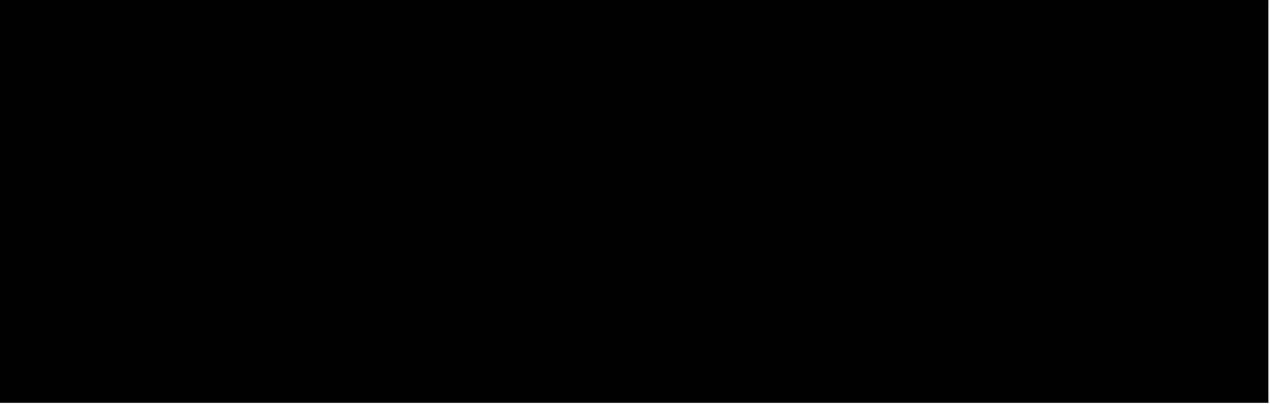
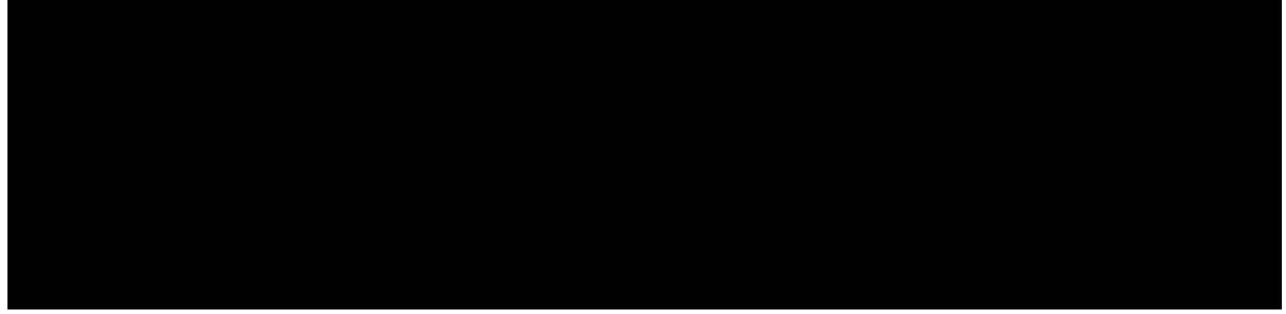


1.4 特許狀況

1 特許



2 商標



1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

目 次	2
表一覧	3
図一覧	3
略号一覧	4
用語の定義	5
1 起原又は発見の経緯	6
2 2型糖尿病について	10
2.1 定義、診断基準及び患者数	10
2.2 2型糖尿病治療の現状と問題点	11
2.2.1 治療の現状	11
2.2.2 治療の問題点	12
2.3 本剤の治療上の位置付け	14
3 開発の経緯	15
3.1 品質に関する試験	15
3.1.1 製造方法、構造決定及び物理的化学的性質並びに規格及び試験方法	15
3.1.2 安定性試験	15
3.2 非臨床に関する試験	16
3.2.1 薬理試験	16
3.2.2 薬物動態試験	16
3.2.3 毒性試験	17
3.3 海外における開発	17
3.3.1 開発・承認状況	17
3.3.2 添付文書改訂	19
3.4 国内での開発経緯	19
3.4.1 第I相臨床試験	22
3.4.2 前期第II相試験（1201試験） [5.3.4.2-1]	22
3.4.3 初回治験相談	23
3.4.4 用量設定試験（1202試験） [5.3.5.1-1]	23
3.4.5 臨床薬理試験	25
3.4.6 第2回治験相談	26
3.4.7 第III相試験	26

3.4.8	臨床推奨用法・用量.....	30
4	特徴及び有用性	34
4.1	非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	34
4.2	臨床試験成績からみた特徴及び有用性	34
5	まとめ	36
6	参考文献	38

表一覧

Table 1-1	2型糖尿病とGLP-1の多様な作用.....	6
Table 2-1	血糖コントロール指標と評価.....	11
Table 2-2	経口血糖降下薬の作用機序及び特徴的な副作用.....	13
Table 2-3	ビルダグリップチンの薬効.....	14
Table 3-1	国内試験一覧.....	21
Table 3-2	HbA _{1c} のベースラインからの変化量（1202試験，FAS）.....	24
Table 3-3	HbA _{1c} のベースラインからの変化量（1301試験，FAS）.....	27
Table 3-4	HbA _{1c} のベースラインからの変化量（1302試験，FAS）.....	28
Table 3-5	HbA _{1c} のベースラインからの変化量（1303試験，FAS）.....	29

図一覧

Figure 1-1	ビルダグリップチンの構造式.....	6
Figure 1-2	活性型GLP-1(7-36アミド)による膵beta細胞からのグルコース依存性インスリン分泌促進作用及びビルダグリップチンの作用点(推定)	8
Figure 1-3	シアノピロリジン骨格を持つDPP-4阻害剤	9
Figure 2-1	2型糖尿病の病態.....	10
Figure 3-1	日本人2型糖尿病患者にビルダグリップチン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	25
Figure 3-2	開発の経緯.....	32

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積
AUE _{0-t}	area under the effect-time curve (time 0 to t)	薬力学的指標の時間曲線下面積（ゼロ時点～時間 t）
bid	bis in die	1日2回
BPI	Basic Prescribing Information	企業中核データシート
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン三リン酸
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CTD	common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DPP-4	dipeptidyl peptidase-IV	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GIP	glucose dependent insulinotropic polypeptide, also known as gastric inhibitory polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド、胃抑制ペプチド
Glim	glimepiride	グリメビリド
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA _{1c}	hemoglobin A _{1c}	ヘモグロビン A _{1c}
HOMA-β	homeostasis model assessment for beta cell function	HOMA-β 指数
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日・米・EC 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議
IC ₅₀	concentration which shows 50% inhibition	50%阻害濃度
LOCF	last observation carried forward	—
LS-mean	least squares mean	最小二乗平均
p	probability (value)	p(値)
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
qd	qua' que di' e	1日1回
QOL	quality of life	生活の質
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
SPC	Summary of Product Characteristics	EU 共通の添付文書
STZ	streptozotocin	ストレプトゾトシン

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
SU	sulfonylurea	スルホニルウレア
tid	ter in die	1日3回
Vilda	vildagliptin	ビルダグリプチン
Vogli	voglibose	ボグリボース
α -GI	α -glucosidase inhibitor	α -グルコシダーゼ阻害剤

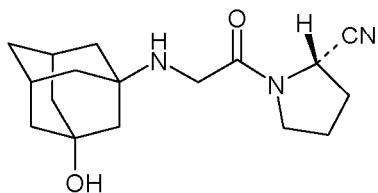
用語の定義

用語	定義
リファレンスの記載方法	(1) 本文書中のセクションや図表を参照した場合は、参照元を以下のとおり示した。 例 1) CTD 1.5 「起原又は発見の経緯及び開発の経緯」のセクション「1.1.1」を参照する場合： 1.1.1 項 例 2) CTD 1.5 「起原又は発見の経緯及び開発の経緯」の Table 1-1 を参照する場合： Table 1-1 (2) 本文書外の記載や図表を参照した場合、参照元を[]内に示した。 例 1) CTD2.5 「臨床に関する概括評価」のセクション「1.1.1」を参照する場合： [2.5-1.1.1 項] 例 2) CTD2.5 「臨床に関する概括評価」の Table 1-1 を参照する場合： [2.5-Table 1-1]
試験番号の表記方法	本文中、国内試験・外国試験の試験番号は、以下のとおり表記した。 例) CLAF237A1301 試験 → 1301 試験
投与群の表記方法	本文中、投与群は以下のとおり表記した。 単独療法の場合： 例) 1202 試験 Vilda 10 mg bid 群, Vilda 25 mg bid 群, Vilda 50 mg bid 群, プラセボ群 併用療法の場合： 例) 1302 試験（グリメピリドとの併用療法） Vilda 50 mg bid + Glim 群, プラセボ + Glim 群

1 起原又は発見の経緯

ビルダグリプチンは、1998年にスイスのノバルティス ファーマ社により開発された2-シアノピロリジドのS-エナンチオマーで(Figure1-1)，消化管ホルモン(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-IV, 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，内因性のインクレチン濃度を高めることで血糖降下作用を発揮する，新規の経口血糖降下薬である。今回，国内外で実施された臨床試験の結果から，2型糖尿病に対する有効性及び安全性が確認されたため，2型糖尿病治療薬としてビルダグリプチン(エクア錠50mg)の承認申請を行う。

Figure 1-1 ビルダグリプチンの構造式



DPP-4は，消化管ホルモンである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 insulinotropic polypeptide, GIP)の2つのインクレチンを分解・不活化する酵素である。GLP-1及びGIPは，栄養素の摂取に伴い消化管から血中に分泌される消化管ホルモンで，血糖調節因子として注目されている。

2型糖尿病患者では，GLP-1によるインスリン分泌反応は保持されているが，GIPによる反応は減弱している(Nauck, et al 1993)。GIP受容体の発現は高血糖下では低減するとの報告もあり(Holst, Gromada and Nauck 1997, Lynn, et al 2001)，GIPの病態生理学的役割についてはいまだ不明な点が多いが，GLP-1は，Table 1-1に示す糖代謝に有益な多くの生理作用を持つ可能性が示唆されており，総合的に糖代謝を改善する事が期待される。

Table 1-1 2型糖尿病とGLP-1の多様な作用

2型糖尿病の成因あるいは病態	GLP-1の作用
グルコース濃度依存性インスリン分泌障害	グルコース依存性のインスリン分泌促進
膵β細胞量及び膵インスリン量の軽度減少	インスリン生合成増大，β細胞の分化促進，β細胞の新生，β細胞量増大
高グルカゴン血症	グルコース依存性のグルカゴン分泌抑制
胃排出の促進	胃排出能遅延
インスリン抵抗性	肝糖産生抑制，糖取り込み能改善(肝臓，脂肪，筋肉)
過食(肥満)	摂食抑制

Source : Nauck 1998 及び[2.4-Figure 1-3]

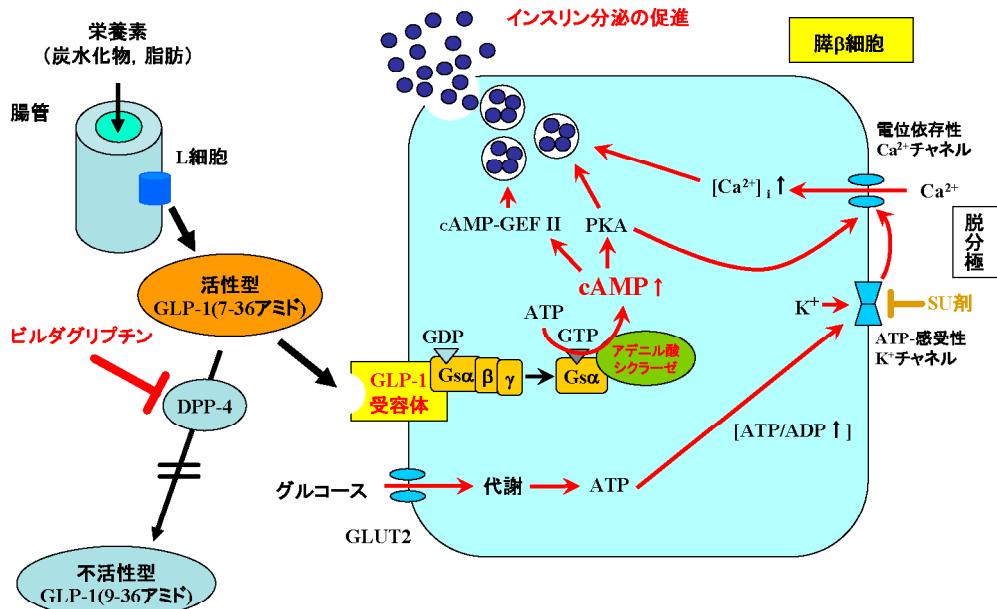
GLP-1は30個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであり，栄養素(炭水化物，脂肪)の刺激により腸管のL細胞から血中に分泌され，その作用は膵作用と膵外作用に大別される。

GLP-1 の臍作用の 1 つであるインスリン分泌促進作用は、臍 β 細胞表面に存在する GLP-1 受容体に結合することにより発現する (Figure 1-2)。GLP-1 によるインスリン分泌促進作用はグルコース濃度依存性であり、血中グルコース濃度が減少するとインスリン分泌は減少する。この作用は、ATP 感受性 K^+ チャネルへの直接作用でインスリン分泌を促進するスルホニルウレア (sulfonylurea, SU) 剤や速効型インスリン分泌促進剤とは異なるため、これらの薬剤に対する効果が低下した患者にも有効と考えられている (Larsen, et al 2001)。

また、GLP-1 は臍 α 細胞からのグルカゴン分泌抑制作用も有する。2 型糖尿病はグルカゴンの過剰分泌による肝臓からの糖放出亢進で血糖が上昇するため (Habener and Kieffer 2007)、グルカゴン分泌が抑制されることで肝臓での糖産生の抑制及び糖取り込み能が改善され、血糖の低下が期待できる。現在、グルカゴン分泌を抑制して血糖降下作用を示す経口血糖降下薬はなく、糖尿病治療の新たな作用として期待される。

この GLP-1 のインスリン分泌促進及びグルカゴン分泌抑制作用において特筆すべき点は、これらの作用が血中グルコース濃度依存的に発現するということである。GLP-1 は生体の恒常性に基づく生理的な作用を有し、血中グルコース濃度が一定値以下になると GLP-1 のインスリン分泌促進作用は軽減し、グルカゴン分泌抑制作用も減弱する。したがって、既存の 2 型糖尿病治療薬において最も危惧される副作用である低血糖の発現リスクが低いと考えられている。また、臍 α 細胞及び臍 β 細胞を過剰に刺激して細胞機能の低下や細胞障害を起こすこともなく、臍島機能は生理的な状態で維持される。

Figure 1-2 活性型 GLP-1 (7-36 アミド) による膵 beta 細胞からのグルコース依存性インスリン分泌促進作用及びビルダグリブチンの作用点（推定）



GLUT 2 により膵 β 細胞に取り込まれたグルコースが代謝を受けると、ATP/ADP 比の上昇に伴う、細胞膜 ATP-感受性 K⁺チャネルの開口と電位依存性 Ca²⁺チャネルの開口により細胞内 Ca²⁺濃度が上昇する。この細胞内 Ca²⁺濃度の上昇とインスリン含有顆粒の開口放出によって、膵 β 細胞からインスリン分泌が引き起こされる。これと同時に、栄養素（炭水化物、脂肪）の刺激により腸管の L 細胞から分泌された活性型 GLP-1 (7-36 アミド) は、膵 β 細胞の受容体と結合後、アデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内 cAMP 濃度を上昇させる。増加した cAMP は、PKA 依存性及び PKA 非依存性 (cAMP-GEF II) の経路を亢進させて、細胞内 Ca²⁺濃度の上昇とインスリン含有顆粒の開口放出を引き起こし、グルコース依存性のインスリン分泌を促進させる。しかしながら、活性型 GLP-1 (7-36 アミド) は血中では速やかに DPP-4 により分解され GLP-1 (9-36 アミド) に不活化される。ビルダグリブチンは DPP-4 を選択的、かつ可逆的に阻害して、活性型 GLP-1 (7-36 アミド) の分解・不活化を抑制する。

ADP : アデノシン二リン酸, ATP : アデノシン三リン酸, β : β サブユニット, γ : γ サブユニット, GEF II : グアニヌクレオチド交換因子 II, GDP : グアノシン二リン酸, Gsα : 促進性 G タンパク α サブユニット, GTP : グアノシン三リン酸, GLUT 2 : 糖輸送担体 2, PKA : プロテインキナーゼ

(Holz, et al 1999, MacDonald, et al 2002, Baggio and Drucker 2007, Doyle and Egan 2007, Habener and Kieffer 2007, 安田, 他 2005, 山田, 山田 2007) から作成

GLP-1 のもう 1 つの注目すべき膵作用として、膵 β 細胞機能の保護及び改善作用がある。2 型糖尿病患者では、高血糖が長期間持続することにより、やがて膵臓が疲弊し、膵 β 細胞機能の低下が認められている (Anon 1995)。前述のとおり GLP-1 は血中グルコース依存的にインスリン分泌を促進するため、膵 β 細胞を過剰に刺激して疲弊させることなく、かつ生理的な状態を保持することで疲弊した膵 β 細胞機能の改善も期待できる。更に、GLP-1 は、膵 β 細胞量の増加及び膵 β 細胞の分化・促進作用、アポトーシス抑制作用等の、膵 β 細胞に対する長期的な作用を併せ持つといわれており、事実、げっ歯類を用いた試験で GLP-1 が膵 β 細胞量を増大させることが報告されている (Tourrel, et al 2001, Farilla, et al 2002)。このような GLP-1 の長期的な膵 β 細胞に

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

に対する作用は、既存治療薬で成し得なかった、膵 β 細胞の機能保護及び改善効果が期待でき、膵 β 細胞機能の低下による病態の発症や進行を遅らせる可能性を示唆する。

GLP-1 の膵外作用には、グルカゴン分泌抑制による肝糖産生抑制作用、肝臓、骨格筋、及び脂肪細胞での糖取り込み能改善作用、濃度依存的な胃排出能遅延作用、中枢神経系への作用による摂食抑制作用などがあり、いずれも血糖降下に有用である。

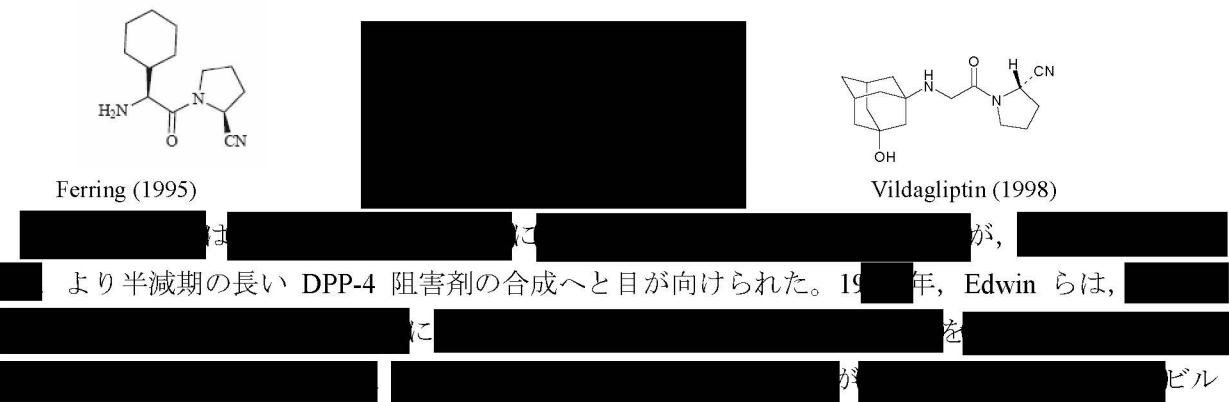
このように、GLP-1 は既存の糖尿病治療薬が欠く特徴的な作用を有しており、糖尿病治療に直結する新たな作用として期待される。

以上、2型糖尿病への新たな治療薬として理想的なプロファイルを持つ GLP-1 であるが、GLP-1 は血中の DPP-4 によって速やかに不活化され、血中半減期は数分と短い (Baggio and Drucker 2007)。また、ペプチドであるため体内への吸収率が悪く経口製剤としての開発が困難であった。

そこで、ノバルティス ファーマ社は、血中 GLP-1 濃度を高める薬剤として、GLP-1 の分解酵素である DPP-4 の活性を阻害する経口血糖降下薬を創薬・開発することを計画した。

1995 年、Ferring の研究者らが、初めて DPP-4 阻害剤としてのシアノピロリジンの合成を報告した (Figure 1-3)。初期のシアノピロリジンの DPP-4 阻害活性は弱かったが、1996 年、ノバルティス ファーマ社の Edwin らは、DPP-4 阻害活性が強く、かつ選択性が高い [REDACTED] (Figure 1-3) の合成に成功した。

Figure 1-3 シアノピロリジン骨格を持つ DPP-4 阻害剤



ビルダグリピチンを用いた *in vitro* の薬理試験で、ヒト血漿 DPP-4 を濃度依存的に阻害することが確認され、同様の効果は動物に経口投与した時も認められた。また、肥満 Zukker ラットを用いた試験で血漿 DPP-4 阻害及び GLP-1 濃度の上昇が確認され、糖尿病モデル動物を用いた試験では一貫した明確な血糖降下作用が示された。これらの成績は、DPP-4 を不活化することで血糖降下作用を有する経口投与可能な製剤の開発が可能であることを支持していた。また、薬物動態の検討では、動物に経口投与したとき迅速かつ高率に吸収され、良好なバイオアベイラビリティ

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

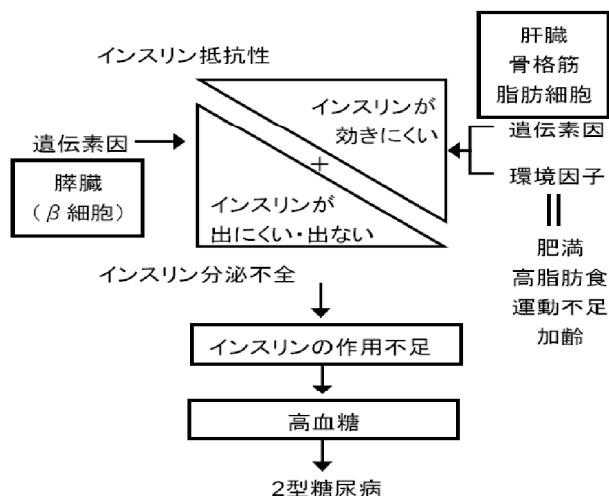
イーが認められた。毒性試験でも良好な忍容性が確認され、ヒトでの検討を開始するための十分な成績と考えられた。

以上の結果から、ビルダグリップチンが DPP-4 を阻害して GLP-1 の生理作用を延長させることができ明らかとなった。ノバルティス ファーマ社は、ビルダグリップチンは GLP-1 の多面的な作用に基づいた血糖降下作用を示す経口投与可能な薬剤として十分開発可能と考え、2型糖尿病治療薬としてのビルダグリップチンの開発を行うこととした。

2 2型糖尿病について

糖尿病は、インスリン作用の不足により高血糖状態が慢性的に続く、代謝異常を伴う疾患群である。2型糖尿病は、インスリン分泌不全及びインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝素因に環境因子（肥満、高脂肪食、運動不足、加齢など）が関わりあうことで発症する（Figure 2-1）。日本人の糖尿病患者の約90%～95%が2型糖尿病と言われている。

Figure 2-1 2型糖尿病の病態



Source : 門脇, 他 編 2007一部改変

インスリン分泌不全とインスリン抵抗性が耐糖能異常に関与する程度には民族差があると考えられており、日本人ではインスリン分泌不全が、欧米人ではインスリン抵抗性がより大きく関与していると推測されているが、その実態はいまだ不明な点が多い。また、2型糖尿病発症の成因となる遺伝素因は単一ではなく複数存在し（多遺伝子変異）、環境因子もまた複数関与している。そのため、2型糖尿病の成因と病態は複雑で多様である。

2.1 定義、診断基準及び患者数

「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」（日本糖尿病学会編 2007）では、2型糖尿病とは「インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性が主体で、それにインスリン

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

の相対的不足を伴うものなどがある」とされており、インスリン作用の不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群とされている。

血糖コントロールの指標と評価を **Table 2-1** に示す。2型糖尿病の血糖コントロールは、ヘモグロビン A_{1c} (hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})、空腹時血糖値、及び食後血糖 2 時間値に加え、体重、血圧、及び個々の患者の病態等、多様な項目を勘案して総合的に判断する必要があるが、一般的には Table 2-1 に示す「優」ないし「良」を目標とする。

Table 2-1 血糖コントロール指標と評価

指標	コントロールの評価とその範囲				
	優	良	可	不十分	不良
HbA _{1c} (%)	5.8 未満	5.8~6.5 未満	6.5~7.0 未満 6.5~8.0 未満	7.0~8.0 未満	8.0 以上
空腹時血糖値 (mg/dL)	80~110 未満	110~130 未満	130~160 未満	160 以上	
食後 2 時間血糖値 (mg/dL)	80~140 未満	140~180 未満	180~220 未満	220 以上	

Source : [日本糖尿病学会 編 2007 から一部抜粋](#)

注 1) 血糖コントロールが「可」とは、治療の徹底により「良」ないしそれ以上に向けての改善の努力を行うべき領域である。「可」の中でも 7.0%未満をよりコントロールがよい「不十分」とし、他を「不良」とした（この境界の血糖値は定めない）。

近年の急激な高齢化と生活スタイルの変化（過食、高脂肪食、運動不足など）により、日本の 2 型糖尿病患者数は急激に増加している。2002 年に厚生労働省が実施した糖尿病実態調査では、「糖尿病が強く疑われる人 ($\text{HbA}_{1c} \geq 6.1\%$ 又は現在糖尿病として治療を受けている人)」は約 740 万人、「糖尿病の可能性を否定できない人 ($5.6\% \leq \text{HbA}_{1c} < 6.1\%$)」が約 880 万人と報告され、1997 年の同じ調査から 5 年間でそれぞれ約 50 万人及び 200 万人増加している。

また、国際糖尿病連合は、世界の糖尿病有病者数が 2003 年の 1 億 9,400 万人から 2025 年には 3 億 3,300 万人に増加すると発表しており ([International Diabetes Federation, 2006](#))、更なる患者数の増加が懸念されている。

このように、糖尿病の患者数の増加は世界規模の問題となっている。

2.2 2 型糖尿病治療の現状と問題点

2.2.1 治療の現状

糖尿病では、慢性的な高血糖状態が続くことで合併症が発症・進展し、患者の生活の質 (quality of life, QOL) を著しく低下させる。2 型糖尿病治療の目的は、合併症の発症及び進行を抑制するための、高血糖状態の改善にある。

2002 年の糖尿病実態調査で、日本人 2 型糖尿病患者数の急激な増加が認められているにもかかわらず、「糖尿病が強く疑われる人」のうち現在治療を受けている人は約 50% であり、約 40% は

治療経験がほとんどない。また、「糖尿病の検査で異常を指摘された人」の約20%は「医療機関を受診し、ほとんど治療を受けたことがない」と回答している。

この対策として、厚生労働省が推進している「21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21）」では、糖尿病の「発症予防・早期発見・合併症の予防」を目標の1つに掲げ、国民に対する積極的な啓発に取り組んでいる。また、日本糖尿病学会は、糖尿病専門医制度を設け、糖尿病診断と治療の質の向上をはかると同時に、糖尿病療養指導士の育成による糖尿病患者の十分な自己管理のための環境整備を推進している。このような環境の中で、日本の2型糖尿病患者の治療環境は比較的整備され、治療が開始された後の患者自身の疾患の認識や治療に対する意識は高まりつつある。しかし、先述したとおり2型糖尿病の成因や病態が多様で複雑であるために、既存治療薬だけでは長期の血糖コントロールが不十分であり、また、受診率及び治療の継続率の低さも一因となって患者数の減少に結びつかないでいるのが現状である。

2.2.2 治療の問題点

2型糖尿病治療の第一義的目標は、高血糖状態を改善し、血糖値を良好にコントロールすることにある。早期に診断を行い、長期に良好な血糖コントロールを図ることで、合併症の予防や進行の抑制が可能となる。

日本の治療アルゴリズムは、食事療法・運動療法を第一選択とし、代謝障害がより高度な場合、あるいは血糖コントロール目標不達成の場合、患者の病態にあわせて選択した経口血糖降下薬の使用が中心となる。現在、日本で使用されている経口血糖降下薬は、 α -グルコシダーゼ阻害剤(α -glucosidase inhibitor, α -GI)、SU剤、速効型インスリン分泌促進剤、ビグアナイド剤、及びチアゾリジン薬の5種類があり、いずれの薬物も第一選択薬になりうる。薬物の選択は、その作用特性や副作用を考慮に入れながら、個々の患者の病態に応じて行うべきとされている（[日本糖尿病学会編, 2007](#)）。

既存治療薬の主な作用機序と特徴的な副作用をTable 2-2に示す。

Table 2-2 経口血糖降下薬の作用機序及び特徴的な副作用

経口血糖降下薬	作用機序	特徴的な副作用
α-グルコシダーゼ阻害剤	小腸内で α グルコシダーゼの活性を阻害し、糖質の吸収の遅延	消化器症状（腹鳴、放屁、腹満感、下痢など）、重篤な肝障害
速効型インスリン分泌促進剤	膵 β 細胞への作用による急速なインスリン分泌促進	低血糖
スルホニルウレア剤	膵 β 細胞への作用によるインスリン分泌促進	低血糖
ビグアナイド剤	肝臓におけるブドウ糖産生の低下	消化器症状（上腹部痛、腹部不快感、食思不振、便通異常など）、重篤な乳酸アシドーシス
チアゾリジン薬	PPAR γ を介したインスリン感受性の改善	悪心、吐き気、浮腫、急激な体重増加、息切れ、動悸、貧血、心不全、重症肝障害

Source : 日本糖尿病学会編 2007 より引用改変、河盛 編 2007

α-GI は、食後過血糖改善効果を持ち、低血糖症状を起こし難いため、軽症の 2 型糖尿病患者から第一選択薬として使用される頻度が高い。しかし、単独療法での HbA_{1c} や空腹時血糖の改善度は弱く、胃腸障害の副作用が多い。特に注意を要する副作用として肝機能障害があり、添付文書中で投与開始後 1 カ月を中心とした定期的な肝機能モニタリングが推奨されている。

SU 剤は、肥満がないインスリン分泌不全型の 2 型糖尿病患者に有効とされており、国内でも汎用されている。その強力なインスリン分泌促進作用により血糖降下作用は強いが、低血糖の頻度は経口血糖降下薬の中で最も高く、投与中、血糖コントロールの状態を注意深く観察する必要がある。また、SU 剤の長期の持続した膵 β 細胞からのインスリン分泌促進作用は、時として膵 β 細胞の疲弊を起こし、血糖値が上昇してくる二次無効を起こすことが知られている。

速効型インスリン分泌促進剤は SU 剤と同じ作用機序でインスリン分泌を促進する。血中半減期及び作用時間が短いため効果の持続時間も短い。副作用の中では低血糖の頻度が最も高く、その予防として厳密な服薬規制（食前の投与のタイミング）が必要とされている。

ビグアナイド剤及びチアゾリジン薬はいずれもインスリン抵抗性を改善する薬剤であり、肥満の 2 型糖尿病患者が多い外国で汎用されている。ビグアナイド剤使用で報告されている乳酸アシドーシスは、頻度は低いが発症すると致命的である。チアゾリジン薬では、その使用により全体の約 [] % の患者で浮腫が発現し、循環血漿量の増加に伴い心不全を増悪させる可能性があるため、添付文書中で心不全患者への投与は禁忌とされている。

以上、既存の経口血糖降下薬は、薬理学的に多様で治療上の種々の特性を有するが、それらの有効性・安全性は必ずしも十分とはいえない。したがって、既存の血糖降下薬とは異なる新規作用機序を有し、安全で、長期にわたり良好な血糖コントロールが得られる薬剤が開発されれば、治療の選択肢が増え、臨床的意義は大きいと考える。

2.3 本剤の治療上の位置付け

ビルダグリップチンは、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られていない 2 型糖尿病患者における第一選択薬として、また、食事療法・運動療法に加え SU 剤を使用して十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者において、最初に選択される併用治療薬として開発を行った。

ビルダグリップチンは血漿 DPP-4 活性を阻害し、内因性に産生される GLP-1 濃度を高めることにより血糖コントロール改善作用を示す。非臨床及び臨床薬理試験成績から、ビルダグリップチンを経口投与したときの GLP-1 を介した多様な薬理作用が確認されている (Table 2-3)。このビルダグリップチンの持つ薬理作用を考慮すると、その効果が最も期待できるのは膵 β 細胞機能がある程度保持されている薬物療法適応の 2 型糖尿病患者と考えられた。したがって、この患者群で第一選択薬として汎用されている α -GI のボグリボースを比較対照薬に選択し、単独療法の有効性を検討した。

Table 2-3 ビルダグリップチンの薬効

ビルダグリップチンの薬効	非臨床試験	臨床薬理試験
インスリン分泌促進	+ ^{a)}	+ ^{b)}
膵 β 細胞機能の改善	+ ^{c)}	+ ^{b)}
グルカゴン分泌抑制	+ ^{d)}	+ ^{e)}
肝の糖産生抑制	?	+ ^{f)}
胃排出能遅延	\pm ^{g)}	- ^{h)}
食後高血糖の改善	+ ^{a)}	+ ⁱ⁾
HbA _{1c}	+ ^{j)}	+ ^{k)}
低血糖	- ^{l)}	- ^{m)}

+ ; 試験結果にて確認された薬効、- ; 試験結果にて確認されなかった薬効、 \pm ; 試験結果にて一部確認された薬効、? ; 試験未実施

a) [2.4-3.1.3.1 項], b) [2.7.2-3.2.2.4.1 項], c) [2.4-3.1.4.1 項], d) [2.4-3.1.3.4 項], e) [2.7.2-3.2.2.4.2 項], f) [2.7.2-2.5.4 項], g) [2.4-3.1.3.3 項], h) [2.7.2-3.2.2.5 項], i) [2.7.2-3.2.2.3.2 項], j) [2.4-3.1.3.5 項], k) [2.7.2-2.5.3 項], l) [2.4-5.2.3 項], m) [2.7.2-3.2.3 項]

さらに、国内では、経口血糖降下薬を併用する場合

また、GLP-1

は SU 剤とは異なる作用機序でインスリン分泌促進作用を示すため、SU 剤で効果不十分となつた患者に対しても併用の効果が期待できると考えられる。したがって、SU 剤との併用療法の効能・効果を同時に開発することとし、併用薬としては日本で汎用されているグリメピリドを選択した。

国内第 III 相検証試験の結果、ボグリボースとの比較対照試験で、ベースラインからの HbA_{1c} の変化量の群間差 (Vilda 50 mg bid 群-Vogli 0.2 mg tid 群) の最小二乗平均 (Least squares mean,

LS-mean) (95%信頼区間) は-0.57% (-0.68%～-0.46%) で、変化量に対する群間比較の結果投与群間に有意差が認められ ($p < 0.001$, ANCOVA) , ボグリボース群に対する優越性が検証された (3.4.7.1 項, Table 3-3) 。

また、グリメビリドとの併用療法で、ベースラインからの HbA_{1c} の変化量の群間差 (Vilda 50 mg bid + Glim 群—プラセボ + Glim 群) の LS-mean (95%信頼区間) は-0.95% (-1.11%～-0.79%) で、変化量に対する群間比較の結果、投与群間に有意差が認められ ($p < 0.001$, ANCOVA) , プラセボ + Glim 群に対する優越性が検証された (3.4.7.2 項, Table 3-4) 。

さらに、単独及びグリメビリドとの併用療法ともに投与開始 2 週後より血糖値の改善が認められ、投与 12 週後で最大となり、その効果は投与 52 週後まで維持された。また、単独及び併用療法とともに、ビルダグリップチンの長期投与に伴い発現率が増加した特定の有害事象及び重症度が高度と判定された有害事象の増加はなかった (3.4.7.4. 項) 。低血糖の発現頻度も低く、安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

以上のことから、ビルダグリップチンは薬物療法適応の 2 型糖尿病患者に対する、単独療法における第一選択薬として、また、SU 剤単独で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対する併用治療薬として、長期使用に耐えうる、優れた有効性と安全性を有する薬剤であると考える。

3 開発の経緯

日本における開発の概略を Figure 3-2 に示す。

3.1 品質に関する試験

3.1.1 製造方法、構造決定及び物理的化学的性質並びに規格及び試験方法

ビルダグリップチン原薬の化学構造の確認、物理化学的性質の解明は、ノバルティス ファーマ社で実施された。規格及び試験方法は、ICH で合意された各種ガイドラインに準拠して、外国で検討し設定されたものに基づき整備した。

製剤は、経口投与可能な錠剤を目標に開発を行った。国内では 50 mg 製剤を導入予定である。エクア錠 50 mg の規格及び試験方法も、外国で設定された規格及び試験方法を参考に整備した。

3.1.2 安定性試験

ビルダグリップチンの長期保存試験、加速試験及び苛酷試験は、ICH ガイドラインに従ってすべて外国で実施された。原薬のリテスト期間は、長期保存試験及び加速試験の成績から、室温保存で 36 カ月とした。また、エクア錠 50 mg については、長期保存試験及び加速試験の成績から、有効期間は室温で 30 カ月とした。

3.2 非臨床に関する試験

3.2.1 薬理試験

ビルダグリップチンの効力を裏付ける試験は 19[■] 年から 20[■] 年にかけて実施された。*In vitro* の試験でビルダグリップチンはヒト血漿 DPP-4 を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値は 2.7 nM であった [2.4-3.1.1.1 項]。*In vivo* 試験でビルダグリップチンの血漿 DPP-4 活性阻害作用が確認された [2.4-3.1.2 項]。ビルダグリップチンの経口投与により種々のげっ歯類及び靈長類の糖尿病モデルで明確な血糖降下作用が示された [2.4-3.1.3 項]。新生児ラット及び STZ 誘発糖尿病マウスにビルダグリップチンを反復経口投与すると、それぞれ膵 β 細胞量の増大及び膵島の新生が観察された [2.4-3.1.4.1 項]。

ビルダグリップチンの安全性薬理試験は 19[■] 年から 20[■] 年にかけて実施された [2.4-3.5 項]。イヌを用いた試験では、40 mg/kg/日以上で心伝導異常がみられ、75 mg/kg/日投与の 10 例中 1 例で心室細動が死因と考えられる死亡が認められた。一方、サルでは 240 mg/kg/日を投与した場合でも心伝導系への影響及び死亡はみられなかった。したがって、イヌに高用量の投与で認められた所見はイヌ固有の高い感受性によるものであると考えられ、ビルダグリップチンのヒト 1 回投与量 50 mg で発現する可能性は極めて低いものと考えられた。

3.2.2 薬物動態試験

ビルダグリップチンの薬物動態は、19[■] 年から 20[■] 年にかけて、主に ¹⁴C-標識体を用いた *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、及びサル）で検討した [2.4-4 項]。

ビルダグリップチンを経口投与したとき、すべての動物種において速やかに吸収され、吸収率は高く、良好なバイオアベイラビリティー（45%～100%）が認められた [2.4-4.2 項]。

検討したすべての動物種において、濃度範囲 10～10000 ng/mL で血球への分布及び蛋白結合は濃度に依存しなかった。有色ラットを用いた組織分布をみた試験で、ビルダグリップチン由来の放射能は大部分の組織に広く分布したが、投与後 48 時間で、いずれの組織、体液又は臓器中において放射能は検出されなかつた [2.4-4.3 項]。また、ラットを用いた妊娠動物での分布及び乳汁中の移行をみた試験で、ビルダグリップチンは胎児及び乳汁中への移行が確認された [2.4-4.4 項]。

マウス、ラット、イヌ、サル、ウサギ及びヒトにおける代謝の検討において、ヒトで観察されたすべての代謝物が動物種でも検出され、加水分解がすべての動物種におけるビルダグリップチンの主代謝経路であった。ヒトにおける主代謝経路はシアノ基の加水分解によるカルボン酸代謝物（LAY151）の生成であり、経口投与後の総放射能 AUC の約 57%を占めていた。アミド結合の加水分解及びグルクロン酸抱合も総放射能 AUC の約 8.1%及び約 9.3%認められた [2.4-4.5 項]。

尿中排泄がヒトを含むすべての動物種における主排泄経路であり、ヒトでは経口投与量の約 85%が尿中に、約 15%が糞中に認められた。未変化体の尿中排泄は、ヒトでは投与量の約 23%であり、ビルダグリップチンの生体からの消失は代謝が主で、未変化体の尿中排泄は主要な消失経路ではない [2.4-4.6 項]。

その他の *in vitro* 及び *in vivo* の試験から、ビルダグリプチンが薬物相互作用、酵素誘導・阻害作用をもつ可能性は低いと推測された[2.4-4.7 項]。

3.2.3 毒性試験

毒性試験は 19 [] 年よりノバルティス ファーマ社、あるいはノバルティス ファーマ社から委託された受託研究機関によって実施された。一般毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性、局所刺激性及びその他の毒性に関する試験を実施した。反復投与毒性試験にはラット及びイヌを用い、ラットで最大 26 週間、イヌで最大 52 週間の反復経口投与毒性試験を実施した。がん原性試験にはラット及びマウスを用いて 104 週間投与試験を実施した。生殖発生毒性試験にはラット及びウサギを用い、また、皮膚への影響についてサルを用いた試験を実施した。

マウスのがん原性試験において、雌にビルダグリプチン 1000 mg/kg/日投与（ヒト最大曝露量の 199 倍）で乳腺がんの発生率が上昇したが、ホルモンバランスの乱れを介したげっ歯類に特異的な現象で、ヒトでのリスクを示唆するものではないと考えられた。また、1000 mg/kg/日の雌及び 250 mg/kg/日（ヒト最大曝露量の 56 倍）以上の雄で血管肉腫の発生率が上昇した。雄では肝細胞腫瘍の自然発生率が極めて高く血管肉腫の発生を修飾している可能性があることから、雌の成績を用いて評価した場合ヒト曝露量の 199 倍という極めて高い曝露レベルでの現象であり、ヒトでのリスクを示唆するものではないと考えられた[2.4-5.4 項]。

サルの 13 週間反復経口投与試験で皮膚毒性（四肢、尾などの潰瘍・壊死性変化）が確認された。これは交感神経作用を介した末梢血管の慢性的な収縮刺激に起因する虚血が原因と考えられ、ヒトではサルでみられたような交感神経作用や皮膚病変は認められなかった。サル以外のマウス、ラット、イヌ及びウサギでもサルと同様の皮膚病変は観察されなかった。したがって皮膚毒性はサルに特異的で、ヒトでのリスクを示唆するものではないと考えられた[2.4-5.8.2.2 項]。

また、サルを用いた別の経口投与毒性試験では、急性毒性徴候（皮膚の腫脹、骨格筋の変性・再生、並びに血漿中 CK, LDH, ALT 及び AST の上昇など）が一部の個体でみられ、瀕死若しくは死亡も認められた。急性毒性徴候の発現には個体間較差がみられ、また、生存例における所見は投与の継続中に消失した。これらの急性毒性の発現メカニズムは現在のところ明らかではない。なお、第 II 及び第 III 相国内外臨床試験において、サルでみられた急性毒性徴候に関連する変化は認められていないことから、実際の治療用量では、これらの急性毒性徴候がヒトで発現する可能性は極めて低いものと考えられた[2.4-5.8.2.4 項]。

3.3 海外における開発

3.3.1 開発・承認状況

外国では、予定効能・効果を「[]」及び「[]」として、主に米国と EU で臨床試験を実施した。EU では、2006 年 7 月に承認申請を行い、

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

既に 2007 年 9 月に承認取得している。一方、米国では 2006 年 1 月に承認申請を行い、2007 年 2 月及び同年 [] 月に受領した Approvable letter []
[]

ビルダグリップチンは、2009 年 8 月現在、EU、韓国、及びシンガポールをはじめとする世界 63 カ国で承認されている。

以下に、すでに承認を取得している EU での開発・承認の経緯を記載する。

20 [] 年 [] 月から第 I 相試験を開始し、健康被験者における薬物動態及び高用量投与時の忍容性の確認を行った。20 [] 年 [] 月から 20 [] 年 [] 月にかけて、第 III 相試験に用いるための用法・用量の検討を行った（2201, 2203, 2205、及び 2204 試験）。その結果、ビルダグリップチン 25 mg 1 日 1 回（qua' que di' e, qd）と 25 mg 1 日 2 回（bis in die, bid）の用法・用量では明確な効果が認められず、ビルダグリップチン 50 mg qd, 50 mg bid、及び 100 mg qd の用法・用量が選択された。

単独療法の検証試験として、2004 年 4 月からプラセボを対照とした比較対照試験を実施した（2301 試験）。また、EU では 2 型糖尿病に対する開発の規制要件が、既存治療薬との臨床的位置づけを検討することに主眼が置かれる点で日本と類似しており、単独療法の効能取得にあたっては、外国で汎用されているビグアナイド剤あるいはチアゾリジン薬に対する臨床的位置付けを明確にするよう求められているため、2004 年 1 月及び同年 6 月からチアゾリジン薬であるロシグリタゾン、及びビグアナイド剤であるメトホルミンとの非劣性を検証する試験を実施した（2327 試験及び 2309 試験）。その結果、プラセボに対する優越性及びロシグリタゾンに対する非劣性は検証できたが、メトホルミンに対する非劣性が検証できなかつたため、「メトホルミンの使用が禁忌あるいは不耐容の患者」を単独療法の効能・効果として申請した。

上記に加え、メトホルミン、ピオグリタゾン、グリメビリド（SU 剤）、及びインスリンとの併用療法の検証試験も並行して実施した（2303, 2304, 2305、及び 2311 試験）。各薬剤の単独療法で効果不十分な場合にビルダグリップチンを併用したとき、プラセボとそれぞれの薬剤を併用した場合に対する優越性が検証されたことから、上記 4 つの併用療法の効能・効果の申請を行つた。

また、申請用法・用量は、「ビルダグリップチン 50 mg 1 日 2 回あるいは 100 mg 1 日 1 回」とした。

20 [] 年 [] 月、単独療法の効能・効果を「メトホルミンの使用が禁忌あるいは不耐容の患者」としたとき、対象となる患者数が非常に少ないと推測されたため、CHMP（Committee for Medicinal Products for Human Use、CHMP）との協議の上、ノバルティス ファーマ社は自主的にこの効能・効果の取り下げを行つた。

2007 年 9 月 26 日、ビルダグリップチンは、中央審査方式にて承認された。効能・効果は、併用による効果が臨床的に有用であるとされた「メトホルミン、SU 剤及びチアゾリジン薬との併用療法」として承認された。用法・用量は、SU 剤との併用療法では、ビルダグリップチン 50 mg 1 日 1 回の使用で十分な効果が得られており、100 mg に增量する必要性がないとの理由で、ビル

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ダグリブチン 50 mg 1 日 1 回の用法・用量で承認された。チアゾリジン薬及びメトホルミンとの併用療法では、ビルダグリブチン 1 日 100 mg (100 mg 1 日 1 回あるいは 50 mg 1 日 2 回) の用法・用量が承認された。

3.3.2 添付文書改訂

ノバルティス ファーマ社は、EU での上市に先立ち、20[■] 年 [■] 月 [■] 日までに終了あるいは実施中の臨床試験でビルダグリブチンが投与された約 12,400 名の成績、及び 2007 年 2 月 14 日（国際誕生日）から 20[■] 年 [■] 月 [■] 日までに集積されたビルダグリブチン市販後の約 4,000 患者・年の成績を自主的に評価し、肝に対する安全性について、肝に対する安全性に関する専門家報告（Expert Statement Hepatic Safety）[5.3.6-2] 及び肝に対する安全性最新報告（Updated Hepatic Safety Summary）[5.3.6-3] としてまとめた。

この中で、ビルダグリブチン投与による肝に対する影響を詳細に評価したとき、持続的な肝酵素の上昇に及ぼす影響がビルダグリブチン 100 mg qd 群で他の用法・用量のビルダグリブチン群 [50 mg/日 (50 mg qd 及び 25 mg bid) 群、50 mg bid 群]、プラセボ群、及びすべての対照薬群に比べてやや高かった。また、肝専門医による独立評価委員会による評価で、4 名がビルダグリブチン投与と肝酵素上昇の因果関係が疑われる判断された[2.5-5.4.3 項]。

この結果を受け、ノバルティス ファーマ社は、ビルダグリブチン投与による肝に対するリスクを最小限とし、ビルダグリブチンが承認された効能・効果において安全に使用されるために、承認用法・用量から「ビルダグリブチン 100 mg 1 日 1 回」の用法・用量を取り下げ、同時に、肝機能検査の実施時期をより具体的に EU 共通の添付文書（Summary of Product Characteristics, SPC）[1.6-3] に記載し、肝に対する注意喚起を強化することとした。

20[■] 年 [■] 月、ノバルティス ファーマ社は、上記の添付文書の改訂を [■] として CHMP に申請し、20[■] 年 [■] 月に承認が得られた。

この変更は企業中核データシート（Company Core Data Sheet, CCDS／Basic Prescribing Information, BPI）[1.6-2] にも反映され、既承認国すべてで添付文書の改訂が行われた。

3.4 国内での開発経緯

国内臨床開発は、外国の第 I 相試験終了後の 20[■] 年から開始された。20[■] 年 [■] 月に第 I 相単回投与試験を開始し（1101 試験）、続けて第 I 相反復投与試験（1102 試験）、前期第 II 相臨床試験（1201 試験）を実施した。2004 年 7 月より用量設定試験を開始し（1202 試験）、臨床推奨用量の検討と並行して、臨床薬理試験を 2 試験実施した（1203 試験及び 1204 試験）。2006 年 4 月より、確認された用法・用量を用いて第 III 相試験を実施した（1301, 1302, 1303, 1303E1、及び 1304 試験）。

以上、国内で計 11 試験を実施し（Table 3-1），臨床薬理試験で 91 名及び臨床試験で 883 名、計 974 名の日本人 2 型糖尿病患者でのビルダグリブチン投与成績が得られ、有効性及び安全性の評価を行った。

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

なお、上記開発を進めるにあたり、2回の治験相談を実施し、ビルダグリプチン開発にあたつての助言を得た。

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Table 3-1 国内試験一覧

試験の種類	試験番号	試験の目的	治験薬/投与量 投与経路	被験者数 目標/登録/完了	対象	投与期間
健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験	1101	PK/PD 安全性	1) Vilda 25 mg 2) Vilda 50 mg 3) Vilda 100 mg 4) Vilda 200 mg 5) Vilda 400 mg 6) プラセボ 経口投与, 空腹時	40 ^{a)} /40 ^{c)} /39	健康成人	単回投与
	1102	PK/PD 安全性	1) Vilda 100 mg qd 2) プラセボ 経口投与, 空腹時	9 ^{a)} /9 ^{c)} /9	健康成人	10日間
患者におけるPD試験及びPK/PD試験	1201	血糖に対する作用 安全性	1) Vilda 50 mg qd 2) プラセボ qd 経口投与, 空腹時	40 ^{a)} /43 ^{b)} /42	2型糖尿病患者 FPG: 126~180 mg/dL HbA _{1c} : 6.5%~10%	治療期: 28日間
	1203	血糖とPK 血糖とDPP-4活性 血糖とGLP-1の関連	1) Vilda 10 mg bid 2) Vilda 25 mg bid 3) Vilda 50 mg bid 4) プラセボ bid 経口投与, 空腹時	60 ^{a)} /62 ^{b)} /62	2型糖尿病患者 FPG: ≤270 mg/dL HbA _{1c} : 6.5%~10%	治療期: 7日間
	1204	PK/PD 食事の影響	1) Vilda 50 mg bid 2) プラセボ bid 経口投与, 食前30分前又は食前	12 ^{a)} /13 ^{b)} /12	2型糖尿病患者 FPG: ≤270 mg/dL HbA _{1c} : 6.5%~10%	治療1期: 7日間 治療2期: 7日間 2) 各ベースライン期の食前30分前又は食前に単回投与
申請する適応症に関する比較対照試験	1202	有効性, 安全性	1) Vilda 10 mg bid 2) Vilda 25 mg bid 3) Vilda 50 mg bid 4) プラセボ 経口投与	264/291/279	2型糖尿病患者 HbA _{1c} 6.5%~10% FPG<270 mg/dL	観察期: 2週 治療期: 12週
申請する適応症に関する比較対照試験(つづき)	1303	有効性, 安全性	1) Vilda 50 mg qd 2) Vilda 50 mg bid 3) Vilda 100 mg qd 4) プラセボ 経口投与	236/239/229	2型糖尿病患者 HbA _{1c} 6.5%~10% FPG<270 mg/dL PPG 2h ≥200 mg/dL	観察期: 2週 治療期: 12週
	1301	有効性, 安全性	1) Vilda 50 mg bid 2) ボグリボース 0.2 mg tid 経口投与	370/380/361	2型糖尿病患者 HbA _{1c} 6.5%~10% FPG<270 mg/dL PPG 2h ≥200 mg/dL	観察期: 2週 治療期: 12週
	1302	有効性, 安全性	1) Vilda 50 mg bid 2) プラセボ 経口投与, グリメビリド併用	200/202/195	グリメビリドで十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病患者 HbA _{1c} 7.0%~10% FPG<270 mg/dL	観察期: 2週 治療期: 12週

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験の種類	試験番号	試験の目的	治験薬/投与量 投与経路	被験者数 目標/登録/完了	対象	投与期間
非対照試験	1303E1	長期投与の安全性、有効性	1303/1303E1 1) Vilda 50 mg qd / Vilda 100 mg qd 2) Vilda 50 mg bid / Vilda 100 mg qd 3) Vilda 100 mg qd / Vilda 100 mg qd 4) プラセボ / Vilda 100 mg qd 経口投与	150/160/149	1303 試験を完了した被験者	治療期：52週
	1304	長期投与の安全性、有効性	Vilda 50 mg bid 経口投与	100/103/100	2型糖尿病患者 HbA _{1c} 6.5%～10% FPG < 270 mg/dL	観察期：2週 治療期：52週
			Vilda 50 mg bid 経口投与、 グリメビリド併用	50/54/49	グリメビリドで十分な血糖コントロールの得られない2型糖尿病患者 HbA _{1c} 6.5%～10% FPG < 270 mg/dL	

FPG：空腹時血糖、GLP-1：グルカゴン様ペプチド-1、HbA_{1c}：ヘモグロビン A_{1c}、PD：薬力学、PK：薬物動態、PPG：食後血糖、bid：1日2回、qd：1日1回、qid：1日4回、tid：1日3回、Vilda：ビルダグリブチン

a) 計画時被験者数

b) ランダム化された被験者数

c) 組入れされた被験者数

3.4.1 第Ⅰ相臨床試験

20[■]年[■]月より、健康被験者を対象に単回投与試験（1101 試験、Table 3-1）を実施し、薬物動態と薬力学の評価及び1日400mg投与までの安全性の確認を行った。20[■]年[■]月より、健康被験者を対象とした10日間反復投与試験（1102 試験、Table 3-1）を実施し、薬物動態、薬力学の検討並びに安全性の評価を行った。

上記2試験より、用いられた用量範囲でビルダグリブチンの薬物動態は線形であり [2.7.2-3.1.3 項]、反復投与による蓄積性は認めらなかつた[2.5-3.1.2.1 項]。安全性に問題はなく、忍容性は良好であった[5.3.3.1-1-1101 試験][5.3.3.1-2-1102 試験]。

1101 試験の結果、ビルダグリブチンの DPP-4 阻害の持続時間は用量依存的であった [2.5-3.2.2.1 項]。

3.4.2 前期第Ⅱ相試験（1201 試験）[5.3.4.2-1]

ビルダグリブチンのプラセボに対する有効性と安全性を予備的に検討することを目的に、20[■]年[■]月より2型糖尿病患者を対象にビルダグリブチン4週間投与試験（1201 試験、Table 3-1）を実施した。用法・用量は、国内外の臨床試験結果にもとづき、ビルダグリブチン 50 mg qd 及び 100 mg qd を選択した。

本試験実施中に安全性薬理試験（イヌのテレメトリー試験、[2.4-3.5.1 項]）で、ビルダグリブチン 35 mg/kg/日以上で洞性頻脈が、40 mg/kg/日以上で心伝導異常が報告された。このため、試

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

験を一時中断し、100 mg qd の削除と心電図測定の追加の措置を行った後、試験を再開した。試験を終了した被験者は Vilda 100 mg qd 群、Vilda 50 mg qd 群、及びプラセボ群でそれぞれ 10 名、21 名、及び 22 名であり、ビルダグリップチン 50 mg qd 及び 100 mg qd の日本人 2 型糖尿病患者に対する有効性と良好な忍容性が確認された[5.3.4.2-1-1201 試験]。

なお、イヌで報告された心血管系の異常は、その後の非臨床試験の検討からイヌ特異的なものと考えられた。また、外国人健康被験者を対象に実施した 2213 試験での心電図の評価結果から、ビルダグリップチン 400 mg qd でもヒト心伝導パラメータへの影響はないことが確認された[2.5-3.3.1 項]。

3.4.3 初回治験相談

「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 1 日医薬審第 672 号）を参考に、[REDACTED] 及び [REDACTED]

及び [REDACTED]

[REDACTED] について、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構と [REDACTED] 相談（平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 [REDACTED] 発第 [REDACTED] 号、以下「平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施相談」）[5.4-18] を実施し、以下の助言を得た。

[REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED] を [REDACTED]
[REDACTED] が [REDACTED] を [REDACTED]
[REDACTED] を [REDACTED] に [REDACTED] を [REDACTED]
[REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED]

上記助言に基づき、国内臨床試験を中心とした臨床データパッケージを構築することとし、ブリッジング試験として計画していた 1202 試験を新たに国内用量設定試験と位置付けて開発を行った。また、並行して臨床薬理試験を 2 試験（1203 試験及び 1204 試験）実施した。

3.4.4 用量設定試験（1202 試験）[5.3.5.1-1]

1101 試験結果から、ビルダグリップチン 1 日 2 回投与することで DPP-4 阻害を 24 時間持続させ、1 日 1 回投与に比べて効果を最適化できると考えられた。また、イヌで認められた心血管系の異常は、その後の非臨床試験及び 2213 試験結果からイヌに特異的と考えられたが、イヌの所見がビルダグリップチン投与後の C_{max} 付近で認められたことから、1 日 1 回投与より C_{max} が低く、かつ、DPP-4 阻害が長時間持続する 1 日 2 回投与が、ビルダグリップチンが最も効果的かつ安全に使用できる用法と考えた。

また、外国 2201 試験より、用量の上限を 1 日 100 mg と設定し[2.7.2-Table 3-17]、臨床推奨用法・用量の検討に用いる用法・用量はビルダグリップチン 10 mg, 25 mg, 及び 50 mg の 1 日 2 回投与とし、2004 年 7 月より 12 週間投与の国内用量設定試験（1202 試験、Table 3-1）を実施した。

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

主要評価項目である、最終評価時の HbA_{1c} のベースラインからの変化量及び対照群との比較結果を [Table 3-2](#) に示す。

Table 3-2 HbA_{1c} のベースラインからの変化量（1202 試験、FAS）

投与群	n ^{a)}	ベースライン mean (SE)	ベースライン からの変化量 LS-mean (SE) ^{b)}	変化量の群間差（Vilda 群-対照群） ^{b)}		
				LS-mean (SE)	95%信頼区間	p 値
1202 試験（プラセボ対照）						
Vilda 10 mg bid	71	7.43 (0.10)	-0.53 (0.07)	-0.82 (0.10)	(-1.00, -0.63)	< 0.001 ^{c)}
Vilda 25 mg bid	71	7.40 (0.10)	-0.67 (0.07)	-0.95 (0.10)	(-1.14, -0.77)	< 0.001 ^{c)}
Vilda 50 mg bid	76	7.37 (0.09)	-0.92 (0.07)	-1.20 (0.09)	(-1.38, -1.01)	< 0.001 ^{c)}
プラセボ	71	7.37 (0.09)	0.28 (0.07)	—	—	—

Source : [\[2.7.3-Table 3-16\]](#)

HbA_{1c} 単位 : %

ベースラインはランダム化された日（第 0 週、Visit 2），Visit2 の測定値が欠測の場合は観察期開始日（第-2 週、Visit 1）の測定値を採用

12 週時に測定値が欠測の場合は LOCF を用いて補填

a) n はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数

b) LS-mean 及びその標準誤差 (SE)，95%信頼区間，p 値は投与群及び地域を説明変数、ベースラインを共変量とした ANCOVA モデルより算出

c) 有意水準 5%で有意（閉検定手順を用いた p 値の評価）

HbA_{1c} のベースラインからの変化量（LS-mean）に対する群間比較（ビルダグリップチン群-プラセボ群）の結果、すべてのビルダグリップチン群とプラセボ群の間に有意差が認められた（いずれも p < 0.001, ANCOVA）。ビルダグリップチンの 3 用量群について対比を用いて用量反応性を評価した結果、用量に依存した HbA_{1c} の低下が確認された[\[2.5-4.3.2 項\]](#)。

また、「最終評価時の HbA_{1c} が 6.5%以下」の基準に該当した被験者の割合はすべてのビルダグリップチン群でプラセボ群に比べ有意に高く（Vilda 10 mg bid 群のみ p = 0.003, 他は p < 0.001, χ² 検定），Vilda 50 mg bid 群で最も高かった [\[2.5-Table 4-2\]](#)。

副次評価項目である、空腹時血糖のベースラインからの変化量は、プラセボ群に比べてすべてのビルダグリップチン群で大きく、ビルダグリップチンの用量に伴って増加した。変化量に対する群間比較の結果、すべてのビルダグリップチン群とプラセボ群の間に有意差が認められた（Vilda 10 mg bid 群のみ p = 0.007, 他は p < 0.001, ANCOVA）[\[2.5-Table 4-9\]](#)。

有害事象の発現率はすべてのビルダグリップチン群でプラセボ群より低く、ビルダグリップチンの用量増加に伴う発現率の増加は見られなかった[\[2.5-Table 5-5\]](#)。

以上より、ビルダグリップチン 50 mg 1 日 2 回投与が最も有効な用法・用量と考えられた。

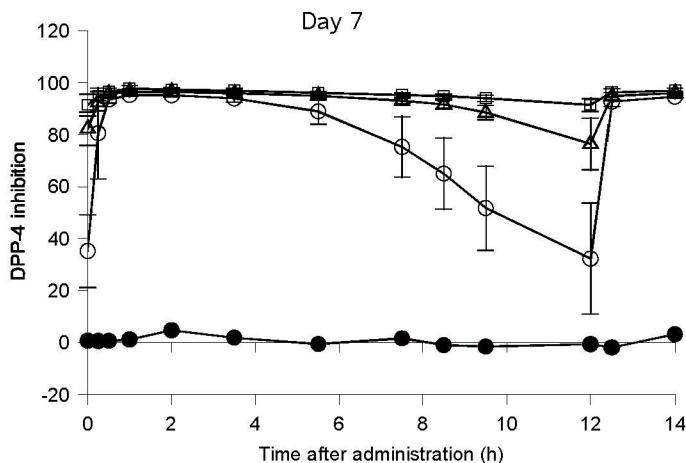
3.4.5 臨床薬理試験

3.4.5.1 PK/PD 検討試験（1203 試験）[5.3.4.2-4]

用量設定試験と並行して、20[■]年[■]月より、本剤の薬物動態と血糖降下作用に関する検討を目的に、2型糖尿病患者を対象とした7日間投与の臨床薬理試験（1203 試験，Table 3-1）を実施した。

投与7日後の測定で、朝投与後12時間のDPP-4阻害率は、Vilda 10 mg bid 群、Vilda 25 mg bid 群、及び Vilda 50 mg bid 群でそれぞれ 32.3%，76.4%，及び 91.4%であった（Figure 3-1）[2.5-
Figure 3-1]。

Figure 3-1 日本人2型糖尿病患者にビルダグリプチン10, 25, 50 mgを1日2回7日間反復投与したときの投与1日目と7日のDPP-4阻害率の推移



Source : [2.7.2-Figure 3-8]

○ : Vilda 10 mg bid (n=16), △ : Vilda 25 mg bid (n=15), □ : Vilda 50 mg bid (n=16), ● : プラセボ (n=15)

ビルダグリプチン投与 : Time 0 h, Time 12 h

平均値 ± 標準偏差

また、投与7日後の測定で、Vilda 50 mg bid 群は、補正後朝食後血糖 AUE_{0-4h}（食後4時間にわたる血糖の時間曲線下面積の食前値からの上昇分），朝食後血糖2時間値，補正後昼食後血糖 AUE_{0-4h}，及び朝食前空腹時血糖のすべての値をプラセボ群に比較し有意に低下させた [2.5-Table 3-5]。重度の有害事象の報告はなく、いずれの用量においてもビルダグリプチンの忍容性は良好であった[5.3.4.2-2-1203 試験]。

3.4.5.2 投与のタイミングを検討する試験（1204 試験）[5.3.4.2-3]

20[■]年[■]月より、ビルダグリプチン投与と食事との間隔が、食後血糖及び薬力学的効果に及ぼす影響を検討するため、2型糖尿病患者を対象に7日間投与の臨床薬理試験（1204 試験，Table 3-1）を実施した。

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ビルダグリップチンの薬物動態プロファイルは、食事の直前（5分以内）に投与したときと食事の30分前に投与したときで極めて類似していた。また、投与7日目の食後血糖及び空腹時血糖に、ビルダグリップチン投与のタイミングによる違いは認められず、忍容性は良好であった [5.3.4.2-3-1204試験]。

3.4.6 第2回治験相談

1日2回の用法で実施した国内1202試験及び1203試験の結果、「ビルダグリップチン50mg 1日2回投与」が最も優れた血糖降下作用を示し、忍容性は良好で、安全性に問題はないと考えられた。従って、本剤の臨床推奨用法・用量を「ビルダグリップチン50mg 1日2回投与」と設定し、この用法・用量を用いて第III相試験を計画した。

[REDACTED]
[REDACTED] 及び [REDACTED]
[REDACTED] について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と [REDACTED]
[REDACTED] 相談（平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 [REDACTED] 発第 [REDACTED] 号、以下「平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日
実施 [REDACTED] 相談」、[5.4-19]) を実施し、以下の助言が得られた。
● [REDACTED] を [REDACTED] 及び [REDACTED]
[REDACTED] の [REDACTED] を [REDACTED] を [REDACTED] の [REDACTED]
[REDACTED] の [REDACTED] を [REDACTED] で、[REDACTED] 及び [REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED] が [REDACTED]
[REDACTED] が [REDACTED] [REDACTED] を [REDACTED]
[REDACTED] を [REDACTED]
[REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED]
[REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED] の [REDACTED]

これらの助言を踏まえ、第III相試験として、実薬対照比較試験（1301試験）、SU剤との併用試験（1302試験）、長期安全性試験（1304試験）を計画し、さらに、ビルダグリップチン1日1回投与の有効性及び安全性を検討するための試験（1303試験）、及びビルダグリップチン1日1回投与の長期安全性試験（1303E1試験）を計画した。

3.4.7 第III相試験

第III相試験は、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月から開始した。第III相試験実施にあたり、外国2301試験でビルダグリップチン100mg qdの24週間投与成績が得られ、循環器系への影響がないことが確認された。非臨床及び臨床試験成績を総合的に判断したとき、ビルダグリップチン100mg qdの心循環器

系への安全性のリスクは極めて低いと判断し、1303 試験及び 1303E1 試験では「ビルダグリブチン 100 mg 1 日 1 回投与」の用法・用量も含めて検討することとした。

3.4.7.1 実薬対照比較試験（1301 試験）[5.3.5.1-3]

HbA_{1c} 6.5%～10%の 2 型糖尿病患者を対象に、12 週間投与におけるビルダグリブチン 50 mg bid のボグリボース 0.2 mg 1 日 3 回 (ter in die, tid) に対する優越性を検証する試験（1301 試験, Table 3-1）を実施した。

最終評価時のベースラインからの HbA_{1c} の変化量を Table 3-3 に示す。

Table 3-3 HbA_{1c} のベースラインからの変化量（1301 試験, FAS）

投与群	n ^{a)}	ベースライン mean (SE)	ベースライン からの変化量 LS-mean (SE) ^{b)}	変化量の群間差（Vilda 群-対照群） ^{b)}		
				LS-mean (SE)	95%信頼区間	p 値
1301 試験（実薬対照）						
Vilda 50 mg bid	188	7.54 (0.06)	-0.95 (0.04)	-0.57 (0.06)	(-0.68, -0.46)	< 0.001 ^{c)}
Vogli 0.2 mg tid	192	7.62 (0.07)	-0.38 (0.04)	—	—	—

Source : [2.7.3-Table 3-23]

HbA_{1c} 単位 : %

ベースラインはランダム化された日（第 0 週, Visit 2），Visit 2 の測定値が欠測の場合は（規定来院・規定外来院を問わず）Visit 2 より前の直近の測定値を採用

12 週時に測定値が欠測の場合, LOCF を用いて欠測値を補填

a) n はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数

b) LS-mean 及びその標準誤差 (SE), 95%信頼区間, p 値は投与群及び地域を説明変数, ベースラインを共変量とした ANCOVA モデルより算出

c) 有意水準 5%

HbA_{1c} のベースラインからの変化量の群間差（Vilda 50 mg bid 群-Vogli 0.2 mg tid 群, 以下同様）の LS-mean (95%信頼区間) は-0.57% (-0.68%～-0.46%) で, 変化量に対する群間比較の結果, 投与群間に有意差が認められ (p<0.001, ANCOVA), Vilda 50 mg bid 群の Vogli 0.2 mg tid 群に対する優越性が検証された。また, 「最終評価時の HbA_{1c} が 6.5%以下」の基準に該当した被験者の割合は Vilda 50 mg bid 群 (50.8%) が Vogli 0.2 mg tid 群 (24.2%) より有意に高かった (p < 0.001, χ^2 検定) [2.5-Table 4-6]。

空腹時血糖のベースラインからの変化量の群間差の LS-mean (95%信頼区間) は-16.25 (-20.40～-12.10) mg/dL であり, 投与群間に有意差が認められた (p<0.001, ANCOVA) [2.5-Table 4-11]。また, 食後血糖 1 時間値のベースラインからの変化量は投与群間に有意差は認められなかったが, 食後血糖 2 時間値ではベースラインからの変化量の群間差の LS-mean (95%信頼区間) は-31.71 (-38.28～-25.14) mg/dL であり, 投与群間に有意差が認められた (p < 0.001, ANCOVA) [2.5-Table 4-14]。

有害事象の発現率は, Vogli 0.2 mg tid 群 (71.4%, 137/192) に比べて Vilda 50 mg bid 群 (61.2%, 115/188) で低かった [2.5-Table 5-7]。また, SOC 「胃腸障害」の有害事象発現率を投与

群間で比較した結果、Vilda 50 mg bid 群の発現率（18.6%，35/188）は Vogli 0.2 mg tid 群（32.8%，63/192）に比べて有意に低かった（ $p=0.002$ ，Fisher's exact 検定）[2.5-5.4.3 項]。

3.4.7.2 グリメピリドとの併用試験（1302 試験）[5.3.5.1-4]

グリメピリド単独投与で血糖コントロールが十分に得られていない HbA_{1c} 7.0%～10% の 2 型糖尿病患者を対象に、12 週間投与における、グリメピリドと併用したときのビルダグリプチンのプラセボに対する優越性を検証する試験（1302 試験、Table 3-1）を実施した。

最終評価時のベースラインからの HbA_{1c} の変化量を Table 3-4 に示す。

Table 3-4 HbA_{1c} のベースラインからの変化量（1302 試験、FAS）

投与群	n ^{a)}	ベースライン mean (SE)	ベースライン からの変化量 LS-mean (SE) ^{b)}	変化量の群間差（Vilda 群-対照群） ^{b)}		
				LS-mean (SE)	95%信頼区間	p 値 ^{c)}
1302 試験（プラセボ対照）						
Vilda 50 mg bid + Glim	102	7.82 (0.08)	-1.00 (0.06)	-0.95 (0.08)	(-1.11, -0.79)	< 0.001
プラセボ + Glim	100	7.98 (0.08)	-0.06 (0.06)	—	—	—

Source : [2.7.3-Table 3-31]

HbA_{1c} 単位 : %

ベースラインはランダム化された日（第 0 週、Visit 2），Visit 2 の測定値が欠測の場合は（規定来院・規定外来院を問わず）Visit 2 より前の直近の測定値を採用

12 週時に測定値が欠測の場合、LOCF を用いて欠測値を補填

a) n はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数

b) LS-mean 及びその標準誤差 (SE)，95%信頼区間，p 値は投与群及び地域を説明変数、ベースラインを共変量とした ANCOVA モデルより算出

c) 有意水準 5%

HbA_{1c} のベースラインからの変化量の群間差（Vilda 50 mg bid + Glim 群-プラセボ + Glim 群、以下同様）の LS-mean (95%信頼区間) は-0.95% (-1.11%～-0.79%) であり、投与群間に有意差が認められ（ $p < 0.001$, ANCOVA），Vilda 50 mg bid + Glim 群のプラセボ + Glim 群に対する優越性が検証された。また、「最終評価時の HbA_{1c} が 6.5% 以下」の基準に該当した被験者の割合は、Vilda 50 mg bid + Glim 群（45.0%）がプラセボ + Glim 群（3.0%）より有意に高かった（ $p < 0.001$, χ^2 検定）[2.5-Table 4-8]。

最終評価時の空腹時血糖のベースラインからの変化量の群間差の LS-mean (95%信頼区間) は、-27.16 (-34.87～-19.45) mg/dL であり、投与群間に有意差が認められた（ $p < 0.001$, ANCOVA）[2.5-Table 4-12]。

有害事象発現率は、Vilda 50 mg bid + Glim 群で 59.8% (61/102) と、プラセボ + Glim 群の 57.0% (57/100) と同程度であった。PT 別では Vilda 50 mg bid + Glim にプラセボ + Glim より発現率が高い事象がみられたものの、グリメピリドにビルダグリプチンを併用したときの安全性に問題はなく、忍容性は良好であった[2.5-Table 5-9]。

3.4.7.3 プラセボ対照比較試験（1303 試験）[5.3.5.1-2]

ビルダグリプチン 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を検討するために、HbA_{1c} 6.5%～10%の 2 型糖尿病患者を対象に、12 週間投与におけるビルダグリプチンのプラセボに対する優越性を検証する試験（1303 試験、Table 3-1）を実施した。

最終評価時のベースラインからの HbA_{1c} の変化量を Table 3-5 に示す。

Table 3-5 HbA_{1c} のベースラインからの変化量（1303 試験、FAS）

投与群	n ^{a)}	ベースライン mean (SE)	ベースライン からの変化量 LS-mean (SE) ^{b)}	変化量の群間差（Vilda 群-対照群） ^{b)}		
				LS-mean (SE)	95%信頼区間	p 値
1303 試験（プラセボ対照）						
Vilda 50 mg qd	58	7.36 (0.11)	-0.78 (0.07)	-0.91 (0.10)	(-1.11, -0.71)	< 0.001 ^{c)}
Vilda 50 mg bid	63	7.41 (0.10)	-0.86 (0.07)	-0.99 (0.10)	(-1.19, -0.79)	< 0.001 ^{c)}
Vilda 100 mg qd	56	7.43 (0.11)	-0.86 (0.07)	-0.99 (0.10)	(-1.19, -0.78)	< 0.001 ^{c)}
プラセボ	59	7.35 (0.09)	0.13 (0.07)	—	—	—

Source : [2.7.3-Table 3-23]

HbA_{1c} 単位 : %

ベースラインはランダム化された日（第 0 週、Visit 2），Visit 2 の測定値が欠測の場合は（規定来院・規定外来院を問わず）Visit 2 より前の直近の測定値を採用

12 週時に測定値が欠測の場合、LOCF を用いて欠測値を補填

a) n はベースライン及び最終評価時の両方の測定値が得られた被験者数

b) LS-mean 及びその標準誤差 (SE)，95%信頼区間，p 値は投与群及び地域を説明変数、ベースラインを共変量とした ANCOVA モデルより算出

c) 有意水準 5%で有意 (Hochberg のステップアップ法)

HbA_{1c} のベースラインからの変化量の群間差（ビルダグリプチン群-プラセボ群、以下同様）の LS-mean (95%信頼区間) は、Vilda 50 mg qd 群-0.91% (-1.11%～-0.71%)，50 mg bid 群-0.99% (-1.19%～-0.79%)，及び 100 mg qd 群-0.99% (-1.19%～-0.78%) であり、各群とプラセボ群との間に有意差が認められ（いずれも p < 0.001, ANCOVA），プラセボ群に対する優越性が検証された。また、「最終評価時の HbA_{1c} が 6.5%以下」の基準に該当した被験者の割合は、Vilda 50 mg qd 群 (42.3%)，Vilda 50 mg bid 群 (54.2%) 及び Vilda 100 mg qd 群 (58.5%) がプラセボ群 (3.6%) に比べ有意に高く（いずれも p < 0.001, χ^2 検定），Vilda 50 mg qd 群より Vilda 50 mg bid 群及び Vilda 100 mg qd 群で高かった[2.5-Table 4-4]。

最終評価時の空腹時血糖のベースラインからの変化量の群間差の LS-mean (95%信頼区間) は、Vilda 50 mg qd 群-14.99 (-22.47～-7.52) mg/dL，50 mg bid 群-15.57 (-22.91～-8.24) mg/dL，及び 100 mg qd 群-14.15 (-21.67～-6.63) mg/dL であり、すべてのビルダグリプチン群でプラセボ群に対する有意差が認められた（いずれも p < 0.001, ANCOVA）[2.5-Table 4-10]。

有害事象の発現率は、Vilda 50 mg qd 群 55.2% (32/58)，50 mg bid 群 66.7% (42/63)，100 mg qd 群 60.7% (34/56) で、プラセボ群の 69.5% (41/59) と同程度あるいはより低かった [2.5-Table 5-6]。

したがって、ビルダグリブチン 50 mg qd, 50 mg bid, 及び 100 mg qd はいずれも有効で安全な用法・用量と考えられたが、ビルダグリブチン 50 mg bid と 100 mg qd の血糖降下作用はビルダグリブチン 50 mg qd より高いと考えられた。

3.4.7.4 長期投与試験（1304 試験, 1303E1 試験）[5.3.5.2-11, 5.3.5.2-10]

単独療法における長期安全性[ビルダグリブチン 50 mg bid (1304 試験, Table 3-1), ビルダグリブチン 100 mg qd (1303E1 試験, Table 3-1)]及び SU 剤との併用療法における長期安全性[ビルダグリブチン 50 mg bid (1304 試験)]を検討した。本承認申請における長期投与時の安全性及び有効性の評価は、投与 24 週間の中間集計データを用いて行った。

単独療法における最終評価（投与 52 週）時の有害事象の発現率は、1304 試験の Vilda 50 mg bid 群及び 1303E1 試験の Vilda 100 mg qd 群でそれぞれ 91.3% (94/103) 及び 93.1% (149/160) であった。一方、併用療法では、1304 試験の Vilda 50 mg bid + Glim 群で 90.6% (48/53) であった。単独及び併用療法のいずれも、長期投与により発現率が増加した特定の有害事象及び重症度が高度と判定された有害事象の増加はなく、忍容性は良好であった[2.5-5.4.1.7 項]。

最終評価時における HbA_{1c} のベースラインからの変化量（平均値）は、単独療法では、1304 試験の Vilda 50 mg bid 群及び 1303E1 試験の Vilda 100 mg qd 群でそれぞれ -0.80% 及び -0.65% であった。一方、併用療法では、1304 試験の Vilda 50 mg bid + Glim 群で -0.64% であった。単独及び併用療法のいずれもビルダグリブチン投与による血糖降下作用は長期間持続し、長期投与による血糖降下作用の減弱はみられなかった[2.5- Figure 4-2][2.5-Figure 4-3]。

3.4.8 臨床推奨用法・用量

国内臨床試験でビルダグリブチンが投与された日本人 2 型糖尿病患者数は 974 名にのぼり、国内承認申請を行うための有効性及び安全性評価を行うには十分と考えられた。

この試験成績に基づき、ビルダグリブチンの有効性及び安全性を評価し、用法・用量を詳細に検討した結果、ビルダグリブチンの臨床推奨用量は 1 日 100 mg であり、1 日 1 回及び 2 回の用法の違いが有効性及び安全性には影響しないと考えられた。

一方、ノバルティス ファーマ社は自主的に行った肝に対する安全性の評価結果に基づき、臨床推奨用法・用量から「ビルダグリブチン 100 mg 1 日 1 回」を削除し、「ビルダグリブチン 50 mg 1 日 1 回及び 1 日 2 回」と変更した。国内の臨床試験結果からは、肝に対する安全性の問題は示唆されなかったが、外国の対応に従い、国内でも、1 日 100 mg の用法としては「ビルダグリブチン 50 mg 1 日 2 回」の用法のみを申請することとした。

国内臨床試験で確認されたビルダグリブチンの安全性プロファイルは極めて良好で、単独・併用及び短期・長期を問わず、その有害事象発現率は低く、副作用の頻度及び種類について特に懸念すべき報告はなく、特徴的な副作用の報告もなかった。

しかし、ビルダグリブチンが承認され市場で投与されたとき、現在得られている臨床試験では報告されなかった、あるいは予期できなかつた有害事象が発現する可能性は完全には否定できな

いと考える。したがって、ビルダグリプチンが安全に使用されるために、外国で特に懸念されている肝機能障害を有する患者に対しては、外国と同様に日本でも「添付文書」の「使用上の注意」の中で医師及び患者への注意喚起を行うこととした。

なお、審議の結果を踏まえ、重度の肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者へのビルダグリプチンの投与は禁忌とした。また、「使用上の注意」においては以下の記載を行うこととした。

添付文書（案） 【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. 重要な基本的注意

- (1) 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 カ月ごとに、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。

「ビルダグリプチン 50 mg 1 日 1 回」の用法・用量は、「ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回」に比較し血糖降下作用は若干劣るもの、十分に有効で安全であることから、特に慎重に血糖低下の程度と忍容性を観察しながら血糖コントロールを行う必要がある患者などに対しては、「ビルダグリプチン 50 mg 1 日 1 回」の用量から使用を開始し、血糖コントロールの状況を観察しながら、必要に応じ 50 mg 1 日 2 回へ增量することで対応可能と考えた。さらに、「ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回」で開始した後「ビルダグリプチン 50 mg 1 日 1 回」への減量も可能と考えた[2.5-6.3 項]。

以上、ビルダグリプチンの臨床推奨用法・用量を、「通常、成人では、ビルダグリプチンとして 50 mg を 1 日 2 回（朝・夕）経口投与する。なお、年齢・症状により 50 mg 1 日 1 回（朝）投与にすることができる。」として、承認申請することとした。

なお、審査の結果を踏まえ、用法・用量を、「通常、成人には、ビルダグリプチンとして 50 mg 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 50 mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。」に変更した。

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Figure 3-2 開発の経緯

試験項目		年
品質	物理的化学的性質	外国, 物理的化学的性質に関する試験
	規格及び試験方法	外国, 原薬: 規格試験方法 外国, 製剤: 規格試験方法
	安定性	外国, 原薬: 安定性試験 外国, 製剤: 安定性試験
毒性	単回	外国, カノ/経口 外国, カノ/iv 外国, ラト/経口 外国, ラト/iv
	反復	外国, カノ/経口 4週間 外国, カノ/経口 13週間 外国, ラト/経口 2週間 外国, ラト/経口 13週間 外国, ラト/経口 26週間 外国, ラト/iv 外国, ラト/iv 2週間 外国, ピ/経口 2週間 外国, ピ/経口 13週間 外国, ピ/経口 26週間 外国, ピ/経口 52週間 外国, ピ/iv 2週間
	遺伝毒性	外国, <i>in vitro</i> 復帰突然変異試験 外国, <i>in vitro</i> 小核試験 外国, <i>in vitro</i> 染色体異常試験 外国, ラト/経口 骨髓小核試験 外国, カノ/経口 骨髓小核試験 外国, マウスコマトアッセイ
	がん原性	外国, カノ/経口 104週間 外国, ラト/経口 104週間 外国, カノ 短期又は中期
	生殖発生毒性	外国, ラト/経口 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 外国, ラト/経口: 胚・胎児発生 外国, カノ/経口: 胚・胎児発生 外国, ラト/経口: 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能
	局所刺激性	外国, カノ/皮膚刺激性試験
	その他の試験	外国, ラト/免疫毒性試験 外国, モモコ/免疫毒性試験 外国, ピ/毒性発現の機序に関する試験 外国, ピ/毒物発現の機序に関する試験 外国, ラト/不純物の毒性試験 外国, 不純物の毒性試験 外国, 不純物に関するAmes試験 外国, その他の毒性試験
薬理	効力を裏付ける試験	外国, 効力を裏付ける試験
	副次的薬理試験	外国, 副次的薬理試験
	安全性薬理試験	外国, 安全性薬理試験
	薬力学的薬物相互作用試験	外国, 薬力学的相互作用に関する試験

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目			年
吸収・分 布・代謝・排泄 (動物)	吸收	外国、吸収に関する試験	
	分布	外国、分布に関する試験	
	代謝	外国、代謝に関する試験	
	排泄	外国、排泄に関する試験	
	薬物動態学的薬物相 互作用	外国、薬物相互作用に関する試験	
臨床薬理	ハ'イアベ'イセ'リテ'リテ'試験	外国、2105 外国、2353 外国、2325 外国、2335	
	生物学的及び理化学 的分析法検討	外国、R0101525A 外国、R0101525B 外国、R0101525C 国内、PCS(J) 2001/029 国内、PCS(J) 2001/036	
	健康被験者における PK/PD及び 初期忍容性試験	国内、1101 国内、1102 外国、2101 外国、2105 外国、2213 外国、2335 外国、2325 外国、2353 外国、2368	
	内因性要因を検討した PK試験	外国、2368 外国、2336 外国、2337	
	患者におけるPD試験 及びUPK/PD試験	国内、1201 国内、1203 国内、1204 外国、2201 外国、2344 外国、2352 外国、2346 外国、2343	
	比較対照試験	国内、1202 国内、1303 国内、1301 国内、1302	
	非対照試験	国内、1303E1 国内、1304	
	治験相談	平成15年12月3日実施 第II相試験終了後相談 平成17年11月14日実施 第II相試験終了後相談	

4 特徴及び有用性

4.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

選択的 DPP-4 活性阻害作用

ビルダグリップチンのヒト血漿 DPP-4 に対する IC₅₀ 値は 2.7 nM であった。一方、ビルダグリップチンは各種プロテアーゼに対してほとんど影響を及ぼさず、ポストプロリン切断酵素に対する阻害作用も軽微であった。各種ジペプチジルペプチダーゼ及び線維芽細胞活性化蛋白 α に対する親和性も低く、ビルダグリップチンは DPP-4 に高い選択性を持つことが示された。

モデル動物における血糖降下作用

種々のげっ歯類及び霊長類の糖尿病モデルを用いた試験で、ビルダグリップチンにより活性型 GLP-1 の上昇、インスリン分泌の亢進、グルカゴン分泌の抑制、及び血糖降下作用が示された。すなわち、ビルダグリップチンは血漿 DPP-4 活性を阻害し、活性型 GLP-1 を上昇させることで、血糖降下作用に関わる一連の代謝系に作用して血糖コントロールの改善を示すものと考えられた。ビルダグリップチンの持つ DPP-4 活性阻害が糖代謝の改善に有用であることが示唆された。

膵島機能改善作用

新生児ラットに反復経口投与したビルダグリップチンは膵 β 細胞量を増大させた。STZ 誘発糖尿病マウスにビルダグリップチンを反復経口投与すると、膵に PDX-1 (pancreatic duodenal homeobox-1) の mRNA の発現を誘導し、後に導管近傍に膵島様インスリン陽性細胞を増大させるとともに、糖負荷後の血糖上昇を抑制した。これは、ビルダグリップチンが膵 β 細胞の分化及び新生により病態で欠失した膵島機能を回復・維持させる可能性を示唆する。

4.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

新規作用機序を有する血糖降下薬

ビルダグリップチンは、血漿 DPP-4 活性を阻害することにより内因性の GLP-1 濃度を高め、GLP-1 の持つ多様な生理作用に基づき総合的に糖代謝を改善する新規の作用機序を有しており、2 型糖尿病患者に対する単独及び併用療法における新たな選択肢を提供する有用な薬剤と考えられる。

単独療法で安定かつ優れた血糖コントロール改善効果を示す

食事療法・運動療法で血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者に対するビルダグリップチン 50 mg qd 及び 50 mg bid の単独療法での HbA_{1c} の低下作用は、変化量のプラセボと

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

の群間差（LS-mean）で-0.91%～-0.99%であった。また、HbA_{1c}が6.5%以下の基準に該当した被験者の割合もプラセボに比較して有意に高かった。

さらに、ビルダグリップチン 50 mg bid の 12 週間投与において、2 型糖尿病の第一選択薬として、軽症以上の 2 型糖尿病患者に広く使用されているボグリボースに対する優越性が検証された。

したがって、ビルダグリップチンを単独療法における第一選択薬として使用したとき、確実で優れた血糖降下作用が期待できる。

SU 剤との併用で安定かつ優れた血糖コントロール改善効果を示す

食事療法・運動療法並びにグリメピリド 1～6 mg 単独療法で血糖コントロールが十分に得られない 2 型糖尿病患者に対して、ビルダグリップチン 50 mg bid を併用したとき、ベースラインからの HbA_{1c} の変化量のプラセボとの群間差（LS-mean）は-0.95%であり、また、HbA_{1c} が 6.5%以下の基準に該当した被験者の割合もプラセボ併用群に比較して有意に高かった。

したがって、ビルダグリップチンを SU 剤単独で効果が不十分な 2 型糖尿病患者に併用したとき、確実で十分な血糖降下作用が期待できる。

長期の安定した血糖コントロール効果が期待できる

ビルダグリップチン 50 mg bid の、単独療法及びグリメピリドとの併用療法における 52 週間の持続した HbA_{1c} の改善が認められた。いずれも投与開始 2 週後より改善が認められ、投与 12 週後で最大となり、投与 52 週後まで維持された。

ビルダグリップチン投与による長期の良好な血糖コントロール維持が確認された。

安全性プロファイルはプラセボと同様であり、長期投与の忍容性も良好である

プラセボとの比較対照試験において、ビルダグリップチンの単独療法及びグリメピリドとの併用療法いずれにおいても、ビルダグリップチン群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度あるいは低かった。また、ボグリボースとの比較対照試験で、Vilda 50 mg bid 群 (61.2%) の有害事象の発現率は Vogli 0.2 mg tid 群 (71.4%) より約 10% 低く、さらに、Vilda 50 mg bid 群の胃腸障害の有害事象発現率は Vogli 0.2 mg tid 群と比較して有意に低かった ($p=0.002$, Fisher's exact 検定)。

ビルダグリップチンの単独及び併用療法いずれも、長期投与により発現率が増加した特定の有害事象はみられなかった。また、他の経口血糖降下薬に見られる特徴的な副作用の発現率は低く、安全性に問題はなく忍容性は良好であった。

ビルダグリップチンは単独及び併用療法のいずれにおいても、既存治療薬と同程度あるいは上回る安全性プロファイルを持つ薬剤であり、単独及び併用療法において、安全に長期にわたり使用できる経口血糖降下薬である。

低血糖症状の発現リスクは小さい

単独投与では、血糖値に基づいた判定による低血糖症状の発現は認められなかった。

併用療法では、血糖値に基づいた判定による低血糖症状の発現が、12週間投与で2.0%（2/102）及び長期投与で3.8%（2/53）認められたが、低血糖症状はすべてグレード1であり、投与中止となった被験者はビルダグリップチン休薬中に低血糖症状が再発した1名のみであった。

ビルダグリップチンは2型糖尿病治療薬で最も注意が必要とされる低血糖発現のリスクが低い、安全な薬剤である。

膵細胞機能改善効果が期待できる

ビルダグリップチンは、臨床薬理試験でグルカゴン分泌抑制及び肝臓での内因性グルコース産生抑制、空腹時血糖降下作用、及びグルコース依存性のインスリン反応促進作用を有することが確認された。また、国内第II相及び第III相臨床試験では、HOMA- β （homeostasis model assessment for beta cell function）の改善が認められた。

5 まとめ

国内で実施された臨床試験で、ビルダグリップチンが投与された974名の日本人2型糖尿病患者を対象に、有効性と安全性の評価を行った。国内臨床試験は、市販後にビルダグリップチンの使用が予想される2型糖尿病患者を代表した患者集団を対象に実施されたものであり、この患者集団におけるビルダグリップチンの優れた有効性及び安全性が確認された。

従って、ビルダグリップチンは、薬物療法を必要とする2型糖尿病患者に対して長期に使用されるに確実で十分な有効性・安全性を持つ経口血糖降下薬と考え、以下の効能・効果及び用法・用量にて承認申請を行うこととした。

【申請品目】

エクア錠 50 mg : 1錠中ビルダグリップチン 50 mg 含有

【一般的名称】

ビルダグリップチン

【効能又は効果（案）】

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。

- 食事療法・運動療法のみ
- 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用

【用法及び用量（案）】

通常、成人では、ビルダグリップチンとして50 mgを1日2回（朝・夕）経口投与する。

なお、年齢・症状により50 mg 1日1回（朝）投与にすることができる。

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

なお、審査の結果を踏まえ、効能又は効果、及び用法・用量を、以下のとおり変更した。

【効能又は効果】

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

【用法及び用量】

通常、成人には、ビルダグリップチンとして 50 mg 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 50 mg を 1 日 1 回朝に投与することができる。

6 参考文献

- [Anon (1995)] U. K. prospective study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes : a progressive disease. U. K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*; 44(11): 1249-58.
- [Baggio LL, Drucker DJ (2007)] Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*; 132: 2131-57.
- Doyle ME, Egan JM (2007) Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther*; 113: 546-93. (available upon request)
- [Farilla L, Hui H, Bertolotto C, et al (2002)] Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology*; 143: 4397-408
- Habener JF, Kieffer TJ (2007) グルカゴンとグルカゴン様ペプチド. ジョスリン糖尿病学 第2版. Kahn CR 編. メディカル・サイエンス・インターナショナル. 199-214. (available upon request)
- Holst JJ, Gromada J, Nauck MA (1997) The pathogenesis of NIDDM involves a defective expression of the GIP receptor. *Diabetologia*; 40: 984-6. (available upon request)
- Holz GG, Leech CA, Heller RS, et al (1999) cAMP-dependent mobilization of intracellular Ca^{2+} stores by activation of ryanodine receptor in pancreatic β -cells. *J Biol Chem*; 274: 14147-56. (available upon request)
- [International Diabetes Federation (2006)] Available from: <<http://www.eatlas.idf.org/Prevalence/>> (Accessed 07 Mar 2008).
- [Larsen J, Helleberg B, Ng K, et al (2001)] Glucagon-like peptide-1 infusion must be maintained for 24 h/day to obtain acceptable glycemia in type 2 diabetic patients who are poorly controlled on sulphonylurea treatment. *Diabetes Care*; 24(8): 1416-21.
- Lynn FC, Pamir N, Ng EHC, et al (2001) Defective glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor expression in diabetic fatty Zucker rats. *Diabetes*; 50: 1004-11. (available upon request)
- MacDonald PE, El-kholy W, Riedel MJ, et al (2002) The multiple actions of GLP-1 on the process of glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*; 51: S434-42. (available upon request)
- [Nauck MA (1998)] Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) : a potent gut hormone with a possible therapeutic perspective. *Acta Diabetol* ; 35(3): 117-29.
- [Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al (1993)] Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*; 91: 301-7.
- Peters J-U (2007) 11 years of cyanopyrrolidines as DPP-IV inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*; 7: 579-95. (available upon request)
- Tourrel C, Bailbe D, Meile MJ, et al (2001) Glucagon-like peptide-1 and exendin-4 stimulate β -cell neogenesis in streptozotocin-treated newborn rats resulting in persistently improved glucose homeostasis at adult age. *Diabetes*; 50: 1562-70. (available upon request)
- 門脇 孝, 石橋 俊, 佐倉 宏, 他 編 (2007) 糖尿病学 基礎と臨床; 東京: 西村書店. (available upon request)
- 河盛 隆造 編 (2007) EBMによる糖尿病経口薬の選択と適正使用; 東京: 日本医学出版. (available upon request)
- 日本糖尿病学会 編 (2007) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 改訂第2版; 東京: 南江堂. (available upon request)

CTD 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

安田信之, 山崎一斗, 井上敬, 他 (2005) 2型糖尿病治療におけるジペプチジルペプチダーゼ-IV 阻害薬の可能性. 日薬理誌; 125: 379-84. (available upon request)

山田千穂, 山田祐一郎 (2007) 消化管ホルモンによるインスリン分泌機構. 糖尿病学 基礎と臨床. 門脇孝編. 西村書店. 56-9. (available upon request)

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
1 外国における使用状況等.....	3
1.1 EU.....	4
1.2 米国.....	7
2 外国の添付文書等の概要.....	8
3 参考文献	19

表 一 覧

Table 1-1	主要国での承認状況	3
Table 1-2	SPC (抜粋)	5
Table 2-1	CCDS の概略.....	8
Table 2-2	SPC の概略.....	14

1 外国における使用状況等

2009 年 8 月現在、本剤は EU, 韓国, シンガポールを含む 63 カ国で承認されている。主要国での承認状況を Table 1-1 に示す。EU では 2 型糖尿病治療におけるメトホルミン, スルホニルウレア (sulfonylurea, SU) 剤, 及びチアゾリジン薬との併用療法の効能・効果を取得している。韓国でも EU と同じデータパッケージに基づく審議の結果、2 型糖尿病治療におけるメトホルミン, SU 剤, チアゾリジン薬との併用療法の効能を取得している。シンガポールでは EU と同じデータパッケージに基づき審議され、2 型糖尿病治療における単独療法の効能に加え、メトホルミン, SU 剤, チアゾリジン薬, 及びインスリンとの併用の効能が承認されている。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
EU	Galvus	2007 年 9 月 26 日	錠剤・50 mg	2 型糖尿病治療におけるメトホルミン, SU 剤, 及びチアゾリジン薬との併用療法	メトホルミン及びチアゾリジン薬との併用 : 50 mg 1 日 2 回 SU 剤との併用 : 50 mg 1 日 1 回
韓国	ガルバス	2007 年 12 月 28 日	錠剤・50 mg	2 型糖尿病治療におけるメトホルミン, SU 剤, 及びチアゾリジン薬との併用療法	メトホルミン及びチアゾリジン薬との併用 : 50 mg 1 日 2 回 SU 剤との併用 : 50 mg 1 日 1 回
シンガポール	Galvus	2008 年 2 月 14 日	錠剤・50 mg	2 型糖尿病治療における単独療法並びにメトホルミン, SU 剤, チアゾリジン薬, 及びインスリンとの併用療法	単独療法並びにメトホルミン, チアゾリジン薬, 及びインスリンとの併用 : 50 mg 1 日 1 回 又は 2 回 SU 剤との併用 : 50 mg 1 日 1 回
米国	GALVUS	承認申請中	錠剤・50 mg		

既に承認が得られている EU 及び現在協議中である米国での審議を以下に記載する。

1.1 EU

ノバルティス ファーマ社は、2006年7月、2型糖尿病を効能・効果としてビルダグリプチンのEUでの承認申請を行った。

外国では、2型糖尿病治療薬としてチアゾリジン薬及びメトホルミンが汎用されており、EUでの単独療法の効能取得にあたってはこれらに対する臨床的位置付けを明確にするよう求められている。ビルダグリプチンはロシグリタゾンとの非劣性は検証できたもののメトホルミンとの非劣性が検証できなかつたため、申請効能・効果を、2型糖尿病治療における「メトホルミンの使用が禁忌あるいは不耐容の患者における単独療法」及び「メトホルミン、チアゾリジン薬、SU剤、及びインスリンとの併用療法」として申請した。申請用法・用量は「ビルダグリプチンとして50mgを1日2回あるいは100mgを1日1回」とした。

2007年9月26日、ビルダグリプチンは中央審査方式にてTable 1-2の効能・効果及び用法・用量で承認され、EUでの販売許可が得られた。

申請後のCHMP（Committee for Medicinal Products for Human Use）との協議において、単独療法の効能については、その位置付けが第二選択薬となり、対象となる患者集団の数が非常に少ないと推測されたため、ノバルティス ファーマ社は自動的にこの効能・効果の取り下げを行つた。

したがつて、承認効能・効果は、ビルダグリプチンとの併用による効果が臨床的に有用であるとされたメトホルミン、SU剤及びチアゾリジン薬との併用療法とされた。

また、SU剤との併用療法では、ビルダグリプチン50mg1日1回の使用で十分な効果が得られており、100mgに增量する必要性がないとの理由で、ビルダグリプチン50mg1日1回の用法・用量で承認された。チアゾリジン薬及びメトホルミンとの併用療法では、ビルダグリプチン1日100mg（100mg1日1回あるいは50mg1日2回）の用法・用量が承認された（European Public Assessment Report, EMEA/H/C/771）。

ノバルティス ファーマ社は、EUでの上市に先立ち、20[■]年[■]月[■]日までに終了あるいは実施中の臨床試験でビルダグリプチンが投与された約12,400名の成績、及び2007年2月14日（国際誕生日）から20[■]年[■]月[■]日までに集積された、ビルダグリプチン市販後の約4,000患者・年の成績を自動的に評価し、肝に対する安全性に関する専門家報告（Expert Statement Hepatic Safety）[5.3.6-2]及び肝に対する安全性最新報告（Updated Hepatic Safety Summary）[5.3.6-3]としてまとめた。

[■]を[■]
[■]及
び[■]」[■]、約8,000名の患者を対象に「ALT又はASTが基準値上限（Upper Limit of Normal, ULN）の3倍以上」に合致する持続的（投与中少なくとも2回連続して基準に合致する高値、又は持続していない場合でも最終測定時に高値）な肝酵素上昇の発現率（発現例

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

数) を検討した。その結果、ビルダグリブチン 50 mg/日投与 (50 mg 1 日 1 回あるいは 25 mg 1 日 2 回) で 0.21% (3/1404) , 50 mg 1 日 2 回投与で 0.34% (15/4406) , 100 mg 1 日 1 回投与で 0.86% (11/1274) , プラセボで 0.32% (4/1241) , 及びすべての対照薬で 0.18% (8/4428) と、ビルダグリブチン 100 mg 1 日 1 回投与で他の用法・用量、プラセボ、及びすべての対照薬に比べてやや高かった[2.5-5.4.3 項]。

また、全患者を対象とし、「ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、かつビリルビンが ULN の 1.5 倍以上を示す場合」、あるいは「死亡又は肝移植に至った肝疾患の有害事象を発現した場合」を「注目すべき事例」と定義し、肝専門医からなる独立評価委員会で、ビルダグリブチン投与と報告された肝に関する事象との関係を評価した結果、4 名がビルダグリブチン投与と肝酵素上昇の因果関係が疑われる、と判断され、それぞれ highly probable (1 名) , probable (1 名) , possible (2 名) の判定であった。highly probable 及び probable と判定された 2 名は、いずれも無症候性で入院を要する事もなく、ビルダグリブチンの投与中止後、回復し、有害な後遺症もなかった。[2.5-5.4.3 項]。

この結果を受け、ノバルティス ファーマ社は肝に対する更なる評価を行うために英国一般診療研究データベース (General Practice Research Database, GPRD) を用いた市販後調査を実施し、■名以上の患者成績を集積することとした。また、ビルダグリブチン投与による肝に対するリスクを最小限とし、ビルダグリブチンが承認された効能・効果において安全に使用されるために、承認用法・用量から「ビルダグリブチン 100 mg 1 日 1 回」の用法・用量を取り下げ、同時に、肝機能検査の実施時期をより具体的に EU 共通の添付文書 (Summary of Product Characteristics, SPC) [1.6-3]に記載し、肝に対する注意喚起を強化することとした。

20■年■月、ノバルティス ファーマ社は、上記の添付文書の改訂を■として CHMP に申請し、20■年■月に承認が得られた。

この用法・用量及び肝機能検査強化に関する改訂は企業中核データシート (Company Core Data Sheet, CCDS/ Basic Prescribing Information, BPI) [1.6-2]にも反映され、既承認国全てで添付文書の改訂がなされた。日本でも、外国での対応に従い「ビルダグリブチン 100 mg 1 日 1 回」の用法・用量は申請せず、また、肝機能モニタリングについても添付文書 (案) の「使用上の注意」の項に反映することとした。

Table 1-2 に、SPC の改訂前及び改訂後の主な変更点の比較を示す。

Table 1-2 SPC (抜粋)

項目	改訂前 (20■年■月)	改訂後 (20■年■月改訂)
効能・効果	<p>ビルダグリブチンは、2型糖尿病の治療を適応とする：</p> <p>本剤は、以下の薬剤との2剤併用経口療法として使用する：</p> <ul style="list-style-type: none"> • メトホルミン (メトホルミン単独療法で、最高耐容量を使用しても十分な血糖降下作 	<p>ビルダグリブチンは、2型糖尿病の治療を適応とする：</p> <p>本剤は、以下の薬剤との2剤併用経口療法として使用する：</p> <ul style="list-style-type: none"> • メトホルミン (メトホルミン単独療法で、最高耐容量を使用しても十分な血糖降下作

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

項目	改訂前 (20[]年[]月)	改訂後 (20[]年[]月改訂)
	用が得られない患者) <ul style="list-style-type: none"> スルホニルウレア剤（スルホニルウレア剤の最高耐容量を使用しても十分な血糖降下作用が得られず、メトホルミンの使用が禁忌又は忍容性不良のために不適切な患者） チアゾリジン薬（十分な血糖降下作用が得られず、チアゾリジン薬の使用が適切と考えられる患者） 	用が得られない患者) <ul style="list-style-type: none"> スルホニルウレア剤（スルホニルウレア剤の最高耐容量を使用しても十分な血糖降下作用が得られず、メトホルミンの使用が禁忌又は忍容性不良のために不適切な患者） チアゾリジン薬（十分な血糖降下作用が得られず、チアゾリジン薬の使用が適切と考えられる患者）
用法・用量	<p>メトホルミン又はチアゾリジン薬との2剤併用療法として使用する場合の<u>ビルダグリップチンの推奨1日用量は100 mg</u>であり、<u>100 mg</u>の用量は、<u>ビルダグリップチン 100 mg を朝1日1回、又は朝及び夕方に50 mg ずつ分割投与する。</u></p> <p>スルホニルウレア剤との2剤併用療法として使用する場合のビルダグリップチンの推奨用量は50 mgであり、朝に1日1回投与する。この患者集団では、1日100 mgのビルダグリップチンを投与しても50 mg 1日1回投与を上回る有効性は得られなかつた。</p> <p>100 mgを超える用量の投与は推奨されない。メトホルミン及びチアゾリジン薬との3剤併用経口療法又はメトホルミンとスルホニルウレア剤との3剤併用経口療法として使用した場合のビルダグリップチンの安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>ビルダグリップチンは食前及び食後のいずれに投与してもよい。</p>	<p>メトホルミン又はチアゾリジン薬との2剤併用療法として使用する場合の<u>ビルダグリップチンの推奨1日用量は100 mg</u>であり、<u>朝及び夕方に50 mg ずつ分割投与する。</u></p> <p>スルホニルウレア剤との2剤併用療法として使用する場合のビルダグリップチンの推奨用量は50 mgであり、朝に1日1回投与する。この患者集団では、1日100 mgのビルダグリップチンを投与しても50 mg 1日1回投与を上回る有効性は得られなかつた。</p> <p>100 mgを超える用量の投与は推奨されない。メトホルミン及びチアゾリジン薬との3剤併用経口療法又はメトホルミンとスルホニルウレア剤との3剤併用経口療法として使用した場合のビルダグリップチンの安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>ビルダグリップチンは食前及び食後のいずれに投与してもよい。</p>
肝機能障害	[REDACTED]	肝機能障害 肝機能障害を有する患者（治療前のALT又はASTがULNの3倍を超える患者を含む）にビルダグリップチンを投与するべきではない。
使用上の注意	[REDACTED]	肝機能障害 肝機能障害を有する患者（治療前のALT又はASTがULNの3倍を超える患者を含む）にビルダグリップチンを投与するべきではない。
肝酵素のモニタリング	[REDACTED]	肝酵素のモニタリング 肝機能障害（肝炎を含む）の症例がまれに報告されている。これらの症例では、患者は一般に無症候性で臨床的後遺症はみられず、肝機能検査の結果は投与中止後に正常値に回復した。患者のベースライン値を知るため、ビルダグリップチンの投与を開始する前に肝機能検査を実施する必要がある。ビルダグリップチンの投与中には、最初の1年間は3ヵ月ごと、それ以降は定期的に肝機能をモニタリングする。トランスアミナーゼ値増加を発現し

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

項目	改訂前 (20[]年[]月)	改訂後 (20[]年[]月改訂)
	[REDACTED]	<p>た患者では、肝機能検査を再度実施して所見を確認するとともに、それらの異常値が正常値に回復するまで肝機能検査を定期的に実施する。ULN の 3 倍以上の AST 又は ALT 増加が持続する場合は、ビルダグリプチンの投与を中止することが推奨される。</p> <p>黄疸、あるいは肝機能障害を示唆する他の徴候を発現した患者ではビルダグリプチンの投与を中止すること。</p> <p>ビルダグリプチンの投与中止後に肝機能検査値が正常化しても、ビルダグリプチンの投与を再開しないこと。</p>

下線：変更点

1.2 米国

2006 年 1 月、ノバルティス ファーマ社は、ビルダグリプチンの申請効能・効果を「食事療法・運動療法で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者に対する、ビルダグリプチン単独療法及びメトホルミン、SU 剤、及びインスリンとの併用療法」として米国で承認申請した。申請用法・用量は「ビルダグリプチンとして 50 mg を 1 日 1 回もしくは 2 回、あるいは 100 mg を 1 日 1 回」とした (NDA [REDACTED])。また、20[]年[]月、同一用法・用量にて、チアゾリジン薬との併用療法の新効能追加承認申請を行った (NDA [REDACTED])。

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [REDACTED] 「[REDACTED]」の
[REDACTED] を [REDACTED]。

20[]年[]月[]日及び同年[]月[]日、FDA から NDA [REDACTED] 及び NDA [REDACTED] それぞれに対する承認可能通知 (Approvable action letter NDA [REDACTED], Approvable action letter NDA [REDACTED] [1.6-5]) を受領した。その中で、以下の資料の提出を求められた。

- [REDACTED] を [REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 及び [REDACTED] の
[REDACTED] を [REDACTED] を [REDACTED] を [REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED]
[REDACTED] を [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] の [REDACTED] を [REDACTED]

ノバルティス ファーマ社は上記の指摘について FDA と協議を重ね、[REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] については現在得られている [REDACTED] で十分検討されているとの合意が得られた。しかし、ビルダグリプチンの安全性 [REDACTED] を [REDACTED] 及び [REDACTED] が必要との見解が示された。

ノバルティス ファーマ社は、現在 FDA と協議を継続中である。

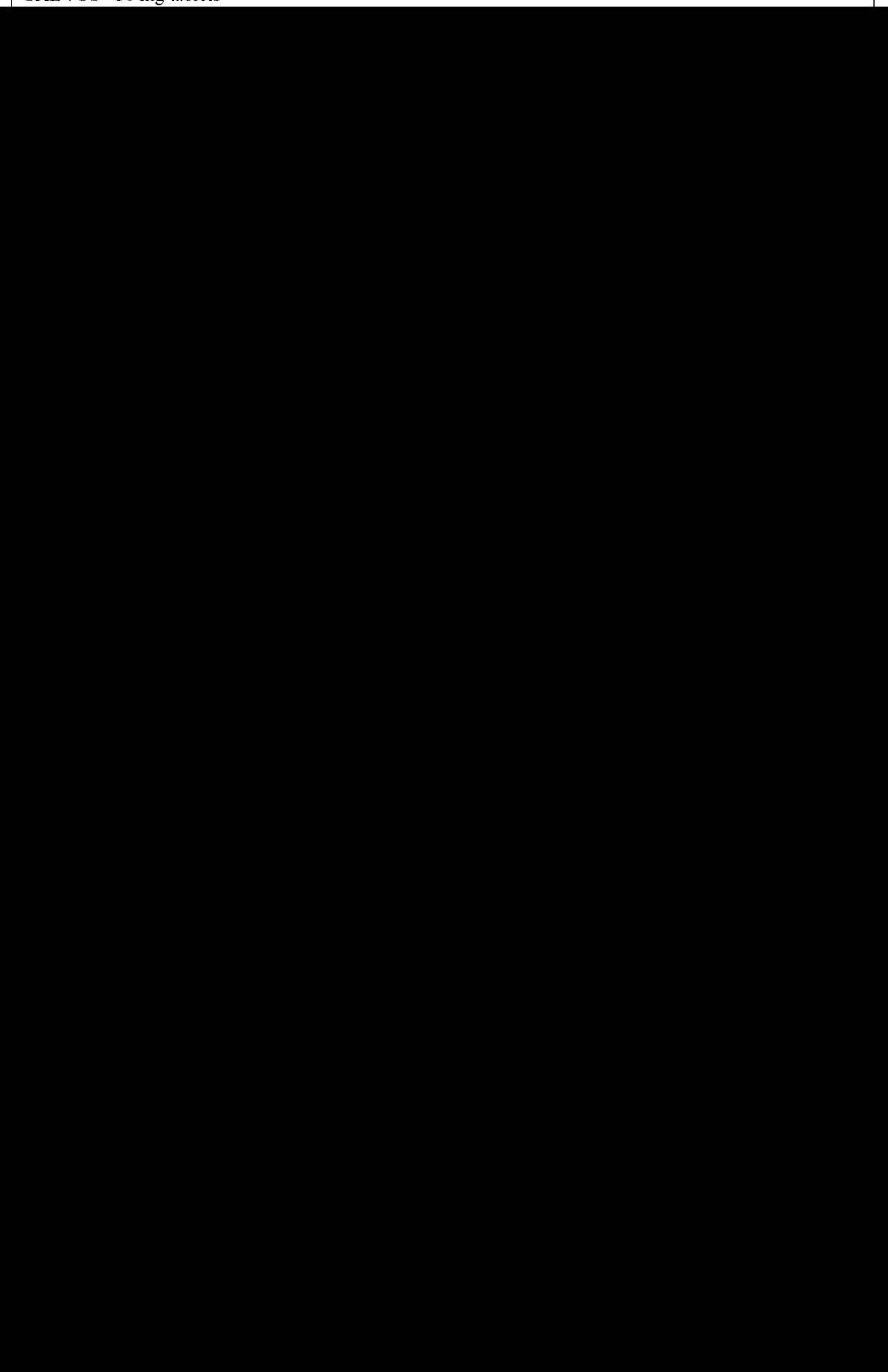
2 外国の添付文書等の概要

ノバルティス ファーマ社の CCDS (20[]年 []月改訂) の概略を [Table 2-1](#) に、EU 共通の添付文書である SPC (2009 年 9 月改訂) を [Table 2-2](#) に示す。

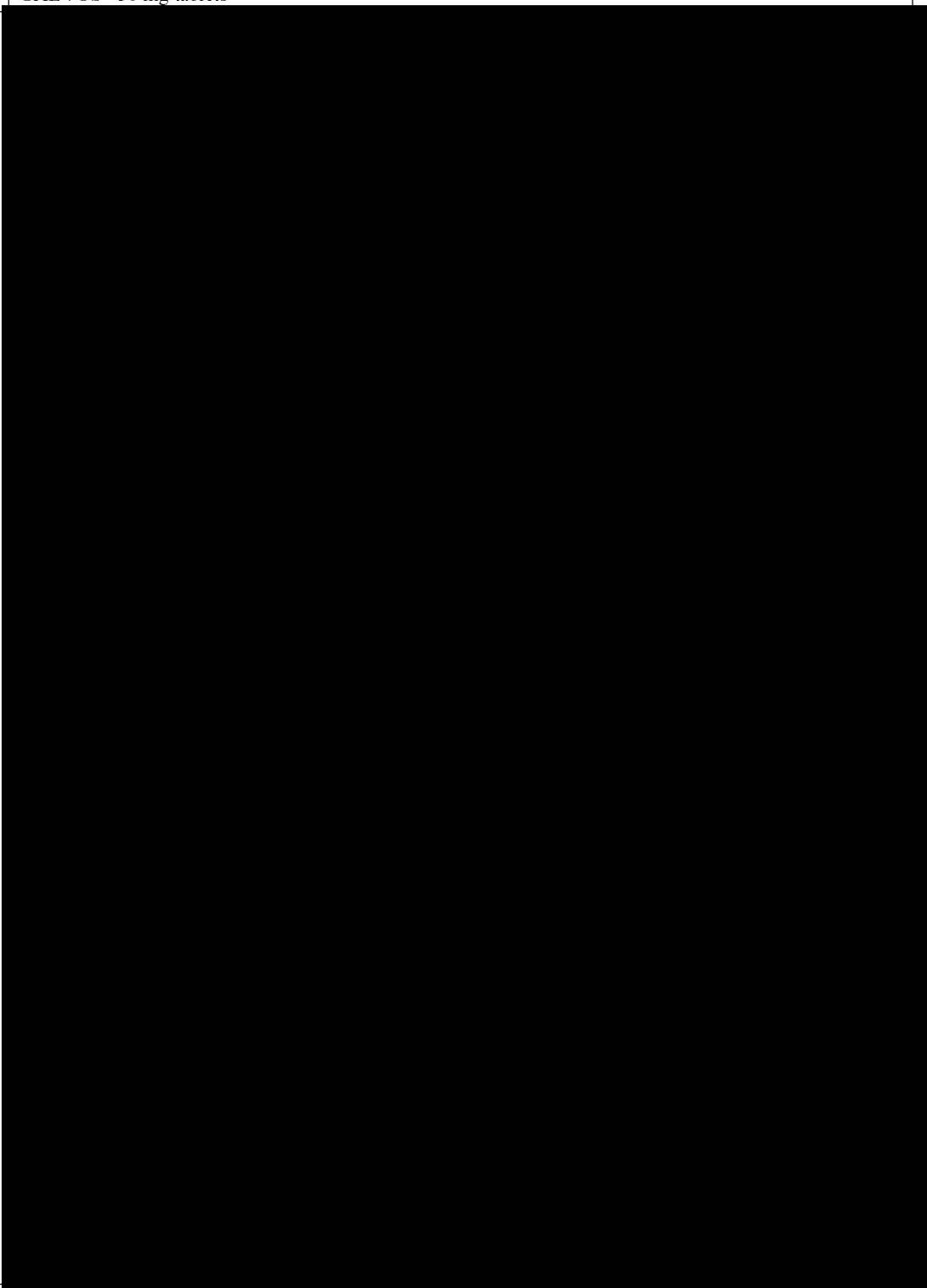
Table 2-1 CCDS の概略

販売名	GALVUS® 50 mg tablets
剤型・含量	[REDACTED]
効能・効果	[REDACTED]
用法・用量	[REDACTED]

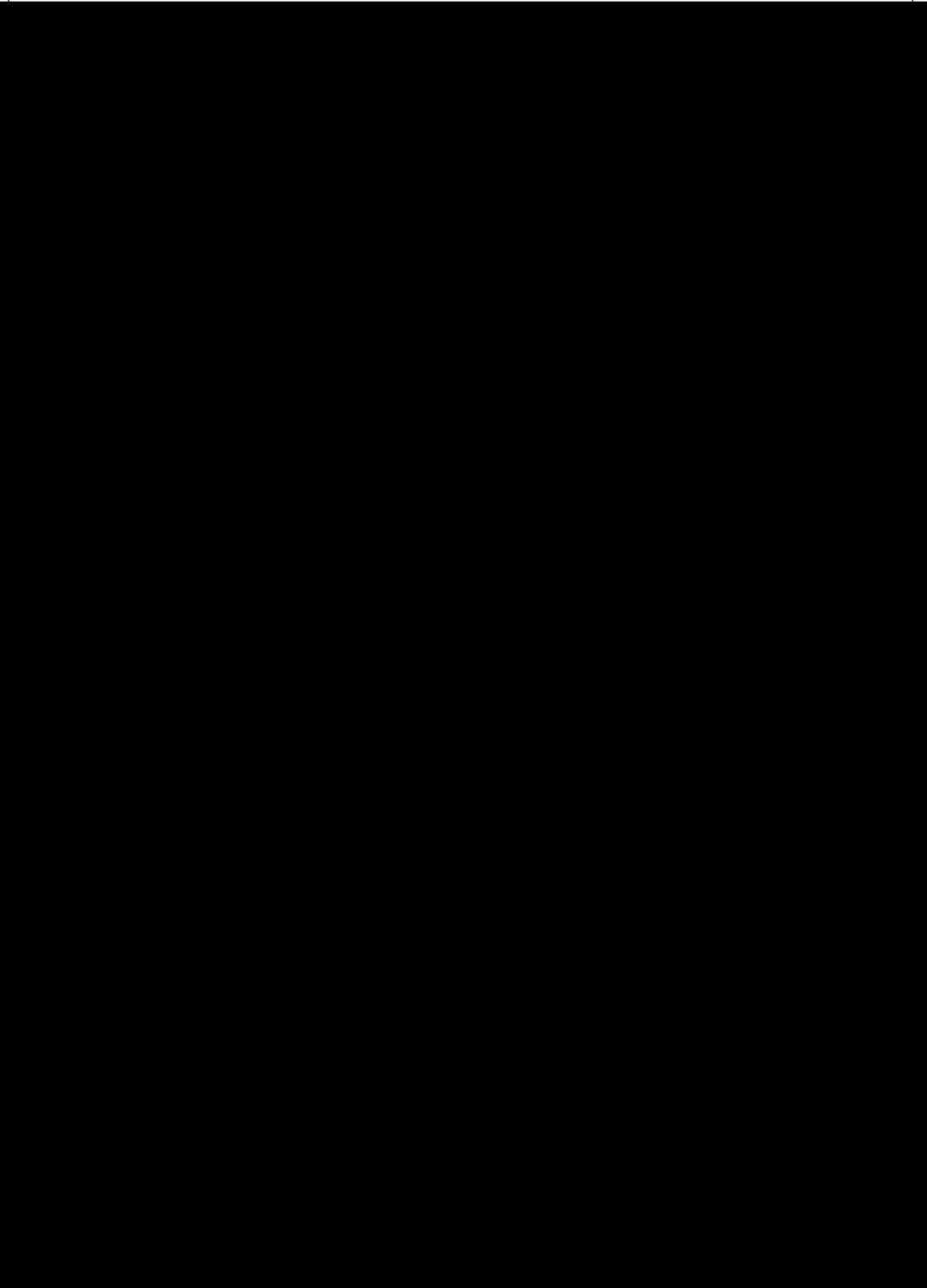
CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	GALVUS® 50 mg tablets
使用上の注意	

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	GALVUS® 50 mg tablets
使用上の注意 (つづき)	

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	GALVUS® 50 mg tablets
使用上の注意 (つづき)	

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	GALVUS® 50 mg tablets
使用上の注意 (つづき)	

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	GALVUS® 50 mg tablets
使用上の注意 (つづき)	[REDACTED]
改訂年月日	2009 年 3 月 12 日

Table 2-2 SPC の概略

販売名	Galvus 50 mg tablets
剤型・含量	1錠あたりビルダグリブチン 50 mg を含有する。
効能・効果	<p>ビルダグリブチンは、2型糖尿病の治療を適応とする：</p> <p>本剤は、以下の薬剤との2剤併用経口療法として使用する：</p> <ul style="list-style-type: none"> • メトホルミン（メトホルミン単独療法で、最高耐容量を使用しても十分な血糖降下作用が得られない患者） • スルホニルウレア剤（スルホニルウレア剤の最高耐容量を使用しても十分な血糖降下作用が得られず、メトホルミンの使用が禁忌又は忍容性不良のために不適切な患者） • チアゾリジン薬（十分な血糖降下作用が得られず、チアゾリジン薬の使用が適切と考えられる患者）
用法・用量	<p><u>成人</u></p> <p>メトホルミン又はチアゾリジン薬との2剤併用療法として使用する場合のビルダグリブチンの推奨1日用量は100 mgであり、朝及び夕方に50 mgずつ分割投与する。</p> <p>スルホニルウレア剤との2剤併用療法として使用する場合のビルダグリブチンの推奨用量は50 mgであり、朝に1日1回投与する。この患者集団では、1日100 mgのビルダグリブチンを投与しても50 mg 1日1回投与を上回る有効性は得られなかった。</p> <p>100 mgを超える用量の投与は推奨されない。</p> <p>メトホルミン及びチアゾリジン薬との3剤併用経口療法又はメトホルミンとスルホニルウレア剤との3剤併用経口療法として使用した場合のビルダグリブチンの安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>ビルダグリブチンは食前及び食後のいずれに投与してもよい。</p> <p><u>特別な集団に関する追加情報</u></p> <p><u>腎機能障害</u></p> <p>軽度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス $\geq 50 \text{ ml}/\text{分}$）を有する患者で用量を調整する必要はない。中等度又は重度の腎機能障害を有する患者及び血液透析中のESRD患者へのビルダグリブチンの投与は推奨されない。</p> <p><u>肝機能障害</u></p> <p>肝機能障害を有する患者（治療前のALT又はASTがULNの3倍を超える患者を含む）にビルダグリブチンを投与するべきではない。</p> <p><u>高齢者（65歳以上）</u></p> <p>高齢患者で用量を調節する必要はない。75歳以上の患者への使用経験は限られているため、この集団に投与する際には注意が必要である。</p> <p><u>小児集団（18歳未満）</u></p> <p>安全性及び有効性に関する十分なデータがないため、小児及び未成年者へのビルダグリブチンの投与は推奨されない。</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Galvus 50 mg tablets
使用上の注意	<p>【禁忌】 Galvus 50 mg tablets の有効成分又は添加物に対する過敏症の既往歴を有する患者。</p> <p>【特別な警告及び使用上の注意】</p> <p><u>一般的注意</u> ビルダグリブチンは、インスリンを要する患者に対するインスリンの代替薬ではない。ビルダグリブチンを 1 型糖尿病患者又は糖尿病性ケトアシドーシスの治療に使用してはならない。</p> <p><u>腎機能障害</u> 中等度又は重度の腎機能障害患者及び血液透析中の ESRD 患者への使用経験はわずかしか得られていない。このため、これらの患者へのビルダグリブチンの投与は推奨されない。</p> <p><u>肝機能障害</u> 肝機能障害を有する患者（治療前の ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超える患者を含む）にビルダグリブチンを投与するべきではない。</p> <p><u>肝酵素モニタリング</u> 肝機能障害（肝炎を含む）の症例がまれに報告されている。これらの症例では、患者は一般に無症候性で臨床的後遺症はみられず、肝機能検査の結果は投与中止後に正常値に回復した。患者のベースライン値を知るため、ビルダグリブチンの投与を開始する前に肝機能検査を実施する必要がある。ビルダグリブチンの投与中には、最初の 1 年間は 3 カ月ごと、それ以降は定期的に肝機能をモニタリングする。トランスアミナーゼ値増加を発現した患者では、肝機能検査を再度実施して所見を確認するとともに、それらの異常値が正常値に回復するまで肝機能検査を定期的に実施する。ULN の 3 倍以上の AST 又は ALT 増加が持続する場合は、ビルダグリブチンの投与を中止することが推奨される。 黄疸、あるいは肝機能障害を示唆するその他の徴候を発現した患者ではビルダグリブチンの投与を中止すること。 ビルダグリブチンの投与中止後に肝機能検査値が正常化しても、ビルダグリブチンの投与を再開しないこと。</p> <p><u>心不全</u> ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association, NYHA）による機能分類がクラス I~II のうつ血性心不全を有する患者におけるビルダグリブチンの使用経験は限られているため、これらの患者へのビルダグリブチンの投与は慎重に行う必要がある。NYHA クラス III~IV の患者を対象とする臨床試験におけるビルダグリブチンの使用経験はないため、これらの患者への投与は推奨されない。</p> <p><u>皮膚障害</u> 非臨床毒性試験では、サルの四肢に水疱形成及び潰瘍を含む皮膚病変が報告されている。臨床試験における皮膚病変の発現率に增加はみられなかつたが、糖尿病性皮膚合併症を有する患者への使用経験は限られている。このため、糖尿病患者の通常治療と合わせて、水疱形成及び潰瘍などの皮膚障害をモニタリングすることが推奨される。</p> <p><u>添加物</u> Galvus 50 mg tablets は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又は糖-ガラクトース吸収不良といったまれな遺伝性疾患有する患者に本剤を投与してはならない。</p>

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Galvus 50 mg tablets
	<p>【他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用】</p> <p>ビルダグリプチンが併用薬と相互作用を示す可能性は低い。ビルダグリプチンはチトクローム P (CYP) 450 酵素の基質ではなく、CYP450 酵素を抑制したり、誘導することもないため、これらの酵素の基質、阻害物質又は誘導物質となる薬物との相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。</p> <p><u>ピオグリタゾン、メトホルミン及びグリブリドとの併用</u></p> <p>これらの経口糖尿病薬を用いた試験の結果からは、臨床的に重要な薬物動態学的相互作用は示されていない。</p> <p><u>ジゴキシン (Pgp の基質)、ワルファリン (CYP2C9 の基質)</u></p> <p>健康被験者を対象とする臨床試験では、臨床的に重要な薬物動態学的相互作用は示されていない。しかし、この点は目標集団では確立されていない。</p> <p><u>アムロジピン、ラミプリル、バルサルタン又はシンバスタチンとの併用</u></p> <p>健康被験者を対象とする薬物-薬物相互作用試験をアムロジピン、ラミプリル、バルサルタン及びシンバスタチンを用いて実施した。これらの試験では、ビルダグリプチンとの併用投与後に臨床的に重要な薬物動態学的相互作用は観察されなかった。</p> <p>他の経口糖尿病薬と同様に、サイアザイド、コルチコステロイド、甲状腺製剤及び交感神経作動薬を含む特定の薬物と併用するとビルダグリプチンの血糖降下作用が低下する可能性がある。</p> <p>【妊婦及び授乳婦への投与】</p> <p>妊婦への投与に関する適切なデータは得られていない。動物実験では、高用量で生殖毒性が示されている。ヒトへのリスクは不明である。ヒトのデータを欠いているため、妊娠中にビルダグリプチンを使用してはならない。</p> <p>ビルダグリプチンがヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。動物実験では、乳汁中のビルダグリプチンの移行が示されている。授乳中にビルダグリプチンを使用してはならない。</p> <p>【自動車の運転及び機械操作能力に対する影響】</p> <p>自動車の運転及び機械操作能力への影響に関する試験は実施されていない。望ましくない影響として浮動性めまいを発現した被験者は、自動車の運転及び機械操作を避ける必要がある。</p> <p>【好ましくない事象】</p> <p>12 週間以上の対照臨床試験で 50 mg/日用量 (1 日 1 回) 又は 100 mg/日用量 (50 mg 1 日 2 回又は 100 mg 1 日 1 回) のビルダグリプチンを投与した計 3,784 名の患者から安全性データが得られた。この 3,784 名のうち、ビルダグリプチンを単独療法として投与した患者は 2,264 名、他の薬剤との併用療法として投与した患者は 1,520 名であった。2,682 名にビルダグリプチン 100 mg/日 (50 mg 1 日 2 回又は 100 mg 1 日 1 回) の投与を実施し、1,102 名にビルダグリプチン 50 mg の 1 日 1 回投与を実施した。</p> <p>これらの試験で報告された有害事象の大半は軽度かつ一過性で、投与中止の必要はなかった。有害事象と、年齢、民族、投与期間及び 1 日用薬との間に関連は認められなかった。</p> <p>肝機能障害（肝炎を含む）の症例がまれに報告されている。これらの症例では、患者は一般に無症候性で臨床的後遺症はみられず、肝機能は投与中止後に正常値に回復した。単独投与及び追加投与による最長 24 週間の対照試験のデータによると、ULN の 3 倍以上の ALT 又は AST 上昇（連續する 2 回以上の測定で認められるか、投与中の最終来院時に認められたものを「上昇あり」と分類）の発現率は、ビルダグリプチン 50 mg 1 日 1 回群 0.2%，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回群 0.3% 及び全対照薬群 0.2% であった。これらのトランスアミナーゼ上昇は、一般に</p>
使用上の注意 (つづき)	

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Galvus 50 mg tablets														
	<p>無症候性で非進行性であり、胆汁うっ滞や黄疸を伴っていなかった。</p> <p>ビルダグリプチンの投与中に血管浮腫が対照群と同様の頻度で報告されている。これらの症例の報告頻度は、ビルダグリプチンをアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）と併用投与した場合の方が高かった。大部分の事象は軽度で、ビルダグリプチンの投与を継続するうちに消失した。</p> <p>二重盲検試験でビルダグリプチンの単独投与又は併用投与を実施した患者に報告された有害事象を適応ごとに器官分類別及び頻度別にして以下に示す。頻度は、「極めて高頻度」（$\geq 1/10$），「高頻度」（$\geq 1/100, < 1/10$），「低頻度」（$\geq 1/1,000, < 1/100$），「まれ」（$\geq 1/10,000, < 1/1,000$），「極めてまれ」（$< 1/10,000$），不明（利用可能なデータからは推定不可能）で示す。各頻度群内では、副作用を重篤度の高い順に示す。</p> <p><u>メトホルミンとの併用投与</u></p> <p>ビルダグリプチン 100 mg/日とメトホルミンを併用投与した対照臨床試験では、ビルダグリプチン 100 mg/日 + メトホルミン群及びプラセボ + メトホルミン群のいずれにも有害事象による中止は報告されなかった。</p> <p>臨床試験における低血糖症の発現率は、ビルダグリプチン 100 mg/日とメトホルミンを併用投与した患者では高頻度（1%），プラセボ + メトホルミンを投与した患者では低頻度であった（0.4%）。ビルダグリプチン群では重度の低血糖様症状は報告されなかった。</p> <p>臨床試験では、ビルダグリプチン 100 mg/日をメトホルミンと併用しても、体重はベースラインから変化しなかった（ビルダグリプチン併用時 +0.2 kg，プラセボ併用時 -1.0 kg）。</p> <p>表 1 二重盲検試験でビルダグリプチン 100 mg/日をメトホルミンと併用投与した患者に報告された有害事象 (N=208)</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">神経系障害</td> </tr> <tr> <td>高頻度</td> <td>振戦</td> </tr> <tr> <td>高頻度</td> <td>頭痛</td> </tr> <tr> <td>高頻度</td> <td>浮動性めまい</td> </tr> <tr> <td>低頻度</td> <td>疲労</td> </tr> <tr> <td colspan="2">胃腸障害</td> </tr> <tr> <td>高頻度</td> <td>悪心</td> </tr> </table> <p><u>スルホニルウレア剤との併用投与</u></p> <p>ビルダグリプチン 50 mg 1 日 1 回とスルホニルウレア剤を併用投与した対照臨床試験における有害事象による投与中止率は、ビルダグリプチン 50 mg 1 日 1 回 + スルホニルウレア剤群が 0.6% であったのに対し、プラセボ + スルホニルウレア剤群は 0% であった。</p> <p>臨床試験における低血糖症の発現率は、ビルダグリプチン 50 mg 1 日 1 回投与をグリメピリドと併用した場合が 1.2% であったのに対し、プラセボ + グリメピリド群は 0.6% であった。ビルダグリプチン群では重度の低血糖様症状は報告されなかった。</p> <p>臨床試験では、ビルダグリプチン 50 mg 1 日 1 回をグリメピリドと併用しても体重はベースラインから変化しなかった（ビルダグリプチン併用時 -0.1 kg，プラセボ併用時 -0.4 kg）。</p>	神経系障害		高頻度	振戦	高頻度	頭痛	高頻度	浮動性めまい	低頻度	疲労	胃腸障害		高頻度	悪心
神経系障害															
高頻度	振戦														
高頻度	頭痛														
高頻度	浮動性めまい														
低頻度	疲労														
胃腸障害															
高頻度	悪心														

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Galvus 50 mg tablets																		
	<p>表 2 二重盲検試験でビルダグリプチン 50 mg 1 日 1 回をスルホニルウレア剤と併用投与した患者に報告された有害事象 (N=170)</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">感染症及び寄生虫症</td></tr> <tr> <td>極めてまれ</td><td>鼻咽頭炎</td></tr> <tr> <td colspan="2">神経系障害</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>振戦</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>頭痛</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>浮動性めまい</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>無力症</td></tr> <tr> <td colspan="2">胃腸障害</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>便秘</td></tr> </table>	感染症及び寄生虫症		極めてまれ	鼻咽頭炎	神経系障害		高頻度	振戦	高頻度	頭痛	高頻度	浮動性めまい	高頻度	無力症	胃腸障害		低頻度	便秘
感染症及び寄生虫症																			
極めてまれ	鼻咽頭炎																		
神経系障害																			
高頻度	振戦																		
高頻度	頭痛																		
高頻度	浮動性めまい																		
高頻度	無力症																		
胃腸障害																			
低頻度	便秘																		
使用上の注意 (つづき)	<p>チアゾリジン薬との併用投与</p> <p>ビルダグリプチン 100 mg/日とチアゾリジン薬を併用投与した対照臨床試験では、ビルダグリプチン 100 mg/日 + チアゾリジン薬群及びプラセボ + チアゾリジン薬群のいずれにも有害事象による投与中止は報告されなかった。</p> <p>臨床試験における低血糖症の発現率は、ビルダグリプチン + ピオグリタゾン群では低頻度 (0.6%) であったが、プラセボ + ピオグリタゾン群では高頻度 (1.9%) であった。ビルダグリプチン群では重度の低血糖様症状は報告されなかった。</p> <p>ピオグリタゾンに対する併用試験における体重の絶対変化は、プラセボ併用時が 1.4 kg、ビルダグリプチン 100 mg/日併用時が 2.7 kg であった。</p> <p>最高用量のピオグリタゾン (45 mg 1 日 1 回) による治療にビルダグリプチン 100 mg/日を併用した場合の末梢性浮腫の発現率は 7.0% であったのに対し、ピオグリタゾンの単独投与時は 2.5% であった。</p> <p>表 3 二重盲検試験でビルダグリプチン 100 mg/日をチアゾリジン薬と併用投与した患者に報告された有害事象 (N=158)</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">神経系障害</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>頭痛</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>無力症</td></tr> <tr> <td colspan="2">代謝及び栄養障害</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>体重増加</td></tr> <tr> <td colspan="2">血管障害</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>末梢性浮腫</td></tr> </table>	神経系障害		低頻度	頭痛	低頻度	無力症	代謝及び栄養障害		高頻度	体重増加	血管障害		高頻度	末梢性浮腫				
神経系障害																			
低頻度	頭痛																		
低頻度	無力症																		
代謝及び栄養障害																			
高頻度	体重増加																		
血管障害																			
高頻度	末梢性浮腫																		
	<p>さらに、ビルダグリプチン 100 mg/日の単独投与試験でプラセボ群よりもビルダグリプチン群に高頻度に報告された有害事象には、浮動性めまい、頭痛、末梢性浮腫、便秘、鼻咽頭炎、上気道感染及び関節痛があった。これらの試験でビルダグリプチン 100 mg/日を投与した患者の有害事象による投与中止率 (0.3%) は、プラセボ群 (0.6%) 及び対照薬群 (0.5%) に比べて高くなかった。</p> <p>単独投与試験では低血糖症が低頻度に認められ、発現率は実対照薬又はプラセボを投与した患者が 0.2% (1,082 名中 2 名) であったのに対し、ビルダグリプチン 100 mg/日を投与した患者は 0.4% (1,855 名中 7 名) であったが、重篤又は重度の事象は報告されなかった。</p> <p>臨床試験では、ビルダグリプチン 100 mg/日を単独療法として投与しても、体重はベースラインから変化しなかった (ビルダグリプチン投与時 -0.3 kg、プラセボ投与時 -1.3 kg)。</p>																		

CTD 1.6 外国における使用状況等に関する資料

販売名	Galvus 50 mg tablets
使用上の注意 (つづき)	<p>【過量投与】</p> <p>ビルダグリブチンの過量投与に関する情報はわずかしか得られていない。</p> <p>健康被験者にビルダグリブチンを 10 日間投与した用量漸増忍容性試験から、過量投与時に生じる可能性がある症状に関する情報を収集した。400 mg 用量では、筋痛が 3 名に認められたほか、軽度かつ一過性の錯覚、発熱、浮腫及び一過性のリバーゼ値上昇が各 1 名に認められた。600 mg 用量では、1 名が手足の浮腫、CPK 増加、AST 増加、CRP 増加、及びミオグロビン増加を発現した。このほか 3 名が足部浮腫を発現し、そのうち 2 名が錯覚を発現した。これらの症状及び臨床検査値異常は、治験薬の投与中止後に治療を要することなく軽快した。</p> <p><u>管理</u></p> <p>過量投与が生じた場合には、支持療法を実施することが推奨される。血液透析でビルダグリブチンを除去することはできないが、主要加水分解代謝物 (LAY 151) は血液透析により除去可能である。</p>
改訂年月日	2009 年 9 月 17 日

3 参考文献

European Public Assessment Report, EMEA/H/C/771

Available from <<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/galvus/galvus.htm>> (Accessed 16 Oct 2009)