

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エクメット配合錠LD、エクメット配合錠HD
[一 般 名] ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 11 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 8 月 18 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①エクメット配合錠 LD、②エクメット配合錠 HD
[一 般 名]	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
[申 請 者 名]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 27 日
[剤形・含量]	①1錠中に、ビルダグリプチンを 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩を 250 mg 含有する錠剤 ②1錠中に、ビルダグリプチンを 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 27 年 8 月 18 日

[販 売 名] ①エクメット配合錠 LD、②エクメット配合錠 HD
[一 般 名] ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 11 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本配合剤の配合意義は認められ、また、本配合剤の 2 型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、単剤併用投与から本配合剤への切り替えによる有効性、安全性、アドヒアランスへの影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・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。

[用法・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 50 mg/250 mg 又は 50 mg/500 mg）を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 7 月 2 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①エクメット配合錠 LD、②エクメット配合錠 HD
- [一 般 名] ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
- [申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 26 年 11 月 27 日
- [剤形・含量] ①1錠中に、ビルダグリプチンを 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩を 250 mg 含有する錠剤
②1錠中に、ビルダグリプチンを 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩を 500 mg 含有する錠剤
- [申請時効能・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。
- [申請時用法・用量] 通常、成人にはビルダグリプチン/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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エクメット配合錠（以下、「本配合剤」）は、ジペプチジルペプチダーゼ-4（Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」）阻害薬であるビルダグリプチンとビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩との配合剤である。本邦において、申請者が製造販売しているビルダグリプチン製剤（販売名：エクア錠 50 mg）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」の効能・効果にて承認されている。その後、2013 年 2 月にビルダグリプチン製剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬との併用療法を含む「2 型糖尿病」の効能・効果¹にて承認されている。一方、メトホルミン塩酸塩製剤は、1961 年に「糖尿病」の効能・効果にて承認されたが、1970 年代に米国で類薬のフェンホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスの死亡例が多数報告されたことから、1977 年以降に、スルホニルウレア剤（以下、「SU 剤」）が効果不十分な場合あるいは副作用等により使用不適当な場合に限る旨の効能・効果に限定され、最高用量も 1 日 750 mg に制限された。その後、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号）に基づき効能・効果及び用法・用量を見直すことを目的とした承認事項一部変更承認申請がなさ

¹ 『「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 22 年 7 月 9 日付薬食審査発 0709 第 1 号）に基づき、医療現場でビルダグリプチン製剤との併用が想定される他の経口血糖降下薬（ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤及び速効型インスリン分泌促進剤）との併用療法に係る長期投与試験が実施され、当該試験成績と既承認効能に係る臨床試験成績を以って効能・効果を「2 型糖尿病」に変更する承認事項一部変更承認申請がなされ、承認された。

れ、2009年5月に単独療法が追加承認され、2010年1月にはメトホルミン塩酸塩を有効成分とする「メトグルコ錠 250 mg」が最高用量1日 2250 mgまでの用法・用量で承認された。

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DPP-4を阻害することにより、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示す。一方、メトホルミン塩酸塩は、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。このように、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塩酸塩を投与することで、これらの要因を改善することが可能となり、各薬剤の単独療法を上回る血糖降下作用が期待できると考え、申請者は本配合剤の開発を開始した。

今般、申請者は、得られた臨床試験成績等より、本配合剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。なお、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の配合剤²は、2015年6月現在、120の国と地域で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬（ビルダグリプチン）は、既承認製剤「エクア錠 50 mg」（以下、「エクア錠」）の原薬と同一である。

原薬（メトホルミン塩酸塩）は、MF登録番号 [REDACTED] ([REDACTED] [REDACTED]) 及びMF登録番号 [REDACTED] ([REDACTED] [REDACTED]) のメトホルミン塩酸塩を用いる。なお、原薬（メトホルミン塩酸塩）は、申請者により日本薬局方「メトホルミン塩酸塩」の適合品として管理されている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤はフィルムコーティング錠であり、1錠中にビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を、それぞれ50 mg及び250 mg含有する製剤（以下、「50/250 mg錠」）並びに50 mg及び500 mgを含有する製剤（以下、「50/500 mg錠」）が申請されている。製剤には、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、ポリエチレングリコール、タルク、黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、 [REDACTED] 混合、打錠、フィルムコーティング、包装からなる工程により製造される。重要工程として [REDACTED] 工程が設定されている。

3) 製剤の管理

² 海外における製剤は、1錠中にビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を、それぞれ50 mg及び500 mg、50 mg及び850 mg、50 mg及び1000 mg含有する錠剤（フィルムコーティング錠）である。

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（（1）薄層クロマトグラフィー、（2）高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、純度試験（類縁物質（HPLC）、XXXXXXXXXX（ガスクロマトグラフィー））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、溶出性（HPLC）、定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、確認試験（HPLC）が追加された。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表1のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	PTP/アルミニウムピロー包装又は ポリエチレン瓶（乾燥剤付ポリブ ロピレンキャップ）包装	24ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日 医薬審発第0603004号）に基づき、PTP（ポリ塩化ビニル及びポリ塩化ビニリデンから成るフィルム/ヒートシールコーティングを施したアルミニウム箔）/アルミニウムピロー包装又はポリエチレン瓶（乾燥剤付ポリプロピレンキャップ）包装で室温保存するとき、36ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は36ヵ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

製剤設計の妥当性について

機構は、製剤の安定性試験において、50/250 mg錠と比較して50/500 mg錠ではビルダグリプチン由来類縁物質の経時的な増加量が大きい傾向が認められていること及びエクア錠と比べてエクメット配合錠（以下、「本配合剤」）のビルダグリプチン由来類縁物質の規格上限値が高いことを踏まえ、本配合剤の製剤設計の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。原薬と添加剤の配合変化試験の結果、ビルダグリプチンに対するメトホルミン塩酸塩の含有量が高くなるほどビルダグリプチンが分解し、類縁物質の生成量が増加した。海外では、ビルダグリプチンに対するメトホルミン塩酸塩の割合がより高い製剤（50/850 mg錠及び50/1000 mg錠）も製造販売しているが、本配合剤の規格値は国内外で共通の設定としているため、より安定性が劣る製剤も含めた値となっている。エクア錠ではメトホルミン塩酸塩が誘発するビルダグリプチンの分解は起こり得ないことから、エクア錠と比べて本配合剤の規格上限値が高くなった。なお、ビルダグリプチン由来類縁物質の規格上限値における安全性は、毒性試験により確認されていることから、規格値の設定は妥当と考えている（「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略> (4) その他の毒性試験 不純物の毒性試験」の項を参照）。

機構は、原薬間の相互作用により、本配合剤の安定性がエクア錠と比べて劣るとされていることから、これらの原薬を組み合わせる配合剤とする製剤設計の妥当性について再度説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ビルダグリプチンの主要分解経路が加水分解であることから、本配合剤の開発において、水分がビルダグリプチンの安定性に影響を及ぼさないように添加剤及び製造方法の検討を行い、保存による分解物の増加が比較的少ない添加剤及び製造方法を選択した。また、製剤の保存開始時の水分量がビルダグリプチンの安定性に影響を及ぼすことが確認されていることから、製剤の出荷時の水分量を管理する。さらに、製剤の包装形態をより水分透過性の低いものにするとともに、本配合剤のビルダグリプチン由来類縁物質の規格値を、本邦製造販売予定の製剤の実測値及び安定性試験成績に基づく設定に見直した。以上より、本配合剤の製剤設計は妥当と考える。

機構は、以下のように考える。本配合剤の安定性は、含有する各有効成分の単剤同士を併用することができることを踏まえると、各単剤の安定性と比べて劣らないことは重要であると考え。申請当初、本配合剤のビルダグリプチン由来類縁物質の規格値は、より安定性が劣る海外の製剤も考慮し広く設定されていたが、審査の過程で当該規格値が適切に見直され、ビルダグリプチンの安定性に影響を及ぼす水分量の管理が追加設定されたこと等から、本配合剤についても一定の安定性を確保することは可能と考え、申請者の回答を了承して差し支えないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

エクメット配合錠（以下、「本配合剤」）の有効成分であるビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を併用投与したときの薬理試験については、「エクア錠 50 mg」の承認事項一部変更承認申請時に評価済みのため、新たな資料は提出されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を併用投与したときの薬物動態学的相互作用については、「エクア錠 50 mg」初回承認申請時に評価済みのため、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用投与による反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験、並びに不純物の毒性試験の成績が提出された。GLP 非適用であった一部の試験については、参考資料として提出された。

(1) 単回投与毒性試験

ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の併用投与による単回投与毒性試験は実施されていない。本配合剤の急性毒性については、併用投与による用量漸増投与毒性試験において評価された。

1) ラット用量漸増投与毒性試験 (4.2.3.2-1 : 参考資料)

用量漸増投与試験では、雌雄 Wistar ラットにビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 10/100、30/300 及び 75/750 mg/kg が試験 1、3 及び 5 日目にそれぞれ経口投与された。最高用量においても一般状態、体重及び剖検で毒性所見は認められなかった。

反復投与試験では、雌雄 Wistar ラットにビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 0/0 (溶媒⁴) 及び 75/750 mg/kg/日が 4 日間反復経口投与された。75/750 mg/kg/日群で体重増加抑制又は体重減少が認められたが、一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査で毒性所見は認められなかった。

2) イヌ用量漸増投与毒性試験 (4.2.3.2-4 : 参考資料)

用量漸増投与試験では、雌雄ビーグル犬にビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 10/100、20/200 及び 40/400 mg/kg が試験 1、3 及び 6 日目にそれぞれ経口投与された。最高用量において嘔吐、糞便異常 (下痢、軟便、粘液便) 及び体重減少が認められたが、死亡は認められなかった。

反復投与試験では、雌雄ビーグル犬にビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 20/200 mg/kg/日が 4 日間反復経口投与された。嘔吐、糞便異常 (下痢、軟便等) 及び体重減少が認められた。投与 2 日目の投与後に雌 1/1 例が死亡し、当該動物では、心臓の心筋壊死及び出血並びに消化管のうっ血が認められた。心臓の所見は、低血糖又は乳酸アシドーシスに関連した心筋の灌流低下に起因した死戦期における変化と考えられたが、発現機序の詳細は不明とされている。消化管のうっ血は心機能低下に伴う二次的変化と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

雌雄 Wistar ラットにビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 0/0 (溶媒⁴)、10/100、30/300、100/1000、100/0 及び 0/1000 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。0/0、100/1000、100/0 及び 0/1000 mg/kg/日群については回復性試験群が設定され、投与期間終了後 4 週間の休薬による回復性について検討された。

30/300 mg/kg/日群で流涎及び下腹部の汚れ、体重増加抑制、100/1000 及び 0/1000 mg/kg/日群で一般状態の悪化 (脱毛、軟便、円背位等)、体重減少、摂餌量の変動 (投与 36 日目まで減少し、その後増加)、網状赤血球数の低値、肝臓、心臓及び腎臓重量の増加、胸腺重量の減少、100/1000 及び 100/0 mg/kg/日群で肺胞内泡沫状マクロファージ集簇が認められた。

4 週間の休薬期間終了時には、脱毛、下腹部の汚れ、心臓重量の増加を除き、回復性が認められた。

以上より、30/300 mg/kg/日群で認められた所見は軽度であり、毒性学的意義は低いと考えられたことから、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩併用投与時の無毒性量は 30/300 mg/kg/日と判断されている。投与 11 週目における 30/300 mg/kg/日群のビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩の曝露量 (AUC_{0-24 h}、以下同様) は雄で 9460/104000 ng・h/mL 及び雌で 9130/102000 ng・h/mL であり、臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量⁵のそれぞれ約 4.1/5.7 倍及び約 4.0/5.6 倍であった。

2) イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

雌雄ビーグル犬にビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 0/0 (溶媒⁴)、2.5/25、5/50、10/100、10/0 及び 0/100 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。0/0、10/100、10/0 及び 0/100 mg/kg/日

⁴ 精製水

⁵ 日本人健康成人男性に本配合剤50/500 mgを単回投与した試験 (LMF1101試験) におけるビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の AUC_{0-24 h}は1153.13及び9125.36 ng・h/mLであったことから、本配合剤50/500 mgを1日2回投与した場合のビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の血漿中曝露量は2306.26及び18250.72 ng・h/mLと推定されている。

群については回復性試験群が設定され、投与期間終了後 4 週間の休薬による回復性について検討された。

10/100 mg/kg/日群の雌 1/5 例が投与 3 日目に、0/100 mg/kg/日群の雌 1/5 例が投与 5 日目に死亡した。これらの群では投与 5～8 日目の投与が中止され、投与 9 日目からメトホルミン塩酸塩の投与量のみが減量され、10/50 及び 0/50 mg/kg/日（以下、「10/100→50 mg/kg/日」及び「0/100→50 mg/kg/日」）として投与が再開された。減量後にも、10/100→50 mg/kg/日群の雌 1/5 例が投与 12 日目に、0/100→50 mg/kg/日群の雌 1/5 例が投与 34 日目に死亡しており、0/100→50 mg/kg/日群では投与 34 及び 35 日にも投与が中止された。補助飼料摂取後直ちに一般状態の悪化（眼瞼下垂、横臥等）に回復が認められたこと及び特定の死因を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、メトホルミン塩酸塩による低血糖が死亡の原因と判断されている。

溶媒群を除く投薬群で糞便異常、5/50、10/100→50 及び 0/100→50 mg/kg/日群で体重減少、10/100→50 及び 0/100→50 mg/kg/日群で嘔吐、流涎、自発運動低下、接触時冷感、脱水及び削瘦、摂餌量の減少、網状赤血球数の低値、血清クレアチニンの高値、前立腺重量の減少、0/100→50 mg/kg/日群で一過性の間欠性左脚ブロック、R 波増高及び陰性 T 波、赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）の低値、ケトン尿が認められた。

4 週間の休薬期間終了時には、回復性が認められた。なお、血清クレアチニンの高値については、当該所見が認められた動物は死亡又は投与期間終了時に剖検されたため、回復性を評価できなかった。

以上より、2.5/25 mg/kg/日群において糞便異常が認められたが、用量依存性は認められず、休薬により完全に回復したため、当該所見の毒性学的意義は低いと考えられたことから、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩併用投与時の無毒性量は 2.5/25 mg/kg/日と判断されている。投与 11 週目における 2.5/25 mg/kg/日群のビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩の曝露量は雄で 1460/22900 ng・h/mL 及び雌で 1780/32000 ng・h/mL であり、臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量⁵のそれぞれ約 0.6/1.3 倍及び約 0.8/1.8 倍であった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1)

妊娠 Wistar ラットにビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 0/0 (溶媒⁴)、10/100、30/300、100/1000 及び 0/1000 mg/kg/日が妊娠 6～17 日まで経口投与された。

100/1000 mg/kg/日群の母動物 2/20 例が瀕死状態を呈したため、妊娠 12 及び 17 日に安楽死された。

母動物への影響として、100/1000 及び 0/1000 mg/kg/日群で被毛の汚れ及び流涎、体重増加抑制及び体重減少、摂餌量減少が認められたが、生殖機能に対する影響は認められなかった。

胚・胎児への影響として、100/1000 mg/kg/日群で軽度の骨化遅延が認められたが、胎児体重、性比、外表及び内臓検査において異常は認められなかった。

以上より、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩併用投与時の母動物に対する無毒性量は 30/300 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 100/1000 mg/kg/日と判断されている。妊娠 17 日における 30/300 mg/kg/日群及び 100/1000 mg/kg/日群のビルダグリプチン/メトホルミン曝露量はそれぞれ 12100/135000 ng・h/mL 及び 39900/448000 ng・h/mL であり、臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量⁵のそれぞれ約 5.2/7.4 倍及び約 17.3/24.5 倍であった。

2) ウサギ胚・胎児発生に関する用量設定試験 (4.2.3.5.2-3 : 参考資料)

妊娠 NZW ウサギにビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 0/0 (溶媒⁴)、5/50、7.5/75、10/100、15/150、30/300 及び 50/500 mg/kg/日 が妊娠 7~20 日まで経口投与された。

15/150 mg/kg/日群では、妊娠 10 及び 14 日にそれぞれ 1/3 例が死亡又は安楽死された。また、30/300 mg/kg/日群の 2/3 例が妊娠 10 日に、50/500 mg/kg/日群の 2/3 例が妊娠 8 日に死亡又は安楽死されたため、30/300 及び 50/500 mg/kg/日群ではそれぞれ妊娠 10 及び 8 日に投与が中止され、剖検された。

母動物への影響として、7.5/75 mg/kg/日以上群で糞量減少、軟便、体重増加抑制、摂餌量減少、15/150 mg/kg/日以上群で横臥位、体重減少、30/300 mg/kg/日群で腎臓の褪色が認められたが、生殖機能への影響は認められなかった。

胚・胎児への影響については、胎児体重及び外表検査において異常は認められなかった。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-4)

妊娠 NZW ウサギにビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 0/0 (溶媒⁴)、1/10、3/30、10/100 及び 0/100 mg/kg/日 が妊娠 7~20 日まで経口投与された。

10/100 及び 0/100 mg/kg/日群では、一般状態の悪化 (無便、下痢、接触時冷感、運動失調等) が認められ、10/100 mg/kg/日群の 2/20 例及び 0/100 mg/kg/日群の 4/20 例が妊娠 18~21 日に死亡又は安楽死された。

母動物への影響として、3/30 mg/kg/日以上群の併用投与群及び 0/100 mg/kg/日群で糞量減少、軟便、体重増加抑制、10/100 及び 0/100 mg/kg/日群で摂餌量減少が認められたが、生殖機能への影響は認められなかった。

胚・胎児への影響として、10/100 mg/kg/日群で早期吸収胚数の高値が認められたが、胎児の外表、内臓及び骨格検査において異常は認められなかった。

以上より、3/30 mg/kg/日群で認められた体重増加抑制は軽度の一過性変化で毒性学的意義は低いと考えられたことから、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩併用投与時の母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 3/30 mg/kg/日と判断されている。妊娠 20 日における 3/30 mg/kg/日群のビルダグリプチン/メトホルミン曝露量は 994/14300 ng・h/mL であり、臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量⁵のそれぞれ約 0.4/0.8 倍であった。

(4) その他の毒性試験

不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発第 0624001 号 (ICH Q3B (R2 ガイドライン)) で規定された「安全性確認の必要な閾値」を超える規格値が設定されたビルダグリプチン由来不純物 202-01、209-01、207-01 及び 366-98 の安全性が評価された。202-01、209-01 及び 207-01 については、本配合剤の規格値を超える濃度の各不純物を含む被験物質を用いた毒性試験 (ラット 4 週間反復経口投与毒性試験、細菌を用

いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験)において各不純物の安全性が確認されている⁶。不純物 366-98 については、以下の毒性試験において安全性が確認された。

1) 不純物 366-98 のラット単回経口投与毒性試験 (4.2.3.7.6-1)

雌雄 SD ラットに不純物 366-98 が 200 及び 2000 mg/kg/日の用量で単回経口投与された。

本試験において死亡は認められず、一般状態観察、体重測定及び剖検においても異常は認められなかった。

以上より、不純物 366-98 の概略の致死量は 2000 mg/kg/日超と判断されている。

2) 不純物 366-98 のラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.7.6-2)

雌雄 Wistar ラットに不純物 366-98 が 0 (溶媒⁷)、50、150 及び 1000 mg/kg/日の用量で 4 週間反復経口投与された。

本試験において死亡は認められず、一般状態観察、機能観察総合評価、体重及び摂餌量測定、血液検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定並びに病理組織学的検査において毒性所見は認められなかった。

以上より、不純物 366-98 の無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断されている。

3) 不純物 366-98 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (4.2.3.7.6-3)

細菌を用いた復帰突然変異試験により不純物 366-98 の遺伝子突然変異誘発性が評価された。

代謝活性化系の有無に関わらず、いずれの菌株においても復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかったことから、不純物 366-98 に遺伝子突然変異誘発性はないと判断されている。

4) 不純物 366-98 のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (4.2.3.7.6-4)

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験により不純物 366-98 の染色体異常誘発性が評価された。

代謝活性化系の有無に関わらず、染色体構造異常を有する細胞数の増加は認められなかったが、代謝活性化系非存在下において倍数性を有する細胞数の増加が認められた。

以上より、不純物 366-98 に染色体構造誘発性はないが、有糸分裂過程及び細胞周期の進行に影響を及ぼして数的異常を誘発する可能性があるとして判断されている。なお、申請者は、本試験における倍数体非発現最高濃度は不純物 366-98 の推定ヒト血中濃度の 1000000 倍以上であることから、臨床使用時における数的異常の発現リスクは低いと説明している。

<審査の概略>

申請者は、ビルダグリプチン又はメトホルミン塩酸塩単剤の毒性と併用投与時の毒性について、以下のように説明している。

ラット反復併用投与毒性試験では、ビルダグリプチンに関連した変化として肺胞内泡沫状マクロファージ集簇、メトホルミン塩酸塩に関連した変化として体重増加抑制又は体重減少、摂餌量減少、網状赤血球数の低値、肝臓及び心臓重量の増加、胸腺重量の減少が認められた。また、イヌ反復併用投与毒性試験では、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩に関連した変化として糞便異常、メトホルミン塩酸塩に関連した変化として体重減少、摂餌量減少、前立腺重量の減少等が認められた。以上より、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は認められず、既知の毒性の増強も認められなかった。

⁶ 「エクア錠 50 mg」に係る審査報告書 (平成 21 年 11 月) を参照

⁷ プロピレングリコール

ラット及びウサギを用いた併用投与による胚・胎児発生に関する試験では、ウサギで早期吸収胚数の高値が認められたが、メトホルミン塩酸塩の母動物毒性に関連した変化と考えられた。また、いずれの動物種においても催奇形性は認められなかった。

ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の併用投与毒性試験の無毒性量における曝露量を、本配合剤を投与したヒトの曝露量と比較した結果、イヌを用いた反復投与毒性試験の無毒性量におけるビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の曝露量はヒトの曝露量と比較してそれぞれ約 0.7 倍及び約 1.5 倍であった。イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験において、ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 10/0 mg/kg/日投与時に毒性所見は認められておらず、当該用量投与時のビルダグリプチンの曝露量 (6470 ng・h/mL) はヒトの曝露量の約 2.8 倍であったことを踏まえると、イヌの無毒性量における曝露量がヒトの曝露量を下回った原因としては、無毒性量 (2.5/25 mg/kg/日) を超える用量群ではメトホルミン塩酸塩による毒性が発現した可能性が考えられる。本配合剤はビルダグリプチン、メトホルミン塩酸塩ともに既承認用量内での配合であり、臨床上問題となる薬物動態学的相互作用が認められていないこと⁶を踏まえると、ヒトの曝露量はイヌの無毒性量における曝露量を上回っているが、本配合剤を糖尿病治療に使用する上でのリスクを示すものではないと考えられる。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の無毒性量におけるビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の曝露量も、ヒトの曝露量に比較して低値 (約 0.4 倍及び約 0.8 倍) であった。当該試験の無毒性量はメトホルミン塩酸塩に関連する母動物毒性によって規定されており、メトホルミン塩酸塩の毒性に対するウサギの感受性が高いことが原因と考えられた。なお、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は、メトホルミン塩酸塩製剤について禁忌とされており、本配合剤についても禁忌とすることとした。

機構は、提出された資料及び併用投与時に毒性に関する申請者の考察について特段の問題点はなく、非臨床毒性評価の観点から本配合剤の臨床使用について特段の懸念はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

本項では試験名について、例えば CLMF237A1301 試験を LMF1301 試験と略記している。

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

エクメット配合錠 (以下、「本配合剤」) の評価資料として、生物学的同等性試験 (LMF1101 及び LMF1102 試験) の成績が提出された。また、LMF1101 試験において食事の影響が検討された。ビルダグリプチン及びメトホルミン未変化体のヒト血漿中濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法が用いられ、定量下限は、それぞれ 2.00 及び 5.00 ng/mL であった。

(1) 本配合剤 (50/500 mg 錠) と単剤併用投与時の生物学的同等性及び食事の影響試験 (5.3.1.2-1 : LMF1101 試験<■■■年■■月〜■■月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 50 例) を対象に、ビルダグリプチン 50 mg 単剤 (エクア錠 50 mg) とメトホルミン塩酸塩 500 mg 単剤 (メトグルコ錠 250 mg) の併用投与時と、ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩 500 mg を含有する本配合剤 (以下、「50/500 mg 錠」) 投与時の

生物学的同等性を検討するために、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験⁸が実施された。また、50/500 mg 錠における食事の影響についても検討された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に 50/500 mg 錠 1 錠又は「エクア錠 50 mg」1 錠及び「メトグルコ錠 250 mg」2 錠を空腹時（10 時間絶食）に単回経口投与とされ、第 3 期⁸に 50/500 mg 錠 1 錠を食後に単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 7 日以上とされた。

総投与例数 50 例全例が安全性解析対象集団とされ、有害事象及び同意撤回により投与中止となった各 1 例を除く 48 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、ビルダグリプチンの最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-24h} 」）の幾何平均値の比（50/500 mg 錠投与時/単剤併用投与時）とその 90%信頼区間は、0.97 [0.90, 1.04] 及び 0.99 [0.96, 1.02] であり、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）（以下、「BEガイドライン」）における同等性の判定基準内であった。50/500 mg 錠投与時及び単剤併用投与時のビルダグリプチンの最高血漿中濃度到達時間（以下、「 T_{max} 」）（中央値（最小値, 最大値）、以下同様）は 3.00 (1.00, 5.02) 及び 3.00 (1.50, 5.00) 時間、消失半減期（以下、「 $T_{1/2}$ 」）（平均値±標準偏差、以下同様）は 1.89±0.317 及び 1.88±0.207 時間であった。メトホルミン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（50/500 mg 錠投与時/単剤併用投与時）とその 90%信頼区間は、0.99 [0.93, 1.05] 及び 1.00 [0.94, 1.05] であり、BEガイドラインにおける同等性の判定基準内であった。50/500 mg 錠投与時及び単剤併用投与時のメトホルミン未変化体の T_{max} は 3.00 (0.75, 5.02) 及び 3.00 (1.00, 5.00) 時間、 $T_{1/2}$ は 3.96±0.777 及び 4.09±0.781 時間であった。

食事の影響について、50/500 mg 錠投与後のビルダグリプチンの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）とその 90%信頼区間は、1.05 [0.95, 1.17] 及び 1.08 [1.02, 1.15] であり、空腹時投与時及び食後投与時のビルダグリプチンの T_{max} は 3.00 (1.00, 5.00) 及び 2.50 (1.00, 4.00) 時間、 $T_{1/2}$ は 1.91±0.261 及び 1.75±0.134 時間であった。50/500 mg 錠投与後のメトホルミン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）とその 90%信頼区間は、0.74 [0.68, 0.80] 及び 0.90 [0.83, 0.98] であり、空腹時投与時及び食後投与時のメトホルミン未変化体の T_{max} は 3.00 (1.00, 5.00) 及び 4.00 (1.50, 5.00) 時間、 $T_{1/2}$ は 3.83±0.705 及び 3.94±0.599 時間であった。

安全性について、有害事象は 50/500 mg 錠の空腹時投与時に 6/49 例 6 件、単剤併用投与時に 4/49 例 5 件、50/500 mg 錠の食後投与時に 3/24 例 4 件認められ、このうち、50/500 mg 錠の空腹時投与時の 2 例 2 件（食欲減退、異常感）、50/500 mg 錠の食後投与時の 1 例 1 件（好酸球百分率増加）及び単剤併用投与時の 1 例 1 件（好酸球百分率増加）は治験薬との関連が否定できない有害事象（以下、「副作用」）と判断された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、50/500 mg 錠の空腹時投与時の 1 例（手骨折）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 本配合剤（50/250 mg 錠）と単剤併用時の生物学的同等性試験（5.3.1.2-2 : LMF1102 試験< 年 月～ 月 >）

⁸ 食事の影響は、第 1 期に「エクア錠 50 mg」1 錠及び「メトグルコ錠 250 mg」2 錠、第 2 期に 50/500 mg 錠を服用した被験者 24 例を対象に、第 3 期として検討された。

日本人健康成人男性（目標被験者数 50 例）を対象に、ビルダグリプチン錠 50 mg 単剤（エクア錠 50 mg）とメトホルミン塩酸塩 250 mg 単剤（メトグルコ錠 250 mg）の併用投与時と、ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩 250 mg を含有する本配合剤（以下、「50/250 mg 錠」）投与時の生物学的同等性及び安全性を検討するために、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に 50/250 mg 錠 1 錠又は「エクア錠 50 mg」1 錠及び「メトグルコ錠 250 mg」1 錠を空腹時（10 時間絶食）に単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 7 日以上とされた。

総投与例数 50 例全例が安全性解析対象集団とされ、同意撤回により投与中止となった 1 例を除く 49 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、ビルダグリプチンの C_{max} 及び $AUC_{0-24 h}$ の幾何平均値の比（50/250 mg 錠投与時/単剤併用投与時）とその 90%信頼区間は、0.96 [0.91, 1.02] 及び 0.99 [0.97, 1.01] であり、BE ガイドラインにおける同等性の判定基準内であった。50/250 mg 錠投与時及び単剤併用投与時のビルダグリプチンの T_{max} （中央値（最小値, 最大値）、以下同様）は 2.50 (0.75, 5.00) 及び 2.50 (0.50, 5.00) 時間、 $T_{1/2}$ （平均値±標準偏差、以下同様）は 1.76 ± 0.269 及び 1.71 ± 0.185 時間であった。50/250 mg 錠投与時及び単剤併用投与時のメトホルミン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-24 h}$ の幾何平均値の比（50/250 mg 錠投与時/単剤併用投与時）とその 90%信頼区間は、1.00 [0.96, 1.04] 及び 0.99 [0.97, 1.02] であり、BE ガイドラインにおける同等性の判定基準内であった。50/250 mg 錠投与時及び単剤併用投与時のメトホルミン未変化体の T_{max} は 2.50 (0.50, 5.00) 及び 2.50 (1.00, 5.00) 時間、 $T_{1/2}$ は 3.58 ± 0.696 及び 3.53 ± 0.612 時間であった。

安全性について、有害事象は 50/250 mg 錠投与時に 4/50 例 8 件、単剤併用投与時に 5/49 例 7 件認められ、このうち、50/250 mg 錠投与時の 3 例 6 件（血中ビリルビン増加、無力症、悪心/嘔吐/発熱/白血球百分率数異常）、単剤併用投与時の 1 例 1 件（血中ビリルビン増加）が副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 生物学的同等性について

機構は、提出された生物学的同等性試験（LMF1101 及び LMF1102 試験）の成績より、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩各単剤と本配合剤は生物学的に同等とみなして差し支えないと判断した。

(2) 食事の影響について

機構は、本配合剤（50/500 mg 錠）の食事の影響を検討した LMF1101 試験において、メトホルミン未変化体の C_{max} が空腹時投与と比較して食後投与時では約 26%の低下が認められた理由と食事が本配合剤の有効性及び安全性に与える影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。空腹時と比較して食後に本配合剤（50/500 mg 錠）を投与したときにメトホルミン未変化体の C_{max} の低下が認められた理由は、メトホルミンの生物薬剤学的特性に起因したものと考えられる。メトホルミン塩酸塩は高い溶解性及び低い膜透過性を有する化合物に分類されるが、この特性を有する化合物は、消化管内における食事の成分との相互作用により化合物の吸収が遅延すること、及び食事による胃内容物排出速度の遅延により化合物の吸収が遅延す

ることが示唆されている⁹。食事の影響を検討した LMF1101 試験において、食後投与時のメトホルミン未変化体の C_{max} が空腹時投与と比較して低下したことが血糖降下作用に影響する可能性は否定できないものの、その低下の程度は個体間変動（27%）と同程度であり、 AUC_{0-24h} は空腹時と食後投与時で差が認められなかったことから、本配合剤の有効性及び安全性に有意な影響を及ぼす可能性は低いと推測する。なお、メトホルミン塩酸塩単剤においても食後に単回投与したときに空腹時投与に比べて C_{max} が約 20% 低下するが、 AUC_{0-48h} に差は認められておらず¹⁰、本配合剤及びメトホルミン塩酸塩単剤を投与したときの食事の影響は同程度と考えられた。また、当該試験における有害事象及び副作用の発現状況は、空腹時投与時に 6/49 例（12.2%）及び 2/49 例（4.1%）、食後投与時に 3/24 例（12.5%）及び 1/24 例（4.2%）であった。本配合剤を用いて実施した第 III 相試験（LMF1303 試験）では、朝食及び夕食時に治験薬を経口投与することとされ、治験薬投与と食事のタイミングに関する厳密な時間規定は設定されなかったが、有効性が認められ、安全性において臨床的に大きな問題は認められていない。以上より、食事は本配合剤の有効性及び安全性に影響を与えないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

本配合剤の有効成分であるビルダグリブチン及びメトホルミン塩酸塩を併用投与したときの薬物動態学的相互作用について、「エクア錠 50 mg」初回承認申請時に評価済みのため、新たな資料は提出されていない。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人を対象とした第 III 相試験（LMF1301、LMF1303 及び LAF1308 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、海外試験 3 試験（LAF2308、LAF2338 及び LAF2354 試験¹¹）の成績が提出された。LAF1308 試験の成績については、「エクア錠 50 mg」の「2 型糖尿病」の効能・効果に係る承認事項一部変更承認申請時に提出されたものであり、既に評価済みである。以下に主な試験の成績を記述する。なお、以下において HbA1c は特記のない限り NGSP 値で表記されている。

⁹ Wu CY and Benet LZ, *Pharm Res*, 2005; 22: 11-23、高木、日本薬理学雑誌 2009; 134: 24-7

¹⁰ 「メトグルコ錠 250 mg、同錠 500 mg」の添付文書

¹¹ LAF2308 試験：メトホルミン塩酸塩 1500 mg/日以上で効果不十分な 2 型糖尿病患者（HbA1c：6.5%超 8.5%以下）を対象に、ビルダグリブチン 100 mg/日併用投与（1553 例（安全性解析対象集団、以下同様））に対するグリメピリド 2~6 mg/日併用投与（1546 例）の非劣性を検討するため、104 週間（最長 3 年間）の実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

LAF2338 試験：メトホルミン塩酸塩 1500 mg/日以上で効果不十分な 2 型糖尿病患者（HbA1c：7.5%以上 11%以下）を対象に、ビルダグリブチン 100 mg/日併用投与（510 例）に対するグリクラジド 80~320 mg/日併用投与（493 例）の非劣性を検討するため、52 週間の実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

LAF2354 試験：メトホルミン塩酸塩 1500 mg/日以上で効果不十分な 2 型糖尿病患者（HbA1c：7.5%以上 11%以下）を対象に、ビルダグリブチン 100 mg/日併用投与（295 例）に対するピオグリタゾン塩酸塩 30 mg/日併用投与（280 例）の非劣性を検討するため、52 週間（二重盲検期：24 週間）の実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

(1) メトホルミン塩酸塩で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした検証試験 (5.3.5.1-1: LMF1301 試験<2011 年 12 月~2013 年 2 月>)

食事・運動療法に加えメトホルミン塩酸塩で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者¹² (目標被験者数 136 例、各群 68 例) を対象に、ビルダグリプチンを併用投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期/導入期 (2~18 週間)¹³ 及び二重盲検投与期 (12 週間) から構成された。

用法・用量は、試験期間を通じてメトホルミン塩酸塩が一定の用法・用量 (1 回 250 mg を 1 日 2 回又は 1 回 500 mg を 1 日 2 回) で経口投与された上で、二重盲検投与期においてビルダグリプチン 1 回 50 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕に 12 週間経口投与とされた。なお、症例の割付にはメトホルミン塩酸塩の用量 (1 回 250 mg を 1 日 2 回又は 1 回 500 mg を 1 日 2 回) が層別因子とされた。

割付後治験薬が投与されなかった 1 例を除く総投与例数 138 例 (併用群 68 例、メトホルミン塩酸塩単独群 70 例) 全例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、「FAS」) とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 6 例 (併用群 2 例、メトホルミン塩酸塩単独群 4 例) であり、その内訳は有害事象 3 例 (併用群 1 例、メトホルミン塩酸塩単独群 2 例)、治験実施計画書の不遵守 2 例 (併用群 1 例、メトホルミン塩酸塩単独群 1 例) 及び追跡不能 1 例 (メトホルミン塩酸塩単独群) であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量は表 2 のとおりであり、併用群ではメトホルミン塩酸塩単独群と比較して統計学的に有意な低下が認められた ($p < 0.001$ 、ANCOVA モデル、閉検定手順による検定の多重性を調整¹⁴)。

表 2 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量 (LMF1301 試験: FAS)

投与群	ベースライン ^{a)}	最終評価時 (LOCF)	ベースラインからの変化量	メトホルミン塩酸塩単独群との群間差 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{b),c)}
併用群 (n=68)	7.99±0.10	6.93±0.09	-1.07±0.06	-0.98 [-1.15, -0.80]	<0.001
メトホルミン塩酸塩単独群 (n=70)	8.01±0.12	7.91±0.11	-0.09±0.06	—	—

単位: %、平均値±標準誤差 (ベースラインからの変化量は調整済み平均値±標準誤差)、—: 該当せず、CI: 信頼区間

a) ベースラインの測定値が欠測の場合は、ベースラインより前の直近の測定値が採用された。

b) 投与群及びメトホルミン塩酸塩の用量を分類変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル

c) 有意水準両側 5%

主要な副次評価項目について、併用群におけるメトホルミン塩酸塩の用量別のベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量は表 3 のとおりであった。

¹² 主な選択基準: スクリーニング期 (二重盲検投与期開始 14 週前) の BMI が 20 kg/m² 以上 35 kg/m² 以下、スクリーニング期 (二重盲検投与期開始 14 週前) 及び導入期 (二重盲検投与期開始 2 週前) の HbA1c が 7.0% 以上 10.0% 以下で空腹時血糖値が 270 mg/dL 未満の 20 歳以上 75 歳未満の 2 型糖尿病患者。

¹³ スクリーニング期の来院後 2~4 週間以内に導入期 (二重盲検投与期開始前 12~14 週間) に移行し、一定の用法・用量のメトホルミン塩酸塩 (1 回 250 mg を 1 日 2 回又は 1 回 500 mg を 1 日 2 回) が投与された。スクリーニング期の来院前 10 週間以上にわたって一定の用法・用量のメトホルミン塩酸塩 (1 回 250 mg を 1 日 2 回又は 1 回 500 mg を 1 日 2 回) を用いて単独療法が行われている場合は、導入期を経ずに、2~4 週間のスクリーニング期の後に二重盲検投与期に組み入れられた。

¹⁴ 主要評価項目及び主な副次評価項目における 3 つの検定について、以下の順による閉検定手順により検定の多重性を調整

1) 被験者全体の併用群 vs メトホルミン塩酸塩単独群 2) 併用群のうちメトホルミン塩酸塩 250 mg 群の治療効果 3) 併用群のうちメトホルミン塩酸塩 500 mg 群の治療効果

表3 併用群におけるメトホルミン塩酸塩の用量別のベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量 (LMF1301試験：FAS)

投与群		ベースライン ^{a)}	最終評価時 (LOCF)	ベースラインからの変化量 ^{b)}	p値 ^{b),c)}
併用群	メトホルミン塩酸塩 250 mg 併用群 (n=34)	7.91±0.13	6.88±0.10	-1.06 [-1.24, -0.88]	<0.001
	メトホルミン塩酸塩 500 mg 併用群 (n=34)	8.07±0.15	6.98±0.16	-1.06 [-1.24, -0.88]	<0.001

単位：%、平均値±標準誤差（ベースラインからの変化量は調整済み平均値 [95%信頼区間]）、—：該当せず

a) ベースラインの測定値が欠測の場合は、ベースラインより前の直近の測定値が採用された。

b) ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル

c) 有意水準両側 5%

その他の副次評価項目について、最終評価時の HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合は、併用群で 64.1% (41/64 例) 及びメトホルミン塩酸塩単独群で 15.3% (9/59 例) であり、併用群ではメトホルミン塩酸塩単独群と比較して高い傾向が認められた。

また、ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖（以下、「FPG」）変化量は、表 4 のとおりであった。

表4 ベースラインから最終評価時までの FPG 変化量 (LMF1301試験：FAS)

投与群	ベースライン ^{a)}	最終評価時 (LOCF)	ベースラインからの変化量	メトホルミン塩酸塩単独群との群間差 ^{b)} [95%CI]	p値 ^{b),c)}
併用群 (n=68)	163.72±3.93	134.4±2.61	-30.59±2.88	-28.42 [-36.43, -20.42]	<0.001
メトホルミン塩酸塩単独群 (n=70)	168.54±5.17	165.2±4.44	-2.17±2.84	—	—

単位：mg/dL、平均値±標準誤差（ベースラインからの変化量は調整済み平均値±標準誤差）、—：該当せず、CI：信頼区間

a) ベースラインの測定値が欠測の場合は、ベースラインより前の直近の測定値が採用された。

b) 投与群及びメトホルミン塩酸塩の用量を分類変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル

c) 有意水準両側 5%

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、併用群 44.1% (30/68 例) 及び 16.2% (11/68 例)、メトホルミン塩酸塩単独群 41.4% (29/70 例) 及び 10.0% (7/70 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 5 のとおりであった。

表5 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況 (LMF1301試験：安全性解析対象集団)

事象名	併用群 (n=68)		メトホルミン塩酸塩単独群 (n=70)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	30 (44.1)	11 (16.2)	29 (41.4)	7 (10.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	1 (1.4)
齲歯	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.4)
びらん性胃炎	2 (2.9)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	5 (7.4)	0 (0.0)	4 (5.7)	0 (0.0)
白癬感染	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)
アミラーゼ増加	4 (5.9)	3 (4.4)	1 (1.4)	0 (0.0)
AST 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.9)
リパーゼ増加	2 (2.9)	1 (1.5)	1 (1.4)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合)、MedDRA (ver.15.1)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、メトホルミン塩酸塩単独群に 1 例 1 件（急性心筋梗塞）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、併用群

に1例1件（便秘）、メトホルミン塩酸塩単独群に2例2件（急性心筋梗塞及び弾発指）認められ、併用群の1例1件（便秘）は副作用と判断された。

低血糖症状は認められなかった。臨床検査値について、ヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少が各1例（メトホルミン塩酸塩単独群）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）が基準値上限の3倍以上の高値が1例（メトホルミン塩酸塩単独群）に認められた。バイタルサインについて臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図について、上室性期外収縮が1例（併用群）に認められた。

(2) ビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした検証試験 (5.3.5.1-2: LMF1303 試験<2013年5月~2014年2月>)

食事・運動療法に加えビルダグリプチンで効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者¹²（目標被験者数 171 例、各群 57 例）を対象に、本配合剤（50/250 mg 錠又は 50/500 mg 錠）を経口投与したときの有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、スクリーニング期/導入期（2~18 週間）¹⁵及び二重盲検投与期（14 週間）から構成された。

用法・用量は、二重盲検投与期開始前にビルダグリプチンが一定の用法・用量（1 回 50 mg を 1 日 2 回）で経口投与された上で、二重盲検投与期において、ビルダグリプチン単独群ではビルダグリプチン 1 回 50 mg と本配合剤（50/250 mg 錠及び 50/500 mg 錠）のプラセボを、本配合剤群のうち 50/250 mg 群では 50/250 mg 錠、50/500 mg 錠のプラセボ及びビルダグリプチンのプラセボを 1 日 2 回朝夕にそれぞれ 14 週間経口投与とされた。本配合剤群のうち 50/500 mg 群では 50/250 mg 錠、50/500 mg 錠のプラセボ及びビルダグリプチンのプラセボを 1 日 2 回朝夕に 2 週間経口投与とされた後に 50/500 mg 錠、50/250 mg 錠のプラセボ及びビルダグリプチンのプラセボを 1 日 2 回朝夕に 12 週間経口投与とされた。

総投与例数 171 例（50/250 mg 群 56 例、50/500 mg 群 59 例、ビルダグリプチン単独群 56 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 11 例（50/250 mg 群 2 例、50/500 mg 群 4 例、ビルダグリプチン単独群 5 例）であり、その内訳は有害事象 6 例（50/250 mg 群 1 例、50/500 mg 群 3 例、ビルダグリプチン単独群 2 例）、効果不十分 3 例（ビルダグリプチン単独群）、管理上の問題 1 例（50/250 mg 群）、治験実施計画書からの逸脱 1 例（50/500 mg 群）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量は、表 6 のとおりであり、本配合剤群ではビルダグリプチン単独群と比較して統計学的に有意な低下が認められた（ $p < 0.001$ 、ANCOVA モデル、閉検定手順による検定の多重性を調整¹⁶）。

¹⁵ スクリーニング期の来院後 2~4 週間以内に導入期（二重盲検投与期開始前 12~14 週間）に移行し、一定の用法・用量のビルダグリプチン（1 回 50 mg を 1 日 2 回）が投与された。スクリーニング期の来院前 10 週間以上にわたって一定の用法・用量のビルダグリプチン（1 回 50 mg を 1 日 2 回）を用いて単独療法が行われている場合は、導入期を経ずに、2~4 週間のスクリーニング期の後に二重盲検投与期に組み入れられた。

¹⁶ 主要評価項目及び主な副次評価項目における 3 つの検定について、以下の順による閉検定手順により検定の多重性を調整 1) 被験者全体の本配合剤群 vs ビルダグリプチン単独群 2) 本配合剤群のうち 50/250 mg 群の治療効果 3) 本配合剤群のうち 50/500mg 群の治療効果

表6 ベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量 (LMF1303 試験 : FAS)

投与群	ベースライン ^{a)}	最終評価時 (LOCF)	ベースラインからの変化量	ビルダグリプチン単独群との群間差 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{b),c)}
本配合剤群 (n=115)	7.91±0.08	7.08±0.07	-0.83±0.06	-0.98 [-1.17, -0.79]	<0.001
ビルダグリプチン単独群 (n=56)	7.97±0.11	8.11±0.15	0.14±0.08	—	—

単位：%、平均値±標準誤差（ベースラインからの変化量は調整済み平均値±標準誤差）、—：該当せず、CI：信頼区間

a) ベースラインの測定値が欠測の場合は、ベースラインより前の直近の測定値が採用された。

b) 投与群を分類変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル

c) 有意水準両側 5%

主な副次評価項目について、本配合剤群におけるメトホルミン塩酸塩の用量別のベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量は表 7 のとおりであった。

表7 本配合剤群におけるメトホルミン塩酸塩の用量別のベースラインから最終評価時までの HbA1c 変化量 (LMF1303 試験 : FAS)

投与群	ベースライン ^{a)}	最終評価時 (LOCF)	ベースラインからの変化量 ^{b)}	p 値 ^{b),c)}
本配合剤群	50/250 mg 群 (n=56)	7.97±0.11	7.34±0.10	-0.61 [-0.73, -0.49]
	50/500 mg 群 (n=59)	7.86±0.11	6.84±0.09	-1.04 [-1.16, -0.92]

単位：%、平均値±標準誤差（ベースラインからの変化量は調整済み平均値 [95%信頼区間]）、—：該当せず

a) ベースラインの測定値が欠測の場合は、ベースラインより前の直近の測定値が採用された。

b) ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル

c) 有意水準両側 5%

その他の副次評価項目について、最終評価時の HbA1c が 7.0%未満であった被験者の割合は、併用群で 45.8% (49/107 例) 及びビルダグリプチン単独群で 13.5% (7/52 例) であり、本配合剤群ではメトホルミン塩酸塩単独群と比較して高い傾向が認められた。

また、ベースラインから最終評価時までの FPG 変化量は、表 8 のとおりであった。

表8 ベースラインから最終評価時までの FPG 変化量 (LMF1303 試験 : FAS)

投与群	ベースライン ^{a)}	最終評価時 (LOCF)	ベースラインからの変化量	ビルダグリプチン単独群との群間差 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{b),c)}
本配合剤群 (n=115)	158.15±2.81	145.2±3.02	-13.02±2.83	-29.57 [-39.34, -19.80]	<0.001
ビルダグリプチン単独群 (n=56)	159.96±4.77	176.3±7.30	16.54±4.06	-	-

単位：mg/dL、平均値±標準誤差（ベースラインからの変化量は調整済み平均値±標準誤差）、—：該当せず、CI：信頼区間

a) ベースラインの測定値が欠測の場合は、ベースラインより前の直近の測定値が採用された。

b) 投与群を分類変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル

c) 有意水準両側 5%

安全性について、有害事象及び副作用の発現割合は、本配合剤群 43.5% (50/115 例) (50/250 mg 群 44.6% (25/56 例) 及び 50/500 mg 群 42.4% (25/59 例)) 及び 17.4% (20/115 例) (50/250 mg 群 17.9% (10/56 例) 及び 50/500 mg 群 16.9% (10/59 例))、ビルダグリプチン単独群 67.9% (38/56 例) 及び 21.4% (12/56 例) であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は、表 9 のとおりであった。

表9 いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況（LMF1303試験：安全性解析対象集団）

事象名	50/250 mg 群 (n=56)		50/500 mg 群 (n=59)		ビルダグリプチン単独群 (n=56)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
有害事象全体	25 (44.6)	10 (17.9)	25 (42.4)	10 (16.9)	38 (67.9)	12 (21.4)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (1.8)
胃ポリリーブ	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)
胃炎	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	0 (0.0)
悪心	1 (1.8)	1 (1.8)	5 (8.5)	2 (3.4)	2 (3.6)	1 (1.8)
無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)
空腹	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.6)
鼻咽頭炎	4 (7.1)	0 (0.0)	7 (11.9)	0 (0.0)	10 (17.9)	0 (0.0)
咽頭炎	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (1.8)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)
AST 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (1.8)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (1.8)
血中乳酸増加	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.6)
リパーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.4)	2 (3.6)
膵酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.6)
筋痙縮	2 (3.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA（ver.16.1）

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、50/500 mg 群に1例2件（痙攣/失神）、ビルダグリプチン単独群に2例2件（喉頭蓋炎、胃癌）認められ、50/500 mg 群の2件は副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、50/250 mg 群に1例1件（2型糖尿病（悪化））、50/500 mg 群に3例6件（便秘/悪心、無力症/悪心、痙攣/失神）、ビルダグリプチン単独群に2例3件（傾眠/倦怠感、胃癌）認められ、50/500 mg 群の6件は副作用と判断されたが、いずれも治験薬の投与中止により回復した。

低血糖症状は認められなかった。臨床検査値について、ヘマトクリット減少3例（50/250 mg 群2例、ビルダグリプチン単独群1例）及びヘモグロビン減少1例（50/250 mg 群）、ビリルビンが基準値上限の2倍以上の高値が1例（ビルダグリプチン単独群）に認められた。バイタルサイン及び体重について、ベースラインから10%以上の体重減少が1例（50/250 mg 群）及び座位収縮期血圧の高値が1例（ビルダグリプチン単独群）認められた。心電図について、投与開始時に正常と判定され、投与後に「臨床的に重要な異常」と判定された被験者は4例（50/250 mg 群2例、50/500 mg 群1例、ビルダグリプチン単独群1例）認められ、そのうち心電図T波振幅減少が2例（50/250 mg 群及びビルダグリプチン単独群）で認められ、副作用と判断されたが、いずれも無症候性で軽度であった。

(3) 国内併用療法長期投与試験（5.3.5.2-1：LAF1308試験＜2010年6月～2012年1月＞）

2型糖尿病患者¹⁷（目標被験者数216例、各併用群54例）を対象に、ビルダグリプチンとビッグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤、 α -グルコシダーゼ阻害薬又は速効型インスリン分泌促進薬と

¹⁷ 主な選択基準：スクリーニング時（治験薬投与開始2週間前）において、BMIが20 kg/m²以上35 kg/m²以下、HbA1c（JDS値）が6.5%以上10%以下、空腹時血糖値が270 mg/dL未満で、スクリーニング時までの過去8週間以上メトホルミン塩酸塩、ピオグリタゾン塩酸塩、 α -グルコシダーゼ阻害薬又は速効型インスリン分泌促進薬の単独投与を受けており、スクリーニング時までの8週間にわたり同一用量で投与された20歳以上の2型糖尿病患者。

の長期併用時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。本項では本配合剤の有効成分を踏まえ、ビッグアライド系薬剤を併用した成績のみを記載する。

本試験は、観察期（2週間）、治療期（52週間）から構成された。

用法・用量は、ビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回朝夕に 52 週間経口投与とされた。併用する経口血糖降下薬は、スクリーニング時の 8 週間前からの用法・用量を維持するとされた。なお、治療責任（分担）医師が有害事象により投与継続が困難であると判断した場合は、症状の種類・程度などを勘案し、ビルダグリプチン 50 mg 1 日 1 回朝投与への減量を検討することとされたが、減量した場合は再度 50 mg 1 日 2 回投与へ増量することは不可とされた。

総投与例数 245 例（メトホルミン塩酸塩併用群¹⁸は 58 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験薬投与開始日から起算して 52 週目時点でのメトホルミン塩酸塩併用群の完了例は 53 例であった。メトホルミン塩酸塩併用群の治験中止例は 5 例（有害事象 3 例、治験実施計画書からの逸脱 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目は設定されず、副次評価項目とされた FAS における投与開始時から最終評価時までの HbA1c 変化量（JDS 値）は、表 10 のとおりであった。また、本治験開始時から最終評価時までの HbA1c（JDS 値）の推移は、図 1 のとおりであった。

表 10 投与開始時から最終評価時までの HbA1c 変化量（JDS 値）（LAF1308 試験：FAS）

投与群	投与開始時 ^{a)}	最終評価時 ^{b)}	変化量 [95%信頼区間]
メトホルミン塩酸塩併用群 (n=58)	7.40±0.87	6.65±1.05	-0.75±0.85 [-0.97, -0.52]

単位：%、平均値±標準偏差

a) 投与開始時の測定値が欠測の場合は、投与開始時より前の直近の測定値が採用された。

b) LOCF による欠測値の補完。

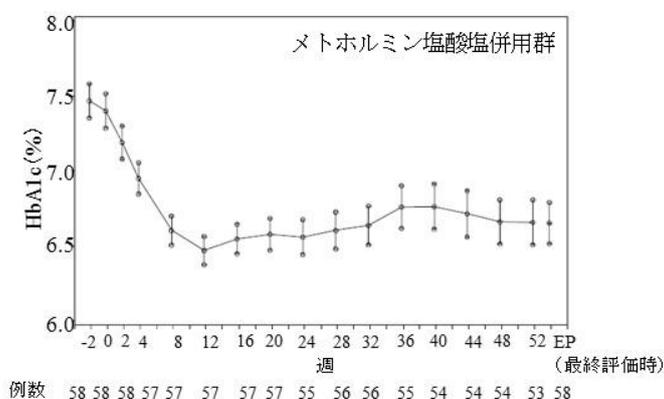


図 1 本治験開始時から最終評価時までの HbA1c の推移（JDS 値）（LAF1308 試験）（平均値±標準誤差）

メトホルミン塩酸塩併用群における投与開始時から最終評価時までの FPG 変化量（LOCF、平均値±標準偏差）は、-14.0±28.8 mg/dL であった。投与開始時から最終評価時までの体重変化量（LOCF、平均値±標準偏差）は、0.51±2.52 kg であった。

安全性について、メトホルミン塩酸塩併用群における有害事象及び副作用の発現割合は、94.8%（55/58 例）及び 29.3%（17/58 例）であった。5%以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 11 のとおりであった。

¹⁸ メトホルミン塩酸塩として 500 mg/日：27 例、750 mg/日：29 例、1000 mg/日以上：2 例

表 11 5%以上に発現した有害事象及びその副作用
(LAF1308 試験：安全性解析対象集団)

事象名	メトホルミン塩酸塩併用群 (n=58)	
	有害事象	副作用
すべての有害事象	94.8 (55)	29.3 (17)
アレルギー性結膜炎	6.9 (4)	0.0 (0)
便秘	15.5 (9)	5.2 (3)
下痢	8.6 (5)	3.4 (2)
胃炎	8.6 (5)	1.7 (1)
空腹	5.2 (3)	1.7 (1)
気管支炎	8.6 (5)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	29.3 (17)	0.0 (0)
咽頭炎	17.2 (10)	1.7 (1)
上気道感染	5.2 (3)	0.0 (0)
挫傷	5.2 (3)	0.0 (0)
血中アミラーゼ増加	5.2 (3)	5.2 (3)
C-反応性蛋白増加	6.9 (4)	3.4 (2)
関節痛	5.2 (3)	1.7 (1)
背部痛	5.2 (3)	0.0 (0)
変形性関節症	5.2 (3)	0.0 (0)
頭痛	5.2 (3)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.14.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例 6 件（正常圧水頭症/腰部脊柱管狭窄症/脊椎すべり症、白内障、卵巣嚢胞、甲状腺癌）であった。なお、治験薬投与中止 7 日後に 1 例に食道癌が報告された。甲状腺癌及び食道癌（治験薬投与中止後の発現）は副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例 3 件（白内障、甲状腺癌、食道癌）であった。甲状腺癌及び食道癌は副作用と判断された。治験薬の休薬又は減量を要した有害事象は認められなかった。

低血糖について、低血糖症状がメトホルミン塩酸塩併用群の 1 例に 1 件発現し、副作用と判断された。重症度¹⁹はグレード 1 であり、薬物以外の治療により回復した。無症候性の血糖低値²⁰はなかった。

バイタルサインの重要な異常²¹に該当した有害事象は 2 例（体重の高値、体重の低値）であった。

臨床的に重要な血液学的検査値の異常の内訳は、好酸球の上昇 1 例、ヘマトクリットの減少 4 例であった。

臨床的に重要な血液生化学的検査値の異常の内訳は、血液尿素窒素 (BUN) 上昇 2 例、カリウム減少 1 例であった。投与中止に至った臨床的に重要な肝酵素及びクレアチンホスホキナーゼ (CK) 上昇並びに心電図異常は報告されなかった。

<審査の概略>

(1) 本配合剤の臨床的位置付けについて

- ¹⁹ グレード 1：低血糖症状を示唆する症状が発現し、必要に応じて被験者自身で対応が可能で血糖値が 56 mg/dL 未満
 グレード 2：低血糖症状を示唆する症状が発現し、被験者自身で対応が不可能で血糖値が 56 mg/dL 未満
 グレード 2 の低血糖症状の疑い：低血糖症状を示唆する症状が発現し、被験者自身で対応が不可能で血糖値が未測定
- ²⁰ 低血糖との関連が疑われる症状が認められないが、血糖値が 56 mg/dL を下回った場合。
- ²¹ 脈拍数 (回/分)：実測値 \geq 120 かつ増加幅 \geq 25 又は実測値 $>$ 130、実測値 \leq 50 かつ減少幅 $>$ 30 又は実測値 $<$ 40
 収縮期血圧 (mmHg)：実測値 \geq 180 かつ上昇幅 \geq 30 又は実測値 $>$ 200、実測値 \leq 90 かつ下降幅 $>$ 30 又は実測値 $<$ 75
 拡張期血圧 (mmHg)：実測値 \geq 105 かつ上昇幅 \geq 20 又は実測値 $>$ 115、実測値 \leq 50 かつ下降幅 $>$ 20 又は実測値 $<$ 40
 体重 (kg)：試験期間中の体重変化が 10%超

申請者は、以下のように説明している。「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013」²²（以下、「国内診療ガイドライン」）では、2型糖尿病治療において、第一選択薬の経口血糖降下薬の単独投与で十分な血糖コントロールが得られない場合は、第一選択薬の増量、より血糖改善効果の強い血糖降下薬への変更に加え、作用機序の異なる経口血糖降下薬の併用療法を推奨している。DPP-4 阻害薬であるビルダグリプチンは GLP-1 濃度の上昇を介したインスリン分泌の促進作用を有し、ビグアナイド系薬剤であるメトホルミン塩酸塩は筋肉、肝臓でのインスリン抵抗性改善効果を有することから、これら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。なお、ビルダグリプチンは、「2型糖尿病」の効能・効果を取得した際¹に、メトホルミン塩酸塩との併用療法を含めて承認されている。

国内におけるメトホルミン塩酸塩の使用実態について、2014年5月の1ヵ月間の処方数のデータから調査した結果、メトホルミン塩酸塩は500、750、1000、1500 mg/日のすべての用量において80.2～87.6%の割合で併用療法として用いられており、メトホルミン塩酸塩と他の経口血糖降下薬を併用している患者のうち約7割は、DPP-4 阻害薬との併用であった。

以上より、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩を有効成分とする本配合剤は、実際の医療現場で汎用される併用療法の組合せであり、科学的合理性及びアドヒアランスの向上などの観点からも配合剤としてのニーズは高いと考える。また、2型糖尿病治療の選択肢を増やすことができ、本配合剤の臨床的意義は大きいと考える。

機構は、以下のように考える。ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩は、国内の医療現場で使用されている医薬品であり、また、ビルダグリプチンにおいては、メトホルミン塩酸塩の併用効能が既に承認されている。さらに、ビルダグリプチンに関する製造販売後調査結果等から、当該併用療法が医療現場で特段の問題なく行われている実態が確認されている（「(4) 安全性について2) 製造販売後調査結果について」の項を参照）。以上を踏まえると、本配合剤を2型糖尿病の治療薬の選択肢の一つとして位置づけることに大きな問題はない。なお、国内診療ガイドラインでは、2型糖尿病治療において、経口血糖降下薬の単剤による治療により血糖コントロールが不良の場合に、作用機序の異なる経口血糖降下薬を追加すること等が記載されており、併用療法は第一選択とはされていないこと、治療中の薬剤と同じ作用機序を有する他の経口血糖降下薬への切り替えは一般的ではないと考えられること等から、本配合剤についても添付文書等で同様の注意喚起をする必要がある（「(5) 効能・効果について」の項を参照）。

(2) 医療用配合剤の承認要件への該当性について

医療用配合剤の承認要件として、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成17年3月31日付薬食審査発第0331009号）において、「医療用配合剤については、次のいずれかの事由に該当するものでなければ認められないものである。①輸液等用時調製が困難なもの、②副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、③患者の利便性の向上に明らかに資するもの、④その他配合意義に科学的合理性が認められるもの」と記載されている。

1) 配合意義の科学的合理性

²² 日本糖尿病学会編. 南江堂. 2013

申請者は、以下のように説明している。本配合剤は異なる作用機序を有する成分を含み、ビルダグリプチンは主に血糖依存的にインスリン分泌を促進し、メトホルミン塩酸塩は主に肝臓や末梢組織に作用しインスリン抵抗性を改善する。2型糖尿病患者は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ため、本配合剤を用い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。また、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩併用時には両剤が相加的に血中 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。ビルダグリプチンの GLP-1 を介したインスリン分泌促進作用は血糖依存性であることと、メトホルミン塩酸塩の血糖改善効果はインスリン分泌促進を介さないことから、これら薬剤の併用は低血糖の発現リスクが低い組合せと考えられる。なお、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の併用療法の有効性及び安全性は、ビルダグリプチン又はメトホルミン塩酸塩の単独療法で十分な血糖コントロールが得られていない患者を対象とした臨床試験により示されている。

機構は、以下のように考える。LMF1301、LMF1303 及び LAF1308 試験等から、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩を併用した場合の有効性は示されており、安全性は許容可能である。また、本配合剤はビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用との生物学的同等性が示されており（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要<審査の概略> (1) 生物学的同等性について」の項を参照）、本配合剤においてもビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用時と同様の有効性及び安全性が得られると判断した。また、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の併用療法は一定の臨床的有用性が認められて承認されている。したがって、本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されていると判断した。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 患者の利便性

申請者は、以下のように説明している。2型糖尿病患者の薬物療法では、アドヒアランスの向上が血糖コントロール改善の要因の一つとなることが報告されている²³。アドヒアランスを低下させる要因としては、単独療法から併用療法に移行する際の薬剤の種類と錠数の増加²⁴及び投与回数の増加²⁵が挙げられるが、本配合剤の使用により、薬剤の種類及び錠数の増加が回避できる。治療効果とアドヒアランスを併用療法と配合剤との間で比較したメタアナリシス²⁶では、併用療法の患者よりも配合剤治療の患者で HbA1c は低く、また、前治療の内容（単独療法又は併用療法）に関わらず併用療法の患者よりも配合剤治療の患者でアドヒアランスは有意に高かった²⁷。また、DPP-4 阻害薬とメトホルミンの配合剤治療を受けている患者の方が、それぞれの単剤で併用療法を受けている患者よりも血糖コントロールが良好で、治療満足度が高いという調査報告もある²⁸。

²³ Scherthner G, *Diabet Med*, 2010; 27(7): 739-43, Guillausseau PJ, *Diabetes Metab*, 2003; 29(1): 79-81

²⁴ Thayer S, *et al.*, *Ann Pharmacother*, 2010; 44(5): 791-9, Dailey G, *et al.*, *Clin Ther*, 2001; 23(8): 1311-20, Hutchins V, *et al.*, *Curr Med Res Opin*, 2011; 27(6): 1157-68

²⁵ Paes AH, *et al.*, *Diabetes Care*, 1997; 20(10): 1512-7, Guillausseau PJ, *Diabetes Metab*, 2003; 29(1): 79-81, Kardas P, *Diabetes Obes Metab*, 2005; 7(6): 722-8

²⁶ 2型糖尿病患者を対象として併用療法（メトホルミン塩酸塩と他の経口血糖降下薬（チアゾリジン系薬剤又はスルホニルウレア剤）、チアゾリジン系薬剤とスルホニルウレア剤、フェンホルミン塩酸塩とスルホニルウレア剤）と配合剤間で有効性及びアドヒアランスを比較した臨床試験のメタアナリシス

²⁷ Han S, *et al.*, *Curr Med Res Opin*, 2012; 28(6): 969-77

²⁸ Benford M, *et al.*, *Adv Ther*, 2012; 29(1): 26-40

以上より、本配合剤は、1回あたりの服薬錠数を減らすことにより、アドヒアランスを向上させることで血糖コントロールの改善が期待できることから、患者の利便性の向上に資するものであると考える。

機構は、以下のように考える。ビルダグリプチン 50 mg 1日2回とメトホルミン塩酸塩 250 mg 1日2回又はビルダグリプチン 50 mg 1日2回と 500 mg 1日2回を併用することが適当であると判断される患者においては、本配合剤に切り替えることにより、服薬錠数が減少することで、アドヒアランスが向上し、適切な血糖コントロールが期待できるとする申請者の説明は理解できる。しかしながら、医療現場において、本配合剤に切り替えた場合、患者の利便性が向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのか等については、製造販売後に情報収集する必要がある。また、配合剤には、単剤での併用療法に比べて、患者の状態に応じた用量調節が行いにくくなること等のデメリットもあることから、本配合剤は原則として、用法・用量の変更が必要なく、状態が安定した患者に投与することが推奨される旨を添付文書等において注意喚起することが適切である。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 有効性について

1) メトホルミン塩酸塩で効果不十分な場合における有効性

機構は、以下のように考える。メトホルミン塩酸塩1回250 mgを1日2回又は1回500 mgを1日2回の治療により効果不十分な患者に対するビルダグリプチン50 mg 1日2回を上乗せした併用療法の有効性については、LMF1301試験において、ベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量（調整済み平均値±標準誤差）が併用群で $-1.07\pm 0.06\%$ 、メトホルミン塩酸塩単独群で $-0.09\pm 0.06\%$ であり、HbA1c変化量の群間差（併用群-メトホルミン塩酸塩単独群）とその95%信頼区間は -0.98 [$-1.15, -0.80$] %と、メトホルミン塩酸塩単独投与に対するビルダグリプチン併用投与の優越性が示されていることを確認した（表2）。ビルダグリプチン併用群におけるメトホルミン塩酸塩の用量別（1回250 mg 1日2回又は1回500 mg 1日2回）の有効性については、ベースラインから最終評価時のHbA1c変化量（調整済み平均値とその95%信頼区間）がメトホルミン塩酸塩250 mg併用群で -1.06 [$-1.24, -0.88$] %、メトホルミン塩酸塩500 mg併用群で -1.06 [$-1.24, -0.88$] %であり、メトホルミン塩酸塩のいずれの用量においてもHbA1cの低下が認められた（表3）。長期投与時の有効性については、LAF1308試験において、ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量（平均値±標準偏差）が $-0.75\pm 0.85\%$ であり、52週間にわたりHbA1cの低下が維持されたことを確認した（表10、図1）。

以上のように、LMF1301 及び LAF1308 試験の結果から、メトホルミン塩酸塩で効果不十分な患者においてビルダグリプチン併用時の有効性は示されていることを確認した。メトホルミン塩酸塩及びビルダグリプチン各単剤の併用と本配合剤は生物学的に同等と判断されることから（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要<審査の概略> (1) 生物学的同等性について」の項を参照）、メトホルミン塩酸塩で効果不十分な患者に対して、本配合剤が投与される際の有効性は認められると判断した。

2) ビルダグリプチンで効果不十分な場合における有効性

機構は、以下のように考える。ビルダグリプチン50 mg 1日2回の治療により効果不十分な患者に対するメトホルミン塩酸塩1回250 mgを1日2回又は1回500 mgを1日2回の併用療法の有効性については、LMF1303試験において、ベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量（調整済み平均値±標準誤差）が本配合剤群で $-0.83\pm 0.06\%$ 、ビルダグリプチン単独群で $0.14\pm 0.08\%$ であり、HbA1c変化量の群間差（本配合剤群-ビルダグリプチン単独群）とその95%信頼区間は $-0.98 [-1.17, -0.79] \%$ と、ビルダグリプチン単独投与に対する本配合剤投与の優越性が示されていることを確認した（表6）。本配合剤群におけるメトホルミン塩酸塩の用量別（1回50/250 mg 1日2回又は1回50/500 mg 1日2回）の有効性について、ベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量（調整済み平均値とその95%信頼区間）は、50/250 mg群で $-0.61 [-0.73, -0.49] \%$ 、50/500 mg群で $-1.04 [-1.16, -0.92] \%$ であり、50/500 mg群でよりHbA1cが低下したが、メトホルミン塩酸塩のいずれの用量群においてもHbA1cの低下が認められた（表7）。また、探索的ではあるが、メトホルミン塩酸塩の用量別のベースラインから最終評価時までのHbA1c変化量（調整済み平均値）の群間差（本配合剤群-ビルダグリプチン単独群）とその95%信頼区間は、50/250 mg群で $-0.76 [-0.97, -0.55] \%$ 、50/500 mg群で $-1.18 [-1.39, -0.97] \%$ であり、同様の傾向が認められた。

以上のように、LMF1303 試験の結果から、ビルダグリプチンで効果不十分な患者に対して、本配合剤が投与される際の有効性は認められると判断した。

(4) 安全性について

1) 臨床試験成績について

申請者は、以下のように説明している。日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施した国内臨床試験（LMF1301、LMF1303 及び LAF1308 試験）において、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩を併用又は本配合剤を 1 日 2 回投与したときの安全性を検討した（表 12）。有害事象の発現割合は、LMF1301 試験では、併用群とメトホルミン塩酸塩単独群で同程度であり、LMF1303 試験では、50/250 mg 群 44.6%（25/56 例）、50/500 mg 群 42.4%（25/59 例）、ビルダグリプチン単独群 67.9%（38/56 例）で本配合剤群ではビルダグリプチン単独群に比べて低かった。いずれの臨床試験においても、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び治験薬の休薬又は減量を要した有害事象の発現割合は低く、有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、忍容性は良好であった。また、本配合剤投与時の有害事象の発現割合は、ビルダグリプチン又はメトホルミン塩酸塩単独投与時と比較して大きく増加する傾向は認められなかった。

表 12 国内臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	LMF1301 試験（12 週）		LMF1303 試験（14 週）			LAF1308 試験（52 週）	
	併用群 (n=68)	メトホルミン 塩酸塩単独群 (n=70)	本配合剤		ビルダグリブ チン単独群 (n=56)	メトホルミン 塩酸塩併用群 (n=58)	
			50/250 mg 群 (n=56)	50/500 mg 群 (n=59)			
すべての有害事象	30 (44.1)	29 (41.4)	25 (44.6)	25 (42.4)	38 (67.9)	55 (94.8)	
すべての副作用	11 (16.2)	7 (10.0)	10 (17.9)	10 (16.9)	12 (21.4)	17 (29.3)	
重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (3.6)	4 (6.9)	
投与中止に至った有害事象	1 (1.5)	2 (2.9)	1 (1.8)	3 (5.1)	2 (3.6)	3 (5.2)	
治験薬の休薬又は減量を要した有害事象	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	
重症度	軽度	22 (32.4)	24 (34.3)	23 (41.1)	22 (37.3)	33 (58.9)	25 (43.1)
	中等度	8 (11.8)	5 (7.1)	2 (3.6)	2 (3.4)	4 (7.1)	29 (50.0)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.7)
低血糖症状 ^{a)}	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	
胃腸障害 ^{b)}	8 (11.8)	4 (5.7)	9 (16.1)	10 (16.9)	8 (14.3)	23 (39.7)	
急性膵炎関連有害事象 ^{c)}	4 (5.9)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.7)	4 (6.9)	
肝障害関連有害事象 ^{c)}	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (1.8)	2 (3.4)	5 (8.9)	7 (12.1)	
感染症関連有害事象 ^{c)}	9 (13.2)	10 (14.3)	10 (17.9)	9 (15.3)	14 (25.0)	36 (62.1)	
乳酸アシドーシス関連事象 ^{c)}	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	0 (0.0)	
筋関連有害事象 ^{c)}	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.2)	

発現例数（発現割合%）

- a) 低血糖症状を示唆する有害事象（血糖測定の有無に関わらず）又は無症候性の血糖低値（血糖値 56 mg/dL 未満）
b) 器官別大分類「胃腸障害」に該当する事象
c) MedDRA 標準検索式（SMQ）などを用いて、関連する有害事象を「事前に定めた重要な有害事象」と定義し、該当する基本語に基づき収集された。

併用するメトホルミン塩酸塩の用量別の安全性について、LMF1301 試験におけるメトホルミン塩酸塩の用量別の有害事象の発現割合は、併用群では、メトホルミン塩酸塩 250 mg 併用群（1 回 250 mg 1 日 2 回）で 50.0%（17/34 例）、500 mg 併用群（1 回 500 mg 1 日 2 回）で 38.2%（13/34 例）であり、250 mg 1 日 2 回で高かった。メトホルミン塩酸塩単独群では、メトホルミン塩酸塩 250 mg 併用群 42.9%（15/35 例）、500 mg 併用群 40.0%（14/35 例）と同程度であった。基本語別では、併用群において、齲歯、びらん性胃炎、リパーゼ増加及び感覚鈍麻の発現割合が、500 mg 併用群（各 0.0%）と比較して 250 mg 併用群（各 5.9%）で高かったが、その他の事象の発現割合はメトホルミン塩酸塩の用量別で大きな違いは認められなかった。LMF1303 試験におけるメトホルミン塩酸塩の用量別の有害事象の発現割合は、50/250 mg 群で 44.6%（25/56 例）、50/500 mg 群で 42.4%（25/59 例）であり、両投与群で大きな違いは認められなかった。基本語別では、悪心（50/250 mg 群 1.8%（1 例）及び 50/500 mg 群 8.5%（5 例）、以下同順）、無力症（0.0%（0 例）及び 5.1%（3 例））、便秘（0.0%（0 例）及び 5.1%（3 例））、浮動性めまい（0.0%（0 例）及び 5.1%（3 例））、振戦（0.0%（0 例）及び 5.1%（3 例））の発現割合が、50/250 mg 群に比べ 50/500 mg 群で 5%以上高かったが、その他の事象の発現割合はメトホルミン塩酸塩の用量別で大きな違いは認められなかった。LAF1308 試験におけるメトホルミン塩酸塩の用量別の有害事象は 500 mg/日で 100.0%（27/27 例）、750 mg/日で 93.1%（27/29 例）であり、基本語別において用量によって特定の事象の発現に偏った傾向は認められなかったが、1000 mg/日以上以上の被験者は 2 例と少なく、高用量における有害事象の発現割合の厳密な比較は困難であった。

また、発現時期別の有害事象を単位時間あたりの発現件数（件/人年）等を基に検討した結果、各試験の発現時期別の有害事象はいずれの投与群においても、投与期間の延長に伴って大きく増加する傾向は認められなかった。

海外で実施されたビルダグリプチン（100 mg/日）とメトホルミン塩酸塩（1500 mg/日以上）の併用試験（LAF2308、LAF2338 及び LAF2354 試験¹¹⁾）における有害事象の発現状況は表 13 のとおりであり、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の併用群は、対照の併用群と比較して有害事象が大きく増加する傾向は認められなかった。

表 13 海外臨床試験におけるメトホルミン塩酸塩と各薬剤併用時の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	LAF2308 試験 (104 週、最長 3 年)		LAF2338 試験 (52 週)		LAF2354 試験 (52 週)	
	ビルダグリプチン併用群 (n=1553)	グリメピリド併用群 (n=1546)	ビルダグリプチン併用群 (n=510)	グリクラジド併用群 (n=493)	ビルダグリプチン併用群 (n=295)	ピオグリタゾン塩酸塩併用群 (n=280)
すべての有害事象	1291 (83.1)	1335 (86.4)	315 (61.8)	302 (61.3)	200 (67.8)	191 (68.2)
すべての副作用	321 (20.7)	615 (39.8)	60 (11.8)	81 (16.4)	44 (14.9)	39 (13.9)
重篤な有害事象	236 (15.2)	253 (16.4)	34 (6.7)	43 (8.7)	12 (4.1)	25 (8.9)
投与中止に至った有害事象	130 (8.4)	166 (10.7)	34 (6.7)	23 (4.7)	12 (4.1)	16 (5.7)
低血糖症状 ^{a)}	35 (2.3)	281 (18.2)	5 (1.0)	5 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.4)

発現例数（発現割合%）

a) 低血糖症状を示唆する有害事象（血糖測定の有無に関わらず）又は無症候性の血糖低値（血糖値 56 mg/dL 未満）

また、2007 年 11 月にビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の配合剤²⁾が 2 型糖尿病の治療薬として欧州で初めて承認され、2013 年 11 月までの定期的安全性最新報告²⁹⁾において、海外における長期間にわたった安全性情報が収集されており、最新の定期的安全性最新報告において、新たな安全性の懸念となる情報は認められていない。

2) 製造販売後調査結果について

機構は、LAF1308 試験においてメトホルミン塩酸塩を高用量投与した症例数が少数であったことから、ビルダグリプチンにおける製造販売後調査結果から 1000 mg/日以上の高用量を含めたメトホルミン塩酸塩併用時の日本人における安全性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在、実施中のビルダグリプチンと他の糖尿病用薬との併用における長期使用時の安全性及び有効性を検討した特定使用成績調査について、中間集計に利用可能な直近のデータ（安全性解析対象集団：メトホルミン塩酸塩 1000 mg/日以上併用例（以下、「高用量群」）294 例³⁰⁾、1000 mg/日未満併用例（以下、「低用量群」）311 例³¹⁾）を用いて、メトホルミン塩酸塩 1000 mg/日以上併用時と 1000 mg/日未満併用時の安全性を比較検討した。本集計において、いずれかの投与群で 4 例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況は表 14 のとおりであった。基本語別で高用量群の発現割合が低用量群よりも 1%以上高かった有害事象は高血圧（高用量群：1.0%（3/294 例）、低用量群：0 例）のみであった。基本語別で 2 例以上の患者で報告された副作用は、便秘（低用量群 2 例）、血中ブドウ糖増加（低用量群 2 例）、血中アルカリホスファターゼ増加（各群 2 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は、高用量群で 2.7%（8/294 例）、低用量群で 2.3%（7/311 例）であり、両群で同程度であった。基本語別で 2 例以上の患者で

²⁹⁾ 1 日の用量を 2 錠と仮定した場合、総販売数から、承認後 2011 年 11 月までの期間に 1621776 人年、2011 年 12 月から 2013 年 11 月までの期間に 2960652 人年に使用されたと推定された。

³⁰⁾ 年齢（平均値±標準偏差）：56.7±12.1 歳、男性：180 例、女性：114 例、65 歳未満：219 例、65 歳以上：75 例、BMI：25 kg/m²未満 80 例、25 kg/m²以上 162 例、不明・未記載 52 例、「エクア錠 50 mg」総投与期間：12 週未満 19 例、12 週以上 24 週未満 15 例、24 週以上 52 週未満 21 例、52 週以上 239 例

³¹⁾ 年齢（平均値±標準偏差）：62.1±12.6 歳、男性：181 例、女性：130 例、65 歳未満：161 例、65 歳以上：150 例、BMI：25 kg/m²未満 114 例、25 kg/m²以上 137 例、不明・未記載 60 例、「エクア錠 50 mg」総投与期間：12 週未満 12 例、12 週以上 24 週未満 15 例、24 週以上 52 週未満 20 例、52 週以上 264 例

報告された重篤な有害事象は高血圧（高用量群：2例）のみであった。低血糖については、高用量群及び低用量群で各1例に発現し、いずれも副作用と判断された。

表 14 いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象及び副作用の発現状況
 （「エクア錠 50 mg」特定使用成績調査：安全性解析対象集団）

事象名	高用量群 (n=294)		低用量群 (n=311)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全事象	23 (7.8)	7 (2.4)	20 (6.4)	11 (3.5)
臨床検査	7 (2.4)	3 (1.0)	5 (1.6)	2 (0.6)
胃腸障害	5 (1.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	3 (1.0)
代謝および栄養障害	4 (1.4)	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.6)
血管障害	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J（ver.17.1）

以上のことから、メトホルミン塩酸塩 1000 mg/日以上併用時と 1000 mg/日未満併用時の安全性をビルダグリブチンの製造販売後調査結果から比較検討した結果、その安全性プロファイル（発現割合及び事象）に大きな違いは認められなかったことから、高用量のメトホルミン塩酸塩とビルダグリブチンを長期にわたって併用した場合の安全性に大きな問題はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。ビルダグリブチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による安全性は、国内 LMF1301、LMF1303、LAF1308 試験成績、ビルダグリブチンにおける国内の製造販売後調査の中間データにおいて、特段の懸念は認められていない。また、海外で長期にわたる投与経験があり、市販後の安全性において新たな懸念は認められていないこと等も踏まえると、国内臨床試験において、ビルダグリブチンとメトホルミン塩酸塩高用量（1000 mg/日）との併用長期投与の成績は得られていないが、長期投与時の安全性についても許容可能と判断した。以上のことから、本配合剤投与時の安全性への対処は、ビルダグリブチン及びメトホルミン塩酸塩の単独投与時と同様の注意喚起を行うことで差し支えないと判断した。

(5) 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。本配合剤の効能・効果（案）は「2型糖尿病 ただし、ビルダグリブ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。」としており、ビルダグリブ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って投与することが適切と考える。また、添付文書（案）の「効能・効果に関連する使用上の注意」には、本配合剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いない旨、原則として、既にビルダグリブチンとして 50 mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩として 250 mg 1日2回、又は 500 mg 1日2回を併用し状態が安定している場合、あるいは各単剤（ビルダグリブチンとして 50 mg 1日2回、メトホルミン塩酸塩として 250 mg 1日2回、又は 500 mg 1日2回）によって効果不十分な場合に本配合剤の使用を検討する旨、及び本配合剤投与中において、本配合剤の投与がビルダグリブ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旨の注意喚起を行うこととする。

機構は、提示された本配合剤の効能・効果に特段の問題はないと考えるが、以上の点については、専門協議を踏まえ最終的に判断したいと考える。

(6) 用法・用量について

機構は、本配合剤の配合比としてビルダグリプチン 50 mg、メトホルミン塩酸塩 250 mg と 500 mg を選択した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内におけるメトホルミン塩酸塩の使用実態について、2010 年にメトホルミン塩酸塩の承認用量が 500~2250 mg/日に変更され、長期処方が可能となった 2011 年 6 月以降の約 3 年間にわたる用量別処方割合の推移を 2010 年 1 月~2014 年 5 月のデータから調査した結果、500 mg/日の処方の割合がいずれの年も約 4 割を占めて最も多く、その割合はほぼ一定に推移していた。また、1000 mg/日以上の高用量の処方割合も 2011 年の中頃から増加し、その中でも 1000 mg/日が最も増加している一方で、750 mg/日処方が減少している傾向にあった。2014 年 5 月の 1 ヶ月間の処方数のデータから、最近のメトホルミン塩酸塩の 1 日用量別の処方割合は、500 mg/日が 35.4%、750 mg/日が 24.3%、1000 mg/日が 19.8%、1500 mg/日が 12.8%であり、500 mg/日と 1000 mg/日の処方割合を合計すると 50%を超えていた。

ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩を併用している患者に限定したときの患者割合を 2014 年 12 月の 1 ヶ月間のデータから調査した結果、ビルダグリプチン 100 mg/日とメトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 1000 mg/日を処方されている患者はそれぞれ 31.5 及び 25.1%と、全体の約 6 割を占めていた (表 15)。投与回数別の患者割合を見ると、メトホルミン塩酸塩は 1 日 2 回投与が全体の約 7 割を占めており、その中でもビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩 500 mg/日又は 1000 mg/日を 1 日 2 回で併用している患者が最も多く、その割合は 500 mg/日が 32.7%、1000 mg/日が 25.4%であった。一方、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩 1500 mg/日を 1 日 2 回で併用している患者の割合は 4.5%と低く、メトホルミン塩酸塩 750 mg を含有した配合剤の 1 日 2 回投与という使用頻度は高くないと考えた (表 16)。

以上より、メトホルミン塩酸塩 500 mg/日及び 1000 mg/日の 1 日 2 回投与は、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩を併用している患者では汎用されている用法・用量と考えられることから、本配合剤の含有量をビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50/250 mg 及び 50/500 mg の 2 用量を選択した。

表 15 ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩併用患者における用法・用量別患者割合

		メトホルミン塩酸塩 1 日用量						合計
		250 mg	500 mg	750 mg	1000 mg	1500 mg	その他	
ビルダグリプチン 1 日用量	50 mg	14 (0.6)	68 (2.9)	41 (1.8)	17 (0.7)	12 (0.5)	0 (0.0)	152 (6.5)
	100 mg	53 (2.3)	734 (31.5)	347 (14.9)	585 (25.1)	342 (14.7)	96 (4.1)	2157 (92.7)
	その他	10 (0.4)	3 (0.1)	4 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	18 (0.8)
	合計	77 (3.3)	805 (34.6)	392 (16.8)	602 (25.9)	355 (15.3)	96 (4.1)	2327 (100.0)

例数 (割合%)

表 16 ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩併用患者におけるメトホルミン塩酸塩の投与回数別の患者割合

		メトホルミン塩酸塩 1 日用量						合計
		250 mg	500 mg	750 mg	1000 mg	1500 mg	その他	
メトホルミン 塩酸塩 投与回数/日	1 回	77 (3.3)	43 (1.8)	6 (0.3)	5 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)	133 (5.7)
	2 回	0 (0.0)	761 (32.7)	40 (1.7)	590 (25.4)	104 (4.5)	36 (1.5)	1531 (65.8)
	3 回以上	0 (0.0)	1 (0.0)	346 (14.9)	7 (0.3)	251 (10.8)	58 (2.5)	663 (28.5)
	合計	77 (3.3)	805 (34.6)	392 (16.8)	602 (25.9)	355 (15.3)	96 (4.1)	2327 (100.0)

例数 (割合%)

したがって、本配合剤の用法・用量を「通常、成人にはビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg 又は 50 mg/500 mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。」と設定した。ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の併用投与が想定される患者のうち、ビルダグリプチン 1 回 50 mg

1日2回の単剤の治療から本配合剤に切り替える患者は、メトグルコ錠の添付文書において、メトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始することが推奨されていることに基づき、50/250mg錠1日2回から開始することとした。また、50/250mg錠又はビルダグリプチン1回50mg及びメトホルミン塩酸塩1回250mg1日2回の併用治療で効果が不十分な患者は、患者の状態に応じて50/500mg錠を使用することとし、これらを添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、注意喚起することとした。

機構は、メトホルミン塩酸塩1回250mg1日2回の治療により効果不十分と判断された患者に、高用量の50/500mg錠を使用することは、同時にビルダグリプチンの追加とメトホルミン塩酸塩を増量することになるため、安全性の観点から適切ではないことから、注意喚起の必要性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。「糖尿病治療ガイド2014-2015」³²では、薬物療法について、経口薬や注射薬は、少量から始め、血糖コントロールの状態を見ながら徐々に増量し、1種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合は、作用機序の異なる薬剤を併用する旨が記載されており、増量と併用を同時に開始することは推奨されていないものとする。したがって、メトホルミン塩酸塩の増量とビルダグリプチンの併用が同時に開始される可能性は少ないと考えられるが、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、メトホルミン塩酸塩1回250mg1日2回の単剤の治療から切り替える場合は、50mg/250mg錠から開始する旨を追記する。

機構は、以下のように考える。国内の市販後使用実態のデータを踏まえると、本配合剤の有効成分含有量として50/250mg及び50/500mgの2種類を選択したことを否定するものではない。用法については、各単剤の承認用法に準じたものであり、提出された臨床試験成績を踏まえると、本配合剤の用法を1日2回朝、夕に投与とすることは妥当である。以上については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本配合剤の長期使用実態下における安全性及び有効性について検討することを目的として、調査予定症例数350例、観察期間12ヵ月の特定使用成績調査を実施し、トランスアミナーゼ上昇及び薬物性肝障害、急性膵炎、乳酸アシドーシス、重篤な感染、筋イベント及びミオパチー等に関連する有害事象の発現状況を検討すると説明している。

機構は、本配合剤により、患者の利便性がどの程度向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのかについて、製造販売後に情報収集する必要があると考える。以上の点については、専門協議を踏まえ最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

³² 日本糖尿病学会編. 文光堂. 2014

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本配合剤の2型糖尿病に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本配合剤は、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の配合剤であり、配合意義の科学的合理性が示され、患者の利便性の向上も期待できると考えることから、2型糖尿病の治療選択肢の一つになり得ると考える。なお、単剤併用投与から本配合剤への切り替えによる有効性、安全性、アドヒアランスへの影響等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本配合剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エクメット配合錠 LD、同配合錠 HD
[一 般 名]	ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩
[申 請 者 名]	ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 医療用配合剤の承認要件への該当性について

1) 配合意義の科学的合理性

機構は、以下のように考えた。LMF1301、LMF1303 及び LAF1308 試験等から、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩を併用した場合の有効性は示されており、安全性は許容可能である。また、エクメット配合錠（以下、「本配合剤」）はビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用との生物学的同等性が示されており（審査報告 (1) の「II. 提出された資料の概略及び審査の概略 4. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要<審査の概略> (1) 生物学的同等性について」の項を参照）、本配合剤においてもビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩各単剤の併用時と同様の有効性及び安全性が得られると判断した。また、ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩の併用療法は一定の臨床的有用性が認められて承認されている。したがって、本配合剤について、配合意義の科学的合理性は示されていると判断した。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

2) 患者の利便性

機構は、以下のように考えた。ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回とメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回又はビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回とメトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回を併用することが適当であると判断される患者においては、本配合剤に切り替えることにより、服薬錠数が減少することで、アドヒアランスが向上し、適切な血糖コントロールが期待できるとする申請者の説明は理解できる。しかしながら、医療現場において、本配合剤に切り替えた場合、患者の利便性が向上するのか、利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのか等については、製造販売後に情報収集する必要がある。また、配合剤には、単剤での併用療法に比べて、患者の状態に応じた用量調節が行いにくくなること等のデメリットもあることから、本配合剤は原則として、用法・用量の変更が必要なく、状態が安定した患者に投与することが推奨される旨を添付文書等において注意喚起することが適切である。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(2) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、以下のように考えた。効能・効果について、申請者が提示した効能・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。」に特段の問題はない。

用法・用量について、国内の市販後使用実態のデータを踏まえると、本配合剤の有効成分含有量をビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩として 50 mg 及び 250 mg 並びに 50 mg 及び 500 mg の 2 種類を選択したことを否定するものではない。用法について、メトホルミン塩酸塩の用法は、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与、ビルダグリプチンの用法は 1 日 2 回朝、夕に経口投与とされており、本配合剤の用法は各単剤の承認用法に準じたものであること、また、提出された臨床試験成績を踏まえると、本配合剤の用法を 1 日 2 回朝、夕に経口投与とする申請者の考えに特段の問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。機構は、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように整備するよう求め、適切に対応がなされたことを確認した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

(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。

(2) 本剤 LD (ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg) 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 250 mg 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 50 mg 1 日 2 回又はメトホルミン塩酸塩 250 mg 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。

(3) 本剤 HD (ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/500 mg) については、原則として、既にビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 500 mg 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 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 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 500 mg 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。

(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。 (下線部追加)

<用法・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 50 mg/250 mg 又は 50 mg/500 mg) を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。(下線部変更)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(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。

(2) ビルダグリプチン 50 mg 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。 (下線部変更)

(3) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「II. 提出された資料の概略及び審査の概略 4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（7）製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、本配合剤による患者の利便性の向上によって血糖コントロールがどの程度改善するのかを追加で検討し、必要症例数は当該事項を検討するため1000例とすべきと考える。

機構は、以上の点について、申請者に対応を求めたところ、申請者から以下の医薬品リスク管理計画（案）の概要（表17、表18）及び特定使用成績調査の骨子（案）（表19）が示され、それらの内容に問題がないことを確認した。

表17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・乳酸アシドーシス ・血管浮腫 ・急性膵炎 ・皮膚病変 ・低血糖 ・肝炎・肝機能障害・黄疸 ・腸閉塞 ・間質性肺炎 ・消化器症状 ・横紋筋融解症 	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な感染症 ・筋関連事象（横紋筋融解症を除く） ・乳癌 ・膵癌 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性 ・高齢者への投与時の安全性 ・心血管系リスクへの影響
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下の長期投与における有効性 ・配合剤への切り替えに伴う患者の利便性向上 		

表18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・医療従事者向け情報提供資料の作成及び提供 ・患者向け情報提供資料の作成及び提供

表19 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下で長期安全性及び有効性を評価・検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	2型糖尿病患者
観察期間	1年間
予定症例数	1000例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況・服薬アドヒアランス、併用薬剤、安全性評価（低血糖、乳酸アシドーシス、血管浮腫、急性膵炎、皮膚病変、肝炎・肝機能障害・黄疸、腸閉塞、間質性肺炎、消化器症状、横紋筋融解症、その他の有害事象等）、有効性評価（HbA1c等）

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うこと

について支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・治験に係る原資料（治験日誌）の保存不備
- ・一部の被験者が除外基準（Visit 1 に心拍数で補正した QT 間隔が 500 ms を越える患者）に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた。

治験依頼者

- ・一部の被験者が除外基準に抵触していた件に関し、モニタリングで適切に把握していなかった。

IV. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	脚注	訂正前	訂正後
27	30	年齢（平均値±標準偏差）：56.7±12.1 歳、男性：180 例、女性：114 例、65 歳未満：219 例、65 歳以上：75 例、BMI：25 kg/m ² 未満 80 例、25 kg/m ² 以上 162 例、不明・未記載 52 例、 <u>「エクスア錠 50 mg」総投与期間：12 週未満 19 例、12 週以上 24 週未満 15 例、24 週以上 52 週未満 21 例、52 週以上 239 例</u>	年齢（平均値±標準偏差）：56.7±12.1 歳、男性：180 例、女性：114 例、65 歳未満：219 例、65 歳以上：75 例、BMI：25 kg/m ² 未満 80 例、25 kg/m ² 以上 162 例、不明・未記載 52 例、 <u>ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用期間：4 週未満 1 例、4 週以上 12 週未満 19 例、12 週以上 24 週未満 15 例、24 週以上 52 週未満 22 例、52 週以上 237 例</u>
27	31	年齢（平均値±標準偏差）：62.1±12.6 歳、男性：181 例、女性：130 例、65 歳未満：161 例、65 歳以上：150 例、BMI：25 kg/m ² 未満 114 例、25 kg/m ² 以上 137 例、不明・未記載 60 例、 <u>「エクスア錠 50 mg」総投与期間：12 週未満 12 例、12 週以上 24 週未満 15 例、24 週以上 52 週未満 20 例、52 週以上 264 例</u>	年齢（平均値±標準偏差）：62.1±12.6 歳、男性：181 例、女性：130 例、65 歳未満：161 例、65 歳以上：150 例、BMI：25 kg/m ² 未満 114 例、25 kg/m ² 以上 137 例、不明・未記載 60 例、 <u>ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用期間：4 週未満 3 例、4 週以上 12 週未満 15 例、12 週以上 24 週未満 19 例、24 週以上 52 週未満 24 例、52 週以上 250 例</u>

V. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は新医療用配合剤であることから再審査期間は 4 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・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。
- [用法・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 50 mg/250 mg 又は 50 mg/500 mg）を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。
- [承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。