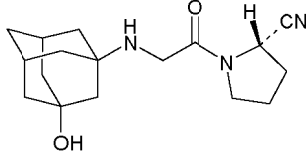
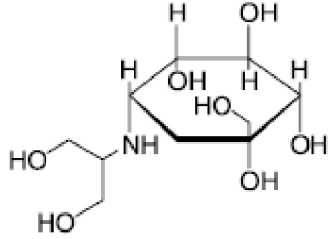





























1.7 同種同効品一覽表

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ビルダグリプチン	ボグリボース
販売名	エクア [®] 錠 50mg	ベイスン [®] 錠 0.2/ベイスン [®] 錠 0.3
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	武田薬品工業株式会社
承認年月日	—	1994年7月1日
再審査年月日	—	2004年9月9日（平成16年9月9日 薬食発第0909001号）
再評価年月日	—	—
規制区分	—	処方せん医薬品
化学構造式	<p>一般名：ビルダグリプチン (Vildagliptin)</p> <p>化学名：(2S)-1-[(3-Hydroxytricyclo [3.3.1.1^{3,7}] dec-1-yl) amino] acetyl}pyrrolidine-2-carbonitrile</p> <p>分子式：C₁₇H₂₅N₃O₂</p> <p>分子量：303.40</p> <p>性状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。水及びエタノール (99.5) に溶けやすい。</p> <p>融点：約 150°C</p> <p>分配係数：1.255 (1-オクタノール/水), 0.0042 (1-オクタノール/0.1 mol/L 塩酸), 0.035 (1-オクタノール/pH4.0 酢酸塩緩衝液), 0.25 (1-オクタノール/pH6.8 リン酸塩緩衝液)</p> <p>構造式：</p> 	<p>一般名：ボグリボース (Voglibose) [JAN]</p> <p>化学名：3,4-Dideoxy-4-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-ethylamino]-2-C-(hydroxymethyl)-D-<i>epi</i>-inositol</p> <p>分子式：C₁₀H₂₁NO₇</p> <p>分子量：267.28</p> <p>性状：ボグリボースは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、酢酸 (100) に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくい。0.1mol/L 塩酸試薬に溶ける。</p> <p>融点：163～168°C</p> <p>化学構造式：</p> 

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ビルダグリプチン			ボグリボース																																																																																			
剤型・含量	<table border="1" data-bbox="472 405 1263 775"> <tr> <td data-bbox="472 405 600 775">エクア錠 50 mg</td> <td data-bbox="600 405 763 448">成分・含量</td> <td colspan="2" data-bbox="763 405 1263 448">1錠中ビルダグリプチン 50 mg</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="600 448 763 520">添加物</td> <td colspan="2" data-bbox="763 448 1263 520">セルロース, 乳糖, デンプングリコール酸ナトリウム, ステアリン酸マグネシウム</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="600 520 763 563">性状</td> <td colspan="2" data-bbox="763 520 1263 563">白色～微黄白色の素錠</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="600 563 763 663">外形</td> <td data-bbox="763 563 931 663"></td> <td data-bbox="931 563 1099 663"></td> <td data-bbox="1099 563 1263 663"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="600 663 763 707">識別コード</td> <td colspan="2" data-bbox="763 663 1263 707">NVR FB</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="600 707 763 775">大きさ (約)</td> <td colspan="2" data-bbox="763 707 1263 775">直径 : 8.0 mm 厚さ : 3.4 mm 質量 : 0.20 g</td> </tr> </table>			エクア錠 50 mg	成分・含量	1錠中ビルダグリプチン 50 mg			添加物	セルロース, 乳糖, デンプングリコール酸ナトリウム, ステアリン酸マグネシウム			性状	白色～微黄白色の素錠			外形					識別コード	NVR FB			大きさ (約)	直径 : 8.0 mm 厚さ : 3.4 mm 質量 : 0.20 g		<p data-bbox="1285 378 1733 405">本剤は日本薬局方ボグリボース錠である。</p> <table border="1" data-bbox="1317 405 2063 852"> <thead> <tr> <th data-bbox="1317 405 1485 448"></th> <th colspan="3" data-bbox="1485 405 1771 448">ベイスン錠 0.2</th> <th colspan="3" data-bbox="1771 405 2063 448">ベイスン錠 0.3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1317 448 1485 520">1錠中の有効成分</td> <td colspan="3" data-bbox="1485 448 1771 520">ボグリボース 0.2mg</td> <td colspan="3" data-bbox="1771 448 2063 520">ボグリボース 0.3mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1317 520 1485 563">剤形</td> <td colspan="3" data-bbox="1485 520 1771 563">割線入りの素錠</td> <td colspan="3" data-bbox="1771 520 2063 563">素錠</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1317 563 1485 606">錠剤の色</td> <td colspan="6" data-bbox="1485 563 2063 606">白色～帯黄白色</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1317 606 1485 649">識別コード</td> <td colspan="3" data-bbox="1485 606 1771 649">△ 351</td> <td colspan="3" data-bbox="1771 606 2063 649">△ 352</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1317 649 1485 775">形状</td> <td data-bbox="1485 649 1592 775">上面 </td> <td data-bbox="1592 649 1700 775">下面 </td> <td data-bbox="1700 649 1771 775">側面 </td> <td data-bbox="1771 649 1879 775">上面 </td> <td data-bbox="1879 649 1986 775">下面 </td> <td data-bbox="1986 649 2063 775">側面 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1317 775 1485 818">直径 (mm)</td> <td colspan="3" data-bbox="1485 775 1771 818">7.1</td> <td colspan="3" data-bbox="1771 775 2063 818">8.1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1317 818 1485 852">厚さ (mm)</td> <td colspan="3" data-bbox="1485 818 1771 852">2.6</td> <td colspan="3" data-bbox="1771 818 2063 852">3.1</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1285 895 2085 954">添加物：トウモロコシデンプン，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，乳糖水和物</p>				ベイスン錠 0.2			ベイスン錠 0.3			1錠中の有効成分	ボグリボース 0.2mg			ボグリボース 0.3mg			剤形	割線入りの素錠			素錠			錠剤の色	白色～帯黄白色						識別コード	△ 351			△ 352			形状	上面 	下面 	側面 	上面 	下面 	側面 	直径 (mm)	7.1			8.1			厚さ (mm)	2.6			3.1		
エクア錠 50 mg	成分・含量	1錠中ビルダグリプチン 50 mg																																																																																					
	添加物	セルロース, 乳糖, デンプングリコール酸ナトリウム, ステアリン酸マグネシウム																																																																																					
	性状	白色～微黄白色の素錠																																																																																					
	外形																																																																																						
	識別コード	NVR FB																																																																																					
	大きさ (約)	直径 : 8.0 mm 厚さ : 3.4 mm 質量 : 0.20 g																																																																																					
	ベイスン錠 0.2			ベイスン錠 0.3																																																																																			
1錠中の有効成分	ボグリボース 0.2mg			ボグリボース 0.3mg																																																																																			
剤形	割線入りの素錠			素錠																																																																																			
錠剤の色	白色～帯黄白色																																																																																						
識別コード	△ 351			△ 352																																																																																			
形状	上面 	下面 	側面 	上面 	下面 	側面 																																																																																	
直径 (mm)	7.1			8.1																																																																																			
厚さ (mm)	2.6			3.1																																																																																			
効能・効果	<p data-bbox="472 1005 591 1032">2型糖尿病</p> <p data-bbox="472 1042 1227 1069">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。</p> <p data-bbox="472 1078 786 1106">① 食事療法，運動療法のみ</p> <p data-bbox="472 1117 1120 1144">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</p>			<p data-bbox="1285 1005 2085 1123">糖尿病の食後過血糖の改善（ただし，食事療法・運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合，又は食事療法・運動療法に加えて経口血糖降下剤若しくはインスリン製剤を使用している患者で十分な効果が得られない場合に限る）</p>																																																																																			
用法・用量	<p data-bbox="472 1203 1263 1289">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。</p>			<p data-bbox="1285 1203 2085 1289">通常，成人にはボグリボースとして 1 回 0.2 mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお，効果不十分な場合には，経過を十分に観察しながら 1 回量を 0.3 mg まで増量することができる。</p>																																																																																			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ビルダグリプチン	ボグリボース
使用上の注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡，1 型糖尿病の患者〔インスリンの適用である。〕 3. 重度の肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕 4. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリンの適用である。〕 <p style="text-align: right;">(赤粋)</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕 (2) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない。〕 (3) 心不全（NYHA 分類 III～IV）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕 	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕 (2) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕 (3) 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者 <p style="text-align: right;">(赤粋)</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 他の糖尿病用薬を投与中の患者〔低血糖が起こることがある。〕（「重大な副作用」の項参照） (2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸内ガス等の増加により腸閉塞様の症状が発現しやすい。〕 (3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者〔本剤の作用により病態が悪化することがある。〕 (4) ロエムヘルド症候群，重度のヘルニア，大腸の狭窄・潰瘍等の患者〔腸内ガス等の増加により症状が悪化することがある。〕 (5) 重篤な肝障害のある患者〔代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化のおそれがある。また，重篤な肝硬変例で，高アンモニア血症が増悪し意識障害を伴うことがある。〕 (6) 重篤な腎障害のある患者〔代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化のおそれがある。〕 (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ビルダグリプチン	ボグリボース
使用上の注意 (つづき)	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT（GPT）又はAST（GOT）等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、その後回復した場合でも再投与しないこと。（「4. 副作用」の項参照）</p> <p>(2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。</p> <p>(4) 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。</p> <p>(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(6) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(2) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法のみを行っている患者では、投与の際の食後血糖2時間値は200 mg/dL以上を示す場合に限る。</p> <p>(3) 食事療法、運動療法に加えて経口血糖降下剤又はインスリン製剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖値は140 mg/dL以上を目安とする。</p> <p>(4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を2～3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合（静脈血漿で食後血糖2時間値が200 mg/dL以下にコントロールできないなど）には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。なお、食後血糖の十分なコントロール（静脈血漿で食後血糖2時間値が160 mg/dL以下）が得られ、食事療法・運動療法又はこれらに加えて経口血糖降下剤若しくはインスリンを使用するのみで十分と判断される場合には、本剤の投与を中止して経過観察を行うこと。</p> <p>(5) 本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。（「重大な副作用」の項参照）</p>

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ビルダグリプチン	ボグリボース															
使用上の注意 (つづき)	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は23%である。 (【薬物動態】の項参照)</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="472 520 1267 1294"> <thead> <tr> <th data-bbox="472 520 819 560">薬剤名等</th> <th data-bbox="819 520 1066 560">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1066 520 1267 560">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="472 560 819 1062"> 血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウンア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 食後血糖降下剤 等 β遮断剤 サリチル酸剤 MAO阻害剤 フィブラート系薬剤 等 </td> <td data-bbox="819 560 1066 1062"> 低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合には通常シヨ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。 </td> <td data-bbox="1066 560 1267 1062"> 血糖降下作用の増強による。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="472 1062 819 1294"> 血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等 </td> <td data-bbox="819 1062 1066 1294"> 血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。 </td> <td data-bbox="1066 1062 1267 1294"> 血糖降下作用の減弱による。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウンア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 食後血糖降下剤 等 β遮断剤 サリチル酸剤 MAO阻害剤 フィブラート系薬剤 等	低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合には通常シヨ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用の増強による。	血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1317 520 2063 1302"> <thead> <tr> <th data-bbox="1317 520 1686 560">薬剤名等</th> <th data-bbox="1686 520 2063 560">臨床症状・措置方法・機序等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1317 560 1686 791"> 糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤, ビグアナイド系薬剤, インスリン製剤, インスリン抵抗性改善剤 </td> <td data-bbox="1686 560 2063 791"> インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1317 791 1686 1302"> 糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 エピネフリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン 等 </td> <td data-bbox="1686 791 2063 1302"> 左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤, ビグアナイド系薬剤, インスリン製剤, インスリン抵抗性改善剤	インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。	糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 エピネフリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウンア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 食後血糖降下剤 等 β遮断剤 サリチル酸剤 MAO阻害剤 フィブラート系薬剤 等	低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合には通常シヨ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用の増強による。															
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等																
糖尿病用薬 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤, ビグアナイド系薬剤, インスリン製剤, インスリン抵抗性改善剤	インスリン及びスルホニルウレア系薬剤と併用した際に、低血糖発現の報告があるので、左記薬剤との併用時には、低血糖発現の可能性を考慮し、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。																
糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β遮断剤、サリチル酸剤、モノアミン酸化酵素阻害剤、フィブラート系の高脂血症治療剤、ワルファリン 等 ○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 エピネフリン、副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン 等	左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤の糖質吸収遅延作用が加わることによる影響に十分注意すること。																

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ビルダグリプチン			ボグリボース			
使用上の注意 (つづき)	<p>併用注意（併用に注意すること）（つづき）</p> <table border="1" data-bbox="472 408 1267 639"> <tr> <td data-bbox="472 408 819 639">アンジオテンシン変換酵素阻害剤</td> <td data-bbox="819 408 1066 639">アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。</td> <td data-bbox="1066 408 1267 639">機序は不明である。</td> </tr> </table> <p>4. 副作用</p> <p>国内で実施された臨床試験において、883 例中 240 例（27.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は空腹 30 例（3.4%），便秘 27 例（3.1%），無力症 19 例（2.2%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 肝炎・肝機能障害（いずれも頻度不明）：ALT（GPT）又は AST（GOT）の上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 血管浮腫（頻度不明）：アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があることから、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「3. 相互作用」の項参照）</p> <p>3) 低血糖症：低血糖症があらわれることがあるので、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」，「3. 相互作用」，【臨床成績】の項参照）</p>			アンジオテンシン変換酵素阻害剤	アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。	<p>4. 副作用</p> <p>承認時までの調査では 1 日 0.6 mg 又は 0.9 mg を投与した 965 例中 154 例（16.0%）に、市販後の使用成績調査（再審査終了時点）では 4,446 例中 460 例（10.3%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 他の糖尿病用薬との併用で低血糖（0.1～5%未満）があらわれることがある。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖（0.1%未満）が報告されている。本剤は二糖類の消化・吸収を遅延するので、低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 腹部膨満、放屁増加（0.1～5%未満）等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞様の症状（0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 劇症肝炎，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇等を伴う重篤な肝機能障害，黄疸（いずれも 0.1%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。					

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ビルダグリプチン		ボグリボース																																																													
使用上の注意 (つづき)	(2) その他の副作用 <table border="1" data-bbox="465 587 1272 1289"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系障害</td> <td>—</td> <td>血小板数減少</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>血中アミラーゼ増加, リパーゼ増加</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>めまい, 振戦</td> <td>頭痛</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td>動悸</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>—</td> <td>高血圧</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>便秘, 腹部膨満</td> <td>鼓腸, 上腹部痛, 腹部不快感, 胃炎, 悪心, 下痢, 消化不良</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td>—</td> <td>ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, γ-GTP 増加, ALP 増加</td> </tr> <tr> <td>皮膚障害</td> <td>多汗症</td> <td>湿疹, 発疹, そう痒症, 蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>空腹, 無力症, 血中 CK (CPK) 増加, 血中 CK (CPK) -MB 増加</td> <td>CRP 増加, 末梢性浮腫</td> </tr> </tbody> </table>			1%~5%未満	1%未満	血液及びリンパ系障害	—	血小板数減少	代謝及び栄養障害	血中アミラーゼ増加, リパーゼ増加	—	神経系障害	めまい, 振戦	頭痛	心臓障害	動悸	—	血管障害	—	高血圧	胃腸障害	便秘, 腹部膨満	鼓腸, 上腹部痛, 腹部不快感, 胃炎, 悪心, 下痢, 消化不良	肝胆道系障害	—	ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, γ -GTP 増加, ALP 増加	皮膚障害	多汗症	湿疹, 発疹, そう痒症, 蕁麻疹	その他	空腹, 無力症, 血中 CK (CPK) 増加, 血中 CK (CPK) -MB 増加	CRP 増加, 末梢性浮腫	重大な副作用 (つづき) <p>4) 重篤な肝硬変例に投与した場合, 便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し, 意識障害(頻度不明)を伴うことがあるので, 排便状況等を十分に観察し, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> (2) その他の副作用 <table border="1" data-bbox="1285 580 2085 1299"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1~5%未満</th> <th>0.1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) 消化器</td> <td>下痢, 軟便, 腹鳴, 腹痛, 便秘, 食欲不振, 悪心, 嘔吐, 胸やけ</td> <td>口内炎, 口渇, 味覚異常, 腸管囊泡様気腫症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2) 過敏症 注2)</td> <td></td> <td>発疹, 痒疹, 光線過敏症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3) 肝 臓</td> <td>AST (GOT) , ALT (GPT) ; LDH, γ-GTP, ALP の上昇</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4) 精 神 神経系</td> <td></td> <td>頭痛, めまい, ふらつき, 眠気</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5) 血 液</td> <td>貧血</td> <td>血小板減少</td> <td>顆粒球減少</td> </tr> <tr> <td>6) その他</td> <td>しびれ, 顔面等の浮腫, 眼のかすみ, ほてり, 倦怠感, 脱力感, 高カリウム血症, 血清アミラーゼ上昇, HDL コレステロール低下, 発汗, 脱毛</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注2) このような場合には投与を中止すること。</p>					0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	1) 消化器	下痢, 軟便, 腹鳴, 腹痛, 便秘, 食欲不振, 悪心, 嘔吐, 胸やけ	口内炎, 口渇, 味覚異常, 腸管囊泡様気腫症		2) 過敏症 注2)		発疹, 痒疹, 光線過敏症		3) 肝 臓	AST (GOT) , ALT (GPT) ; LDH, γ -GTP, ALP の上昇			4) 精 神 神経系		頭痛, めまい, ふらつき, 眠気		5) 血 液	貧血	血小板減少	顆粒球減少	6) その他	しびれ, 顔面等の浮腫, 眼のかすみ, ほてり, 倦怠感, 脱力感, 高カリウム血症, 血清アミラーゼ上昇, HDL コレステロール低下, 発汗, 脱毛		
	1%~5%未満	1%未満																																																														
血液及びリンパ系障害	—	血小板数減少																																																														
代謝及び栄養障害	血中アミラーゼ増加, リパーゼ増加	—																																																														
神経系障害	めまい, 振戦	頭痛																																																														
心臓障害	動悸	—																																																														
血管障害	—	高血圧																																																														
胃腸障害	便秘, 腹部膨満	鼓腸, 上腹部痛, 腹部不快感, 胃炎, 悪心, 下痢, 消化不良																																																														
肝胆道系障害	—	ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, γ -GTP 増加, ALP 増加																																																														
皮膚障害	多汗症	湿疹, 発疹, そう痒症, 蕁麻疹																																																														
その他	空腹, 無力症, 血中 CK (CPK) 増加, 血中 CK (CPK) -MB 増加	CRP 増加, 末梢性浮腫																																																														
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																																													
1) 消化器	下痢, 軟便, 腹鳴, 腹痛, 便秘, 食欲不振, 悪心, 嘔吐, 胸やけ	口内炎, 口渇, 味覚異常, 腸管囊泡様気腫症																																																														
2) 過敏症 注2)		発疹, 痒疹, 光線過敏症																																																														
3) 肝 臓	AST (GOT) , ALT (GPT) ; LDH, γ -GTP, ALP の上昇																																																															
4) 精 神 神経系		頭痛, めまい, ふらつき, 眠気																																																														
5) 血 液	貧血	血小板減少	顆粒球減少																																																													
6) その他	しびれ, 顔面等の浮腫, 眼のかすみ, ほてり, 倦怠感, 脱力感, 高カリウム血症, 血清アミラーゼ上昇, HDL コレステロール低下, 発汗, 脱毛																																																															

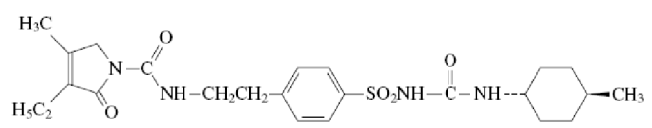
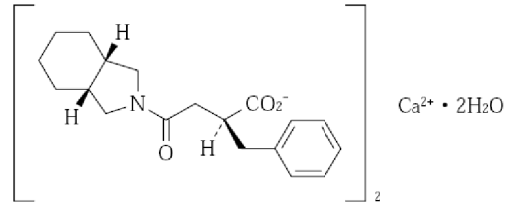
CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ビルダグリプチン	ボグリボース
使用上の注意 (つづき)	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット及びウサギ）で胎児への移行が報告されている。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>徴候、症状：外国人健康成人を対象とした反復投与試験において以下の症状及び検査所見が確認されている。</p> <p>本剤 400 mg 投与で、筋痛、錯感覚、発熱、浮腫、リパーゼ増加（基準値上限の 2 倍以上）、600 mg 投与で、手足の浮腫、CK（CPK）増加、AST（GOT）増加、CRP 増加、ミオグロビン増加等が認められた。全ての症状及び検査所見異常は本剤投与中止後に回復した。</p> <p>処置：過量投与が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により除去されない。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、低用量(例えば 1 回量 0.1 mg)から投与を開始するとともに、血糖値及び消化器症状の発現に留意するなど、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）で、母動物の糖質吸収の抑制に起因する乳汁産生の抑制によると考えられる出生児の体重の増加抑制が認められている。〕</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>





















CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ビルダグリプチン	ボグリボース
使用上の注意 (つづき)	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) マウスを用いた104週間反復経口投与がん原性試験において、1,000 mg/kg/日(50 mg 1日2回用量でのヒト暴露量(AUC)の199倍)群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、1,000 mg/kg/日群の雌及び250 mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。</p> <p>(2) カニクイザルの13週間経口投与毒性試験において、50 mg 1日2回用量でのヒト暴露量(AUC)に相当する5 mg/kg/日以上群の用量で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変(5 mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性の水疱、20 mg/kg/日以上で落屑、痂皮等、80 mg/kg/日以上で壊死等)が報告されている。</p> <p>また、カニクイザルの他の経口投与毒性試験において、20 mg/kg/日以上の用量で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ(LDH, CK (CPK), ALT (GPT) 及びAST (GOT))の上昇、体温低下、血圧低下、又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40 mg/kg/日以上の用量で、一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。</p> <p>なお、同様の毒性所見は他の動物種(マウス、ラット、イヌ及びウサギ)及びヒトでは報告されていない。</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>
添付文書の 作成年月	—	2006年12月改訂(第11版)
備考	—	対照薬

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物
販売名	アマリール [®] 1mg錠／アマリール [®] 3mg錠	グルファスト [®] 錠 5mg／グルファスト [®] 錠 10mg
会社名	サノフィ・アベンティス株式会社	キッセイ薬品工業株式会社
承認年月日	1999年9月22日	2004年1月29日 2007年5月24日（ α -グルコシダーゼ阻害剤との併用） 2009年2月23日（チアゾリジン系薬剤との併用）
再審査年月日	—	—
再評価年月日	2006年3月9日（平成18年3月9日 薬食発第0309003号）	—
規制区分	劇薬，処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式	<p>一般名：グリメピリド (Glimepiride)</p> <p>化学名：1-[4-[2-(3-Ethyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline-1-carboxamido)ethyl]phenylsulfonyl]-3-(trans-4-methylcyclohexyl)urea</p> <p>分子式：C₂₄H₃₄N₄O₅S</p> <p>分子量：490.62</p> <p>性状：本品は白色の結晶性の粉末である。 本品は、N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、ジクロロメタンに溶けにくく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。</p> <p>構造式：</p> 	<p>一般名：ミチグリニドカルシウム水和物 (Mitiglinide Calcium Hydrate) (JAN)</p> <p>化学名：(+)-Monocalcium bis [(2S,3a,7a-cis)-α-benzylhexahydro-γ-oxo-2-isoindolinebutyrate] dihydrate</p> <p>分子式：C₃₈H₄₈CaN₂O₆·2H₂O</p> <p>分子量：704.91</p> <p>性状：白色の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水に溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。</p> <p>構造式：</p> 

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド			ミチグリニドカルシウム水和物																																			
剤型・含量	販売名	アマリール 1 mg 錠	アマリール 3 mg 錠	1. 組成 <table border="1" data-bbox="1288 408 2076 662"> <tr> <td data-bbox="1288 408 1480 483"> 成分 </td> <td data-bbox="1480 408 1771 483"> 販売名 グルファスト錠 5mg </td> <td data-bbox="1771 408 2076 483"> 販売名 グルファスト錠 10mg </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1288 483 1480 558"> 有効成分 (1錠中含量) </td> <td data-bbox="1480 483 1771 558"> ミチグリニドカルシウム 水和物 (5mg) </td> <td data-bbox="1771 483 2076 558"> ミチグリニドカルシウム 水和物 (10mg) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1288 558 1480 662"> 添加物 </td> <td colspan="2" data-bbox="1480 558 2076 662"> タルク, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピ ルセルロース, ステアリン酸カルシウム, 結晶セル ロース, 乳糖水和物, その他 1 成分 </td> </tr> </table>					成分	販売名 グルファスト錠 5mg	販売名 グルファスト錠 10mg	有効成分 (1錠中含量)	ミチグリニドカルシウム 水和物 (5mg)	ミチグリニドカルシウム 水和物 (10mg)	添加物	タルク, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピ ルセルロース, ステアリン酸カルシウム, 結晶セル ロース, 乳糖水和物, その他 1 成分																							
成分	販売名 グルファスト錠 5mg	販売名 グルファスト錠 10mg																																					
有効成分 (1錠中含量)	ミチグリニドカルシウム 水和物 (5mg)	ミチグリニドカルシウム 水和物 (10mg)																																					
添加物	タルク, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピ ルセルロース, ステアリン酸カルシウム, 結晶セル ロース, 乳糖水和物, その他 1 成分																																						
添加物	乳糖水和物, ポビドン, カルボキシメチルスター チナトリウム, 結晶セル ロース, ステアリン酸マ グネシウム, 三二酸化鉄		乳糖水和物, ポビドン, カルボキシメチルスター チナトリウム, 結晶セル ロース, ステアリン酸マ グネシウム, 黄色三二酸 化鉄																																				
色・剤形	淡紅色・裸錠 (割線入り)		微黄白色・裸錠 (割線入 り)																																				
外形																																							
直径 (mm)	6.0		8.0																																				
厚さ (mm)	2.2		2.6																																				
重量 (g)	0.085		0.17																																				
識別コード	NMK		NMN																																				
					2. 性状 <table border="1" data-bbox="1288 738 2076 1085"> <thead> <tr> <th rowspan="2">販売名</th> <th rowspan="2">含量</th> <th colspan="3">外形</th> <th rowspan="2">識別 コード*</th> <th rowspan="2">色・ 剤形</th> </tr> <tr> <th>表面</th> <th>裏面</th> <th>側面</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">グルファスト錠 5mg</td> <td rowspan="2">5mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">GF5</td> <td rowspan="2">白色 素錠</td> </tr> <tr> <td>直径 6.0mm</td> <td>厚さ 2.0mm</td> <td>重量 75mg</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">グルファスト錠 10mg</td> <td rowspan="2">10mg</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="2">GF10</td> <td rowspan="2">白色 素錠 割線入り</td> </tr> <tr> <td>長径 10.0mm</td> <td>短径 5.0mm</td> <td>厚さ 3.0mm 重量 150mg</td> </tr> </tbody> </table>					販売名	含量	外形			識別 コード*	色・ 剤形	表面	裏面	側面	グルファスト錠 5mg	5mg				GF5	白色 素錠	直径 6.0mm	厚さ 2.0mm	重量 75mg	グルファスト錠 10mg	10mg				GF10	白色 素錠 割線入り	長径 10.0mm	短径 5.0mm	厚さ 3.0mm 重量 150mg
販売名	含量	外形			識別 コード*	色・ 剤形																																	
		表面	裏面	側面																																			
グルファスト錠 5mg	5mg				GF5	白色 素錠																																	
		直径 6.0mm	厚さ 2.0mm	重量 75mg																																			
グルファスト錠 10mg	10mg				GF10	白色 素錠 割線入り																																	
		長径 10.0mm	短径 5.0mm	厚さ 3.0mm 重量 150mg																																			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物
効能・効果	インスリン非依存型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）	<p>2型糖尿病における食後血糖推移の改善 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。</p> <p>① 食事療法・運動療法のみ ② 食事療法・運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ③ 食事療法・運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用</p> <p style="text-align: center;">＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <p>(1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p> <p>(2) 糖尿病治療の基本である食事療法・運動療法を行っている患者、食事療法・運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤又はチアゾリジン系薬剤を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖が 126mg/dL 以上、又は食後血糖 1 又は 2 時間値が 200mg/dL 以上を示す場合に限る。</p>
用法・用量	通常、成人にはグリメピリドとして 1 mg より開始し、1 日 1～2 回朝または朝夕、食前または食後に経口投与する。維持量は通常 1 日 1～4 mg で、必要に応じて適宜増減する。なお、1 日最高投与量は 6 mg までとする。	<p>通常、成人にはミチグリニドカルシウム水和物として 1 回 10mg を 1 日 3 回毎食直前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p style="text-align: center;">＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>(4) 本剤は、食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食直前（5 分以内）とすること。また、本剤は投与後速やかに薬効を発現するため、食前 30 分投与では食前 15 分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されており、食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。</p>

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物
使用上の注意	<div data-bbox="517 405 1252 531" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>【 警 告 】 重篤かつ遷延性の低血糖症を起こすことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。</p> </div> <p style="text-align: right;">(赤枠, 赤字)</p> <div data-bbox="517 608 1252 1126" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>【 禁忌（次の患者には投与しないこと） 】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，インスリン依存型糖尿病（若年型糖尿病，ブリティル型糖尿病等）の患者 [インスリンの適用である。] 2. 重篤な肝又は腎機能障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。] 3. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者 [インスリンの適用である。] 4. 下痢，嘔吐等の胃腸障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。] 5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照] 6. 本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 </div> <p style="text-align: right;">(赤枠)</p>	<div data-bbox="1308 608 2058 935" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">－ 禁忌（次の患者には投与しないこと）－</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 重症ケトーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1型糖尿病の患者 [輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。] (2) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者 [インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。] (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） </div> <p style="text-align: right;">(赤枠)</p>

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物
使用上の注意 (つづき)	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 肝又は腎機能障害のある患者 (2) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態 <ol style="list-style-type: none"> 1) 肝又は腎機能障害 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 3) 栄養不良状態，飢餓状態，不規則な食事摂取，食事摂取量の不足又は衰弱状態 4) 激しい筋肉運動 5) 過度のアルコール摂取者 6) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕 7) 「3. 相互作用」の(1)に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用 	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 肝機能障害のある患者〔肝臓は本剤の主代謝臓器の1つであるため，低血糖を起こすおそれがある。また，肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕 (2) 腎機能障害のある患者〔慢性腎不全患者において，血漿中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから，低血糖を起こすおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (3) 次に掲げる患者又は状態 <ol style="list-style-type: none"> 1) 虚血性心疾患のある患者〔心筋梗塞を発症した患者が報告されている。（「副作用」の項参照）〕 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 3) 下痢，嘔吐等の胃腸障害のある患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 4) 栄養不良状態，飢餓状態，食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕 5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕 6) 過度のアルコール摂取者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 7) 高齢者〔一般に高齢者では生理機能が低下している。（「高齢者への投与」の項参照）〕

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物
使用上の注意 (つづき)	2. 重要な基本的注意 (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (2) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (3) 投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。 (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。 (5) 重篤かつ遷延性の低血糖 を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、ときに低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。低血糖症状が認められた場合にはショ糖、ブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、 α -グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので、ショ糖ではなく、ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。 (2) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、 本剤を2~3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 (3) 投与の継続中に、 投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。 (4) 本剤は、速やかなインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホニル尿素系薬剤と同じであり、スルホニル尿素系薬剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性が確認されていないので、スルホニル尿素系薬剤とは併用しないこと。（「薬効薬理」の項参照） (5) ピオグリタゾン塩酸塩 1日 45mg との併用における安全性は確立されていない（使用経験はほとんどない）。 (6) ビグアナイド系薬剤との併用における有効性及び安全性は確立されていない。

CTD 1.7 同種同効品一覧表

<p>一般的名称</p>	<p>グリメピリド</p>	<p>ミチグリニドカルシウム水和物</p>																										
<p>使用上の注意 (つづき)</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <p>(1) 血糖降下作用を増強する薬剤</p> <p>1) 臨床症状 血糖降下作用の増強による低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）が起こることがある。</p> <p>2) 措置方法 併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。特にβ-遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</p>	<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主として、UGT1A9 及び 1A3 によるグルクロン酸抱合化により代謝される。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="1290 520 2078 1382"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>インスリン製剤</td> <td rowspan="10">低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。 α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。^(※)</td> <td>作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。</td> </tr> <tr> <td>ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>チアゾリジン系薬剤 ビオグリタゾン塩酸塩</td> <td>作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。 機序不明^(※)</td> </tr> <tr> <td>サリチル酸製剤（アスピリン等）</td> <td>血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量300mg）では影響しない。</td> </tr> <tr> <td>クロフィブラート等</td> <td>血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害による。</td> </tr> <tr> <td>サルファ剤 スルファメトキサゾール等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等</td> <td>肝臓における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。</td> </tr> <tr> <td>モノアミン酸化酵素阻害剤</td> <td></td> </tr> <tr> <td>タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン等</td> <td>タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。</td> </tr> <tr> <td>テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等</td> <td>インスリン感受性促進による。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	インスリン製剤	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。 α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。 ^(※)	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。	ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等		α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等		チアゾリジン系薬剤 ビオグリタゾン塩酸塩	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。 機序不明 ^(※)	サリチル酸製剤（アスピリン等）	血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量300mg）では影響しない。	クロフィブラート等	血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害による。	サルファ剤 スルファメトキサゾール等		β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等	肝臓における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。	モノアミン酸化酵素阻害剤		タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン等	タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。	テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等	インスリン感受性促進による。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
インスリン製剤	低血糖症状（空腹感、あくび、悪心、無気力、だるさ等の初期症状から血圧上昇、発汗、ふるえ、顔面蒼白等の症状を経て意識消失、けいれん、昏睡にいたる）、血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニターその他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。 α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。 チアゾリジン系薬剤との併用時には、特に浮腫の発現に注意すること。 ^(※)	作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。																										
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩等																												
α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース等																												
チアゾリジン系薬剤 ビオグリタゾン塩酸塩		作用機序が異なる薬理作用の相加作用による血糖降下作用の増強による。 機序不明 ^(※)																										
サリチル酸製剤（アスピリン等）		血中蛋白との結合抑制及び抱合代謝阻害による。ただし、アスピリンとして1回量1500mgの併用時に影響する可能性があるが、低用量（アスピリンとして1回量300mg）では影響しない。																										
クロフィブラート等		血中蛋白との結合抑制及び代謝阻害による。																										
サルファ剤 スルファメトキサゾール等																												
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩等		肝臓における糖新生の抑制及び末梢におけるインスリン感受性の増強により血糖が低下する。																										
モノアミン酸化酵素阻害剤																												
タンパク同化ホルモン剤 メスタノロン等		タンパク同化ホルモン剤が糖尿病患者のみに起こる血糖降下作用に加えて代謝抑制・排泄遅延説がある。																										
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等	インスリン感受性促進による。																											

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物			
使用上の注意 (つづき)	3) 薬剤名等：作用機序		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	薬剤名等	作用機序	エピネフリン	経口血糖降下剤の効果を減弱させ、血糖値が上昇してコントロール不良になることがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	末梢でのグルコースの取り込み抑制及び肝臓での糖新生の促進により、血糖値を上昇させる。
	インスリン製剤 ヒトインスリン 等	血中インスリン増大	副腎皮質ホルモン メチルプレドニゾロン等		肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下による。
	ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	肝臓での糖新生抑制、腸管でのブドウ糖吸収抑制	卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 等		機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。
	インスリン抵抗性改善剤 ピオグリタゾン トログリタゾン	インスリン作用増強	ニコチン酸		肝臓でのブドウ糖の同化抑制による。
	α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース 等	糖吸収抑制	イソニアジド		糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常による。
	プロベネシド	腎排泄抑制	ピラジナミド		機序不明 血糖値のコントロールがむずかしいとの報告がある。
	クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	肝代謝抑制	フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン等		インスリン遊離抑制、副腎からのエピネフリン遊離による。
	ピラゾロン系消炎剤 ケトフェニルブタゾン	血中蛋白との結合抑制、腎排泄抑制、肝代謝抑制	利尿剤 チアジド系 クロルタリドン エタクリン酸等		血清カリウムの低下、インスリンの分泌障害、組織におけるインスリンの感受性低下による。
	サリチル酸剤 アスピリン サザピリン 等	血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用	フェニトイン		インスリン分泌を直接抑制する。

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド		ミチグリニドカルシウム水和物		
使用上の注意 (つづき)	薬剤名等	作用機序	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	プロピオン酸系消炎剤 ナプロキセン ロキソプロフェンナトリウム水和物 等	血中蛋白との結合抑制 [これらの消炎剤は蛋白結合率が高いので、血中に本剤の遊離型が増加して血糖降下作用が増強するおそれがある。]	甲状腺ホルモン 乾燥甲状腺等	血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与する。	血糖コントロール条件が変わることがある。
	アリアル酢酸系消炎剤 アンフェナクナトリウム水和物 ナブメトン 等		グアナチジン硫酸塩		
	オキシカム系消炎剤 テノキシカム				
	β-遮断剤 プロプラノロール アテノロール ピンドロール 等	糖新生抑制，アドレナリンによる低血糖からの回復抑制，低血糖に対する交感神経症状抑制			
	モノアミン酸化酵素阻害剤	インスリン分泌促進，糖新生抑制			
	クラリスロマイシン	機序不明 左記薬剤が他のスルホニルウレア系薬剤の血中濃度を上昇させたとの報告がある。			
	サルファ剤 スルファメチゾール スルファメトキサゾール スルファモノメトキシ水和物 等	血中蛋白との結合抑制，肝代謝抑制，腎排泄抑制			
	クロラムフェニコール	肝代謝抑制			
	テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩等	インスリン感受性促進			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド		ミチグリニドカルシウム水和物										
使用上の注意 (つづき)	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="510 408 813 446">薬剤名等</th> <th data-bbox="813 408 1256 446">作用機序</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="510 446 813 523">シプロフロキサシン レボフロキサシン水和物</td> <td data-bbox="813 446 1256 523">機序不明</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 523 813 625">フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート 等</td> <td data-bbox="813 523 1256 625">血中蛋白との結合抑制, 肝代謝抑制, 腎排泄抑制</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 625 813 727">グアネチジン</td> <td data-bbox="813 625 1256 727">機序不明 組織カテコールアミン類枯渇の関与等 が考えられる。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 727 813 829">アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール 等</td> <td data-bbox="813 727 1256 829">肝代謝抑制, 血中蛋白との結合抑制</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	作用機序	シプロフロキサシン レボフロキサシン水和物	機序不明	フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート 等	血中蛋白との結合抑制, 肝代謝抑制, 腎排泄抑制	グアネチジン	機序不明 組織カテコールアミン類枯渇の関与等 が考えられる。	アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール 等	肝代謝抑制, 血中蛋白との結合抑制	
	薬剤名等	作用機序											
	シプロフロキサシン レボフロキサシン水和物	機序不明											
	フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート 等	血中蛋白との結合抑制, 肝代謝抑制, 腎排泄抑制											
	グアネチジン	機序不明 組織カテコールアミン類枯渇の関与等 が考えられる。											
	アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール 等	肝代謝抑制, 血中蛋白との結合抑制											
	<p>(2) 血糖降下作用を減弱する薬剤</p> <p>1) 臨床症状 血糖降下作用の減弱による高血糖症状（嘔気・嘔吐，脱水， 呼気のアセトン臭等）が起こることがある。</p> <p>2) 措置方法 併用する場合には，血糖値その他患者の状態を十分観察しな がら投与すること。</p> <p>3) 薬剤名等：作用機序</p>												
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="510 1149 813 1193">薬剤名等</th> <th data-bbox="813 1149 1256 1193">作用機序</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="510 1193 813 1270">アドレナリン</td> <td data-bbox="813 1193 1256 1270">末梢でのブドウ糖の取り込み抑制，肝 臓での糖新生促進</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 1270 813 1369">副腎皮質ホルモン コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン 等</td> <td data-bbox="813 1270 1256 1369">肝臓での糖新生促進，末梢組織でのイ ンスリン感受性低下</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	作用機序	アドレナリン	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制，肝 臓での糖新生促進	副腎皮質ホルモン コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン 等	肝臓での糖新生促進，末梢組織でのイ ンスリン感受性低下						
薬剤名等	作用機序												
アドレナリン	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制，肝 臓での糖新生促進												
副腎皮質ホルモン コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン 等	肝臓での糖新生促進，末梢組織でのイ ンスリン感受性低下												
アドレナリン													
副腎皮質ホルモン コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン 等													

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド		ミチグリニドカルシウム水和物	
使用上の注意 (つづき)	薬剤名等	作用機序		
	甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺 等	腸管でのブドウ糖吸収亢進, グルカゴンの分泌促進, カテコールアミンの作用増強, 肝臓での糖新生促進		
	卵胞ホルモン エストラジオール安息香酸エステル エストリオール 等	機序不明 コルチゾール分泌変化, 組織での糖利用変化, 成長ホルモンの過剰産生, 肝機能の変化等が考えられる。		
	利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド 等	インスリン分泌の抑制, 末梢でのインスリン感受性の低下		
	ピラジナミド	機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。		
	イソニアジド	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常		
	リファンピシン	肝代謝促進		
	ニコチン酸	肝臓でのブドウ糖の同化抑制		
	フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン フルフェナジン 等	インスリン遊離抑制, 副腎からのアドレナリン遊離		
	フェニトイン	インスリンの分泌阻害		
ブセレリン酢酸塩	機序不明 ブセレリン酢酸塩投与により, 耐糖能が悪化したという報告がある。			

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物
使用上の注意 (つづき)	<p>4. 副作用</p> <p>総症例 955 例中, 173 例 (18.1%) に 285 件 (29.8%) の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。低血糖又は低血糖症状は 39 例 (4.1%) に 49 件 (5.1%) 認められ, その他の副作用として主なものは γ-GTP 上昇 17 件 (1.86%), LDH 上昇 17 件 (1.82%), ALT (GPT) 上昇 17 件 (1.79%), AST (GOT) 上昇 11 件 (1.16%), AI-P 上昇 10 件 (1.06%), BUN 上昇 8 件 (0.85%), 血清カリウム上昇 7 件 (0.78%), 嘔気 7 件 (0.73%), 白血球減少 6 件 (0.65%), 下痢 6 件 (0.63%), 胃不快感 6 件 (0.63%) 等であった。(承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 低血糖…低血糖 (初期症状: 脱力感, 高度の空腹感, 発汗等) があらわれることがある。なお, 徐々に進行する低血糖では, 精神障害, 意識障害等が主である場合があるので注意すること。</p> <p>また, 本剤の投与により低血糖症状 (脱力感, 高度の空腹感, 発汗, 動悸, 振戦, 頭痛, 知覚異常, 不安, 興奮, 神経過敏, 集中力低下, 精神障害, 意識障害, 痙攣等) が認められた場合には通常はショ糖を投与し, α-グルコシダーゼ阻害剤 (アカルボース, ボグリボース等) との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</p> <p>また, 低血糖は投与中止後, 臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間に再発することがある。</p> <p>2) 溶血性貧血, 無顆粒球症, 汎血球減少…溶血性貧血, 無顆粒球症, 汎血球減少があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 肝機能障害, 黄疸…AST (GOT), ALT (GPT), AI-P の上昇等を伴う肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>総症例 1,567 例中, 副作用が報告されたのは 358 例 (22.8%) であった。その主なものは, 低血糖症状 (6.1% : 「臨床成績」の項参照) の他, 体重増加 (2.0%), 浮腫 (1.8%), 腹部膨満 (1.3%), 便秘 (1.3%) 等であった。また, 臨床検査値の異常変動は, 総症例 1,559 例中 344 例 (22.1%) に認められた。その主なものは, BNP の上昇 (10.5%), ビルビン酸の上昇 (6.4%), γ-GTP の上昇 (3.2%), CK (CPK) の上昇 (3.1%), 乳酸の上昇 (2.9%), ALT (GPT) の上昇 (2.3%) 等であった。(効能追加承認時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 心筋梗塞 (0.1%) : 心筋梗塞の発症が報告されているので, 投与に際しては観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 低血糖 : 低血糖症状 (眩暈, 空腹感, 振戦, 脱力感, 冷汗, 意識消失等) があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合には, ショ糖, ブドウ糖, 又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。ただし, α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には, α-グルコシダーゼ阻害剤が二糖類の消化・吸収を遅延するので, ショ糖ではなく, ブドウ糖を投与するなど適切な処置を行うこと。また, 1 回 5mg への減量を検討するなど慎重に投与すること。</p> <p>3) 肝機能障害 : AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP の著しい上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。</p>

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物																																											
使用上の注意 (つづき)	<p>(2) 重大な副作用 (類薬)</p> <p>再生不良性貧血…再生不良性貧血があらわれることが他のスルホニルウレア系薬剤で報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="526 619 1243 1098"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>0.1～5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td>血小板減少</td> <td>白血球減少, 貧血</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇, LDH 上昇, γ-GTP 上昇</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>BUN 上昇</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘</td> <td>嘔気, 嘔吐, 心窩部痛, 腹部膨満感, 下痢</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>光線過敏症</td> <td>発疹, 痒痒感等</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>頭痛</td> <td>めまい</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>CK (CPK) 上昇, 浮腫, 倦怠感, 脱毛</td> <td>血清カリウム上昇・ナトリウム低下等の電解質異常</td> </tr> </tbody> </table>			頻度不明	0.1～5%未満	血液	血小板減少	白血球減少, 貧血	肝臓		AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇, LDH 上昇, γ -GTP 上昇	腎臓		BUN 上昇	消化器	便秘	嘔気, 嘔吐, 心窩部痛, 腹部膨満感, 下痢	過敏症	光線過敏症	発疹, 痒痒感等	精神神経系	頭痛	めまい	その他	CK (CPK) 上昇, 浮腫, 倦怠感, 脱毛	血清カリウム上昇・ナトリウム低下等の電解質異常	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1305 606 2056 1364"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明</th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>代謝</td> <td></td> <td>低血糖症状 (眩暈, 空腹感, 振戦, 脱力感, 冷汗, 発汗, 悪寒, 意識低下, 倦怠感, 動悸, 頭重感, 眼のしょぼしょぼ感, 嘔気, 気分不良, しびれ感, 眠気, 歩行困難, あくび等)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td></td> <td>口内炎, 口渇, 胸やけ, 嘔気, 嘔吐, 胃不快感, 胃炎, 胃痛, 胃潰瘍, 胃腸炎, 腹部膨満, 腹痛, 放屁増加, 下痢, 軟便, 便秘, 空腹感, 食欲不振, 食欲亢進</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹</td> <td></td> <td>湿疹, 痒痒, 皮膚乾燥</td> </tr> </tbody> </table>				頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	代謝		低血糖症状 (眩暈, 空腹感, 振戦, 脱力感, 冷汗, 発汗, 悪寒, 意識低下, 倦怠感, 動悸, 頭重感, 眼のしょぼしょぼ感, 嘔気, 気分不良, しびれ感, 眠気, 歩行困難, あくび等)		消化器			口内炎, 口渇, 胸やけ, 嘔気, 嘔吐, 胃不快感, 胃炎, 胃痛, 胃潰瘍, 胃腸炎, 腹部膨満, 腹痛, 放屁増加, 下痢, 軟便, 便秘, 空腹感, 食欲不振, 食欲亢進	皮膚	発疹		湿疹, 痒痒, 皮膚乾燥
	頻度不明	0.1～5%未満																																											
血液	血小板減少	白血球減少, 貧血																																											
肝臓		AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇, LDH 上昇, γ -GTP 上昇																																											
腎臓		BUN 上昇																																											
消化器	便秘	嘔気, 嘔吐, 心窩部痛, 腹部膨満感, 下痢																																											
過敏症	光線過敏症	発疹, 痒痒感等																																											
精神神経系	頭痛	めまい																																											
その他	CK (CPK) 上昇, 浮腫, 倦怠感, 脱毛	血清カリウム上昇・ナトリウム低下等の電解質異常																																											
	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満																																										
代謝		低血糖症状 (眩暈, 空腹感, 振戦, 脱力感, 冷汗, 発汗, 悪寒, 意識低下, 倦怠感, 動悸, 頭重感, 眼のしょぼしょぼ感, 嘔気, 気分不良, しびれ感, 眠気, 歩行困難, あくび等)																																											
消化器			口内炎, 口渇, 胸やけ, 嘔気, 嘔吐, 胃不快感, 胃炎, 胃痛, 胃潰瘍, 胃腸炎, 腹部膨満, 腹痛, 放屁増加, 下痢, 軟便, 便秘, 空腹感, 食欲不振, 食欲亢進																																										
皮膚	発疹		湿疹, 痒痒, 皮膚乾燥																																										

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物																																						
使用上の注意 (つづき)		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1288 403 1447 459"></th> <th data-bbox="1447 403 1585 459">頻度不明</th> <th data-bbox="1585 403 1767 459">5%以上</th> <th data-bbox="1767 403 2072 459">0.1~5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1288 459 1447 528">筋骨格系</td> <td data-bbox="1447 459 1585 528"></td> <td data-bbox="1585 459 1767 528"></td> <td data-bbox="1767 459 2072 528">背部痛, 筋肉痛, 関節痛, 下肢痠直</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1288 528 1447 596">精神神経系</td> <td data-bbox="1447 528 1585 596"></td> <td data-bbox="1585 528 1767 596"></td> <td data-bbox="1767 528 2072 596">頭痛, 眩暈, 眠気, 不眠, しびれ感, 緊張亢進</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1288 596 1447 643">耳</td> <td data-bbox="1447 596 1585 643"></td> <td data-bbox="1585 596 1767 643"></td> <td data-bbox="1767 596 2072 643">耳痛</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1288 643 1447 778">肝臓</td> <td data-bbox="1447 643 1585 778"></td> <td data-bbox="1585 643 1767 778"></td> <td data-bbox="1767 643 2072 778">胆嚢ポリープ, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ-GTP 上昇, LDH 上昇, 総ビリルビン上昇</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1288 778 1447 879">循環器</td> <td data-bbox="1447 778 1585 879"></td> <td data-bbox="1585 778 1767 879"></td> <td data-bbox="1767 778 2072 879">心拡大, 動悸, 心室性期外収縮, 高血圧悪化, 血圧上昇</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1288 879 1447 948">呼吸器</td> <td data-bbox="1447 879 1585 948"></td> <td data-bbox="1585 879 1767 948"></td> <td data-bbox="1767 879 2072 948">咳, 咽頭異和感, かぜ症候群</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1288 948 1447 1023">腎臓・泌尿器</td> <td data-bbox="1447 948 1585 1023"></td> <td data-bbox="1585 948 1767 1023"></td> <td data-bbox="1767 948 2072 1023">腎嚢胞, 頻尿, 尿蛋白, 尿潜血</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1288 1023 1447 1377">その他</td> <td data-bbox="1447 1023 1585 1377"></td> <td data-bbox="1585 1023 1767 1377">ビルビン酸上昇, BNP 上昇</td> <td data-bbox="1767 1023 2072 1377">倦怠感, 脱力感, 冷汗, ほてり, 浮腫, 脱毛, 眼のしよぼしよぼ感, 胸部不快感, 胸痛, 右季肋部痛, 四肢痛, 体重増加, 乳酸上昇, 遊離脂肪酸上昇, 総コレステロール上昇, LDL-コレステロール上昇, トリグリセリド上昇, 尿酸上昇, CK (CPK) 上昇, カリウム上昇</td> </tr> </tbody> </table>				頻度不明	5%以上	0.1~5%未満	筋骨格系			背部痛, 筋肉痛, 関節痛, 下肢痠直	精神神経系			頭痛, 眩暈, 眠気, 不眠, しびれ感, 緊張亢進	耳			耳痛	肝臓			胆嚢ポリープ, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇, LDH 上昇, 総ビリルビン上昇	循環器			心拡大, 動悸, 心室性期外収縮, 高血圧悪化, 血圧上昇	呼吸器			咳, 咽頭異和感, かぜ症候群	腎臓・泌尿器			腎嚢胞, 頻尿, 尿蛋白, 尿潜血	その他		ビルビン酸上昇, BNP 上昇	倦怠感, 脱力感, 冷汗, ほてり, 浮腫, 脱毛, 眼のしよぼしよぼ感, 胸部不快感, 胸痛, 右季肋部痛, 四肢痛, 体重増加, 乳酸上昇, 遊離脂肪酸上昇, 総コレステロール上昇, LDL-コレステロール上昇, トリグリセリド上昇, 尿酸上昇, CK (CPK) 上昇, カリウム上昇
	頻度不明	5%以上	0.1~5%未満																																					
筋骨格系			背部痛, 筋肉痛, 関節痛, 下肢痠直																																					
精神神経系			頭痛, 眩暈, 眠気, 不眠, しびれ感, 緊張亢進																																					
耳			耳痛																																					
肝臓			胆嚢ポリープ, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, γ -GTP 上昇, LDH 上昇, 総ビリルビン上昇																																					
循環器			心拡大, 動悸, 心室性期外収縮, 高血圧悪化, 血圧上昇																																					
呼吸器			咳, 咽頭異和感, かぜ症候群																																					
腎臓・泌尿器			腎嚢胞, 頻尿, 尿蛋白, 尿潜血																																					
その他		ビルビン酸上昇, BNP 上昇	倦怠感, 脱力感, 冷汗, ほてり, 浮腫, 脱毛, 眼のしよぼしよぼ感, 胸部不快感, 胸痛, 右季肋部痛, 四肢痛, 体重増加, 乳酸上昇, 遊離脂肪酸上昇, 総コレステロール上昇, LDL-コレステロール上昇, トリグリセリド上昇, 尿酸上昇, CK (CPK) 上昇, カリウム上昇																																					

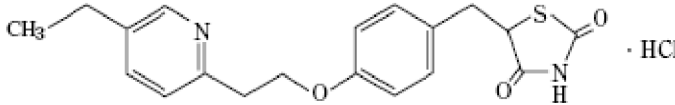
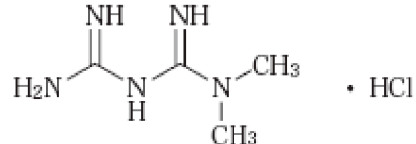
CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物
使用上の注意 (つづき)	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では、生理機能が低下していることが多く、低血糖があらわれやすいので、少量から投与を開始し定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 [スルホニルウレア系薬剤は胎盤を通過することが報告されており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。また、本剤の動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性作用が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましい。[他のスルホニルウレア系薬剤で母乳へ移行することが報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>徴候、症状：低血糖が起こることがある [「4. 副作用」の低血糖の項参照]</p> <p>処 置：①飲食が可能な場合：ブドウ糖（5～15g）又は10～30gの砂糖の入った吸収の良いジュース、キャンディなどを摂取させる。</p> <p>②意識障害がある場合：ブドウ糖液（50%20mL）を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。</p> <p>③その他：血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、状況に応じて低用量（1回量5mg）から投与を開始するなど、血糖値に留意して、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[本剤は動物実験（ラット）で胎盤通過が認められている。また、動物実験（ラット）で周産期に薬理作用に基づく低血糖によると推定される母動物死亡が認められている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には授乳を避けさせること。[本剤は動物実験（ラット）で母乳への移行が認められている。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>




CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	グリメピリド	ミチグリニドカルシウム水和物
使用上の注意 (つづき)	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) スルホニルウレア系薬剤（トルブタミド1日1.5g）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。</p> <p>(2) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。</p> <p>(3) イヌを用いた慢性毒性試験において、最高用量の320mg/kg投与群の雌雄各1例に白内障を認めた。ウシの水晶体を用いた <i>in vitro</i> 試験とラットを用いた検討結果では、白内障を発症させる作用や発症増強作用の可能性は認められなかった。</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>
添付文書の 作成年月	2009年8月改訂（第13版）	2009年7月改訂（第9版）
備考		

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
販売名	アクトス [®] 錠 15/アクトス [®] 錠 30	メルビン [®] 錠 250mg
会社名	武田薬品工業株式会社	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	1999年9月22日 2002年5月 (α-グルコシダーゼ阻害剤との併用) 2008年12月22日 (ビグアナイド系薬剤との併用) 2009年3月24日 (インスリン製剤との併用)	1961年1月31日 2009年5月20日 (2型糖尿病患者に対する単独療法)
再審査年月日	—	—
再評価年月日	—	1993年2月21日 (平成15年2月21日 医薬発第0221001号)
規制区分	処方せん医薬品	劇薬, 処方せん医薬品
化学構造式	<p>一般名：ピオグリタゾン塩酸塩 (Pioglitazone Hydrochloride) [JAN]</p> <p>化学名：(RS)-5-{4-[2-(5-Ethyl-2-pyridyl) ethoxy] benzyl}thiazolidine-2,4-dione monohydrochloride</p> <p>分子式：C₁₉H₂₀N₂O₃S·HCl</p> <p>分子量：392.90</p> <p>融点：193℃ (分解点)</p> <p>性状：ピオグリタゾン塩酸塩は白色の結晶又は結晶性の粉末である。ジメチルホルムアミド又はメタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) 又はクロロホルムに溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。</p> <p>化学構造式：</p> 	<p>一般名：メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride)</p> <p>化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride</p> <p>分子式：C₄H₁₁N₅·HCl：165.62</p> <p>融点：約 221℃ (分解)</p> <p>性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、酢酸 (100) にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくい。</p> <p>構造式：</p> 

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩																																																																																														
剤型・含量	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">アクトス錠 15</th> <th colspan="3">アクトス錠 30</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 錠中の有効成分</td> <td colspan="3">ピオグリタゾンとして 15 mg (ピオグリタゾン塩酸塩 16.53 mg)</td> <td colspan="3">ピオグリタゾンとして 30 mg (ピオグリタゾン塩酸塩 33.06 mg)</td> </tr> <tr> <td>剤形</td> <td colspan="3">素錠</td> <td colspan="3">割線入りの素錠</td> </tr> <tr> <td>錠剤の色</td> <td colspan="6">白色～帯黄白色</td> </tr> <tr> <td>識別コード</td> <td colspan="3">△ 390</td> <td colspan="3">△ 391</td> </tr> <tr> <td>形状</td> <td>上面</td> <td>下面</td> <td>側面</td> <td>上面</td> <td>下面</td> <td>側面</td> </tr> <tr> <td>直径 (mm)</td> <td colspan="3">7.0</td> <td colspan="3">7.0</td> </tr> <tr> <td>厚さ (mm)</td> <td colspan="3">2.4</td> <td colspan="3">2.5</td> </tr> <tr> <td colspan="7"> 添加物：カルメロースカルシウム、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、乳糖水和物 </td> </tr> </tbody> </table>		アクトス錠 15			アクトス錠 30			1 錠中の有効成分	ピオグリタゾンとして 15 mg (ピオグリタゾン塩酸塩 16.53 mg)			ピオグリタゾンとして 30 mg (ピオグリタゾン塩酸塩 33.06 mg)			剤形	素錠			割線入りの素錠			錠剤の色	白色～帯黄白色						識別コード	△ 390			△ 391			形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面	直径 (mm)	7.0			7.0			厚さ (mm)	2.4			2.5			添加物：カルメロースカルシウム、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、乳糖水和物							<table border="1"> <tbody> <tr> <td>販売名</td> <td colspan="3">メルビン錠 250mg</td> </tr> <tr> <td>有効成分 (1 錠中)</td> <td colspan="3">メトホルミン塩酸塩 250mg</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td colspan="3">デキストリン、トウモロコシデンプン、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、カルナウバロウ</td> </tr> <tr> <td>色・剤形</td> <td colspan="3">白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠</td> </tr> <tr> <td>外形</td> <td colspan="3">  </td> </tr> <tr> <td rowspan="2">大きさ</td> <td>直径 (mm)</td> <td>厚さ (mm)</td> <td>重さ (mg)</td> </tr> <tr> <td>9.2</td> <td>4.3</td> <td>280</td> </tr> <tr> <td>識別コード</td> <td colspan="3">☼ 277</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	メルビン錠 250mg			有効成分 (1 錠中)	メトホルミン塩酸塩 250mg			添加物	デキストリン、トウモロコシデンプン、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、カルナウバロウ			色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			外形				大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	9.2	4.3	280	識別コード	☼ 277		
		アクトス錠 15			アクトス錠 30																																																																																											
	1 錠中の有効成分	ピオグリタゾンとして 15 mg (ピオグリタゾン塩酸塩 16.53 mg)			ピオグリタゾンとして 30 mg (ピオグリタゾン塩酸塩 33.06 mg)																																																																																											
	剤形	素錠			割線入りの素錠																																																																																											
	錠剤の色	白色～帯黄白色																																																																																														
	識別コード	△ 390			△ 391																																																																																											
	形状	上面	下面	側面	上面	下面	側面																																																																																									
	直径 (mm)	7.0			7.0																																																																																											
	厚さ (mm)	2.4			2.5																																																																																											
	添加物：カルメロースカルシウム、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、乳糖水和物																																																																																															
販売名	メルビン錠 250mg																																																																																															
有効成分 (1 錠中)	メトホルミン塩酸塩 250mg																																																																																															
添加物	デキストリン、トウモロコシデンプン、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、カルナウバロウ																																																																																															
色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠																																																																																															
外形																																																																																																
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)																																																																																													
	9.2	4.3	280																																																																																													
識別コード	☼ 277																																																																																															

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
効能・効果	<p>2 型糖尿病</p> <p>ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られずインスリン抵抗性が推定される場合に限る。</p> <p>1.①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 ③食事療法，運動療法に加えて α-グルコシダーゼ阻害剤を使用 ④食事療法，運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用</p> <p>2. 食事療法，運動療法に加えてインスリン製剤を使用</p> <p style="text-align: center;">＜効能・効果に関連する使用上の注意＞</p> <p>糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等，糖尿病類似の症状（腎性糖尿，老人性糖代謝異常，甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。</p>	<p>2 型糖尿病</p> <p>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。</p> <p>(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</p>

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
用法・用量	<p>1. 食事療法，運動療法の場合及び食事療法，運動療法に加えてスルホニルウレア剤又はα-グルコシダーゼ阻害剤若しくはビグアナイド系薬剤を使用する場合</p> <p>通常，成人にはピオグリタゾンとして15～30mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお，性別，年齢，症状により適宜増減するが，45mgを上限とする。</p> <p>2. 食事療法，運動療法に加えてインスリン製剤を使用する場合</p> <p>通常，成人にはピオグリタゾンとして15mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお，性別，年齢，症状により適宜増減するが，30mgを上限とする。</p> <p style="text-align: center;">＜用法・用量に関連する使用上の注意＞</p> <p>(1) 浮腫が比較的女性に多く報告されているので，女性に投与する場合は，浮腫の発現に留意し，1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。</p> <p>(2) 1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例が多くみられているので，45mgに増量する場合には，浮腫の発現に留意すること。</p> <p>(3) インスリンとの併用時においては，浮腫が多く報告されていることから，1日1回15mgから投与を開始すること。本剤を増量する場合は浮腫及び心不全の症状・徴候を十分に観察しながら慎重に行うこと。ただし，1日量として30mgを超えないこと。</p> <p>(4) 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，1日1回15mgから投与を開始することが望ましい。</p>	<p>通常，成人にはメトホルミン塩酸塩として1日量500mgより開始し，1日2～3回食後に分割経口投与する。</p> <p>維持量は効果を観察しながら決めるが，1日最高投与量は750mgとする。</p>

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意	<p style="text-align: center;">【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者〔動物試験において循環血漿量の増加に伴う代償性の変化と考えられる心重量の増加がみられており、また、臨床的にも心不全を増悪あるいは発症したとの報告がある。〕</p> <p>(2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となる。〕</p> <p>(3) 重篤な肝機能障害のある患者〔本剤は主に肝臓で代謝されるため、蓄積するおそれがある。〕</p> <p>(4) 重篤な腎機能障害のある患者</p> <p>(5) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕</p> <p>(6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p> <p style="text-align: right;">(赤枠)</p>	<p style="text-align: center;">【警告】</p> <p>重篤な乳酸アシドーシスあるいは低血糖症を起こすことがある。用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。</p> <p style="text-align: right;">(赤枠、赤字)</p> <p style="text-align: center;">禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 乳酸アシドーシスの既往 2) 腎機能障害（軽度障害も含む） 〔腎臓における本剤の排泄が減少する。〕 3) 透析患者（腹膜透析を含む） 〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕 4) 肝機能障害 〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕 5) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓など心血管系、肺機能に高度の障害のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態 〔乳酸産生が増加する。〕 6) 過度のアルコール摂取者 〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〕 7) 脱水症 8) 下痢、嘔吐等の胃腸障害 9) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 <p>(2) 重症ケトーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者 〔経口糖尿病薬では効果が期待できない。〕</p>

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意 (つづき)	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 次に掲げる患者又は状態</p> <p>1) 心不全発症のおそれのある心筋梗塞，狭心症，心筋症，高血圧性心疾患等の心疾患のある患者〔循環血漿量の増加により心不全を発症させるおそれがある。〕（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）</p> <p>2) 肝又は腎機能障害（【禁忌】の項参照）</p> <p>3) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>4) 栄養不良状態，飢餓状態，不規則な食事摂取，食事摂取量の不足又は衰弱状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>5) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>6) 過度のアルコール摂取者 〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(2) 他の糖尿病用薬を投与中の患者（「相互作用」，「重大な副作用」の項参照）</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）（つづき）</p> <p>(3) 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者 〔経口糖尿病薬での血糖値のコントロールが困難である。また，乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕</p> <p>(4) 栄養不良状態，飢餓状態，衰弱状態，脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者 〔低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(5) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕</p> <p>(6) 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p style="text-align: right;">(赤枠)</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>次に掲げる状態の患者〔乳酸アシドーシス及び低血糖を起こすおそれがある。〕</p> <p>(1) 不規則な食事摂取，食事摂取量の不足</p> <p>(2) 激しい筋肉運動</p> <p>(3) 感染症</p> <p>(4) 「相互作用」(1)，(2)に示す薬剤との併用</p>

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意 (つづき)	2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫が短期間に発現し、また心不全が増悪あるいは発症することがあるので、下記の点に留意すること。(【禁忌】、「慎重投与」の項参照) <ol style="list-style-type: none"> 1) 心不全の患者及び心不全の既往歴のある患者には投与しないこと。 2) 投与中は観察を十分に行い、浮腫、急激な体重増加、心不全症状等がみられた場合には投与中止、ループ利尿剤(フロセミド等)の投与等適切な処置を行うこと。 3) 服用中の浮腫、急激な体重増加、症状の変化に注意し、異常がみられた場合には直ちに本剤の服用を中止し、受診するよう患者を指導すること。 (2) 心電図異常や心胸比増大があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど十分に観察し、異常が認められた場合には投与を一時中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。(「その他の副作用」の項参照) (3) 本剤は他の糖尿病用薬と併用した場合に低血糖症状を起こすことがあるので、これらの薬剤との併用時には患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明し、注意を喚起すること。(「相互作用」, 「重大な副作用」の項参照) (4) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 	2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) まれに重篤な乳酸アシドーシス、重篤かつ遷延性の低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、乳酸アシドーシス及び低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。 (2) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の併用により乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、検査前は本剤の投与を一時的に中止すること(ただし、緊急に検査を行う必要がある場合を除く)。ヨード造影剤投与後48時間は本剤の投与を再開しないこと。なお、投与再開時には、患者の状態に注意すること。(「相互作用」の項参照) (3) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、老人性糖代謝異常、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。 (4) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (5) 投与する場合には、少量より開始し、血糖値、尿糖等を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。 (6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意 (つづき)	<p>(5) 本剤を使用する場合は、インスリン抵抗性が推定される患者に限定すること。インスリン抵抗性の目安は肥満度 (Body Mass Index=BMI kg/m²) で 24 以上あるいはインスリン分泌状態が空腹時血中インスリン値で 5μU/mL 以上とする。</p> <p>(6) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3 カ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。</p> <p>(7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効率がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。</p> <p>(8) 急激な血糖下降に伴い、糖尿病性網膜症が悪化する例があることが知られており、本剤においても報告例があるので留意すること。</p> <p>(9) ビグアナイド系薬剤との併用経験はほとんどない。</p> <p>(10) α-グルコシダーゼ阻害剤と本剤 1 日 45mg の併用における安全性は確立していない (使用経験はほとんどない)。</p> <p>(11) α-グルコシダーゼ阻害剤、スルホニルウレア系薬剤及び本剤の 3 剤を併用投与する場合の安全性は確立していない (臨床試験成績より、副作用発現率が高くなる傾向が認められている)。</p> <p>(12) ビグアナイド系薬剤と本剤 1 日 45mg の併用における安全性は確立していない (使用経験はほとんどない)。</p>	

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩																
使用上の注意 (つづき)	<p data-bbox="506 376 891 443">3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="528 448 1261 1078"> <thead> <tr> <th data-bbox="528 448 880 488">薬剤名等</th> <th data-bbox="880 448 1261 488">臨床症状・措置方法・機序等</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="528 488 880 1078"> <p data-bbox="539 496 869 520">糖尿病用薬</p> <p data-bbox="539 528 869 679">スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド, グリベンクラミド, グリクラジド, トルブタミド 等</p> <p data-bbox="539 687 869 743">スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール</p> <p data-bbox="539 751 869 855">ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩, ブホルミン塩酸塩</p> <p data-bbox="539 863 869 935">ナテグリニド, ミチグリニド</p> <p data-bbox="539 943 869 1031">α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース, アカルボース 等</p> <p data-bbox="539 1038 869 1062">インスリン製剤</p> </td> <td data-bbox="880 488 1261 1078"> <p data-bbox="902 496 1238 679">・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、上記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</p> <p data-bbox="902 687 1238 807">・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等	<p data-bbox="539 496 869 520">糖尿病用薬</p> <p data-bbox="539 528 869 679">スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド, グリベンクラミド, グリクラジド, トルブタミド 等</p> <p data-bbox="539 687 869 743">スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール</p> <p data-bbox="539 751 869 855">ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩, ブホルミン塩酸塩</p> <p data-bbox="539 863 869 935">ナテグリニド, ミチグリニド</p> <p data-bbox="539 943 869 1031">α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース, アカルボース 等</p> <p data-bbox="539 1038 869 1062">インスリン製剤</p>	<p data-bbox="902 496 1238 679">・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、上記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</p> <p data-bbox="902 687 1238 807">・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</p>	<p data-bbox="1301 376 1686 443">3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1323 448 2069 1007"> <thead> <tr> <th data-bbox="1323 448 1368 488"></th> <th data-bbox="1368 448 1570 488">薬剤名等</th> <th data-bbox="1570 448 1816 488">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1816 448 2069 488">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1323 488 1368 1007">(1)</td> <td data-bbox="1368 488 1570 775">ヨード造影剤</td> <td data-bbox="1570 488 1816 775">併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。(「重要な基本的注意」の項参照)</td> <td data-bbox="1816 488 2069 1007">腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1368 775 1570 1007">腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン 等</td> <td data-bbox="1570 775 1816 1007">併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止する等適切な処置を行う。</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。(「重要な基本的注意」の項参照)	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。		腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン 等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止する等適切な処置を行う。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等																	
<p data-bbox="539 496 869 520">糖尿病用薬</p> <p data-bbox="539 528 869 679">スルホニルウレア系薬剤 グリメピリド, グリベンクラミド, グリクラジド, トルブタミド 等</p> <p data-bbox="539 687 869 743">スルホニルアミド系薬剤 グリブゾール</p> <p data-bbox="539 751 869 855">ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩, ブホルミン塩酸塩</p> <p data-bbox="539 863 869 935">ナテグリニド, ミチグリニド</p> <p data-bbox="539 943 869 1031">α-グルコシダーゼ阻害剤 ボグリボース, アカルボース 等</p> <p data-bbox="539 1038 869 1062">インスリン製剤</p>	<p data-bbox="902 496 1238 679">・左記の糖尿病用薬と併用した際に低血糖症状を発現するおそれがあるので、上記薬剤との併用時には、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。</p> <p data-bbox="902 687 1238 807">・α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはショ糖ではなくブドウ糖を投与すること。</p>																	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
(1)	ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 ヨード造影剤を用いて検査を行う場合には、本剤の投与を一時的に中止すること。(「重要な基本的注意」の項参照)	腎機能が低下し、本剤の排泄が低下することが考えられている。															
	腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン 等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。 併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止する等適切な処置を行う。																

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩		メトホルミン塩酸塩			
使用上の注意 (つづき)	薬剤名等	臨床症状・措置方法・機序等		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	<p>糖尿病用薬及びその血糖降下作用を増強又は減弱する薬剤を併用している場合</p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を増強する薬剤 β-遮断剤, サリチル酸剤, モノアミン酸化酵素阻害剤, フィブラート系の高脂血症治療剤, ワルファリン 等</p> <p>○糖尿病用薬の血糖降下作用を減弱する薬剤 エピネフリン, 副腎皮質ホルモン, 甲状腺ホルモン 等</p>	<p>左記の併用に加え更に本剤を併用する場合には、糖尿病用薬の使用上の注意に記載の相互作用に留意するとともに、本剤のインスリン抵抗性改善作用が加わることによる影響に十分注意すること。</p>	(2) インスリン製剤 経口血糖降下剤	たん白同化ステロイド	併用により低血糖症状が起こるおそれがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状が認められた場合には、通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース, ボグリボース, ミグリトール)との併用の場合には ブドウ糖 を投与する。	併用による血糖降下作用の増強。
	<p>リファンピシン等の CYP2C8 を誘導する薬剤</p>	<p>リファンピシンと併用するとピオグリタゾンの AUC が 54%低下するとの報告があるので、リファンピシンと併用する場合は血糖管理状況を十分に観察し、必要な場合には本剤を増量すること。</p>	グアナチジン	サリチル酸剤 アスピリン等		機序不明。
				β-遮断剤 プロプラノロール 等		グアナチジンの継続投与によるノルアドレナリン枯渇により血糖が下降すると考えられている。
			モノアミン酸化酵素阻害剤	サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。 β遮断作用によりアドレナリンを介した低血糖からの回復を遅らせることが考えられている。 モノアミン酸化酵素阻害剤によるインスリン分泌促進、糖新生抑制が考えられている。		

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩																																								
使用上の注意 (つづき)		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1323 405 1368 443"></th> <th data-bbox="1368 405 1563 443">薬剤名等</th> <th data-bbox="1563 405 1816 443">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1816 405 2056 443">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1323 443 1368 596">(3)</td> <td data-bbox="1368 443 1563 596">アドレナリン</td> <td data-bbox="1563 443 1816 596">併用により血糖降下作用が減弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。</td> <td data-bbox="1816 443 2056 596">アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1368 596 1563 687">副腎皮質ホルモン</td> <td></td> <td data-bbox="1816 596 2056 687">副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1368 687 1563 810">甲状腺ホルモン</td> <td></td> <td data-bbox="1816 687 2056 810">甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1368 810 1563 933">卵胞ホルモン</td> <td></td> <td data-bbox="1816 810 2056 933">卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1368 933 1563 1056">利尿剤</td> <td></td> <td data-bbox="1816 933 2056 1056">利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1368 1056 1563 1094">ピラジナミド</td> <td></td> <td data-bbox="1816 1056 2056 1094">機序不明。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1368 1094 1563 1179">イソニアジド</td> <td></td> <td data-bbox="1816 1094 2056 1179">イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1368 1179 1563 1270">ニコチン酸</td> <td></td> <td data-bbox="1816 1179 2056 1270">ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="1368 1270 1563 1423">フェノチアジン系薬剤</td> <td></td> <td data-bbox="1816 1270 2056 1423">フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	(3)	アドレナリン	併用により血糖降下作用が減弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。		副腎皮質ホルモン		副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。		甲状腺ホルモン		甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。		卵胞ホルモン		卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。		利尿剤		利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。		ピラジナミド		機序不明。		イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。		ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。		フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。
	薬剤名等		臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																						
(3)	アドレナリン		併用により血糖降下作用が減弱することがある。 患者の状態を十分観察しながら投与する。	アドレナリンによる末梢での糖利用抑制、肝での糖新生促進、インスリン分泌抑制が考えられている。																																						
	副腎皮質ホルモン			副腎皮質ホルモンによる肝での糖新生促進等が考えられている。																																						
	甲状腺ホルモン			甲状腺ホルモンは糖代謝全般に作用し血糖値を変動させると考えられている。																																						
	卵胞ホルモン			卵胞ホルモンには耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている。																																						
	利尿剤			利尿剤によるカリウム喪失によりインスリン分泌の低下が考えられている。																																						
	ピラジナミド			機序不明。																																						
	イソニアジド			イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。																																						
	ニコチン酸		ニコチン酸による血糖上昇作用が考えられている。																																							
	フェノチアジン系薬剤		フェノチアジン系薬剤によるインスリン分泌抑制、副腎からのアドレナリン遊離が考えられている。																																							

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意 (つづき)	<p>4. 副作用</p> <p>承認時までのわが国での臨床試験では1日1回ピオグリタゾンとして15mg, 30mg 又は45mg が投与された1,368例中の364例(26.6%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。そのうち、浮腫は女性やインスリン併用時において多くみられており [本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：男性3.9%(26/665例), 女性11.2%(72/643例), インスリン併用投与：男性13.6%(3/22例), 女性28.9%(11/38例)], また, 糖尿病性合併症発症例での浮腫の発現頻度は非発症例に比べ高い傾向にある [糖尿病性網膜症合併例で10.4%(44/422例), 糖尿病性神経障害合併例で11.4%(39/342例), 糖尿病性腎症合併例で10.6%(30/282例)]。また, 低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている [本剤単独投与及びインスリンを除く他の糖尿病用薬との併用投与：0.7%(9/1,308例), インスリン併用投与：33.3%(20/60例)]。市販後の使用成績調査(2005年11月時点)では, 3,421例中の556例(16.3%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。以下の本剤での副作用は上記の調査あるいは自発報告等に基づくものである。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 心不全が増悪あるいは発症することがあるので, 投与中は観察を十分に行い, 浮腫, 急激な体重増加, 心不全症状・徴候(息切れ, 動悸, 心胸比増大, 胸水等)がみられた場合には投与を中止し, ループ利尿剤等を投与するなど適切な処置を行うこと。特に心不全発症のおそれのある心疾患の患者に投与する際やインスリンと併用する際には, 心不全の徴候に注意すること。(「慎重投与」, 「重要な基本的注意」の項参照)</p>	<p>4. 副作用</p> <p>承認時以降に実施した調査(調査期間：2002年1月～2004年3月)の結果, 総症例1175例中118例(10.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は, 下痢18件(1.5%), 嘔気13件(1.1%)等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 乳酸アシドーシス(頻度不明) 乳酸アシドーシス(血中乳酸値の上昇, 乳酸/ピルビン酸比の上昇, 血液pHの低下等を示す)は予後不良のことが多いので, 悪心, 嘔吐, 腹痛, 下痢等の胃腸症状, けん怠感, 筋肉痛, 過呼吸等の症状があらわれた場合には, 直ちに投与を中止し, 必要な検査を行うこと。なお, 乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には, 乳酸の測定結果などを待つことなく適切な処置を行うこと。特に, 投与開始初期, 投与量を増加した場合には乳酸アシドーシスが発生しやすいので注意すること。</p>

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意 (つづき)	<p>2) 循環血漿量の増加によると考えられる浮腫(8.2%, 112/1,368例)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、浮腫が認められた場合には、減量あるいは中止するなど適切な処置を行うこと。これらの処置によっても症状が改善しない場合には、必要に応じてループ利尿剤(フロセミド等)の投与等を考慮すること。なお、女性やインスリン併用時、糖尿病性合併症発症例において浮腫の発現が多くみられており、本剤を1日1回30mgから45mgに増量した後に浮腫が発現した例も多くみられている。これらの症例にあつては浮腫の発現に特に留意すること。(＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項参照)</p> <p>3) AST (GOT), ALT (GPT), AL-P等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸(0.1%未満)があらわれることがあるので、基礎に肝機能障害を有するなど必要な場合には定期的に肝機能検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 他の糖尿病用薬との併用で、低血糖症状(0.1~5%未満)があらわれることがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を一時的に中止するかあるいは減量するなど慎重に投与すること。また、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。なお、低血糖症状はインスリン併用時に多くみられている。</p> <p>5) 筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>6) 胃潰瘍が再燃した例が報告されている。</p>	<p>2) 低血糖(頻度不明) ビグアナイド系薬剤で重篤かつ遷延性の低血糖症があらわれたとの報告があるので、患者の状態を十分観察しながら投与する。低血糖症状(初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等)が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース、ボグリボース、ミグリトール)との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。</p> <p>3) 肝機能障害、黄疸(頻度不明) AST (GOT), ALT (GPT), ALP, γ-GTP, ビリルビンの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩				メトホルミン塩酸塩																																
使用上の注意 (つづき)	(2) その他の副作用				(2) その他の副作用																																
		5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。																															
	1) 血液 ^{注2)}		貧血, 白血球減少, 血小板減少			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="width: 25%;">0.1~5%未満</th> <th style="width: 25%;">0.1%未満</th> <th style="width: 25%;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器^{※1)}</td> <td>食欲不振, 悪心, 下痢, 消化不良, 便秘, 腹痛</td> <td>腹部膨満感</td> <td>嘔吐</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>貧血</td> <td>血小板減少</td> <td>白血球減少</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{※2)}</td> <td>発疹</td> <td>癢痒</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能異常</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> <td></td> <td>CK (CPK) 上昇</td> <td>ケトーシス</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>全身倦怠感^{※1)}, 眠気, めまい・ふらつき</td> <td>味覚異常, 頭重, 浮腫</td> <td>頭痛, 筋肉痛^{※1)}</td> </tr> </tbody> </table>					0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明	消化器 ^{※1)}	食欲不振, 悪心, 下痢, 消化不良, 便秘, 腹痛	腹部膨満感	嘔吐	血液	貧血	血小板減少	白血球減少	過敏症 ^{※2)}	発疹	癢痒		肝臓	肝機能異常			代謝異常		CK (CPK) 上昇	ケトーシス	その他	全身倦怠感 ^{※1)} , 眠気, めまい・ふらつき	味覚異常, 頭重, 浮腫	頭痛, 筋肉痛 ^{※1)}
	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明																																		
消化器 ^{※1)}	食欲不振, 悪心, 下痢, 消化不良, 便秘, 腹痛	腹部膨満感	嘔吐																																		
血液	貧血	血小板減少	白血球減少																																		
過敏症 ^{※2)}	発疹	癢痒																																			
肝臓	肝機能異常																																				
代謝異常		CK (CPK) 上昇	ケトーシス																																		
その他	全身倦怠感 ^{※1)} , 眠気, めまい・ふらつき	味覚異常, 頭重, 浮腫	頭痛, 筋肉痛 ^{※1)}																																		
	2) 循環器		血圧上昇, 心胸比増大 ^{注3)} , 心電図異常 ^{注3)} , 動悸, 胸部圧迫感, 顔面潮紅																																		
	3) 過敏症 ^{注4)}		発疹, 湿疹, 痒痒																																		
	4) 消化器		悪心・嘔吐, 胃部不快感, 胸やけ, 腹痛, 腹部膨満感, 下痢, 便秘, 食欲亢進, 食欲不振																																		
	5) 肝臓 ^{注5)}		AST (GOT), ALT (GPT), ALP, γ -GTP の上昇																																		
	6) 精神神経系		めまい, ふらつき, 頭痛, 眠気, けん怠感, 脱力感, しびれ																																		
	7) その他	LDH 及び CK (CPK) の上昇 ^{注6)}	BUN 及びカリウムの上昇, 総蛋白及びカルシウムの低下, 体重及び尿蛋白の増加, 息切れ	関節痛, ふるえ, 急激な血糖下降に伴う糖尿病性網膜症の悪化	骨折 ^{注7)}																																
	注 2) 血液検査を定期的 (3 カ月に 1 回程度) に行うこと。																																				
	注 3) 「重要な基本的注意 (2)」の項参照																																				
	注 4) このような場合には投与を中止すること。																																				
	注 5) 発現頻度: AST (GOT) 0.86% (11/1,272 例), ALT (GPT) 0.94% (12/1,276 例), ALP 0.47% (6/1,272 例), γ -GTP 0.95% (12/1,263 例)																																				
	注 6) LDH 上昇 (5.63%, 71/1,261 例) や CK (CPK) 上昇 (5.00%, 61/1,221 例) があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には, 再検査を行うなど観察を十分に行うこと。																																				
	注 7) 外国の臨床試験で, 女性において骨折の発現頻度上昇が認められている。																																				

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意 (つづき)	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているため、1日1回15mgから投与を開始するなど、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、ラット器官形成期投与試験では、40mg/kg以上の群で胚・胎児死亡率の高値、出生児の生存率の低値が、ウサギ器官形成期投与試験では、160mg/kg群で親動物の死亡又は流産がそれぞれ1例、胚・胎児死亡率の高値がみられている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行が報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では腎・肝機能等が低下している。腎機能低下による本剤の排泄の減少、肝機能低下による乳酸の代謝能の低下が乳酸アシドーシスをあらわれやすくすることがあるので、高齢者には投与しないこと。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験で催奇形作用が報告されており、また妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。（「副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）</p> <p>処置：アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。</p>

CTD 1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピオグリタゾン塩酸塩	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意 (つづき)	<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>9. その他の注意</p> <p>(1) ラット及びマウスに24カ月間強制経口投与した試験では、ラット雄の3.6mg/kg/日以上に膀胱腫瘍がみられた。</p> <p>(2) 家族性大腸腺腫症 (familial adenomatous polyposis : FAP) のモデル動物であるMinマウスに類薬 (トログリタゾン及びロシグリタゾン) を経口投与したところ、結腸腫瘍の数及び大きさを増大させたとの報告がある。</p> <p>(3) 本剤等のチアゾリジン系薬剤を投与したところ (糖尿病性) 黄斑浮腫が発症または増悪したとの報告がある。視力低下があらわれた場合には黄斑浮腫の可能性を考慮すること。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。 (PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) ビグアナイド系薬剤(フェンホルミン1日100mg)を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。一方、メトホルミンを肥満を伴う2型糖尿病患者に長期間使用した場合、食事療法を主体とした治療の場合と比較して、心筋梗塞、死亡等を有意に減少させたとの報告がある。</p> <p>(2) 長期投与によりビタミンB₁₂の吸収不良があらわれることがある。</p> <p>(3) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起りやすいとの報告がある。</p>
添付文書の 作成年月	2009年3月改訂 (第19版)	2009年6月改訂 (第16版)
備考		

[年 月作成]

日本標準商品分類番号	873969
------------	--------

貯法：
室温保存

選択的DPP-4阻害薬
処方せん医薬品
(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

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

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	
国際誕生	2007年2月




 **NOVARTIS**

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

(赤枠)

【組成・性状】

品名	エクア錠50mg		
成分・含量	1錠中ビルダグリプチン50mg		
添加物	セルロース、乳糖、デンプン、グリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム		
性状	白色～微黄白色の素錠		
外形			
識別コード	NVR FB		
大きさ(約)	直径：8.0mm 厚さ：3.4mm 質量：0.20g		

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕
- (2) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない。〕
- (3) 心不全（NYHA分類Ⅲ～Ⅳ）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕

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ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT(GPT)又はAST(GOT)等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、その後回復した場合でも再投与しないこと。（「4. 副作用」の項参照）
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確認し、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。

3. 相互作用

本剤は主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は23%である。（【薬物動態】の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤 ピグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 食後血糖降下剤等 β 遮断剤 サリチル酸剤 MAO阻害剤 フィブラート系薬剤等	低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。 低血糖症状が認められた場合には通常シヨ糖を投与するが、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、883例中240例（27.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は空腹30例（3.4%）、便秘27例（3.1%）、無力症19例（2.2%）等であった。

（承認時までの集計）

(1) 重大な副作用

- 1) **肝炎、肝機能障害**（いずれも頻度不明）：ALT (GPT) 又は AST (GOT) の上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）
- 2) **血管浮腫**（頻度不明）：アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があることから、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「3. 相互作用」の項参照）
- 3) **低血糖症**：低血糖症があらわれることがあるので、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「臨床成績」の項参照）

(2) その他の副作用

	1%～5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	—	血小板数減少
代謝及び栄養障害	血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加	—

神経系障害	めまい、振戦	頭痛
心臓障害	動悸	—
血管障害	—	高血圧
胃腸障害	便秘、腹部膨満	鼓腸、上腹部痛、腹部不快感、胃炎、悪心、下痢、消化不良
肝胆道系障害	—	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、 γ -GTP 増加、ALP 増加
皮膚障害	多汗症	湿疹、発疹、そう痒症、蕁麻疹
その他	空腹、無力症、血中 CK (CPK) 増加、血中 CK (CPK)-MB 増加	CRP 増加、末梢性浮腫

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

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

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

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

10. その他の注意

- (1) マウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験において、1,000mg/kg/日（50mg 1日2回用量でのヒト暴露量(AUC)の199倍）群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、1,000mg/kg/日群の雌及び250mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。

(2) カニクイザルの13週間経口投与毒性試験において、50mg 1日2回用量でのヒト暴露量(AUC)に相当する5mg/kg/日以上で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変(5mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性の水疱、20mg/kg/日以上で落屑、痂皮等、80mg/kg/日以上で壊死等)が報告されている。

また、カニクイザルの他の経口投与毒性試験において、20mg/kg/日以上で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ(LDH、CK(CPK)、ALT(GPT)及びAST(GOT))の上昇、体温低下、血圧低下、又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40mg/kg/日以上で、一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。なお、同様の毒性所見は他の動物種(マウス、ラット、イヌ及びウサギ)及びヒトでは報告されていない。

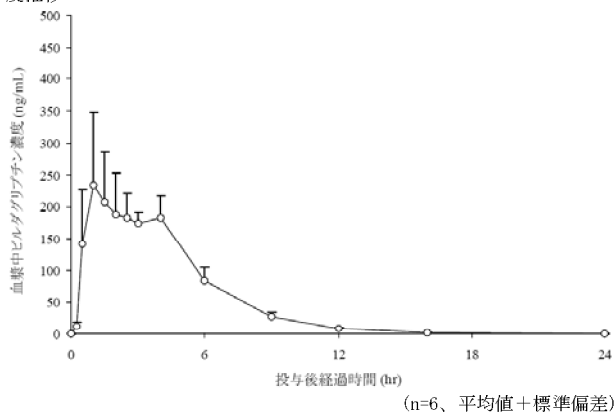
【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

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

ビルダグリプチン50mgを単回経口投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移



ビルダグリプチン50mgを単回経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

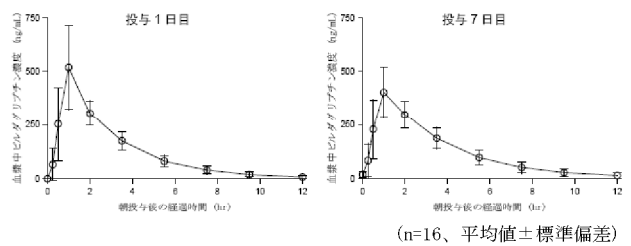
Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
272±77	*1.50 (1.0, 4.0)	1,139±80	1.78±0.308

n=6, 平均値±標準偏差、※: 中央値(最小値, 最大値)

(2) 反復投与

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

ビルダグリプチン50mgを1日2回7日間経口投与したときの平均血漿中未変化体濃度推移



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

投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	R _{ac}
1	524±186	*1.0 (0.5, 2.0)	1,480±312	1.78±0.308	-
7	415±105	*1.0 (0.5, 2.0)	1,490±344	2.41±0.771	1.01±0.114

n=16, 平均値±標準偏差、※: 中央値(最小値, 最大値)、R_{ac}: 累積率[投与7日目のAUC_{0-12h}/投与1日目のAUC_{0-12h}]

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

(3) 食事の影響

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

(外国人のデータ)

ビルダグリプチン100mgを経口投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
空腹時	538±149	*1.75 (0.75, 4.0)	2,450±564
食後	431±95	*2.5 (0.5, 6.0)	2,215±403

n=24, 平均値±標準偏差、※: 中央値(最小値, 最大値)

2. 吸収

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

(外国人のデータ)

3. 分布

ビルダグリプチンのin vitro血漿蛋白結合率は9.3%であった。⁵⁾

4. 代謝

- ビルダグリプチンはCYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2J2、3A4では代謝されなかった。また、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5を阻害せず、CYP1A2、2C8、2B6、2C9、2C19、3Aを誘導しなかった(in vitro)。^{6~8)}
- 健康成人男子(4名)に本剤の¹⁴C標識体100mgを単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体(血漿中全活性の25.7%)及びシアノ基が加水分解された不活性代謝物(M20.7、55.5%)が存在し、その他グルクロン酸抱合体(9.5%)及びアミド結合の加水分解代謝産物(8.1%)が認められた。尿及び糞中の主な

代謝物は、M20.7(56.5%)であり、その他にグルクロン酸抱合体(4.4%)、アミド結合の加水分解代謝物(3.7%)が認められた。グルクロン酸抱合体はビルダグリプチンと同等のジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害活性を示すが、M20.7の阻害活性は極めて弱く、アミド結合加水分解代謝物は阻害活性を示さなかった。(本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)⁹⁾
(外国人のデータ)

5. 排泄

- 健康成人男子に本剤50mgを単回経口投与した場合、投与後36時間までに未変化体として22.7%が尿中に排泄され、腎クリアランスは9.83L/h(164mL/min)であった。ビルダグリプチンの尿中への排泄は、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される。
- 健康成人男子に¹⁴C標識した本剤100mgを単回経口投与したとき、168時間以内に投与した放射能の85%が尿中に、15%が糞中に排泄された。尿及び糞中に排泄された未変化体の割合はそれぞれ投与量の23%及び5%であった。(本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)
(外国人のデータ)

- ビルダグリプチンは基底膜側の有機アニオントランスポート、有機カチオントランスポート、ペプチドトランスポート等によって輸送されない。また、P糖タンパクの輸送基質であることが示されている(みかけの K_m 値が0.5mM以上)(*in vitro*)^{10~13)}

6. 腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害を有する患者(24名)に本剤100mgを単回経口投与したとき、本剤のAUC_{0-t}は健康被験者に比べて軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な患者でそれぞれ2.01倍、1.31倍、2.33倍、1.41倍高く、Cmaxはそれぞれ1.66、1.08、1.56、1.24倍高かった。M20.7のAUC_{0-24h}は、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な患者で健康被験者より1.7倍、2.6倍、6.1倍、6.7倍高く、Cmaxは1.6倍、2.4倍、5.4倍、8.1倍高かった。透析によってビルダグリプチンは投与量の約3%が除去された。M20.7は透析によって血漿中濃度が透析前の50%以下に低下した。(本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)¹⁴⁾

(外国人のデータ)

健康被験者及び腎機能障害を有する患者にビルダグリプチン100mgを単回投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、※：中央値(最小値, 最大値)

軽度腎障害を有する患者：CL_Rが50~80mL/min、中等度の腎障害を有する患者：CL_Rが30~50mL/min、重度の腎障害を有する患者：CL_Rが30mL/min未満

7. 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害患者(16名)に本剤100mgを単回経口投与したとき、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者における本剤のAUC_{0-t}は、それぞれ20%及び8%低下したが、重度の肝機能障害を有する患者では22%上昇した。軽度、中等度の肝機能障害を有する患者のCmaxは健康被験者と比べて約25%低かったが、重度の肝機能障害を有する患者では健康被験者と同程度であった。軽度、中等度、重度の肝機能障害を有する患者のM20.7のAUC_{0-t}は、健康被験者と比べて27%、49%、92%高く、同様にCmaxはそれぞれ23%、46%、65%高かった。(本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)¹⁵⁾
(外国人のデータ)

健康被験者及び肝機能障害を有する患者にビルダグリプチン100mgを単回投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、※：中央値(最小値, 最大値)

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

8. 高齢者

70歳以上の高齢者(20名)に本剤100mgを単回経口投与したときのAUC及びCmaxは、非高齢者(18~40歳)に比較してそれぞれ約1.32倍及び1.18倍高かった。(本剤の用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。【用法及び用量】の項参照)¹⁶⁾

(外国人のデータ)

9. 薬物間相互作用

健康成人を対象にアムロジピン、バルサルタン、シンバスタチン、ラミプリル、リルファリン、ジゴキシシン、また、2型糖尿病患者を対象にグリブリド、ピオグリタゾン、メトホルミンとの薬物間相互作用を検討した。本剤及び併用薬の薬物動態は変化しなかった。^{17~25)}
(外国人のデータ)

【臨床成績】

1. 単剤療法

- プラセボ対照二重盲検比較試験

- 食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者(291例)を対象に、ビルダグリプチン10、25、50mg又はプラセボを1日2回12週間経口投与し、主要評価項目をHbA_{1c}値の投与前からの変化量として実施した。HbA_{1c}値の変化量は、ビルダグリプチンの用量の増加に伴い増加した。低血糖症の発現率はビルダグリプチン10、25、50mg及びプラセボが、それぞれ4.2%(71例中3例)、0%(72例中0例)、2.6%(76例中2例)及び1.4%(72

例中 1 例)であった。(本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。【用法及び用量】の項参照)²⁶⁾

プラセボ対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

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

: p<0.001 (閉手順により検定の多重性を調整)、* : p<0.001 (検定の多重性は考慮せず)

2) 食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者 (239 例) を対象に、ビルダグリブチン 50mg 1 日 1 回、50mg 1 日 2 回、100mg 1 日 1 回又はプラセボを 12 週間経口投与し、主要評価項目を HbA_{1c} 値の投与前からの変化量として実施した。投与 12 週の HbA_{1c} 値の変化量 (50mg 1 日 1 回、50mg 1 日 2 回、100mg 1 日 1 回、プラセボ) は、それぞれ -0.78%、-0.86%、-0.86%、0.13% であり、ビルダグリブチンはプラセボに対し、いずれも有意な低下を示し (p<0.001、有意水準 5% (Hochberg のステップアップ法))、血糖コントロールを改善させた。投与 12 週の空腹時血糖値の変化量は、それぞれ -15.92mg/dL、-16.50mg/dL、-15.08mg/dL、-0.93mg/dL であり、プラセボとの差は、それぞれ -14.99mg/dL、-15.57mg/dL、-14.15mg/dL であった (p<0.001)。また、低血糖症はいずれの投与群でも認められなかった。²⁷⁾

(2) 実薬対照二重盲検比較試験

食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者 (380 例) を対象に、ビルダグリブチン 50mg 1 日 2 回又はボグリボース 0.2mg 1 日 3 回を 12 週間経口投与し、主要評価項目を HbA_{1c} 値の投与前からの変化量として実施した。ビルダグリブチンはボグリボースに対する優越性を示し、血糖コントロールを改善させた。低血糖症はビルダグリブチンが 0% (188 例中 0 例)、ボグリボースが 0.5% (192 例中 1 例) であった。²⁸⁾

実薬対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

	HbA _{1c} (%)		空腹時血糖 (mg/dL)		食後血糖 2 時間値 (mg/dL)	
	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差	投与前からの変化量	ボグリボースとの差
ボグリボース	-0.38	-	-7.81	-	-19.79	-
ビルダグリブチン	-0.95	-0.57 [*]	-24.06	-16.25 [*]	-51.50	-31.71 [*]

* : p<0.001

2. スルホニルウレア剤併用プラセボ対照二重盲検比較試験

食事療法・運動療法に加えスルホニルウレア剤単独で血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者 (202 例) を対象に、ビルダグリブチン 50mg 1 日 2 回又はプラセボをスルホニルウレア剤に加え 12 週間経口投与し、主要評価項目を HbA_{1c} 値の投与前からの変化量として実施した。投与 12 週の HbA_{1c} 値の変化量はビルダグリブチンが -1.00%、プラセボが -0.06% であり、ビルダグリブチンはプラセボに対し、有意 (p<0.001) な低下を示し、血糖コントロールを改善させた。投与 12 週の空腹時血糖値の変化量はビルダグリブチンが -20.91mg/dL、プラセボが 6.25mg/dL であり、プラセボとの差は -27.16mg/dL であった (p<0.001)。また、低血糖症の発現率は、ビルダグリブチン 2.0% (102 例中 2 例)、プラセボ 1.0% (100 例中 1 例) であった。²⁹⁾

3. 長期投与試験

食事療法・運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者 (103 例)、もしくは、食事療法・運動療法に加えスルホニルウレア剤単独で血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者 (53 例) を対象に、ビルダグリブチン 50mg 1 日 2 回もしくはスルホニルウレア剤に加えビルダグリブチン 50mg 1 日 2 回を 52 週間経口投与した。主要評価項目は長期投与時の安全性を確認することとした。いずれも投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。最終評価時の HbA_{1c} 値の変化量はそれぞれ -0.80%、-0.64% であった。また、低血糖症の発現率はビルダグリブチン単剤投与が 0% (103 例中 0 例)、スルホニルウレア剤との併用療法が 3.8% (53 例中 2 例) であった。³⁰⁾

【薬効薬理】

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、インスリン分泌促進作用及びグルカゴン分泌抑制作用を有し、糖代謝において重要な役割を果たしている。ビルダグリブチンは、DPP-4 を選択的、かつ可逆的に阻害し、内因性 GLP-1 の濃度を高めることで、血糖依存性にインスリン分泌を促進させるとともにグルカゴン分泌を抑制し、血糖降下作用を発揮する。^{31~34)}

1. DPP-4 阻害作用

ビルダグリブチンはヒト血漿 DPP-4 を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値は 2.7nM であった。³⁵⁾ また、ビルダグリブチンは、ヒト DPP-4 (組換え体) に対して高い親和性を示し、K_i 値は 2~3nM であった。^{31,32)}

2. 血漿 GLP-1 に対する作用

2 型糖尿病患者にビルダグリブチン 50mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与すると、血漿 GLP-1 濃度が上昇した。²⁾

3. インスリン抵抗性に対する作用

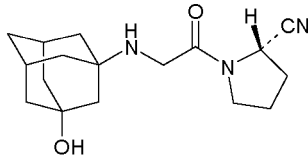
2 型糖尿病患者にビルダグリブチン 50mg を 1 日 2 回 41 日間反復経口投与し、インスリンクランプ試験を実施したところ、インスリン抵抗性を表す指標が改善した。³⁶⁾ (外国人のデータ)

4. 血糖降下作用及び耐糖能改善作用

- (1) 前糖尿病期及び2型糖尿病のカニクイザルにビルダグリプチンを1日1回10週間反復経口投与すると、HbA_{1c}が、投与前値に比較してそれぞれ0.6%及び1.2%低下した。³⁷⁾
- (2) 2型糖尿病患者にビルダグリプチン50mgを1日2回7日間反復経口投与すると、食後血糖及び空腹時血糖が低下した。²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ビルダグリプチン (Vildagliptin)

化学名：(2S)-1-[[[3-Hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl]amino]acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile

分子式：C₁₇H₂₅N₃O₂

分子量：303.40

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

融点：約150℃

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

【包装】

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

【主要文献】

- 社内資料：健康成人男子を対象とした臨床薬理試験－単回投与 (CLAF237A1101)
- 社内資料：2型糖尿病患者における臨床薬理試験 (CLAF237A1203)
- 社内資料：食事による薬物動態への影響検討 (外国人データ) (CLAF237A2353)
- 社内資料：バイオアベイラビリティの検討 (外国人データ) (CLAF237A2325)
- 社内資料：たん白結合に関する検討 (R99-1851)
- 社内資料：CYP代謝に関する検討 (R0500197)
- 社内資料：CYP阻害に関する検討 (R00-0326) 他
- 社内資料：CYP誘導に関する検討 (R0201213)
- 社内資料：マスバランスの検討 (外国人データ) (CLAF237A2101)
- 社内資料：トランスポータに関する検討 (R0700684) 他
- 社内資料：トランスポータに関する検討 (R0800022) 他
- 社内資料：トランスポータに関する検討 (R0500315) 他
- 社内資料：トランスポータに関する検討 (R0900461)
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討 (外国人データ) (CLAF237A2337)
- 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態の検討 (外国人データ) (CLAF237A2336)
- 社内資料：高齢者における薬物動態の検討 (外国人データ) (CLAF237A2368)
- 社内資料：アムロジピンとの薬物相互作用の検討 (外国人データ) (CLAF237A2367)
- 社内資料：バルサルタンとの薬物相互作用の検討 (外国人データ) (CLAF237A2366)
- 社内資料：シンバスタチンとの薬物相互作用の検討 (外国人データ) (CLAF237A2334)
- 社内資料：ラミプリルとの薬物相互作用の検討 (外国人データ) (CLAF237A2331)
- 社内資料：ソルファリンとの薬物相互作用の検討 (外国人データ) (CLAF237A2113)
- 社内資料：ジゴキシンの薬物相互作用の検討 (外国人データ) (CLAF237A2332)
- 社内資料：グリブドとの薬物相互作用の検討 (外国人データ) (CLAF237A2103)
- 社内資料：ピオグリタゾンとの薬物相互作用の検討 (外国人データ) (CLAF237A2207)
- 社内資料：メトホルミンとの薬物相互作用の検討 (外国人データ) (CLAF237A2104)
- 社内資料：2型糖尿病患者を対象とした用量設定試験 (CLAF237A1202)
- 社内資料：2型糖尿病患者を対象とした有効性・安全性の検討 (CLAF237A1303)
- 社内資料：ボグリボースを対照薬とした二重盲験比較試験 (CLAF237A1301)
- 社内資料：グリメピリドとの併用療法における有効性・安全性の検討 (CLAF237A1302)
- 社内資料：長期投与時の安全性・有効性の検討 (CLAF237A1304)
- 社内資料：各種DPPに対する試験[薬理試験] (RD-2004-02850)
- 社内資料：各種DPPに対する試験[薬理試験] (RD-2005-01603)
- 社内資料：阻害様式の検討 [薬理試験] (RD-2000-50500)
- 文献：Ahrén Bo: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab., 21: 517, 2007
- 社内資料：DPP 4に対する検討 [薬理試験] (RD-2000-50099)
- 社内資料：2型糖尿病患者におけるインスリン抵抗性に対する作用の検討 (CLAF237A2352)
- 社内資料：前糖尿病期及び2型糖尿病カニクイザルのHbA_{1c}に対する検討 [薬理試験] (RD-2002-51295)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区西麻布4-17-30

1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
図 一 覧	2
略号一覧	3
用語の定義	4
1 効能又は効果の案及びその設定根拠	5
1.1 効能又は効果の案	5
1.2 効能又は効果の案の設定根拠	5
1.2.1 食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない2型糖尿病患者	7
1.2.2 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用して十分な効果が得られない2型糖尿病患者	9
1.2.3 まとめ	10
2 用法及び用量の案及びその設定根拠	11
2.1 用法及び用量の案	11
2.2 用法及び用量の案の設定根拠	11
2.2.1 用量選択の根拠	11
2.2.2 用法選択の根拠	12
2.2.3 臨床推奨用法・用量	14
2.2.4 まとめ	15
3 参考文献	15

表 一 覧

Table 1-1	2型糖尿病とGLP-1の多様な作用	5
Table 1-2	ビルダグリプチンの薬効	6
Table 1-3	HbA _{1c} のベースラインからの変化量 (1301 試験, FAS)	8
Table 1-4	HbA _{1c} のベースラインからの変化量 (1302 試験, FAS)	9
Table 2-1	HbA _{1c} のベースラインからの変化量 (1202 試験, FAS)	12
Table 2-2	HbA _{1c} のベースラインからの変化量 (1303 試験, FAS)	13

図 一 覧

Figure 1-1	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プチンの作用点 (推定)	7
------------	---	---

CTD 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

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）
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
bid	bis in die	1日2回
BMI	body mass index	体格指数
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
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
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過率
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	グリメピリド
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}
LOCF	last observation carried forward	—
LS-mean	least squares mean	最小二乗平均
p	probability (value)	p (値)
PT	preferred term	基本語
qd	qua' que di' e	1日1回
SE	standard error	標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類
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	<p>(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。</p> <p>例 1) CTD 1.8.2 「効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠」のセクション「1.1.1」を参照する場合：1.1.1 項</p> <p>例 2) CTD 1.8.2 「効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠」の Table 1-1 を参照する場合：Table 1-1</p> <p>(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。</p> <p>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]</p> <p>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]</p>
試験番号の表記方法	<p>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。</p> <p>例) CLAF237A1301 試験 → 1301 試験</p>
投与群の表記方法	<p>本文中、投与群は以下のとおり表記した。</p> <p>単独療法の場合：</p> <p>例) 1202 試験</p> <p>Vilda 10 mg bid 群, Vilda 25 mg bid 群, Vilda 50 mg bid 群, プラセボ群</p> <p>併用療法の場合：</p> <p>例) 1302 試験 (グリメピリドとの併用療法)</p> <p>Vilda 50 mg bid + Glim 群, プラセボ + Glim 群</p>

1 効能又は効果の案及びその設定根拠

1.1 効能又は効果の案

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。

- 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

1.2 効能又は効果の案の設定根拠

ビルダグリプチンは、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とで内因性インクレチン濃度を高め、その血糖コントロール作用を持続させることで血糖降下作用を示す。

インクレチンにはグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (glucose dependent insulintropic polypeptide, GIP) の2種があるが、ビルダグリプチンの DPP-4 阻害活性は、主として GLP-1 の持つ、糖代謝に有益な多くの作用 (Table 1-1) を増強することに起因すると考えられる。

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]

非臨床及び臨床薬理試験成績から、ビルダグリ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 1-2)。この結果から、ビルダグリプチンの血糖コントロール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、この患者群を中心に臨床試験を実施した。

Table 1-2 ビルダグリプチンの薬効

ビルダグリプチンの薬効	非臨床試験	臨床薬理試験
インスリン分泌促進	●	●
膵β細胞機能の改善	●	●
グルカゴン分泌抑制	●	●
肝の糖産生抑制	●	●
胃排出能遅延	●	●
食後高血糖の改善	●	●
HbA _{1c}	●	●
低血糖	●	●

+ ; 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, ± ; 試験結果にて一部確認された薬効, ? ; 試験未実施

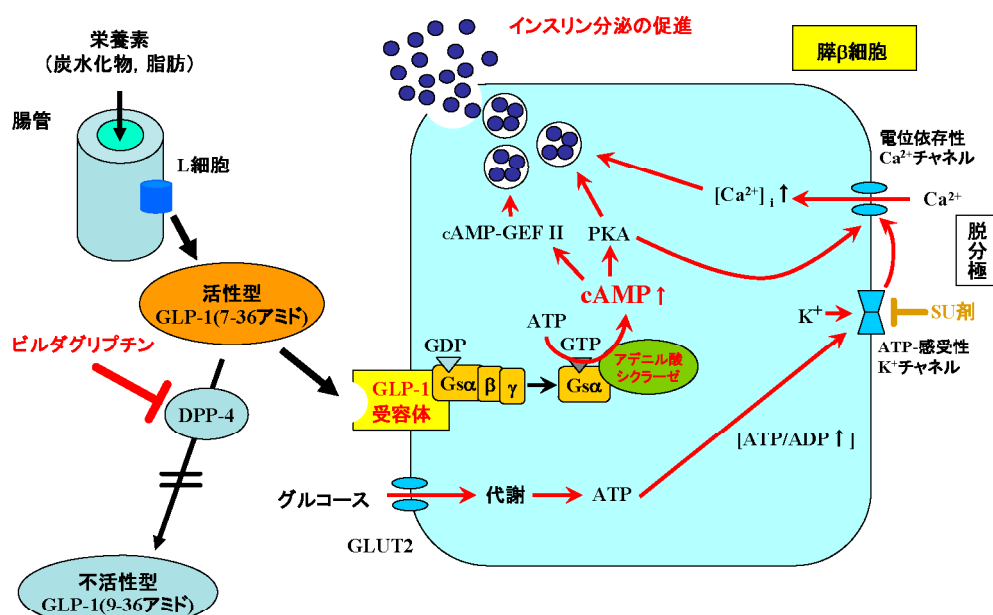
a) [2.4-3.1.3.1 項], b) [2.7.2-3.2.2.4.1 項], c) [2.4-3.1.4.1 項], d) [2.4-3.1.3.4 項], e) [2.7.2-3.2.2.4.2 項], f) [2.7.2-2.5.4 項], g) [2.4-3.1.3.3 項], h) [2.7.2-3.2.2.5 項], i) [2.7.2-3.2.2.3.2 項], j) [2.4-3.1.3.5 項], k) [2.7.2-2.5.3 項], l) [2.4-5.2.3 項], m) [2.7.2-3.2.3 項]

また、国内では他の経口血糖降下薬の併用薬として

], 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 (Figure 1-1) , SU 剤で効果不十分となっ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た。

国内臨床試験で設定した有効性評価項目は、血糖コントロール状態を確認するための最も重要な指標である HbA_{1c} とし、最終評価時のベースラインからの変化量及びレスポンドの基準に合致した被験者の割合 (レスポンドの割合) を評価した。副次評価項目は、HbA_{1c} 以外の血糖値の評価指標である空腹時血糖の最終評価時のベースラインからの変化量を中心に評価した [2.5-4.1.3 項]。

Figure 1-1 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プチンの作用点 (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⁺チャネルの閉口と電位依存性 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。ビルダグリプチンは 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: グレニン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

1.2.1 食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者

ビルダグリプチンの 2 型糖尿病患者に対する単独療法における有効性及び安全性を検証する目的で、実薬対照検証試験 (1301 試験) を実施した。対照薬は、国内で第一選択薬として軽症の 2 型糖尿病患者から広く使用され、SU 剤との併用療法も可能である α-グルコシダーゼ阻害剤 (α-glucosidase inhibitor, α-GI) が適切と考え、臨床的有効性及び安全性が確立していると考えられるボグリボースを選択した。また、長期安全性を確認する 1304 試験を実施した。

1.2.1.1 ボグリボースとの比較対照試験（1301 試験） [5.3.5.1-3]

HbA_{1c} が 6.5%～10% の 2 型糖尿病患者を対象に、ビルダグリプチン 50 mg bid を 12 週間投与したときのボグリボースに対する優越性を検証する試験（1301 試験）を実施した。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 1-3 に示す。

Table 1-3 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数とした 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（ビルダグリプチン群-ボグリボース群, 以下同様）の LS-mean (95%信頼区間) は -0.57% (-0.68%～-0.46%) で, 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]。

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]。なお, 1301 試験では, 食後血糖 1 時間値及び 2 時間値も副次評価項目として検討した。その結果, 食後血糖 1 時間値のベースラインからの変化量に投与群間で有意差は認められなかったが, 食後血糖 2 時間値では変化量の群間差の 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]。

1.2.1.2 長期投与時の有効性及び耐薬性（1304 試験） [5.3.5.2-11]

HbA_{1c} が 6.5%～10% の 2 型糖尿病患者を対象に、ビルダグリプチン 50 mg bid を 52 週間投与したとき、有害事象の発現率は 91.3% (94/103) であった [2.5-5.4.1.7 項]。長期投与することで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（投与 52 週後）における HbA_{1c} のベースラインからの変化量（平均値）は -0.81% で [2.5-4.5 項]、投与開始 2 週後より血糖改善が認められ、投与 12 週後で最大となり、投与 52 週後まで維持された [2.5-Figure 4-3]。

1.2.2 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用して十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者

国内で承認されている SU 剤は数種類あるが、グリメピリドは国内で最も汎用されている SU 剤であり、その有効性及び安全性が確立していると考えられたことから、併用する SU 剤として選択した。

1.2.2.1 グリメピリドとの併用療法におけるプラセボとの比較対照試験（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、ビルダグリプチン 50 mg bid とグリメピリド（1～6 mg）との併用療法のプラセボに対する優越性を検証する試験（1302 試験）を実施した。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 1-4 に示す。

Table 1-4 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]。

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の群間差の LS-mean (95%信頼区間) は, -27.16 (-34.87~-19.45) mg/dL で, 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 (59.8%, 61/102) とプラセボ+Glim 群 (57.0%, 57/100) で同程度であった[2.5-Table 5-9]。PT 別では Vilda 50 mg bid+Glim 群にプラセボ+Glim 群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, 忍容性は良好であると考えられた[2.5-5.4.1.5 項]。

1.2.2.2 グリメピリドとの併用療法における長期投与時の有効性及び耐薬性 (1304 試験) [5.3.5.2-11]

HbA_{1c} が 6.5%~10%の 2 型糖尿病患者を対象に, ビルダグリプチン 50 mg bid をグリメピリドと併用して 52 週間投与したとき (1304 試験), 有害事象の発現率は 90.6% (48/53) であった。長期投与することで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上昇はなく, 忍容性は良好であった[2.5-5.4.1.7 項]。

最終評価時 (投与 52 週後) における HbA_{1c} のベースラインからの変化量 (平均値) は-0.64% であり, 単独療法と同様に, 投与開始 2 週後より血糖改善が認められ, 投与 12 週後で最大となり, 投与 52 週後まで維持された[2.5-Figure 4-3]。

1.2.3 まとめ

ビルダグリプチンは, 食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者, 並びに食事療法・運動療法に加えてグリメピリドを使用して十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者に対し, HbA_{1c}, 空腹時血糖を指標とした血糖降下作用において確実に優れた有効性が確認された。単独療法では, ボグリボースに対する食後血糖 2 時間値の有意な低下も確認された。

また, ベースラインの血糖値 (HbA_{1c}, 空腹時血糖, 食後血糖 2 時間値), 年齢, 性別, BMI, 及び腎機能障害 (軽度低下まで) などの背景因子に関わらず, 一貫した血糖降下作用が得られ, ビルダグリプチンの有効性に対する患者背景の影響は小さいと考えられた[2.5-4.4.1 項]。

単独及び併用療法のいずれも, 52 週間の長期投与で良好な血糖コントロールが維持された。投与 52 週後までの安全性に問題はなく, 単独療法での有害事象発現率は対照薬であるボグリボースより低く, グリメピリドとの併用療法ではプラセボと同程度であった。低血糖発現のリスクも低かった。

したがって、ビルダグリプチンは、薬物療法を必要とする 2 型糖尿病患者に対し、単独療法における第一選択薬及び SU 剤との併用薬として有効かつ安全な薬剤であり、1.1 項で設定した効能・効果は適切であると考えられた。

2 用法及び用量の案及びその設定根拠

2.1 用法及び用量の案

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。

2.2 用法及び用量の案の設定根拠

2.2.1 用量選択の根拠

外国試験の 2201 試験の結果より、用量の上限は 1 日用量として 100 mg であることが示され [2.7.2-Table 3-17]、国内単回投与試験 (1101 試験) の結果より、用法を 1 日 2 回投与とすることで DPP-4 阻害を 24 時間持続させ、効果を最適化できると考えられたため [2.7.2-Figure 3-6]、ビルダグリプチン 10 mg bid, 25 mg bid, 及び 50 mg bid を用いて用量設定試験 (1202 試験) を実施した。

2.2.1.1 用量設定試験 (1202 試験) [5.3.5.1-1]

HbA_{1c} が 6.5%~10% の 2 型糖尿病患者を対象に、12 週間投与のプラセボを対照とした用量設定試験を実施した (1202 試験)。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 2-1 に示す。

最終評価時の 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) の LS-mean (95%信頼区間) は、Vilda 10 mg bid 群-0.82% (-1.00%~-0.63%)、25 mg bid 群-0.95% (-1.14%~-0.77%)、及び 50 mg bid 群-1.20% (-1.38%~-1.01%) であり、変化量の群間比較の結果、すべてのビルダグリプチン群とプラセボ群と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ビルダグリプチンの 3 用量群のいずれもプラセボ群に比べ有意に高く (10 mg bid 群のみ $p=0.003$, 他は $p < 0.001$, χ^2 検定), Vilda 50 mg bid 群で最も高かった [2.5-Table 4-2]。

有害事象の発現率はすべてのビルダグリプチン群でプラセボ群より低く、ビルダグリプチンの用量増加に伴う有害事象発現率の増加は見られなかった [2.5-5.4.1.1 項]。

Table 2-1 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)

したがって, HbA_{1c} を指標とした血糖降下作用が最大で, かつ安全性が確認された「ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回投与」を用いて第 III 相検証試験を実施した。

2.2.1.2 ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回投与による第 III 相検証試験

ビルダグリプチン 50 mg bid で実施した単独 (1301 試験) 及びグリメピリドとの併用療法試験 (1302 試験) において, ビルダグリプチンの優れた有効性が確認された。また, 長期試験 (1304 試験) で, 単独及びグリメピリドとの併用療法におけるビルダグリプチン 50 mg bid の 24 週間の持続した血糖コントロール効果と安全性が確認された (1.2.1 項及び 1.2.2 項)。

以上, 「ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回投与」における確実に優れた有効性と安全性が確認され, ビルダグリプチンの臨床推奨用法・用量として, 「ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回投与」を設定し, 申請することは妥当と考えられた。

2.2.2 用法選択の根拠

「ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回投与」の用法・用量に加え「ビルダグリプチン 1 日 1 回投与」の検討を行った。

2.2.2.1 1 日 1 回投与の検討 (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 (Vilda 50 mg qd, Vilda 50 mg bid, Vilda 100 mg qd) のプラセボに対する優越性を検証する試験 (1303 試験) を実施した。

CTD 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

最終評価時のベースラインからの HbA_{1c} の変化量及び対照群との比較結果を Table 2-2 に示す。

Table 2-2 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, 以下同様) 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, いずれのビルダグリプチン群も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, 50 mg bid 群, 及び 100 mg qd 群でそれぞれ 42.3%, 54.2%及び 58.5%であり, ビルダグリプチン群でプラセボ群 (3.6%) に比べ有意に高かった (いずれも p<0.001, χ^2 検定) [2.5-Table 4-4]。

3 群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度又は低く, Vilda 50 mg bid 群及び 100 mg qd 群で有害事象の発現率, 内容, 及び重症度は同様であった[2.5-Table 5-6]。

また, ビルダグリプチン 100 mg qd を 52 週間投与したとき (1303E1 試験) [5.3.5.2-10], 有害事象発現率は 93.1% (149/160) で, 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 (投与 52 週後) の HbA_{1c} のベースラインからの変化量 (平均値) は-0.65%で, 投与開始 2 週後から血糖改善が認められ, 投与 12 週後で最大となり, 投与 52 週後まで維持された[2.5-Figure 4-2]。

1303 試験で得られた HbA_{1c} のベースラインからの変化量とレスポンドの割合について、探索的に 1301 試験で得られた結果と比較検討した結果、Vilda 50 mg bid 群の HbA_{1c} の変化量とレスポンドの割合は 1301 試験及び 1303 試験で類似していた[2.5-Table 4-20]。これに基づき、ビルダグリプチン 50 mg bid に対するビルダグリプチン 50 mg qd, 100 mg qd, 及びボグリボース 0.2 mg tid の相対的な位置付けを包括的にみると、ビルダグリプチン 50 mg qd の血糖降下作用はボグリボース 0.2 mg tid より高いが、ビルダグリプチン 50 mg bid 及び 100 mg qd には若干劣ると考えられた[2.5-4.6 項]。

以上、有効性の面から、ビルダグリプチン 100 mg qd は 50 mg bid と同程度、50 mg qd は若干劣ると考えられたが、双方ともに 2 型糖尿病に対する明らかな血糖降下作用が示され、また安全性にも特に懸念すべき点がなかったことから、双方を 2 型糖尿病に対する有効な用法・用量と判断し、「ビルダグリプチン 1 日 1 回投与」の用法を申請用法に含めることは可能と考えた。

2.2.3 臨床推奨用法・用量

国内臨床試験成績から、ビルダグリプチンの臨床推奨用量は、最も優れた有効性を示し、安全性にも問題がない 1 日 100 mg であり、1 日 1 回及び 1 日 2 回の用法の違いが有効性及び安全性に与える影響は少ないと考えられた。

一方、ノバルティス ファーマ株式会社は自主的に行った「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]」に基づき、EU を始め世界各国で臨床推奨用法・用量から「ビルダグリプチン 100 mg 1 日 1 回」の取り下げを申し出、臨床推奨用法・用量を「ビルダグリプチン 50 mg 1 日 1 回」及び「ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回」に変更した。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[2.5-5.4.3 項]、諸外国での対応に従い、国内でも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。」とし、申請することとした。

50 mg 1 日 1 回投与の位置付け

一般に高齢者では、加齢に伴い、肝・腎の生理機能が低下している可能性があるため、薬物排泄の遅延により副作用が起りやすいといわれている。また、急激な血糖コントロールを行った際、糖尿病網膜症や神経障害の悪化を認める場合があるとの報告もある (Anon 1993, Yoshida, et al 2001, 高橋, 他 1998)。したがって、これらの危険因子を複数有する、高齢で糖尿病合併症を併発している患者では、特に慎重に忍容性を観察しながら注意深く血糖コントロールを行うことが必要であると考えられる。このような、治療にあたり特に注意を要すると考えられる患者に対しては、医師の判断により 50 mg 1 日 1 回から投与を開始し、血糖コントロールの状況を確認しながら、必要に応じ 50 mg 1 日 2 回へ増量することで対応可能と考えた。

CTD 1.8.2 効能・効果及び用法・用量の案並びにその設定根拠

また、国内臨床試験で、有害事象により 1 日 50 mg への減量を要した被験者は 5 名いたが、うち 3 名は 24 週後まで投与継続可能であった。したがって、50 mg 1 日 2 回で投与を開始し、忍容性が不良であった場合に、50 mg 1 日 1 回への減量も可能と考えた[2.5-5.4.2.3 項]。

以上より、用法・用量に「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。」を合わせて設定することが適当と判断し、この用法・用量も含めて申請することとした。

2.2.4 まとめ

上記の検討の結果、ビルダグリプチンの用法・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。」と設定して申請することは適切と考えられた。

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。

3 参考文献

[Anon (1993)] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*; 329(14): 977-86.

[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)

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)

Holz GG, Leech CA, Heller RS, et al (1999) cAMP-dependent mobilization of intracellular Ca²⁺ stores by activation of ryanodine receptor in pancreatic β -cells. *J Biol Chem*; 274: 14147-56. (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.

[Yoshida Y, Hagura R, Hara Y, et al (2001)] Risk factors for the development of diabetic retinopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*; 51(3): 195-203.

[高橋 良当, 高山 真一郎, 伊藤 威之, 他 (1998)] 糖尿病における治療後有痛性神経障害 86 例の病態. *糖尿病*; 41(3): 165-70.

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)

山田千積, 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)

1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1 禁忌欄	4
1.1 禁忌の案	4
1.2 禁忌の案の設定根拠	4
2 慎重投与欄	4
2.1 慎重投与の案	4
2.2 慎重投与の案の設定根拠	5
3 重要な基本的注意欄	6
3.1 重要な基本的注意の案	6
3.2 重要な基本的注意の案の設定根拠	6
4 相互作用欄	8
4.1 相互作用の案	8
4.2 相互作用の案の設定根拠	8
5 副作用欄	10
5.1 副作用の案	10
5.2 副作用の案の設定根拠	10
6 高齢者への投与欄	11
6.1 高齢者への投与の案	11
6.2 高齢者への投与の案の設定根拠	12
7 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄	12
7.1 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案	12
7.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案の設定根拠	12
8 小児等への投与欄	13
8.1 小児等への投与の案	13
8.2 小児等への投与の案の設定根拠	13
9 過量投与欄	13
9.1 過量投与の案	13
9.2 過量投与の案の設定根拠	13
10 適用上の注意欄	13
10.1 適用上の注意の案	13
10.2 適用上の注意の案の設定根拠	13
11 その他の注意欄	14

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

11.1	その他の注意の案	14
11.2	その他の注意の案の設定根拠	14

1 禁忌欄

1.1 禁忌の案

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

1.2 禁忌の案の設定根拠

1. 重篤な過敏症状が発現する可能性を考慮し，本剤の成分に対して過敏症状の既往のある患者に対する注意として設定した。
2. 輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須であり，本剤の投与は適さないため設定した。
3. 国内試験の結果からは，本剤投与による持続的な肝酵素上昇（ALT 又は AST の正常上限値から3倍以上の上昇）に対するリスクは小さく，特定された重要なリスクとは考えられなかった。しかしながら，外国の試験及び市販後報告について検討された「肝に対する安全性最新報告（Updated Hepatic Safety Summary）」で，持続的な肝酵素上昇（ALT 又は AST の正常上限値から3倍以上の上昇）を示した被験者の割合が本剤 100 mg 1 日 1 回投与（0.86%）で本剤の他の用法・用量（50 mg/日 0.21%，50 mg 1 日 2 回 0.34%），プラセボ（0.32%）及びすべての対照薬（0.18%）に比べてわずかに高かった[2.5-5.4.3 項, 2.5-6.2 項]。また，外国では重篤な肝機能障害（肝炎等）も報告されている。したがって，肝機能障害のある患者では本剤の投与は注意すべきリスクと考えられた。
特に，重度の肝機能障害のある患者では，軽度から中等度の患者に比べて肝機能障害が悪化した場合のリスクが高いと考えられることから，重度の肝機能障害のある患者に対する投与は禁忌とした。
4. インスリンによる血糖管理が望まれ，本剤の投与は適さないため設定した。

2 慎重投与欄

2.1 慎重投与の案

- (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。〕

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

- (2) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない。〕
- (3) 心不全（NYHA 分類 III～IV）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕

2.2 慎重投与の案の設定根拠

- (1) 前述のとおり、外国試験の結果及び市販後報告から、肝機能障害のある患者では本剤の投与は注意すべきリスクと考えられた。

特に、重度の肝機能障害のある患者では、軽度から中等度の患者に比べて肝機能障害が悪化した場合のリスクが高いと考えられることから、重度の肝機能障害のある患者に対する投与は禁忌とし、軽度から中等度の肝機能障害のある患者に対しては、本項で注意喚起を行うこととした。

- (2) 本剤の主な消失経路は加水分解であり、投与量の 56.5%が DPP-4 阻害活性をもたない M20.7 に加水分解される。また、尿中に排泄される未変化体は投与量の 23%であることから、腎排泄は未変化体の主要な消失経路ではないと考えられる。

軽度から重度の腎機能障害を有する外国人被験者を対象に実施した臨床試験では、本剤 100 mg を単回経口投与したとき、腎機能障害を有する被験者の本剤の曝露量は健康被験者と比較して増加し、最大で C_{max} が 1.66 倍、AUC が 2.33 倍上昇した。しかしながら、中等度の腎機能障害を有する被験者での C_{max} 、AUC は軽度の腎機能障害を有する被験者での結果よりも低く、腎機能障害の程度と本剤の曝露量の間には相関が認められなかった。[5.3.3.3-3 項]

また、国内外の臨床試験データから、腎機能が「基準値内」（GFR が 80 mL/min/1.73 m² 超）、及び「軽度低下」（GFR が 50 mL/min/1.73 m² 超 80 mL/min/1.73 m² 以下）の患者では、腎機能の安全性プロファイルへの影響はほとんどみられなかった。

しかしながら、「中等度低下」（GFR が 30 mL/min/1.73 m² 以上 50 mL/min/1.73 m² 以下）以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者に対する使用経験がほとんどなく、これらの患者に対する安全性が確立していないことから本項を設定した。[2.5-5.7.1.3 項]

- (3) 安全性薬理試験（テレメトリー試験）でビルダグリプチンの投与によりイヌに心伝導異常が認められた。しかしながら、この結果はイヌ固有の高い感受性によるものと考えられたこと [2.4-3.5.1.2 項]、外国人健康被験者を対象とした心伝導及び再分極（QT/QTc 間隔）に対する影響を検討した試験（2213 試験）で、本剤 400 mg 1 日 1 回の 5 日間の投与でも心伝導及び QT/QTc 間隔への影響は認められなかったこと [2.5-3.3.1 項]、及び臨床試験で心不全患者に対するリスクが示唆されていないことから、心不全患者に対して本剤を使用した場合の安全性のリスクは低いと考え、CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）では心不全患者に対する注意喚起を行っていない。一方、国内外の臨床試験を実施するにあたりニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）の心機能分類によるクラス III 及び

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

IV のうっ血性心不全を有する被験者は除外しており、これら患者に対する使用経験がなく安全性が確立していないことから本項を設定した。

3 重要な基本的注意欄**3.1 重要な基本的注意の案**

- (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ヵ月ごとに、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。（「5. 副作用」の項参照）
- (2) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (3) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (4) 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (6) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。

3.2 重要な基本的注意の案の設定根拠

- (1) 前述のとおり、外国試験の結果から本剤投与による肝酵素上昇のリスクが示唆されており[2.5-5.4.3 項, 2.5-6.2 項]、また、外国では重篤な肝機能障害（肝炎等）も報告されている。したがって、本剤の投与による肝機能障害に関するリスクを最小化する目的で、本剤投与開始時、投与中、及び肝酵素上昇がみられた際の患者の安全性を担保する方策として、肝機能検査の実施基準及び本剤の投与中止基準を設定した。

肝機能検査の実施基準については、外国で本剤投与開始約9ヵ月後に肝酵素上昇の発現が観察されたこと、及び患者の来院間隔を考慮し、投与開始後1年間は3ヵ月ごとの確認が適切と考えた。

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

本剤の投与中止基準については、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には本剤の投与を中止すべきと考えた。また、外国で本剤投与後に肝酵素が上昇し、休薬で基準値内に回復した被験者に本剤の投与を再開したところ再度肝酵素が上昇した例が観察されており、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特に再発時のリスクが高いと考えられる。したがって、これらの症状が認められた場合には本剤投与中止後に回復した場合も再投与すべきでないと考えた。

- (2) 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。
- (3) 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。
- (4) 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。
- (5) 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。
- (6) 糖尿病治療における一般的な注意事項として設定した。

4 相互作用欄

4.1 相互作用の案

本剤は主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は 23%である。（【薬物動態】の項参照）

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 食後血糖降下剤 等 β遮断剤 サリチル酸剤 MAO阻害剤 フィブラート系薬剤 等	低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与するが、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 等	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。

4.2 相互作用の案の設定根拠

外国人健康被験者を対象に ¹⁴C-標識した本剤を単回経口投与した試験において、本剤は主として代謝によって消失し（投与量の>65%）、主代謝反応はシアノ基の加水分解であった [LAY151 (M20.7)、排泄物中に投与量の 56.5%] [2.6.4-5.1 項]。また、尿中及び糞中に排泄された未変化体の割合はそれぞれ投与量の 23%及び 4.5%であった[2.6.4-6 項]。

【血糖降下作用を増強する薬剤】

血糖降下作用を有する薬剤を本剤と併用することにより本剤の血糖降下作用が増強され、低血糖症状が発現しやすくなるおそれがあるため設定した。

【血糖降下作用を減弱する薬剤】

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

血糖上昇作用を有する薬剤を本剤と併用することにより本剤の血糖降下作用が減弱され、血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがあるため設定した。

【アンジオテンシン変換酵素阻害剤】

国内試験では認められていないが、外国試験で血管浮腫の報告があり、本剤 100 mg/日投与時の発現率はプラセボと同程度であったものの、アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している場合に発現率がプラセボより高かったことから設定した[2.5-5.4.3 項]。

なお、本剤はチトクローム P450 酵素による代謝は認められておらず、チトクローム P450 酵素の阻害剤又は誘導剤による影響を受ける可能性は低いと考えられる。また、本剤によるチトクローム 450 酵素活性の阻害及び誘導も認められておらず、チトクローム P450 酵素により代謝される併用薬の代謝クリアランスを阻害及び亢進する可能性も低いと考えられる。[2.5-3.1.2.3 項, 2.5-3.1.3 項]

5 副作用欄

5.1 副作用の案

国内で実施された臨床試験において、883 例中 240 例 (27.2%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は空腹 30 例 (3.4%)，便秘 27 例 (3.1%)，無力症 19 例 (2.2%) 等であった。(承認時までの集計)

(1) 重大な副作用

- 1) **肝炎・肝機能障害** (いずれも頻度不明) : ALT (GPT) 又は AST (GOT) の上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。(「3. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) **血管浮腫** (頻度不明) : アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があることから、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「4. 相互作用」の項参照)
- 3) **低血糖症** : 低血糖症があらわれることがあるので、本剤の投与により低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。(「3. 重要な基本的注意」，「4. 相互作用」，【臨床成績】の項参照)

(2) その他の副作用

	1%~5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	—	血小板数減少
代謝及び栄養障害	血中アミラーゼ増加，リパーゼ増加	—
神経系障害	めまい，振戦	頭痛
心臓障害	動悸	—
血管障害	—	高血圧
胃腸障害	便秘，腹部膨満	鼓腸，上腹部痛，腹部不快感，胃炎，悪心，下痢，消化不良
肝胆道系障害	—	ALT (GPT) 増加，AST (GOT) 増加， γ -GTP 増加，ALP 増加
皮膚障害	多汗症	湿疹，発疹，そう痒症，蕁麻疹
その他	空腹，無力症， 血中 CK (CPK) 増加， 血中 CK (CPK) -MB 増加	CRP 増加，末梢性浮腫

5.2 副作用の案の設定根拠

(1) 重大な副作用

CTD 1.8.3 使用上の注意の案及びその設定根拠

【肝炎・肝機能障害】 【血管浮腫】

本剤の CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) に記載されている。また、発現した場合に重篤に至る可能性がある重要な事象と考えられ、実際に外国で重篤な肝機能障害 (肝炎等) 及び血管浮腫が報告されていることから設定の対象とした。なお、国内試験では認められていないため頻度不明とした。

【低血糖症】

薬理試験の結果から、本剤は DPP-4 を選択的に阻害して、生体が本来持っている生理的インスリン分泌を促進する内因性の GLP-1 活性を高めることで血糖降下作用を発揮することが示唆されている。また、血糖降下作用にはグルコース依存性のインスリン分泌促進作用及びグルカゴン分泌抑制作用が関与しているものと考えられている。したがって、本剤は重篤な低血糖をもたらす危険性が少ない経口血糖降下薬であると考えられる。[2.4-8 項]

しかしながら、国内試験で重篤な症例の報告はないものの低血糖症が認められていること及び外国で重篤な低血糖症が報告されていることを考慮し、設定の対象とした。また、発現頻度はより適切な情報を提供するため【臨床成績】の項を参照させることとした。なお、低血糖症は本剤の CCDS にも記載されている。

(2) その他の副作用

本剤の CCDS に記載されている副作用、及び国内試験において発現頻度が 0.5%以上の副作用を設定の対象とした[2.7.4-Table 7-217]。また、以下のとおり、類似の副作用用語は同一の副作用用語に取りまとめて記載した。

副作用用語 [取りまとめた副作用用語] : 湿疹 [湿疹, 皮脂欠乏性湿疹, 貨幣状湿疹], 発疹 [薬疹, 発疹], めまい [回転性めまい, 頭位性回転性めまい, 浮動性めまい], 腹部不快感 [腹部不快感, 心窩部不快感, 胃不快感], そう痒症 [そう痒症, 全身性そう痒症]

「結腸ポリープ」については、国内試験における副作用発現頻度が 0.6% (5/883) であったが、発現時期に一定の傾向は認められず、程度が高度であった被験者は 1 名のみで、治験薬投与中に回復した。また、外国試験における腸ポリープ (「結腸ポリープ」, 「腸管ポリープ」, 「直腸ポリープ」) については、有害事象発現頻度はプラセボ及びすべての対照薬と同程度であり、かつ副作用発現頻度は 0.01% (1/6718) と極めて低かった。さらに、CCDS に当該事象は記載されていない。以上のことを考慮し、当該事象は「その他の副作用」の対象に含めないこととした。

6 高齢者への投与欄

6.1 高齢者への投与の案

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

6.2 高齢者への投与の案の設定根拠

国内試験では、65歳以上の高齢者及び65歳未満の非高齢者のいずれにおいてもHbA_{1c}と空腹時血糖はベースラインより低下し、その変化量は同程度であり、両者で血糖降下作用に大きな違いはなかった。また、有害事象発現率も同程度であり、本剤投与時の安全性に対する年齢の影響は小さいと考えられた。[2.5-5.7.1.1項]

しかしながら、一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に投与する場合の一般的注意として本項を設定した。

7 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄

7.1 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案

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

7.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の案の設定根拠

- (1) 妊婦を対象とする臨床試験は実施していない[2.5-5.10.4項]。非臨床試験では、ラットに最大900 mg/kg/日の用量でビルダグリプチンを投与した場合に、受胎能、生殖能及び初期胚発生に影響は認められなかった。また、ラット（最大750 mg/kg/日）又はウサギ（最大150 mg/kg/日）を用いた胚・胎児発生に関する試験で催奇形性は認められなかった[2.4-5.5項]。一方、妊娠ラットに用量750 mg/kgの[C¹⁴]ビルダグリプチンを単回経口投与した場合に、妊娠17日目の胎児において、脳、心臓、肝臓、及び肺に高い放射能濃度が認められた（母動物の血中濃度の3～5倍）。また、妊娠ウサギに15 mg/kg/日、50 mg/kg/日、及び150 mg/kg/日の用量でビルダグリプチンを反復経口投与した場合に、妊娠20日目の胎児組織中にビルダグリプチンが検出された[2.4-4.4項]。以上を踏まえ、ヒトにおける妊娠中の投与に関する安全性が確立されていないことから本項を設定した。
- (2) 授乳婦を対象とする臨床試験は実施していない[2.5-5.10.4項]。非臨床試験では、授乳中のラットに150 mg/kgの用量で[¹⁴C]ビルダグリプチンを単回経口投与した場合に、ビルダグリプチンが血漿中濃度を超える濃度で乳汁中に分泌されることが確認されている[2.4-4.4項]。以上より、授乳中の婦人への使用は推奨されないことから本項を設定し、やむを得ず投与する場合は授乳を中止するよう注意喚起した。

8 小児等への投与欄

8.1 小児等への投与の案

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

8.2 小児等への投与の案の設定根拠

小児等に対する臨床試験は実施しておらず，安全性が確立されていないことから設定した。

9 過量投与欄

9.1 過量投与の案

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

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

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

9.2 過量投与の案の設定根拠

外国人健康成人を対象とした反復投与試験において，本剤 400 mg 及び 600 mg の高用量で，筋痛，錯感覚，発熱，浮腫，リパーゼ増加（基準値上限の 2 倍以上），手足の浮腫，CK（CPK）増加，AST（GOT）増加，CRP 増加，ミオグロビン増加等が認められた[2.7.6-2.1.5 項]。本剤の過量投与により，これらの症状が発現するおそれがあることから設定した。

10 適用上の注意欄

10.1 適用上の注意の案

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

10.2 適用上の注意の案の設定根拠

PTP 包装の薬剤に対する一般的注意として，日本製薬団体連合会加盟各社の「自主申し合わせ（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発 第 240 号）」に基づき設定した。

11 その他の注意欄

11.1 その他の注意の案

- (1) マウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験において、1,000 mg/kg/日（50 mg 1 日 2 回用量でのヒト暴露量（AUC）の 199 倍）群の雌で乳腺腺癌の発生例数が増加し、1,000 mg/kg/日群の雌及び 250 mg/kg/日以上群の雄で血管肉腫の発生例数が増加した。
- (2) カニクイザルの 13 週間経口投与毒性試験において、50 mg 1 日 2 回用量でのヒト暴露量（AUC）に相当する 5 mg/kg/日以上群の用量で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変（5 mg/kg/日投与期間中に消失した一過性の水疱、20 mg/kg/日以上群で落屑、痂皮等、80 mg/kg/日以上群で壊死等）が報告されている。

また、カニクイザルの他の経口投与毒性試験において、20 mg/kg/日以上群の用量で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ（LDH、CK（CPK）、ALT（GPT）及びAST（GOT））の上昇、体温低下、血圧低下、又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40 mg/kg/日以上群の用量で、一部の個体で瀕死若しくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。

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

11.2 その他の注意の案の設定根拠

- (1) マウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験において、ビルダグリプチン投与に関連した腫瘍所見として、乳腺腺癌の発生例数増加及び血管肉腫発生例数増加が報告されていることから設定した。[2.6.6-5.1 項]
- (2) カニクイザルに対する 13 週間反復経口投与毒性試験において皮膚病変が、また他の経口投与毒性試験において個体により初回投与後に急性毒性徴候が認められたとの報告があることから設定した。[2.4-5.8.2.2 項、2.6.6-8.3.3.1 項、2.6.6-8.3.4 項]

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