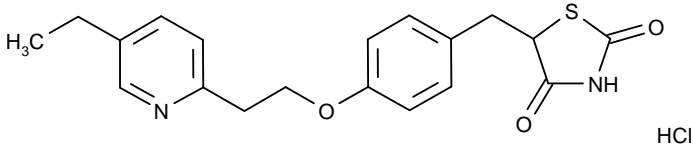


登録：1990/03/01 更新：2012/06/04

TITLE	pioglitazone hydrochloride
起源	Takeda Pharmaceuticals
構造式	
分子式	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S·HCl
分子量	392.9078
化学名	(±) - 5- [[4- [2- (5- ethyl- 2- pyridinyl) ethoxy] phenyl] methyl] - 2, 4- thiazolidinedione monohydrochloride
最高ステージ	発売済
その他の薬名	ピオグリタゾン塩酸塩, アクトス®, U-72107A, U-72107E, AD-4833, U-72107, Actos®, Glustin®
関連化合物名	-
CAS	112529-15-4, 105167-68-8, 111025-46-8(free)
PAT	AU 86 52467, EP 193256, JP 86 267580, US 4687777
薬理作用	PPAR γ agonist
薬効分類	糖尿病治療剤, 糖尿病合併症治療剤, その他の循環器官用薬, 高脂血症用剤, 抗アルツハイマー病剤
ATC	A10K1, C4A1, C10, A10X9, N7D9

サンエイレポート

No.	内容	延長用途	期間延長	満了日	オリジナル満了日
特許1853588	SU	承認時効能	5年	2011/01/09	2006/01/09
特許1853588	SU	α -G I 併用、2型糖尿病(追加効能)	5年	2011/01/09	2006/01/09

■起源・特徴

pioglitazone hydrochlorideは、1日1回の投与が可能なthiazolidinedione系糖尿病用剤である。従来品のように、ランゲルハンス島の β 細胞に直接働きインスリン分泌を促すのではなく、インスリン作用の感受性を高め不足を補う作用メカニズムによりインスリン抵抗性を改善する（日刊薬業 1996/11/15）。また、トリグリセリド値減少など脂質代謝改善作用も持つ（日刊薬業 2000/10/17）。troglitazoneでは1回200mg、1日2回投与であるのに対し、本剤は1回30mg、1日1回投与とされ、コンプライアンスの向上が期待される。また、空腹時血糖値とHbA_{1c}値の改善率においてtroglitazoneより本剤が優れるとされる。

■市場

当初、Upjohn（現 Pfizer）社がライセンスを受け、アメリカにおいて共同開発を行っていたが、契約は1993年に終了し、開発も1994年1月に中止された。

国内でのピーク時の売り上げ目標は、300～400億円程度であった（日刊薬業 1997/07/10）。

武田薬品とノボ・ノルディスクファーマは両社による本剤の共同情報活動を国内で実施する業務提携契約を締結した（日刊薬業 1999/08/11）。

武田薬品は、アメリカでの販売に関し、Eli Lilly社と共同販売促進を行うことで覚書を交わした（日刊薬業 1998/05/26）。この提携は相互に販売促進活動を行うということのみで、本剤の販売は武田の100%現地法人であるTakeda Pharmaceuticals America社が行うことになっている。初年度は1億ドルの販売を目指していた（日経 1999/07/17）。E社による販売促進活動は2006年3月末をもって終了した。

1999年8月25日、武田薬品は本剤の販売権をE社に供与した。対象地域は、ヨーロッパとアジアで武田薬品が自販路を持たない地域とアフリカおよび中近東などの計70ヶ国以上となっている（日経 1999/08/26）。ヨーロッパでの販売については、武田薬品の現地子会社のあるイギリス、フランス、ドイツ、イタリア、スイス、オーストリアでは武田薬品が単独販売し、その他の国はE社が担当する見通しとされる（日刊薬業 2000/10/17）。

Abbott Laboratories社はアルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、エクアドル、パラグアイ、ペルー、ウルグアイ、ベネズエラのラテンアメリカ9ヶ国における本剤の独占の販売権を取得した（日刊薬業 2000/03/09）。

動脈硬化性血管障害への適応拡大については、ヨーロッパでは武田薬品工業とE社によって共同開発される（日経産業 2000/12/19）。

ピーク時には、国内で120億円、全世界で22億ドルの売り上げが見込まれる（日刊薬業 2001/02/09）。

2009年12月、武田薬品工業とP社は中国における本剤の共同販売促進契約を締結した。これにより、武田薬品工業はP社に中国における本剤の独占的共同販売促進権を供与することとなり、武田薬品工業は本剤の売上に対する対価を受け取ることとなった。

売上高データ

地域/商品名/会社名	年(度)				
	2011	2010	2009	2008	2007
EP/ アクトス/ 武田	-	-	-	-	325億円
EP/ ピオグリタゾン/ 武田	158億円	295億円	313億円	328億円	-
JP/ アクトス/ 武田	-	-	-	-	416億円
JP/ ピオグリタゾン/ 武田	318億円	479億円	512億円	488億円	-
ROW/ Actos/ Lilly	-	-	-	-	\$ 219.8M
US/ Actos/ Lilly	-	-	-	-	\$ 150.8M
WL/ Actos/ Lilly	-	-	-	-	\$ 370.6M
WL/ ピオグリタゾン/ 武田	2962億円	3879億円	3833億円	3870億円	3962億円
米州/ アクトス/ 武田	-	-	-	-	3186億円
米州/ ピオグリタゾン/ 武田	2445億円	3062億円	2974億円	3017億円	-

開発の経緯と現況

【国内】

インスリン非依存性糖尿病（NIDDM）に対する単独療法およびSU剤との併用療法を適応として、1996年12月に申請（日経 1997/05/01）、1999年9月22日に承認された。

α-グルコシダーゼ阻害剤との併用が2001年5月に申請され、2002年6月17日に承認された。

ビグアナイド剤との併用が2007年1月18日に申請され（日刊薬業 2007/01/19）、2型糖尿病（た

だし、食事療法・運動療法に加えてビッグアナイド系薬剤を使用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)を適応として2008年12月22日に承認された。

インスリン製剤との併用が2007年6月27日に申請され(日刊薬業 2007/06/28)、2009年3月24日に承認された。

口腔内崩壊錠が2008年9月29日に申請され(日刊薬業 2008/09/30)、2010年1月15日に承認された。

●開発の状況と適応症

インスリン分泌促進薬Glufast[®]との併用について2007年4月に申請された。

登録：1990/06/01 更新：2009/02/02

適応症	2型糖尿病
ステージ	発売済
ステージ出典	官報 1999/11/19
医薬品分類	新有効成分
剤型	錠剤
開発会社	武田
商品名[販売]	アクトス[武田], アクトス[ノボ ノルディスク]

ステージ履歴

ステージ	ステージ変更日	出典
前臨床	1990/06	-
Phase I	1991/11	-
Phase II	1992/08	-
Phase III	1995/01	-
申請中	1996/12	-
承認済	1999/09/22	日刊薬業 1999/08/11
薬価	1999/11/19	官報 1999/11/19
発売	1999/12/08	-

登録：2008/09/29 更新：2010/07/07

適応症	2型糖尿病
ステージ	発売済
ステージ出典	官報 2010/05/28
医薬品分類	新剤型
剤型	口腔内速溶錠
開発会社	武田
商品名[販売]	アクトス[武田]

ステージ履歴

ステージ	ステージ変更日	出典
申請中	2008/09/29	武田 press release 2008/09/29
承認済	2010/01/15	日本製薬団体連合会 website
薬価	2010/05/28	官報 2010/05/28
発売	2010/07/06	-

【海外】

●開発の状況と適応症

アメリカでは、単独療法および他の糖尿病薬（SU剤、insulinおよびmetformin）との併用療法で1999年1月に申請（日刊薬業 1999/01/19）、同年7月15日に承認され（日刊薬業 1999/07/19）、同年8月に上市された（日刊薬業 2000/07/10）。スイスでは同適応で2000年9月29日に承認、同年10月30日に上市された（化工日 2000/11/07）。

EU15ヶ国では、NIDDMに対するSU剤あるいはmetforminとの併用療法で1999年3月30日に申請（日刊薬業 1999/04/01）、2000年10月13日に承認され（日刊薬業 2000/10/17）、まずドイツで同年11月2日に、イギリスで同月3日にそれぞれ発売された（日刊薬業 2000/11/07）。ヨーロッパにおいて単剤療法が2002年12月に申請され（日刊薬業 2003/06/03）、2003年8月28日に承認された（日刊薬業 2003/09/04）。EUでは、2006年10月26日に経口剤2種の併用療法で血糖コントロールが不十分な患者におけるインスリンmetformin、SU剤および本剤の3剤経口投与による併用療法で承認された。EUでは、2007年1月26日にインスリンのみの治療で十分にコントロールされず、metforminの投与不可能な患者におけるインスリンとの併用療法が承認された。

EUでは、心血管障害を有する2型糖尿病患者における大血管障害の二次予防を適応として2005年12月に申請され、2007年1月26日に承認された。

アルツハイマー病を適応としても検討されている。

●開発中止

動脈硬化の進展抑制の適応では、アメリカでは2008年8月に申請、2009年6月にcomplete response letterが通知されたが、否定的な見解が示されたため開発は中止された。EUでも2009年7月に申請されたが、同年10月に申請は取り下げられ、開発は中止された。

【グローバル】

登録：1990/03/01 更新：2012/05/08

剤型：口腔内速溶錠、錠剤

適応症	インスリン非依存性糖尿病		
国	ステージ	開発会社	商品名[販売]
AU	発売済	Takeda	Actos[Lilly], Actos[Takeda]
CA	発売済	Takeda	Actos[Lilly]
CH	発売済	Takeda	Actos[Takeda]
DE	発売済	Takeda	Actos[Takeda]
GB	発売済	Takeda	Actos[Takeda]
US	発売済	Takeda	Actos[Takeda]
EU	承認済	Takeda	Actos[Takeda], Actos[Lilly], Glustin[Takeda]

ステージ出典		日経 2000/10/17	
AR	申請準備中	Abbott	-
BR	申請準備中	Abbott	-

ステージ履歴

国	ステージ	ステージ変更日	出典
AU	発売	2001	-
CA	発売	2000	-
CH	発売	2000/10/30	-
DE	発売	2000/11/02	-
GB	発売	2000/11/03	-
US	申請中	1999/01/15	The Pink Sheet 2006/03/13, p22
	承認済	1999/07/15	FDA website
	発売	1999/08	-
EU	申請中	1999/03/30	European Medicines Agency website
	承認済	2000/10/13	日経 2000/10/17

適応症	2型糖尿病		
国	ステージ	開発会社	商品名[販売]
JP	発売済	Takeda	Actos[Takeda], Actos[Novo Nordisk JAPAN]
ステージ出典		官報 1999/11/19	

ステージ履歴

国	ステージ	ステージ変更日	出典
JP	前臨床	1990/06	-
	Phase I	1991/11	-
	Phase II	1992/08	-
	Phase III	1995/01	-
	申請中	1996/12	-
	承認済	1999/09/22	日刊薬業 1999/08/11
	発売	1999/11/19	官報 1999/11/19

適応症	糖尿病性大血管障害		
国	ステージ	開発会社	商品名[販売]
EU	承認済	Takeda, Lilly	Actos[Takeda]
ステージ出典		European Medicines Agency website	

ステージ履歴

国	ステージ	ステージ変更日	出典
---	------	---------	----

EU	Phase III	2002/10	武田 pipeline 2002/07/26
	申請中	2005/12	武田 3Q 2006/01/31
	承認済	2007/01/26	European Medicines Agency website

適応症	アテローム性動脈硬化症		
国	ステージ	開発会社	商品名[販売]
EU	申請後中止	Takeda	-
ステージ出典		武田 3Q 2010/02/03	
US	申請後中止	Takeda	-
ステージ出典		武田 3Q 2010/02/03	

ステージ履歴

国	ステージ	ステージ変更日	出典
EU	申請中	2009/03	武田 1Q 2009/07/31
	中止・中断	2010/02	武田 3Q 2010/02/03
US	Phase III	2004/04	Scrip 2004/04/30, p9
	申請中	2008/08	武田 2Q 2008/11/04
	中止・中断	2010/02	武田 3Q 2010/02/03

適応症	アルツハイマー病		
国	ステージ	開発会社	商品名[販売]
US	Phase II	Takeda	-
ステージ出典		10th ICAD: Abs P2-408, 2006/07	

ステージ履歴

国	ステージ	ステージ変更日	出典
US	Phase II	2006/06	10th ICAD: Abs P2-408, 2006/07

【国内開発】

2型糖尿病<新有効成分/錠剤>

◆前臨床◆

肝での解糖および糖新生系への本剤の効果をラット肝を用いて検討した。本剤は1~10 μ Mの範囲で用量依存性にFructose-2,6-bisphosphate (F-2,6-P2) 量を増加させ、10 μ Mでの増加は有意であり、この効果は1mMのトルブタミドとほぼ同等であった。糖新生系では本剤10 μ M添加後、糖産生率は約60~70%へ低下したが、本剤中止後は速やかに回復し、これは0.5mMトルブタミドの抑制効果とほぼ同程度であった。本剤は非インスリン性の解熱促進作用と糖新生抑制作用を有することが示唆された¹⁾。ショ糖摂取後自然発症糖尿病GKラットに対する本剤の改善効果について検討した。30%ショ糖溶液を17週間摂取した群は総エネルギー摂取量は有意に増加し、膵インスリン含量の著明な低下など糖尿病悪化が認められた。これに対し、2週目より0.035%本剤を添加した市販飼料に切り替えた群は総エネルギー摂取量の増加は持続したが、肝の糖代謝におけるインスリン感受性が増強

されると共に、シヨ糖摂取群に認められた一連の糖尿病悪化は完全に防止された²⁾。本剤の高脂肪食ラット筋肉のインスリン受容体機能に及ぼす影響を検討した結果、筋肉でのインスリン受容体の自己リン酸化能は有意に低下したが、本剤（10mg/kg/day、3週間投与）はその改善効果を有することが示唆された³⁾。本剤はFattyラットにおいて果糖による糖・脂質代謝異常を、インスリン抵抗性を改善することによりほぼ正常化させた⁴⁾。本剤はラット高コレステロール血症下でもインスリン感受性増強作用が認められ、抗動脈硬化作用も有する可能性が示唆された⁵⁾。

Wister fattyラット骨格筋における情報伝達系について本剤（3、10mg/kg/day、10日間投与）の影響を検討した。インスリン情報系に異常が認められたが、本剤投与より顕著に改善され、高血糖の改善が示唆された⁶⁾。また、本剤投与により培養平滑筋細胞の遊走増殖を低下させ、肥厚内膜形成を抑制する抗動脈硬化作用を示した⁷⁾。

◆Phase I◆

健常人を対象に、単回投与（絶食下：5～60mg、朝食後：30mg）および反復投与（15～60mg/分1または分2食後、9日間）試験を実施した。自覚症状、理学的検査、心電図においていずれも異常変動は認められなかった。臨床検査値異常変動は反復投与で一部にAST、ALTの上昇がみられ、その発現率は60mg群でやや高かったが、いずれも軽度であったことから、60mg/日、9日間反復投与において忍容性は良好であると考えられた。未変化体および活性化合物合計の C_{max} 、AUCは5～60mgで用量相関性が認められ、 T_{max} 、 $t_{1/2}$ 、MRTに大きな変動はみられなかったことから、薬物動態は線形であると考えられた。摂食の影響では T_{max} の遅延が認められたのみであった。製剤中クエン酸添加の有無が吸収率に及ぼす影響では胃液酸度にかかわらず吸収促進効果が認められなかったことから、反復投与ではクエン酸非添加錠を用いた。反復投与時、未変化体および活性化合物の血清中濃度は投与6～7日目ではほぼ定常状態に達し、最終回投与時と初回投与時はほぼ同様で、蓄積性はないと考えられた。単回投与時、尿中には代謝物M-Vのみが検出され、投与48時間までの尿中累積排泄率は投与量の14～21%であった。反復投与においても排泄率の変化はみられなかった⁸⁾。

◆Phase II◆

食事療法のみおよびSU剤使用中のインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）を対象に、本剤（45、30、15mg/日分1、12週間投与）、プラセボ（P）の4用量による用量設定試験を実施した。食事療法のみではNIDDM 273例を対象に二重盲検群間比較試験を行った。総合血糖改善度（中等度改善以上）は45mg群55%、30mg群39%、15mg群38%、P群2%、全般改善度（やや、およびかなり問題がある）はそれぞれ9.2%、4.8%、4.3%、4.7%、有用度（かなり有用以上）は52%、39%、37%、2%であった。副作用は45mg群6.1%、30mg群0%、15mg群4.3%、P群4.6%で、内容は浮腫、動悸、胃部不快感などで、重篤なものはみられず、投与中止例は45mg群1例（動悸）、15mg群2例（食欲亢進、浮遊感）であった。臨床検査値異常変動は45mg群15.2%（ヘモグロビン量減少4件、ヘマトクリット値低下3件、赤血球数減少、白血球数減少、総タンパク低下、CPK上昇各2件）、30mg群11.1%（LDH上昇3件、赤血球数減少2件など）、15mg群7.1%、P群6.2%で重篤なものはなかった。以上より、本剤は30mg/日が中心となると判断された。また、血糖コントロール不良例には45mg/日に効果が期待できると考えられ、高齢者などには15mg/日を選択することも可能であると判断された⁹⁾。SU剤使用中ではNIDDM 276例を対象に単盲検群間比較試験を行った。総合血糖改善度（中等度改善以上）は45mg群56%、30mg群56%、15mg群38%、P群3%、全般改善度（やや、かなりおよび非常に問題がある）はそれぞれ14.3%、16.4%、4.2%、6.2%、有用度（かなり有用以上）は49%、52%、36%、3%であった。副作用は45mg群11.4%、30mg群13.4%、15mg群4.2%、P群4.6%で、重篤なものはなく、投与中止例は45mg群1例（浮腫）、30mg群3例（顔のほてり・胃の不快感・胃のもたれ、ふらつき感、胸部圧迫感）、15mg群2例（全身倦怠感、むくみ・腹部膨満感・放屁の増加・乳房がピリピリする感じ）であった。臨床検査値異常変動は45mg群17.1%、30mg群11.9%、15mg群4.2%、P群6.2%で、特に問題はなかった。以上より、本剤は30mg/日が中心となると判断された。また、血糖コントロール不良例には45mg/日で効果が期待できると考えられ、高齢者などには15mg/日を選択することも可能であると判断された¹⁰⁾。

◆Phase III◆

ボグリボース単独ないしボグリボースとSU剤を併用しているインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)患者に本剤(15mg、30mg)を1日1回朝食直前に12週間経口投与し、空腹時血糖および食後1時間、2時間の血糖に対する効果を検討した。総症例数は52例で、うち有効性採用例は42例、安全性採用例は52例、有用性採用例は45例であった。主要評価項目である12週後の空腹時血糖下降率およびHbA1c下降量には有意差が認められた。総合血糖改善度は中等度改善以上で66.7%であった。なお、著明改善は38.1%で、悪化は7.1%であった。副作用は10例(19.2%)に認められ、浮腫6例、むくみ・吐き気、悪心・嘔吐・四肢のかゆみ各1例などであった。臨床検査値の異常変動はLDH上昇4例、CPK上昇3例であったが、いずれも重篤なものではなかった。全般安全度は問題なしが37例(71.2%)であった。有用度はかなり有用以上が53.3%で、極めて有用と判定されたものは26.7%であった。また、ボグリボースは本剤の体内動態にはほとんど影響しなかった。以上より、本剤はボグリボースとの併用投与においても優れた有用性が認められた¹¹⁾。

NIDDM 105例を対象に、本剤(30mg/日分1、症状により増減可能)の28週間投与による長期投与試験を行った。総合血糖改善度(中等度改善以上)は50.0%で、食事療法例60.9%、SU剤使用例46.0%、全般安全度(問題なし)はそれぞれ72.1%、80.0%、69.9%、有用度(かなり有用)は42.1%、56.5%、37.5%であった。自覚的随伴症状は25例(24.0%) 35件(浮腫・むくみ16件(下肢10件)、消化器症状5件、低血糖様症状1件(SU剤使用例)など)、うち1例は重篤な有害事象に胃潰瘍が再燃した。投与中止例は9例(むくみ、浮腫、胃潰瘍再燃など)であった。臨床検査値異常変動は30例(28.8%) 49件(LDH上昇8件、CPK上昇5件、心胸郭係数の上昇5件など)であった。以上より、本剤は長期間にわたるNIDDMのコントロールに対して耐薬性を生じることがなく有効性の高い薬剤であると判断された¹²⁾。

◆引用文献◆

- 1) AD-4833 (Pioglitazone) のラット肝解糖・糖新生系に及ぼす影響 / 第38回日本糖尿病学会年次学術集会抄録 : No.2596, 1995年5月, 大宮。
- 2) 蔗糖摂取の自然発症糖尿病GKラットにおける糖尿病の増悪に対するAD-4833 (Pioglitazone) の軽減作用 / 第33回日本糖尿病学会年次学術集会 : No.B.103, 1990年5月, 東京。
- 3) 新しい血糖降下剤AD-4833の高脂肪食時ラット筋肉にインスリン受容体機能に及ぼす影響 / 第34回日本糖尿病学会年次学術集会抄録 : No.P.131, 1991年5月, 山形。
- 4) 食餌性果糖による糖・脂質代謝異常に対するPioglitazoneの効果—Wistar fattyラットにおける検討— / 第37回日本糖尿病学会年次学術集会抄録 : No.3L07, 1994年5月, 徳島。
- 5) 高コレステロール血症に対するPioglitazoneの効果 / 第38回日本糖尿病学会年次学術集会抄録 : No.1670, 1995年5月, 大宮。
- 6) ラット骨格筋におけるインスリン情報伝達に及ぼす塩酸ピオグリタゾンの影響 / 第39回日本糖尿病学会年次学術集会抄録 : No.3B16, 1996年5月, 福岡。
- 7) インスリン抵抗性改善薬AD-4833の抗動脈硬化作用—バルーンカテーテル内膜肥厚への影響— / 第39回日本糖尿病学会年次学術集会抄録 : No.3H21, 1996年5月, 福岡。
- 8) AD-4833の臨床第I相試験成績 / 臨床と研究 74(5): 162, 1997。
- 9) 食事療法のみインスリン非依存型糖尿病に対するAD-4833の用量設定試験 / 臨床と研究 74(5): 228, 1997。
- 10) SU剤使用中のインスリン非依存型糖尿病に対するAD-4833の用量設定試験 / 臨床と研究 74(5): 256, 1997。
- 11) インスリン抵抗性改善薬AD-4833のインスリン非依存型糖尿病に対するベイスン錠との併用投与における臨床評価—第Ⅲ相非盲検試験— / 臨床と研究 74(6): 214, 1997。
- 12) インスリン非依存型糖尿病に対するAD-4833の長期投与時の臨床的有用性 / 臨床と研究 74(6): 263, 1997。

◆その他の文献◆

<前臨床>

- ・第33回日本糖尿病学会年次学術集会：250, 1990年5月, 東京。
 - ・高脂肪食ラットにおけるインスリン受容体への影響 / 糖尿病 35(9): 739, 1992.
 - ・インスリン感受性改善剤、AD-4833 (pioglitazone) のSU剤との併用試験 / 第37回日本糖尿病学会年次学術集会抄録：No.3J07, 1994年5月, 徳島。
 - ・PioglitazoneのNIDDM病態改善効果—血中中間代謝物レベルの影響— / 第37回日本糖尿病学会年次学術集会抄録：No.3J09, 1994年5月, 徳島。
 - ・経口血糖降下剤Pioglitazoneの作用機構の解明—EGF受容体リン酸化に及ぼす影響— / 第37回日本糖尿病学会年次学術集会抄録：No.3J10, 1994年5月, 徳島。
 - ・糖尿病性心機能障害に対するAD-4833 (pioglitazone) の治療薬としての可能性—糖尿病ラット単離心筋細胞培養系での検討— / 第59回日本循環器学会学術集会要旨：No.1353, 1995年4月, 名古屋。
 - ・アロキサ糖糖尿病犬におけるPioglitazone (AD 4833) の肝糖取り込みに及ぼす効果 / 第38回日本糖尿病学会年次学術集会抄録：No.3570, 1995年5月, 大宮。
 - ・フルクトース摂取ラットの高血圧に対するPioglitazoneの抑制効果 / 第39回日本糖尿病学会年次学術集会抄録：No.2U18, 1996年5月, 福岡。
 - ・高コレステロール血症rabbitの血清脂質および動脈硬化に対するPioglitazoneの効果 (第2報) / 第28回日本動脈硬化学会総会抄録：No.024, 1996年6月, 大阪。
 - ・新規糖尿病治療薬AD-4833 (HCl) の動物における体内動態 / 薬理と治療 24(12): 83, 1996.
 - ・正常およびインスリン抵抗性動物における糖および脂質代謝におよぼすピオグリタゾンの影響 / 薬理と治療 25(2): 17, 1997.
 - ・糖尿病モデルラットにおける塩酸ピオグリタゾンとインスリン製剤あるいはスルフォニル尿素剤との併用効果 / 薬理と治療 25(2): 25, 1997.
 - ・高果糖食摂取ラットの肝・骨格筋インスリン抵抗性に対するpioglitazoneの効果 / 第40回日本糖尿病学会年次学術集会：No.2P307, 1997年5月, 東京。
 - ・高コレステロール血症rabbitの血清脂質および動脈硬化に対するpioglitazoneの効果 (第4報) / 第29回日本動脈硬化学会総会：238, 1997.
 - ・Effect of Insulin Sensitizer, Pioglitazone, on Hypertension in Fructose-Drinking Rats / Jpn J Pharmacol 74(4): 297, 1997.
 - ・THP-1細胞、HUVECに対するPioglitazoneの影響 / 第30回日本動脈硬化学会総会：No.52, 1998年6月, 東京。
 - ・血管平滑筋におけるPioglitazoneによるPlasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) 産生の抑制 / 第41回日本糖尿病学会年次学術集会ワークショップ5：5, 1998年5月, 和歌山。
 - ・TNF- α によるインスリン抵抗性に対するPioglitazoneの効果について / 第41回日本糖尿病学会年次学術集会：No.3O024, 1998年5月, 和歌山。
 - ・新生内臓肥厚モデルにおけるThiazolidine系インスリン感受性改善薬Pioglitazoneの血管保護作用 / 東京女子医大学雑誌 69(1): 7, 1999.
 - ・高cholesterol食負荷家兎腎動脈標本におけるEDHFを介する弛緩反応とそれに及ぼすpioglitazoneの影響 / 第75回日本薬理学会年会：No.P-750, 2002年3月, 熊本。
- <臨床>
- ・新しい経口血糖降下剤AD-4833 (pioglitazone) の血糖日内変動に及ぼす影響 / 第37回日本糖尿病学会年次学術集会抄録：No.3J08, 1994年5月, 徳島。
 - ・Pioglitazone (AD 4833) のインスリン感受性改善に関する検討 / 第38回日本糖尿病学会年次学術集会抄録：No.3572, 1995年5月, 大宮。
 - ・NIDDM患者のインスリン感受性に及ぼすPioglitazone (AD-4833) の効果—グルコース・クランプ法による検討 / 第39回日本糖尿病学会年次学術集会抄録：No.2G16, 1996年5月, 福岡。
 - ・AD-4833の血糖日内変動に対する臨床評価 / 臨床と研究 74(5): 180, 1997.
 - ・AD-4833の高齢者薬物動態試験 / 臨床と研究 74(5): 285, 1997.
 - ・インスリン抵抗性改善薬AD-4833のインスリン非依存型糖尿病に対するベイスン錠との併用投与における臨床評価 / 臨床と研究 74(6): 214, 1997.
 - ・インスリン非依存型糖尿病に対するAD-4833の長期投与時の臨床的有用性 / 臨床と研究 74(6): 231, 1997.
 - ・AD-4833の長期投与臨床薬理試験 / 臨床と研究 74(6): 288, 1997.

- ・AD-4833の30mg錠と15mg錠の生物学的同等性試験 / 臨床と研究 74(6): 301, 1997.
- ・インスリン抵抗性改善薬、AD-4833のSU剤との併用試験 / 臨床と研究 74(5): 195, 1997.
- ・インスリン抵抗性改善薬、AD-4833の食事療法のためのインスリン非依存型糖尿病における臨床効果の検討 / 臨床と研究 74(5): 205, 1997.
- ・インスリン抵抗性改善薬AD-4833の食事療法のためのインスリン非依存型糖尿病に対する臨床評価 / 臨床と研究 74(6): 165, 1997.
- ・インスリン抵抗性改善薬AD-4833のSU剤使用中のインスリン非依存型糖尿病に対する臨床評価 / 臨床と研究 74(6): 189, 1997.

【海外開発】

◆前臨床◆

本剤は、インスリン受容体およびホスファチジルイノシトール3-キナーゼタンパクを直接的または間接的に増加させることにより細胞のインスリン感受性を増大させるものと思われた¹⁾。

streptozocin誘発糖尿病ラットに本剤20mg/kgを4日間投与すると、ATPのmRNAレベルに対するインスリンの急性阻害作用が有意に増強された。このことから、本剤はインスリン欠乏動物においても、インスリン感受性増大作用を発揮することが示唆された²⁾。同モデルで、本剤は血糖値および血中インスリン濃度を有意に低下させ、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、グルコース-6-ホスファターゼおよびATP活性を非糖尿病動物と同等のレベルにまで回復させた。この作用にはインスリンの存在が必要と思われた³⁾。また、同モデルで本剤もtroglitazoneも、少量のインスリン存在下でグルコース注入速度および肝からのグルコース放出を正常化した。以上の結果から、本剤は、インスリン存在下でIDDMおよびNIDDMにおける肝のインスリン抵抗性を改善することが示唆された⁴⁾。インスリン欠乏streptozocin誘発糖尿病ラットにおいて、本剤はコレステロールの吸収を抑制し、血中コレステロール値およびトリグリセリド値を低下させた。コレステロール吸収抑制作用は本剤をインスリンと共に投与した場合にのみ認められたことから、この作用はインスリン感受性の亢進によるものと考えられた⁵⁾。dexamethasone誘発糖尿病ラットにおいて、本剤およびenglitazoneは、上昇した空腹時血糖値および血中インスリン濃度を低下させた。これら2剤は、摘出ヒラメ筋への2-deoxyglucoseの取り込みを促進したが、筋標本中のGLUT 4タンパク量の増加は認められなかった⁶⁾。

インスリン抵抗性を示すKKA^y糖尿病マウスに対して 20mg/kgを4日間投与したところ、血糖値および血中インスリン濃度がそれぞれ48%および62%低下し、投与マウスから採取した脂肪細胞におけるインスリン刺激時のグルコース取り込みが200%増加した⁷⁾。

Wister肥満ラットに本剤3mg/kg/dayの用量を6日間po投与したところ、上昇していた血糖値および血中トリグリセリド値が低下したが、血中インスリン濃度の上昇には何ら変化はみられなかった。本剤投与によりアポタンパクBおよびC濃度も低下し、トリグリセリドのクリアランスが上昇した⁸⁾。

インスリン抵抗性肥満ラットにおいて、インスリン投与に対する肝の糖新生の抑制および末梢グルコース取り込み反応を回復させた。本剤は、肥満ラットにおいてインスリンによる肝酵素調節の異常も改善し、グルコース-6-ホスファターゼ活性を低下させ、グルコキナーゼ活性を亢進した⁹⁾。

ob/obマウス、糖尿病マウスおよびWister肥満ラットに対し本剤をpo投与すると、上昇していた血糖値、血中脂質値および血中インスリン濃度が低下し、耐糖能障害が改善された¹⁰⁾。ob/ob高血糖ラットにおいて、本剤は末梢でのグルコース利用を1.5倍に増大させ、肝からのグルコース放出減少を3倍にした¹¹⁾。また、インスリンに対する肝酵素反応も正常化した。ob/obマウスにおける本剤の血糖降下作用は、類似化合物であるtroglitazoneの約3倍強力であった¹²⁾。

ラットに本剤10mg/kgをpo投与すると、投与1時間後に最高血漿中濃度10.4μg/mlが得られた。2時間後には血漿中濃度は低下し、見かけの血漿中消失半減期は7.5時間であった。AUCは67μg/ml・hrであった。投与2時間後以降の血中未変化体濃度は総血中薬物濃度（未変化体換算）の70～100%に相当した。本剤の血漿タンパク結合率は高かった（濃度10μg/mlの場合に約98%）。

本剤は組織によって異なった分布パターンを示し、投与2時間後、肝への分布濃度は血漿中濃度の1.4倍であったが、血漿中濃度に対する組織中濃度比は消化管を除く全ての組織で0.5未満であっ

た。本剤の [³H] 標識体10mg/kgを投与した場合、89%が投与48時間以内に糞便中に排泄され、13%は尿中に排泄された。投与後24時間以内の胆汁中排泄率は32%で、さらに4%が以後2日間に排泄された。その際、糞便中排泄率は36%、尿中排泄率は15%であり、投与量の51%以上が消化管から吸収された¹³⁾。

◆臨床◆

適応・ステージ	アルツハイマー病、Phase II
目的	安全性の評価
デザイン	無作為化二重盲検、プラセボ対照試験
対象	糖尿病ではないアルツハイマー病患者29名
投与方法	本剤45mgまたはプラセボを1日1回18ヶ月間投与。全例がビタミンEおよびコリンエステラーゼ阻害剤併用
結果	25例が投与を完了した。最もよくみられた臨床的に有意な有害事象は浮腫で、本剤投与群の方が多く発現した (28.6 vs 0%)。2群間で低血糖の発現率に差はなく (28.6 vs 26.7%)、認知、機能または行動についても統計的に有意な差はみられなかった。以上より、本剤は良好な忍容性を示した。臨床的に有意な有効性はみられなかったが、12ヶ月時点における年齢補正したADAS-cogスコアがあったことから、さらなる試験が行われることが示唆された ¹⁴⁾ 。

適応・ステージ	アテローム性動脈硬化症 (PERISCOPE試験)
目的	有効性の評価
デザイン	プラセボ対照試験
対象	2型糖尿病患者543名
投与方法	本剤またはglimepirideを投与
結果	本剤はglimepirideに比して、プライマリーエンドポイント (アテローム体積の%変化中央値) およびアテロームの最大の厚さの変化値が有意に優れていた (それぞれ $p=0.002$ 、 $p=0.006$)。もっとも病的な部分におけるアテロームの体積および変化の正常化に有意差はみられなかった。また、本剤はglimepirideに比してHDLを増加し、トリグリセリドレベル、C反応性タンパクおよび空腹時血清インスリンを減少させた。もっともみられた心血管系有害事象は両群とも同程度だったが、死亡率および罹患率の差はみとめられなかった ¹⁵⁾ 。

◆引用文献◆

- 1) Diabetes 43(Suppl 1): 186, 1994.
- 2) Diabetes 42(Suppl 1): 169A, May 1993.
- 3) Diabetes 40(Suppl 1): 240, May 1991.
- 4) Endocrin J 40: 343-9, Jun 1993.
- 5) Diabetes 40: 1669-74, Dec 1991.
- 6) Diabetes 41(Suppl 1): 106, Jun 1992.
- 7) Diabetes 42(Suppl 1): 116A, May 1993.
- 8) Diabetes 40(Suppl 1): 190, May 1991.
- 9) Arzneimittel-Forsch 40(Suppl 1): 436-40, Apr 1990.
- 10) Arzneimittel-Forsch 40: 263-7, Mar 1990.
- 11) Diabetes Care 15: 1075-8, Aug 1992.
- 12) Diabetes 39(Suppl 1): 212, May 1990.
- 13) Drug Metab Dispos 22: 625-30, Jul-Aug 1994.
- 14) Geldmacher DS, Fritsch T, Landreth GE, et al. / A double-blind, placebo-controlled, 18-month pilot

study of the PPAR-gamma agonist pioglitazone in Alzheimer's disease. / 10th Int Conf Alzheimer's Dis Relat Disord, Madrid: Abs P2-408, Jul 2006.

15) The Pink Sheet 2008/04/14, p20.

◆その他の文献◆

<前臨床>

- Diabetes 41: 476-83, Apr 1992.

<臨床>

- Dormandy JA, Charbonnel B, Taton J, et al. / Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. / Lancet 366(9493): 1279-89, Oct 2005.
- Mazzone T, Meyer PM, Haffner SM, et al. / Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. / JAMA 296(21): 2572-81, Dec 2006.
- Zhao Z, Spanheimer R, Perez A. / Effect of pioglitazone and metformin fixed-dose combination on glycaemic control in untreated patients. / 45th Ann Meet EASD, Vienna: Abs 854, Sep 2009.
- Pfützner A, Hanefeld M, Forst T, et al. / PIOace-study: pioglitazone, but not ramipril improves thrombocyte function and reduces low grade inflammation in non-diabetic patients with increased cardiovascular risk. / 45th Ann Meet EASD, Vienna: Abs 855, Sep 2009.
- Rijzewijk LJ, Meer RW, Diamant M, et al. / Differential action of pioglitazone and metformin on hepatic fat, substrate metabolism and perfusion in type 2 diabetic patients. / 45th Ann Meet EASD, Vienna: Abs 857, Sep 2009.
- Spanheimer R, Zhao Z, Perez A. / Evaluating effect of insulin resistance and beta cell function in a pioglitazone and metformin fixed-dose combination study. / 45th Ann Meet EASD, Vienna: Abs 529, Sep 2009.