		一般名	1錠中の有効成分	用法・用量
アクトス <sup>®</sup> 錠 (OD)	15	ピオグリタゾン塩酸塩 (pio)	pio 15 mg	1日1錠 朝食後
	30		pio 30 mg	
メタクト <sup>®</sup> 配合錠	LD	ピオグリタゾン塩酸塩 (pio) + メトホルミン塩酸塩 (met)	pio 15 mg+met 500 mg	1日1錠 朝食後
	HD		pio 30 mg+met 500 mg	
ソニアス <sup>®</sup> 配合錠	LD	ピオグリタゾン塩酸塩 (pio) + グリメピリド (gli)	pio 15 mg+gli 1 mg	1日1回1錠 朝食前または朝食後
	HD		pio 30 mg+gli 3 mg	
リオベル <sup>®</sup> 配合錠	LD	ピオグリタゾン塩酸塩 (pio) + アログリブチン安息香酸塩 (alo)	pio 15 mg+alo 25 mg	1日1回1錠 朝食前または朝食後
	HD		pio 30 mg+alo 30 mg	

## ● 使用上の注意点と対応

## ピオグリタゾンと膀胱癌の関連について

## KPNC 研究

- KPNC (Kaiser Permanente Northern California) 研究<sup>4)</sup>は、アメリカの会員制の医療保険組織に登録している40歳以上の糖尿病患者193,099人を対象とした10年間の観察研究である。
- 5年目の中間報告では、ピオグリタゾン投与患者30,173人(投与期間の中央値2年)における膀胱癌の発症はハザード比:1.2, 95%信頼区間(CI):0.9~1.5で有意な上昇は認められなかった。しかし、2年以上の治療群では膀胱癌の発症の有意な上昇を認めた(ハザード比:1.4, 95%CI:1.03~2.0 (4))。

CNAMTS 研究<sup>5)</sup>

- CNAMTS (Caisse Nationale de l'assurance maladie des Travailleurs Salariés) は、フランス保健製品衛生安全庁 (AFSSAPS) が2006年から2009年の同国保険データベースでピオグリタゾンと膀胱癌発症との関係を後ろ向きに検討したものである。
- ピオグリタゾンを投与された患者15万5,535例と投与されていない患者133万5,525例を比較し、ピオグリタゾン投与群で膀胱癌の発症リスクが有意に高く(ハザード比:1.22, 95%CI:1.05~1.43)、ピオグリタゾンの投与期間が長くなるほど膀胱癌のリスクは高まることを報告した。

## 欧米の対応

- 上記の報告を受け、フランスではピオグリタゾンの新規投与の差し止めを通達し、ドイツもこれに追従した。なお、フランスでは2011年7月11日より市場からの回収が始まった。
- 欧州医薬品庁 (EMA) は2011年7月21日、ピオグリタゾンによる膀胱癌のリスクの増大について添付文書に追記し、膀胱癌の患者および既

## ④ KPNC 研究の中間解析結果

		膀胱癌発症率の中央値 (10万人年あたり)	年齢および性別調整 HR (95 % CI)	調整 HR (95 % CI)
ピオグリタゾンの曝露なし		68.8 (64.1~73.6)	対照	対照
ピオグリタゾンの曝露あり		81.5 (64.7~98.4)	1.2 (0.9~1.5)	1.2 (0.9~1.5)
ピオグリタゾン 治療開始からの時間	18 か月未満	67.1 (41.8~92.4)	1.1 (0.8~1.6)	1.2 (0.8~1.7)
	18~36 か月	85.2 (51.8~118.6)	1.3 (0.9~2.0)	1.4 (0.9~2.1)
	36 か月以上	93.1 (63.5~122.7)	1.3 (0.9~1.8)	1.3 (0.9~1.8)
	Test for trend		$p=0.04$	$p=0.07$
ピオグリタゾン による治療期間	12 か月未満	48.4 (29.0~67.8)	0.8 (0.5~1.2)	0.8 (0.6~1.3)
	12~24 か月	86.7 (52.0~121.4)	1.3 (0.9~2.0)	1.4 (0.9~2.1)
	24 か月以上	102.8 (71.7~133.8)	1.5 (1.1~2.0)	1.4 (1.03~2.0)
	Test for trend		$p=0.02$	$p=0.03$
累積投与量	1~10,500 mg	59.7 (39.0~80.4)	1.0 (0.7~1.4)	1.0 (0.7~1.5)
	10,501~28,000 mg	76.8 (48.3~105.2)	1.1 (0.8~1.6)	1.2 (0.8~1.8)
	> 28,000 mg	105.9 (68.0~143.8)	1.5 (1.1~2.2)	1.4 (0.96~2.1)
	Test for trend		$p=0.05$	$p=0.08$

HR: ハザード比, 95 % CI: 95 % 信頼区間  
(Lewis JD, et al. Diabetes Care 2011<sup>4)</sup>より)

往のある患者には投与しないように勧告した。

- 2011 年 6 月 15 日アメリカ食品医薬品局 (FDA) は、ピオグリタゾンの 1 年以上の使用は、膀胱癌の発症リスク増大に関連する可能性を考慮して、治療中の膀胱癌患者へは使用しないよう注意を喚起している。

## 日本の対応

- 2011 年 6 月 24 日、厚生労働省医薬食品局安全対策課長より、ピオグリタゾンおよびピオグリタゾン含有製品の添付文書中の「使用上の注意」に以下のような改訂が指示された。
  - 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および危険性を十分に勘案したうえで、投与の可否を慎重に判断すること。
  - 投与開始に先立ち、患者また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。
- 実際の診療の場での注意点を ⑤ にまとめた。

## 5 ピオグリタゾン使用にあたって膀胱癌に対する注意点

- 治療中の膀胱癌患者には使用しない。膀胱癌の既往のある患者には有効性と危険性を十分に考慮したうえで投与の判断をする
- 新規投与に関しては、患者またはその家族に膀胱癌の発症リスクを十分説明したうえで慎重に行う
- 投与中の患者においては、血尿、頻尿、排尿時痛などの症状を認めた場合、直ちに受診をすることを説明する
- 投与中あるいは投与終了後の患者について、尿検査を定期的に行って異常を認めた場合は適切な処置をとる

## 6 ピオグリタゾンの浮腫発現頻度

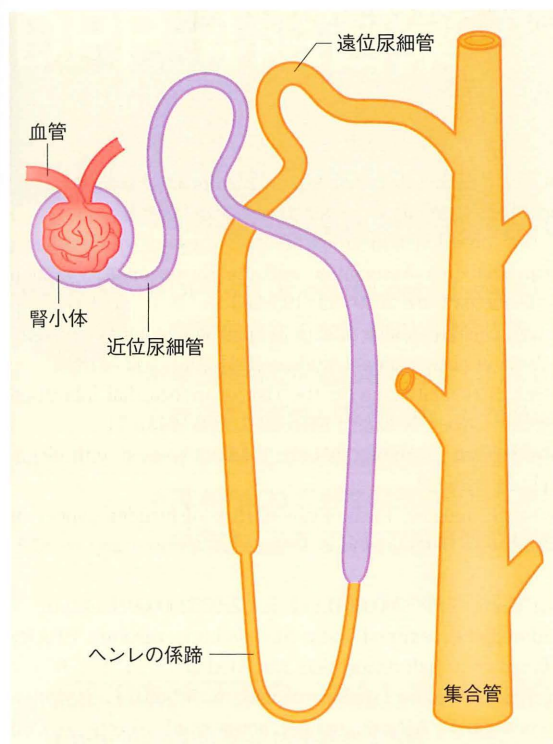
承認時までの臨床試験 (インスリン併用除く)	男性	女性
	3.9 % (26/665 例)	11.2 % (72/643 例)
承認時までの臨床試験 (インスリン併用のみ)	男性	女性
	13.6 % (3/22 例)	28.9 % (11/38 例)
市販後調査の結果 (PRACTICAL) ※インスリン併用例は含まない	男性	女性
	4.4 % (549/12,588 例)	12.3 % (1,531/12,405 例)

## ピオグリタゾンと心不全・浮腫について

- ピオグリタゾンの販売・製造を行っている武田薬品工業の副作用報告では、約 10 % の症例で体液貯留を伴う浮腫が起きており、特に女性に多い (6)。また、インスリン治療と併用投与では体液貯留の頻度は高まるため、より注意が必要である。心不全が悪化することもあるため、心機能が低下している患者には使用を控える。
- 体液貯留のメカニズムについて 2 つの説が報告されている。どちらも PPAR  $\gamma$  を介した腎臓の尿細管のナトリウム再吸収にピオグリタゾンが関与していると考えられている (7)。
- 一つは腎集合管においてナトリウム輸送体遺伝子の発現が増加し、ナトリウム再吸収を増加させる機序で<sup>6)</sup>、比較的ゆっくりした反応と考えられる。
- さらに最近、新たに腎臓の近位尿細管においても PPAR  $\gamma$  に結合したチアゾリジン誘導体が遺伝子転写の調節を介さずにナトリウム再吸収の輸送体 (NHE3, NBCe1) の機能を亢進させナトリウムと水の再吸収を増やしていることが明らかになった<sup>7)</sup>。そして、この反応は数分以内に現れることが確認された。

## 対処法

- 女性に投与する場合は浮腫の発現に注意して 15 mg あるいは 7.5 mg の



⑦ 体液貯留にかかわる尿細管の模式図

## ⑧ 副作用の症状

- 浮腫：手足のむくみ，急激な体重増加
- 心不全：息苦しさ，動悸
- 肝障害：易疲労感，食欲不振，黄疸
- 低血糖：脱力感，強い空腹感，動悸，冷汗，いらいら感，けいれん，昏睡
- 骨折
- 膀胱癌：血尿，頻尿，排尿時痛

少量から投与開始する。インスリン治療と併用する際も少量からが望ましい。

- 浮腫出現後の対応としては，ピオグリタゾンの減量（例：15 mg → 7.5 mg）や，利尿薬の投与を試みる。利尿薬では，スピロラクトンが最も有効であるとの報告もある<sup>8)</sup>。また，塩分制限も有効である。
- 心不全徴候や浮腫が軽減しない場合はすみやかに中止する。

## その他の注意点

- 肝機能障害：定期的に肝機能をチェックする。
- 骨折：海外の臨床試験で女性における骨折の発現頻度の上昇があげられている<sup>9)</sup>。
- ⑧ に副作用出現時の症状を示す。

- チアゾリジンは，PPAR  $\gamma$  を活性化させ血糖降下作用を示すのみならず，中性脂肪低下，アディポネクチン増加，抗炎症作用も有し動脈硬化進展抑制につながる理想的な薬剤である（本書2章「チアゾリジン薬」〈p.72〉参照）。
- 過食・運動不足による肥満からインスリン抵抗性が主体の耐糖能異常が増加しているわが国ではその効果が期待される。
- しかし，重篤な副作用もあり，この薬剤の有効性を生かすためにも，対

象を十分に検討し副作用を考え慎重な投与が必要である。

(佐藤麻子)

●文献

- 1) Nathan DM, et al. ; American Diabetes Association ; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy : a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 193-203.
- 2) Loke YK, et al. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones : Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2011 ; 342 : d1309.
- 3) Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2457-71.
- 4) Lewis JD, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2011 ; 34 : 916-22.
- 5) Caisse nationale de l'assurance maladie, Paris, France. Risk of bladder cancer in people with diabetes treated with pioglitazone in France : A group study on SNI-IRAM and PMSI data.  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001hbq8-att/2r9852000001hd4o.pdf>
- 6) Guan YF, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR $\gamma$  stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005 ; 11 : 861-6.
- 7) Endo Y, et al. Thiazolidinediones enhance sodium-coupled bicarbonate absorption from renal proximal tubules via PPAR $\gamma$ -dependent nongenomic signaling. *Cell Metab* 2011 ; 13 : 550-61.
- 8) Karalliedde J, et al. Effect of various diuretic treatments on rosiglitazone-induced fluid retention. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3482-90.
- 9) Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes : A meta-analysis. *CMAJ* 2009 ; 180 : 32-9.