

貯法：  
室温保存

使用期限：  
包装に表示の使用期限内に使用する  
こと

選択的DPP-4阻害薬  
[2型糖尿病治療薬]

処方箋医薬品  
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

**エクア錠50mg**  
**Equa® Tablets 50mg**  
ビルダグリプチン錠




|      |                  |
|------|------------------|
| 承認番号 | 22200AMX00233000 |
| 薬価収載 | 2010年4月          |
| 販売開始 | 2010年4月          |
| 国際誕生 | 2007年2月          |

 **NOVARTIS**

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病の患者〔インスリンの適用である。〕
3. 重度の肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕
4. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕

**【組成・性状】**

| 品名     | エクア錠50mg  |   |   |
|--------|---|---|---|
| 成分・含量  | 1錠中ビルダグリプチン50mg   |   |   |
| 添加物    | セルロース、乳糖、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム  |   |   |
| 性状     | 白色～微黄白色の片面割線入りの素錠   |   |   |
| 外形     |  |  |  |
| 識別コード  | NVR FB  |   |   |
| 大きさ(約) | 直径：8.0mm 厚さ：3.6mm 質量：0.20g  |   |   |

**【効能又は効果】**

**2型糖尿病**

**【用法及び用量】**

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。

**〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉**

中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、50mgを1日1回朝に投与するなど、慎重に投与すること。（「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照）

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕
- (2) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、【薬物動態】の項参照）
- (3) 心不全（NYHA分類Ⅲ～Ⅳ）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕
- (4) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照）

- (5) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕
  - 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  - 2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
  - 3) 激しい筋肉運動
  - 4) 過度のアルコール摂取者
- (6) 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。〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者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。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おそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、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こと。（「1. 慎重投与」、「3. 相互作用」、「4. 副作用」の項参照）
- (2) 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ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT（GPT）又はAST（GOT）等の肝機能検査値の異常を認められた場合には、本剤の投与を中止するなど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、本剤の投与を中止し、その後回復した場合でも再投与しないこと。（「4. 副作用」の項参照）
- (3) 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。（「4. 副作用」の項参照）
- (4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (5) 本剤の適用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った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (6) 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ヵ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。
- (7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (8) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるため、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。
- (9) 本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。
- (10) 本剤と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。



### 3. 相互作用

本剤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。(【薬物動態】の項参照)

#### 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       |
|---|--|---------------|
| 血糖降下作用を増強する薬剤<br>糖尿病用剤<br>スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤<br>ビグアナイド系薬剤<br>インスリン製剤<br>チアゾリジン系薬剤<br>α-グルコシターゼ阻害剤<br>速効型インスリン分泌促進剤<br>GLP-1受容体作動薬<br>SGLT2阻害剤等<br>β-遮断剤<br>サリチル酸剤<br>MAO阻害剤<br>フィブラート系薬剤等 | 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おそれがある。低血糖のリスクを軽減するため、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こと。(「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用」の項参照)<br>低血糖症状が認められた場合には通常シヨ糖を投与するが、α-グルコシターゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。 | 血糖降下作用の増強による。 |
| 血糖降下作用を減弱する薬剤<br>アドレナリン<br>副腎皮質ホルモン<br>甲状腺ホルモン等   | 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。 |
| アンジオテンシン変換酵素阻害剤   | 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。     |

### 4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、1,128例中290例(25.7%)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36例(3.2%)、空腹34例(3.0%)、無力症22例(2.0%)等であった。

(効能又は効果の一変承認時までの集計)

#### (1) 重大な副作用

- 1) **肝炎、肝機能障害** (いずれも頻度不明) : ALT (GPT) 又はAST (GOT) の上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) **血管浮腫** (頻度不明) : 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ので、観察を十分に行い、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。(「3. 相互作用」の項参照)
- 3) **低血糖症** : 本剤の投与により低血糖症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ことから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。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。(「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「【臨床成績】」の項参照)
- 4) **横紋筋融解症** (頻度不明) : 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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ので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **急性肺炎** (頻度不明) : 急性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

で、観察を十分に行い、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。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

- 6) **腸閉塞** (頻度不明) : 腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。(「1. 慎重投与」の項参照)
- 7) **間質性肺炎** (頻度不明) : 間質性肺炎があらわれることがあるので、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。

**\*\*8) 類天疱瘡** (頻度不明) : 類天疱瘡があらわれることがあるので、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

|            | 頻度不明    | 1%~5%未満                               | 1%未満                                    |
|------------|---------|---------------------------------------|---|
| 血液及びリンパ系障害 | —       | —                                     | 血小板数減少                                  |
| 神経系障害      | —       | めまい、振戦                                | 頭痛                                      |
| 心臓障害       | —       | 動悸                                    | —                                       |
| 血管障害       | —       | —                                     | 高血圧                                     |
| 胃腸障害       | —       | 便秘、腹部膨満、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加              | 鼓腸、上腹部痛、腹部不快感、胃炎、悪心、下痢、消化不良、胃食道逆流性疾患    |
| 肝胆道系障害     | —       | —                                     | ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP増加、ALP増加 |
| 筋骨格系障害     | —       | —                                     | 関節痛                                     |
| 皮膚障害       | 皮膚剥脱、水疱 | 多汗症                                   | 湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹                          |
| その他        | —       | 空腹、無力症、血中CK (CPK) 増加、血中CK (CPK) -MB増加 | CRP増加、末梢性浮腫、体重増加、悪寒                     |

#### 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット及びウサギ)で、胎児への移行が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔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。〕

#### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

#### 8. 過量投与

**徴候、症状** : 外国人健康成人を対象とした反復投与試験において、以下の症状及び検査所見が確認されている。

本剤400mg投与で、筋痛、錯感覚、発熱、浮腫、リパーゼ増加(基準値上限の2倍以上)、600mg投与で、手足の浮腫、CK (CPK) 増加、AST (GOT) 増加、CRP増加、ミオグロビン増加等が認められた。全ての症状及び検査所見は本剤投与中止後に回復した。

**処置** : 過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により除去されない。

#### 9. 適用上の注意

**薬剤交付時** : 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

## 10. その他の注意

(1) マウスを用いた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回用量でのヒト暴露量(AUC)の199倍)群の雌で乳腺腺癌の発生日数が増加し、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日数が増加した。

(2) カニクイザルの13週間経口投与毒性試験において、50mg 1日2回用量でのヒト暴露量(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的水泡、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。

また、カニクイザル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(CPK)、ALT(GPT)及びAST(GOT))の上昇、体温低下、血圧低下又は頻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。

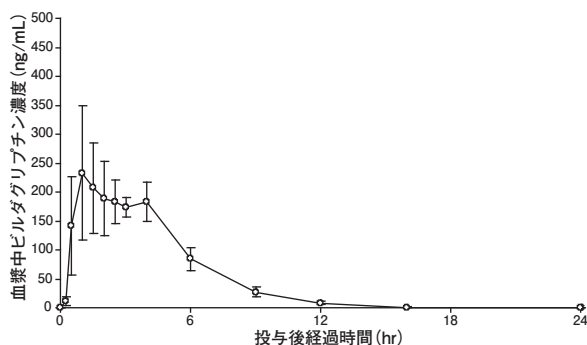
なお、同様の毒性所見は他の動物種(マウス、ラット、イヌ及びウサギ)及びヒトでは報告されていない。

## 【薬物動態】

### 1. 血漿中濃度

#### (1) 単回投与

健康成人男子に本剤25、50、100、200及び400mgを単回経口投与したとき、ビルダグリプチンは速やかに吸収され、血漿中の未変化体は投与後1.33～2.75時間で最高血漿中濃度に到達した。また、Cmax及びAUCは投与量の増加に比例して増大し、消失半減期は200mgまで約2時間であった。<sup>1)</sup>(本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)



ビルダグリプチン50mgを単回経口投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移 (n=6, 平均値±標準偏差)

ビルダグリプチン50mgを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

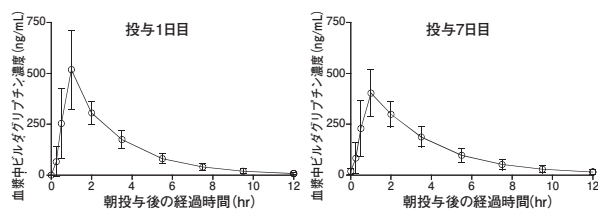
| Cmax (ng/mL) | Tmax (h)         | AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL) | T <sub>1/2</sub> (h) |
|--------------|------------------|------------------------------|----------------------|
| 272 ± 77     | *1.50 (1.0, 4.0) | 1,139 ± 80                   | 1.77 ± 0.23          |

n=6, 平均値±標準偏差、※: 中央値(最小値、最大値)

#### (2) 反復投与

2型糖尿病患者(16名)に本剤50mgを1日2回7日間反復経口投与したときの、投与1日目及び7日目の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。

血漿中トラフ濃度より算出した累積率はおよそ1であり、本剤50mgを1日2回7日間反復投与したとき血漿中への累積は認められなかった。<sup>2)</sup>



ビルダグリプチン50mgを1日2回7日間経口投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移 (n=16, 平均値±標準偏差)

ビルダグリプチン50mgを1日2回7日間経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 投与日 | Cmax (ng/mL) | Tmax (h)        | AUC <sub>0-12h</sub> (ng·h/mL) | T <sub>1/2</sub> (h) | Rac          |
|-----|--------------|-----------------|--------------------------------|----------------------|--------------|
| 1   | 524 ± 186    | *1.0 (0.5, 2.0) | 1,480 ± 312                    | 1.78 ± 0.308         | -            |
| 7   | 415 ± 105    | *1.0 (0.5, 2.0) | 1,490 ± 344                    | 2.41 ± 0.771         | 1.01 ± 0.114 |

n=16, 平均値±標準偏差、※: 中央値(最小値、最大値)、Rac: 累積率[投与7日目のAUC<sub>0-12h</sub>/投与1日目のAUC<sub>0-12h</sub>]

#### (3) 食事の影響

健康成人男子(24名)に本剤100mgを食後30分に単回経口投与したとき、Cmaxは空腹時投与に比べ19%低下した。Tmaxは、本剤投与前に食事を摂取することにより1.75時間から2.5時間に延長された。<sup>3)</sup>(本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)

(外国人のデータ)

ビルダグリプチン100mgを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

| 投与日 | Cmax (ng/mL) | Tmax (h)          | AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL) |
|-----|--------------|-------------------|------------------------------|
| 空腹時 | 538 ± 149    | *1.75 (0.75, 4.0) | 2,500 ± 564                  |
| 食後  | 431 ± 95     | *2.5 (0.5, 6.0)   | 2,215 ± 403                  |

n=24, 平均値±標準偏差、※: 中央値(最小値、最大値)

## 2. 吸収

健康成人男子(12名)に本剤50mgを経口投与したときのバイオアベイラビリティは約85%であった。<sup>4)</sup>

(外国人のデータ)

## 3. 分布

ビルダグリプチンの*in vitro*血漿蛋白結合率は9.3%であった。<sup>5)</sup>

## 4. 代謝

(1) 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(*in vitro*)。<sup>6-8)</sup>

(2) 健康成人男子(4名)に<sup>14</sup>C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。<sup>9)</sup>(本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照) (外国人のデータ)

## 5. 排泄

\*\* (1) 健康成人男子(6名)に本剤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。ビルダグリブ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。<sup>12</sup>

\*\*\* (2) 健康成人男子 (4名) に<sup>14</sup>C標識したビルダグリブチン100mgを単回経口投与したとき、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。<sup>9)</sup> (本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)

(外国人のデータ)

(3) ビルダグリブ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糖蛋白の輸送基質であることが示されている(みかけの $K_m$ 値が0.5mM以上) (*in vitro*)。<sup>10~13)</sup>

## 6. 腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害患者 (24名) に本剤100mgを単回経口投与したとき、ビルダグリブチンの $AUC_{0-4h}$ は健康被験者に比べて軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な患者でそれぞれ2.01倍、1.31倍、2.33倍、1.42倍高く、 $C_{max}$ はそれぞれ1.66倍、1.08倍、1.56倍、1.24倍高かった。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が必要な患者で健康被験者よりそれぞれ1.7倍、2.6倍、6.1倍、6.7倍高く、 $C_{max}$ はそれぞれ1.6倍、2.4倍、5.4倍、8.1倍高かった。透析によってビルダグリブチンは投与量の約3%が除去された。M20.7は透析によって血漿中濃度が透析前の50%以下に低下した。<sup>14)</sup>

軽度から重度の腎機能障害患者 (48名) に本剤50mgを1日1回14日間経口投与したとき、ビルダグリブチンの $AUC_{0-24h}$ は健康被験者に比べて軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者でそれぞれ1.40倍、1.71倍、2.00倍高く、 $C_{max}$ はそれぞれ1.37倍、1.32倍、1.36倍高かった。M20.7の $AUC_{0-24h}$ は、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で健康被験者よりそれぞれ1.66倍、3.20倍、7.30倍高く、 $C_{max}$ はそれぞれ1.57倍、2.56倍、5.55倍高かった。グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-24h}$ は、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で健康被験者よりそれぞれ1.35倍、2.69倍、7.25倍高く、 $C_{max}$ はそれぞれ1.13倍、1.60倍、3.00倍高かった。<sup>15)</sup>

(本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)

(外国人のデータ)

健康被験者及び腎機能障害患者にビルダグリブチン100mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 投与群<br>(腎機能障害の程度)     | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}$<br>(h)      | $AUC_{0-t}$<br>(ng·h/mL) | $T_{1/2}$<br>(h) | $CL_R$<br>(L/h) |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------|-----------------|
| 健康被験者<br>n=24         | 477 ± 114            | *1.00<br>(0.50, 2.00) | 1,872 ± 461              | 3.95 ± 1.82      | 12.36 ± 3.36    |
| 軽度<br>n=6             | 792 ± 229            | *1.50<br>(1.50, 2.00) | 3,764 ± 967              | 2.83 ± 0.76      | 6.06 ± 2.71     |
| 中等度<br>n=6            | 514 ± 279            | *1.25<br>(0.50, 2.00) | 2,451 ± 1,343            | 3.89 ± 1.64      | 5.98 ± 4.21     |
| 重度<br>n=6             | 745 ± 235            | *1.00<br>(0.50, 4.00) | 4,363 ± 2,069            | 3.55 ± 0.35      | 1.44 ± 0.75     |
| 血液透析の<br>必要な患者<br>n=6 | 591 ± 166            | *1.50<br>(1.50, 3.00) | 2,656 ± 532              | 8.05 ± 6.26      | -               |

平均値 ± 標準偏差、※：中央値 (最小値、最大値)

軽度： $CL_{Cr}$ が50 ~ 80mL/min、中等度： $CL_{Cr}$ が30 ~ 50mL/min、重度： $CL_{Cr}$ が30mL/min未満

## 7. 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害患者 (16名) に本剤100mgを単回経口投与したとき、軽度及び中等度の肝機能障害患者におけるビルダグリブチンの $AUC_{0-t}$ は、それぞれ20%及び8%低下したが、重度の肝機能障害患者では22%上昇した。軽度、中等度の肝機能障害患者の $C_{max}$ は健康被験者と比べて約25%低かったが、重度の肝機能障害患者では健康被験者と同程度であった。軽度、中等度、重度の肝機能障害患者のM20.7の $AUC_{0-t}$ は、健康被験者と比べてそれぞれ27%、49%、92%高く、同様に $C_{max}$ はそれぞれ23%、46%、65%高かった。<sup>16)</sup> (本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照) (外国人のデータ)

健康被験者及び肝機能障害患者にビルダグリブチン100mgを単回経口投与時の薬物動態パラメータ

| 投与群<br>(肝機能障害の程度) | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $T_{max}$<br>(h)      | $AUC_{0-t}$<br>(ng·h/mL) | $T_{1/2}$<br>(h) |
|-------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------|
| 健康被験者<br>n=6      | 675 ± 263            | *1.25<br>(1.00, 3.00) | 2,567 ± 428              | 2.01 ± 0.50      |
| 軽度<br>n=6         | 497 ± 229            | *1.25<br>(1.00, 2.00) | 2,076 ± 514              | 4.92 ± 4.86      |
| 中等度<br>n=6        | 512 ± 166            | *1.00<br>(0.50, 3.00) | 2,411 ± 740              | 3.08 ± 1.59      |
| 重度<br>n=4         | 632 ± 247            | *2.04<br>(1.00, 4.00) | 3,322 ± 1,472            | 2.40 ± 0.25      |

平均値 ± 標準偏差、※：中央値 (最小値、最大値)

軽度：Child-Pughスコア5 ~ 6、中等度：Child-Pughスコア7 ~ 9、重度：Child-Pughスコア10 ~ 12

## 8. 高齢者

70歳以上の高齢者 (20名) に本剤100mgを単回経口投与したときの $AUC$ 及び $C_{max}$ は、非高齢者 (18 ~ 40歳) に比較してそれぞれ1.32倍及び1.18倍高かった。<sup>17)</sup> (本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)

(外国人のデータ)

## \*\*\* 9. 薬物間相互作用

日本人2型糖尿病患者 (24名) を対象に本剤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日目のビルダグリブチンの $C_{max}$ 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ことから、ボグリボースとの併用時に本剤の用量調節は必要ないと考えられた。<sup>18)</sup>

外国人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、また、外国人2型糖尿病患者を対象にグリブド、ビオグリタゾン、メトホルミンとの薬物間相互作用を検討した。ビルダグリブチン及び併用薬の薬物動態は変化しなかった。<sup>19~24)</sup>

## 【臨床成績】

### 1. 単剤療法

(1) プラセボ対照二重盲検比較試験

1) 食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者 (291例) を対象に、本剤10、25、50mg又はプラセボを1日2回12週間経口投与し、主要評価項目をHbA1c (JDS) 値の投与前からの変化量として実施した。HbA1c (JDS) 値の変化量は、ビルダグリブチンの用量の増加に伴い増加した。低血糖症の発現率は本剤10、25、50mg及びプラセボが、それぞれ4.2% (71例中



3例)、0%(72例中0例)、2.6%(76例中2例)及び1.4%(72例中1例)であった。<sup>25)</sup>(本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)

プラセボ対照二重盲検比較試験(12週時)の結果

|                   | HbA1c(JDS)(%) |         | 空腹時血糖(mg/dL) |          | 食後血糖2時間値(mg/dL) |         |
|-------------------|---------------|---------|--------------|----------|-----------------|---------|
|                   | 投与前からの変化量     | プラセボとの差 | 投与前からの変化量    | プラセボとの差  | 投与前からの変化量       | プラセボとの差 |
| プラセボ              | 0.28          | -       | 2.39         | -        | 3.68            | -       |
| ビルダグリブチン10mg 1日2回 | -0.53         | -0.82*  | -11.07       | -13.46** | -62.47          | -66.15* |
| ビルダグリブチン25mg 1日2回 | -0.67         | -0.95*  | -14.12       | -16.51*  | -57.71          | -61.38* |
| ビルダグリブチン50mg 1日2回 | -0.92         | -1.20*  | -24.67       | -27.06*  | -62.09          | -65.76* |

# : p<0.001 (閉手順により検定の多重性を調整)

※ : p<0.001 (検定の多重性は考慮せず)

※※ : p=0.007 (検定の多重性は考慮せず)

- 2) 食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者(239例)を対象に、本剤50mg 1日1回、50mg 1日2回、100mg 1日1回又はプラセボを12週間経口投与し、主要評価項目をHbA1c(JDS)値の投与前からの変化量として実施した。投与12週のHbA1c(JDS)値の変化量(50mg 1日1回、50mg 1日2回、100mg 1日1回、プラセボ)は、それぞれ-0.78%、-0.86%、-0.86%、0.13%であり、ビルダグリブチンはプラセボに対し、いずれも有意な低下を示し(p<0.001、有意水準5%(Hochbergのステップアップ法))、血糖コントロールを改善させた。投与12週の空腹時血糖値の変化量は、それぞれ-15.92mg/dL、-16.50mg/dL、-15.08mg/dL、-0.93mg/dLであり、プラセボとの差は、それぞれ-14.99mg/dL、-15.57mg/dL、-14.15mg/dLであった(p<0.001)。また、低血糖症はいずれの投与群でも認められなかった。<sup>26)</sup>(本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)

(2) 実薬対照二重盲検比較試験

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者(380例)を対象に、本剤50mg 1日2回又はボグリボース0.2mg 1日3回を12週間経口投与し、主要評価項目をHbA1c(JDS)値の投与前からの変化量として実施した。ビルダグリブチンはボグリボースに対する優越性を示し、血糖コントロールを改善させた。低血糖症の発現率はビルダグリブチンが0%(188例中0例)、ボグリボースが0.5%(192例中1例)であった。<sup>27)</sup>

実薬対照二重盲検比較試験(12週時)の結果

|          | HbA1c(JDS)(%) |           | 空腹時血糖(mg/dL) |           | 食後血糖2時間値(mg/dL) |           |
|----------|---------------|-----------|--------------|-----------|-----------------|-----------|
|          | 投与前からの変化量     | ボグリボースとの差 | 投与前からの変化量    | ボグリボースとの差 | 投与前からの変化量       | ボグリボースとの差 |
| ボグリボース   | -0.38         | -         | -7.81        | -         | -19.79          | -         |
| ビルダグリブチン | -0.95         | -0.57*    | -24.06       | -16.25*   | -51.50          | -31.71*   |

※ : p<0.001

2. スルホニルウレア剤併用プラセボ対照二重盲検比較試験

食事療法、運動療法に加えスルホニルウレア剤単独で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者(202例)を対象に、本剤50mg 1日2回又はプラセボをスルホニルウレア剤に加え12週間経口投与し、主要評価項目をHbA1c(JDS)値の投与前からの変化量として実施した。投与12週のHbA1c(JDS)値の変化量はビルダグリブチンが-1.00%、プラセボが-0.06%であり、ビルダグリブチンはプラセボに対し、有意(p<0.001)な低下を示し、血糖コントロールを改善させた。投与12週の空腹時血糖値の変化量はビルダグリブチンが-20.91mg/dL、プラセボが6.25mg/dLであり、プラセボとの差は-27.16mg/dLであった(p<0.001)。また、低血糖症の発現率はビルダグリブチンが2.0%(102例中2例)、プラセボが1.0%(100例中1例)であった。<sup>28)</sup>

3. 長期投与試験

- 1) 食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者(103例)、もしくは、食事療法、運動療法に加えスルホニルウレア剤単独で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者(53例)を対象に、本剤50mg 1日2回もしくはスルホニルウレア剤に加え本剤50mg 1日2回を52週間経口投与した。主要評価項目は長期投与時の安全性を確認することとした。いずれも投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。最終評価時のHbA1c(JDS)値の変化量はそれぞれ-0.80%、-0.64%であった。また、低血糖症の発現率はビルダグリブチン単剤投与が0%(103例中0例)、スルホニルウレア剤との併用療法が3.8%(53例中2例)であった。<sup>29)</sup>
- 2) 食事療法、運動療法に加えメトホルミン、チアゾリジン剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤(グリニド)単独で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者(58例、62例、62例、63例)を対象に、各薬剤に加え本剤50mg 1日2回を52週間経口投与した。主要評価項目は長期併用投与時の安全性を確認することとした。いずれも投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。最終評価時のHbA1c(JDS)値の変化量はメトホルミンとの併用では-0.75%、チアゾリジン剤との併用では-0.92%、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤との併用では-0.94%、グリニドとの併用では-0.64%であった。また、低血糖症の発現率はメトホルミンとの併用では1.7%(58例中1例)であった。チアゾリジン剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、グリニドとの併用では低血糖症は認められなかった。<sup>30)</sup>

【薬効薬理】

グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)は、インスリン分泌促進作用及びグルカゴン分泌抑制作用を有し、糖代謝において重要な役割を果たしている。ビルダグリブチンは、DPP-4を選択的かつ可逆的に阻害し、内因性GLP-1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分泌を抑制し、血糖降下作用を発揮する。<sup>31-34)</sup>

## 1. DPP-4阻害作用

ビルダグリプチンはヒト血漿DPP-4を濃度依存的に阻害し、 $IC_{50}$ 値は2.7nMであった。<sup>35)</sup> また、ビルダグリプチンは、ヒトDPP-4 (組換え体) に対して高い親和性を示し、 $K_i$ 値は2~3nMであった。<sup>31, 32)</sup>

## 2. 血漿GLP-1に対する作用

2型糖尿病患者に本剤50mgを1日2回7日間反復経口投与すると、血漿GLP-1濃度が上昇した。<sup>2)</sup>

## 3. インスリン抵抗性に対する作用

2型糖尿病患者に本剤50mgを1日2回41日間反復経口投与し、インスリンクランプ試験を実施したところ、インスリン抵抗性を表す指標が改善した。<sup>36)</sup> (外国人のデータ)

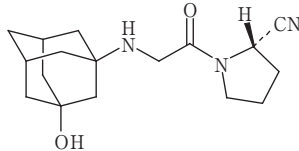
## 4. 血糖降下作用及び耐糖能改善作用

(1) 前糖尿病期及び2型糖尿病のカニクイザルにビルダグリプチンを1日1回10週間反復経口投与すると、HbA1cが、投与前値に比較してそれぞれ0.6%及び1.2%低下した。<sup>37)</sup>

(2) 2型糖尿病患者に本剤50mgを1日2回7日間反復経口投与すると、食後血糖及び空腹時血糖が低下した。<sup>2)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ビルダグリプチン (Vildagliptin)

化学名：(2S)-1-[[[3-Hydroxytricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-yl]amino]acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile

分子式： $C_{17}H_{25}N_3O_2$

分子量：303.40

性状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。水及びエタノール (99.5) に溶けやすい。

融点：約150℃

分配係数：1.255 (1-オクタノール/水)、0.0042 (1-オクタノール/0.1mol/L塩酸)、0.035 (1-オクタノール/pH4.0緩衝液)、0.25 (1-オクタノール/pH6.8緩衝液)

### 【包装】

エクア錠50mg 100錠 (PTP)  
420錠 (PTP)  
500錠 (PTP)  
500錠 (バラ)  
1,000錠 (PTP)

### 【主要文献】

- 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験 [EQUA00001]
- He Y.-L. et al. : Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. 48(9),582, 2010 [EQAF00039]
- 社内資料：健康成人を対象とした食事による薬物動態への影響 [EQUA00003]
- He Y.-L. et al. : Clin.Pharmacokinet. 46(9),787, 2007 [EQAM00155]
- 社内資料：蛋白結合に関する検討 (in vitro) [EQUA00005]
- 社内資料：CYP代謝に関する検討 (in vitro) [EQUA00006]
- 社内資料：CYP阻害に関する検討 (in vitro) [EQUA00007]
- 社内資料：CYP誘導に関する検討 (in vitro) [EQUA00008]
- He H. et al. : Drug Metab.Dispos. 37(3),536, 2009 [EQAM00264]
- 社内資料：トランスポーターに関する検討 (1) [EQUA00010]
- 社内資料：トランスポーターに関する検討 (2) [EQUA00011]

- 社内資料：トランスポーターに関する検討 (3) [EQUA00012]
- 社内資料：トランスポーターに関する検討 (4) [EQUA00013]
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討 [EQUA00014]
- He Y.-L. et al. : Int.J.Clin.Pharmacol. Ther. 51(9),693, 2013 [EQAF00126]
- He Y.-L. et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol. 63(7),677, 2007 [EQAM00145]
- He Y.-L. et al. : Br.J.Clin.Pharmacol. 65(3),338, 2008 [EQAM00202]
- Yamaguchi M. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 51(8),641, 2013 [EQAM00798]
- He Y.-L. et al. : J.Clin.Pharmacol. 48(1),85, 2008 [EQAM00186]
- Ayalasomayajula S.P. et al. : Curr.Med.Res.Opin. 23(12),2913, 2007 [EQAM00184]
- He Y.-L. et al. : Curr.Med.Res.Opin 23(5),1131, 2007 [EQAM00141]
- He Y.-L. et al. : J.Clin.Pharmacol. 47(8),998, 2007 [EQAM00151]
- Serra D. et al. : Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. 46(7),349, 2008 [EQAM00219]
- He Y.-L. et al. : Curr.Med.Res.Opin. 25(5),1265, 2009 [EQAM00280]
- Kikuchi M. et al. : Diabetes Res.Clin.Pract. 83(2),233, 2009 [EQAM00257]
- 菊池方利ほか：新薬と臨牀 59(2),121, 2010 [EQA00010]
- Iwamoto Y. et al. : Diabetes Obes.Metab. 12(8),700, 2010 [EQAF00031]
- Kikuchi M. et al. : Diabetes Res.Clin.Pract. 89(3),216, 2010 [EQAF00032]
- 菊池方利ほか：新薬と臨牀 59(2),137, 2010 [EQA00011]
- 小田原雅人ほか：新薬と臨牀 61(12),2593, 2012 [EQA000369]
- 社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討 (1) [EQUA00031]
- 社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討 (2) [EQUA00032]
- 社内資料：DPP-4に対する阻害様式の検討 [EQUA00033]
- Ahrén Bo : Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 21(4), 517, 2007 [EQAS00056]
- 社内資料：DPP-4に対する阻害作用の検討 [EQUA00034]
- Azuma K. et al. : J.Clin.Endocrinol.Metab. 93(2),459, 2008 [EQAM00196]
- 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 [EQUA00036]

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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  
\* 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30  
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(18)

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