

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤 形	フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規 格 ・ 含 量	エクメット配合錠 LD : 1 錠中ビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン塩酸塩 (日局) 250mg を含有する。 エクメット配合錠 HD : 1 錠中ビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン塩酸塩 (日局) 500mg を含有する。
一 般 名	和名 : ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩 洋名 : Vildagliptin / Metformin Hydrochloride
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2015 年 9 月 28 日 薬価基準収載年月日 : 2015 年 11 月 26 日 販売開始年月日 : 2015 年 11 月 26 日
開 発 ・ 製 造 販 売 (輸 入) ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売 : ノバルティス ファーマ株式会社 販 売 : 大日本住友製薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL : 0120-003-293 受付時間 : 9:00~17:30 (祝日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/ 大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター TEL : 0120-034-389 受付時間 : 9:00~17:30 (土日・祝日・その他当社の休業日を除く) 医療関係者向けサイト : https://ds-pharma.jp/

® : 登録商標

本 IF は 2021 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I F を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I F は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	IV-10 容器・包装	6
I-1 開発の経緯	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	6
I-2 製品の治療学的特性	2	(2) 包装	6
I-3 製品の製剤学的特性	2	(3) 予備容量	6
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	2	(4) 容器の材質	6
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	IV-11 別途提供される資材類	6
(1) 承認条件	2	IV-12 その他	6
(2) 流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	7
I-6 RMPの概要	2	V-1 効能又は効果	7
II. 名称に関する項目	3	V-2 効能又は効果に関連する注意	7
II-1 販売名	3	V-3 用法及び用量	8
(1) 和名	3	(1) 用法及び用量の解説	8
(2) 洋名	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(3) 名前の由来	3	V-4 用法及び用量に関連する注意	9
II-2 一般名	3	V-5 臨床成績	9
(1) 和名(命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ	9
(2) 洋名(命名法)	3	(2) 臨床薬理試験	9
(3) ステム	3	(3) 用量反応探索試験	9
II-3 構造式又は示性式	3	(4) 検証的試験	10
II-4 分子式及び分子量	3	1) 有効性検証試験	10
II-5 化学名(命名法)又は本質	3	2) 安全性試験	14
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(5) 患者・病態別試験	15
III. 有効成分に関する項目	4	(6) 治療的使用	16
III-1 物理化学的性質	4	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用 成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後デ ータベース調査、製造販売後臨床試験の内容	16
(1) 外観・性状	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した 調査・試験の概要	17
(2) 溶解性	4	(7) その他	17
(3) 吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	18
(5) 酸塩基解離定数	4	VI-2 薬理作用	18
(6) 分配係数	4	(1) 作用部位・作用機序	18
(7) その他の主な示性値	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3) 作用発現時間・持続時間	24
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	25
IV. 製剤に関する項目	5	VII-1 血中濃度の推移	25
IV-1 剤形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	25
(1) 剤形の区別	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	25
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 中毒域	27
(3) 識別コード	5	(4) 食事・併用薬の影響	27
(4) 製剤の物性	5	VII-2 薬物速度論的パラメータ	29
(5) その他	5	(1) 解析方法	29
IV-2 製剤の組成	5	(2) 吸収速度定数	29
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	5	(3) 消失速度定数	29
(2) 電解質等の濃度	5	(4) クリアランス	30
(3) 熱量	5	(5) 分布容積	30
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	5	(6) その他	30
IV-4 力価	5	VII-3 母集団(ポピュレーション)解析	30
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	5	(1) 解析方法	30
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	6	(2) パラメータ変動要因	30
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	6		
IV-8 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6		
IV-9 溶出性	6		

VII-4	吸収	30	IX-2	毒性試験	57
VII-5	分布	31	(1)	単回投与毒性試験	57
	(1)血液-脳関門通過性	31	(2)	反復投与毒性試験	57
	(2)血液-胎盤関門通過性	31	(3)	遺伝毒性試験	58
	(3)乳汁への移行性	31	(4)	がん原性試験	58
	(4)髄液への移行性	31	(5)	生殖発生毒性試験	58
	(5)その他の組織への移行性	32	(6)	局所刺激性試験	58
	(6)血漿蛋白結合率	32	(7)	その他の特殊毒性	58
VII-6	代謝	33	X.	管理的事項に関する項目	59
	(1)代謝部位及び代謝経路	33	X-1	規制区分	59
	(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	34	X-2	有効期間	59
	(3)初回通過効果の有無及びその割合	34	X-3	包装状態での貯法	59
	(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	34	X-4	取扱い上の注意	59
VII-7	排泄	35	X-5	患者向け資材	59
VII-8	トランスポーターに関する情報	35	X-6	同一成分・同効薬	59
VII-9	透析等による除去率	36	X-7	国際誕生年月日	59
VII-10	特定の背景を有する患者	36	X-8	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	59
VII-11	その他	38	X-9	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	59
VIII.	安全性(使用上の注意等)に関する項目	39	X-10	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	59
VIII-1	警告内容とその理由	39	X-11	再審査期間	59
VIII-2	禁忌内容とその理由	39	X-12	投薬期間制限に関する情報	59
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	40	X-13	各種コード	60
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	40	X-14	保険給付上の注意	60
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	41	XI.	文献	61
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	42	XI-1	引用文献	61
	(1)合併症・既往歴等のある患者	42	XI-2	その他の参考文献	63
	(2)腎機能障害患者	43	XII.	参考資料	64
	(3)肝機能障害患者	43	XII-1	主な外国での発売状況	64
	(4)生殖能を有する者	43	XII-2	海外における臨床支援情報	67
	(5)妊婦	43	XIII.	備考	69
	(6)授乳婦	44	XIII-1	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	69
	(7)小児等	44	(1)	粉碎	69
	(8)高齢者	44	(2)	崩壊・懸濁性及び経管チューブの通過性	69
VIII-7	相互作用	45	XIII-2	その他の関連資料	69
	(1)併用禁忌とその理由	45			
	(2)併用注意とその理由	46			
VIII-8	副作用	48			
	(1)重大な副作用と初期症状	48			
	(2)その他の副作用	50			
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	54			
VIII-10	過量投与	54			
VIII-11	適用上の注意	54			
VIII-12	その他の注意	54			
	(1)臨床使用に基づく情報	54			
	(2)非臨床試験に基づく情報	54			
IX.	非臨床試験に関する項目	56			
IX-1	薬理試験	56			
	(1)薬効薬理試験	56			
	(2)安全性薬理試験	56			
	(3)その他の薬理試験	57			

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
AIRg	acute insulin response to intravenous glucose	静脈内投与グルコース依存性の急性インスリン反応
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMC	7-Amino-4-methylcoumarin	7-アミノ-4-メチルクマリン
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATR 法	Attenuated Total Reflection	全反射測定法
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積
AUClast	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~最終定量可能時点)
AUE	area under the effect-time curve	効果-時間曲線下面積
BL、B	baseline	ベースライン
BLQ	Below the limit of quantitation	定量限界未満
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CK	creatinine kinase	クレアチンキナーゼ
CK-MB	creatinine kinase-MB	クレアチンキナーゼ MB
CL _R	CL tot and renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DPP	dipeptidyl peptidase	ジペプチジルペプチダーゼ
DPP-4	dipeptidyl peptidase-IV	ジペプチジルペプチダーゼ-4
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EP、E	endpoint	最終評価時
FAP	Fibroblast Activation Protein	線維芽細胞活性化蛋白
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FPG	fasting plasma glucose	空腹時血糖
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GIP	glucose dependent insulinotropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene	ヒト心臓の心筋に発現している hERG から発現するタンパク質
hOCT	human organic cation transporter	ヒト有機カチオントランスポーター
IC ₅₀ 値	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
JDS	Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会
K _m 値	Michaelis	ミカエリス定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MAO	monoamine oxidase	モノアミン酸化酵素
MCR	metabolic clearance rate	代謝クリアランス率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Met	metoformin	メトホルミン

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	-
NS	not stated	言及なし
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OCT2	organic cation transporter2	有機カチオントランスポーター2
p（値）	probability (value)	p（値）
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells	ヒト末梢血単核球
PEP	prolyl endopeptidase	プロリルエンドペプチダーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
pNA	p-Nitroaniline	パラニトロアニリン
RH	relative humidity	湿度
RMP	Core Safety Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SGLT2	sodium/glucose cotransporter 2	ナトリウム/グルコース共輸送体 2
STZ	Streptozotocin	ストレプトゾトシン
t _{1/2}	elimination half life	消失半減期
t _{max}	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度到達時間
Vilda	Vildagliptin	ビルダグリプチン
α-GI	α-glucosidase Inhibitor	α-グルコシダーゼ阻害剤
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

エクメット配合錠は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 阻害薬であるビルダグリプチンとビグアナイド薬であるメトホルミン塩酸塩 (メトホルミン) を含有する配合剤である。

本剤の有効成分の 1 つであるビルダグリプチンは、内因性グルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) の急速な分解を抑制し、これらの活性型の血漿中濃度を増加させる強力かつ選択的な DPP-4 阻害薬である。国内では 2010 年 1 月に「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法、運動療法のみ、②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用」を効能・効果として製造販売承認を取得し、2013 年 2 月には、メトホルミンを含む既存の経口血糖降下薬との併用における有効性・安全性が確認されたことから「2 型糖尿病」の適応を取得した。

一方、メトホルミンは、肝の糖産生及び消化管の糖吸収を抑制し、末梢組織のインスリン感受性及びグルコース消費を増加させることによって血糖値を低下させる 2 型糖尿病治療薬である。国内では 1961 年に発売され、長く臨床の場で使用されてきているが、1970 年代後半、海外において、ビグアナイド薬の 1 つであるフェンホルミンによる乳酸アシドーシスが問題となったことがきっかけで、国内でもメトホルミンの用法・用量が制限されていた (最高投与量として 1 日 750mg)。その後、1990 年代に入り、メトホルミンの大規模臨床試験が実施され、メトホルミンは体重増加をきたしにくいことや、インスリン抵抗性の改善が認められたことから、メトホルミンの有効性・安全性が見直され、現在欧米では、2 型糖尿病治療における第一選択薬として幅広く用いられるようになってきている。国内でも、2010 年 5 月以降、メトホルミンの最高投与量として 1 日 2,250mg まで使用可能となった。

本剤は、ビルダグリプチン及びメトホルミン両薬剤の作用機序を有し、配合剤にすることで患者の服薬錠数を減らし、服薬アドヒアランスを向上させることを目的に開発された。2007 年 11 月に EU において「2 型糖尿病」を効能・効果として承認されて以降、2021 年 5 月現在、120 ヶ国以上の国と地域で承認されている。国内においても、本剤の臨床試験を実施し、有効性・安全性が確認されたため、2014 年 11 月に承認申請を行い、2015 年 9 月に「2 型糖尿病」を効能・効果として承認された。なお 2019 年 12 月に再審査申請を行い、2020 年 12 月に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 日本で最初の、DPP-4 阻害薬とメトホルミンの配合剤である。
ビルダグリプチンはインスリン分泌促進作用を有する DPP-4 阻害薬で、メトホルミンはインスリン抵抗性改善作用を有するビグアナイド薬である。
2 型糖尿病の病態はインスリン分泌不全とインスリン抵抗性を併せ持つことから、ビルダグリプチンとメトホルミンの併用療法で両者を改善することは科学的に理にかなっている（「VI-2. 薬理作用」の項参照）。
2. ビルダグリプチン又はメトホルミンの各単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する（「V. 治療に関する項」参照）。
3. 国内で実施された臨床試験において、ビルダグリプチン及びメトホルミンを投与された 241 例中、48 例（19.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘 7 例（2.9%）、アミラーゼ増加 6 例（2.5%）、下痢 5 例（2.1%）、悪心 4 例（1.7%）等であった。なお、ビルダグリプチン及びメトホルミンの重大な副作用として乳酸アシドーシス（頻度不明）、肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）、血管浮腫（頻度不明）、低血糖（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）、急性膵炎（頻度不明）、腸閉塞（頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）、類天疱瘡（頻度不明）が報告されている（「VIII-8. 副作用」の項参照）。

I-3. 製品の製剤学的特性

1. DPP-4 阻害薬とメトホルミンの配合剤である（「VI-2. 薬理作用」の項参照）。
2. 服薬の利便性を高めアドヒアランスを向上させることで、良好な血糖コントロールが期待できる。
ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与を必要とする 2 型糖尿病患者に本剤を用いることで、患者の服薬錠数を減らすことが可能となる（「I-1. 開発の経緯」の項参照）。

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件 該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項 該当しない

I-6. RMP の概要 該当しない

II. 名称に関する項目

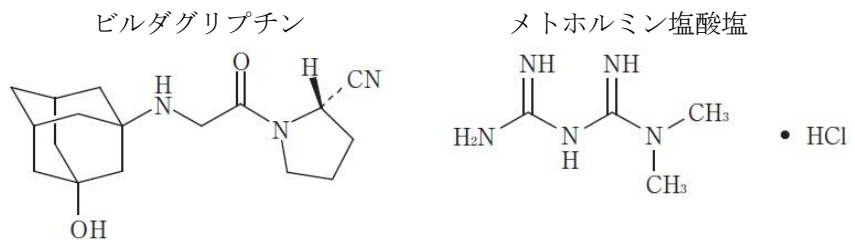
II-1. 販売名

- (1) 和名 エクメット®配合錠 LD
エクメット®配合錠 HD
- (2) 洋名 EquMet® Combination Tablets LD
EquMet® Combination Tablets HD
- (3) 名称の由来 エクメット (EquMet) は、配合成分であるビルダグリプチンの製品名 エクア (Equa) とメトホルミン (Metformin) から命名した。

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) ビルダグリプチン：ビルダグリプチン (JAN)
メトホルミン塩酸塩：メトホルミン塩酸塩 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) ビルダグリプチン：Vildagliptin (JAN、INN)
メトホルミン塩酸塩：Metformin Hydrochloride (JAN)、metformin (INN)
- (3) ステム DPP-4 阻害剤：-gliptin
経口血糖降下剤 フェンホルミン誘導体：-formin

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

ビルダグリプチン：C₁₇H₂₅N₃O₂、303.40
メトホルミン塩酸塩：C₄H₁₁N₅・HCl、165.62

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

ビルダグリプチン：(2*S*)-1-[(3-Hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)amino]acetylpyrrolidine-2-carbonitrile
メトホルミン塩酸塩：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：LMF237

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
ビルダグリプチン：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。
メトホルミン塩酸塩：白色の結晶又は結晶性の粉末である。
- (2) 溶解性
ビルダグリプチン：水及びエタノール（99.5）に溶けやすい。
メトホルミン塩酸塩：水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。
- (3) 吸湿性
ビルダグリプチン：吸湿性は認められない。
メトホルミン塩酸塩：該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
ビルダグリプチン：融点：約 150℃
メトホルミン塩酸塩：融点：約 221℃（分解）
- (5) 酸塩基解離定数
ビルダグリプチン：pKa=7.6
メトホルミン塩酸塩：該当資料なし
- (6) 分配係数
ビルダグリプチン：1.255（1-オクタノール/水）
メトホルミン塩酸塩：該当資料なし
- (7) その他の主な示性値
ビルダグリプチン：比旋光度 $[\alpha]_{589}^{20}$ ：-100.4°（水溶液）
メトホルミン塩酸塩：該当資料なし

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

ビルダグリプチン：

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 光照射量	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	アルミラミ ネット袋	36ヵ月	規格内であった
加速試験	40℃/75%RH	アルミラミ ネット袋	6ヵ月	規格内であった
苛酷試験	50℃/<30%RH 50℃/75%RH 60℃/<30%RH 60℃/75%RH	無包装	1ヵ月	規格内であった
光安定性試験	キセノンランプ	無包装	120万lux・h、 ≥200W・h/m ²	規格内であった

測定項目：外観、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量など

メトホルミン塩酸塩：日局収載品目であり安定性試験は実施していない。

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

ビルダグリプチン：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法又はATR法）

メトホルミン塩酸塩：日本薬局方のメトホルミン塩酸塩の確認試験に準ずる。

定量法：

ビルダグリプチン：液体クロマトグラフィー

メトホルミン塩酸塩：日本薬局方のメトホルミン塩酸塩の定量法に準ずる。


IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

エクメット配合錠LD	性状	微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠		
	外形			
	大きさ (約)	長径：14.2mm 短径：5.7mm 厚さ：5.0mm 質量：0.340g		
エクメット配合錠HD	性状	淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠		
	外形			
	大きさ (約)	長径：17.1mm 短径：6.8mm 厚さ：6.0mm 質量：0.624g		

(3) 識別コード

販売名	識別コード	記載場所
エクメット配合錠 LD	NVR CCC	錠剤、PTP シート
エクメット配合錠 HD	NVR LLO	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

	有効成分	添加物
エクメット配合錠 LD	1 錠中ビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局）250mg を含有する。	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄
エクメット配合錠 HD	1 錠中ビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局）500mg を含有する。	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

ビルダグリプチン由来の加水分解物、環化生成物などの類縁物質やメトホルミン塩酸塩由来の分解物が混入する可能性がある。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

エクメット配合錠の各種条件下での安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間又は 照射量	結果
長期保存 試験	25°C/60%RH	PTP + アルミピロー	36ヵ月	規格内であった
		ポリエチレン瓶 + 乾燥剤付キャップ	36ヵ月	規格内であった
加速試験	40°C/75%RH	PTP + アルミピロー	6ヵ月	規格内であった
		ポリエチレン瓶 + 乾燥剤付キャップ	6ヵ月	規格内であった
光安定性 試験	キセノン ランプ	無包装	120万lux・h、 200W・h/m ²	規格内であった

測定項目：外観、類縁物質、水分、溶出性、含量など

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

「X III-2. その他の関連資料」参照

IV-9. 溶出性

試験法：回転バスケット法
試験液：0.01mol/L 塩酸 900mL
回転数：100 回転/分

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・
包装、外観が特殊な
容器・包装に関する
情報

該当しない

(2) 包装

エクメット配合錠 LD：
100錠 [10錠 (PTP) ×10]、420錠 [14錠 (PTP) ×30]、
500錠 [10錠 (PTP) ×50]、500錠 (瓶、バラ、乾燥剤入り)

エクメット配合錠 HD：
100錠 [10錠 (PTP) ×10]、420錠 [14錠 (PTP) ×30]、
500錠 [10錠 (PTP) ×50]、500錠 (瓶、バラ、乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装
PTPシート：ポリ塩化ビニル/ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム箔
内袋：アルミラミネート

バラ包装
ボトル：ポリエチレン
キャップ：ポリプロピレン及びシリカゲル

IV-11. 別途提供される
資材類

「X III. 備考」の項参照

IV-12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

2 型糖尿病

ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

(解説)

本剤は、DPP-4 阻害薬であるビルダグリプチンとビッグアナイド薬であるメトホルミン塩酸塩（以下、メトホルミン）を含有する配合剤である。

ビルダグリプチンとメトホルミンは、いずれも国内において 2 型糖尿病治療薬として広く使用されている。また、ビルダグリプチンは「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に従い、2013 年 2 月にメトホルミンを含む全ての経口血糖降下薬との併用の効能を取得したことから、現在、ビルダグリプチンとメトホルミンの併用が可能となっている。

国内で実施した生物学的同等性試験（1101 試験及び 1102 試験）で、本剤 LD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50mg/250mg）と本剤 HD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50mg/500mg）は、それぞれ同用量のビルダグリプチン及びメトホルミンとの併用と生物学的に同等であったこと、国内で実施した比較対照試験（1301 試験及び 1303 試験）でビルダグリプチン又はメトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病患者に対する有効性及び安全性が確認され、長期投与試験（LAF1308 試験）でビルダグリプチン及びメトホルミンの長期併用の安全性が確認されたことから、本剤の【効能又は効果】を設定した。

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。

5.2 本剤 LD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50mg/250mg）については、原則として、既にビルダグリプチン 50mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250mg 1 日 2 回を併用し状態が安定している場合、あるいはビルダグリプチン 50mg 1 日 2 回又はメトホルミン塩酸塩 250mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。

5.3 本剤 HD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50mg/500mg）については、原則として、既にビルダグリプチン 50mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 500mg 1 日 2 回を併用し状態が安定している場合、ビルダグリプチン 50mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250mg 1 日 2 回の治療により効果不十分な場合、あるいはメトホルミン塩酸塩 500mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。

5.4 本剤投与中において、本剤の投与がビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

5.5 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR30mL/min/1.7m² 未満）では、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を腎機能に応じて減量するなど慎重な投与が必要であるため、本剤を使用せず、各単剤の併用を検討すること。〔8.2.1、9.2.2、11.1.1 参照〕

5.6 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。

(解説)

本剤は、DPP-4阻害薬であるビルダグリプチンとビッグアナイド薬であるメトホルミン塩酸塩を含有する配合剤である。

ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩は、いずれも国内において2型糖尿病治療薬として広く使用されている。また、ビルダグリプチンは「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に従い、2013年2月にメトホルミン塩酸塩を含む全ての経口血糖降下薬との併用の効能を取得したことから、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の併用が可能となっている。

国内で実施した生物学的同等性試験(1101試験及び1102試験)で、本剤LD(ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50mg/250mg)と本剤HD(ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50mg/500mg)は、それぞれ同用量のビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用と生物学的に同等であることが確認された。また、国内で実施した比較対照試験でビルダグリプチン(1303試験)又はメトホルミン塩酸塩(1301試験)で効果不十分な2型糖尿病患者に対する有効性及び安全性が確認され、更に、長期投与試験(LAF1308試験)でビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の長期併用の安全性が確認された。なお、本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うことを追記した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人には1回1錠(ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として50mg/250mg又は50mg/500mg)を1日2回朝、夕に経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠*の各製剤の用法及び用量、並びに本剤の臨床試験結果に基づき設定した。服用時期については、本剤LD(ビルダグリプチン/メトホルミンとして50mg/250mg)で、ビルダグリプチン又はメトホルミンの薬物動態に及ぼす食事の影響が検討されている。ビルダグリプチンのC_{max}及びAUC_{last}は、空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比(90%信頼区間)で、それぞれ1.05(0.95~1.17)及び1.08(1.02~1.15)、メトホルミンのC_{max}及びAUC_{last}は0.74(0.68~0.80)、0.90(0.83~0.98)であり、食後にメトホルミンのC_{max}が低下したものの、両成分のAUC_{last}は食事による影響は受けなかった。なお、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の程度は、各単剤を投与下した時の食事の影響と同程度であった。

本剤50/250mg及び50/500mgを用いた1303試験は、1日2回食事のタイミングに対する規定はなく、朝、夕の経口投与で実施された。その結果、本剤の有効性及び安全性が検証されている。また、安全性では本剤の用量に関連した安全性上の懸念は示されなかった。以上より、検証試験で用いた用法と同様の用法を設定した。

*メトグルコ錠 250 mg・500 mg

ビルダグリプチン錠の用法用量：

通常、成人には、ビルダグリプチンとして50mgを1日2回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて50mgを1日1回朝に投与することができる。

メトホルミン塩酸塩錠の用法及び用量(成人について抜粋)

通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2~3回に分割して食前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750~1,500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2,250mgまでとする。

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意
 7.1 ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の用法・用量を考慮して、患者ごとに本剤の用量を決めること。
 7.2 ビルダグリプチン 50mg 1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合は、本剤 LD から投与を開始すること。

(解説)

7.1 本剤は、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の配合剤であることから、各単剤の用法・用量を考慮して、患者ごとに本剤の用量を決める。
 7.2 メトホルミン塩酸塩錠の添付文書において「通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日 500 mg より開始」することが推奨されていることから、ビルダグリプチン 50mg 1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合の本剤への切り替えは、1日2回の投与でメトホルミン塩酸塩の用量が1日 500mg となる本剤 LD (ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50mg/250mg) から開始する。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内外で実施した臨床試験のうち、評価試験は下表のとおり
 ◎：評価資料、○参考資料

国内第Ⅰ相	1102 ^{2), 56)}	日本人健康被験者：50例	非盲検、ランダム化、2×2 期クロスオーバー、単回投与試験	生物学的同等性	単回投与	◎
国内第Ⅲ相	1301 ^{3), 4)}	メトホルミン単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者 (HbA1c が 7.0 % 以上 10.0 % 以下)：139 例	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照二重盲検、並行群間比較	有効性、安全性	スクリーニング/導入期：2～14 週間 治療期：12 週間	◎
国内第Ⅲ相	1303 ^{5), 6)}	ビルダグリプチン単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者 (HbA1c が 7.0%以上 10.0%以下)：171 例	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照二重盲検、並行群間比較	有効性、安全性	スクリーニング/導入期：2～14 週間 治療期：14 週間	◎
国内第Ⅲ相	LAF1308 ⁷⁾	ビルダグリプチン、チアゾリジン薬、α-GI、又はグリニド単独投与では効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者 (HbA1c (JDS) が 6.5 % 以上 10.0%以下)：245 例	多施設共同、非盲検、長期投与、非対照試験	有効性、安全性	52 週間	◎

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 国内第Ⅲ相臨床試験（メトホルミン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者：1301試験）^{3), 4)}

主要パート：

目的

メトホルミンの単独投与で効果不十分な日本人2型糖尿病患者を対象に、ビルダグリプチン 50mg 1日2回を12週間併用投与したときの有効性について、HbA1cのベースラインからの変化量を指標としてプラセボ併用投与に対する優越性を検証する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
実施国	日本
対象	食事療法、運動療法に加えメトホルミン単独投与で効果不十分な日本人2型糖尿病患者 139例
主な登録基準	・ HbA1c が 7.0%以上、10.0%以下 ・ 20歳以上、75歳未満
主な除外基準	・ 空腹時血糖が 270mg/dL (15mmol/L) 以上 ・ 過去 6 ヶ月以内のケトアシドーシス、乳酸アシドーシス又は高浸透圧状態（昏睡）などの急性代謝性合併症 ・ うっ血性心不全（NYHA クラスⅢ又はⅣ）、持続性の心室性不整脈 ・ 1型糖尿病、単一遺伝子異常による糖尿病、膵損傷により生じた糖尿病又は二次性糖尿病
試験方法	メトホルミン 250mg 1日2回又は 500mg 1日2回単独投与で効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、ビルダグリプチン 50mg 又はプラセボを1日2回、12週間併用投与した。
主要評価項目	・ 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（プラセボ併用投与に対する優越性）
主な副次評価項目	・ 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（ビルダグリプチンとメトホルミン併用群でのメトホルミン用量別） ・ 最終評価時の空腹時血糖（fasting plasma glucose : FPG）のベースラインからの変化量

解析方法

有効性の主要解析及び副次解析は最大の解析対象集団 (full analysis set, FAS) に基づいて実施した。FAS には、無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受け、無作為化後に有効性パラメータの評価を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。

[主要評価項目]
 評価項目は最終評価時のHbA1cのベースラインからの変化量とした。基礎療法としてメトホルミン投与を受けている2型糖尿病患者のHbA1c低下作用におけるビルダグリプチン50mg 1日2回併用投与のプラセボ併用投与に対する優越性を、帰無仮説及び片側対立仮説に基づいて検定した。
 投与群及びメトホルミンの用量を分類変数、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (analysis of covariance, ANCOVA) モデルを用いて、投与12週後のHbA1c低下作用を比較、最終評価時の各投与群のベースラインからの変化量の最小二乗平均 (補正平均)、最小二乗平均の群間差 [ビルダグリプチン + メトホルミン群 - プラセボ (メトホルミン単独) 群]、両側補正95%信頼区間、及び群間差のp値をANCOVAモデルを用いて算出した。

[副次評価項目]
 ・ HbA1cのベースラインからの変化量
 評価項目はビルダグリプチン+メトホルミン群での、メトホルミン用量別 (250mg 1日2回又は500mg 1日2回) にみた最終評価時のHbA1cのベースラインからの変化量とした。メトホルミン用量別の治療効果は、主要評価項目の解析と同じANCOVAモデル (共変量としてベースライン値を含む) を用いて各用量での変化量として求めた。

・ FPGのベースラインからの変化量
 最終評価時のFPGのベースラインからの変化量については、FASを対象に主要評価項目の解析と同じANCOVAモデルを用いて投与群間を比較した。

結果

有効性

最終評価時のベースラインからのHbA1c変化量は、ビルダグリプチンとメトホルミン併用群 (Vilda+Met 群) で-1.07%、プラセボ群 (メトホルミン単独群、Met 群) で-0.09%であり、Met 群ではほとんど変化しなかったが、Vilda+Met 群では低下した。変化量の群間差 [Vilda+Met 群 - Met 群] は-0.98%であり、投与群間で臨床的に意味のある有意な差が認められ (p<0.001、ANCOVA)、メトホルミンで効果不十分な被験者におけるビルダグリプチン併用投与のプラセボ併用投与に対する優越性が検証された。

最終評価時のHbA1cのベースラインからの変化量の群間比較

投与群	n	HbA1c (NGSP, %)		空腹時血糖 (mg/dL)	
		投与前からの変化量 [*]	群間差 [*]	投与前からの変化量 [*]	群間差 [*]
M	70	-0.09 (0.06)	-0.98 (0.09) #	-2.17 (2.84)	-28.42 (4.05)
V+M	68	-1.07 (0.06)		-30.59 (2.88)	
V+M250	34	-1.06 (0.09) #	—	-31.88 (2.95) #	—
V+M500	34	-1.06 (0.09) #	—	-26.82 (2.95) #	—

M : メトホルミン250mg又は500mg単剤
 V+M : V+M250とV+M500の併合
 V+M250 : ビルダグリプチン50mgとメトホルミン250mg併用
 V+M500 : ビルダグリプチン50mgとメトホルミン500mg併用
^{*} : 共分散分析に基づく調整済み平均 (標準誤差)、# : p<0.001

	<p style="text-align: center;">メトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病患者に ビルダグリプチン又はプラセボを併用投与したときの HbA_{1c} (平均値) の推移</p> <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <caption>Figure Data: Mean (SE) HbA_{1c} (%)</caption> <thead> <tr> <th>Time (weeks)</th> <th>Vildagliptin + Metformin (%)</th> <th>Placebo + Metformin (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BL</td> <td>8.0</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>7.5</td> <td>8.0</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>7.1</td> <td>7.9</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>6.9</td> <td>7.9</td> </tr> <tr> <td>EP</td> <td>6.9</td> <td>7.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値と標準誤差を表示 ◆：ビルダグリプチンとメトホルミン併用群 ■：プラセボ併用群（メトホルミン単独群） BL：ベースライン、EP：最終評価時</p>	Time (weeks)	Vildagliptin + Metformin (%)	Placebo + Metformin (%)	BL	8.0	8.0	4	7.5	8.0	8	7.1	7.9	12	6.9	7.9	EP	6.9	7.9
Time (weeks)	Vildagliptin + Metformin (%)	Placebo + Metformin (%)																	
BL	8.0	8.0																	
4	7.5	8.0																	
8	7.1	7.9																	
12	6.9	7.9																	
EP	6.9	7.9																	
安全性	<p>副作用の発現率は、Met 群（10.0%、7/70 名）と比較し Vilda+Met 群（16.2%、11/68 名）で高かった。Vilda+Met 群で発現率が最も高かった副作用はアミラーゼ増加（4.4%、3 名）であり、Met 群（0%）と比較し高かった。Vilda+Met 群のその他の副作用はいずれも 1 名のみで発現した。低血糖症状はいずれの投与群でも認められなかった。</p> <p>3) Odawara M. et al. : Diabetes Ther. 2014; 5(1): 169-181 4) 社内資料：メトホルミン塩酸塩で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験 (LMF237A1301)</p>																		

2. 国内第Ⅲ相臨床試験（ビルダグリプチンで効果不十分な 2 型糖尿病患者：1303 試験）^{5), 6)}

主要パート：

目的

ビルダグリプチン 50mg 1 日 2 回の単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象に、ビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/250mg 配合錠又は 50mg/500mg 配合錠 1 日 2 回を 14 週間投与したときの有効性について、HbA_{1c} のベースラインからの変化量を指標として、プラセボ（ビルダグリプチン 50mg）1 日 2 回投与に対する優越性を検証する。

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
実施国	日本
対象	食事療法、運動療法に加えビルダグリプチン単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者 171 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ HbA_{1c} が 7.0% 以上、10.0% 以下 ・ 20 歳以上、75 歳未満
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 空腹時血糖が 270mg/dL (15mmol/L) 以上 ・ 脱水（高度な下痢及び嘔吐を含む）、及び低酸素血症を伴いやすい病態（肺塞栓症、高度な肺機能障害など） ・ 過去 6 ヶ月以内のケトアシドーシス、乳酸アシドーシス又は高浸透圧状態（昏睡）などの急性代謝性合併症 ・ うっ血性心不全（NYHA クラスⅢ又はⅣ）、持続性の心室性不整脈 ・ 1 型糖尿病、単一遺伝子異常による糖尿病、膵損傷により生じた糖尿病又は二次性糖尿病

試験方法	ビルダグリプチン 50mg 1日2回単独投与で効果不十分な2型糖尿病患者を対象に、ビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/250mg 配合錠、50mg/500mg 配合錠又はプラセボを1日2回、14週間投与した。なお、ビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/500mg 配合錠群は、50mg/250mg 配合錠 1日2回で開始し、2週間後に50mg/500mg 配合錠 1日2回に増量した。																																			
主要評価項目	・最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（プラセボに対する優越性）																																			
主な副次評価項目	・最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（ビルダグリプチン/メトホルミン配合錠投与群でのメトホルミン用量別） ・最終評価時の空腹時血糖（FPG）のベースラインからの変化量																																			
解析方法	<p>有効性の主要解析及び副次解析は最大の解析対象集団（FAS）に基づいて実施した。</p> <p>[主要評価項目] 基礎療法としてビルダグリプチン投与を受けている2型糖尿病患者でのビルダグリプチン/メトホルミン配合錠（50 mg /250 mg*又は 50 mg /500 mg*）1日2回投与の HbA1c 低下作用のプラセボに対する優越性を帰無仮説及び片側対立仮説に基づいて検定した。 投与群を分類変数とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析（analysis of covariance, ANCOVA）モデルを用いて、投与14週間後の HbA1c 低下作用を比較、最終評価時の各投与群のベースラインからの変化量の最小二乗平均（補正平均）、最小二乗平均の群間差 [ビルダグリプチン/メトホルミン配合錠群- プラセボ（ビルダグリプチン単独）群]、両側補正 95%信頼区間、及び群間差の p 値を ANCOVA モデルを用いて算出した。</p> <p>[副次評価項目] ・ HbA1cのベースラインからの変化量 ビルダグリプチン/メトホルミン配合錠群でのビルダグリプチン/メトホルミン配合錠群でのメトホルミン用量別（ビルダグリプチン/メトホルミン配合錠 50/250* mg 1日2回及びビルダグリプチン/メトホルミン配合錠 50/500* mg 1日2回）にみた最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量とし、治療効果は、ANCOVA モデル（共変量としてベースライン値を含む）を用いて各用量での変化量として求めた。 ・ FPGのベースラインからの変化量 最終評価時の空腹時血糖（fasting plasma glucose : FPG）のベースラインからの変化量について ANCOVA モデルを用いて投与群間を比較した。</p> <p>* : ビルダグリプチン含量/メトホルミン含量</p>																																			
結果	有効性	<p>最終評価時のベースラインからの HbA1c 変化量は、ビルダグリプチン/メトホルミン配合錠群（Vilda/Met 群）で-0.83%、プラセボ群（ビルダグリプチン単独群、Vilda 群）で0.14%であり、Vilda 群ではほとんど変化しなかったが、Vilda/Met 群では低下した。変化量の群間差 [Vilda/Met 群- Vilda 群] は-0.98%であり、投与群間で臨床的に意味のある有意な差が認められ（p<0.001、ANCOVA）、ビルダグリプチン/メトホルミン配合錠投与のビルダグリプチン単独投与に対する優越性が検証された。</p> <p style="text-align: center;">最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="2">HbA1c (NGSP, %)</th> <th colspan="2">空腹時血糖 (mg/dL)</th> </tr> <tr> <th>投与前からの変化量*</th> <th>群間差*</th> <th>投与前からの変化量*</th> <th>群間差*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>V</td> <td>56</td> <td>0.14 (0.08)</td> <td>-0.98</td> <td>16.54 (4.06)</td> <td>-29.57</td> </tr> <tr> <td>V/M</td> <td>115</td> <td>-0.83 (0.06)</td> <td>(0.10) #</td> <td>-13.02 (2.83)</td> <td>(4.95) #</td> </tr> <tr> <td>V/M250</td> <td>56</td> <td>-0.61 (0.06) #</td> <td>-</td> <td>-8.24 (3.59)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>V/M500</td> <td>59</td> <td>-1.04 (0.06) #</td> <td>-</td> <td>-17.40 (3.49)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>V : ビルダグリプチン50mg単剤、V/M : V/M250とV/M500の併合 V/M250 : ビルダグリプチン/メトホルミン50mg/250mg配合錠 V/M500 : ビルダグリプチン/メトホルミン50mg/500mg配合錠 ※ : 共分散分析に基づく調整済み平均（標準誤差）、# : p<0.001</p>	投与群	n	HbA1c (NGSP, %)		空腹時血糖 (mg/dL)		投与前からの変化量*	群間差*	投与前からの変化量*	群間差*	V	56	0.14 (0.08)	-0.98	16.54 (4.06)	-29.57	V/M	115	-0.83 (0.06)	(0.10) #	-13.02 (2.83)	(4.95) #	V/M250	56	-0.61 (0.06) #	-	-8.24 (3.59)	-	V/M500	59	-1.04 (0.06) #	-	-17.40 (3.49)	-
投与群	n	HbA1c (NGSP, %)			空腹時血糖 (mg/dL)																															
		投与前からの変化量*	群間差*	投与前からの変化量*	群間差*																															
V	56	0.14 (0.08)	-0.98	16.54 (4.06)	-29.57																															
V/M	115	-0.83 (0.06)	(0.10) #	-13.02 (2.83)	(4.95) #																															
V/M250	56	-0.61 (0.06) #	-	-8.24 (3.59)	-																															
V/M500	59	-1.04 (0.06) #	-	-17.40 (3.49)	-																															

	<p style="text-align: center;">ビルダグリプチンで効果不十分な 2 型糖尿病患者に ビルダグリプチン/メトホルミン配合錠又はプラセボを投与したときの HbA1c (平均値) の推移</p> <p style="text-align: center;">平均値と標準誤差を表示 ■ : プラセボ群 (ビルダグリプチン単独群) ■ : ビルダグリプチン/メトホルミン配合錠群 ▲ : ビルダグリプチン/メトホルミン配合錠 50mg/250mg 群 ● : ビルダグリプチン/メトホルミン配合錠 50mg/500mg 群 BL : ベースライン、EP : 最終評価時</p>
安全性	<p>副作用の発現率は Vilda/Met 群で 17.4% (20/115 名)、Vilda 群で 21.4% (12/56 名) であり、投与群間で大きな違いはなかった。Vilda/Met 群で発現率が高かった副作用は便秘、下痢、悪心 (いずれも 2.6%、3/115 名)、及び血中乳酸増加 (1.7%、2 名) であったが、Vilda/Met 群で発現したその他の副作用はいずれも 1 名のみで認められた。 低血糖症状はいずれの投与群でも認められなかった。</p> <p>5) Odawara M. et al. : Diabetes Ther. 2015; 6(1): 17-27 6) 社内資料 : ビルダグリプチンで効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験 (LMF237A1303)</p>

2) 安全性試験

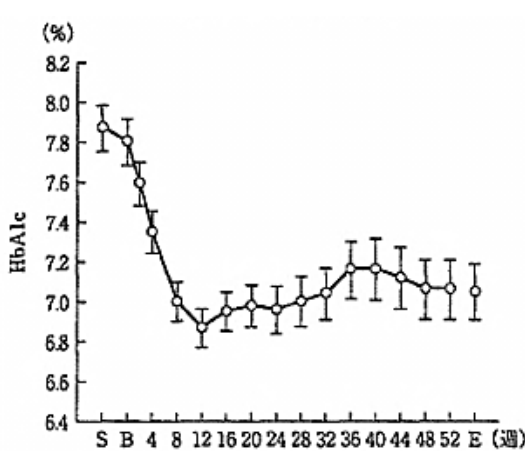
1. 国内第Ⅲ相臨床試験 (長期投与試験 : LAF1308 試験) ⁷⁾

主要パート

目的

2 型糖尿病患者に対するメトホルミン、チアゾリジン剤、α-グルコシダーゼ阻害剤 (α-GI)、又は速効型インスリン分泌促進剤 (グリニド) への追加療法としてビルダグリプチンの長期 (52 週間) 併用時の安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
実施国	日本
対象	食事療法、運動療法に加えメトホルミン、チアゾリジン剤、α-GI、又はグリニドの単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者 245 例 (メトホルミン併用 58 例、チアゾリジン剤併用 62 例、α-GI 併用 62 例、グリニド併用 63 例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・年齢が 20 歳以上 ・HbA1c (NGSP 値) が 6.9%以上、10.5%以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・空腹時血糖が 270mg/dL (15mmol/L) 以上 ・1 型糖尿病、膵臓の障害により生じた糖尿病又は二次性糖尿病 ・過去 6 ヶ月以内のケトアシドーシスや高浸透圧状態 (昏睡) などの急性代謝性糖尿病合併症・持続性の心室性頻脈又は心室細動

試験方法	<p>2 型糖尿病患者を対象に、メトホルミン、チアゾリジン剤、α-GI、又はグリニド併用で、ビルダグリプチン 50mg を 1 日 2 回 52 週間投与した。</p> <p>主要評価項目 メトホルミン、チアゾリジン剤、α-GI、又はグリニド併用時のビルダグリプチンの長期安全性。</p>
主要評価	メトホルミン、チアゾリジン剤、 α -GI、又はグリニド併用時のビルダグリプチンの長期安全性。
副次評価	HbA1c (NGSP 値) の最終評価時のベースラインからの変化量など。
結果	<p>有効性</p> <p>最終評価時の HbA1c (NGSP 値) のベースラインからの変化量 (平均値) は、メトホルミンとの併用で-0.75%であった。</p>
	<p>メトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病患者にビルダグリプチンを併用投与したときの HbA1c (平均値、NGSP 値) の推移</p>  <p>平均値\pm標準誤差 S : スクリーニング時、B : ベースライン (0 週)、E : 最終評価時</p>
<p>安全性</p> <p>以下の通りメトホルミン塩酸塩との併用では忍容性は良好であった。</p> <p>副作用発現率 (発現例数) はメトホルミン併用群で 29.3% (17/58 名) であった。メトホルミン併用群で発現率が最も高かった副作用は、便秘、血中アミラーゼ増加 各 5.2%(3/58 例)であった。</p> <p>低血糖症状はメトホルミン併用群で 1 例に認められたが、重症度は軽度で、転帰は回復であった。</p> <p>NGSP 値 : NGSP 値 (%) = 1.02\timesJDS 値 (%) + 0.25 より換算</p> <p>7) 小田原雅人ほか : 新薬と臨牀 2012; 61(12): 2593-2611</p>	

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

2 型糖尿病患者を対象とした特定使用成績調査：終了

調査目的	2型糖尿病に対する本剤の使用実態下での長期安全性及び、有効性の評価・検討配合剤による服薬アドヒアランスの改善と血糖コントロールの改善の関係性の探索的検討。
調査デザイン	中央登録方式
対象患者	2型糖尿病
症例数	調査票回収症例数：1015例（目標症例数例）
調査期間	調査期間：2015年11月26日～2019年2月28日 観察期間：12ヵ月間
主な評価項目	安全性：有害事象、副作用の発現状況 有効性： <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1cの投与開始前からの変化量（主要評価項目） ● 空腹時血糖の投与開始前からの変化量（副次評価項目） ● 最終評価時のレスポonder割合（副次評価項目）
調査結果	<p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 安全性解析対象症例1010例における副作用発現割合は2.48%（25/1010例）であった。主な副作用は、低血糖4例（0.40%）、便秘3例（0.30%）、高尿酸血症、悪心、肝機能異常、及びグリコヘモグロビン増加が各2例（0.20%）であった。重篤な副作用はなかった。 ● 安全性検討事項の重要な特定されたリスクのうち、本調査で副作用として発現が認められたリスク血管浮腫0.10%（1/1010例）、皮膚病変0.20%（2/1010例）、低血糖0.40%（4/1010例）、肝炎・肝機能障害・黄疸0.20%（2/1010例）、消化器症状0.79%（8/1010例）であった。 ● 安全性検討事項の重要な潜在的リスクのうち、本調査で発現が認められた事象は筋関連事象のみであり、非重篤の血中クレアチンホスホキナーゼ増加を1例（1/1010例）認めたのみであった。 <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 主要評価項目であるHbA1cの本剤投与開始前からの変化量では、統計学的に有意な低下が本剤投与12週後より認められ、観察期間中-0.45%前後を維持しており、このHbA1cの低下は52週後まで持続していた。また、本剤投与開始時のHbA1c（平均値±標準偏差）は7.47±1.075%であり、最終評価時には、7.06±0.901%まで改善していたことから一定の有効性が認められた。 ● 副次評価項目である空腹時血糖の本剤投与開始前からの変化量では、統計学的に有意な低下が本剤投与12週後より認められ、52週後まで持続していた。また、本剤投与開始時の空腹時血糖（平均値±標準偏差）は151.2±52.66 mg/dLであり、最終評価時には、131.7±36.18 mg/dLまで改善していたことから一定の有効性が認められた。 ● 副次評価項目であるレスポonder割合は、「最終評価時のHbA1cが6.9%未満」で32.89%（197/599例）、「最終評価時のHbA1cが投与開始前から0.5%以上低下」で55.43%（332/599例）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

DPP-4 阻害薬
ビグアナイド系薬

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、ビルダグリプチン及びメトホルミンの配合剤である。
ビルダグリプチンは、グルコースなどの栄養素の摂取に伴い消化管から血中に分泌されるインクレチンの分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) を、選択的かつ可逆的に阻害する。この阻害作用により、内因性インクレチンの濃度を高めることで血糖依存性にインスリン分泌を促進させるとともに、グルカゴンの分泌を抑制し血糖降下作用を発揮する。

一方、メトホルミンは、肝の糖産生及び消化管からの糖吸収を抑制し、末梢組織のインスリン感受性及びグルコース消費を増加させインスリン抵抗性を改善することによって血糖降下作用を示す。よって、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性により高血糖を呈している 2 型糖尿病患者にビルダグリプチンとメトホルミンを投与することで、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両要因を改善することが可能となる。

なお、内因性グルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 濃度を高めるのはビルダグリプチンの主な作用であるが、メトホルミンにも GLP-1 濃度を高めるとの報告⁸⁾があり、ビルダグリプチンとメトホルミンを併用投与すると、各薬剤を単独投与した時より血中 GLP-1 濃度が増加することが臨床試験データで確認されている⁹⁾。ビルダグリプチンとメトホルミン併用時には両剤が相加的に GLP-1 濃度を上げる作用があると考えられ、これらの薬剤での併用療法は各薬剤の単独療法を上回る血糖降下作用が期待できる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. ビルダグリプチン

1) DPP-4 阻害作用

1)-1 各種 DPP-4 に対する阻害作用 (*in vitro*)¹⁰⁾

ビルダグリプチンはヒト由来 Caco-2 細胞、並びにラット及びヒト血漿の DPP-4 を濃度依存的に阻害し、50%阻害濃度はそれぞれ 3.5±1.5nM、2.3±0.1nM 及び 2.7±0.1nM であった。また、ヒト組換え DPP-4 に対する IC₅₀ 値は 9.7±1.7nM であった。

各種 DPP-4 に対する IC₅₀ 値

酵素源	IC ₅₀ 値 (nM)
Caco-2	3.5±1.5
ラット血漿	2.3±0.1
ヒト血漿	2.7±0.1
ヒト組換え	9.7±1.7

平均値±標準誤差、n=3

試験方法：Caco-2細胞、ラット及びヒト血漿DPP-4、ヒト組換えDPP-4を含む酵素溶液に、それぞれ合成基質あるいは蛍光基質を添加して反応させ、遊離したpNA（パラニトロアニリン）及び蛍光物質であるAMC（7-アミノ-4-メチルクマリン）量を測定。

1)-2 各種 DPP 及び線維芽細胞活性化蛋白 (FAP) α に対する作用¹¹⁻¹³⁾

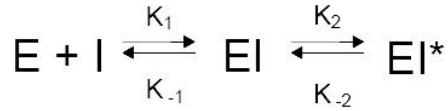
ヒト組換え DPP-2、DPP-4、DPP-8、DPP-9 あるいは FAPα の酵素溶液にそれぞれの蛍光基質を添加して反応させ、遊離した AMC 量を測定して阻害定数 (K_i) を求めた。

ビルダグリプチンの DPP-4 に対する K_i 値は 2.0~3.0nM であった。ビルダグリプチンの DPP-4 に対する選択性を K_i 値の比で比較すると、DPP-2 では 10,000 倍よりも高値、DPP-8 では 253 倍以上、DPP-9 では 31.7 倍以上、FAPα では 4,950 倍であった。

DPP-4 とビルダグリプチン複合体の解離動態を評価した結果、DPP-4 からの解離半減期は約 55 分であるのに対して、DPP-8 及び DPP-9 はそれぞれ 10 秒未満であった。

1)-3 DPP-4 に対する結合様式 (*in vitro*)¹⁴⁾

ビルダグリプチンの DPP-4 に対する結合様式として、反応初期には DPP-4 (E) とビルダグリプチン (I) は急速かつ可逆的に結合し、 K_1/K_{-1} で表される平衡状態に達する。その後、結合した DPP-4 とビルダグリプチン (酵素阻害剤複合体: EI) は遊離型の E と I に再解離するか、あるいは高親和性複合体 (EI*) を形成する Slow-tight binding 様式で結合することが推察されている。



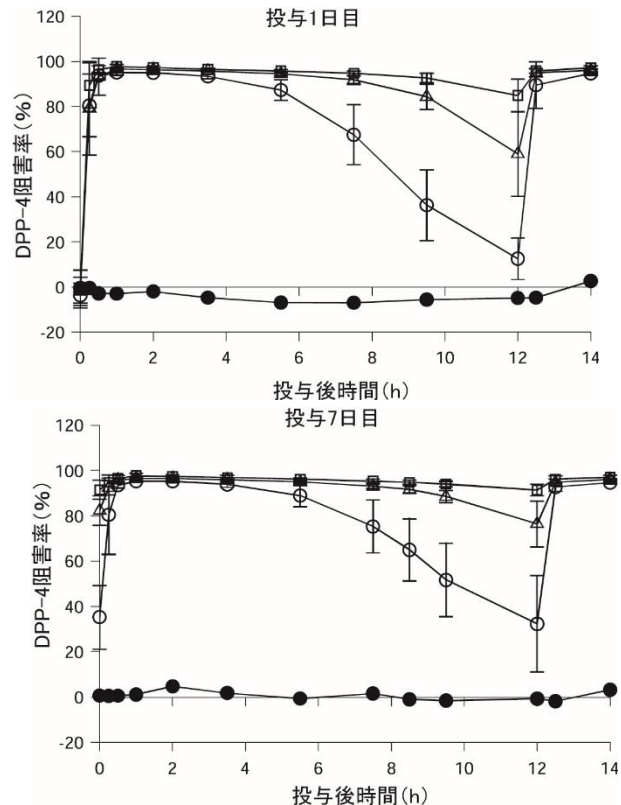
K_2 、 K_{-2} : 2 次平衡状態の結合及び解離速度定数

1)-4 血漿 DPP-4 活性に対する作用

健康成人男子 30 例にビルダグリプチン 25、50、100、200 及び 400mg を空腹時に単回経口投与したとき血漿 DPP-4 活性は速やかに低下し、投与 1.5 時間後に最大値 (85.2%~94.1%) を示した。DPP-4 阻害の持続時間は用量依存的であり、ビルダグリプチン 25、50、100、200 及び 400mg の投与後 12 時間の阻害率は、それぞれ 43.7%、74.4%、81.9%、85.8%及び 86.7%、投与後 24 時間でそれぞれ -6.96%、4.54%、12.6%、36.1%及び 71.3%であった¹⁵⁾。

2 型糖尿病患者 62 例にビルダグリプチン 10、25、50mg、又はプラセボを 1 日 2 回、7 日間投与したときの血漿 DPP-4 活性は、投与 1 及び 7 日目ともにビルダグリプチン投与後速やかに抑制された。DPP-4 阻害の持続時間は用量依存的であり、ビルダグリプチン 10、25、50mg における投与 7 日目の投与後 12 時間での DPP-4 阻害率は、それぞれ 32.3%、76.4%及び 91.4%であった¹⁶⁾。

2 型糖尿病患者にビルダグリプチン 10、25、50mg を 1 日 2 回、7 日間反復投与したときの投与 1 日目と 7 日目の DPP-4 阻害率の推移

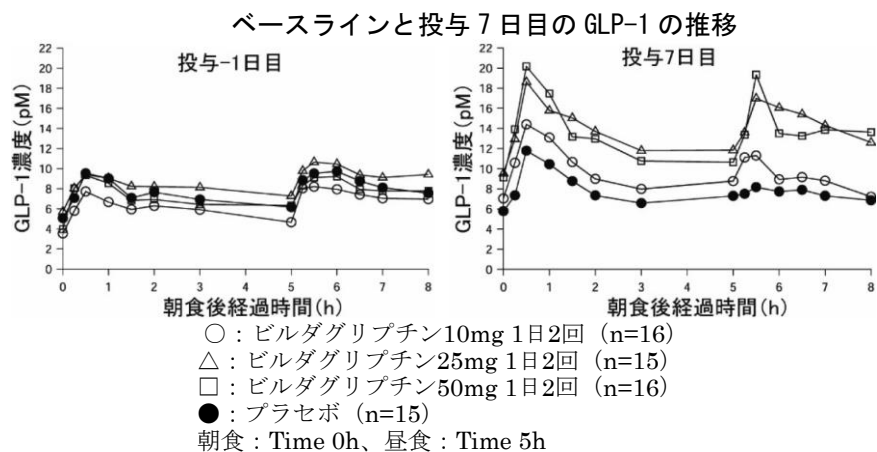


- ：ビルダグリプチン 10mg 1日2回 (n=16)
 - △：ビルダグリプチン 25mg 1日2回 (n=15)
 - ：ビルダグリプチン 50mg 1日2回 (n=16)
 - ：プラセボ (n=15)
- 本剤投与：Time 0h、Time 12h
 平均値 ± 標準偏差

注) エクア錠 (ビルダグリプチン) の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1日 2回 朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1日 1回 朝に投与することができる。」である。

2) 血漿 GLP-1 に対する作用¹⁶⁾

2型糖尿病患者 62 例を対象に、ビルダグリプチン 10、25、50mg、又はプラセボを 1日 2回、7日間投与したときの血漿 GLP-1 濃度に対する作用を検討した。ベースライン (投与 -1日目) 及び投与 7日目の GLP-1 濃度は、すべての投与群で朝食後と昼食後に増加した。ビルダグリプチン群の GLP-1 濃度はプラセボ群に比べて高く、投与 7日目の GLP-1 の AUE_{0-8h} はベースラインと比べて増加を認めた (p<0.0001、paired t-test)。投与 7日目のベースラインに対する GLP-1 の AUE_{0-8h} の倍率は、プラセボ群で約 1 倍であり、ビルダグリプチン群では上昇した (10mg 1日 2回群 1.5 倍、25mg 1日 2回群 1.7 倍、50mg 1日 2回群 1.8 倍)。



平均値

注) エクア錠 (ビルダグリプチン) の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1日 2回 朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1日 1回 朝に投与することができる。」である。

3) 膵 β 細胞に対する作用

3)-1 新生ラット¹⁷⁾

新生ラットに生後 2 日目からビルダグリプチン (60mg/kg) を 1日 1回 19日間反復経口投与した。その結果、生後 7 日目に膵 β 細胞の複製が有意に増大 (約 8 倍) し、アポトーシスが有意に抑制 (約 70%) された。生後 21 日目に膵 β 細胞量が有意に増大 (約 2 倍) し、この作用は生後 33 日目まで認められた。

3)-2 ストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病マウス¹⁸⁾

STZ 誘発糖尿病マウスに、ビルダグリプチン (30mg/kg) を STZ 投与 4 日から投与 15 日目まで 1日 1回反復経口投与した。ビルダグリプチンの投与により、STZ 投与後 6 日目に β 細胞の分化マーカーである PDX-1 mRNA の発現が誘導された。また、投与 16 日目には導管近傍に膵島様インスリン陽性細胞数の増大を認めた。STZ 投与後 16 及び 26 日目に経口ブドウ糖負荷試験を実施した結果、ビルダグリプチン投与により糖負荷後の血糖上昇が抑制された。

3)-3 2型糖尿病患者での膵島機能試験⁹⁾

外国人2型糖尿病患者41例を対象に、ビルダグリプチン50mg又はプラセボを1日2回、3ヵ月間投与し、投与前日及び第12週に、経静脈ブドウ糖負荷試験、ブドウ糖漸増負荷試験、及びアルギニン負荷試験からなる膵島機能試験を行った。

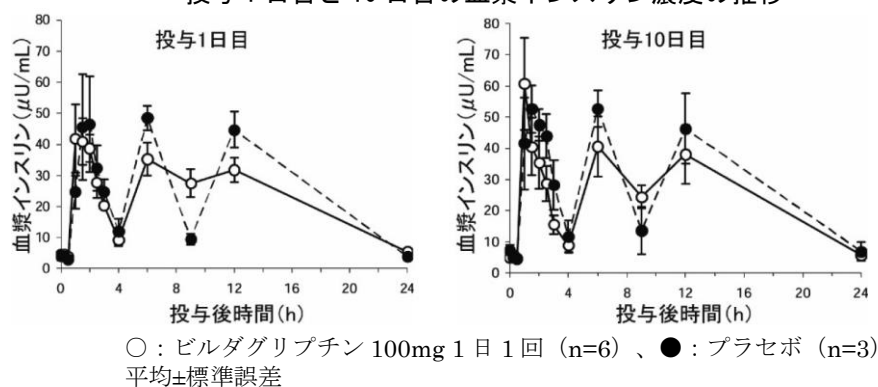
ビルダグリプチン群では、経静脈ブドウ糖負荷試験において、静脈内投与グルコース依存性の急性インスリン反応(AIRg)がベースラインより約11%上昇した(p=0.033、1標本t検定)。β細胞のグルコース感受性を表わすブドウ糖漸増負荷試験での血糖-インスリン直線の傾きは、ベースラインと比較して34%増加した(p=0.042、ANCOVA)。また、インスリン分泌能の指標であるアルギニン負荷試験中のインスリン、C-ペプチドの時間曲線下面積(AUE)及びその変化量(AUE-R)は、ベースラインより約9%~16%上昇した(p<0.05、1標本t検定)。

3)-4 健康成人での血漿インスリン濃度¹⁹⁾

健康成人男子9例にビルダグリプチン100mg又はプラセボを1日1回、10日間反復投与し、血漿インスリン濃度に及ぼす影響を検討した。

ビルダグリプチン群とプラセボ群とも朝食(投与0.5時間後)、昼食(投与5時間後)、夕食(投与11時間後)摂取後に血漿インスリン濃度は上昇した。しかし、投与1日目と10日目の血漿インスリンのAUE_{0-4h}において、両群の間に有意差は認められなかった。

ビルダグリプチン100mg 1日1回投与群、及びプラセボ投与群の投与1日目と10日目の血漿インスリン濃度の推移



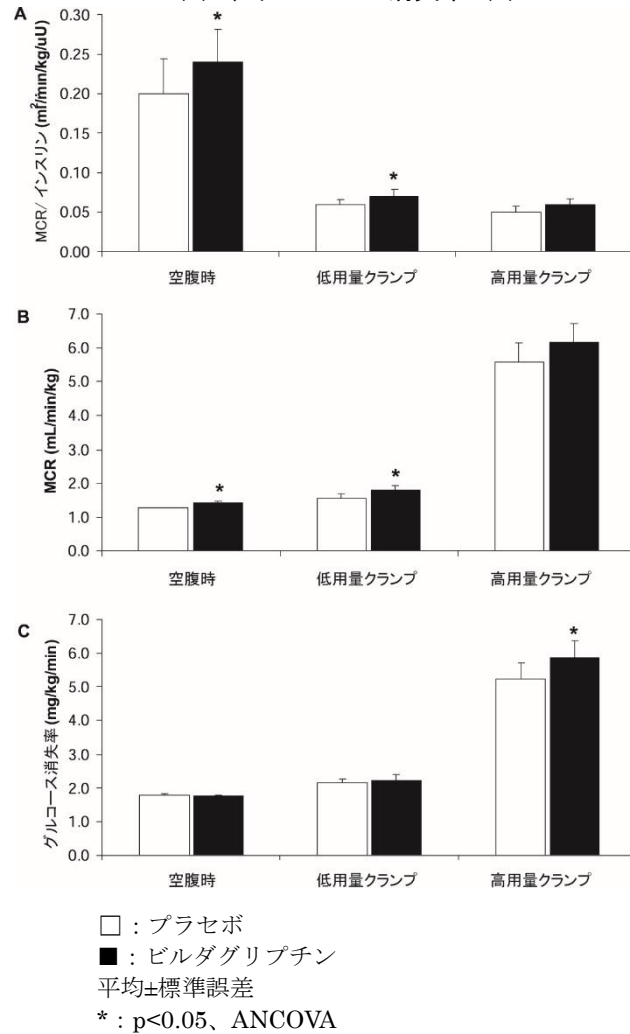
ビルダグリプチン100mg 1日1回及びプラセボ投与1日目と10日目の血漿インスリンのAUE_{0-4h}

	投与群	AUE _{0-4h} (μU・h/mL)	p値*
投与1日目	ビルダグリプチン	97.6±7.3	0.746
	プラセボ	101.7±8.6	-
投与10日目	ビルダグリプチン	102.4±15.3	0.463
	プラセボ	123.7±24.3	-

平均±標準偏差、*: 対プラセボ投与群、t検定

注) エクア錠(ビルダグリプチン)の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして50mgを1日2回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて50mgを1日1回朝に投与することができる。」である。

投与 42 日目の 2 段階高インスリンクランプ時の MCR/インスリン (A)、
MCR (B)、グルコース消失率 (C)



6) 血糖降下作用及び耐糖能改善作用

6)-1 前糖尿病期及び糖尿病カニクイザルを用いた試験²²⁾

インスリン抵抗性を示す前糖尿病期 (空腹時血糖 110mg/dL 未満) 及びインスリン投与が必要な 2 型糖尿病 (空腹時血糖 140mg/dL よりも高値) のカニクイザル (いずれも自然発症モデル) に、ビルダグリプチン (0.303mg/kg) を 1 日 1 回 10 週間反復経口投与した。前糖尿病期及び 2 型糖尿病のカニクイザルにおいて、HbA1c (NGSP 値) はビルダグリプチンの投与前値と比較してそれぞれ 0.6% 及び 1.2% 有意に低下した。

6)-2 2 型糖尿病患者における血糖降下作用¹⁶⁾

2 型糖尿病患者に、ビルダグリプチン 50mg 又はプラセボを 1 日 2 回、7 日間投与し、ビルダグリプチンの空腹時及び食後血糖に対する作用を評価した。投与 7 日目の朝食前空腹時血糖は、ビルダグリプチン投与群でベースラインより低下し、その低下量はプラセボ群に比べ有意に大きかった (p=0.0351、ANCOVA)。また、投与 7 日目の朝食後血糖 2 時間値は、ビルダグリプチン群でベースラインより低下し、その低下量はプラセボ群より有意に大きかった (p=0.0019、ANCOVA)。

ベースラインと投与7日目の血糖値

		ビルダグリプチン (n=16)	プラセボ (n=15)
朝食前空腹時血糖値 (mg/dL)	ベースライン	166±32.4	169±32.4
	投与7日目	137±22.1	150±25.1
朝食後血糖2時間値 (mg/dL)	ベースライン	268±58.4	281±59.0
	投与7日目	199±59.9	247±50.1

平均値±標準偏差

2. メトホルミン塩酸塩

主として肝臓における糖新生を抑制し、膵β細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を発揮する。また、末梢での糖取り込み促進、腸管からの糖吸収抑制等の作用も知られている²³⁾。

2型糖尿病患者にメトホルミンを投与したとき、糖負荷後の血漿中GLP-1濃度の上昇が認められた⁸⁾。

3. ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の併用投与⁹⁾

食事療法又はメトホルミン単独療法で良好な血糖コントロールが得られている2型糖尿病患者(41例)を対象に、ビルダグリプチン50mg1日2回12週間投与し、活性型GLP-1濃度を評価した。結果は次表のとおりであり、ビルダグリプチンとメトホルミンを併用投与すると、ビルダグリプチンの単独投与を上回る活性型GLP-1濃度の上昇が認められた。(外国人のデータ)

空腹時の活性型GLP-1濃度

		投与0週	投与12週	p値*
活性型GLP-1 濃度 (pM)	Vilda (n=7)	5.7	6.9	0.44
	Vilda+Met (n=13)	2.1	11.2	<0.05

平均±標準偏差

※: t検定

Vilda: ビルダグリプチン単独、Vilda+Met: ビルダグリプチン+メトホルミン併用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン:

作用発現時間: 健康成人にビルダグリプチン25~400mgを空腹時に単回経口投与したとき血漿DPP-4活性は速やかに抑制され、投与後1.5時間で阻害率は最大値(85.2~94.1%)を示した¹⁵⁾。

作用持続時間: 2型糖尿病患者にビルダグリプチン50mgを1日2回反復投与したとき、血漿DPP-4活性の90%を超える阻害が24時間持続した¹⁶⁾。

注) エクア錠(ビルダグリプチン)の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして50mgを1日2回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて50mgを1日1回朝に投与することができる。」である。

メトホルミン塩酸塩: 該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

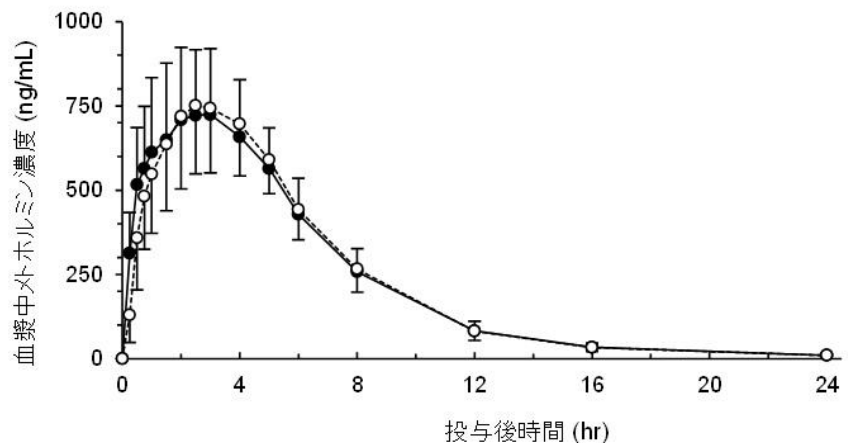
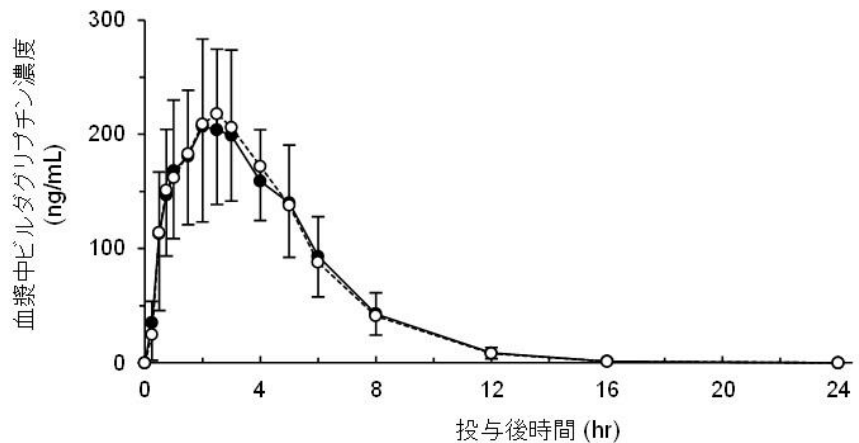
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

1) 単回投与試験 (1101 試験 (国内)、1102 試験 (国内))^{1), 2), 56)}

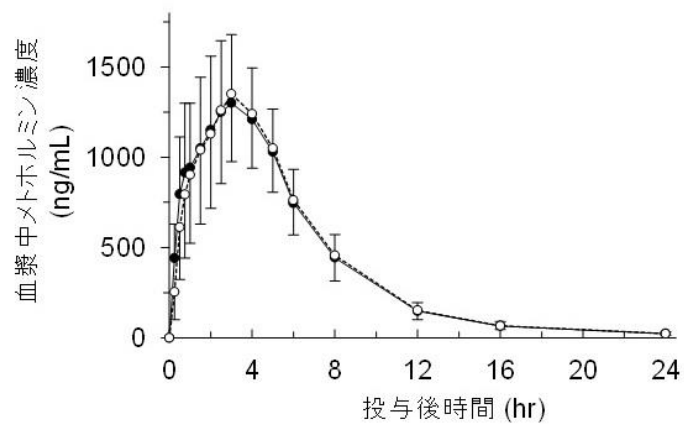
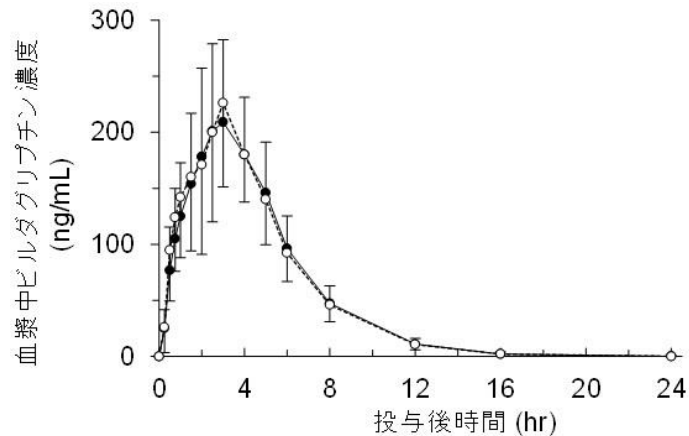
健康成人男子を対象としたビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/250mg 配合錠と単剤併用の生物学的同等性試験 (49 例)、並びにビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/500mg 配合錠と単剤併用の生物学的同等性試験 (48 例) のデータを以下に示す。本剤及び単剤併用をクロスオーバー法により空腹時に単回経口投与したとき、ビルダグリプチン及びメトホルミンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図表のとおりであり、生物学的同等性が認められた。

健康成人男子にビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/250mg 配合錠を単回投与又はビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン 250mg を併用投与したときの血漿中ビルダグリプチン又はメトホルミン濃度推移



● : ビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/250mg 配合錠投与
○ : ビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン 250mg 単回併用投与
n=49、平均値±標準偏差

健康成人男子にビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/500mg 配合錠を単回投与
 又はビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン 500mg を併用投与したときの
 血漿中ビルダグリプチン又はメトホルミン濃度推移



● : ビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/500mg 配合錠投与
 ○ : ビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン 500mg 単回併用投与
 n=48、平均値 ± 標準偏差

健康成人男子にビルダグリプチン/メトホルミン配合錠を単回投与
 又はビルダグリプチン及びメトホルミンを併用投与したときの
 ビルダグリプチン及びメトホルミンの薬物動態パラメータ

	ビルダグリプチン		メトホルミン	
	本剤	単剤併用	本剤	単剤併用
50mg/250mg (n=49)				
C _{max} (ng/mL)	263 ± 63.9	272 ± 69.9	831 ± 187	831 ± 180
AUC _{last} (ng·h/mL)	1180 ± 203	1190 ± 194	5370 ± 936	5370 ± 797
t _{max} * (h)	2.50 (0.750~5.00)	2.50 (0.50~5.00)	2.50 (0.500~5.00)	2.50 (1.00~5.00)
t _{1/2} (h)	1.76 ± 0.269	1.71 ± 0.185	3.58 ± 0.696	3.53 ± 0.612
50mg/500mg (n=48)				
C _{max} (ng/mL)	256 ± 68.5	263 ± 68.2	1450 ± 383	1470 ± 385
AUC _{last} (ng·h/mL)	1180 ± 224	1190 ± 212	9370 ± 2020	9380 ± 1980
t _{max} * (h)	3.00 (1.00~5.02)	3.00 (1.50~5.00)	3.00 (0.750~5.02)	3.00 (1.00~5.00)
t _{1/2} (h)	1.89 ± 0.317	1.88 ± 0.207	3.96 ± 0.777	4.09 ± 0.781

平均 ± 標準偏差、※ : 中央値 (範囲)

健康成人男子にビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/250mg 配合錠を単回投与
又はビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン 250mg を併用投与したときの
ビルダグリプチン及びメトホルミンの PK パラメータの比較

	幾何平均値		幾何平均値の比 (試験製剤/標準製剤)
	本剤 n=49	単剤併用 n=49	推定値 (90%信頼区間)
ビルダグリプチン			
C _{max} (ng/mL)	255.41	265.11	0.96 (0.91~1.02)
AUC _{last} (ng·h/mL)	1164.01	1172.66	0.99 (0.97~1.01)
メトホルミン			
C _{max} (ng/mL)	807.73	811.38	1.00 (0.96~1.04)
AUC _{last} (ng·h/mL)	5285.20	5312.53	0.99 (0.97~1.02)

試験製剤：ビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/250mg 配合錠単回投与
標準製剤：ビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン 250mg 単回併用投与

健康成人男子にビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/500mg 配合錠を単回投与
又はビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン 500mg を併用投与したときの
ビルダグリプチン及びメトホルミンの PK パラメータの比較

	幾何平均値		幾何平均値の比 (試験製剤/標準製剤)
	本剤 n=48	単剤併用 n=48	推定値 (90%信頼区間)
ビルダグリプチン			
C _{max} (ng/mL)	247.01	255.10	0.97 (0.90~1.04)
AUC _{last} (ng·h/mL)	1153.13	1167.84	0.99 (0.96~1.02)
メトホルミン			
C _{max} (ng/mL)	1397.53	1416.36	0.99 (0.93~1.05)
AUC _{last} (ng·h/mL)	9125.36	9163.28	1.00 (0.94~1.05)

試験製剤：ビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/500mg 配合錠単回投与
標準製剤：ビルダグリプチン 50mg 及びメトホルミン 500mg 単回併用投与

2) 反復投与試験

該当資料なし

(3) 中毒域

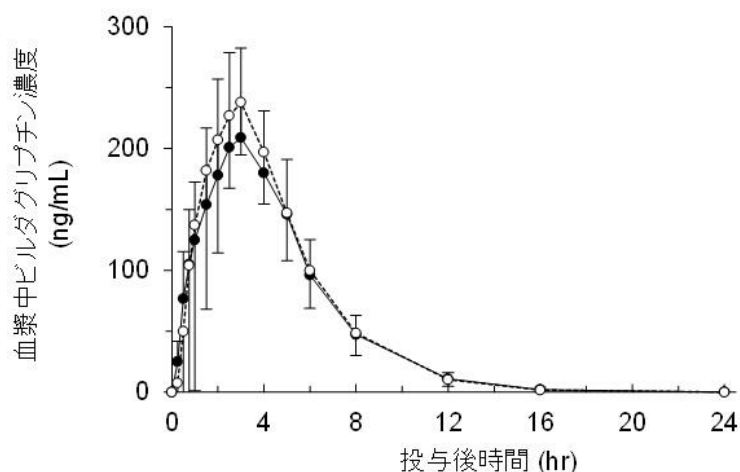
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (国内 1101 試験) ^{1), 56)}

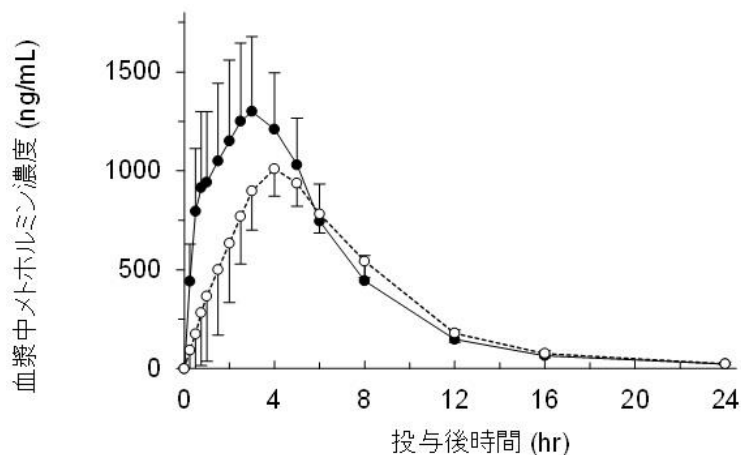
健康成人男子 (24 例) にビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/500mg 配合錠を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、ビルダグリプチンの薬物動態は食事の影響を受けなかった。メトホルミンの C_{max} は空腹時投与に比べて 26% 減少したが、AUC_{last} に有意な変化はみられなかった。

健康成人男子にビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/500mg 配合錠を空腹時又は食後に単回投与したときの血漿中ビルダグリプチン濃度推移



● : 空腹時投与、○ : 食後投与、n=24、平均値±標準偏差

健康成人男子にビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/500mg 配合錠を空腹時又は食後に単回投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移



● : 空腹時投与、○ : 食後投与、n=24、平均値±標準偏差

ビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/500mg 配合錠を空腹時又は食後に単回投与したときのビルダグリプチンの薬物動態パラメータ

		空腹時 n=24	食後 n=24	幾何平均値の比 (食後/空腹時) 推定値 (90%信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値)	273 ± 75 (261.55)	284 ± 75.4 (275.51)	1.05(0.95~ 1.17)
AUC_{last} (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値)	1180 ± 261 (1145.41)	1260 ± 202 (1240.66)	1.08(1.02~ 1.15)
t_{max} (hr)	中央値 (範囲)	3.00 (1.00~5.00)	2.50 (1.00~4.00)	—
$t_{1/2}$ (hr)	平均値 ± 標準偏差	1.91 ± 0.261	1.75 ± 0.134	—

**ビルダグリプチン/メトホルミン 50mg/500mg 配合錠を
空腹時又は食後に単回投与したときのメトホルミンの薬物動態パラメータ**

		空腹時 n=24	食後 n=24	幾何平均値の比 (食後/空腹時) 推定値 (90%信頼区間)
C_{max} (ng/mL)	平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値)	1430 ± 345 (1389.58)	1040 ± 132 (1026.63)	0.74(0.68~ 0.80)
AUC_{last} (ng·h/mL)	平均値 ± 標準偏差 (幾何平均値)	8950 ± 1880 (8693.55)	7920 ± 1070 (7846.37)	0.90(0.83~ 0.98)
t_{max} (hr)	中央値 (範囲)	3.00 (1.00~5.00)	4.00 (1.50~5.00)	—
$t_{1/2}$ (hr)	平均値 ± 標準偏差	3.83 ± 0.705	3.94 ± 0.599	—

2) 併用薬の影響

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

2型糖尿病患者を対象にメトホルミン、グリブライド、及びピオグリタゾン、また、健康成人を対象にアムロジピン、バルサルタン、シンバスタチン、ラミプリル、ワルファリン、ジゴキシンとの薬物間相互作用を検討した結果、ビルダグリプチン及び併用薬の薬物動態は変化しなかった²⁸⁻³³⁾。(外国人のデータ)

日本人2型糖尿病患者(24例)を対象にビルダグリプチン50mgを1日2回及びボグリボース0.2mgを1日3回3日間併用投与したとき、投与3日目のビルダグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-12h} は単独投与時と比べそれぞれ34%及び23%低下したが、DPP-4阻害への影響は認められなかった³⁴⁾。

メトホルミン塩酸塩：

シメチジン

健康成人(7例)に対しメトホルミン塩酸塩とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンのAUCが約50%増加した³⁵⁾。(外国人のデータ)

ドルテグラビル

健康成人(30例)に対しメトホルミン塩酸塩とドルテグラビル50mg/日又は100mg/日を併用して反復投与した場合、メトホルミンの C_{max} がそれぞれ66%及び111%上昇し、AUCがそれぞれ79%及び145%増加した⁵⁷⁾。(外国人のデータ)

バンデタニブ

健康成人(14例)に対しメトホルミン塩酸塩とバンデタニブを併用して単回投与した場合、メトホルミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ50%及び74%増加し、腎クリアランスが52%減少した⁵⁸⁾。(外国人のデータ)

**VII-2. 薬物速度論的
パラメータ**

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス	<p>該当資料なし</p> <p><参考> ビルダグリプチン： 43.6±3.2L/h [50mg 経口投与、n=6] ¹⁵⁾ 40.6±8.97L/h [外国健康成人、25mg 静脈内投与、n=11] ³⁶⁾</p> <p>メトホルミン塩酸塩： 該当資料なし</p>
(5) 分布容積	<p>該当資料なし</p> <p><参考> ビルダグリプチン： 70.5±16.1L [外国健康成人、25mg 静脈内投与、n=11] ³⁶⁾</p> <p>メトホルミン塩酸塩： 該当資料なし</p>
(6) その他	<p>活性代謝物の速度論的パラメータ：該当資料なし</p>
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	<p>該当資料なし</p>
(2) パラメータ変動要因	<p>該当資料なし</p>
VII-4. 吸収	<p>1) 吸収部位 該当資料なし</p> <p>2) 吸収率 該当資料なし</p> <p><参考> ビルダグリプチン： 85%以上 [[¹⁴C]標識ビルダグリプチン 100mg 単回経口投与、外国健康成人、n=4] ⁴⁰⁾</p> <p>メトホルミン塩酸塩： 該当資料なし</p> <p>3) 腸管循環 該当資料なし</p> <p>4) バイオアベイラビリティ 該当資料なし</p> <p><参考> ビルダグリプチン： 絶対的バイオアベイラビリティ：85% [85.3±10.8%、外国人健康成人 12 名を対象に空腹時にビルダグリプチン 25mg を単回静脈内又は 50mg を単回経口投与し、血漿中未変化体濃度より算出] ³⁶⁾</p> <p>メトホルミン塩酸塩： 絶対的バイオアベイラビリティ：50～60% [外国健康成人、n=4] ³⁷⁾</p>

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

[動物データ (ラット)]

[¹⁴C]標識ビルダグリプチン 100mg/kg をラットに単回経口投与したときの脳中放射能濃度は検出限界未満であり、血液・脳関門通過性は低いと考えられる⁴¹⁾。(「VII-4.(5)その他の組織への移行性」の項参照)

メトホルミン塩酸塩： 該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

[動物データ (ラット)]

[¹⁴C]標識ビルダグリプチン 750mg/kg を、妊娠 17 日目のラットに単回経口投与したとき、胎児の脳、心臓、肝臓、及び肺に最も高い放射能濃度が認められた(母動物の血中濃度の 3～5 倍)。投与 24 時間後までに、すべての胎児組織及び血中放射能濃度が最高値から 40%～80%低下したが、その値は母動物の血中濃度の 3～12 倍を示した⁴²⁾。

メトホルミン塩酸塩： 該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

[動物データ (ラット)]

[¹⁴C]標識ビルダグリプチン 150mg/kg を授乳中ラットに単回経口投与したとき、未変化体及び代謝物の乳汁移行が認められた。AUC_{0-24h} 又は AUC_{0-inf} に基づく総放射能の乳汁：血漿曝露比は約 4 であり、ラット乳汁中に血漿中より高濃度の未変化体が認められた⁴³⁾。

[¹⁴C]標識ビルダグリプチンを授乳中ラットに単回経口投与したときの乳汁及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng·eq/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·eq·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·eq·h/mL)
血漿	23,000	2	178,000	181,000
乳汁	56,800	2	708,000	736,000

メトホルミン塩酸塩：

動物実験 (ラット) で、が乳汁中へ移行することが報告されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

[動物データ (ラット)]

ラットに¹⁴C標識ビルダグリプチン 100mg/kg を単回経口投与したときの組織内濃度は次表のとおりであった。放射能濃度は投与 1~4 時間後に腎臓及び肝臓で最高値に達した(血中濃度の 10~30 倍)。投与 24 時間後まで放射能が測定可能であった組織は一部のみであり、48 時間後では、いずれの組織、体液又は臓器中においても放射能は検出されず、組織蓄積性がないことが示された⁴⁴⁾。

組織/臓器	放射能濃度 (µg-eq/g)			
	1h	4h	8h	24h
副腎皮質	14.6±2.18	6.34±0.66	—	—
副腎髄質	BLQ	6.99±1.55	—	—
胆汁	38.1±3.97	46.9±5.97	31.0±6.37	—
血液	BLQ	2.55±0.59	—	—
骨髄	BLQ	10.1±2.33	—	—
脳	BLQ	BLQ	—	—
褐色脂肪	BLQ	7.31±1.20	—	—
結腸壁	BLQ	8.00±2.89	130±23.6	55.3±6.0
精巣上体	NS	2.36±1.45	—	—
食道	35.8±6.42	—	—	—
心臓	—	3.78±0.74	—	—
ハーパー腺	15.1±1.30	7.91±1.61	—	—
腎臓皮質	30.8±1.51	37.6±4.43	29.6±1.01	BLQ
腎臓髄質	27.4±4.78	17.0±5.74	20.7±2.08	8.86±0.58
腎盂	78.3±13.5	47.9±3.20	32.8±3.74	BLQ
肝臓	28.7±1.60	34.6±1.69	26.6±0.77	BLQ
肺	—	6.64±0.91	—	—
筋肉	BLQ	2.76±0.30	—	—
膵臓	14.7±1.47	8.38±1.90	15.3±1.17	—
唾液腺	20.8±1.77	13.5±0.77	19.3±2.22	—
皮膚	BLQ	8.03±0.74	16.3±1.07	BLQ
小腸壁	171±70.8	182±41.8	71.0±18.7	BLQ
脾臓	14.7±0.72	11.0±1.12	—	—
胃上皮	33.7±1.02	9.02±2.34	14.5±1.76	—
胃腺	91.9±13.1	20.4±3.43	23.9±3.30	—
精巣	NS	2.63±0.30	—	—
ブドウ膜	19.1±1.38	12.5±3.61	28.8±6.84	11.0±1.10

平均値 ± 標準偏差、1 時点 1 匹のデータ

—：目視で放射能が確認されなかったため、画像解析中に標本抽出せず

BLQ：定量限界未満、NS：切片を作成しなかった組織

メトホルミン塩酸塩：該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

9.3% [in vitro ヒト血漿蛋白、¹⁴C標識ビルダグリプチン濃度 10~10,000ng/mL、限外濾過法]³⁸⁾

メトホルミン塩酸塩：

メトホルミンは血漿蛋白に結合しないとの報告がある³⁹⁾。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

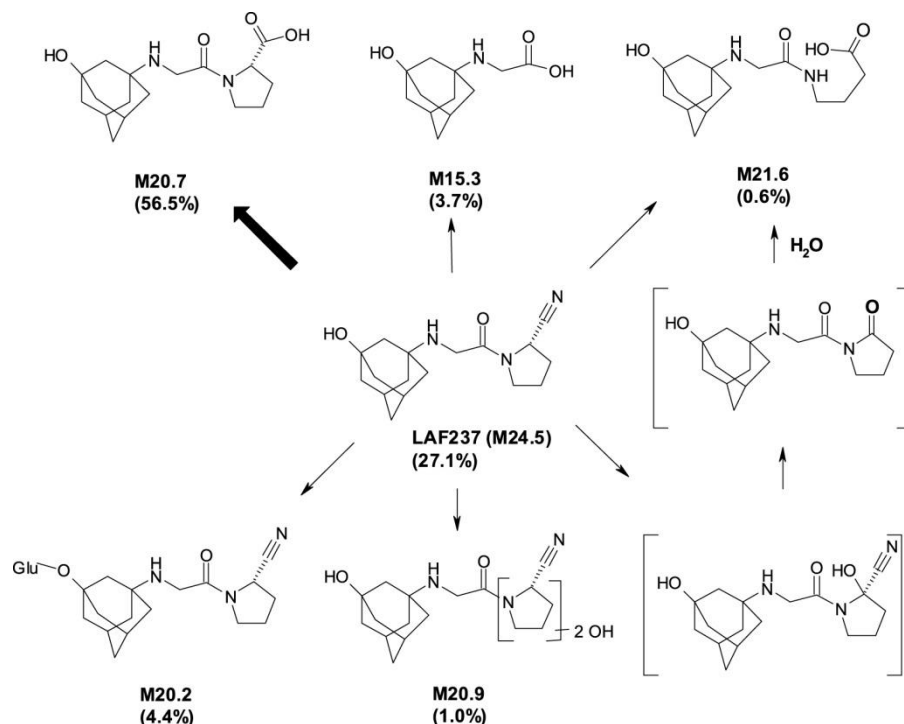
該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

外国人健康成人 4 例に^[14C]標識ビルダグリプチン 100mg を空腹時単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体（血漿中全活性の 25.7%）及びシアノ基が加水分解された不活性代謝物 M20.7（55.5%）が存在し、その他グルクロン酸抱合体 M20.2（9.3%）及びアミド結合の加水分解代謝物 M15.3（8.1%）が認められた。また、尿及び糞中の主な代謝物は、M20.7（56.5%）であり、その他にグルクロン酸抱合体 M20.2（4.4%）、アミド結合の加水分解代謝物 M15.3（3.7%）が認められた⁴⁰⁾。

ヒトにおけるビルダグリプチンの推定代謝経路



括弧内の数値は、排泄物中の投与量に対する平均回収率

注) エクア錠（ビルダグリプチン）の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回 朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回 朝に投与することができる。」である。

メトホルミン塩酸塩：ほとんど代謝されない⁴⁵⁾。

(2) 代謝に関する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

ビルダグリプチンのヒトにおける主要代謝経路はシアノ基の加水分解物であるカルボン酸代謝物 M20.7 の生成であり、酸化代謝物 (M20.9 及び M21.6) の尿中排泄量は 1.6%程度であったことから、チトクローム P450 の関与は低いことが示唆された⁴⁰⁾。(外国人データ)

ビルダグリプチンは CYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2J2、3A4 では代謝されなかった。また、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5 を阻害せず、CYP1A2、2C8、2B6、2C9、2C19、3A を誘導しなかった⁴⁶⁻⁴⁸⁾。

メトホルミン塩酸塩：該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

初回通過効果は少ない。[絶対的バイオアベイラビリティは 85%と推定され、尿中回収率 (約 85%) と類似していた。]

メトホルミン塩酸塩：該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

ビルダグリプチンの代謝物 M20.2、M20.7 及び M15.3 の各種 DPP に対する阻害活性を評価した結果、M20.2 はビルダグリプチンと同等のジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害活性を示したが、M20.7 の阻害活性は極めて弱く [IC₅₀ (Caco-2 細胞 DPP-4) : 745 ± 79µM]、M15.3 は阻害活性を示さなかった [IC₅₀ (Caco-2 細胞 DPP-4) : >1,000µM]⁴⁹⁾。[in vitro データ]

M20.2 の各種 DPP に対する阻害活性

由来	M20.2 (IC ₅₀ : µM)
ヒトDPP-4	0.006 ± 0.001
ヒトDPP-2	> 90
ヒトDPP-8	8.0 ± 0.3
ヒトDPP-9	0.5 ± 0.2
ヒトFAPα	24 ± 13
ヒトPEP	25 ± 18

平均値±標準誤差、n=3

FAP：線維芽細胞活性化タンパク

PEP：プロリルエンドペプチダーゼ

メトホルミン塩酸塩：該当資料なし

VII-7. 排泄

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

1) 健康成人男子 (6 例) にビルダグリプチン 50mg を単回経口投与した場合、投与後 36 時間までに未変化体として 22.7%が尿中に排泄され、腎クリアランスは 9.83L/h (164mL/min) であった。ビルダグリプチンの尿中への排泄は、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される¹⁵⁾。

2) 外国人健康成人男子 (4 例) に¹⁴C]標識ビルダグリプチン 100mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与後 168 時間以内に投与した放射能の 85%が尿中に、15%が糞中に排泄され、総排泄率は 100%であった。尿及び糞中に排泄された未変化体の割合はそれぞれ投与量の 23%及び 5%であった⁴⁰⁾。

注) エクア錠 (ビルダグリプチン) の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回 朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回 朝に投与することができる。」である。

メトホルミン塩酸塩：

メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人 (3 例) にメトホルミン 500mg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中排泄率は投与量の 51.6%であった⁴⁵⁾。(外国人のデータ) ヒトのトランスポーター発現細胞を用いた検討の結果、メトホルミンは主に hOCT2 を介して尿中に排泄されると考えられた⁵⁰⁾。

排泄率：

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

上記「VII-6.(1)の項」参照

メトホルミン塩酸塩：

上記「VII-6.(1)の項」参照

排泄速度：

該当資料なし

VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

ビルダグリプチンは基底膜側の有機アニオントランスポーター、有機カチオントランスポーター、ペプチドトランスポーター等によって輸送されない。また、P 糖タンパクの輸送基質であることが示されている (みかけの Km 値が 0.5mM 以上)⁵¹⁻⁵⁴⁾。[*in vitro* データ]

メトホルミン塩酸塩：

上記「VII-7 排泄」の項参照

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

外国人血液透析患者 6 例及び健康成人 24 例にビルダグリプチン 100mg を、空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを比較した²⁵⁾。〔透析患者には透析非実施日（投与 1 日目）及び透析実施日*（投与 4 日目）に投与〕（薬物動態パラメータは（「VII-10. 特定の背景を有する患者」）の項参照）ビルダグリプチンの各薬物動態パラメータは透析非実施日と透析実施日で同程度であった。透析非実施日の $t_{1/2}$ 平均値は、健康被験者よりも長く、被験者間のばらつきが大きかった。また、 C_{max} は約 24%、 AUC_{0-t} は約 42%健康被験者より高かった。ビルダグリプチンは、3~4 時間の透析後、約 3%が透析液中に検出された。ビルダグリプチンの代謝物 M20.7 の透析非実施日の AUC_{0-24h} は血液透析患者で健康被験者より 6.7 倍高く、 C_{max} は 8.1 倍高かった。透析によって M20.7 は血漿中濃度が透析前の 50%以下に低下した。

*ビルダグリプチン投与 4 時間後に血液透析開始

注) エクア錠（ビルダグリプチン）の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回 朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回 朝に投与することができる。」である。

メトホルミン塩酸塩： 該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

ビルダグリプチン：

高齢者における薬物動態試験²⁴⁾

外国人高齢被験者（70 歳以上、健康成人）20 例及び若年被験者（18~40 歳、健康成人）19 例を対象に、ビルダグリプチン 100mg を単回経口投与したときのビルダグリプチンの AUC_{0-t} 及び C_{max} は、非高齢者に比較してそれぞれ 32%及び 18%高かった。

高齢及び若年被験者にビルダグリプチン 100mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

年齢区分	t_{max} (h)*	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
高齢被験者 ^{a)} (≥70歳)	1.50 (0.50-6.00)	578±179	3056±696	2.47±0.94
若年被験者 ^{b)} (18~40歳)	2.00 (0.50-5.00)	488±113	2318±355	2.17±0.62

平均値±標準偏差、*中央値（最小-最大）、平均年齢；a)75±3.4、b)33±7.1

注) エクア錠（ビルダグリプチン）の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回 朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回 朝に投与することができる。」である。

1) 腎機能障害患者の薬物動態試験

①単回投与試験²⁵⁾

外国人腎機能障害患者及び健康成人にビルダグリプチン 100mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を比較検討した。軽度、中等度、重度及び血液透析を受けている末期腎疾患（透析非実施日）の腎機能障害患者におけるビルダグリプチンの AUC_{0-t} は、健康被験者に比べてそれぞれ 101%、31%、133%及び 42%上昇し、 C_{max} はそれぞれ 66%、8%、56%及び 24%上昇した。健康被験者に比べて腎機能障害患者ではビルダグリプチンの (CL_R) が低下し、腎クリアランスと腎機能障害の程度との間に相関関係が認められたが、ビルダグリプチンの曝露量と腎機能障害の程度との間には明らかな相関関係は認められなかった。

外国人腎機能障害患者及び健康成人にビルダグリプチン 100mg を
単回投与したときのビルダグリプチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与群	t _{max} (h)*	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL _R (L/h)
健康被験者 ^{a)}	1.00 (0.50-2.00)	477±114	1872±461	3.95±1.82	12.36±3.36
軽度腎機能障害患者 ^{b)}	1.50 (1.50-2.00)	792±229	3764±967	2.83±0.76	6.06±2.71
中等度腎機能障害患者 ^{b)}	1.25 (0.50-2.00)	514±279	2451±1343	3.89±1.64	5.98±4.21
重度腎機能障害患者 ^{b)}	1.00 (0.50-4.00)	745±235	4363±2069	3.55±0.35	1.44±0.75
末期腎疾患患者(A) ^{b)}	1.50 (1.50-3.00)	591±166	2656±532	8.05±6.26	—
末期腎疾患患者(B) ^{b)}	1.50 (1.00-1.50)	638±180	2871±701	5.64±1.33	—

平均値±標準偏差、*中央値(最小-最大)、a)n=24、b)n=6

(A);透析非実施日(投与1日目)、(B);透析実施日(投与4日目)

腎機能はクレアチニンクリアランスで健康被験者(>80mL/min、24例)、軽度(50~80mL/min、6例)、中等度(30~50mL/min、6例)、重度(30mL/min未満、6例)に分類した。

ビルダグリプチンの代謝物 M20.7 の AUC_{0-24h} は、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析を受けている末期腎疾患(透析非実施日)で健康被験者より 1.7 倍、2.6 倍、6.1 倍、6.7 倍高く、C_{max} は 1.6 倍、2.4 倍、5.4 倍、8.1 倍高かった。

注) エクア錠(ビルダグリプチン)の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50mg を 1 日 2 回 朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 50mg を 1 日 1 回 朝に投与することができる。」である。

②反復投与試験²⁶⁾

外国人腎機能障害患者及び健康成人 93 例にビルダグリプチン 50mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの薬物動態を比較検討した。軽度、中等度及び重度の腎機能障害患者におけるビルダグリプチンの C_{max} は健康成人と比較して約 1.37、1.32 及び 1.36 倍に増加し、AUC₀₋₂₄ はそれぞれ約 1.40、1.71 及び 2.00 倍に増加した。

ビルダグリプチンの代謝物 M20.7 の C_{max} は健康成人と比較して軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で、約 1.57、2.56、及び 5.55 倍、AUC₀₋₂₄ は 1.66、3.20、7.30 倍に増加した。グルクロン酸抱合体 M20.2 の C_{max} は健康成人と比較して軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で約 1.13、1.60、及び 3.00 倍、AUC₀₋₂₄ は約 1.35、2.69 及び 7.25 倍に増加した。腎機能障害患者ではビルダグリプチン及び代謝物の曝露量が増加し、特に代謝物で高い増加率を示した。

腎機能はクレアチニンクリアランスで健康被験者(>80mL/min)、軽度(50~80mL/min)、中等度(30~50mL/min)、重度(30mL/min 未満)に分類した。

2) 肝機能障害患者の薬物動態試験²⁷⁾

外国人肝機能障害患者及び健康成人にビルダグリプチン 100mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を比較した。軽度及び中等度の肝機能障害患者におけるビルダグリプチンの AUC_{0-t} は、健康被験者と比べてそれぞれ 20% 及び 8% 低下し、C_{max} は約 25% 低かった。重度肝機能障害患者では AUC_{0-t} は 22% 上昇し、C_{max} は健康被験者と同程度であった。

外国人肝機能障害患者及び健康成人にビルダグリプチン 100mg を単回投与したときのビルダグリプチンの血漿中薬物動態パラメータ

投与群	t_{max} (h)*	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
健康被験者 ^{a)}	1.25 (1.00-3.00)	675±263	2567±428	2.01±0.50
軽度肝機能障害患者 ^{a)}	1.25 (1.00-2.00)	497±229	2076±514	4.92±4.86
中等度肝機能障害患者 ^{a)}	1.00 (0.50-3.00)	512±166	2411±740	3.08±1.59
重度肝機能障害患者 ^{b)}	2.04 (1.00-4.00)	632±247	3322±1472	2.40±0.25

平均値±標準偏差、*中央値(最小-最大)、a)n=6、b)n=4

肝機能障害はChild-Pughスコアで軽度(スコア5~6)、中等度(スコア7~9)、重度(スコア10~12)に分類した。

注) エクア錠(ビルダグリプチン)の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ビルダグリプチンとして50mgを1日2回朝、夕に経口投与する。なお、患者の状態に応じて50mgを1日1回朝に投与することができる。」である。

VII-11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。[2.2、2.4、2.5、8.2、9.2、9.3、11.1.1 参照]
- 1.2 腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。[8.2、9.2、9.3、9.8、11.1.1 参照]

(解説)

メトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。

乳酸アシドーシスは、有効成分の1つとしてメトホルミン塩酸塩を含む本剤を適正に使用するために、特に注意が必要な副作用の1つである。

メトホルミンにより重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与する。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多くの報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断する。

VIII-2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 次に示す状態の患者[乳酸アシドーシスを起こしやすい。][1.1、8.2.1-8.2.3、11.1.1 参照]
 - ・乳酸アシドーシスの既往
 - ・重度の腎機能障害（eGFR30mL/min/1.73m²未満のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）[9.2.1 参照]
 - ・心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者[嫌氣的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。]
 - ・脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者（下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等）
 - ・過度のアルコール摂取者[肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある][10.1 参照]
- 2.3 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者[輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。]
- 2.4 重度の肝機能障害のある患者[肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、肝機能障害が悪化するおそれがある。][1.1、8.2.1、9.3.1 参照]
- 2.5 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者[インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。][1.1、8.2、11.1.1 参照]
- 2.6 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者[低血糖を起こすおそれがある。]
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

(解説)

2.1. ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。

本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として記載した。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、投与を避ける。

2.2. メトホルミン含有製剤共通の注意喚起とし手記載した。

これら状態の患者は、乳酸アシドーシスを起こしやすいことから本剤の投与を避ける。

- 2.3. ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。
 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者に対しては、輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須であるため、本剤の投与を避ける。
- 2.4. ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。
 乳酸は主に肝臓において代謝されることから、肝機能障害のある患者では、肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸の血中濃度が上昇する可能性があり、重度の肝機能障害のある患者ではそのリスクが高くなる。また、ビルダグリプチン、メトホルミン共に、副作用として肝機能障害が報告されており、重度の肝機能障害のある患者では、より肝機能障害が悪化するおそれがある。
 よって、重度の肝機能障害のある患者には本剤の投与を避ける。目安は、「AST 又は ALT が基準値上限の 2.5 倍以上の患者、肝硬変患者」（メトホルミン塩酸塩製剤の国内臨床試験における除外基準）とし、血液検査や患者背景、自覚症状等も考慮して投与の可否を検討する。
- 2.5. ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。
 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者は、インスリン注射による血糖管理が望まれ、また、乳酸アシドーシスを起こしやすいため、本剤の投与を避ける。
- 2.6. メトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。
 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態の患者は、血糖が低下し易い状態にあり、また、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者は、コルチゾールの分泌不足により低血糖が増悪するおそれがあるため、本剤の投与を避ける。
- 2.7. メトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。
 メトホルミンは、動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、動物実験（ラット）で催奇形作用が報告⁵⁵されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすいことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤の投与を避ける。
 なお、ビルダグリプチンも動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が報告されている。

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の使用にあたっては、患者及び家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.1、11.1.4 参照]
- 8.2 本剤の有効成分であるメトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがある。リスク因子としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水（利尿作用を有する薬剤の併用を含む）、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。[1.1、1.2、2.5、9.1.3、11.1.1 参照]
 - 8.2.1 本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能（eGFR等）及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること。なお、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回に確認すること。[2.2、2.4、5.5、9.2.3、9.3.2、9.8 参照]
 - 8.2.2 脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。[2.2、10.2 参照]
 - 8.2.3 本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
 - ・過度のアルコール摂取を避けること。[2.2、10.1 参照]
 - ・発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良（シックデイ）の時は、脱水状態が懸念されるため、いったん服用を中止し、医師に相談すること。[2.2、9.1.3 参照]
 - ・乳酸アシドーシスの症状（胃腸障害、けん怠感、筋肉痛、過呼吸等）があらわれた場合には、直ちに受診すること。[11.1.1 参照]
 - 8.2.4 ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること（ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く）。ヨード造影剤投与後 48 時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。[10.2 参照]
- 8.3 肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後 1 年間は少なくとも 3 ヶ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.2 参照]
- 8.4 本剤の有効成分であるビルダグリプチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[11.1.6 参照]
- 8.5 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認、本剤を 3 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- 8.6 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.4 参照]
- 8.7 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
- 8.8 本剤の有効成分であるビルダグリプチンと GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

(解説)

8.1 ビルダグリプチン錠の添付文書に基づいて記載した。

本剤の使用にあたっては、患者及び家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分な説明を行う。一般的に、低血糖症状としては、発汗、振戦、動悸、不安感、判断力低下、眠気、意識障害、痙攣、昏睡等が認められる。これらの症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行う。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖を起こした場合にはブドウ糖を投与する。

特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を併用する際には、低血糖

のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討する。

- 8.2 メトホルミン含有製剤共通の注意喚起として記載した。
乳酸アシドーシスの発現とその重篤化を防ぐためにリスク因子をふまえて(1)～(4)を記載している。
- (1) 腎機能障害のある患者では、腎臓における本剤の有効成分であるメトホルミンの排泄が減少し、血中濃度が上昇し、乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。また、肝機能障害も乳酸アシドーシス発現に影響を与える因子である。これらのことから、本剤を投与する際は、投与前及び投与中は定期的に腎機能(eGFR等)、肝機能を確認する必要がある。また、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合については、より頻回に肝機能や腎機能を確認し、患者の状態に十分注意する必要があることから記載した。
- (2) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがあることから、脱水に関する注意を記載した。
- (3) 患者及びその家族に十分指導する内容をまとめて記載した。
- (4) ヨード造影剤とメトホルミンとの併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあることから、ヨード造影剤を用いて検査を行う患者への対処を記載した。
- 8.3 ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。肝機能障害のある患者では、肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があり、また、ビルダグリプチン又はメトホルミンにより肝機能障害(肝炎を含む)があらわれることがあることから、肝機能検査を行う頻度を記載した。
- 8.4 ビルダグリプチン錠の添付文書に基づいて記載した。
ビルダグリプチン錠の国内・外国市販後で急性膵炎の症例が報告されている。持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導する。
- 8.5 ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。「糖尿病診療ガイドライン 2016(日本糖尿病学会編集)」では、薬物治療の効果を判断する時期について、治療変更後は約2～3カ月経過を観察し、改善がなければ再度変更することとしている。また、「糖尿病治療ガイド 2018-2019(日本糖尿病学会編集)」では、経口薬療法において、3カ月間継続投与しても目標に達しない場合には、他剤との併用も含め、他の治療法を考慮するとされている。以上を踏まえ、本剤を3カ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮する。
- 8.6 ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記した。本剤投与により、低血糖及び低血糖症状が起こるおそれがあることから、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与する際には注意する。
- 8.7 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていないことから記した。
- 8.8 ビルダグリプチン錠の添付文書に基づいて記載した。
ビルダグリプチンとGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていないことから記載した。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 低血糖をおこすおそれのある以下の患者又は状態

- ・不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
- ・激しい筋肉運動 [8.1、11.1.4 参照]

9.1.2 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

腸閉塞を起こすおそれがある。 [11.1.7 参照]

9.1.3 感染症の患者

乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。 [8.2、8.2.3、11.1.1 参照]

(解説)

- 9.1.1 ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。食事時間の遅れ、食事量が少ないなどの患者では、血糖が低下しやすく、本剤の投与により低血糖を起こすおそれがあることから、慎重に投与する。また、激しい筋肉運動を行うと、血糖が低下しやすく、本剤の投与により低血糖を起こすおそれがあることから、慎重に投与する。
- 9.1.2 ビルダグリプチン錠の添付文書に基づいて記載した。
ビルダグリプチン投与時に発現した腸閉塞の報告では、腹部手術の既往や腸閉塞の既往をもつ症例が認められていることから、これらの既往を持つ患者には、慎重に投与する。
- 9.1.3 メトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。
重症感染症のある患者への本剤の投与は禁忌であるが、その他の感染症のある患者においても、本剤の投与により乳酸アシドーシスを起こすおそれがあることから、慎重に投与する。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎臓における排泄が減少しメトホルミンの血中濃度が上昇するため、乳酸アシドーシス等の発現リスクが高くなる可能性がある。また、ビルダグリプチンの血中濃度が上昇する。[1.1、1.2、9.8、11.1.1、16.6.1 参照]

- 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m² 未満) 又は透析患者 (腹膜透析を含む)
投与しないこと。[2.2 参照]
- 9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m² 以上 eGFR60mL/min/1.73m² 未満)
本剤を使用せず、各単剤の併用を検討すること。[5.5 参照]
- 9.2.3 軽度の腎機能障害のある患者 [8.2.1 参照]

(解説)

メトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。
重度の腎機能障害のある患者への本剤の投与は禁忌であるが、軽度の腎機能障害のある患者においても、本剤を投与した場合に、腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少し、乳酸アシドーシスを起こすおそれがあることから、慎重に投与する。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性がある。[1.1、1.2、9.8、11.1.1 参照]

- 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
投与しないこと。[2.4 参照]
- 9.3.2 軽度～中等度の肝機能障害のある患者 [8.2.1 参照]

(解説)

ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。重度の肝機能障害のある患者への本剤の投与は禁忌であるが、軽度～中等度の肝機能障害のある患者においても、本剤を投与した場合に、乳酸アシドーシス及び肝機能障害の悪化を起こすおそれがあることから、慎重に投与する。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験 (ラット、ウサギ) でビルダグリプチン及びメトホルミンの胎児への移行が認められている。また、動物実験 (ラット) でメトホルミンの催奇形作用が報告されている¹⁾。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。[2.7、11.1.1 参照]

(解説)

ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は禁忌である。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で、ビルダグリプチン及びメトホルミンが乳汁中へ移行することが報告されている。

(解説)

ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。授乳中のラットで、ビルダグリプチンが血漿中濃度を超える濃度（約4倍）で乳汁中に分泌されたことが確認されている。また、メトホルミンも動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。授乳中の女性には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児への臨床試験は実施されていないため記載。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。[1.2、8.2.1、9.2、9.3、11.1.1参照]

- ・本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。
- ・腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。
- ・血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

(解説)

メトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすいことから、乳酸アシドーシスを起こしやすいため注意する。

Ⅷ-7. 相互作用

10. 相互作用
 ビルダグリプチンは主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は23%であった。また、メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。[16.5.1、16.5.2 参照]

(解説)
 ビルダグリプチンの代謝及び排泄に関する情報を記載した。
 ビルダグリプチンの健康成人を対象とした単回投与試験の結果は以下のとおり。
 健康成人男子（4例）に¹⁴C標識したビルダグリプチン 100mg を単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体（血漿中全活性の 25.7%）及びシアノ基が加水分解された不活性代謝物（M20.7、55.5%）が存在し、その他グルクロン酸抱合体（9.5%）及びアミド結合の加水分解代謝物（8.1%）が認められた。尿及び糞中の主な代謝物は、M20.7（56.5%）であり、その他にグルクロン酸抱合体（4.4%）、アミド結合の加水分解代謝物（3.7%）が認められた。グルクロン酸抱合体はビルダグリプチンと同等のジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害活性を示すが、M20.7の阻害活性は極めて弱く、アミド結合加水分解代謝物は阻害活性を示さなかった⁴⁰。（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）（外国人のデータ）
 健康成人男子（6例）にビルダグリプチン 50mg を単回経口投与した場合、投与後36時間までに未変化体として22.7%が尿中に排泄され、腎クリアランスは9.83L/h（164mL/min）であった。ビルダグリプチンの尿中への排泄は、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される¹⁵。
 また、メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（過度の摂取） [2.2、8.2.3、11.1.1 参照]	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投与中は過度のアルコール摂取（飲酒）を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。

(解説)
 過度のアルコール摂取は乳酸アシドーシスを起こすリスク因子であり、乳酸アシドーシスの発現を回避するために、記載している。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヨード造影剤 [8.2.4、11.1.1 参照]	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。	腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することが考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等 [11.1.1 参照]	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤等 [8.2.2、11.1.1.1 参照]	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 SGLT2 阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬等 β -遮断剤 サリチル酸剤 MAO 阻害剤 フィブレート系薬剤等 [11.1.4 参照]	低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用の増強による。
たん白同化ホルモン剤		機序は不明である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を減弱する 薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 卵胞ホルモン 利尿剤 ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤等	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
ピラジナミド		機序は不明である。
イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
シメチジン ドルテグラビル ビクテグラビル バンデタニブ	メトホルミンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	これらの薬剤の腎臓での有機カチオン輸送系阻害作用により、メトホルミンの排泄が阻害されると考えられている。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 [11.1.3 参照]	ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。

(解説)

- ・「ヨード造影剤」「腎毒性の強い抗生物質」「利尿作用を有する薬剤」「たん白同化ホルモン剤」「ピラジナミド」「イソニアジド」「有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤」
メトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。
- ・「血糖降下作用を増強する薬剤」「血糖降下作用を減弱する薬剤」
ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。
- ・「アンジオテンシン変換酵素阻害剤」
ビルダグリプチン錠の添付文書に基づいて記載した。

ビルダグリプチンとその他の薬剤との相互作用について以下の報告がある。

2 型糖尿病患者を対象にメトホルミン塩酸塩、グリブライド、及びピオグリタゾン、また、健康成人を対象にアムロジピン、バルサルタン、シンバスタチン、ラミプリル、ワルファリン、ジゴキシンとの薬物間相互作用を検討した結果、ビルダグリプチン及び併用薬の薬物動態は変化しなかった²⁸⁻³³⁾。(外国人のデータ)

日本人 2 型糖尿病患者 (24 例) を対象にビルダグリプチン 50mg を 1 日 2 回及びボグリボース 0.2mg を 1 日 3 回 3 日間併用投与したとき、投与 3 日目のビルダグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-12h} は単独投与時と比べそれぞれ 34%及び 23% 低下したが、DPP-4 阻害への影響は認められなかった³⁴⁾。

メトホルミンとその他の薬剤との相互作用について以下の報告がある。

シメチジン

健康成人 (7 例) に対しメトホルミン塩酸塩とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンの AUC が約 50%増加した³⁵⁾。(外国人のデータ)

ドルテグラビル

健康成人 (30 例) に対しメトホルミン塩酸塩とドルテグラビル 50mg/日又は

100mg/日を併用して反復投与した場合、メトホルミンの C_{max} がそれぞれ 66% 及び 111%上昇し、AUC がそれぞれ 79%及び 145%増加した⁵⁷⁾。(外国人のデータ)

ビクテグラビル

他のメトホルミン含有製剤の記載に揃え、併用注意に追記

バンデタニブ

健康成人(14例)に対しメトホルミン塩酸塩とバンデタニブを併用して単回投与した場合、メトホルミンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 50%及び 74%増加し、腎クリアランスが 52%減少した⁵⁸⁾。(外国人のデータ)

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 乳酸アシドーシス(頻度不明)

乳酸アシドーシス(血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す)は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、けん怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。

[1.1、1.2、2.2、2.5、5.5、8.2、8.2.3、9.1.3、9.2、9.3、9.5、9.8、10.1、10.2、13.1 参照]

11.1.2 肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明)

ALT 又は AST、ALP、 γ -GTP、ビリルビンの上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止すること。ビルダグリプチンにおいて、投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの、再投与により再発した症例が報告されていることから、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビルダグリプチンを含有する製剤を再投与しないこと。[8.3 参照]

11.1.3 血管浮腫(頻度不明)

ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。[10.2 参照]

11.1.4 低血糖(頻度不明)

低血糖があらわれることがある。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.6、9.1.1、10.2 参照]

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがある。

11.1.6 急性膵炎(頻度不明)

持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4 参照]

11.1.7 腸閉塞(頻度不明)

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

11.1.8 間質性肺炎(頻度不明)

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常(捻髪音)等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.9 類天疱瘡(頻度不明)

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

ビルダグリブチン錠、メトホルミン塩酸塩錠の添付文書「重大な副作用」の項に記載されている副作用を記載した。本剤の国内臨床試験では、これらの副作用での重篤な報告は認められていないため、頻度については不明とした。

11.1.1 乳酸アシドーシス

メトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。

乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す）は予後不良のことが多いとされている。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、けん怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行う。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行う。

11.1.2 肝炎、肝機能障害、黄疸

ビルダグリブチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。

ビルダグリブチン錠の国内臨床試験では重篤な肝機能障害は認められなかったが、外国で肝炎を含む重篤な肝機能障害が報告されている。国内市販後においても重篤な肝機能障害が報告されている。

急性肝炎の自覚的症状としては、発熱、食欲不振、全身けん怠感、腹痛、嘔気・嘔吐、尿の濃染（褐色尿）、黄疸等がみられ、他覚的症状として発熱、黄疸、肝腫大、肝の圧痛等が認められている。検査所見として血清AST、ALT著しい上昇と血清ビリルビン値（直接型優位）の上昇が認められ、薬剤性肝炎では好酸球増多が認められる。薬剤性肝炎の発現時期は総じて4～8週間以内との報告がある一方、個々の薬剤により発現時期が異なることも報告されている。

11.1.3 血管浮腫

ビルダグリブチン錠の添付文書に基づいて記載した。

ビルダグリブチン錠の国内臨床試験では血管浮腫は認められなかったが、国内・外国市販後で重篤な血管浮腫が報告されている。また、外国臨床試験でアンジオテンシン変換酵素阻害剤併用例での発現率がプラセボより高かったと報告されている。

血管浮腫は発作性に皮膚及び皮下組織、ときに粘膜に起こる局所性の浮腫性腫脹であり、通常速やかに消失する。浮腫の多くは眼瞼、口唇、陰部に生じやすいものの、舌や喉頭等に生じた場合には気道閉塞による呼吸困難を生じ、生命に危険を及ぼすことがある。

11.1.4 低血糖

ビルダグリブチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。

ビルダグリブチン錠の国内臨床試験では重篤な低血糖症は認められなかったが、国内・外国市販後で重篤な低血糖症が報告されており、また、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症の報告が集積されている。ビルダグリブチン錠の国内臨床試験での低血糖症の発現率は0.9%（10/1,128例）であり、そのうちビルダグリブチン錠をスルホニルウレア剤に追加投与した試験における低血糖症の発現率は2.6%（4/155例）であった。

本剤とスルホニルウレア剤を併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討する。低血糖症状としては、発汗、振戦、動悸、不安感、判断力低下、眠気、意識障害、痙攣、昏睡等が認められる。これらの症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行う。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖を起こした場合にはブドウ糖を投与する。

11.1.5 横紋筋融解症

ビルダグリブチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。ビルダグリブチン錠の国内市販後で重篤な横紋筋融解症が報告されている。

横紋筋融解症の自覚症状として、筋痛、しびれ、腫脹が生じ、筋壊死の結果として脱力、赤褐色尿（ミオグロビン尿）が生じる。また、血中に流出したミオグロビンにより腎臓が障害されると無尿、乏尿、浮腫が生じる。これらの症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

11.1.6 急性膵炎

ビルダグリプチン錠の添付文書に基づいて記載した。
ビルダグリプチン錠の国内臨床試験では急性膵炎は認められなかったが、国内・外国市販後で急性膵炎の症例が報告されている。
急性膵炎は上腹部の激痛発作で発症し、悪心、嘔吐を伴うことが多いとされている。これらの初期症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

11.1.7 腸閉塞

ビルダグリプチン錠の添付文書に基づいて記載した。
ビルダグリプチン錠の国内・外国市販後で重篤な腸閉塞が報告されている。高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

11.1.8 間質性肺炎

ビルダグリプチン錠の添付文書に基づいて記載した。
ビルダグリプチン錠の国内・外国市販後で間質性肺炎が報告されている。咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施する。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

11.1.9 類天疱瘡

ビルダグリプチン錠の添付文書に基づいて記載した。
ビルダグリプチン錠の国内市販後に類天疱瘡が報告されている。
水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害	—	白血球数増加、貧血	白血球数減少、血小板数減少、好酸球数増加
神経系障害	めまい・ふらつき	振戦	味覚異常、頭重、頭痛、眠気
心臓障害	—	—	動悸
血管障害	—	高血圧	—
胃腸障害 ^{注1)}	便秘、アミラーゼ増加、下痢、悪心	胃炎、腹部不快感、腹部膨満、鼓腸、放屁増加、胃食道逆流性疾患、リパーゼ増加	腹痛、食欲減退、消化不良、嘔吐、胃腸障害
肝胆道系障害	—	ALT 増加、AST 増加、ALP 増加	γ-GTP 増加
腎及び尿路障害	—	—	クレアチニン増加、BUN 増加
代謝及び栄養障害	—	乳酸増加、尿酸増加	ケトーシス、カリウム増加、ビタミン B ₁₂ 減少 ^{注2)}
筋骨格系障害	—	関節痛	筋肉痛 ^{注1)}
皮膚障害	—	多汗症	湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹、皮膚剥脱、水疱
その他	空腹	無力症、CRP 増加、CK-MB 増加、CK 増加、体重増加、悪寒	けん怠感 ^{注1)} 、浮腫

注1) 胃腸症状、けん怠感、筋肉痛等は乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。

注2) 長期使用によりビタミン B₁₂ の吸収不良があらわれることがある。

(解説)

ビルダグリプチン錠、メトホルミン塩酸塩錠の添付文書、及び国内で実施された臨床試験（1301 試験、1303 試験、LAF1308 試験）において、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を投与された例で認められた副作用の発現状況に基づき記載した。

目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内で実施された臨床試験（1301 試験、1303 試験、LAF1308 試験）において、ビルダグリプチン及びメトホルミンを投与された例で認められた副作用一覧

安全性評価例数	241 例
副作用発現例数	48 例
副作用発現率	19.9%

器官別分類 副作用名	発現例数 (%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)
貧血	1 (0.4%)
心臓障害	1 (0.4%)
上室性期外収縮	1 (0.4%)
耳および迷路障害	1 (0.4%)
回転性めまい	1 (0.4%)
眼障害	1 (0.4%)
霧視	1 (0.4%)
胃腸障害	21 (8.7%)
便秘	7 (2.9%)
下痢	5 (2.1%)
悪心	4 (1.7%)
腹部膨満	1 (0.4%)
心窩部不快感	1 (0.4%)
おくび	1 (0.4%)
鼓腸	1 (0.4%)
胃炎	1 (0.4%)
びらん性胃炎	1 (0.4%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)
舌炎	1 (0.4%)
膵臓障害	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.9%)
空腹	3 (1.2%)
無力症	2 (0.8%)
悪寒	1 (0.4%)
疲労	1 (0.4%)
異常感	1 (0.4%)
非心臓性胸痛	1 (0.4%)
肝胆道系障害	3 (1.2%)
肝機能異常	2 (0.8%)
肝障害	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	3 (1.2%)
膀胱炎	1 (0.4%)
歯肉膿瘍	1 (0.4%)
咽頭炎	1 (0.4%)
臨床検査	16 (6.6%)
アミラーゼ増加	6 (2.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	2 (0.8%)
血中乳酸増加	2 (0.8%)
C-反応性蛋白増加	2 (0.8%)

器官別分類 副作用名	発現例数 (%)
白血球数増加	2 (0.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4%)
血中トリグリセリド増加	1 (0.4%)
血中尿酸増加	1 (0.4%)
尿中血陽性	1 (0.4%)
心筋酵素増加	1 (0.4%)
心電図T波振幅減少	1 (0.4%)
リパーゼ増加	1 (0.4%)
尿中ケトン体陽性	1 (0.4%)
体重増加	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	1 (0.4%)
低血糖症	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.2%)
筋痙縮	2 (0.8%)
関節痛	1 (0.4%)
筋力低下	1 (0.4%)
横紋筋融解症	1 (0.4%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.8%)
食道癌	1 (0.4%)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.4%)
神経系障害	5 (2.1%)
痙攣	1 (0.4%)
糖尿病性自律神経ニューロパシー	1 (0.4%)
浮動性めまい	1 (0.4%)
体位性めまい	1 (0.4%)
失神	1 (0.4%)
振戦	1 (0.4%)
精神障害	1 (0.4%)
欲求不満	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	5 (2.1%)
多汗症	2 (0.8%)
脱毛症	1 (0.4%)
冷汗	1 (0.4%)
汗疹	1 (0.4%)
血管障害	1 (0.4%)
高血圧	1 (0.4%)

国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J version 14.1）の基本語を使用し表示した。

エクメット配合錠 LD/HD 特定使用成績調査
 製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況
 解析対象: 安全性解析対象症例

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象例数	1,010
副作用等の発現症例数	25
副作用等の発現割合	2.48
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合)
代謝および栄養障害	8 (0.79)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.10)
高血糖	1 (0.10)
高尿酸血症	2 (0.20)
低血糖	4 (0.40)
心臓障害	1 (0.10)
動悸	1 (0.10)
胃腸障害	8 (0.79)
腹部不快感	1 (0.10)
腹部膨満	1 (0.10)
便秘	3 (0.30)
下痢	1 (0.10)
悪心	2 (0.20)
肝胆道系障害	2 (0.20)
肝機能異常	2 (0.20)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.20)
薬疹	1 (0.10)
全身性皮疹	1 (0.10)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.10)
筋痙縮	1 (0.10)
生殖系および乳房障害	1 (0.10)
性器出血	1 (0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.10)
随伴疾患悪化	1 (0.10)
臨床検査	4 (0.40)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.10)
血中クレアチニン増加	1 (0.10)
血中ブドウ糖増加	1 (0.10)
グリコヘモグロビン増加	2 (0.20)
体重増加	1 (0.10)

器官別大分類 (SOC)、事象名 (PT) : MedDRA/J version 21.1
 同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合、1件としてカウント、SOCは国際合意順、PTはPTコード順に表示

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当資料なし
VIII-10. 過量投与	<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状 乳酸アシドーシスが起ることがある。[11.1.1 参照]</p> <p>13.2 処置 乳酸アシドーシスが認められた場合は、アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。なお、ビルダグリプチンは血液透析により除去されない。</p>
VIII-11. 適用上の注意	<p>(解説) ビルダグリプチン錠及びメトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。</p> <p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</p> <p>(解説) PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）に則り、設定した。</p>
VIII-12. その他の注意	<p>(1) 臨床使用に基づく情報</p> <p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報</p> <p>15.1.1 インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。</p> <p>(解説) メトホルミン塩酸塩錠の添付文書に基づいて記載した。</p> <p>(2) 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2 非臨床試験に基づく情報</p> <p>15.2.1 マウスを用いたビルダグリプチンの 104 週間反復経口投与がん原性試験において、1,000mg/kg/日（50mg 1 日 2 回用量でのヒト曝露量（AUC）の 199 倍）群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、1,000mg/kg/日群の雌及び 250mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。</p> <p>15.2.2 カニクイザルを用いたビルダグリプチンの 13 週間経口投与毒性試験において、50mg 1 日 2 回用量でのヒト曝露量（AUC）に相当する 5mg/kg/日以上用量で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変（5mg/kg/日投与期間中に消失した一過性の水疱、20mg/kg/日以上で落屑、痂皮等、80mg/kg/日以上で壊死等）が報告されている。</p> <p>また、カニクイザルを用いたビルダグリプチンの他の経口投与毒性試験において、20mg/kg/日以上用量で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ（LDH、CK、ALT 及び AST）の上昇、体温低下、血圧低下又は頰脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40mg/kg/日以上用量で、一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。</p> <p>なお、同様の毒性所見は他の動物種（マウス、ラット、イヌ及びウサギ）及びヒトでは報告されていない。</p>

(解説)

15.2.1 ビルダグリプチン錠の添付文書に基づいて記載した。

乳腺腺癌については、マウス乳腺の遺伝子発現解析において乳腺におけるホルモンレベルの変化を示唆する遺伝子発現の変動が認められていることから、下垂体-生殖器系を介したホルモンバランスの乱れが原因と考えられる。

また、血管肉腫については、その発生部位がマウスで自然発生の血管肉腫がみられる器官（肝臓、脾臓、子宮等）に限られていること、ヒトにおける血管肉腫の発生は極めて稀であること、及び血管肉腫の発生に対して十分な安全域が認められていることから、ヒトでのリスクは極めて低いと考えられる。

15.2.2 ビルダグリプチン錠の添付文書に基づいて記載した。

皮膚病変については、交感神経刺激及び血管収縮による虚血に関連した変化と考えられ、サル特異的に発現する可能性も示唆されている。急性毒性徴候には明確な用量依存性はみられず、個体間較差の大きな事象であることが確認されている。いずれの所見も発現機序の詳細は不明である。

なお、その他の動物種（マウス、ラット、イヌ及びウサギ）又はヒトにおいて、同様の毒性徴候の発現は報告されていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

(1) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスにビルダグリプチン 2000mg/kg を単回経口投与したとき、中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化は認められなかった。

イヌを用いた漸増単回及び反復経口投与試験の中で一般状態の観察を通して中枢神経系に及ぼす影響を評価した。75mg/kg/日投与では10例中3例が投与4～5日後に瀕死のため切迫殺を行った。これらの動物では投与初日から自発運動の低下が認められ、ビルダグリプチンの中枢神経系への影響が疑われる一般状態の変化が観察されたが、生存動物では中枢神経系に著しい影響を及ぼさなかった。

(2) 呼吸系に及ぼす影響

イヌにビルダグリプチンを 45mg/kg の用量まで単回投与した結果、呼吸系には影響を及ぼさなかった。

(3) 心血管系に及ぼす影響 (*In vitro* 試験)

hERG 電流に対するビルダグリプチンの無作用量は 1mM と推定された。SCN5A (電位依存性ナトリウムチャンネル) 内向き電流に対する IC50 値は 365.8μM であった。

ウサギのプルキンエ線維において、ビルダグリプチンは 100μM までは活動電位パラメータに影響を及ぼさなかったが、50%再分極時活動電位持続時間は 1 及び 3mM、90%再分極時活動電位持続時間は 0.3 及び 1mM で有意に短縮した。最大脱分極速度及び静止膜電位は 1 及び 3mM、活動電位振幅は 1mM 以上で有意に減少した。

ウサギの摘出灌流心臓において、ビルダグリプチンにより活動電位持続時間の短縮が 90μM 以上、心室内伝導遅延が 900μM 以上で認められた。

In vivo 試験

動物種	性別/ 動物数	投与量：mg/kg/日 (投与経路)	パラメータ	試験結果
イヌ	雌雄3	5→15→45 (経口)	血圧、心拍数、 心電図	影響なし。
イヌ	雌10	5→15→35→75 →40→75 (経口)	血圧、心拍数、 心電図	35mg/kg/日以上で洞性頻脈。 75→40→75mg/kg/日 で心室性期外収縮、 QRS波増幅、S波増 幅、ST上昇及びT波増 高。 75mg/kg/日の10例中1 例で心室細動が死因と 考えられる死亡。
イヌ	雌6	15→35、70 (徐放 性製剤) →35 (速 放性製剤) (経口)	血圧、心拍数、 心電図	影響なし。
サル	雄4	40→80→160→240 160：4例 240：2例	血圧、心拍数、 心電図	40mg/kg/日以上で一過 性の血圧上昇及び心拍 数増加、並びに4例中1 例に単発の心室性期外 収縮。

メトホルミン塩酸塩：該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

<参考>

ビルダグリプチン：

ビルダグリプチン (10µM) は、ATP-感受性 K⁺チャンネル (スルホニルウレア受容体) を含む 84 種類のイオンチャンネル及び受容体に対して明らかな親和性を示さなかった。また、ビルダグリプチン (50µM) は、マウス骨髄細胞及び T 細胞の増殖に影響を及ぼさず、混合リンパ球反応によるヒト末梢血単核球 (PBMC) の増殖に対しても軽微な阻害であった。さらに、フィトヘマグルチニン刺激による PBMC の増殖に対するビルダグリプチンの IC₅₀ 値は 10µM 以上と推定された。

メトホルミン塩酸塩：該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

ラット及びイヌを用いた併用投与による用量漸増投与試験の結果から単回投与による概略の致死量 (ビルダグリプチン+メトホルミン) を推定すると、ラットでは 75+750 mg/kg 超、イヌでは 40+400mg/kg 超と考えられた。(下記「IX-2.(2)の項」参照)

(2) 反復投与毒性試験

ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与時の毒性プロファイルを検討する目的で、ラット及びイヌを用いた 13 週間までの反復投与毒性試験を実施した。併用投与による反復投与毒性試験の概要を下表に示す。

動物種	投与期間	投与経路	動物数/群	用量 (Vilda+Met ; mg/kg/日)
ラット (Wistar)	単回用量漸増; 4日間*	経口	雄2、雌2	10+100→30+300→75+750 (単回);75+750 (4日間)
	2週間*	経口	雄5、雌5	0+0、10+100、30+300、 60+600、60+0、0+600
	13週間	経口	雄10、雌10 回復性試験: 雄6、雌6	0+0、10+100、30+300、 100+1000、100+0、0+1000
イヌ (ビーグル)	単回用量漸増; 4日間*	経口	雄1、雌1	10+100→20+200→40+400 (単回);20+200 (4日間)
	2週間*	経口	雄1~2、 雌1~2	0+0、1.25+12.5、2.5+25、 5+50、5+0、0+50
	13週間	経口	雄3、雌3 回復性試験: 雄2、雌2	0+0、2.5+25、5+50、 10+50、10+0、0+50

Vilda：ビルダグリプチン、Met：メトホルミン

※用量設定を目的として GLP 非適用で実施した試験

1) ラット

ビルダグリプチンとメトホルミンを 100+1000mg/kg/日までの用量でラットに 13 週間反復経口投与した結果、毒性変化として体重減少若しくは体重増加量減少、摂餌量減少、網状赤血球数の減少、心臓及び肝臓重量の増加、胸腺重量の減少、並びに肺胞内泡沫状マクロファージ集簇が認められた。器官重量の変化に関連する病理組織学的変化は認められなかった。肺胞内泡沫状マクロファージ集簇はビルダグリプチンに関連した変化であり、その他の変化はいずれもメトホルミンに関連した変化と考えられた。0+1000mg/kg/日群の雄でみられた心臓重量の増加を除いて、いずれの変化も 4 週間の休薬による回復性が確認された。

2) イヌ

ビルダグリプチンとメトホルミンを 10+50mg/kg/日までの用量（投与 9 日以降、メトホルミン用量を 100mg/kg/日から 50mg/kg/日に減量）でイヌに 13 週間反復投与した結果、毒性変化として瀕死・死亡、糞便異常、体重減少、摂餌量減少、及び前立腺重量の減少が認められた。病理組織学的検査では、死亡例で死戦期における非特異的变化がみられたが、生存例ではビルダグリプチン若しくはメトホルミンに関連した病理組織学的変化は認められなかった。両剤に関連した糞便異常を除いて、いずれもメトホルミンに関連した変化と考えられた。

ラット及びイヌを用いた併用投与による反復投与毒性試験では、併用投与による新たな毒性の発現はみられず、既知の毒性の増強も認められなかった。イヌにおける無毒性量は比較的低用量であったが、正常血糖値のイヌがメトホルミンの血糖降下作用に対して高い感受性を示したことによるものと考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

動物種	試験の種類	投与経路	動物数/群	用量 (Vilda+Met ; mg/kg/日)	投与期間
ラット (Wistar)	胚・胎児発生	経口	25	0+0、10+100、30+300、100+1000、0+1000	妊娠6～17日
ラット (Wistar)	胚・胎児発生 TK	経口	3～5	0+0、10+100、30+300、100+1000、0+1000	妊娠6～17日
ウサギ (NZW)	胚・胎児発生 用量設定	経口	3～6	0+0、5+50、7.5+75、10+100、15+150、30+300、50+500	妊娠7～20日
ウサギ (NZW)	胚・胎児発生	経口	20	0+0、1+10、3+30、10+100	妊娠7～20日

Vilda : ビルダグリプチン、Met : メトホルミン、TK : toxicokinetics、NZW : New Zealand White

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の結果、ラットでは母動物で瀕死、体重及び摂餌量の減少がみられたが、いずれの用量でも母動物の生殖及び胚・胎児発生への影響は認められなかった。ウサギでは母動物の死亡・瀕死を含む一般状態の悪化、体重増加量及び摂餌量の減少がみられ、メトホルミンによる母動物毒性に関連した変化と考えられる吸収胚数の増加が認められた。いずれの動物種においても催奇形性を示唆する変化は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製剤：劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること 有効成分：メトホルミン塩酸塩 劇薬
X-2. 有効期間	3年
X-3. 包装状態での貯法	室温保存
X-4. 取扱い上の注意	20. 取扱い上の注意 使用期限内であっても、湿気を避けるため開封後はなるべく速やかに使用すること。
X-5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り その他の患者向け資材： エクメット配合錠を服用される患者さんとそのご家族へ (ノバルティスファーマ株式会社ホームページ) [https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/equmet/document/] 参照 (大日本住友製薬株式会社 医療関係者向けサイト) 【患者さん向け資材・指導箋】 [https://ds-pharma.jp/instruction/] 参照
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：アナグリプチン・メトホルミン塩酸塩配合剤、 アログリプチン安息香酸塩・メトホルミン塩酸塩配合剤
X-7. 国際誕生年月日	2007年11月14日 (EU)
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準記載年月日、販売開始年月日	エクメット配合錠 LD 製造販売承認年月日：2015年9月28日 承認番号：22700AMX01016000 薬価基準記載年月日：2015年11月26日 販売開始年月日：2015年11月26日 エクメット配合錠 HD 製造販売承認年月日：2015年9月28日 承認番号：22700AMX01017000 薬価基準記載年月日：2015年11月26日 販売開始年月日：2015年11月26日
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	再審査結果通知日：2020年12月24日 (厚生労働省発薬生1224第1号) 再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。
X-11. 再審査期間	4年間 (2015年9月28日～2019年9月27日)
X-12. 投薬期間制限に関する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

X-13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理コード
エクメット配合錠LD	3969104F1029	3969104F1029	100錠 (PTP) : 1245035020101 420錠 (PTP) : 1245035020201 500錠 (PTP) : 1245035020102 500錠 (バラ) : 1245035020301	622450301
エクメット配合錠HD	3969104F2025	3969104F2025	100錠 (PTP) : 1245042020101 420錠 (PTP) : 1245042020201 500錠 (PTP) : 1245042020102 500錠 (バラ) : 1245042020301	622450401

X-14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献
No. |
|--|-------------|
| 1) 社内資料：生物学的同等性及び食事の影響の検討 (2015年9月28日承認、CTD2.7.6-1.1.1) | [20155458] |
| 2) 社内資料：生物学的同等性の検討 (2015年9月28日承認、CTD2.7.6.1.1.2) | [20155459] |
| 3) Odawara M. et al. : Diabetes Ther. 2014;5(1):169-181 (PMID : 24604395) | [20141582] |
| 4) 社内資料：メトホルミン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした臨床試験 (LMF237A1301) (2015年9月28日承認、CTD2.7.6-4.1.1) | [20155464] |
| 5) Odawara M. et al. : Diabetes Ther. 2015; 6(1): 17-27 (PMID: 25691359) | [20155582] |
| 6) 社内資料：ビルダグリプチンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした臨床試験 (LMF237A1303) (2015年9月28日承認、CTD2.7.6-4.1.2) | [20155465] |
| 7) 小田原雅人ほか:
新薬と臨牀 2012; 61(12): 2593-2611 | [20126689] |
| 8) Mannucci E. et al. : Diabetes Nutr. Metab. 2004; 17(6): 336-342 (PMID : 15887627) | [20155583] |
| 9) D'Alessio D. A. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94(1): 81-88 (PMID : 18957505) | [20092326] |
| 10) 社内資料：各種DPP-4に対する阻害作用 (エクア錠 2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.1.1.1) | [20100259] |
| 11) 社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討(1) (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.1.2.2) | [20100242] |
| 12) 社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討(2) (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.1.2.2) | [20100243] |
| 13) 社内資料：各種DPPとビルダグリプチン複合体の解離半減期 (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.1.2.2) | [20100260] |
| 14) 社内資料：ビルダグリプチンのDPP-4に対する阻害及び結合様式 (エクア錠 2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.1.1.3) | [20100262] |
| 15) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験 (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.7.6-2.1.1) | [20100212] |
| 16) He Y.-L. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2010; 48(9): 582-595 (PMID: 20860912) | [20105312] |
| 17) Duttaroy A. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2011; 650(2-3): 703-7 (PMID : 21070766) | [20106966] |
| 18) 社内資料：ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスの膵β細胞に対する作用の検討 (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.3.1.2) | [20100252] |
| 19) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験 (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.7.6-2.1.2) | [20100248] |
| 20) Balas B. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92(4): 1249-1255 (PMID : 17244786) | [20091205] |
| 21) Azuma K. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93(2): 459-464 (PMID : 18042650) | [20092269] |
| 22) 社内資料：前糖尿病期及び2型糖尿病カニクイザルのHbA1cに対する検討 (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.2-2.2.4.2.4) | [20100247] |
| 23) Lee A. J. : Pharmacotherapy 1996; 16(3): 327-351 (PMID : 8726592) | [20155466] |
| 24) He Y.-L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2008; 65(3): 338-346 (PMID : 17961192) | [20092275] |
| 25) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討 (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.7.6-2.3.3.) | [20100225] |

- 26) He Y.-L. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.2013; 51(9): 693-703 (PMID : 23782585) [20144392]
- 27) He Y.-L. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol.2007; 63(7): 677-686 (PMID : 17486328) [20092203]
- 28) He Y.-L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2008; 48(1): 85-95 (PMID : 17986525) [20080282]
- 29) Ayalasonmayajula S. P. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 2007; 23(12): 2913-2920 (PMID : 17931461) [20092260]
- 30) He Y.-L. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 2007; 23(5): 1131-1138 (PMID : 17519080) [20092200]
- 31) He Y.-L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2007; 47(8): 998-1004 (PMID : 17660482) [20092209]
- 32) Serra D. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 46(7): 349-364 (PMID : 18793589) [20092292]
- 33) He Y.-L. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 2009; 25(5): 1265-1272 (PMID : 19364302) [20092904]
- 34) Yamaguchi M. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013; 51(8): 641-651(PMID : 23782587) [20133598]
- 35) Somogyi A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1987; 23(5): 545-551 (PMID : 3593625) [20155463]
- 36) He Y.-L. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2007; 46(9): 787-802 (PMID : 17713976) [20092212]
- 37) Tucker G.T. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1981; 12(2): 235-246 (PMID : 7306436) [20155584]
- 38) 社内資料：蛋白結合に関する検討 (*in vitro*) (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.4-4.2) [20100216]
- 39) Scheen A. J. : Clin. Pharmacokinet. 1996; 30(5): 359-371 (PMID : 8743335) [20155460]
- 40) He H. et al. : Drug Metab. Dispos. 2009; 37(3): 536-544 (PMID : 19074975) [20092332]
- 41) 社内資料：血液-脳関門通過性の検討 (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.5-2.6.5.5A) [20100254]
- 42) 社内資料：胎児への移行性の検討 (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.5-2.6.5.7) [20100255]
- 43) 社内資料：乳汁中への移行性の検討 (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.5-2.6.5.13D) [20100256]
- 44) 社内資料：組織への移行性の検討 (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.5-2.6.5.A) [20100257]
- 45) Pentikäinen P. J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979; 16(3): 195-202 (PMID : 499320) [20155461]
- 46) 社内資料：CYP代謝に関する検討 (*in vitro*) (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.4-7.2.2) [20100217]
- 47) 社内資料：CYP阻害に関する検討 (*in vitro*) (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.4-7.2.1) [20100218]
- 48) 社内資料：CYP誘導に関する検討 (*in vitro*) (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.4-7.2.3) [20100219]
- 49) 社内資料：代謝物の活性の検討 (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.2-3.1.2) [20100258]
- 50) Kimura N. et al. : Drug. Metab. Pharmacokinet. 2005; 20(5): 379-386 (PMID : 16272756) [20155462]
- 51) 社内資料：トランスポーターに関する検討(1) (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.4-7.1.1.4) [20100221]
- 52) 社内資料：トランスポーターに関する検討(2) (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.4-7.1.1.5) [20100222]
- 53) 社内資料：トランスポーターに関する検討(3) (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.4-7.1.1.1) [20100223]
- 54) 社内資料：トランスポーターに関する検討(4) (エクア錠2010年1月20日承認、CTD2.6.4-7.1.1.1) [20100224]
- 55) Tuchmann-Duplessis H. et al. : C R Hebd Seances Acad Sci. 1961; 10(253): 321-323 (PMID : 13778533) [20155457]

- 56) Mita, S. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2016; [20160466]
54(4): 305-314 (PMID : 26932305)
- 57) Song I.H.et al. : J. Acquired Immune Defic. Syndr. [20180270]
2016; 72(4): 400-407 (PMID : 26974526)
- 58) Johansson, S. et al. : Clin. Pharmacokinet. 2014; [20180271]
53(9): 837-847 (PMID : 25117183)

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

本剤は EU をはじめ、120 カ国以上の地域で承認されている（2021 年 5 月現在）。

主要国での承認状況

国名	販売名	承認年月	剤型・含量*
EU	Eucreas	2007 年 11 月	フィルムコート錠 50mg/850mg フィルムコート錠 50mg/1000mg

*ビルダグリプチン含量/メトホルミン塩酸塩含量

本邦における効能効果、用法用量は以下の通りである。

4. 効能又は効果

2 型糖尿病

ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。

6. 用法及び用量

通常、成人には 1 回 1 錠（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50mg/250mg 又は 50mg/500mg）を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。

EU の添付文書（2020 年 5 月改訂）の概略

販売名	Eucreas 50 mg/850 mg film-coated tablets Eucreas 50 mg/1000 mg film-coated tablets
剤型・含量	Eucreas 50 mg/850 mg film-coated tablets : Each film-coated tablet contains 50 mg of vildagliptin and 850 mg of metformin hydrochloride (corresponding to 660 mg of metformin). Eucreas 50 mg/1000 mg film-coated tablets : Each film-coated tablet contains 50 mg of vildagliptin and 1000 mg of metformin hydrochloride (corresponding to 780 mg of metformin).
効能・効果	Eucreas is indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus: - Eucreas is indicated in the treatment of adult patients who are unable to achieve sufficient glycaemic control at their maximally tolerated dose of oral metformin alone or who are already treated with the combination of vildagliptin and metformin as separate tablets. - Eucreas is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in adult patients inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea. - Eucreas is indicated in triple combination therapy with insulin as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients when insulin at a stable dose and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.
用法・用量	<i>Adults with normal renal function (GFR ≥ 90 ml/min)</i> The dose of antihyperglycaemic therapy with Eucreas should be individualised on the basis of the patient's current regimen, effectiveness and tolerability while not exceeding the maximum recommended daily dose of 100 mg vildagliptin. Eucreas may be initiated at either the

50 mg/850 mg or 50 mg/1000 mg tablet strength twice daily, one tablet in the morning and the other in the evening.

- For patients inadequately controlled at their maximal tolerated dose of metformin monotherapy:

The starting dose of Eucreas should provide vildagliptin as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) plus the dose of metformin already being taken.

- For patients switching from co-administration of vildagliptin and metformin as separate tablets: Eucreas should be initiated at the dose of vildagliptin and metformin already being taken.

- For patients inadequately controlled on dual combination with metformin and a sulphonylurea: The doses of Eucreas should provide vildagliptin as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) and a dose of metformin similar to the dose already being taken. When Eucreas is used in combination with a sulphonylurea, a lower dose of the sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

- For patients inadequately controlled on dual combination therapy with insulin and the maximal tolerated dose of metformin: The dose of Eucreas should provide vildagliptin dosed as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) and a dose of metformin similar to the dose already being taken.

The safety and efficacy of vildagliptin and metformin as triple oral therapy in combination with a thiazolidinedione have not been established.

Special populations

Elderly (≥ 65 years)

As metformin is excreted via the kidney, and elderly patients have a tendency to decreased renal function, elderly patients taking Eucreas should have their renal function monitored regularly (see sections 4.4 and 5.2).

Renal impairment

A GFR should be assessed before initiation of treatment with metformin-containing products and at least annually thereafter. In patients at increased risk of further progression of renal impairment and in the elderly, renal function should be assessed more frequently, e.g. every 3-6 months.

The maximum daily dose of metformin should preferably be divided into 2-3 daily doses. Factors that may increase the risk of lactic acidosis (see section 4.4) should be reviewed before considering initiation of metformin in patients with GFR<60 ml/min.

If no adequate strength of Eucreas is available, individual monocomponents should be used instead of the fixed dose combination.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Maximum daily dose is 3000 mg. Dose reduction may be considered in relation to declining renal function.	No dose adjustment.
45-59	Maximum daily dose is 2000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.	Maximal daily dose is 50 mg.
30-44	Maximum daily dose is 1000 mg. The starting dose is at most half of the maximum dose.	
<30	Metformin is contraindicated.	

Hepatic impairment

Eucreas should not be used in patients with hepatic impairment, including those with pre-treatment alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) > 3 times the upper limit of normal (ULN) (see sections 4.3, 4.4 and 4.8).

Paediatric population

Eucreas is not recommended for use in children and adolescents (< 18 years). The safety and efficacy of Eucreas in children and adolescents (< 18 years) have not been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.

Taking Eucreas with or just after food may reduce gastrointestinal symptoms associated with metformin (see also section 5.2).

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「妊婦、授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、EU 添付文書やオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ラット、ウサギ)でビルダグリプチン及びメトホルミンの胎児への移行が認められている。また、動物実験(ラット)でメトホルミンの催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。
[2.7、11.1.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で、ビルダグリプチン及びメトホルミンが乳汁中へ移行することが報告されている。

出典	記載内容/分類
EU の共通添付文書 (2020 年 5 月)	<p>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</p> <p><u>Pregnancy</u> There are no adequate data from the use of Eucreas in pregnant women. For vildagliptin studies in animals have shown reproductive toxicity at high doses. For metformin, studies in animals have not shown reproductive toxicity. Studies in animals performed with vildagliptin and metformin have not shown evidence of teratogenicity, but foetotoxic effects at maternotoxic doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Eucreas should not be used during pregnancy</p> <p><u>Breast-feeding</u> Studies in animals have shown excretion of both metformin and vildagliptin in milk. It is unknown whether vildagliptin is excreted in human milk, but metformin is excreted in human milk in low amounts. Due to both the potential risk of neonate hypoglycaemia related to metformin and the lack of human data with vildagliptin, Eucreas should not be used during breast-feeding (see section 4.3).</p> <p><u>Fertility</u> No studies on the effect on human fertility have been conducted for Eucreas (see section 5.3).</p>
オーストラリアの分類	C (2018 年 11 月)

参考：分類の概要 オーストラリアの分類

(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy) :

Category C

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に対する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、EU 共通添付文書の記載とほぼ同じである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
EU 共通添付文書 (2020年5月)	Paediatric population Eucreas is not recommended for use in children and adolescents (< 18 years). The safety and efficacy of Eucreas in children and adolescents (< 18 years) have not been established. No data are available.

XIII. 備考

XⅢ-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管チューブの通過性

個別に照会すること
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

XⅢ-2. その他の関連資料

他剤との配合変化（物理化学的变化）
個別に照会すること
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1

販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8