

## ○アクトス錠 [内]

【重要度】★【透析患者に投与禁忌】 【一般製剤名】ピオグリタゾン塩酸塩 (U) Pioglitazone Hydrochloride 【分類】インスリン抵抗性改善剤 [チアゾリジン系]

【単位】○15mg・▼30mg/錠

【常用量】■15~30mg/日 [最大 45mg] ■インスリン併用時は 15mg/日 [最大 30mg]

【用法】1日1回朝食前または朝食後■併用可: SU 剤, αGI, ビグアナイド, インスリン

【透析患者への投与方法】重篤な腎障害患者には禁忌 (1)

【その他の報告】減量の必要はないが, 慎重投与 (3)

30mg/日+ボグリボースで HD 患者の血糖コントロールに有用 (Abe M, et al: Clin Nephrol 2007 PMID: 18044260)

30mg/日にて安全に HbA1c や HOMA-IR を低下させることができる (Abe M, et al: Clin Nephrol 2008 PMID: 18793563)

15-30mg/日にてインスリン抵抗性を改善 (Abe M, et al: Diabetes Res Clin Pract 2008 PMID: 18346811)

15-30mg/日にてインスリン抵抗性低下や炎症の軽減に伴い、ERI が低下した (Abe M, et al: Expert Opin Pharmacother 2010 PMID: 20540652)

【PD】15mg/日にて TG は変化しなかったが, インスリン抵抗性指数, 炎症, アディポカインバランスなどの代謝異常のパラメータが改善 (Li Y, et al: Perit Dial Int 2012 PMID: 22383630)

【保存期 CKD 患者への投与方法】Ccr 10mL/min 以上: 減量の必要なし, Ccr 10mL/min 未満: 禁忌 (1)

【その他の報告】減量の必要はないが, 慎重投与 (3) 減量の必要なし (Lalau JD, et al: Kidney Int 87: 308-22, 2015)

CKD (G4 まで) 患者において 15mg に比べて 7.5mg/日投与では HbA1c 低下効果は同等で, 体重増加や体液貯留などの面で安全性が高い (Satirapoj B, et al: PLoS One 2018 PMID: 30379936)

【特徴】末梢 (筋肉, 脂肪組織) 及び膵臓におけるインスリン抵抗性を改善することにより, 末梢では糖の取り込み及び糖の利用を促進し, 膵臓では糖の放出を抑制することにより血糖を低下させる。特に女性で浮腫に注意。膀胱癌発症リスクになることが示唆。

【主な副作用・毒性】肝機能障害, 黄疸, 類薬で劇症肝炎を含む肝炎, 浮腫, 低血糖症状, 間質性肺炎, 胃潰瘍の再燃, 血球減少, 心胸比増大, 心電図異常, 血圧上昇, 動悸, 胸部圧迫感, 発疹, 消化器症状, めまい, ふらつき, 頭痛, 眠気, 倦怠感, 体重及び尿蛋白の増加など。

【安全性に関する情報】心不全患者, 心不全既往者には投与しない。浮腫, 急激な体重増加, 心不全症状 (息切れ, 動悸等) に注意 (1) 浮腫が比較的女性に多く報告されており, 女性に投与する場合は浮腫の発現に留意する (1) 膀胱癌の発症リスクが増加する可能性は完全には否定できないので膀胱癌治療中の患者には投与を避け, 膀胱癌の既往を有する患者への投与の可否を慎重に判断する (1) 投与開始前には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し, 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指導する (1) 16 週投与後に軽度の Hb 低下がみられるが体液量増加による希釈ではなく, 他の原因が存在する可能性 (Berria R, et al: Clin Pharmacol Ther 82: 275-81, 2007)

【F】83% (Hanefeld M: Int J Clin Pract 121: S19-S25, 2001) 81% [サル] (1)

【tmax】1.5hr (Hanefeld M: Int J Clin Pract 121: S19-S25, 2001) 約 2hr (単回) 約 3hr (反復) (1)

【代謝】血清中の主代謝物である M-IV への代謝には, CYP1A1, 1A2, 2C8, 2C9 (Arg), 2C9 (Cys), 2C19, 2D6, 3A4 が, M-V への代謝には CYP2C8, 2C9 (Cys) が関与 (1) M-IV, M-V の 2 種類の活性代謝物があるが親化合物に比し活性はわずかに弱い (Sohda T, et al: Chem Pharm Bull 43: 2168-72, 1995) 2 種類の代謝物が血糖低下作用に大きく貢献しているが代謝阻害・誘導作用は弱い (Hanefeld M: Int J Clin Pract 121: S19-S25, 2001) CYP2C8 の関与が最も大きく, CYP3A4 の関与は低い (Jaallola T, et al: Clin Pharmacol Ther 77: 404-14, 2005, Tornio A, et al: Drug Metab Dispos 36: 73-80, 2008)

【排泄】尿中回収率 29.6% [48hr まで] (1) 血清中では M-IV, 未変化体, M-III が検出されるが, 尿中には非抱合体として M-V のみ, 抱合体としては主に M-1 が検出される (萩原俊男, 他: 臨床と研究 74: 1307-18, 1997) 主に胆汁排泄される (U) 主に代謝物として 15~30%尿中排泄されるが, 未変化体はごくわずか (U)

【CL】5~7L/hr (U) 2L/hr [po] (1)

【t1/2】9hr (Hanefeld M: Int J Clin Pract 121: S19-S25, 2001) 5.4±1.7hr (単回) 4.9hr (反復) 6~7 日でほぼ定常状態に達する (1) 未変化体は 3~7hr で, 代謝物を合わせると 16~24hr (U) 主活性代謝物 M-IV: 24hr (1)

【蛋白結合率】98%以上 [Alb] (1,U) 代謝物も 98%以上 (U)

【Vd】みかけの Vd は 0.63 (0.22~1.04) L/kg (U) 30L/man [po] (1)

【MW】392.90

【透析性】蛋白結合率が高いため, 透析では除去されにくいと思われる (5) 資料なし (1)

【TDM のポイント】TDM の対象にはならない 【O/W 係数】1000 以上 [1-オクタノール/水系, pH 7] (1) 【pKa】5.8, 6.4 (1)

【相互作用】CYP2C8 を介する相互作用が発現する可能性あり (Jaakkola T, et al: Clin Pharmacol Ther 76: 119-27, 2004) リファンピシム併用によりおそらく CYP2C8 が誘導された結果 AUC が 54%低下, T1/2 が約 50%短縮するが, Cmax には影響しない (Jaakkola T, et al: Br J Clin Pharmacol 61: 70-8, 2005) ベラパミルの代謝を阻害する [ラット] (Choi JS and Burm JP: Arch Pharm Res 31:1200-4, 2008) 併用後 1~3 か月後に出現するワルファリンの効果減弱症例が報告されている [CYP2C8 を介するものあるいはピオグリタゾンの弱い CYP3A4 誘導作用によるものと考察されているが詳細は不明] (Parker DL: Ann Pharmacotherapy [Letter] 40: 995-6, 2006)

【主な臨床報告】CML に対してイマチニブと併用して寛解導入率上昇 (Prost S, et al: Nature 525: 380-3, 2015)

腎における PPAR $\gamma$  発現がわずかであるため AKPKD の進行抑制に効果があるかは疑問 (Kanhai AA, et al: Sci Rep 2020 PMID: 32015419)

シュウ酸 Ca 結石生成を抑制するかも知れない (Chen Z, et al: Am J Physiol Renal Physiol 2019 PMID: 31091119)

酸性尿の pH をわずかに上昇 (Maalouf NM, et al: Kidney Int 2019 PMID: 30795852)

CKD による小胞体ストレスから腎間葉細胞のミトコンドリアを保護する作用があるかもしれない (Yoon YM, et al: Int J Mol Sci 2019 PMID: 31083336)

【更新日】 20240914

---

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。