

エクメット配合錠LD エクメット配合錠HD

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
ノバルティスファーマ株式会社にあります。

ノバルティス ファーマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
図 一 覧	3
略号一覧	4
用語の定義一覧	5
1 起原又は発見の経緯	6
1.1 本剤の配合成分	6
1.2 2 型糖尿病の臨床的特性	7
1.3 2 型糖尿病に対する治療の現状	7
1.4 本剤の薬理学的特性及び臨床的意義	9
2 本剤の治療上の位置付け	11
3 開発の経緯	12
3.1 品質に関する試験	12
3.2 非臨床に関する試験	13
3.2.1 毒性試験	13
3.3 国内での臨床開発の経緯	13
3.3.1 臨床データパッケージ	15
3.3.2 生物学的同等性試験（1101 試験, 1102 試験）	15
3.3.3 国内比較対照試験（1301 試験）	16
3.3.4 国内比較対照試験（1303 試験）	17
3.3.5 国内長期投与試験（LAF1308 試験）	19
3.3.6 特定使用成績調査（LAF1404 試験）（参考）	20
4 推奨される使用法	20
5 特徴及び有用性	21
6 まとめ	23
7 参考文献	24

表 一 覧

Table 1-1	血糖コントロール目標	8
Table 1-2	メトホルミン治療での単独療法と併用療法の割合	10
Table 3-1	臨床データパッケージ	15
Table 3-2	最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較（1301 試験, FAS）	16
Table 3-3	メトホルミン用量別の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（1301 試験, FAS）	17

Table 3-4	最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較（1303 試験, FAS）	18
Table 3-5	メトホルミン用量別の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（1303 試験, FAS）	18

図 一 覧

Figure 1-1	ビルダグリプチンの構造式	6
Figure 1-2	メトホルミン塩酸塩の構造式	7
Figure 1-3	病態に合わせた経口血糖降下薬の選択	8
Figure 3-1	開発の経緯図	12

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
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
DPP-4	dipeptidyl peptidase-IV	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GIP	glucose-dependent insulintropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JDDM	Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group	日本糖尿病データマネジメント研究会
JDS	Japan Diabetes Society	日本糖尿病学会
JMIRI	Japan Medical Information Research Institute Inc.	株式会社医療情報総合研究所
LAF237	—	—
LMF237	—	—
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	—
PMS	post marketing surveillance	製造販売後調査
PT	preferred term	基本語
SE	standard error	標準誤差
SGLT	sodium-dependent glucose transporter	Na ⁺ /グルコース共役輸送担体
SU	sulfonylurea	スルホニル尿素

用語の定義一覧

用語	定義																								
HbA1c の表記	HbA1c (%) は, 1301 試験及び 1303 試験では National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 値, LAF1308 試験では Japan Diabetes Society (JDS) 値で表記した。																								
試験の表記方法	治験実施計画書番号は, 試験番号で示した。 CLMF237A1301 試験→1301 試験 CLAF237A1308 試験→LAF1308 試験																								
薬剤名の表記方法	Vilda = ビルダグリブチン, Met = メトホルミン, α -GI = α -グルコシダーゼ阻害薬																								
投与群の表記方法	1301 試験 <table border="1"> <tr> <td>本文</td><td>図表</td></tr> <tr> <td>Vilda + Met 群</td><td>Vilda + Met</td></tr> <tr> <td>Vilda + Met 250 mg 群</td><td>Vilda + Met 250 mg</td></tr> <tr> <td>Vilda + Met 500 mg 群</td><td>Vilda + Met 500 mg</td></tr> <tr> <td>Placebo (Met 単独) 群</td><td>Placebo + Met</td></tr> </table> 1303 試験 <table border="1"> <tr> <td>本文</td><td>図表</td></tr> <tr> <td>LMF237 群</td><td>LMF237</td></tr> <tr> <td>LMF237 50/250 mg 群</td><td>LMF237 50/250 mg</td></tr> <tr> <td>LMF237 50/500 mg 群</td><td>LMF237 50/500 mg</td></tr> <tr> <td>Placebo (Vilda 単独) 群</td><td>Placebo (Vilda)</td></tr> </table> LAF1308 試験 <table border="1"> <tr> <td>本文</td><td>図表</td></tr> <tr> <td>メトホルミンとの併用</td><td>Vilda + Met</td></tr> </table>	本文	図表	Vilda + Met 群	Vilda + Met	Vilda + Met 250 mg 群	Vilda + Met 250 mg	Vilda + Met 500 mg 群	Vilda + Met 500 mg	Placebo (Met 単独) 群	Placebo + Met	本文	図表	LMF237 群	LMF237	LMF237 50/250 mg 群	LMF237 50/250 mg	LMF237 50/500 mg 群	LMF237 50/500 mg	Placebo (Vilda 単独) 群	Placebo (Vilda)	本文	図表	メトホルミンとの併用	Vilda + Met
本文	図表																								
Vilda + Met 群	Vilda + Met																								
Vilda + Met 250 mg 群	Vilda + Met 250 mg																								
Vilda + Met 500 mg 群	Vilda + Met 500 mg																								
Placebo (Met 単独) 群	Placebo + Met																								
本文	図表																								
LMF237 群	LMF237																								
LMF237 50/250 mg 群	LMF237 50/250 mg																								
LMF237 50/500 mg 群	LMF237 50/500 mg																								
Placebo (Vilda 単独) 群	Placebo (Vilda)																								
本文	図表																								
メトホルミンとの併用	Vilda + Met																								

1 起原又は発見の経緯

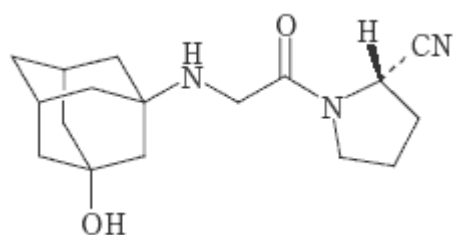
LMF237（販売名：エクメット配合錠，以下，本剤）は，ジペプチジルペプチダーゼ-4（dipeptidyl peptidase-IV，DPP-4）阻害薬であるビルダグリプチンとビグアナイド薬であるメトホルミン塩酸塩（以下，メトホルミン）を含有する配合剤であり，エクメット配合錠として 50/250 mg（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg）及び 50/500 mg（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/500 mg）の 2 剤型を有する。本剤は，ビルダグリプチン及びメトホルミン両薬剤の作用機序を有し，配合剤にすることで患者の服薬の利便性を向上させることを目的に開発され，「2 型糖尿病」を効能・効果として，2007 年 11 月に EU で承認されて以降，2015 年 6 月時点，120 の国と地域で承認され使用されている。

今回，日本人 2 型糖尿病患者に対する本剤の有効性及び安全性が臨床試験より確認されたこと，並びに，本剤と，それぞれ同用量の各単剤市販剤との併用と生物学的同等性が確認されたことから，2 型糖尿病患者に対する治療薬として，本剤の承認申請を行う。

1.1 本剤の配合成分

本剤の有効成分の一つであるビルダグリプチンは，内因性グルカゴン様ペプチド-1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）及びグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（glucose-dependent insulintropic polypeptide，GIP）の急速な分解を抑制し，これらの活性型の血漿中濃度を増加させる強力かつ選択的な DPP-4 阻害薬である。国内では 2010 年 1 月に「2 型糖尿病 ただし，下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。①食事療法，運動療法のみ，②食事療法，運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用」を効能・効果として製造販売承認を取得した後，2013 年 2 月にメトホルミンとの併用を含む「2 型糖尿病」の適応を取得した。

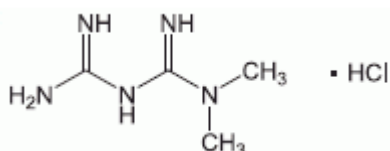
Figure 1-1 ビルダグリプチンの構造式



もう一つの有効成分であるメトホルミンは，肝の糖産生及び消化管の糖吸収を抑制し，末梢組織のインスリン感受性及びグルコース消費を増加させることによって血糖値を低下させるビグアナイド薬である。国内では 1961 年に発売され，長く臨床の場で使用されている。1970 年代後半，外国でビグアナイド薬の一つであるフェンホルミンで乳酸アシドーシスが問題となったことがきっかけで，国内でもメトホルミンの用法・用量が制限されてきた（最高投与量として 1 日 750 mg）。1990 年代に入り欧米でメトホルミンを使った大規模臨床試験が実施され，スルホニル尿素（sulfonylurea，SU）薬と比較して体重増加が認められない，インスリン抵抗性を改善す

る効果があるなどのメトホルミンの臨床的評価が見直され、現在欧米でメトホルミンは 2 型糖尿病治療における第一選択薬として幅広く用いられている。国内では、2010 年 5 月にメトグルコ錠が発売され、最高投与量として 1 日 2250 mg まで使用可能になった。現在、国内でメトホルミン製剤は複数市販されているが、高用量で用いることが可能なメトホルミン製剤はメトグルコ錠のみである。

Figure 1-2 メトホルミン塩酸塩の構造式



1.2 2 型糖尿病の臨床的特性

2 型糖尿病は、インスリン分泌不全及びインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝素因及び環境因子（肥満、高脂肪食、運動不足、加齢など）が関わり合うことにより発症する。インスリン分泌不全は、進行性の膵 β 細胞機能障害に伴うインスリン分泌低下により発現・進展する。また、肝からの糖放出の増大や末梢組織での糖取り込み低下などを進展することで、インスリン抵抗性が顕在化する。多くの 2 型糖尿病患者ではインスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両者を併せ持つと考えられるが、民族や個人によってその重みが異なっている（福島 他 2007）。

2 型糖尿病の病態の典型的な臨床所見である高血糖は、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両者の関与によるインスリン作用不足で引き起こされる。2 型糖尿病患者では、初めに食後高血糖が、その後空腹時高血糖が発現し、やがて慢性的な高血糖状態へと増悪する。食後高血糖は 2 型糖尿病の特徴の一つであり、食後速やかに分泌されるインクレチンの作用障害がその一因と考えられている（門脇 他編 2007）。

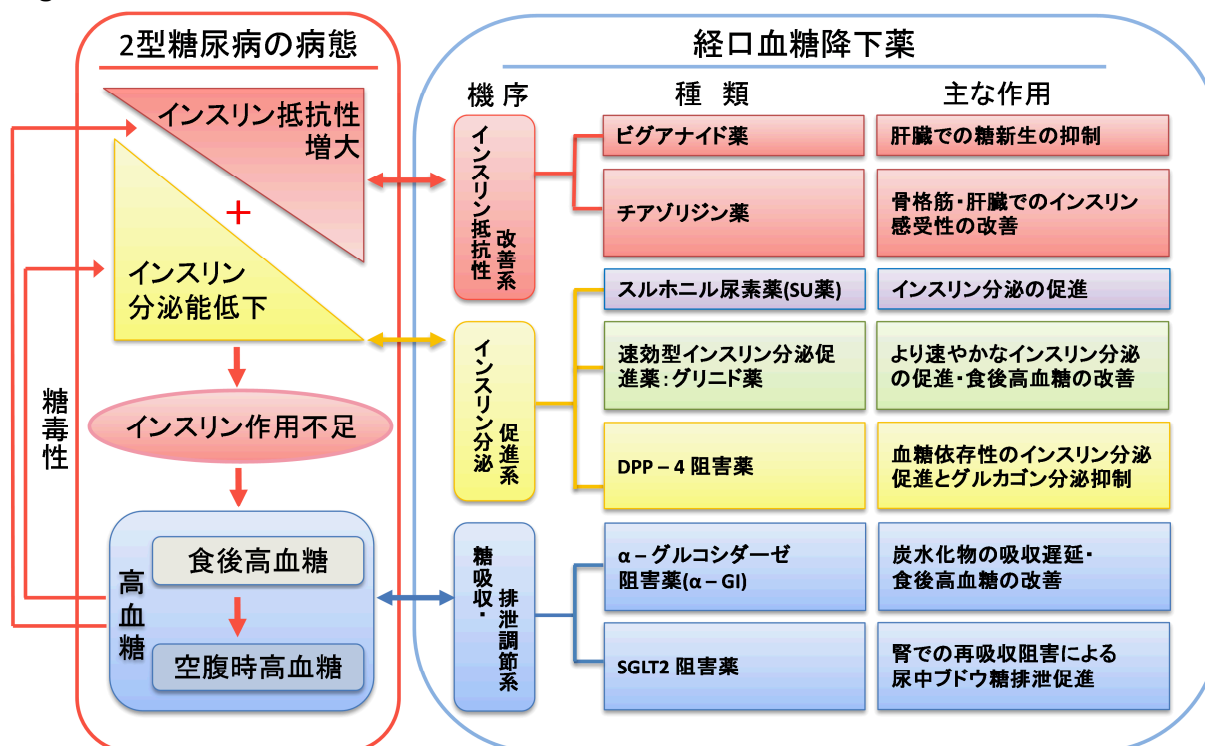
平成 24 年国民健康・栄養調査の結果（厚生労働省 健康局 2013）で、糖尿病の可能性を否定できない者（糖尿病予備群）は 1100 万人、糖尿病が強く疑われる者（糖尿病有病者）は 950 万人と推計された。平成 19 年の調査（それぞれ 1320 万人、890 万人）と比べて、糖尿病の可能性を否定できない者は平成 9 年の調査開始後初めて減少に転じたが、糖尿病が強く疑われる者は増加し続けている。

1.3 2 型糖尿病に対する治療の現状

糖尿病治療の目標は、糖尿病症状を除くことはもとより、糖尿病に特徴的な急性合併症と慢性合併症、糖尿病に併発しやすい合併症の発症、増悪を防ぎ、健康者と同様な日常生活の質を保ち、健康者と変わらない寿命を全うすることである。未治療や不十分な治療により血糖コントロール不良の状態が継続すると、網膜・腎の細小血管症、及び動脈硬化症、さらには神経障害、白内障などのさまざまな合併症が発症、進展する（日本糖尿病学会 編 2013）。

現在、国内で薬物療法に用いられる経口血糖降下薬には、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬、DPP-4 阻害薬、SU 薬、速効型インスリン分泌促進薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -glucosidase inhibitor, α -GI) 及び Na^+ /グルコース共役輸送担体 (sodium-dependent glucose transporter, SGLT) 2 阻害薬の 7 種類があり、いずれの薬剤も第一選択薬として使用可能である (Figure 1-3)。また、その作用機序により、インスリン抵抗性改善系、インスリン分泌促進系、及び糖吸収・排泄調節系に 3 分類され、メトホルミンを含むビグアナイド薬はインスリン抵抗性改善系に、ビルダグリプチンを含む DPP-4 阻害薬はインスリン分泌促進系に分類される。

Figure 1-3 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択



Source: 「糖尿病治療ガイド 2014-2015」 (日本糖尿病学会 編 2014) より引用改変

日本糖尿病学会では、治療目標を年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する必要があるものの、合併症予防のための血糖コントロール目標値を HbA1c 7.0%未満としている (Table 1-1)。

Table 1-1 血糖コントロール目標

目標	血糖正常化を目指す際の目標	合併症予防のための目標	治療強化が困難な際の目標
HbA1c (%)	6.0 未満	7.0 未満	8.0 未満

Source: 「糖尿病治療ガイド 2014-2015」 (日本糖尿病学会 編 2014)

「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013」（以下、糖尿病ガイドライン）（[日本糖尿病学会 編 2013](#)）では、個々の薬物の作用特性や副作用を考慮に入れながら、個々の患者の病態に応じて薬物を選択することを推奨するとともに、単独投与で良好な血糖コントロールが得られない場合〔HbA1c (NGSP) 7.0%以上が続く場合〕は、作用機序の異なる血糖降下薬の併用を考慮している。

糖尿病データマネジメント研究会（Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group, JDDM）が、2002 年から 2011 年にかけて経口血糖降下薬で治療中の 2 型糖尿病患者を対象に血糖コントロール状態を調査した結果（JDDM32）（[Oishi et al. 2013](#)），HbA1c（平均値）は 2002 年（N=6517）の 7.5%から 2011 年（N=13011）の 7.1%へと低下，治療目標（HbA1c 7.0%未満）を達成した患者の割合は 2002 年の 32.2%から 2011 年の 48.9%と増加しており，血糖コントロール状態は改善傾向を示した。本調査では，血糖コントロールが改善してきた要因の一つに，DPP-4 阻害薬とメトホルミンの高用量が承認され 2 型糖尿病の治療実態が変化してきたことがあげられている。

一方，同じく JDDM32 では，併用療法の割合が 2002 年には 47.2%（3073/6517 名），2011 年には 64.1%（8338/13011 名）に増加し，治療の主流が単独療法から併用療法にシフトしてきている。単独療法と併用療法別の HbA1c を見ると，2011 年時点の単独療法での HbA1c（平均値）は 7.0%未満と良好にコントロールされているが，併用療法での HbA1c（平均値）は 7.0%未満には達していない（[Oishi et al. 2013](#)）。この結果から，併用療法が積極的に実施されてきているものの，単独療法に比べて併用療法が必要な患者での HbA1c はいまだ治療目標には達しておらず，より良い血糖コントロールを目指して今後も増加が予測される併用療法の患者にとって，治療方法として十分とはいえないことが示唆される。

以上から，選択できる経口血糖降下薬の種類や併用療法が増えてきたことにより，全体として 2 型糖尿病患者の HbA1c の改善がみられるものの，いまだ血糖コントロールの状況は十分とはいえない。特に，合併症予防のための治療目標値である HbA1c 7.0%未満に達していない患者はいまだ 5 割以上存在しており，これらの患者が治療目標を達成するためには，より確実な血糖降下作用をもつ新たな治療選択肢が必要である。

1.4 本剤の薬理学的特性及び臨床的意義

科学的に合理的な組み合わせである

ビルダグリプチンは，グルコースなどの栄養素の摂取に伴い消化管から血中に分泌されるインクレチンの分解酵素である DPP-4 を，選択的かつ可逆的に阻害する。この阻害作用により，内因性インクレチンの濃度を高めることで血糖依存性にインスリン分泌を促進させるとともに，グルカゴンの分泌を抑制し血糖降下作用を発揮する。一方，メトホルミンは，肝の糖産生及び消化管からの糖吸収を抑制し，末梢組織のインスリン感受性及びグルコース消費を増加させインスリン抵抗性を改善することによって血糖降下作用を示す。よって，インスリン分泌不全とインスリン

抵抗性により高血糖を呈している 2 型糖尿病患者にビルダグリプチンとメトホルミンを投与することで、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性の両要因を改善することが可能となる。

なお、GLP-1 濃度を高めるのはビルダグリプチンの主な作用であるが、メトホルミンにも GLP-1 濃度を高めるとの報告 (Mannucci et al. 2004) があり、ビルダグリプチンとメトホルミンを併用投与すると、各薬剤を単独投与した時より血中 GLP-1 濃度が増加することが臨床試験データで確認されている (D'Alessio et al. 2009)。ビルダグリプチンとメトホルミン併用時には両剤が相加的に GLP-1 濃度を上げる作用があると考えられ、これらの薬剤での併用療法は各薬剤の単独療法を上回る血糖降下作用が期待できる。

また、ビルダグリプチンの GLP-1 を介したインスリン分泌促進作用は血糖依存性であることと、メトホルミンの血糖改善効果はインスリン分泌促進を介さないことから、これら薬剤の併用は低血糖の発現リスクが低い組合せと考えられる。

我が国の糖尿病ガイドラインでは、第一選択薬の経口血糖降下薬の単独投与で十分な血糖コントロールが得られない場合は、第一選択薬の増量、より血糖改善効果の強い血糖降下薬への変更に加え、作用機序の異なる経口血糖降下薬の併用療法を推奨している。DPP-4 阻害薬であるビルダグリプチンとビグアナイド薬であるメトホルミンの併用療法は 2 型糖尿病患者のインスリン分泌機能不全及びインスリン抵抗性という異なる作用機序へのアプローチを可能とし、各薬剤の単独療法を上回る血糖降下作用が期待できる。

実際の医療現場で汎用される併用療法の組み合わせである

JDDM32 によると、2011 年に併用療法として使用された経口血糖降下薬の種類別処方割合は、SU 薬が 52.0% (6763/13011 名)、ビグアナイド薬が 47.7% (6200/13011 名)、DPP-4 阻害薬が 30.7% (3995/13011 名) と上位を占めた。ビグアナイド薬の併用療法としての処方割合は 2002 年の 28.7% (1869/6517 名) から、2011 年に 47.7% (6200/13011 名) と大幅に増加している (Oishi et al. 2013)。2014 年 5 月時点の株式会社医療情報総合研究所 (Japan Medical Information Research Institute Inc., JMIRI) のデータでは、メトホルミンは 500, 750, 1000, 1500 mg/日のすべての用量で主に併用療法として用いられていた (Table 1-2)。また、メトホルミンと他の経口血糖降下薬を併用している患者のうち約 7 割は、DPP-4 阻害薬との併用であった。

これら昨今の処方動向から、メトホルミンは単独療法より併用療法で用いられており、主に DPP-4 阻害薬と併用されていることが示唆された。

Table 1-2 メトホルミン治療での単独療法と併用療法の割合

	全体 N=16053	500 mg/日 N=5676	750 mg/日 N=3895	1000 mg/日 N=3174	1500 mg/日 N=2061
単剤療法	16.6%	19.8%	14.4%	15.4%	12.4%
併用療法	83.4%	80.2%	85.6%	84.6%	87.6%

Source: JMIRI 2014 年 5 月データ

N: 2014 年 5 月の処方数

配合剤は併用療法を必要とする 2 型糖尿病患者のアドヒアランスを向上させる

2 型糖尿病患者の薬物療法で、アドヒアランス（患者が積極的に治療方針決定に参加することによる治療遵守）も血糖コントロールの改善の要因の一つとなる。アドヒアランスを前向きに評価した大規模コホートでは、経口血糖降下薬で治療中の 2 型糖尿病患者において、アドヒアランスの低い患者に比べアドヒアランスの高い患者で HbA1c（平均値）が 1.4%低かったとの報告がある（[Scherthaner 2010](#), [Guillausseau 2003](#)）。また、別の後ろ向き研究では、アドヒアランスが 10%低下するごとに HbA1c は 0.10%~0.15%悪化すると報告している（[Scherthaner 2010](#)）。

アドヒアランスを低下させる要因としては、単独療法から併用療法に移行する際の薬剤の種類と錠数の増加（[Thayer, et al, 2010](#), [Dailey et al, 2001](#), [Hutchins et al, 2011](#)），及び投与回数の増加（[Paes AH et al. 1997](#), [Guillausseau 2003](#), [Kardas 2005](#)）が挙げられ、併用療法のアドヒアランスを向上させる方策の一つとして配合剤の使用が考えられる。配合剤の使用により、アドヒアランスを低下させる要因である薬剤錠数の増加、治療の複雑さ、及び投与回数の増加を回避可能である。

治療効果（HbA1c の低下）とアドヒアランスを併用療法と配合剤との間で比較したメタアナリシス（[Han et al. 2012](#)）では、併用療法の患者よりも配合剤治療の患者で HbA1c は有意に低く（-0.53%, $p < 0.0001$, $N=3386$ ），アドヒアランスは有意に高かった（8.6%, $p=0.0162$, $N=33309$ ）。また、前治療別でも、前治療が単独療法の患者では、併用療法に切り替えるよりも配合剤に切り替える方がアドヒアランスは高く、前治療が併用療法の患者では、併用療法を継続するよりも配合剤に切り替える方がアドヒアランスは高かった。

また、DPP-4 阻害薬とメトホルミンの配合剤治療を受けている患者の方が、それぞれの単剤で併用療法を受けている患者よりも血糖コントロールが良好で、治療満足度が高いという調査報告もある（[Benford et al. 2012](#)）。

以上から、ビルダグリプチンとメトホルミンとの配合剤である本剤は、科学的合理性があり、実際の医療現場で汎用される併用療法の組み合わせであり、アドヒアランスの向上等の面からも配合剤としてのニーズは高いと考える。

2 本剤の治療上の位置付け

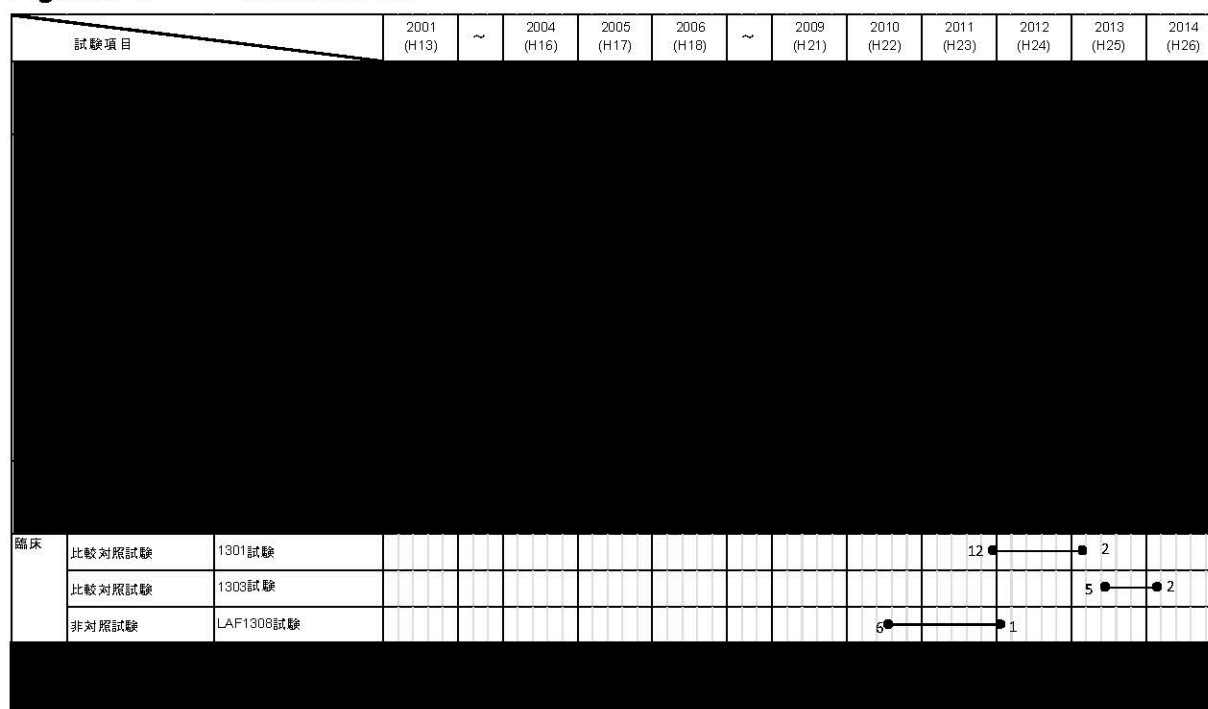
現在、糖尿病領域では複数の配合剤が市販されているが、これまでに DPP-4 阻害剤とメトホルミンを組み合わせた配合剤は日本では存在していない。ビルダグリプチンとメトホルミンの配合剤である本剤は、科学的合理性があり、実際の医療現場で汎用される併用療法の組み合わせであり、アドヒアランスの向上等の面からも配合剤としてのニーズは高いと考える。今後高用量メトホルミン（1000 mg/日以上）の使用の増加が期待されることも考慮して、本剤 50/250 mg 及び本剤 50/500 mg の 2 製剤を市場に供することで、現在もなお十分とはいえない 2 型糖尿病治療の現場で有効な治療の選択肢を増やすことができ、本剤の臨床的意義は大きいと考えた。

なお、システマティックレビューで、配合剤使用によって経済的負担の軽減や医療資源の節約になると報告されている（Hutchins et al, 2011）。日本でも配合剤の薬価は単剤を併用するよりも安くなるため、医療費の軽減に貢献できると期待する。

3 開発の経緯

開発の経緯図を Figure 3-1 に示す。

Figure 3-1 開発の経緯図



3.1 品質に関する試験

本剤は、有効成分にビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg、又はビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/500 mg を含有するフィルムコーティング錠である。

本剤の製造方法としては、XXXXXXXXXX法を採用した。規格及び試験方法は、ICH で合意された各種ガイドラインに準拠して試験を行い、その試験結果に基づき設定された外国の規格及び試験方法を国内の記載要領に従って整備した。

本剤の長期保存試験及び加速試験は、各 3 ロットを用いて ICH ガイドラインに従い、ノバルティス社が外国で実施した。また、光安定性試験は、各 1 ロットを用いて ICH ガイドラインに従い、ノバルティス社が外国で実施した。本剤の有効期間は、長期保存試験（24 ヶ月）及び加速試験の結果から、有効期間を 36 ヶ月とした。なお、継続中の長期保存試験は有効期間まで継続する予定である。

3.2 非臨床に関する試験

本剤は、ビルダグリプチン及びメトホルミンの承認用量・用法の範囲内で組み合わせられている。ビルダグリプチンは 2013 年 2 月にメトホルミンとの併用を含む 2 型糖尿病の適応を取得しており、承認申請時に提出した臨床薬理試験結果及び公表文献において、両剤の併用時の薬理及び薬物動態プロファイルは明らかにされていることから、本剤の特徴を明らかにするための非臨床試験（薬理試験、薬物動態試験）は実施しなかった。

3.2.1 毒性試験

ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与による毒性試験として、ラット及びイヌを用いた用量漸増投与毒性試験、2 週間及び 13 週間反復投与毒性試験、並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験を実施した。ビルダグリプチンとメトホルミンを予定最高臨床用量における本剤の配合比 1 : 10（ビルダグリプチン : メトホルミン）に基づき併用投与した結果、併用投与による新たな毒性の発現はみられず、各単剤の毒性の増強も認められなかった。一部の毒性試験の無毒性量における曝露量は本剤を投与したヒトの曝露量を下回る値であったが、ビルダグリプチン及びメトホルミン単剤のこれまでの臨床使用において、毒性試験でみられた変化に関連した副作用が認められていないことから、本剤の臨床使用において新たな安全性上のリスクとなる可能性は低いものと考えられた。

本剤における一部の不純物の規格値が、製剤の不純物に関する ICH ガイドライン「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（ICH Q3B）」で規定される安全性の確認が必要な不純物の閾値を超えることから、単回及び反復投与毒性試験、復帰突然変異試験並びに染色体異常試験の成績からその安全性を評価した。その結果、いずれの不純物についても規格値までの安全性は確認されているものと判断した。

3.3 国内での臨床開発の経緯

本剤の国内での開発に際して、効能・効果を「2 型糖尿病」とし、主にビルダグリプチン及びメトホルミンの併用投与からの切替え、並びにビルダグリプチン又はメトホルミン単独投与で効果不十分な患者に本剤の投与を可能とすることを目指した。

配合用量は、ビルダグリプチンの承認用法・用量 50 mg 1 日 2 回に合わせて本剤の用法を 1 日 2 回とし、1 日 2 回の用法に合うメトホルミンの配合用量を選択した。メトホルミン（メトグルコ錠）の承認用法・用量は、「1 日 500 mg より開始し、1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常 1 日 750～1500 mg とする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日最高用量は 2250 mg までとする。」であり、幅広い用量選択が可能となっている。メトホルミンの配合用量は、従前の承認用量（750 mg/日以下）だけではなく、750 mg/日を超えた高用量化の医療ニーズに対応可能となるよう考慮して、本剤 1 錠中のメトホルミンの配合用量を 250 mg と 500 mg の 2 用量を選択した [\[2.5-1.2.2 項\]](#)。

臨床開発は「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に計画した。ビルダグリプチンがメトホルミンとの併用を含む「2 型糖尿病」の適応を取得する際に実施した LAF1308 試験で、ビルダグリプチンとメトホルミンの併用データはあるものの、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に関する Q&A では、併用療法長期投与試験は安全性の確認が主目的であることから、経口血糖降下薬の配合剤の有効性を確認する検証試験とは認められず、適切なデザインによる検証試験が必要であるとされている。したがって、2011 年より、LMF237 の配合剤としての有効性及び安全性を確認する目的で、メトホルミン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象にビルダグリプチンとメトホルミンを併用した、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（1301 試験）を計画・実施した。1301 試験では、メトホルミン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対するビルダグリプチンの上乗せ効果が検証された。

1301 試験と並行して、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）とは、[REDACTED] 年に [REDACTED] の相談を実施し、[REDACTED] に関する助言を得た。主な合意事項を以下に示した。

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

これらの助言を踏まえ、本承認申請を目的とした臨床データパッケージを策定し、2013 年より、ビルダグリプチン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に本剤の有効性及び安全性を確認する、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（1303 試験）を計画・実施した。1303 試験では、ビルダグリプチン単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対するメトホルミンの上乗せ効果が検証された。

その他、第 I 相試験として生物学的同等性を確認するため、[REDACTED] 年より、1101 試験及び 1102 試験を実施した。この結果、本剤 50/250 mg 及び 50/500 mg は、ビルダグリプチンの単剤及びメトホルミンの単剤をそれぞれ同用量併用した場合と生物学的に同等であることが確認された。

3.3.1 臨床データパッケージ

本剤承認申請のための臨床データパッケージを Table 3-1 に示す。

日本人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験 2 試験 [1101 試験 (50/500 mg 製剤), 1102 試験 (50/250 mg 製剤)], 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした比較対照試験 2 試験 (メトホルミンで効果不十分な患者にビルダグリプチンを併用した場合の有効性及び安全性を評価した 1301 試験, ビルダグリプチンで効果不十分な患者に本剤を投与した場合の有効性及び安全性を評価した 1303 試験), 及びビルダグリプチンをメトホルミン, チアゾリジン薬, α -GI, 及び速効型インスリン分泌促進薬と 52 週間併用した場合の長期安全性を確認した長期投与試験 (LAF1308 試験) を評価資料として臨床データパッケージを構成した。なお, 1101 試験では本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響も検討した。

LAF1308 試験では, ビルダグリプチン及び高用量メトホルミン (1000 mg/日以上) を長期併用投与した被験者数が限られているため, 外国人 2 型糖尿病患者を対象とし高用量メトホルミンを長期 (52 週以上) 併用した 3 試験 (LAF2308 試験, LAF2338 試験, LAF2354 試験) の併合データを参考資料として利用した。また, ビルダグリプチンの特定使用成績調査 (LAF1404 試験) で高用量メトホルミン (1000 mg/日以上) を併用した日本人患者のデータも参照することとした。

Table 3-1 臨床データパッケージ

区分		評価	参考
生物学的同等性		1101 試験	—
		1102 試験	
有効性・安全性	比較対照試験	1301 試験	—
		1303 試験	
	非対照試験 (長期投与)	LAF1308 試験	
その他 (長期安全性)			外国長期併合データ (LAF2308 試験, LAF2338 試験, LAF2354 試験) 特定使用成績調査 (LAF1404 試験) ^{a)}

a) 高用量メトホルミン (1000 mg/日以上) との併用データ 〇〇年〇月〇日時点で調査が終了し調査票が固定された患者のデータ)

3.3.2 生物学的同等性試験 (1101 試験, 1102 試験)

日本人健康成人男性 48 名を対象として本剤 50/500 mg とビルダグリプチン単剤及びメトホルミン単剤併用の生物学的同等性を, 日本人健康成人男性 49 名を対象として本剤 50/250 mg と単剤併用の生物学的同等性を検討した (1101 試験及び 1102 試験) [2.7.1-2 項]。本剤 50/500 mg と 50/250 mg のいずれも, 配合剤と単剤併用間のビルダグリプチン及びメトホルミンの C_{max} (最高血漿中薬物濃度) 及び AUC_{last} [血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~最終定量可能時点)] の幾何平均値の比の 90%信頼区間は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (2012 年 2 月 29 日, 薬食審査発 0229 第 10 号) の生物学的同等性の基準 (幾何平均値の比の 90%信頼区間:

0.8～1.25) を満たした。以上より、本剤 50/500 mg 錠及び 50/250 mg 錠はそれぞれの単剤併用と生物学的に同等と判断した。

食事の影響

1101 試験において、日本人健康成人男性 24 名を対象として本剤 50/500 mg を経口投与し、食事の影響を検討した[2.7.1-2.1.2 項]。ビルダグリプチンの C_{max} 及び AUC_{last} について、空腹時投与と比較して食後投与時の値は変化せず、食事の影響はみられなかった。メトホルミンの C_{max} は空腹時投与と比較して食後投与で 26%低下したが、AUC_{last} は有意に変化せず、単剤投与時と同様の結果であった。以上のことから、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の程度は、各製剤の単剤を投与したときの食事の影響と同程度であることが示唆された。

3.3.3 国内比較対照試験（1301 試験）

メトホルミン（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）の単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者 139 名を対象とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、12 週間投与の並行群間比較試験を実施した。基礎療法であるメトホルミンと併用してビルダグリプチン 50 mg 又はプラセボを 1 日 2 回朝夕に経口投与し、メトホルミン単独投与に対するメトホルミンへのビルダグリプチン上乗せ投与の優越性を検証した。

主要評価項目である最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間差 [Vilda + Met 群 - Placebo (Met 単独) 群] は -0.98% であり、群間比較の結果、群間に有意な差が認められた ($p < 0.001$, ANCOVA)。得られた群間差は、0.5%以上の差であることから、臨床的にも意味のある差と考えられる (Table 3-2)。

Table 3-2 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較（1301 試験, FAS）

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Difference in adjusted mean change (Vilda - Comparator)		
				Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Vilda + Met	68	7.99 (0.10)	-1.07 (0.06)	-0.98 (0.09)	(-1.15, -0.80)	< 0.001 *
Placebo + Met	70	8.01 (0.12)	-0.09 (0.06)	-	-	-

Source : 5.3.5.1-1301 試験-Table 14.2-1.1

HbA1c 単位 : %

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は、Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は、ベースライン後から投与 12 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

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

補正平均及びその標準誤差、95%信頼区間、p 値は、投与群及びメトホルミンの用量を分類変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準両側 5%で有意（治験実施計画書で規定した閉手順による階層的な検定方法による）

副次評価項目であるメトホルミン用量別の最終評価時における HbA1c のベースラインからの変化量は Vilda + Met 250 mg, Vilda + Met 500 mg とともに -1.06% であり、基礎療法であるメトホルミンの用量によらず、いずれもベースラインから有意に低下し（いずれも $p < 0.001$, ANCOVA）、臨床的に意味のある 0.5% 以上の HbA1c 低下が認められた（Table 3-3）。

**Table 3-3 メトホルミン用量別の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量
(1301 試験, FAS)**

			Adjusted mean change (Endpoint – Baseline)		
Treatment	n	Baseline mean (SE)	Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Vilda + Met 250 mg	34	7.91 (0.13)	−1.06 (0.09)	(−1.24, −0.88)	< 0.001 *
Vilda + Met 500 mg	34	8.07 (0.15)	−1.06 (0.09)	(−1.24, −0.88)	< 0.001 *

Source : 5.3.5.1-1301 試験-Table 14.2-1.2

HbA1c 単位 : %

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は、Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は、ベースライン後から投与 12 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

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

補正平均及びその標準誤差、95%信頼区間、p 値は、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準 5% で有意（治験実施計画書で規定した閉手順による階層的な検定方法による）

有害事象の発現率は、Vilda + Met 群で 44.1% (30/68 名)、Placebo (Met 単独) 群で 41.4% (29/70 名) であり、投与群間で同程度であった。基本語 (PT) 別で発現率が最も高かった有害事象はいずれの投与群でも鼻咽頭炎であり、その発現率は Vilda + Met 群 (7.4%, 5 名) と Placebo (Met 単独) 群 (5.7%, 4 名) で同程度であった。ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与時の有害事象のほとんどが、発現率及び発現内容ともにメトホルミン単独投与時と大きな違いはなかった。いずれの投与群でも低血糖の発現はなく、忍容性は良好であった。

以上の成績から、メトホルミン (250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回) の単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対するビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の上乗せ効果が検証された。

3.3.4 国内比較対照試験 (1303 試験)

ビルダグリプチン (50 mg 1 日 2 回) の単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者 171 名を対象とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、14 週間投与の並行群間比較試験を実施した。LMF237 (50/250 mg 又は 50/500 mg) 又は LMF237 プラセボ (ビルダグリプチン 50 mg) を 1 日 2 回朝夕に経口投与し、ビルダグリプチン単独投与に対する LMF237 の優越性を検証した。

主要評価項目である最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間差 [LMF237 群 - Placebo (Vilda 単独) 群] は -0.98% であり、群間比較の結果、群間に有意な差が認められ ($p < 0.001$, ANCOVA), ビルダグリプチン単独投与に対する LMF237 の優越性が検証された。HbA1c の臨床的に意味のある改善は 0.5% 以上とされており、得られた群間差は、0.5% 以上の差であることから、臨床的にも意味のある差と考えられる (Table 3-4)。

Table 3-4 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較 (1303 試験, FAS)

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Difference in adjusted mean change (LMF237 - Comparator)		
				Mean (SE)	(95% CI)	p-value
LMF237	115	7.91 (0.08)	-0.83 (0.06)	-0.98 (0.10)	(-1.17, -0.79)	< 0.001 *
Placebo (Vilda)	56	7.97 (0.11)	0.14 (0.08)	-	-	-

Source : 5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-1.1

HbA1c 単位 : %

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は、Day 1 より前の直近 (規定来院・規定外来院を問わず) の測定値を採用

最終評価時は、ベースライン後から投与 14 週時の規定来院日までに実施された最後 (規定来院・規定外来院を問わず) の測定値

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

補正平均及びその標準誤差, 95%信頼区間, p 値は、投与群を分類変数、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準両側 5% で有意 (治験実施計画書で規定した閉手順による階層的な検定方法による)

副次評価項目であるメトホルミン配合用量別の最終評価時における HbA1c のベースラインからの変化量は、LMF237 50/250 mg 群で -0.61%, LMF237 50/500 mg 群で -1.04% であり、いずれの投与群でもベースラインから有意に低下し (いずれも $p < 0.001$, ANCOVA), 臨床的に意味のある 0.5% 以上の HbA1c 低下が認められた。また、LMF237 50/500 mg 群では、HbA1c 変化量が LMF237 50/250 mg 群よりも大きく、統計学的検定は実施していないものの、LMF237 50/500 mg の血糖コントロール改善効果は LMF237 50/250 mg よりも大きい傾向が示された (Table 3-5)。

Table 3-5 メトホルミン用量別の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量 (1303 試験, FAS)

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (Endpoint - Baseline)		
			Mean (SE)	(95% CI)	p-value
LMF237 50/250 mg	56	7.97 (0.11)	-0.61 (0.06)	(-0.73, -0.49)	< 0.001 *
LMF237 50/500 mg	59	7.86 (0.11)	-1.04 (0.06)	(-1.16, -0.92)	< 0.001 *

Source : 5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-1.2

HbA1c 単位 : %

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は、Day 1 より前の直近 (規定来院・規定外来院を問わず) の測定値を採用

最終評価時は、ベースライン後から投与 14 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

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

補正平均及びその標準誤差，95%信頼区間，p 値は，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準両側 5%で有意（治験実施計画書で規定した閉手順による階層的な検定方法による）

有害事象の発現率は LMF237 群で 43.5%（50/115 名），Placebo（Vilda 単独）群で 67.9%（38/56 名）であり，LMF237 群で低かった。PT 別で発現率が最も高かった有害事象は，いずれの投与群でも鼻咽頭炎であり，その発現率は LMF237 群（9.6%，11/115 名）と比較し Placebo（Vilda 単独）群（17.9%，10/56 名）で高かった。LMF237 群のメトホルミン用量別の有害事象の発現率は LMF237 50/250 mg 群で 44.6%（25 名），LMF237 50/500 mg 群で 42.4%（25 名）であり，両群で大きな違いは認められなかった。LMF237 投与時の有害事象発現率は，ビルダグリプチン単独投与時と比べて低かったが，有害事象の発現内容に投与群間で大きな違いは認められなかった。また，メトホルミンの用量増加に伴って有害事象の発現率や高度の有害事象発現率が高くなる傾向も認められなかった。いずれの投与群でも低血糖の発現はなく，忍容性は良好であった。

以上の成績から，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対するメトホルミン（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）の上乗せ効果が検証された。

3.3.5 国内長期投与試験（LAF1308 試験）

メトホルミン，チアゾリジン薬， α -GI，又はグリニドの単独投与で効果不十分な日本人 2 型糖尿病患者を対象とした，多施設共同，非盲検，非対照，長期投与試験を実施した。基礎療法である経口血糖降下薬と併用してビルダグリプチン 50 mg を 1 日 2 回朝夕に経口投与し，ビルダグリプチンの長期併用投与時の安全性及び有効性を評価した（ビルダグリプチンの効能追加承認申請時に既提出）。

LAF1308 試験全体で組入れられた被験者は 245 名で，メトホルミンと併用した被験者は 58 名であった。

メトホルミンで効果不十分な 2 型糖尿病患者での有害事象の発現率は 94.8%（55/58 名）であり，発現率が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎（29.3%，17 名）であり，次いで咽頭炎（17.2%，10 名），便秘（15.5%，9 名）であった。投与期間別の集計では，投与期間の延長に伴って有害事象の有害事象発現率の増加及び重症度が悪化する傾向は認められなかった。1 名の被験者に低血糖症状が認められた。重症度は軽度で，治験薬との関連は否定されなかった。

また，長期併用投与による血糖コントロール改善効果の持続性は，最終評価時の HbA1c（JDS）の変化量で -0.75% と臨床的に意味のある低下を示した。また，半数以上の被験者で治療目標が達成され〔最終評価時の HbA1c（JDS）が 6.5% 未満〕，約 70%の被験者で臨床的に意味のある HbA1c（JDS）の低下がみられた〔最終評価時の HbA1c（JDS）の低下量が 0.5% 以上〕。

以上より、ビルダグリプチンとメトホルミンの長期併用投与により発現率が増加する有害事象はなく、投与期間の延長により、有害事象発現率の増加及び重症度が悪化する傾向もなく安全に使われること、及び長期にわたり良好な血糖コントロールが得られることが示された。

3.3.6 特定使用成績調査（LAF1404 試験）（参考）

エクア錠 50 mg 特定使用成績調査〔本剤（エクア錠）と他の経口血糖降下薬やインスリンとの併用療法時の長期安全性の検討〕で、エクア錠投与開始時にメトホルミン 1000 mg/日以上を併用していた日本人 2 型糖尿病患者 61 名を対象に、両剤を長期併用した場合の安全性を確認した（●年●月●日をデータのカットオフとする中間集計）。

有害事象は 3 名 7 件（4.92%）に認められ、その内訳は血中尿素増加・血中尿酸増加（1 名、各 1 件）、脳梗塞・急性心不全・深部静脈血栓症・上気道の炎症（1 名、各 1 件）、低血糖症（1 名 1 件）であった。このうち低血糖症のみが薬剤との因果関係があると判定された。

以上、実際の使用実態下で、日本人 2 型糖尿病患者にビルダグリプチンと高用量メトホルミンを長期に併用した場合の安全性に問題は認められず、ビルダグリプチンは高用量メトホルミンとの併用によっても長期にわたり安全に使用できる薬剤であることが示唆された。

4 推奨される使用法

本剤 50/250 mg と 50/500 mg を使用する主な患者集団は、生物学的同等性試験と 2 型糖尿病患者を対象とした比較対照試験成績等から、以下のように想定される。

1. ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与で安定した効果が得られている患者に対する切替え

本剤 50/250 mg と 50/500 mg は、いずれも、同用量のビルダグリプチン及びメトホルミンとの併用と生物学的に同等であることから、ビルダグリプチン、メトホルミンの併用投与により安定した効果が得られている患者に対して、同用量の配合成分を含有する本剤への切替えが考えられる。この場合、服薬剤数が 1 剤となることにより、アドヒアランスの向上に伴う血糖コントロールの改善が期待される。

2. ビルダグリプチン単剤投与で効果不十分な患者に対する切替え

2 型糖尿病患者を対象に国内で実施した 1303 試験で、ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単独投与で効果不十分な患者に対するメトホルミン（250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回）の上乗せ効果が確認された。また、メトグルコ錠の添付文書で「通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始」することが推奨されている。これらに基づき、ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単独投与で効果不十分な患者には、本剤 50/250 mg 及び 50/500 mg の選択肢があるが、当該患者に対しては、通常、本剤 50/250 mg から使用することが推奨される。この場合も、服薬剤数を増やすことなく、血糖コントロールの改善が期待できる。

3. メトホルミン単剤投与で効果不十分な患者に対する切替え

2 型糖尿病患者を対象に国内で実施した 1301 試験で、メトホルミン (250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回) の単独投与で効果不十分な患者に対するビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の上乗せ効果が確認された。したがって、メトホルミン 250 mg 1 日 2 回の単独投与で効果不十分な患者には、本剤 50/250 mg への切替えが適切であり、メトホルミン 500 mg 1 日 2 回の単独投与で効果不十分な患者には本剤 50/500 mg への切替えが考えられる。この場合、服薬剤数を増やすことなくさらなる血糖コントロールの改善が期待できる。

4. 本剤 50/250 mg 投与、又はビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 250 mg 1 日 2 回の併用投与で効果不十分な患者に対する本剤 50/500 mg への増量

2 型糖尿病患者を対象に国内で実施した 1303 試験で、統計学的検定は実施していないものの、本剤 50/500 mg の血糖コントロール改善効果は本剤 50/250 mg よりも大きい傾向が示されたことから、本剤 50/250 mg から本剤 50/500 mg への増量により血糖コントロールの改善が期待できる。したがって、本剤 50/250 mg 投与で効果不十分な患者に、メトホルミンの増量効果を期待して、本剤 50/500 mg に切り替えて投与することは可能であり、この場合も、服薬剤数を増やすことなく血糖コントロールの改善が期待できる。

また、本剤 50/250 mg の配合用量であるビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン 250 mg 1 日 2 回の併用投与で効果不十分な患者も同様に本剤 50/500 mg に切り替えて投与することも可能であり、この場合、血糖降下作用の増強に加えて、服薬剤数が 1 剤となることによるアドヒアランスの向上により、さらなる血糖コントロールの改善が期待される。

5 特徴及び有用性

本剤は、日本で最初の、DPP-4 阻害薬とメトホルミンの配合剤である

我が国の糖尿病ガイドラインでは、第一選択薬の経口血糖降下薬の単独投与で十分な血糖コントロールが得られない場合は、第一選択薬の増量、より血糖改善効果の強い血糖降下薬への変更に加え、作用機序の異なる経口血糖降下薬の併用療法を推奨している。しかし、これまでにインスリン分泌の促進作用を有する DPP-4 阻害薬とインスリン抵抗性改善作用を有するビグアナイド薬を組み合わせた配合剤は日本では存在していなかった。

2 型糖尿病の病態はインスリン分泌不全とインスリン抵抗性を併せ持つことから、ビルダグリプチンとメトホルミンの併用療法で両者を改善することは科学的に理にかなっており、また、「作用機序の異なる経口血糖降下薬の組み合わせ」という、糖尿病ガイドラインの推奨条件を満たしている。ビルダグリプチンは、既に 2 型糖尿病患者に対するメトホルミンとの併用療法として国内で承認され、安全性及び有効性が確認されていることもあり、ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与は医療現場でも汎用されている組み合わせである。

本剤は、メトホルミンの高用量化に対応可能である

2010 年にメトホルミンの高用量処方が承認されて以降、高用量メトホルミンの処方が増加しているが、これまでにメトホルミン高用量化に対応する配合剤はない。

本剤 1 錠中のメトホルミン配合用量は 250 mg 及び 500 mg の 2 用量である。本剤 50/250 mg を用いることにより、国内でのメトホルミンの処方として最も多いメトホルミン 500 mg/日（1 日 2 回）に対応可能なだけでなく、本剤 50/500 mg を用いることによって 1000 mg/日（1 日 2 回）処方にも 1 回 1 錠で対応可能である。

メトホルミンの高用量化が進む状況下でも、2 型糖尿病患者は服薬する製剤の種類及び錠数を削減することが可能となり、アドヒアランス向上が期待できる。

本剤は、ビルダグリプチン又はメトホルミンの各単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する

1301 試験及び 1303 試験で、メトホルミン単独投与で効果不十分、あるいはビルダグリプチン単独投与で効果不十分な日本人の 2 型糖尿病患者に対し、ビルダグリプチン、メトホルミンをそれぞれ上乗せする本剤の投与が有効であり、良好な血糖コントロールを示すことを確認した。これまでに、2 型糖尿病領域では二重盲検比較試験で両方向からの効果改善を確認した配合剤はなく、各単独療法で十分な血糖コントロールが得られない患者が併用療法に切り替える際に本剤を用いることを積極的に推奨できる。

低血糖の発現リスクが低い

低血糖は、2 型糖尿病患者の治療で最も注意を要する事象の一つであり、特に経口血糖降下薬の併用療法では低血糖の発現リスクを抑え血糖コントロールすることは重要である。

1301 試験、1303 試験、いずれの試験でも低血糖症状は認められなかった。また、LAF1308 試験で、52 週間の試験期間中、1 名の被験者に低血糖症状が認められたものの、当該事象の重症度は軽度でグレード 1 であった。よって、本剤は、併用療法が必要な 2 型糖尿病患者で低血糖の発現リスクを抑えながら、良好な血糖コントロールが可能であると考ええる。

体重を増加させることなく血糖コントロールが可能である

ビルダグリプチン、メトホルミンともに単独投与では体重が増加しにくいという特徴を有している。

1301 試験及び 1303 試験、いずれの試験、いずれの投与群でも体重の最終評価時のベースラインからの変化量（平均値）は、ほとんど変動しなかった。また、LAF1308 試験でビルダグリプチン及びメトホルミンを 52 週間長期併用した際、体重の最終評価時のベースラインからの変化量は 0.51 kg であった。

以上、ビルダグリプチン及びメトホルミンを併用した状況で体重の変動はほとんど認められず、本剤の投与でも患者の体重を増加させることなく血糖コントロールが可能であると考ええる。

本剤は、服薬の利便性を高めアドヒアランスを向上させることで、良好な血糖コントロールが期待できる

ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与を必要とする 2 型糖尿病患者に本剤を用いることで、患者の服薬錠数を減らすことが可能となる。また、いずれか一方の単剤の飲み忘れを防ぐことで、確実な併用投与が可能となり、患者のアドヒアランスを増加させる。

したがって、本剤は、ビルダグリプチンとメトホルミン併用投与で安定した血糖コントロールが得られている 2 型糖尿病患者、及び単剤から併用への切替えが必要な 2 型糖尿病患者での服薬の利便性を高め、アドヒアランスを向上させることで、良好な血糖コントロールを維持することが可能となる。

6 まとめ

2 型糖尿病患者に対する治療は選択できる経口血糖降下薬の種類が増え、併用療法も含め積極的な薬物治療が行われているものの、いまだ血糖コントロールの状況は十分とはいえない。特に、合併症予防のための治療目標値である HbA1c 7.0%未満に達していない患者はいまだ 5 割以上存在している。昨今、配合剤によるアドヒアランスの向上が期待され、糖尿病領域ではこれまでに複数の配合剤が医療現場で使用されているものの、これまでに DPP-4 阻害薬とビグアナイド薬を組み合わせた配合剤は日本では存在していなかった。本剤は、DPP-4 阻害薬であるビルダグリプチンとビグアナイド薬であるメトホルミンの配合剤であり、2 型糖尿病患者でのインスリン分泌促進とインスリン抵抗性改善の両面からの治療が 1 剤で可能となる。

今回実施した日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 2 つの二重盲検比較試験では、メトホルミンで効果不十分な患者、ビルダグリプチンで効果不十分な患者、それぞれに対する本剤の有効性及び安全性が確認された。

通常、効果不十分な単独療法から併用療法に切り替える際は、服薬錠数の追加からアドヒアランス低下が懸念される。本剤を使用すれば、いったん各単剤による併用療法に切り替えることなく、直接本剤を用いた併用療法に切替え可能であり、服薬錠数を追加する必要がないためアドヒアランスも維持しやすい。また、ビルダグリプチンの単独療法から本剤に切り替える際には、ビルダグリプチン単独療法時とほぼ同じ医療費で併用療法に切り替えることが可能で、患者の経済的負担も少ない。

2 型糖尿病の治療は長期に及ぶことが多く、低血糖症状の発現リスクが少なく体重増加が少ない 2 剤剤を配合した本剤は、長期にわたって患者のアドヒアランスを維持していく上でも重要だと考える。

以上より、本剤が医療現場に供されることで、併用療法が必要な 2 型糖尿病患者の治療選択肢の一つとなることは、臨床的に意義を有すると考え、以下の内容で承認申請を行うこととした。

【申請品目】

エクメット配合錠 LD：ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg を含有

エクメット配合錠 HD：ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/500 mg を含有

【効能又は効果（案）】

2 型糖尿病

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

【用法及び用量（案）】

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

7 参考文献

[Benford M, Milligan G, Pike J, et al. (2012)] Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. *Adv Ther*; 29 (1):26-40.

[D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, et al. (2009)] Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*; 94(1):81-8.

[Dailey G, Kim MS, Lian JF (2001)] Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*; 23(8):1311-20.

[Guillausseau PJ (2003)] Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab*; 29(1):79-81.

[Han S, Iglay K, Davies MJ, et al. (2012)] Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*; 28(6):969-77.

[Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, et al. (2011)] A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*; 27(6):1157-68.

[Kardas P (2005)] The DIACOM study (effect of dosing frequency of oral antidiabetic agents on the compliance. *Diabetes Obes Metab*; 7(6):722-8.

[Mannucci E, Tesi F, Bardini G, et al. (2004)] Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab*; 17(6):336-42.

[Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, et al. (2013)] Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). *J Diabetes Invest*; doi:10.1111/jdi.12183

[Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ (1997)] Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care*; 20(10):1512-7.

[Schernthaler G (2010)] Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. *Diabet Med*; 27(7):739-43.

[Thayer S, Arondekar B, Harley C, et al. (2010)] Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulfonylurea. *Ann Pharmacother*; 44(5):791-9.

門脇孝, 石橋俊, 佐倉宏, 他 (編) (2007) 糖尿病学 基礎と臨床; 東京:西村書店. (available upon request)

[厚生労働省健康局 (2013)] 平成 24 年 国民健康・栄養調査結果の概要. (internet) Available from:<<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000032813.pdf>> (Accessed 17 June 2014)

日本糖尿病学会 編 (2013) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013; 東京:南江堂. (available upon request)

日本糖尿病学会 編 (2014) 糖尿病治療ガイド 2014-2015 血糖コントロール目標改訂版; 東京:文光堂. (available upon request)

[福島光夫, 谷口中, 清野裕 (2007)] アジア人における糖尿病の特徴. *Diabetes Frontier*; 18(1):17-22.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
1 外国における使用状況等.....	3
2 外国の添付文書等の概要.....	3

表 一 覧

Table 1-1	主要国での承認状況	3
Table 2-1	EU 共通の添付文書の概略.....	4

1 外国における使用状況等

2015 年 6 月現在、本剤は EU をはじめ、120 の国と地域で承認されている。主要国での承認状況を、Table 1-1 に示す。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果
EU	Eucreas	2007 年 11 月 14 日	錠剤・ 50/850 mg 50/1000 mg	2 型糖尿病 - メトホルミン単剤を最大耐量で経口投与しても血糖コントロールが十分に得られていない成人患者、又は既にビルダグリブチン及びメトホルミンの各単剤を併用中の成人患者。 - メトホルミン及びスルホニルウレア剤を併用しても効果不十分な成人患者における、食事療法及び運動療法への追加療法としての 3 剤併用療法。 - 安定用量のインスリン及びメトホルミン単剤を投与しても効果不十分な成人患者における、食事療法及び運動療法への追加療法としてのインスリンを含む 3 剤併用療法。
シンガポール	Galvus Met	2009 年 8 月 8 日	錠剤・ 50/500 mg 50/850 mg 50/1000 mg	2 型糖尿病 - メトホルミン又はビルダグリブチン単剤で効果不十分な患者、又は既にビルダグリブチン及びメトホルミン各単剤を併用している患者に対する食事療法及び運動療法への追加療法。 - メトホルミン及びスルホニルウレア剤併用で効果不十分な患者に対する食事療法及び運動療法への追加療法としてのスルホニルウレア剤を含む 3 剤併用療法。 - 安定用量のインスリン及びメトホルミン単剤で効果不十分な患者に対する食事療法及び運動療法への追加療法としてのインスリンへの追加療法。 - 食事療法及び運動療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対する初期治療。 重要な使用制限 - 1 型糖尿病患者又は糖尿病性ケトアシドーシスの治療に対する有効性が期待できないので使用すべきではない。

2 外国の添付文書等の概要

EU 共通の添付文書（2014 年 5 月改訂）の概略を Table 2-1 に示し、ノバルティス社の企業中核データシート（CDS / Core Data Sheet, 2014 年 5 月改訂）及び EU 共通の添付文書の原文を添付した。

Table 2-1 EU 共通の添付文書の概略

販売名	Eucreas
剤型・含量	フィルムコート 1 錠中にビルダグリブチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩 850 mg (メトホルミンとして 660 mg) を含有する。 フィルムコート 1 錠中にビルダグリブチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩 1000 mg (メトホルミンとして 780 mg) を含有する。
効能・効果	2 型糖尿病の治療。 - メトホルミン単剤を最大耐量で経口投与しても血糖コントロールが十分に得られていない成人患者、又は既にビルダグリブチン及びメトホルミンの各単剤を併用中の成人患者。 - メトホルミン及びスルホニルウレア剤を併用しても効果不十分な成人患者における、食事療法及び運動療法への追加療法としての 3 剤併用療法。 - 安定用量のインスリン及びメトホルミン単剤を投与しても効果不十分な成人患者における、食事療法及び運動療法への追加療法としてのインスリンを含む 3 剤併用療法。
用法・用量	<u>用法・用量</u> 成人 本剤を血糖降下療法に使用する場合は、患者の現在の治療法、治療の有効性及び忍容性に基づき、ビルダグリブチンの最大推奨 1 日用量 100 mg を超えない範囲で個々の患者に応じて用量を設定すること。本剤の開始用量は、ビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/850 mg 又は 50 mg/1000 mg とし、1 日 2 回 1 錠を朝夕に経口投与する。 - メトホルミン単剤を最大耐量で経口投与しても効果不十分な患者： 本剤の開始用量は、既に服用中のメトホルミンの用量及びビルダグリブチンとして 50 mg を 1 日 2 回 (1 日総投与量 100 mg) とする。 - ビルダグリブチン及びメトホルミン各単剤の併用から切り替える患者： 本剤の開始用量は、既に服用中のビルダグリブチン及びメトホルミンの用量とする。 - スルホニルウレア剤及びメトホルミンを併用投与しても効果不十分な患者： 本剤の用量は、ビルダグリブチンとして 50 mg を 1 日 2 回 (1 日総投与量 100 mg) 及び既に服用中の用量と同程度のメトホルミンの用量とする。本剤をスルホニルウレア剤と併用する場合は、低血糖症のリスクを軽減するために、スルホニルウレア剤の減量を考慮してもよい。 - インスリン及び最大耐量のメトホルミンを併用投与しても、効果不十分な患者： 本剤の用量は、ビルダグリブチンとして 50 mg を 1 日 2 回 (1 日総投与量 100 mg) 及び既に投与された用量と同程度のメトホルミンの用量とする。 チアゾリジンジオンと 3 剤併用経口投与したときのビルダグリブチン及びメトホルミンの安全性及び有効性は確立していない。 <u>特別な集団</u> 高齢者 (65 歳以上) 一般に、高齢者は腎機能の低下が認められる。メトホルミンは腎臓を介して排泄されるので、高齢者に本剤を投与するときは腎機能のモニタリングを定期的に行うこと。 腎機能障害のある患者 腎機能障害 (クレアチニンクリアランス 60 mL/分未満) のある患者には、本剤を投与しないこと。

販売名	Eucreas
用法・用量 (つづき)	肝機能障害のある患者 投与開始前のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の値が正常値上限（ULN）の3倍を超えるなど、肝機能障害のある患者には、本剤を投与しないこと。 小児集団 小児及び若年者（18歳未満）への本剤の投与は推奨されない。小児及び若年者（18歳未満）に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。データがない。 投与方法 経口投与。 食事中又は食後速やかに本剤を服用することにより、メトホルミンによる消化器症状の軽減が可能である。
使用上の注意	禁忌 - 本剤の各成分又は添加物に対し過敏症のある患者 - 糖尿病性ケトアシドーシス又は糖尿病性前昏睡を有する患者 - 腎不全又はクレアチニンクリアランス 60 mL/分未満と定義する腎機能障害のある患者 - 以下に記載する腎機能に影響を及ぼす可能性のある急性疾患を有する患者 - 脱水, - 重度の感染症, - ショック, - ヨード造影剤の血管内投与。 - 以下に記載する組織低酸素の原因となる可能性のある急性又は慢性疾患を有する患者 - 心不全又は呼吸器不全, - 心筋梗塞の最近の既往, - ショック。 - 肝機能障害 - 急性アルコール中毒, アルコール依存症 - 授乳 警告及び使用上の注意 全般 本剤はインスリン治療を必要とする患者に対してインスリンの代替薬とはならないので、1型糖尿病患者には本剤を投与しないこと。 乳酸アシドーシス 乳酸アシドーシスは極めてまれであるが、重篤な代謝性の合併症であり、メトホルミンが蓄積すると発現する可能性がある。メトホルミン投与中の患者での乳酸アシドーシスは、主に重大な腎不全を合併した糖尿病患者で報告されている。腎機能障害のある患者では、乳酸クリアランスが低下する。乳酸アシドーシスの発現は、コントロール不良の糖尿病、ケトosis、長時間の空腹、過度のアルコール摂取、肝不全、及び低酸素症に関連するあらゆる病態など、その他の関連する危険因子を評価することにより抑制することが可能なため、これらの評価を行うこと。 乳酸アシドーシスの診断 乳酸アシドーシスは、アシドーシス性の呼吸困難、腹痛及び低体温とその後の昏睡を特徴とする疾患である。臨床検査による診断所見は、血中 pH 低下、血漿中乳酸値 5 mmol/l 超、並びにアニオンギャップ及び乳酸/ピルビン酸比の増加がある。代謝性アシドーシスが疑われる場合は、薬物治療を中止し、患者を直ちに入院させること。

販売名	Eucreas
使用上の注意 (つづき)	<u>腎機能障害</u> メトホルミンは腎排泄されるので、血清クレアチニン濃度のモニタリングを定期的に行うこと。 - 正常腎機能患者では年 1 回以上 - 血清クレアチニン濃度が正常値上限の患者又は高齢患者では、年 2～4 回以上。 高齢患者における腎機能障害は高頻度にみられ、症状に乏しい。降圧剤又は利尿剤による治療、あるいは非ステロイド性抗炎症薬の投与を開始するときなど、腎機能の障害が予測される場合は、特に注意すること。 <u>肝機能障害</u> 投与開始前の ALT 又は AST が正常値上限の 3 倍を超えるなど、肝機能障害のある患者には本剤を投与しないこと。 <u>肝代謝酵素のモニタリング</u> まれではあるが、肝機能障害（肝炎を含む）がビルダグリブチンで報告されている。患者は概ね無症状で臨床的後遺症を来すことなく、肝機能検査値は投与中止後に正常に回復した。本剤投与開始前に肝機能検査を行い、患者のベースライン値を確認すること。本剤投与中は、投与開始後 1 年間は少なくとも 3 ヶ月ごとに、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。トランスアミナーゼ値が上昇した患者は、再度肝機能を評価して検査結果を確認するとともに、異常値が正常に回復するまで、肝機能検査を行うことにより経過を観察すること。ALT 又は AST が正常値上限の 3 倍以上の状態が持続する場合には、本剤の投与を中断することが推奨される。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止すること。 本剤投与を中断した後に肝機能検査値が回復した場合でも、投与を再開しないこと。 <u>皮膚障害</u> ビルダグリブチンの非臨床毒性試験で、サル四肢に水疱及び潰瘍形成を含む皮膚病変が報告されている。臨床試験で皮膚病変の発現率上昇は認められなかったが、皮膚合併症を併発した患者での使用経験は限定されていた。また、市販後調査でも水疱性及び剥脱性皮膚病変が報告されている。したがって、糖尿病患者に対する通常の治療に加えて、水疱及び潰瘍形成を含む皮膚病変のモニタリングを行うことが推奨される。 <u>急性膵炎</u> ビルダグリブチンの使用は急性膵炎の発症リスク増加と関連している。患者に急性膵炎の特徴的症狀について説明すること。 膵炎が疑われる場合は、ビルダグリブチンの投与を中止すること。急性膵炎の診断が確立された場合は、ビルダグリブチンを再投与しないこと。急性膵炎の既往歴のある患者には注意すること。 <u>低血糖症</u> スルホニルウレア剤は低血糖症を引き起こすことが知られている。ビルダグリブチン及びスルホニルウレア剤を併用中の患者は、低血糖症のリスクが増加するおそれがある。したがって、低血糖症のリスクを軽減するためにスルホニルウレア剤の減量を検討すること。

販売名	Eucreas
使用上の注意 (つづき)	<u>手術</u> 本剤はメトホルミンを含有しているので、全身麻酔を伴う手術前 48 時間は投与を中止し、通常、手術後 48 時間が経過するまでは投与を再開しないこと。 <u>ヨード造影剤の投与</u> 放射線検査でヨード造影剤を血管内に注入すると、腎不全を起こすおそれがある。本剤は有効成分としてメトホルミンを含有することから、検査前又は検査時は本剤を投与しないこと。また、検査後 48 時間が経過するまでは本剤の投与を再開しないこと。投与再開は、腎機能を再評価し正常であることが確認された場合にのみ行うこと。 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用 本剤の相互作用を評価した試験は実施されていない。個々の有効成分について得られている情報を以下に記載する。 <u>ビルダグリブチン</u> ビルダグリブチンは、併用される医薬品と相互作用を起こす可能性は低い。ビルダグリブチンはチトクローム P450 (CYP 450) の基質ではなく、CYP 450 を阻害又は誘導しないことから、これら酵素の基質、阻害物質及び誘導物質である有効成分と相互作用を起こす可能性は低い。 経口糖尿病治療薬のピオグリタゾン、メトホルミン及びグリブリドとビルダグリブチンとの併用投与を評価した臨床試験では、試験対象集団では臨床的に重要な薬物動態学的相互作用は認められなかったことを示している。 健康被験者を対象にジゴキシン (P-糖蛋白質基質) 及びワルファリン (CYP2C9 基質) を用いた薬物間相互作用試験では、ビルダグリブチンとの併用投与後、臨床的に重要な薬物動態学的相互作用は認められなかったことを示している。 また、健康被験者を対象にアムロジピン、ラミプリル、バルサルタン及びシンバスタチンを用いた薬物間相互作用試験では、ビルダグリブチンとの併用投与後に臨床的に重要な薬物動態学的相互作用は認められなかったが、本剤の対象患者集団ではこの結果は確立されていない。 他の経口糖尿病治療薬と同様に、ビルダグリブチンの血糖降下作用はチアジド、コルチコステロイド、甲状腺ホルモン、交感神経ホルモンなど、ある種の有効成分によって減弱することがある。 <u>メトホルミン</u> <u>推奨されない併用薬</u> 本剤はメトホルミンを有効成分として含有しているので、急性アルコール中毒（特に、空腹時、栄養不良状態、又は肝機能障害の場合）では乳酸アシドーシスのリスクが増加する。アルコール摂取又はアルコールを含有する医薬品の使用は避けること。 尿細管分泌により排泄されるカチオン系の有効成分（シメチジンなど）をメトホルミンと併用すると、尿細管輸送系をめぐって競合的相互作用が生じることによりメトホルミンの排泄が遅延するので、乳酸アシドーシスの発現リスクが増加する。健康被験者を対象とした試験で、シメチジン 400 mg の 1 日 2 回投与によりメトホルミンの全身曝露量（AUC）が 50% 増加することが示された。尿細管分泌により排泄されるカチオン系の医薬品とメトホルミンを併用するときは、血糖コントロールの厳格なモニタリング、推奨される用法・用量の範囲内での用量調節、糖尿病治療の変更を考慮すること。

販売名	Eucreas
使用上の注意 (つづき)	ヨード造影剤を血管内に注入すると、腎不全を起こし、メトホルミンが蓄積して乳酸アシドーシスのリスクが生じるおそれがある。放射線検査前又は検査時はメトホルミンを投与しないこと。また、検査後 48 時間はメトホルミンの投与を再開しないこと。投与再開は、腎機能を再評価し、正常であることが確認された後にのみ行うこと。 <u>使用上の注意を要する併用薬</u> グルココルチコイド、β-2 刺激薬及び利尿薬には血糖上昇作用がある。患者にその旨を説明し、特に投与開始時にはより頻回に血糖モニタリングを行うこと。必要な場合には、併用投与の継続中又は中止時に本剤の用量を調節すること。 アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤は血糖値を低下させることがある。必要に応じて、その他の医薬品との併用投与の継続中又は中止時に血糖降下剤の用量を調節すること。 生殖能、妊婦及び授乳婦 <u>妊娠</u> 妊婦に対する本剤の使用に関して十分なデータは得られていない。ビルダグリプチンの動物試験では高用量での生殖毒性が示されている。メトホルミンの動物試験では生殖毒性は示されていない。ビルダグリプチン及びメトホルミンを併用投与した動物試験では、催奇形性は示されなかったが、母動物に毒性が発現する用量で胎児毒性作用が認められている。妊婦には本剤を投与しないこと。 <u>授乳中の婦人</u> 動物試験では、ビルダグリプチン及びメトホルミンはいずれも、乳汁中へ移行することが示されている。ビルダグリプチンがヒトの乳汁中に移行するか否かは不明であるが、メトホルミンは少量ながらヒトの乳汁中に移行する。メトホルミンに関連する新生児低血糖症の潜在的リスクが存在すること、またヒトでのビルダグリプチンのデータが得られていないことから、授乳中の婦人には本剤を投与しないこと。 <u>受胎能</u> ヒトの受胎能に対する本剤の影響を評価した試験は実施されていない。 自動車の運転及び機械操作能力に対する影響 自動車の運転及び機械操作能力に対する本剤の影響を評価した試験は実施されていない。副作用として眩暈を発現するおそれのある患者は、自動車の運転及び機械操作を避けること。 副作用 本配合剤を用いた臨床試験は実施されていない。しかし、本配合剤とビルダグリプチン及びメトホルミン併用との生物学的同等性は実証されている。本添付文書に提示されたデータは、メトホルミンにビルダグリプチンを追加投与した併用投与時のものである。ビルダグリプチンにメトホルミンを追加した試験は実施されていない。 <u>安全性プロファイルの要約</u> 副作用は大半が軽度かつ一過性のものであり、投与中止は不要であった。副作用と年齢、民族、投与期間及び 1 日用量との間に関連は認められなかった。

販売名	Eucreas																		
使用上の注意 (つづき)	まれではあるが、肝機能障害（肝炎を含む）がビルダグリプチンで報告されている。ほとんどの場合、患者は無症状で、臨床的な後遺症はなく、投与中止後に肝機能は正常に回復した。ビルダグリプチンの単剤投与又は他の血糖降下剤への追加投与を最大 24 週間行った対照試験では、正常値上限の 3 倍以上の ALT 又は AST 増加（2 回以上連続して測定した値又は投与期間中の最終来院時に測定した値に出現）が、ビルダグリプチン 1 日 1 回 50 mg で 0.2%、ビルダグリプチン 1 日 2 回 50 mg で 0.3%、すべての対照薬で 0.2%であった。ほとんどの場合、これらのトランスアミナーゼ上昇は無症候性で、持続的上昇ではなく、胆汁うっ滞又は黄疸を伴わなかった。 まれではあるが、血管浮腫がビルダグリプチンで報告されており、発現率は対照薬と同等であった。血管浮腫の多くは、ビルダグリプチンと ACE 阻害薬を併用投与した患者で報告された。大半が軽度の事象であり、ビルダグリプチンの投与継続中に消失した。 <u>副作用の一覧表</u> 二重盲検試験でビルダグリプチンの単剤投与又は他の血糖降下剤への追加投与を受けた患者に報告された副作用を、器官別大分類（SOC）別及び頻度別に以下に示す。 表 5 に示す副作用は EU で利用できるメトホルミンの添付文書情報に基づいている。各副作用の発現頻度は以下のとおりに分類している：「極めて高頻度」（$\geq 1/10$）、「高頻度」（$\geq 1/100$, $< 1/10$）、「低頻度」（$\geq 1/1,000$, $< 1/100$）、「まれ」（$\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$）、「極めてまれ」（$< 1/10,000$）、不明（入手可能なデータから推定できない）。各分類内では、副作用を重篤度の高いものから順に配置している。 表 1 プラセボ及びメトホルミン併用と比較した二重盲検試験において、ビルダグリプチン 1 日 1 回 100 mg 及びメトホルミンを併用投与した患者に報告された副作用（N = 208） <table border="1" data-bbox="416 1070 1425 1350"> <tr> <td colspan="2">代謝及び栄養障害</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>低血糖症</td></tr> <tr> <td colspan="2">神経系障害</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>振戦</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>頭痛</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>浮動性めまい</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>疲労</td></tr> <tr> <td colspan="2">胃腸障害</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>悪心</td></tr> </table> <u>特定された副作用について</u> ビルダグリプチン 1 日 1 回 100 mg 及びメトホルミン併用の対照試験では、ビルダグリプチン 1 日 1 回 100 mg 及びメトホルミン併用群、プラセボ及びメトホルミン併用群いずれにおいても副作用による脱落例は報告されなかった。 臨床試験における低血糖症の発現率は、ビルダグリプチン及びメトホルミン併用群で高頻度（1%）、プラセボ及びメトホルミン併用群で低頻度（0.1%）であった。ビルダグリプチン群では、高度の低血糖事象は報告されなかった。 ビルダグリプチン 1 日 1 回 100 mg をメトホルミンに追加投与した臨床試験では、体重に変化は認められなかった（ビルダグリプチン群 +0.2 kg, プラセボ群 -1.0 kg）。 最大 2 年を超えて実施された臨床試験では、ビルダグリプチンのメトホルミンへの追加投与に関する新たな安全性シグナル又は予測できないリスクは示されなかった。	代謝及び栄養障害		高頻度	低血糖症	神経系障害		高頻度	振戦	高頻度	頭痛	高頻度	浮動性めまい	低頻度	疲労	胃腸障害		高頻度	悪心
代謝及び栄養障害																			
高頻度	低血糖症																		
神経系障害																			
高頻度	振戦																		
高頻度	頭痛																		
高頻度	浮動性めまい																		
低頻度	疲労																		
胃腸障害																			
高頻度	悪心																		

販売名	Eucreas																														
使用上の注意 (つづき)	スルホニルウレア剤との併用 表 2 メトホルミン及びスルホニルウレア剤とビルダグリプチン 1 日 2 回 50 mg を併用投与した患者に報告された副作用 (N=157) <table border="1"> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td><td></td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>低血糖症</td></tr> <tr> <td>神経系障害</td><td></td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>浮動性めまい, 振戦</td></tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>多汗症</td></tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td></td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>無力症</td></tr> </table> <u>特定された副作用について</u> ビルダグリプチン, メトホルミン及びグリメピリド併用群では副作用による中止例はなかったが, プラセボ, メトホルミン及びグリメピリド併用群では中止率は 0.6% であった。 低血糖症の発現率はいずれの投与群でも高頻度であった (ビルダグリプチン, メトホルミン及びグリメピリド併用群 5.1%, プラセボ, メトホルミン及びグリメピリド併用群 1.9%)。ビルダグリプチン併用群で高度の低血糖事象が 1 件報告された。 試験終了時の平均体重に対する影響は認められなかった (ビルダグリプチン併用群 +0.6 kg, プラセボ併用群 -0.1 kg)。 インスリンとの併用 表 3 二重盲検試験においてメトホルミン併用下及び非併用下でビルダグリプチン 1 日 1 回 100 mg とインスリンを併用投与した患者に報告された副作用 (N = 371) <table border="1"> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td><td></td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>ブドウ糖減少</td></tr> <tr> <td>神経系障害</td><td></td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>頭痛, 悪寒</td></tr> <tr> <td>胃腸障害</td><td></td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>悪心, 胃食道逆流性疾患</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>下痢, 放屁</td></tr> </table> <u>特定された副作用について</u> メトホルミン併用下及び非併用下でビルダグリプチン 1 日 2 回 50 mg とインスリンを併用投与した対照試験では, 副作用による中止率はビルダグリプチン併用群で 0.3% であった。プラセボ併用群では中止はなかった。 低血糖症の発現率は両投与群間で同程度であった (ビルダグリプチン併用群 14.0%, プラセボ併用群 16.4%)。ビルダグリプチン併用群 2 例, プラセボ群 6 例に高度の低血糖事象が報告された。 試験終了時の平均体重に対する影響は認められなかった (ビルダグリプチン併用群 +0.6 kg, プラセボ併用群 体重変化なし)。	代謝及び栄養障害		高頻度	低血糖症	神経系障害		高頻度	浮動性めまい, 振戦	皮膚及び皮下組織障害		高頻度	多汗症	一般・全身障害及び投与部位の状態		高頻度	無力症	代謝及び栄養障害		高頻度	ブドウ糖減少	神経系障害		高頻度	頭痛, 悪寒	胃腸障害		高頻度	悪心, 胃食道逆流性疾患	低頻度	下痢, 放屁
代謝及び栄養障害																															
高頻度	低血糖症																														
神経系障害																															
高頻度	浮動性めまい, 振戦																														
皮膚及び皮下組織障害																															
高頻度	多汗症																														
一般・全身障害及び投与部位の状態																															
高頻度	無力症																														
代謝及び栄養障害																															
高頻度	ブドウ糖減少																														
神経系障害																															
高頻度	頭痛, 悪寒																														
胃腸障害																															
高頻度	悪心, 胃食道逆流性疾患																														
低頻度	下痢, 放屁																														

販売名	Eucreas																																																
使用上の注意 (つづき)	配合剤の各有効成分に関するその他の情報 ビルダグリプチン 表 4 二重盲検試験においてビルダグリプチン 1 日 1 回 100 mg を単剤投与した患者に報告された副作用 (N = 1855) <table border="1"> <tr> <td colspan="2">感染症及び寄生虫症</td></tr> <tr> <td>極めてまれ</td><td>上気道感染</td></tr> <tr> <td>極めてまれ</td><td>鼻咽頭炎</td></tr> <tr> <td colspan="2">代謝及び栄養障害</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>低血糖症</td></tr> <tr> <td colspan="2">神経系障害</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>浮動性めまい</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>頭痛</td></tr> <tr> <td colspan="2">血管障害</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>末梢性浮腫</td></tr> <tr> <td colspan="2">胃腸障害</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>便秘</td></tr> <tr> <td colspan="2">筋骨格系及び結合組織障害</td></tr> <tr> <td>低頻度</td><td>関節痛</td></tr> </table> 特定された副作用について プラセボ又は実薬対照単剤投与試験では、副作用による中止率は、プラセボ群 (0.6%) 又は実薬対照群 (0.5%) よりもビルダグリプチン 1 日 1 回 100 mg 群 (0.3%) の方が低かった。 プラセボ又は実薬対照単剤投与試験における低血糖症は低頻度であり、ビルダグリプチン 1 日 1 回 100 mg 群では 0.4% (1,855 例中 7 例) に、実薬対照又はプラセボ群では 0.2% (1,082 名中 2 名) に報告された。重篤又は高度な低血糖症は報告されなかった。 ビルダグリプチン 1 日 1 回 100 mg を単剤投与した臨床試験では、体重に変化は認められなかった (ビルダグリプチン群 -0.3 kg, プラセボ群 -1.3 kg)。 最大 2 年間実施された臨床試験では、ビルダグリプチン単剤投与に伴う新たな安全性シグナル又は予測できないリスクは示されなかった。 メトホルミン 表 5 メトホルミンで報告された副作用 <table border="1"> <tr> <td colspan="2">代謝及び栄養障害</td></tr> <tr> <td>極めてまれ</td><td>ビタミン B₁₂ 吸収低下及び乳酸アシドーシス*</td></tr> <tr> <td colspan="2">神経系障害</td></tr> <tr> <td>高頻度</td><td>金属味</td></tr> <tr> <td colspan="2">胃腸障害</td></tr> <tr> <td>極めて高頻度</td><td>悪心、嘔吐、下痢、腹痛及び食欲喪失</td></tr> <tr> <td colspan="2">肝胆道系障害</td></tr> <tr> <td>極めてまれ</td><td>肝機能検査異常又は肝炎**</td></tr> <tr> <td colspan="2">皮膚及び皮下組織障害</td></tr> <tr> <td>極めてまれ</td><td>紅斑、そう痒症及び蕁麻疹などの皮膚反応</td></tr> </table> *ビタミン B₁₂ 吸収低下とこれに伴う血清中濃度の低下は、メトホルミン長期投与を受けた患者では極めてまれである。巨赤芽球性貧血を認める患者では、原因を検討することが推奨される。 **肝機能検査異常又は肝炎が散発的に報告されている。これらの症状はメトホルミン投与中止後に消失した。	感染症及び寄生虫症		極めてまれ	上気道感染	極めてまれ	鼻咽頭炎	代謝及び栄養障害		低頻度	低血糖症	神経系障害		高頻度	浮動性めまい	低頻度	頭痛	血管障害		低頻度	末梢性浮腫	胃腸障害		低頻度	便秘	筋骨格系及び結合組織障害		低頻度	関節痛	代謝及び栄養障害		極めてまれ	ビタミン B ₁₂ 吸収低下及び乳酸アシドーシス*	神経系障害		高頻度	金属味	胃腸障害		極めて高頻度	悪心、嘔吐、下痢、腹痛及び食欲喪失	肝胆道系障害		極めてまれ	肝機能検査異常又は肝炎**	皮膚及び皮下組織障害		極めてまれ	紅斑、そう痒症及び蕁麻疹などの皮膚反応
感染症及び寄生虫症																																																	
極めてまれ	上気道感染																																																
極めてまれ	鼻咽頭炎																																																
代謝及び栄養障害																																																	
低頻度	低血糖症																																																
神経系障害																																																	
高頻度	浮動性めまい																																																
低頻度	頭痛																																																
血管障害																																																	
低頻度	末梢性浮腫																																																
胃腸障害																																																	
低頻度	便秘																																																
筋骨格系及び結合組織障害																																																	
低頻度	関節痛																																																
代謝及び栄養障害																																																	
極めてまれ	ビタミン B ₁₂ 吸収低下及び乳酸アシドーシス*																																																
神経系障害																																																	
高頻度	金属味																																																
胃腸障害																																																	
極めて高頻度	悪心、嘔吐、下痢、腹痛及び食欲喪失																																																
肝胆道系障害																																																	
極めてまれ	肝機能検査異常又は肝炎**																																																
皮膚及び皮下組織障害																																																	
極めてまれ	紅斑、そう痒症及び蕁麻疹などの皮膚反応																																																

販売名	Eucreas																
使用上の注意 (つづき)	消化器系副作用の発現頻度は治療開始後の時期が最も高く、ほとんどの患者で自然消失した。消化器系副作用を予防するために、メトホルミンは1日2回、食間又は食後に服用することが推奨される。また、投与量を漸減することにより消化器系の忍容性が改善する可能性がある。 <u>市販後の使用経験</u> 表 6 市販後に報告された副作用 <table border="1"> <tr> <td>胃腸障害</td><td></td></tr> <tr> <td>不明</td><td>膵炎</td></tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td><td></td></tr> <tr> <td>不明</td><td>肝炎（本剤投与中止により回復）</td></tr> <tr> <td></td><td>肝機能検査異常（本剤投与中止により回復）</td></tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td></tr> <tr> <td>不明</td><td>蕁麻疹</td></tr> <tr> <td></td><td>水疱性又は剥脱性の皮膚病変</td></tr> </table> <u>副作用が疑われる事象の報告</u> 医薬品の承認後に副作用が疑われた場合、その報告は重要である。疑われた副作用を報告することにより、その医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることが可能になる。副作用が疑われた場合、医師は各国が定めた報告制度に基づいて報告しなければならない。 過量投与 本剤の過量投与に関するデータはない。 <u>ビルダグリプチン</u> ビルダグリプチンの過量投与に関する情報は限られている。 <u>症状</u> ビルダグリプチンの過量投与時の症状に関する情報は、健康被験者にビルダグリプチンを10日間漸増投与した忍容性試験の情報に基づくものである。400 mg 投与時、筋肉痛が3例に、軽度かつ一過性の錯感覚、発熱、浮腫及び一過性のリパーゼ増加が各1例に発現した。600 mg 投与時、手足の浮腫、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加、AST 増加、C-反応性蛋白（CRP）増加及びミオグロビン増加が1例に発現した。その他、足の浮腫が3例に発現し、うち2例では錯感覚も発現した。症状及び臨床検査値異常は、いずれも試験薬の投与中止後、治療を要することなく消失した。 <u>メトホルミン</u> メトホルミンの重大な過量投与（又は、乳酸アシドーシスの共存リスク）は、乳酸アシドーシスに至ることがある。乳酸アシドーシスは医学的な緊急事態であり、入院加療が必要である。 <u>治療</u> メトホルミンの除去には血液透析が最も有効な方法である。しかし、ビルダグリプチンは加水分解による主要代謝物（LAY 151）を除き、血液透析によって除去されない。支持療法が推奨される。	胃腸障害		不明	膵炎	肝胆道系障害		不明	肝炎（本剤投与中止により回復）		肝機能検査異常（本剤投与中止により回復）	皮膚及び皮下組織障害		不明	蕁麻疹		水疱性又は剥脱性の皮膚病変
胃腸障害																	
不明	膵炎																
肝胆道系障害																	
不明	肝炎（本剤投与中止により回復）																
	肝機能検査異常（本剤投与中止により回復）																
皮膚及び皮下組織障害																	
不明	蕁麻疹																
	水疱性又は剥脱性の皮膚病変																
改訂年月日	2014 年 5 月 22 日改訂																

[REDACTED]

EUCREAS[®] (vildagliptin and metformin fixed combination)

[REDACTED]

Core Data Sheet

[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

注：以下，2～31頁を非開示とする

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eucreas 50 mg/850 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 50 mg of vildagliptin and 850 mg of metformin hydrochloride (corresponding to 660 mg of metformin).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Yellow, ovaloid film-coated tablet with bevelled edge, imprinted with “NVR” on one side and “SEH” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Eucreas is indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus:

- Eucreas is indicated in the treatment of adult patients who are unable to achieve sufficient glycaemic control at their maximally tolerated dose of oral metformin alone or who are already treated with the combination of vildagliptin and metformin as separate tablets.
- Eucreas is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in adult patients inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea.
- Eucreas is indicated in triple combination therapy with insulin as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients when insulin at a stable dose and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

The dose of antihyperglycaemic therapy with Eucreas should be individualised on the basis of the patient's current regimen, effectiveness and tolerability while not exceeding the maximum recommended daily dose of 100 mg vildagliptin. Eucreas may be initiated at either the 50 mg/850 mg or 50 mg/1000 mg tablet strength twice daily, one tablet in the morning and the other in the evening.

- For patients inadequately controlled at their maximal tolerated dose of metformin monotherapy: The starting dose of Eucreas should provide vildagliptin as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) plus the dose of metformin already being taken.
- For patients switching from co-administration of vildagliptin and metformin as separate tablets: Eucreas should be initiated at the dose of vildagliptin and metformin already being taken.
- For patients inadequately controlled on dual combination with metformin and a sulphonylurea: The doses of Eucreas should provide vildagliptin as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) and a dose of metformin similar to the dose already being taken. When Eucreas is used in combination with a sulphonylurea, a lower dose of the sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

- For patients inadequately controlled on dual combination therapy with insulin and the maximal tolerated dose of metformin:

The dose of Eucras should provide vildagliptin dosed as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) and a dose of metformin similar to the dose already being taken.

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

Special populations

Elderly (≥ 65 years)

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

Renal impairment

Eucras should not be used in patients with creatinine clearance < 60 ml/min (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

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

Paediatric population

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

Method of administration

Oral use.

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

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1
- Diabetic ketoacidosis or diabetic pre-coma
- Renal failure or renal dysfunction defined as creatinine clearance < 60 ml/min (see section 4.4)
- Acute conditions with the potential to alter renal function, such as:
 - dehydration,
 - severe infection,
 - shock,
 - intravascular administration of iodinated contrast agents (see section 4.4).
- Acute or chronic disease which may cause tissue hypoxia, such as:
 - cardiac or respiratory failure,
 - recent myocardial infarction,
 - shock.
- Hepatic impairment (see sections 4.2, 4.4 and 4.8)
- Acute alcohol intoxication, alcoholism
- Breast-feeding (see section 4.6)

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Eucras is not a substitute for insulin in insulin-requiring patients and should not be used in patients with type 1 diabetes.

Lactic acidosis

Lactic acidosis is a very rare but serious metabolic complication that can occur due to metformin accumulation. Reported cases of lactic acidosis in patients on metformin have occurred primarily in diabetic patients with significant renal failure. In patients with impaired liver function, lactate clearance may be restricted. The incidence of lactic acidosis can and should be reduced by also assessing other associated risk factors, such as poorly controlled diabetes, ketosis, prolonged fasting, excessive alcohol intake, hepatic insufficiency and any conditions associated with hypoxia (see also sections 4.3 and 4.5).

Diagnosis of lactic acidosis

Lactic acidosis is characterised by acidotic dyspnoea, abdominal pain and hypothermia followed by coma. Diagnostic laboratory findings are decreased blood pH, plasma lactate levels above 5 mmol/l and increased anion gap and lactate/pyruvate ratio. If metabolic acidosis is suspected, treatment with the medicinal product should be discontinued and the patient hospitalised immediately (see section 4.9).

Renal impairment

As metformin is excreted by the kidney, serum creatinine concentrations should be monitored regularly:

- at least once a year in patients with normal renal function
- at least two to four times a year in patients with serum creatinine levels at the upper limit of normal and in elderly patients.

Renal impairment in elderly patients is frequent and asymptomatic. Special caution should be exercised in situations where renal function may become impaired, for example when initiating antihypertensive or diuretic therapy or when starting treatment with an NSAID.

Hepatic impairment

Patients with hepatic impairment, including those with pre-treatment ALT or AST > 3x ULN, should not be treated with Eucras (see sections 4.2, 4.3 and 4.8).

Liver enzyme monitoring

Rare cases of hepatic dysfunction (including hepatitis) have been reported with vildagliptin. In these cases, the patients were generally asymptomatic without clinical sequelae and liver function tests (LFTs) returned to normal after discontinuation of treatment. LFTs should be performed prior to the initiation of treatment with Eucras in order to know the patient's baseline value. Liver function should be monitored during treatment with Eucras at three-month intervals during the first year and periodically thereafter. Patients who develop increased transaminase levels should be monitored with a second liver function evaluation to confirm the finding and be followed thereafter with frequent LFTs until the abnormality(ies) return(s) to normal. Should an increase in AST or in ALT of 3x ULN or greater persist, withdrawal of Eucras therapy is recommended. Patients who develop jaundice or other signs suggestive of liver dysfunction should discontinue Eucras.

Following withdrawal of treatment with Eucras and LFT normalisation, treatment with Eucras should not be re-initiated.

Skin disorders

Skin lesions, including blistering and ulceration have been reported with vildagliptin in extremities of monkeys in non-clinical toxicology studies (see section 5.3). Although skin lesions were not observed at an increased incidence in clinical trials, there was limited experience in patients with diabetic skin complications. Furthermore, there have been post-marketing reports of bullous and exfoliative skin lesions. Therefore, in keeping with routine care of the diabetic patient, monitoring for skin disorders, such as blistering or ulceration, is recommended.

Acute pancreatitis

Use of vildagliptin has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis.

If pancreatitis is suspected, vildagliptin should be discontinued; if acute pancreatitis is confirmed, vildagliptin should not be restarted. Caution should be exercised in patients with a history of acute pancreatitis.

Hypoglycaemia

Sulphonylureas are known to cause hypoglycaemia. Patients receiving vildagliptin in combination with a sulphonylurea may be at risk for hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

Surgery

As Eucreas contains metformin, the treatment should be discontinued 48 hours before elective surgery with general anaesthesia and should not usually be resumed earlier than 48 hours afterwards.

Administration of iodinated contrast agent

The intravascular administration of iodinated contrast agents in radiological studies can lead to renal failure. Therefore, due to the metformin active substance, Eucreas should be discontinued prior to, or at the time of, the test and not reinstituted until 48 hours afterwards, and only after renal function has been re-evaluated and found to be normal (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

There have been no formal interaction studies for Eucreas. The following statements reflect the information available on the individual active substances.

Vildagliptin

Vildagliptin has a low potential for interactions with co-administered medicinal products. Since vildagliptin is not a cytochrome P (CYP) 450 enzyme substrate and does not inhibit or induce CYP 450 enzymes, it is not likely to interact with active substances that are substrates, inhibitors or inducers of these enzymes.

Results from clinical trials conducted with the oral antidiabetics pioglitazone, metformin and glyburide in combination with vildagliptin have shown no clinically relevant pharmacokinetic interactions in the target population.

Drug-drug interaction studies with digoxin (P-glycoprotein substrate) and warfarin (CYP2C9 substrate) in healthy subjects have shown no clinically relevant pharmacokinetic interactions after co-administration with vildagliptin.

Drug-drug interaction studies in healthy subjects were conducted with amlodipine, ramipril, valsartan and simvastatin. In these studies, no clinically relevant pharmacokinetic interactions were observed after co-administration with vildagliptin. However, this has not been established in the target population.

As with other oral antidiabetic medicinal products the hypoglycaemic effect of vildagliptin may be reduced by certain active substances, including thiazides, corticosteroids, thyroid products and sympathomimetics.

Metformin

Combinations not recommended

There is increased risk of lactic acidosis in acute alcohol intoxication (particularly in the case of fasting, malnutrition or hepatic insufficiency) due to the metformin active substance of Eucreas (see section 4.4). Consumption of alcohol and medicinal products containing alcohol should be avoided.

Cationic active substances that are eliminated by renal tubular secretion (e.g. cimetidine) may interact with metformin by competing for common renal tubular transport systems and hence delay the elimination of metformin, which may increase the risk of lactic acidosis. A study in healthy volunteers showed that cimetidine, administered as 400 mg twice daily, increased metformin systemic exposure (AUC) by 50%. Therefore, close monitoring of glycaemic control, dose adjustment within the recommended posology and changes in diabetic treatment should be considered when cationic medicinal products that are eliminated by renal tubular secretion are co-administered (see section 4.4).

Intravascular administration of iodinated contrast media may lead to renal failure, resulting in metformin accumulation with the risk of lactic acidosis. Metformin should be discontinued prior to, or at the time of the test and not reinstituted until 48 hours afterwards, and only after renal function has been re-evaluated and found to be normal.

Combinations requiring precautions for use

Glucocorticoids, beta-2-agonists, and diuretics have intrinsic hyperglycaemic activity. The patient should be informed and more frequent blood glucose monitoring performed, especially at the beginning of treatment. If necessary, the dosage of Eucreas may need to be adjusted during concomitant therapy and on its discontinuation.

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors may decrease the blood glucose levels. If necessary, the dosage of the antihyperglycaemic medicinal product should be adjusted during therapy with the other medicinal product and on its discontinuation.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of Eucreas in pregnant women. For vildagliptin studies in animals have shown reproductive toxicity at high doses. For metformin, studies in animals have not shown reproductive toxicity. Studies in animals performed with vildagliptin and metformin have not shown evidence of teratogenicity, but foetotoxic effects at maternotoxic doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Eucreas should not be used during pregnancy.

Breast-feeding

Studies in animals have shown excretion of both metformin and vildagliptin in milk. It is unknown whether vildagliptin is excreted in human milk, but metformin is excreted in human milk in low amounts. Due to both the potential risk of neonate hypoglycaemia related to metformin and the lack of human data with vildagliptin, Eucreas should not be used during breast-feeding (see section 4.3).

Fertility

No studies on the effect on human fertility have been conducted for Eucreas (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Patients who may experience dizziness as an adverse reaction should avoid driving vehicles or using machines.

4.8 Undesirable effects

There have been no therapeutic clinical trials conducted with Eucreas. However, bioequivalence of Eucreas with co-administered vildagliptin and metformin has been demonstrated (see section 5.2). The data presented here relate to the co-administration of vildagliptin and metformin, where vildagliptin has been added to metformin. There have been no studies of metformin added to vildagliptin.

Summary of the safety profile

The majority of adverse reactions were mild and transient, not requiring treatment discontinuations. No association was found between adverse reactions and age, ethnicity, duration of exposure or daily dose.

Rare cases of hepatic dysfunction (including hepatitis) have been reported with vildagliptin. In these cases, the patients were generally asymptomatic without clinical sequelae and liver function returned to normal after discontinuation of treatment. In data from controlled monotherapy and add-on therapy trials of up to 24 weeks in duration, the incidence of ALT or AST elevations $\geq 3 \times \text{ULN}$ (classified as present on at least 2 consecutive measurements or at the final on-treatment visit) was 0.2%, 0.3% and 0.2% for vildagliptin 50 mg once daily, vildagliptin 50 mg twice daily and all comparators, respectively. These elevations in transaminases were generally asymptomatic, non-progressive in nature and not associated with cholestasis or jaundice.

Rare cases of angioedema have been reported on vildagliptin at a similar rate to controls. A greater proportion of cases were reported when vildagliptin was administered in combination with an ACE inhibitor. The majority of events were mild in severity and resolved with ongoing vildagliptin treatment.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin in double-blind studies as monotherapy and add-on therapies are listed below by system organ class and absolute frequency. Adverse reactions listed in Table 5 are based on information available from the metformin Summary of Product Characteristics available in the EU. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1 Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin 100 mg daily as add-on therapy to metformin compared to placebo plus metformin in double-blind studies (N=208)

Metabolism and nutrition disorders	
Common	Hypoglycaemia
Nervous system disorders	
Common	Tremor
Common	Headache
Common	Dizziness
Uncommon	Fatigue
Gastrointestinal disorders	
Common	Nausea

Description of selected adverse reactions

In controlled clinical trials with the combination of vildagliptin 100 mg daily plus metformin, no withdrawal due to adverse reactions was reported in either the vildagliptin 100 mg daily plus metformin or the placebo plus metformin treatment groups.

In clinical trials, the incidence of hypoglycaemia was common in patients receiving vildagliptin in combination with metformin (1%) and uncommon in patients receiving placebo + metformin (0.4%). No severe hypoglycaemic events were reported in the vildagliptin arms.

In clinical trials, weight did not change from baseline when vildagliptin 100 mg daily was added to metformin (+0.2 kg and -1.0 kg for vildagliptin and placebo, respectively).

Clinical trials of up to more than 2 years' duration did not show any additional safety signals or unforeseen risks when vildagliptin was added on to metformin.

Combination with a sulphonylurea

Table 2 Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin 50 mg twice daily in combination with metformin and a sulphonylurea (N=157)

Metabolism and nutritional disorders	
Common	Hypoglycaemia
Nervous system disorders	
Common	Dizziness, tremor
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	Hyperhidrosis
General disorders and administration site conditions	
Common	Asthenia

Description of selected adverse reactions

There were no withdrawals due to adverse reactions reported in the vildagliptin + metformin + glimepiride treatment group versus 0.6% in the placebo + metformin + glimepiride treatment group.

The incidence of hypoglycaemia was common in both treatment groups (5.1% for the vildagliptin + metformin + glimepiride group versus 1.9% for the placebo + metformin + glimepiride group). One severe hypoglycaemic event was reported in the vildagliptin group.

At the end of the study, effect on mean body weight was neutral (+0.6 kg in the vildagliptin group and -0.1 kg in the placebo group).

Combination with insulin

Table 3 Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin 100 mg daily in combination with insulin (with or without metformin) in double-blind studies (N=371)

Metabolism and nutrition disorders	
Common	Decreased blood glucose
Nervous system disorders	
Common	Headache, chills
Gastrointestinal disorders	
Common	Nausea, gastro-oesophageal reflux disease
Uncommon	Diarrhoea, flatulence

Description of selected adverse reactions

In controlled clinical trials using vildagliptin 50 mg twice daily in combination with insulin, with or without concomitant metformin, the overall incidence of withdrawals due to adverse reactions was 0.3% in the vildagliptin treatment group and there were no withdrawals in the placebo group.

The incidence of hypoglycaemia was similar in both treatment groups (14.0% in the vildagliptin group vs 16.4% in the placebo group). Two patients reported severe hypoglycaemic events in the vildagliptin group, and 6 patients in the placebo group.

At the end of the study, effect on mean body weight was neutral (+0.6 kg change from baseline in the vildagliptin group and no weight change in the placebo group).

Additional information on the individual active substances of the fixed combination

Vildagliptin

Table 4 Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin 100 mg daily as monotherapy in double-blind studies (N=1855)

Infections and infestations	
Very rare	Upper respiratory tract infection

Very rare	Nasopharyngitis
Metabolism and nutrition disorders	
Uncommon	Hypoglycaemia
Nervous system disorders	
Common	Dizziness
Uncommon	Headache
Vascular disorders	
Uncommon	Oedema peripheral
Gastrointestinal disorders	
Uncommon	Constipation
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Uncommon	Arthralgia

Description of selected adverse reactions

The overall incidence of withdrawals from controlled monotherapy trials due to adverse reactions was no greater for patients treated with vildagliptin at doses of 100 mg daily (0.3%) than for placebo (0.6%) or comparators (0.5%).

In comparative controlled monotherapy studies, hypoglycaemia was uncommon, reported in 0.4% (7 of 1,855) of patients treated with vildagliptin 100 mg daily compared to 0.2% (2 of 1,082) of patients in the groups treated with an active comparator or placebo, with no serious or severe events reported.

In clinical trials, weight did not change from baseline when vildagliptin 100 mg daily was administered as monotherapy (-0.3 kg and -1.3 kg for vildagliptin and placebo, respectively).

Clinical trials of up to 2 years' duration did not show any additional safety signals or unforeseen risks with vildagliptin monotherapy.

Metformin

Table 5 Adverse reactions for metformin component

Metabolism and nutrition disorders	
Very Rare	Decrease of vitamin B ₁₂ absorption and lactic acidosis*
Nervous system disorders	
Common	Metallic taste
Gastrointestinal disorders	
Very common	Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain and loss of appetite
Hepatobiliary disorders	
Very rare	Liver function test abnormalities or hepatitis**
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very rare	Skin reactions such as erythema, pruritus and urticaria

**A decrease in vitamin B12 absorption with decrease in serum levels has been very rarely observed in patients treated long-term with metformin. Consideration of such aetiology is recommended if a patient presents with megaloblastic anaemia.*

***Isolated cases of liver function test abnormalities or hepatitis resolving upon metformin discontinuation have been reported.*

Gastrointestinal adverse reactions occur most frequently during initiation of therapy and resolve spontaneously in most cases. To prevent them, it is recommended that metformin be taken in 2 daily doses during or after meals. A slow increase in the dose may also improve gastrointestinal tolerability.

Post-marketing experience

Table 6 Post-marketing adverse reactions

Gastrointestinal disorders	
Not known	Pancreatitis
Hepatobiliary disorders	
Not known	Hepatitis (reversible upon discontinuation of the medicinal product) Abnormal liver function tests (reversible upon discontinuation of the medicinal product)
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Not known	Urticaria Bullous or exfoliative skin lesions

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions **via the national reporting system** listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

No data are available with regard to overdose of Eucreas.

Vildagliptin

Information regarding overdose with vildagliptin is limited.

Symptoms

Information on the likely symptoms of overdose with vildagliptin was taken from a rising dose tolerability study in healthy subjects given vildagliptin for 10 days. At 400 mg, there were three cases of muscle pain, and individual cases of mild and transient paraesthesia, fever, oedema and a transient increase in lipase levels. At 600 mg, one subject experienced oedema of the feet and hands, and increases in creatine phosphokinase (CPK), AST, C-reactive protein (CRP) and myoglobin levels. Three other subjects experienced oedema of the feet, with paraesthesia in two cases. All symptoms and laboratory abnormalities resolved without treatment after discontinuation of the study medicinal product.

Metformin

A large overdose of metformin (or co-existing risk of lactic acidosis) may lead to lactic acidosis, which is a medical emergency and must be treated in hospital.

Management

The most effective method of removing metformin is haemodialysis. However, vildagliptin cannot be removed by haemodialysis, although the major hydrolysis metabolite (LAY 151) can. Supportive management is recommended.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, combinations of oral blood glucose lowering drugs, ATC code: A10BD08

Mechanism of action

Eucreas combines two antihyperglycaemic agents with complimentary mechanisms of action to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes: vildagliptin, a member of the islet enhancer class, and metformin hydrochloride, a member of the biguanide class.

Vildagliptin, a member of the islet enhancer class, is a potent and selective dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitor. Metformin acts primarily by decreasing endogenous hepatic glucose production.

Pharmacodynamic effects

Vildagliptin

Vildagliptin acts primarily by inhibiting DPP-4, the enzyme responsible for the degradation of the incretin hormones GLP-1 (glucagon-like peptide-1) and GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

The administration of vildagliptin results in a rapid and complete inhibition of DPP-4 activity resulting in increased fasting and postprandial endogenous levels of the incretin hormones GLP-1 and GIP.

By increasing the endogenous levels of these incretin hormones, vildagliptin enhances the sensitivity of beta cells to glucose, resulting in improved glucose-dependent insulin secretion. Treatment with vildagliptin 50-100 mg daily in patients with type 2 diabetes significantly improved markers of beta cell function including HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), proinsulin to insulin ratio and measures of beta cell responsiveness from the frequently-sampled meal tolerance test. In non-diabetic (normal glycaemic) individuals, vildagliptin does not stimulate insulin secretion or reduce glucose levels.

By increasing endogenous GLP-1 levels, vildagliptin also enhances the sensitivity of alpha cells to glucose, resulting in more glucose-appropriate glucagon secretion.

The enhanced increase in the insulin/glucagon ratio during hyperglycaemia due to increased incretin hormone levels results in a decrease in fasting and postprandial hepatic glucose production, leading to reduced glycaemia.

The known effect of increased GLP-1 levels delaying gastric emptying is not observed with vildagliptin treatment.

Metformin

Metformin is a biguanide with antihyperglycaemic effects, lowering both basal and postprandial plasma glucose. It does not stimulate insulin secretion and therefore does not produce hypoglycaemia or increased weight gain.

Metformin may exert its glucose-lowering effect via three mechanisms:

- by reduction of hepatic glucose production through inhibition of gluconeogenesis and glycogenolysis;
- in muscle, by modestly increasing insulin sensitivity, improving peripheral glucose uptake and utilisation;
- by delaying intestinal glucose absorption.

Metformin stimulates intracellular glycogen synthesis by acting on glycogen synthase and increases the transport capacity of specific types of membrane glucose transporters (GLUT-1 and GLUT-4).

In humans, independently of its action on glycaemia, metformin has favourable effects on lipid metabolism. This has been shown at therapeutic doses in controlled, medium-term or long-term clinical studies: metformin reduces serum levels of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides.

The prospective randomised UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) study has established the long-term benefit of intensive blood glucose control in type 2 diabetes. Analysis of the results for overweight patients treated with metformin after failure of diet alone showed:

- a significant reduction in the absolute risk of any diabetes-related complication in the metformin group (29.8 events/1,000 patient-years) versus diet alone (43.3 events/1,000 patient-years), $p=0.0023$, and versus the combined sulphonylurea and insulin monotherapy groups (40.1 events/1,000 patient-years), $p=0.0034$;
- a significant reduction in the absolute risk of diabetes-related mortality: metformin 7.5 events/1,000 patient-years, diet alone 12.7 events/1,000 patient-years, $p=0.017$;
- a significant reduction in the absolute risk of overall mortality: metformin 13.5 events/1,000 patient-years versus diet alone 20.6 events/1,000 patient-years ($p=0.011$), and versus the combined sulphonylurea and insulin monotherapy groups 18.9 events/1,000 patient-years ($p=0.021$);
- a significant reduction in the absolute risk of myocardial infarction: metformin 11 events/1,000 patient-years, diet alone 18 events/1,000 patient-years ($p=0.01$).

Clinical efficacy and safety

Vildagliptin added to patients whose glycaemic control was not satisfactory despite treatment with metformin monotherapy resulted after 6-month treatment in additional statistically significant mean reductions in HbA_{1c} compared to placebo (between group differences of -0.7% to -1.1% for vildagliptin 50 mg and 100 mg, respectively). The proportion of patients who achieved a decrease in HbA_{1c} of $\geq 0.7\%$ from baseline was statistically significantly higher in both vildagliptin plus metformin groups (46% and 60%, respectively) versus the metformin plus placebo group (20%).

In a 24-week trial, vildagliptin (50 mg twice daily) was compared to pioglitazone (30 mg once daily) in patients inadequately controlled with metformin (mean daily dose: 2020 mg). Mean reductions from baseline HbA_{1c} of 8.4% were -0.9% with vildagliptin added to metformin and -1.0% with pioglitazone added to metformin. A mean weight gain of +1.9 kg was observed in patients receiving pioglitazone added to metformin compared to +0.3 kg in those receiving vildagliptin added to metformin.

In a clinical trial of 2 years' duration, vildagliptin (50 mg twice daily) was compared to glimepiride (up to 6 mg/day – mean dose at 2 years: 4.6 mg) in patients treated with metformin (mean daily dose: 1894 mg). After 1 year mean reductions in HbA_{1c} were -0.4% with vildagliptin added to metformin and -0.5% with glimepiride added to metformin, from a mean baseline HbA_{1c} of 7.3%. Body weight change with vildagliptin was -0.2 kg vs +1.6 kg with glimepiride. The incidence of hypoglycaemia was significantly lower in the vildagliptin group (1.7%) than in the glimepiride group (16.2%). At study endpoint (2 years), the HbA_{1c} was similar to baseline values in both treatment groups and the body weight changes and hypoglycaemia differences were maintained.

In a 52-week trial, vildagliptin (50 mg twice daily) was compared to gliclazide (mean daily dose: 229.5 mg) in patients inadequately controlled with metformin (metformin dose at baseline 1928 mg/day). After 1 year, mean reductions in HbA_{1c} were -0.81% with vildagliptin added to metformin (mean baseline HbA_{1c} 8.4%) and -0.85% with gliclazide added to metformin (mean baseline HbA_{1c} 8.5%); statistical non-inferiority was achieved (95% CI -0.11 – 0.20). Body weight change with vildagliptin was +0.1 kg compared to a weight gain of +1.4 kg with gliclazide.

In a 24-week trial the efficacy of the fixed dose combination of vildagliptin and metformin (gradually titrated to a dose of 50 mg/500 mg twice daily or 50 mg/1000 mg twice daily) as initial therapy in drug-naïve patients was evaluated. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg twice daily reduced HbA_{1c} by -1.82%, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg twice daily by -1.61%, metformin 1000 mg twice daily by -1.36% and vildagliptin 50 mg twice daily by -1.09% from a mean baseline HbA_{1c} of 8.6%. The decrease in HbA_{1c} observed in patients with a baseline $\geq 10.0\%$ was greater.

A 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in 318 patients to evaluate the efficacy and safety of vildagliptin (50 mg twice daily) in combination with metformin (≥ 1500 mg daily) and glimepiride (≥ 4 mg daily). Vildagliptin in combination with metformin and glimepiride significantly decreased HbA_{1c} compared with placebo. The placebo-adjusted mean reduction from a mean baseline HbA_{1c} of 8.8% was -0.76%.

A 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in 449 patients to evaluate the efficacy and safety of vildagliptin (50 mg twice daily) in combination with a stable dose of basal or premixed insulin (mean daily dose 41 units), with concomitant use of metformin (N=276) or without concomitant metformin (N=173). Vildagliptin in combination with insulin significantly decreased HbA_{1c} compared with placebo. In the overall population, the placebo-adjusted mean reduction from a mean baseline HbA_{1c} 8.8% was -0.72%. In the subgroups treated with insulin with or without concomitant metformin the placebo-adjusted mean reduction in HbA_{1c} was -0.63% and -0.84%, respectively. The incidence of hypoglycaemia in the overall population was 8.4% and 7.2% in the vildagliptin and placebo groups, respectively. Patients receiving vildagliptin experienced no weight gain (+0.2 kg) while those receiving placebo experienced weight reduction (-0.7 kg).

In another 24-week study in patients with more advanced type 2 diabetes not adequately controlled on insulin (short and longer acting, average insulin dose 80 IU/day), the mean reduction in HbA_{1c} when vildagliptin (50 mg twice daily) was added to insulin was statistically significantly greater than with placebo plus insulin (0.5% vs. 0.2%). The incidence of hypoglycaemia was lower in the vildagliptin group than in the placebo group (22.9% vs. 29.6%).

Cardiovascular risk

A meta-analysis of independently and prospectively adjudicated cardiovascular events from 25 phase III clinical studies of up to more than 2 years duration was performed and showed that vildagliptin treatment was not associated with an increase in cardiovascular risk versus comparators. The composite endpoint of adjudicated cardiovascular and cerebrovascular (CCV) events [acute coronary syndrome (ACS), transient ischaemic attack (with imaging evidence of infarction), stroke or CCV death], was similar for vildagliptin versus combined active and placebo comparators [Mantel–Haenszel risk ratio 0.84 (95% confidence interval 0.63-1.12)]. In total, 99 out of 8956 patients reported an event in the vildagliptin group vs 91 out of 6061 patients in the comparator group.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with vildagliptin in combination with metformin in all subsets of the paediatric population with type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Eucreas

Absorption

Bioequivalence has been demonstrated between Eucreas at three dose strengths (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg and 50 mg/1000 mg) versus free combination of vildagliptin and metformin hydrochloride tablets at the corresponding doses.

Food does not affect the extent and rate of absorption of vildagliptin from Eucreas. The rate and extent of absorption of metformin from Eucreas 50 mg/1000 mg were decreased when given with food as reflected by the decrease in C_{max} by 26%, AUC by 7% and delayed T_{max} (2.0 to 4.0 h).

The following statements reflect the pharmacokinetic properties of the individual active substances of Eucreas.

Vildagliptin

Absorption

Following oral administration in the fasting state, vildagliptin is rapidly absorbed with peak plasma concentrations observed at 1.7 hours. Food slightly delays the time to peak plasma concentration to 2.5 hours, but does not alter the overall exposure (AUC). Administration of vildagliptin with food resulted in a decreased C_{max} (19%) compared to dosing in the fasting state. However, the magnitude of change is not clinically significant, so that vildagliptin can be given with or without food. The absolute bioavailability is 85%.

Distribution

The plasma protein binding of vildagliptin is low (9.3%) and vildagliptin distributes equally between plasma and red blood cells. The mean volume of distribution of vildagliptin at steady-state after intravenous administration (V_{ss}) is 71 litres, suggesting extravascular distribution.

Biotransformation

Metabolism is the major elimination pathway for vildagliptin in humans, accounting for 69% of the dose. The major metabolite (LAY 151) is pharmacologically inactive and is the hydrolysis product of the cyano moiety, accounting for 57% of the dose, followed by the amide hydrolysis product (4% of dose). DPP-4 contributes partially to the hydrolysis of vildagliptin based on an *in vivo* study using DPP-4 deficient rats. Vildagliptin is not metabolised by CYP 450 enzymes to any quantifiable extent, and accordingly the metabolic clearance of vildagliptin is not anticipated to be affected by co-medications that are CYP 450 inhibitors and/or inducers. *In vitro* studies demonstrated that vildagliptin does not inhibit/induce CYP 450 enzymes. Therefore, vildagliptin is not likely to affect metabolic clearance of co-medications metabolised by CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 or CYP 3A4/5.

Elimination

Following oral administration of [14 C] vildagliptin, approximately 85% of the dose was excreted into the urine and 15% of the dose was recovered in the faeces. Renal excretion of the unchanged vildagliptin accounted for 23% of the dose after oral administration. After intravenous administration to healthy subjects, the total plasma and renal clearances of vildagliptin are 41 and 13 l/h, respectively. The mean elimination half-life after intravenous administration is approximately 2 hours. The elimination half-life after oral administration is approximately 3 hours.

Linearity / non-linearity

The C_{max} for vildagliptin and the area under the plasma concentrations versus time curves (AUC) increased in an approximately dose proportional manner over the therapeutic dose range.

Characteristics in patients

Gender: No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of vildagliptin were observed between male and female healthy subjects within a wide range of age and body mass index (BMI). DPP-4 inhibition by vildagliptin is not affected by gender.

Age: In healthy elderly subjects (≥ 70 years), the overall exposure of vildagliptin (100 mg once daily) was increased by 32%, with an 18% increase in peak plasma concentration as compared to young healthy subjects (18-40 years). These changes are not considered to be clinically relevant, however. DPP-4 inhibition by vildagliptin is not affected by age.

Hepatic impairment: In subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh A-C) there were no clinically significant changes (maximum ~30%) in exposure to vildagliptin.

Renal impairment: In subjects with mild, moderate, or severe renal impairment, systemic exposure to vildagliptin was increased (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) and total body clearance was reduced compared to subjects with normal renal function.

Ethnic group: Limited data suggest that race does not have any major influence on vildagliptin pharmacokinetics.

Metformin

Absorption

After an oral dose of metformin, the maximum plasma concentration (C_{max}) is achieved after about 2.5 h.. Absolute bioavailability of a 500 mg metformin tablet is approximately 50-60% in healthy subjects. After an oral dose, the non-absorbed fraction recovered in faeces was 20-30%.

After oral administration, metformin absorption is saturable and incomplete. It is assumed that the pharmacokinetics of metformin absorption are non-linear. At the usual metformin doses and dosing schedules, steady state plasma concentrations are reached within 24-48 h and are generally less than

1 µg/ml. In controlled clinical trials, maximum metformin plasma levels ($C_{\max}$) did not exceed 4 µg/ml, even at maximum doses.

Food slightly delays and decreases the extent of the absorption of metformin. Following administration of a dose of 850 mg, the plasma peak concentration was 40% lower, AUC was decreased by 25% and time to peak plasma concentration was prolonged by 35 minutes. The clinical relevance of this decrease is unknown.

Distribution

Plasma protein binding is negligible. Metformin partitions into erythrocytes. The mean volume of distribution (V_d) ranged between 63-276 litres.

Metabolism

Metformin is excreted unchanged in the urine. No metabolites have been identified in humans.

Elimination

Metformin is eliminated by renal excretion. Renal clearance of metformin is > 400 ml/min, indicating that metformin is eliminated by glomerular filtration and tubular secretion. Following an oral dose, the apparent terminal elimination half-life is approximately 6.5 h. When renal function is impaired, renal clearance is decreased in proportion to that of creatinine and thus the elimination half-life is prolonged, leading to increased levels of metformin in plasma.

5.3 Preclinical safety data

Animal studies of up to 13-week duration have been conducted with the combined substances in Eucreas. No new toxicities associated with the combination were identified. The following data are findings from studies performed with vildagliptin or metformin individually.

Vildagliptin

Intra-cardiac impulse conduction delays were observed in dogs with a no-effect dose of 15 mg/kg (7-fold human exposure based on $C_{\max}$).

Accumulation of foamy alveolar macrophages in the lung was observed in rats and mice. The no-effect dose in rats was 25 mg/kg (5-fold human exposure based on AUC) and in mice 750 mg/kg (142-fold human exposure).

Gastrointestinal symptoms, particularly soft faeces, mucoid faeces, diarrhoea and, at higher doses, faecal blood were observed in dogs. A no-effect level was not established.

Vildagliptin was not mutagenic in conventional *in vitro* and *in vivo* tests for genotoxicity.

A fertility and early embryonic development study in rats revealed no evidence of impaired fertility, reproductive performance or early embryonic development due to vildagliptin. Embryofoetal toxicity was evaluated in rats and rabbits. An increased incidence of wavy ribs was observed in rats in association with reduced maternal body weight parameters, with a no-effect dose of 75 mg/kg (10-fold human exposure). In rabbits, decreased foetal weight and skeletal variations indicative of developmental delays were noted only in the presence of severe maternal toxicity, with a no-effect dose of 50 mg/kg (9-fold human exposure). A pre- and postnatal development study was performed in rats. Findings were only observed in association with maternal toxicity at ≥ 150 mg/kg and included a transient decrease in body weight and reduced motor activity in the F1 generation.

A two-year carcinogenicity study was conducted in rats at oral doses up to 900 mg/kg (approximately 200 times human exposure at the maximum recommended dose). No increases in tumour incidence attributable to vildagliptin were observed. Another two-year carcinogenicity study was conducted in mice at oral doses up to 1000 mg/kg. An increased incidence of mammary adenocarcinomas and haemangiosarcomas was observed with a no-effect dose of 500 mg/kg (59-fold human exposure) and 100 mg/kg (16-fold human exposure), respectively. The increased incidence of these tumours in mice

is considered not to represent a significant risk to humans based on the lack of genotoxicity of vildagliptin and its principal metabolite, the occurrence of tumours only in one species, and the high systemic exposure ratios at which tumours were observed.

In a 13-week toxicology study in cynomolgus monkeys, skin lesions have been recorded at doses ≥ 5 mg/kg/day. These were consistently located on the extremities (hands, feet, ears and tail). At 5 mg/kg/day (approximately equivalent to human AUC exposure at the 100 mg dose), only blisters were observed. They were reversible despite continued treatment and were not associated with histopathological abnormalities. Flaking skin, peeling skin, scabs and tail sores with correlating histopathological changes were noted at doses ≥ 20 mg/kg/day (approximately 3 times human AUC exposure at the 100 mg dose). Necrotic lesions of the tail were observed at ≥ 80 mg/kg/day. Skin lesions were not reversible in the monkeys treated at 160 mg/kg/day during a 4-week recovery period.

Metformin

Non-clinical data on metformin reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and toxicity to reproduction.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Hydroxypropylcellulose

Magnesium stearate

Film-coating:

Hypromellose

Titanium dioxide (E 171)

Iron oxide, yellow (E 172)

Macrogol 4000

Talc

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

PA/Alu/PVC/Alu 18 months

PCTFE/PVC/Alu 18 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

Store in the original package (blister) in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium/Aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) blister

Available in packs containing 10, 30, 60, 120, 180 or 360 film-coated tablets and in multi-packs containing 120 (2 packs of 60), 180 (3 packs of 60) or 360 (6 packs of 60) film-coated tablets.

Polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)/PVC/Alu blister

Available in packs containing 10, 30, 60, 120, 180 or 360 film-coated tablets and in multi-packs containing 120 (2 packs of 60), 180 (3 packs of 60) or 360 (6 packs of 60) film-coated tablets.

Not all pack sizes and tablet strengths may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/425/001–006
EU/1/07/425/013–015
EU/1/07/425/019–024
EU/1/07/425/031–033

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 November 2007
Date of latest renewal: 14 November 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eucreas 50 mg/1000 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 50 mg of vildagliptin and 1000 mg of metformin hydrochloride (corresponding to 780 mg of metformin).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Dark yellow, ovaloid film-coated tablet with bevelled edge, imprinted with “NVR” on one side and “FLO” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Eucreas is indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus:

- Eucreas is indicated in the treatment of adult patients who are unable to achieve sufficient glycaemic control at their maximally tolerated dose of oral metformin alone or who are already treated with the combination of vildagliptin and metformin as separate tablets.
- Eucreas is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e. triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in adult patients inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea.
- Eucreas is indicated in triple combination therapy with insulin as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients when insulin at a stable dose and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

The dose of antihyperglycaemic therapy with Eucreas should be individualised on the basis of the patient's current regimen, effectiveness and tolerability while not exceeding the maximum recommended daily dose of 100 mg vildagliptin. Eucreas may be initiated at either the 50 mg/850 mg or 50 mg/1000 mg tablet strength twice daily, one tablet in the morning and the other in the evening.

- For patients inadequately controlled at their maximal tolerated dose of metformin monotherapy: The starting dose of Eucreas should provide vildagliptin as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) plus the dose of metformin already being taken.
- For patients switching from co-administration of vildagliptin and metformin as separate tablets: Eucreas should be initiated at the dose of vildagliptin and metformin already being taken.
- For patients inadequately controlled on dual combination with metformin and a sulphonylurea: The doses of Eucreas should provide vildagliptin as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) and a dose of metformin similar to the dose already being taken. When Eucreas is used in combination with a sulphonylurea, a lower dose of the sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

- For patients inadequately controlled on dual combination therapy with insulin and the maximal tolerated dose of metformin

The dose of Eucras should provide vildagliptin dosed as 50 mg twice daily (100 mg total daily dose) and a dose of metformin similar to the dose already being taken.

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

Special populations

Elderly (≥ 65 years)

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

Renal impairment

Eucras should not be used in patients with creatinine clearance < 60 ml/min (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

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

Paediatric population

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

Method of administration

Oral use.

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

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1
- Diabetic ketoacidosis or diabetic pre-coma
- Renal failure or renal dysfunction defined as creatinine clearance < 60 ml/min (see section 4.4)
- Acute conditions with the potential to alter renal function, such as:
 - dehydration,
 - severe infection,
 - shock,
 - intravascular administration of iodinated contrast agents (see section 4.4).
- Acute or chronic disease which may cause tissue hypoxia, such as:
 - cardiac or respiratory failure,
 - recent myocardial infarction,
 - shock.
- Hepatic impairment (see sections 4.2, 4.4 and 4.8)
- Acute alcohol intoxication, alcoholism
- Breast-feeding (see section 4.6)

4.4 Special warnings and precautions for use

General

Eucras is not a substitute for insulin in insulin-requiring patients and should not be used in patients with type 1 diabetes.

Lactic acidosis

Lactic acidosis is a very rare but serious metabolic complication that can occur due to metformin accumulation. Reported cases of lactic acidosis in patients on metformin have occurred primarily in diabetic patients with significant renal failure. In patients with impaired liver function, lactate clearance may be restricted. The incidence of lactic acidosis can and should be reduced by also assessing other associated risk factors, such as poorly controlled diabetes, ketosis, prolonged fasting, excessive alcohol intake, hepatic insufficiency and any conditions associated with hypoxia (see also sections 4.3 and 4.5).

Diagnosis of lactic acidosis

Lactic acidosis is characterised by acidotic dyspnoea, abdominal pain and hypothermia followed by coma. Diagnostic laboratory findings are decreased blood pH, plasma lactate levels above 5 mmol/l and increased anion gap and lactate/pyruvate ratio. If metabolic acidosis is suspected, treatment with the medicinal product should be discontinued and the patient hospitalised immediately (see section 4.9).

Renal impairment

As metformin is excreted by the kidney, serum creatinine concentrations should be monitored regularly:

- at least once a year in patients with normal renal function
- at least two to four times a year in patients with serum creatinine levels at the upper limit of normal and in elderly patients.

Renal impairment in elderly patients is frequent and asymptomatic. Special caution should be exercised in situations where renal function may become impaired, for example when initiating antihypertensive or diuretic therapy or when starting treatment with an NSAID.

Hepatic impairment

Patients with hepatic impairment, including those with pre-treatment ALT or AST > 3x ULN, should not be treated with Eucras (see sections 4.2, 4.3 and 4.8).

Liver enzyme monitoring

Rare cases of hepatic dysfunction (including hepatitis) have been reported with vildagliptin. In these cases, the patients were generally asymptomatic without clinical sequelae and liver function tests (LFTs) returned to normal after discontinuation of treatment. LFTs should be performed prior to the initiation of treatment with Eucras in order to know the patient's baseline value. Liver function should be monitored during treatment with Eucras at three-month intervals during the first year and periodically thereafter. Patients who develop increased transaminase levels should be monitored with a second liver function evaluation to confirm the finding and be followed thereafter with frequent LFTs until the abnormality(ies) return(s) to normal. Should an increase in AST or in ALT of 3x ULN or greater persist, withdrawal of Eucras therapy is recommended. Patients who develop jaundice or other signs suggestive of liver dysfunction should discontinue Eucras.

Following withdrawal of treatment with Eucras and LFT normalisation, treatment with Eucras should not be re-initiated.

Skin disorders

Skin lesions, including blistering and ulceration have been reported with vildagliptin in extremities of monkeys in non-clinical toxicology studies (see section 5.3). Although skin lesions were not observed at an increased incidence in clinical trials, there was limited experience in patients with diabetic skin complications. Furthermore, there have been post-marketing reports of bullous and exfoliative skin lesions. Therefore, in keeping with routine care of the diabetic patient, monitoring for skin disorders, such as blistering or ulceration, is recommended.

Acute pancreatitis

Use of vildagliptin has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis.

If pancreatitis is suspected, vildagliptin should be discontinued; if acute pancreatitis is confirmed, vildagliptin should not be restarted. Caution should be exercised in patients with a history of acute pancreatitis.

Hypoglycaemia

Sulphonylureas are known to cause hypoglycaemia. Patients receiving vildagliptin in combination with a sulphonylurea may be at risk for hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

Surgery

As Eucras contains metformin, the treatment should be discontinued 48 hours before elective surgery with general anaesthesia and should not usually be resumed earlier than 48 hours afterwards.

Administration of iodinated contrast agent

The intravascular administration of iodinated contrast agents in radiological studies can lead to renal failure. Therefore, due to the metformin active substance, Eucras should be discontinued prior to, or at the time of, the test and not reinstituted until 48 hours afterwards, and only after renal function has been re-evaluated and found to be normal (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

There have been no formal interaction studies for Eucras. The following statements reflect the information available on the individual active substances.

Vildagliptin

Vildagliptin has a low potential for interactions with co-administered medicinal products. Since vildagliptin is not a cytochrome P (CYP) 450 enzyme substrate and does not inhibit or induce CYP 450 enzymes, it is not likely to interact with active substances that are substrates, inhibitors or inducers of these enzymes.

Results from clinical trials conducted with the oral antidiabetics pioglitazone, metformin and glyburide in combination with vildagliptin have shown no clinically relevant pharmacokinetic interactions in the target population.

Drug-drug interaction studies with digoxin (P-glycoprotein substrate) and warfarin (CYP2C9 substrate) in healthy subjects have shown no clinically relevant pharmacokinetic interactions after co-administration with vildagliptin.

Drug-drug interaction studies in healthy subjects were conducted with amlodipine, ramipril, valsartan and simvastatin. In these studies, no clinically relevant pharmacokinetic interactions were observed after co-administration with vildagliptin. However, this has not been established in the target population.

As with other oral antidiabetic medicinal products the hypoglycaemic effect of vildagliptin may be reduced by certain active substances, including thiazides, corticosteroids, thyroid products and sympathomimetics.

Metformin

Combinations not recommended

There is increased risk of lactic acidosis in acute alcohol intoxication (particularly in the case of fasting, malnutrition or hepatic insufficiency) due to the metformin active substance of Eucras (see section 4.4). Consumption of alcohol and medicinal products containing alcohol should be avoided.

Cationic active substances that are eliminated by renal tubular secretion (e.g. cimetidine) may interact with metformin by competing for common renal tubular transport systems and hence delay the elimination of metformin, which may increase the risk of lactic acidosis. A study in healthy volunteers showed that cimetidine, administered as 400 mg twice daily, increased metformin systemic exposure (AUC) by 50%. Therefore, close monitoring of glycaemic control, dose adjustment within the recommended posology and changes in diabetic treatment should be considered when cationic medicinal products that are eliminated by renal tubular secretion are co-administered (see section 4.4).

Intravascular administration of iodinated contrast media may lead to renal failure, resulting in metformin accumulation with the risk of lactic acidosis. Metformin should be discontinued prior to, or at the time of the test and not reinstituted until 48 hours afterwards, and only after renal function has been re-evaluated and found to be normal.

Combinations requiring precautions for use

Glucocorticoids, beta-2-agonists, and diuretics have intrinsic hyperglycaemic activity. The patient should be informed and more frequent blood glucose monitoring performed, especially at the beginning of treatment. If necessary, the dosage of Eucreas may need to be adjusted during concomitant therapy and on its discontinuation.

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors may decrease the blood glucose levels. If necessary, the dosage of the antihyperglycaemic medicinal product should be adjusted during therapy with the other medicinal product and on its discontinuation.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of Eucreas in pregnant women. For vildagliptin studies in animals have shown reproductive toxicity at high doses. For metformin, studies in animals have not shown reproductive toxicity. Studies in animals performed with vildagliptin and metformin have not shown evidence of teratogenicity, but foetotoxic effects at maternotoxic doses (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Eucreas should not be used during pregnancy.

Breast-feeding

Studies in animals have shown excretion of both metformin and vildagliptin in milk. It is unknown whether vildagliptin is excreted in human milk, but metformin is excreted in human milk in low amounts. Due to both the potential risk of neonate hypoglycaemia related to metformin and the lack of human data with vildagliptin, Eucreas should not be used during breast-feeding (see section 4.3).

Fertility

No studies on the effect on human fertility have been conducted for Eucreas (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Patients who may experience dizziness as an adverse reaction should avoid driving vehicles or using machines.

4.8 Undesirable effects

There have been no therapeutic clinical trials conducted with Eucreas. However, bioequivalence of Eucreas with co-administered vildagliptin and metformin has been demonstrated (see section 5.2). The data presented here relate to the co-administration of vildagliptin and metformin, where vildagliptin has been added to metformin. There have been no studies of metformin added to vildagliptin.

Summary of the safety profile

The majority of adverse reactions were mild and transient, not requiring treatment discontinuations. No association was found between adverse reactions and age, ethnicity, duration of exposure or daily dose.

Rare cases of hepatic dysfunction (including hepatitis) have been reported with vildagliptin. In these cases, the patients were generally asymptomatic without clinical sequelae and liver function returned to normal after discontinuation of treatment. In data from controlled monotherapy and add-on therapy trials of up to 24 weeks in duration, the incidence of ALT or AST elevations $\geq 3 \times$ ULN (classified as present on at least 2 consecutive measurements or at the final on-treatment visit) was 0.2%, 0.3% and 0.2% for vildagliptin 50 mg once daily, vildagliptin 50 mg twice daily and all comparators, respectively. These elevations in transaminases were generally asymptomatic, non-progressive in nature and not associated with cholestasis or jaundice.

Rare cases of angioedema have been reported on vildagliptin at a similar rate to controls. A greater proportion of cases were reported when vildagliptin was administered in combination with an ACE inhibitor. The majority of events were mild in severity and resolved with ongoing vildagliptin treatment.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin in double-blind studies as monotherapy and add-on therapies are listed below by system organ class and absolute frequency. Adverse reactions listed in Table 5 are based on information available from the metformin Summary of Product Characteristics available in the EU. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1 Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin 100 mg daily as add-on therapy to metformin compared to placebo plus metformin in double-blind studies (N=208)

Metabolism and nutrition disorders	
Common	Hypoglycaemia
Nervous system disorders	
Common	Tremor
Common	Headache
Common	Dizziness
Uncommon	Fatigue
Gastrointestinal disorders	
Common	Nausea

Description of selected adverse reactions

In controlled clinical trials with the combination of vildagliptin 100 mg daily plus metformin, no withdrawal due to adverse reactions was reported in either the vildagliptin 100 mg daily plus metformin or the placebo plus metformin treatment groups.

In clinical trials, the incidence of hypoglycaemia was common in patients receiving vildagliptin in combination with metformin (1%) and uncommon in patients receiving placebo + metformin (0.4%). No severe hypoglycaemic events were reported in the vildagliptin arms.

In clinical trials, weight did not change from baseline when vildagliptin 100 mg daily was added to metformin (+0.2 kg and -1.0 kg for vildagliptin and placebo, respectively).

Clinical trials of up to more than 2 years' duration did not show any additional safety signals or unforeseen risks when vildagliptin was added on to metformin.

Combination with a sulphonylurea

Table 2 Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin 50 mg twice daily in combination with metformin and a sulphonylurea (N=157)

Metabolism and nutritional disorders	
Common	Hypoglycaemia
Nervous system disorders	
Common	Dizziness, tremor
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	Hyperhidrosis
General disorders and administration site conditions	
Common	Asthenia

Description of selected adverse reactions

There were no withdrawals due to adverse reactions reported in the vildagliptin + metformin + glimepiride treatment group versus 0.6% in the placebo + metformin + glimepiride treatment group.

The incidence of hypoglycaemia was common in both treatment groups (5.1% for the vildagliptin + metformin + glimepiride group versus 1.9% for the placebo + metformin + glimepiride group). One severe hypoglycaemic event was reported in the vildagliptin group.

At the end of the study, effect on mean body weight was neutral (+0.6 kg in the vildagliptin group and -0.1 kg in the placebo group).

Combination with insulin

Table 3 Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin 100 mg daily in combination with insulin (with or without metformin) in double-blind studies (N=371)

Metabolism and nutrition disorders	
Common	Decreased blood glucose
Nervous system disorders	
Common	Headache, chills
Gastrointestinal disorders	
Common	Nausea, gastro-oesophageal reflux disease
Uncommon	Diarrhoea, flatulence

Description of selected adverse reactions

In controlled clinical trials using vildagliptin 50 mg twice daily in combination with insulin, with or without concomitant metformin, the overall incidence of withdrawals due to adverse reactions was 0.3% in the vildagliptin treatment group and there were no withdrawals in the placebo group.

The incidence of hypoglycaemia was similar in both treatment groups (14.0% in the vildagliptin group vs 16.4% in the placebo group). Two patients reported severe hypoglycaemic events in the vildagliptin group, and 6 patients in the placebo group.

At the end of the study, effect on mean body weight was neutral (+0.6 kg change from baseline in the vildagliptin group and no weight change in the placebo group).

Additional information on the individual active substances of the fixed combination

Vildagliptin

Table 4 Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin 100 mg daily as monotherapy in double-blind studies (N=1855)

Infections and infestations	
Very rare	Upper respiratory tract infection

Very rare	Nasopharyngitis
Metabolism and nutrition disorders	
Uncommon	Hypoglycaemia
Nervous system disorders	
Common	Dizziness
Uncommon	Headache
Vascular disorders	
Uncommon	Oedema peripheral
Gastrointestinal disorders	
Uncommon	Constipation
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Uncommon	Arthralgia

Description of selected adverse reactions

The overall incidence of withdrawals from controlled monotherapy trials due to adverse reactions was no greater for patients treated with vildagliptin at doses of 100 mg daily (0.3%) than for placebo (0.6%) or comparators (0.5%).

In comparative controlled monotherapy studies, hypoglycaemia was uncommon, reported in 0.4% (7 of 1,855) of patients treated with vildagliptin 100 mg daily compared to 0.2% (2 of 1,082) of patients in the groups treated with an active comparator or placebo, with no serious or severe events reported.

In clinical trials, weight did not change from baseline when vildagliptin 100 mg daily was administered as monotherapy (-0.3 kg and -1.3 kg for vildagliptin and placebo, respectively).

Clinical trials of up to 2 years' duration did not show any additional safety signals or unforeseen risks with vildagliptin monotherapy.

Metformin

Table 5 Adverse reactions for metformin component

Metabolism and nutrition disorders	
Very Rare	Decrease of vitamin B ₁₂ absorption and lactic acidosis*
Nervous system disorders	
Common	Metallic taste
Gastrointestinal disorders	
Very common	Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain and loss of appetite
Hepatobiliary disorders	
Very rare	Liver function test abnormalities or hepatitis**
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very rare	Skin reactions such as erythema, pruritus and urticaria

**A decrease in vitamin B12 absorption with decrease in serum levels has been very rarely observed in patients treated long-term with metformin. Consideration of such aetiology is recommended if a patient presents with megaloblastic anaemia.*

***Isolated cases of liver function test abnormalities or hepatitis resolving upon metformin discontinuation have been reported.*

Gastrointestinal adverse reactions occur most frequently during initiation of therapy and resolve spontaneously in most cases. To prevent them, it is recommended that metformin be taken in 2 daily doses during or after meals. A slow increase in the dose may also improve gastrointestinal tolerability.

Post-marketing experience

Table 6 Post-marketing adverse reactions

Gastrointestinal disorders	
Not known	Pancreatitis
Hepatobiliary disorders	
Not known	Hepatitis (reversible upon discontinuation of the medicinal product) Abnormal liver function tests (reversible upon discontinuation of the medicinal product)
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Not known	Urticaria Bullous or exfoliative skin lesions

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions **via the national reporting system** listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

No data are available with regard to overdose of Eucreas.

Vildagliptin

Information regarding overdose with vildagliptin is limited.

Symptoms

Information on the likely symptoms of overdose with vildagliptin was taken from a rising dose tolerability study in healthy subjects given vildagliptin for 10 days. At 400 mg, there were three cases of muscle pain, and individual cases of mild and transient paraesthesia, fever, oedema and a transient increase in lipase levels. At 600 mg, one subject experienced oedema of the feet and hands, and increases in creatine phosphokinase (CPK), AST, C-reactive protein (CRP) and myoglobin levels. Three other subjects experienced oedema of the feet, with paraesthesia in two cases. All symptoms and laboratory abnormalities resolved without treatment after discontinuation of the study medicinal product.

Metformin

A large overdose of metformin (or co-existing risk of lactic acidosis) may lead to lactic acidosis, which is a medical emergency and must be treated in hospital.

Management

The most effective method of removing metformin is haemodialysis. However, vildagliptin cannot be removed by haemodialysis, although the major hydrolysis metabolite (LAY 151) can. Supportive management is recommended.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs used in diabetes, combinations of oral blood glucose lowering drugs, ATC code: A10BD08

Mechanism of action

Eucreas combines two antihyperglycaemic agents with complimentary mechanisms of action to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes: vildagliptin, a member of the islet enhancer class, and metformin hydrochloride, a member of the biguanide class.

Vildagliptin, a member of the islet enhancer class, is a potent and selective dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) inhibitor. Metformin acts primarily by decreasing endogenous hepatic glucose production.

Pharmacodynamic effects

Vildagliptin

Vildagliptin acts primarily by inhibiting DPP-4, the enzyme responsible for the degradation of the incretin hormones GLP-1 (glucagon-like peptide-1) and GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

The administration of vildagliptin results in a rapid and complete inhibition of DPP-4 activity resulting in increased fasting and postprandial endogenous levels of the incretin hormones GLP-1 and GIP.

By increasing the endogenous levels of these incretin hormones, vildagliptin enhances the sensitivity of beta cells to glucose, resulting in improved glucose-dependent insulin secretion. Treatment with vildagliptin 50-100 mg daily in patients with type 2 diabetes significantly improved markers of beta cell function including HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), proinsulin to insulin ratio and measures of beta cell responsiveness from the frequently-sampled meal tolerance test. In non-diabetic (normal glycaemic) individuals, vildagliptin does not stimulate insulin secretion or reduce glucose levels.

By increasing endogenous GLP-1 levels, vildagliptin also enhances the sensitivity of alpha cells to glucose, resulting in more glucose-appropriate glucagon secretion.

The enhanced increase in the insulin/glucagon ratio during hyperglycaemia due to increased incretin hormone levels results in a decrease in fasting and postprandial hepatic glucose production, leading to reduced glycaemia.

The known effect of increased GLP-1 levels delaying gastric emptying is not observed with vildagliptin treatment.

Metformin

Metformin is a biguanide with antihyperglycaemic effects, lowering both basal and postprandial plasma glucose. It does not stimulate insulin secretion and therefore does not produce hypoglycaemia or increased weight gain.

Metformin may exert its glucose-lowering effect via three mechanisms:

- by reduction of hepatic glucose production through inhibition of gluconeogenesis and glycogenolysis;
- in muscle, by modestly increasing insulin sensitivity, improving peripheral glucose uptake and utilisation;
- by delaying intestinal glucose absorption.

Metformin stimulates intracellular glycogen synthesis by acting on glycogen synthase and increases the transport capacity of specific types of membrane glucose transporters (GLUT-1 and GLUT-4).

In humans, independently of its action on glycaemia, metformin has favourable effects on lipid metabolism. This has been shown at therapeutic doses in controlled, medium-term or long-term clinical studies: metformin reduces serum levels of total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides.

The prospective randomised UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) study has established the long-term benefit of intensive blood glucose control in type 2 diabetes. Analysis of the results for overweight patients treated with metformin after failure of diet alone showed:

- a significant reduction in the absolute risk of any diabetes-related complication in the metformin group (29.8 events/1,000 patient-years) versus diet alone (43.3 events/1,000 patient-years), $p=0.0023$, and versus the combined sulphonylurea and insulin monotherapy groups (40.1 events/1,000 patient-years), $p=0.0034$;
- a significant reduction in the absolute risk of diabetes-related mortality: metformin 7.5 events/1,000 patient-years, diet alone 12.7 events/1,000 patient-years, $p=0.017$;
- a significant reduction in the absolute risk of overall mortality: metformin 13.5 events/1,000 patient-years versus diet alone 20.6 events/1,000 patient-years ($p=0.011$), and versus the combined sulphonylurea and insulin monotherapy groups 18.9 events/1,000 patient-years ($p=0.021$);
- a significant reduction in the absolute risk of myocardial infarction: metformin 11 events/1,000 patient-years, diet alone 18 events/1,000 patient-years ($p=0.01$).

Clinical efficacy and safety

Vildagliptin added to patients whose glycaemic control was not satisfactory despite treatment with metformin monotherapy resulted after 6-month treatment in additional statistically significant mean reductions in HbA_{1c} compared to placebo (between group differences of -0.7% to -1.1% for vildagliptin 50 mg and 100 mg, respectively). The proportion of patients who achieved a decrease in HbA_{1c} of $\geq 0.7\%$ from baseline was statistically significantly higher in both vildagliptin plus metformin groups (46% and 60%, respectively) versus the metformin plus placebo group (20%).

In a 24-week trial, vildagliptin (50 mg twice daily) was compared to pioglitazone (30 mg once daily) in patients inadequately controlled with metformin (mean daily dose: 2020 mg). Mean reductions from baseline HbA_{1c} of 8.4% were -0.9% with vildagliptin added to metformin and -1.0% with pioglitazone added to metformin. A mean weight gain of +1.9 kg was observed in patients receiving pioglitazone added to metformin compared to +0.3 kg in those receiving vildagliptin added to metformin.

In a clinical trial of 2 years' duration, vildagliptin (50 mg twice daily) was compared to glimepiride (up to 6 mg/day – mean dose at 2 years: 4.6 mg) in patients treated with metformin (mean daily dose: 1894 mg). After 1 year mean reductions in HbA_{1c} were -0.4% with vildagliptin added to metformin and -0.5% with glimepiride added to metformin, from a mean baseline HbA_{1c} of 7.3%. Body weight change with vildagliptin was -0.2 kg vs +1.6 kg with glimepiride. The incidence of hypoglycaemia was significantly lower in the vildagliptin group (1.7%) than in the glimepiride group (16.2%). At study endpoint (2 years), the HbA_{1c} was similar to baseline values in both treatment groups and the body weight changes and hypoglycaemia differences were maintained.

In a 52-week trial, vildagliptin (50 mg twice daily) was compared to gliclazide (mean daily dose: 229.5 mg) in patients inadequately controlled with metformin (metformin dose at baseline 1928 mg/day). After 1 year, mean reductions in HbA_{1c} were -0.81% with vildagliptin added to metformin (mean baseline HbA_{1c} 8.4%) and -0.85% with gliclazide added to metformin (mean baseline HbA_{1c} 8.5%); statistical non-inferiority was achieved (95% CI -0.11 – 0.20). Body weight change with vildagliptin was +0.1 kg compared to a weight gain of +1.4 kg with gliclazide.

In a 24-week trial the efficacy of the fixed dose combination of vildagliptin and metformin (gradually titrated to a dose of 50 mg/500 mg twice daily or 50 mg/1000 mg twice daily) as initial therapy in drug-naïve patients was evaluated. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg twice daily reduced HbA_{1c} by -1.82%, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg twice daily by -1.61%, metformin 1000 mg twice daily by -1.36% and vildagliptin 50 mg twice daily by -1.09% from a mean baseline HbA_{1c} of 8.6%. The decrease in HbA_{1c} observed in patients with a baseline $\geq 10.0\%$ was greater.

A 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in 318 patients to evaluate the efficacy and safety of vildagliptin (50 mg twice daily) in combination with metformin (≥ 1500 mg daily) and glimepiride (≥ 4 mg daily). Vildagliptin in combination with metformin and glimepiride significantly decreased HbA_{1c} compared with placebo. The placebo-adjusted mean reduction from a mean baseline HbA_{1c} of 8.8% was -0.76%.

A 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in 449 patients to evaluate the efficacy and safety of vildagliptin (50 mg twice daily) in combination with a stable dose of basal or premixed insulin (mean daily dose 41 units), with concomitant use of metformin (N=276) or without concomitant metformin (N=173). Vildagliptin in combination with insulin significantly decreased HbA_{1c} compared with placebo. In the overall population, the placebo-adjusted mean reduction from a mean baseline HbA_{1c} 8.8% was -0.72%. In the subgroups treated with insulin with or without concomitant metformin the placebo-adjusted mean reduction in HbA_{1c} was -0.63% and -0.84%, respectively. The incidence of hypoglycaemia in the overall population was 8.4% and 7.2% in the vildagliptin and placebo groups, respectively. Patients receiving vildagliptin experienced no weight gain (+0.2 kg) while those receiving placebo experienced weight reduction (-0.7 kg).

In another 24-week study in patients with more advanced type 2 diabetes not adequately controlled on insulin (short and longer acting, average insulin dose 80 IU/day), the mean reduction in HbA_{1c} when vildagliptin (50 mg twice daily) was added to insulin was statistically significantly greater than with placebo plus insulin (0.5% vs. 0.2%). The incidence of hypoglycaemia was lower in the vildagliptin group than in the placebo group (22.9% vs. 29.6%).

Cardiovascular risk

A meta-analysis of independently and prospectively adjudicated cardiovascular events from 25 phase III clinical studies of up to more than 2 years duration was performed and showed that vildagliptin treatment was not associated with an increase in cardiovascular risk versus comparators. The composite endpoint of adjudicated cardiovascular and cerebrovascular (CCV) events [acute coronary syndrome (ACS), transient ischaemic attack (with imaging evidence of infarction), stroke or CCV death], was similar for vildagliptin versus combined active and placebo comparators [Mantel-Haenszel risk ratio 0.84 (95% confidence interval 0.63-1.12)]. In total, 99 out of 8956 patients reported an event in the vildagliptin group vs 91 out of 6061 patients in the comparator group.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with vildagliptin in combination with metformin in all subsets of the paediatric population with type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Eucreas

Absorption

Bioequivalence has been demonstrated between Eucreas at three dose strengths (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg and 50 mg/1000 mg) versus free combination of vildagliptin and metformin hydrochloride tablets at the corresponding doses.

Food does not affect the extent and rate of absorption of vildagliptin from Eucreas. The rate and extent of absorption of metformin from Eucreas 50 mg/1000 mg were decreased when given with food as reflected by the decrease in C_{max} by 26%, AUC by 7% and delayed T_{max} (2.0 to 4.0 h).

The following statements reflect the pharmacokinetic properties of the individual active substances of Eucreas.

Vildagliptin

Absorption

Following oral administration in the fasting state, vildagliptin is rapidly absorbed with peak plasma concentrations observed at 1.7 hours. Food slightly delays the time to peak plasma concentration to 2.5 hours, but does not alter the overall exposure (AUC). Administration of vildagliptin with food resulted in a decreased C_{max} (19%) compared to dosing in the fasting state. However, the magnitude of change is not clinically significant, so that vildagliptin can be given with or without food. The absolute bioavailability is 85%.

Distribution

The plasma protein binding of vildagliptin is low (9.3%) and vildagliptin distributes equally between plasma and red blood cells. The mean volume of distribution of vildagliptin at steady-state after intravenous administration (V_{ss}) is 71 litres, suggesting extravascular distribution.

Biotransformation

Metabolism is the major elimination pathway for vildagliptin in humans, accounting for 69% of the dose. The major metabolite (LAY 151) is pharmacologically inactive and is the hydrolysis product of the cyano moiety, accounting for 57% of the dose, followed by the amide hydrolysis product (4% of dose). DPP-4 contributes partially to the hydrolysis of vildagliptin based on an *in vivo* study using DPP-4 deficient rats. Vildagliptin is not metabolised by CYP 450 enzymes to any quantifiable extent, and accordingly the metabolic clearance of vildagliptin is not anticipated to be affected by co-medications that are CYP 450 inhibitors and/or inducers. *In vitro* studies demonstrated that vildagliptin does not inhibit/induce CYP 450 enzymes. Therefore, vildagliptin is not likely to affect metabolic clearance of co-medications metabolised by CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 or CYP 3A4/5.

Elimination

Following oral administration of [14 C] vildagliptin, approximately 85% of the dose was excreted into the urine and 15% of the dose was recovered in the faeces. Renal excretion of the unchanged vildagliptin accounted for 23% of the dose after oral administration. After intravenous administration to healthy subjects, the total plasma and renal clearances of vildagliptin are 41 and 13 l/h, respectively. The mean elimination half-life after intravenous administration is approximately 2 hours. The elimination half-life after oral administration is approximately 3 hours.

Linearity / non-linearity

The C_{max} for vildagliptin and the area under the plasma concentrations versus time curves (AUC) increased in an approximately dose proportional manner over the therapeutic dose range.

Characteristics in patients

Gender: No clinically relevant differences in the pharmacokinetics of vildagliptin were observed between male and female healthy subjects within a wide range of age and body mass index (BMI). DPP-4 inhibition by vildagliptin is not affected by gender.

Age: In healthy elderly subjects (≥ 70 years), the overall exposure of vildagliptin (100 mg once daily) was increased by 32%, with an 18% increase in peak plasma concentration as compared to young healthy subjects (18-40 years). These changes are not considered to be clinically relevant, however. DPP-4 inhibition by vildagliptin is not affected by age.

Hepatic impairment: In subjects with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh A-C) there were no clinically significant changes (maximum ~30%) in exposure to vildagliptin.

Renal impairment: In subjects with mild, moderate, or severe renal impairment, systemic exposure to vildagliptin was increased (C_{max} 8-66%; AUC 32-134%) and total body clearance was reduced compared to subjects with normal renal function.

Ethnic group: Limited data suggest that race does not have any major influence on vildagliptin pharmacokinetics.

Metformin

Absorption

After an oral dose of metformin, the maximum plasma concentration (C_{max}) is achieved after about 2.5 h.. Absolute bioavailability of a 500 mg metformin tablet is approximately 50-60% in healthy subjects. After an oral dose, the non-absorbed fraction recovered in faeces was 20-30%.

After oral administration, metformin absorption is saturable and incomplete. It is assumed that the pharmacokinetics of metformin absorption are non-linear. At the usual metformin doses and dosing schedules, steady state plasma concentrations are reached within 24-48 h and are generally less than

1 µg/ml. In controlled clinical trials, maximum metformin plasma levels ($C_{\max}$) did not exceed 4 µg/ml, even at maximum doses.

Food slightly delays and decreases the extent of the absorption of metformin. Following administration of a dose of 850 mg, the plasma peak concentration was 40% lower, AUC was decreased by 25% and time to peak plasma concentration was prolonged by 35 minutes. The clinical relevance of this decrease is unknown.

Distribution

Plasma protein binding is negligible. Metformin partitions into erythrocytes. The mean volume of distribution (V_d) ranged between 63-276 litres.

Metabolism

Metformin is excreted unchanged in the urine. No metabolites have been identified in humans.

Elimination

Metformin is eliminated by renal excretion. Renal clearance of metformin is > 400 ml/min, indicating that metformin is eliminated by glomerular filtration and tubular secretion. Following an oral dose, the apparent terminal elimination half-life is approximately 6.5 h. When renal function is impaired, renal clearance is decreased in proportion to that of creatinine and thus the elimination half-life is prolonged, leading to increased levels of metformin in plasma.

5.3 Preclinical safety data

Animal studies of up to 13-week duration have been conducted with the combined substances in Eucreas. No new toxicities associated with the combination were identified. The following data are findings from studies performed with vildagliptin or metformin individually.

Vildagliptin

Intra-cardiac impulse conduction delays were observed in dogs with a no-effect dose of 15 mg/kg (7-fold human exposure based on $C_{\max}$).

Accumulation of foamy alveolar macrophages in the lung was observed in rats and mice. The no-effect dose in rats was 25 mg/kg (5-fold human exposure based on AUC) and in mice 750 mg/kg (142-fold human exposure).

Gastrointestinal symptoms, particularly soft faeces, mucoid faeces, diarrhoea and, at higher doses, faecal blood were observed in dogs. A no-effect level was not established.

Vildagliptin was not mutagenic in conventional *in vitro* and *in vivo* tests for genotoxicity.

A fertility and early embryonic development study in rats revealed no evidence of impaired fertility, reproductive performance or early embryonic development due to vildagliptin. Embryofoetal toxicity was evaluated in rats and rabbits. An increased incidence of wavy ribs was observed in rats in association with reduced maternal body weight parameters, with a no-effect dose of 75 mg/kg (10-fold human exposure). In rabbits, decreased foetal weight and skeletal variations indicative of developmental delays were noted only in the presence of severe maternal toxicity, with a no-effect dose of 50 mg/kg (9-fold human exposure). A pre- and postnatal development study was performed in rats. Findings were only observed in association with maternal toxicity at ≥ 150 mg/kg and included a transient decrease in body weight and reduced motor activity in the F1 generation.

A two-year carcinogenicity study was conducted in rats at oral doses up to 900 mg/kg (approximately 200 times human exposure at the maximum recommended dose). No increases in tumour incidence attributable to vildagliptin were observed. Another two-year carcinogenicity study was conducted in mice at oral doses up to 1000 mg/kg. An increased incidence of mammary adenocarcinomas and haemangiosarcomas was observed with a no-effect dose of 500 mg/kg (59-fold human exposure) and 100 mg/kg (16-fold human exposure), respectively. The increased incidence of these tumours in mice

is considered not to represent a significant risk to humans based on the lack of genotoxicity of vildagliptin and its principal metabolite, the occurrence of tumours only in one species, and the high systemic exposure ratios at which tumours were observed.

In a 13-week toxicology study in cynomolgus monkeys, skin lesions have been recorded at doses ≥ 5 mg/kg/day. These were consistently located on the extremities (hands, feet, ears and tail). At 5 mg/kg/day (approximately equivalent to human AUC exposure at the 100 mg dose), only blisters were observed. They were reversible despite continued treatment and were not associated with histopathological abnormalities. Flaking skin, peeling skin, scabs and tail sores with correlating histopathological changes were noted at doses ≥ 20 mg/kg/day (approximately 3 times human AUC exposure at the 100 mg dose). Necrotic lesions of the tail were observed at ≥ 80 mg/kg/day. Skin lesions were not reversible in the monkeys treated at 160 mg/kg/day during a 4-week recovery period.

Metformin

Non-clinical data on metformin reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential and toxicity to reproduction.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Hydroxypropylcellulose

Magnesium stearate

Film-coating:

Hypromellose

Titanium dioxide (E 171)

Iron oxide, yellow (E 172)

Macrogol 4000

Talc

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

PA/Alu/PVC/Alu 18 months

PCTFE/PVC/Alu 18 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

Store in the original package (blister) in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium/Aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) blister

Available in packs containing 10, 30, 60, 120, 180 or 360 film-coated tablets and in multi-packs containing 120 (2 packs of 60), 180 (3 packs of 60) or 360 (6 packs of 60) film-coated tablets.

Polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)/PVC/Alu blister

Available in packs containing 10, 30, 60, 120, 180 or 360 film-coated tablets and in multi-packs containing 120 (2 packs of 60), 180 (3 packs of 60) or 360 (6 packs of 60) film-coated tablets.

Not all pack sizes and tablet strengths may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/425/007–012
EU/1/07/425/016–018
EU/1/07/425/025–030
EU/1/07/425/034–036

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 November 2007
Date of latest renewal: 14 November 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germany

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic Safety Update Reports

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

An updated RMP shall be submitted every three years.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**FOLDING BOX FOR UNIT PACK****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Eucreas 50 mg/850 mg film-coated tablets
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 50 mg vildagliptin and 850 mg metformin hydrochloride (corresponding to 660 mg of metformin).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

10 film-coated tablets
30 film-coated tablets
60 film-coated tablets
120 film-coated tablets
180 film-coated tablets
360 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

Store in the original package (blister) in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/425/001	10 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/002	30 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/003	60 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/004	120 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/005	180 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/006	360 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/019	10 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/020	30 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/021	60 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/022	120 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/023	180 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/024	360 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Eucreas 50 mg/850 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eucreas 50 mg/850 mg film-coated tablets
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACKS (WITHOUT BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Eucreas 50 mg/850 mg film-coated tablets
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 50 mg vildagliptin and 850 mg metformin hydrochloride (corresponding to 660 mg of metformin).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

60 film-coated tablets. Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.
Store in the original package (blister) in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/07/425/013	120 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/014	180 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/015	360 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/031	120 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/032	180 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/033	360 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Eucreas 50 mg/850 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON OF MULTIPACKS (INCLUDING BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Eucreas 50 mg/850 mg film-coated tablets
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 50 mg vildagliptin and 850 mg metformin hydrochloride (corresponding to 660 mg of metformin).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Multipack: 120 (2 packs of 60) film-coated tablets.
Multipack: 180 (3 packs of 60) film-coated tablets.
Multipack: 360 (6 packs of 60) film-coated tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.
Store in the original package (blister) in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/07/425/013	120 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/014	180 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/015	360 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/031	120 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/032	180 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/033	360 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Eucreas 50 mg/850 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**FOLDING BOX FOR UNIT PACK****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Eucreas 50 mg/1000 mg film-coated tablets
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 50 mg vildagliptin and 1000 mg metformin hydrochloride (corresponding to 780 mg of metformin).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

10 film-coated tablets
30 film-coated tablets
60 film-coated tablets
120 film-coated tablets
180 film-coated tablets
360 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.

Store in the original package (blister) in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/425/007	10 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/008	30 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/009	60 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/010	120 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/011	180 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/012	360 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/025	10 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/026	30 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/027	60 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/028	120 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/029	180 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/030	360 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Eucreas 50 mg/1000 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BLISTERS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Eucreas 50 mg/1000 mg film-coated tablets
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

Novartis Europharm Limited

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**INTERMEDIATE CARTON OF MULTIPACKS (WITHOUT BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Eucreas 50 mg/1000 mg film-coated tablets
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 50 mg vildagliptin and 1000 mg metformin hydrochloride (corresponding to 780 mg of metformin).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

60 film-coated tablets. Component of a multipack. Not to be sold separately.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.
Store in the original package (blister) in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/07/425/016	120 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/017	180 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/018	360 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/034	120 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/035	180 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/036	360 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Eucreas 50 mg/1000 mg

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**OUTER CARTON OF MULTIPACKS (INCLUDING BLUE BOX)****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Eucreas 50 mg/1000 mg film-coated tablets
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 50 mg vildagliptin and 1000 mg metformin hydrochloride (corresponding to 780 mg of metformin).

3. LIST OF EXCIPIENTS**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Multipack: 120 (2 packs of 60) film-coated tablets.
Multipack: 180 (3 packs of 60) film-coated tablets.
Multipack: 360 (6 packs of 60) film-coated tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C.
Store in the original package (blister) in order to protect from moisture.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/07/425/016	120 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/017	180 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/018	360 film-coated tablets (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/07/425/034	120 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/035	180 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/07/425/036	360 film-coated tablets (PCTFE/PVC/Alu)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Eucreas 50 mg/1000 mg

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Eucreas 50 mg/850 mg film-coated tablets Eucreas 50 mg/1000 mg film-coated tablets

vildagliptin/metformin hydrochloride

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or diabetes nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Eucreas is and what it is used for
2. What you need to know before you take Eucreas
3. How to take Eucreas
4. Possible side effects
5. How to store Eucreas
6. Contents of the pack and other information

1. What Eucreas is and what it is used for

The active substances of Eucreas, vildagliptin and metformin, belong to a group of medicines called “oral antidiabetics”.

Eucreas is used to treat adult patients with type 2 diabetes. This type of diabetes is also known as non-insulin-dependent diabetes mellitus.

Type 2 diabetes develops if the body does not make enough insulin or if the insulin that the body makes does not work as well as it should. It can also develop if the body produces too much glucagon.

Both insulin and glucagon are made in the pancreas. Insulin helps to lower the level of sugar in the blood, especially after meals. Glucagon triggers the liver to make sugar, causing the blood sugar level to rise.

How Eucreas works

Both active substances, vildagliptin and metformin, help to control the level of sugar in the blood. The substance vildagliptin works by making the pancreas produce more insulin and less glucagon. The substance metformin works by helping the body to make better use of insulin. This medicine has been shown to reduce blood sugar, which may help to prevent complications from your diabetes.

2. What you need to know before you take Eucreas

Do not take Eucreas

- if you are allergic to vildagliptin, metformin or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). If you think you may be allergic to any of these, talk to your doctor before taking Eucreas.
- if you have or have had serious complications of your diabetes, such as diabetic ketoacidosis (a complication of diabetes with rapid weight loss, nausea and/or vomiting) or diabetic coma.
- if you have recently had a heart attack or if you have heart failure or serious problems with your blood circulation or difficulties in breathing which could be a sign of heart problems.

- if you have kidney problems.
- if you have a severe infection or are seriously dehydrated (have lost a lot of water from your body).
- if you are going to have a contrast x-ray (a specific type of x-ray involving an injectable dye). Please also see information about this in section “Warnings and precautions”.
- if you have liver problems.
- if you drink alcohol excessively (whether every day or only from time to time).
- if you are breast-feeding (see also “Pregnancy and breast-feeding”).

Warnings and precautions

Stop taking this medicine and talk to your doctor if you experience one or more of the following symptoms which may be related to a condition called “lactic acidosis”:

- feeling cold or uncomfortable
- muscle pain
- severe nausea or vomiting
- pain in or around your stomach (abdominal pain)
- drowsiness or dizziness
- rapid breathing

Eucreas is not a substitute for insulin. Therefore, you should not receive Eucreas for the treatment of type 1 diabetes.

Talk to your doctor, pharmacist or diabetes nurse before taking Eucreas if you have or have had a disease of the pancreas.

Talk to your doctor, pharmacist or diabetes nurse before taking Eucreas if you are taking an anti-diabetic medicine known as a sulphonylurea. Your doctor may want to reduce your dose of the sulphonylurea when you take it together with Eucreas in order to avoid low blood glucose (hypoglycaemia).

If you have previously taken vildagliptin but had to stop taking it because of liver disease, you should not take this medicine.

Diabetic skin lesions are a common complication of diabetes. You are advised to follow the recommendations for skin and foot care that you are given by your doctor or nurse. You are also advised to pay particular attention to new onset of blisters or ulcers while taking Eucreas. Should these occur, you should promptly consult your doctor.

If you have stopped using Eucreas due to surgery (you should stop at least 48 hours before planned surgery with general anesthesia and should not start again until at least 48 hours afterwards) or due to an x-ray involving an injectable dye, talk to your doctor before taking Eucreas again.

A test to determine your liver function will be performed before the start of Eucreas treatment, at three-month intervals for the first year and periodically thereafter. This is so that signs of increased liver enzymes can be detected as early as possible.

At least once a year, your doctor will check that your kidneys are working normally. Your doctor will test your blood and urine for sugar regularly.

Elderly patients taking Eucreas should have their kidney function monitored regularly. This will happen more often in patients with kidney problems.

Children and adolescents

The use of Eucreas in children and adolescents up to 18 years of age is not recommended.

Other medicines and Eucreas

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This is particularly important if you are already taking any medicine to treat a heart condition or problems with your blood sugar, kidneys or blood pressure such as medicines containing

- glucocorticoids generally used to treat inflammation
- beta-2 agonists generally used to treat respiratory disorders
- other medicines used to treat diabetes
- diuretics (also called water tablets)
- ACE inhibitors generally used to treat high blood pressure
- certain medicines affecting the thyroid, or
- certain medicines affecting the nervous system.

Eucreas with alcohol

Avoid alcohol while taking Eucreas since alcohol may increase the risk of lactic acidosis (please see section “Possible side effects”).

Pregnancy and breast-feeding

- Tell your doctor if you are pregnant, if you think you might be pregnant, or if you are planning to become pregnant. Your doctor will discuss with you the potential risk of taking Eucreas during pregnancy.
- Do not use Eucreas if you are pregnant or breast-feeding (see also “Do not take Eucreas”).

Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine.

Driving and using machines

If you feel dizzy while taking Eucreas, do not drive or use any tools or machines.

3. How to take Eucreas

The amount of Eucreas that people have to take varies depending on their condition. Your doctor will tell you exactly the dose of Eucreas to take.

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

The recommended dose is one film-coated tablet of either 50 mg/850 mg or 50 mg/1000 mg taken twice a day

If you have kidney problems, your doctor may prescribe a lower dose. Also if you are taking an anti-diabetic medicine known as a sulphonylurea your doctor may prescribe a lower dose.

Your doctor may prescribe this medicine alone or with certain other medicines that lower the level of sugar in your blood.

When and how to take Eucreas

- Swallow the tablets whole with a glass of water,
- Take one tablet in the morning and the other in the evening with or just after food. Taking the tablet just after food will lower the risk of an upset stomach.

Continue to follow any advice about diet that your doctor has given you. In particular, if you are following a diabetic weight control diet, continue with this while you are taking Eucreas.

If you take more Eucreas than you should

If you take too many Eucreas tablets, or if someone else takes your tablets, **talk to a doctor or pharmacist immediately**. Medical attention may be necessary. If you have to go to a doctor or hospital, take the pack and this leaflet with you.

If you forget to take Eucreas

If you forget to take a tablet, take it with your next meal unless you are due to take one then anyway. Do not take a double dose (two tablets at once) to make up for a forgotten tablet.

If you stop taking Eucreas

Continue to take this medicine as long as your doctor prescribes it so that it can continue to control your blood sugar. Do not stop taking Eucreas unless your doctor tells you to. If you have any questions about how long to take this medicine, talk to your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or diabetes nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Some symptoms need immediate medical attention

You should **stop taking Eucreas and see your doctor immediately** if you experience the following side effects:

- Angioedema (rare: may affect up to 1 in 1,000 people): Symptoms include swollen face, tongue or throat, difficulty swallowing, difficulty breathing, sudden onset of rash or hives, which may indicate a reaction called “angioedema”.
- Liver disease (hepatitis) (rare): Symptoms include yellow skin and eyes, nausea, loss of appetite or dark-coloured urine, which may indicate liver disease (hepatitis).
- Inflammation of the pancreas (pancreatitis) (frequency not known): Symptoms include severe and persistent pain in the abdomen (stomach area), which might reach through to your back, as well as nausea and vomiting.

Other side effects

Some patients have experienced the following side effects while taking Eucreas:

- Very common (may affect more than 1 in 10 people): nausea, vomiting, diarrhoea, pain in and around the stomach (abdominal pain), loss of appetite.
- Common (may affect up to 1 in 10 people): dizziness, headache, trembling that cannot be controlled, metallic taste, low blood glucose.
- Uncommon (may affect up to 1 in 100 people): joint pain, tiredness, constipation, swollen hands, ankle or feet (oedema).
- Very rare (may affect up to 1 in 10,000 people): sore throat, runny nose, fever; signs of a high level of lactic acid in the blood (known as lactic acidosis) such as drowsiness or dizziness, severe nausea or vomiting, abdominal pain, irregular heart beat or deep, rapid breathing; redness of the skin, itching; decreased vitamin B12 levels (paleness, tiredness, mental symptoms such as confusion or memory disturbances).

Some patients have experienced the following side effects while taking Eucreas and a sulphonylurea:

- Common: dizziness, tremor, weakness, low blood glucose, excessive sweating.

Some patients have had the following side effects while taking Eucreas and insulin:

- Common: headache, chills, nausea (feeling sick), low blood glucose, heartburn.
- Uncommon: diarrhoea, flatulence.

Since this product has been marketed, the following side effects have also been reported:

- Frequency not known (cannot be estimated from the available data): itchy rash, inflammation of the pancreas, localised peeling of skin or blisters.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or diabetes nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly [via the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Eucreas

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and carton after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.
- Do not store above 30°C.
- Store in the original package (blister) in order to protect from moisture.

6. Contents of the pack and other information

What Eucreas contains

- The active substances are vildagliptin and metformin hydrochloride.
- Each Eucreas 50 mg/850 mg film-coated tablet contains 50 mg vildagliptin and 850 mg metformin hydrochloride (corresponding to 660 mg of metformin).
- Each Eucreas 50 mg/1000 mg film-coated tablet contains 50 mg vildagliptin and 1000 mg metformin hydrochloride (corresponding to 780 mg of metformin).
- The other ingredients are: Hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide (E 171), yellow iron oxide (E 172), macrogol 4000 and talc.

What Eucreas looks like and contents of the pack

Eucreas 50 mg/850 mg film-coated tablets are yellow, oval tablets with “NVR” on one side and “SEH” on the other.

Eucreas 50 mg/1000 mg film-coated tablets are dark yellow, oval tablets with “NVR” on one side and “FLO” on the other.

Eucreas is available in packs containing 10, 30, 60, 120, 180 or 360 film-coated tablets and in multi-packs containing 120 (2x60), 180 (3x60) or 360 (6x60) film-coated tablets. Not all pack sizes and tablet strengths may be available in your country.

Marketing Authorisation Holder

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
United Kingdom

Manufacturer

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

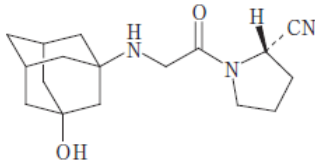
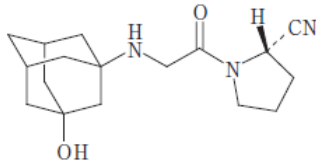
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

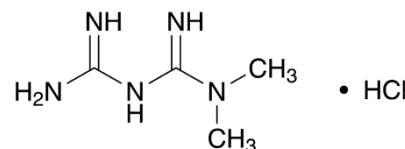
This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website:
<http://www.ema.europa.eu>

1.7 同種同効品一覽表

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン
販売名	エクメット配合錠 LD, エクメット配合錠 HD	エクア錠 50 mg
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社
承認年月日	-	2010 年 1 月 20 日
再評価年月日	-	-
再審査年月日	-	-
規 制 区 分	劇薬, 処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式	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°C 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 緩衝液), 0.25 (1-オクタノール／pH6.8 緩衝液)	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°C 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 緩衝液), 0.25 (1-オクタノール／pH6.8 緩衝液)

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩				ビルダグリプチン																																																				
化学構造式 (つづき)	構造式：  一般名：メトホルミン塩酸塩（Metformin Hydrochloride） 化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride 分子式：C₄H₁₁N₅・HCl 分子量：165.62 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。 融 点：約 221℃（分解）																																																								
剤型・含量	<table><tr><td rowspan="6">エクメット 配合錠 LD</td><td>成分・含量</td><td colspan="3">1錠中ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局） 250 mg を含有する。</td></tr><tr><td>添加物</td><td colspan="3">ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール，タルク，三二酸化鉄</td></tr><tr><td>性状</td><td colspan="3">微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠</td></tr><tr><td>外形</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>識別コード</td><td colspan="3">NVR CCC</td></tr><tr><td>大きさ（約）</td><td colspan="3">長径：14.2 mm 短径：5.7 mm 厚さ：4.8 mm 質量：0.340 g</td></tr></table>				エクメット 配合錠 LD	成分・含量	1錠中ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局） 250 mg を含有する。			添加物	ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール，タルク，三二酸化鉄			性状	微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠			外形				識別コード	NVR CCC			大きさ（約）	長径：14.2 mm 短径：5.7 mm 厚さ：4.8 mm 質量：0.340 g			<table><tr><td>成分・含量</td><td colspan="3">1錠中ビルダグリプチン 50 mg</td></tr><tr><td>添加物</td><td colspan="3">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>性状</td><td colspan="3">白色～微黄白色の片面割線入りの素錠</td></tr><tr><td>外形</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>識別コード</td><td colspan="3">NVR FB</td></tr><tr><td>大きさ（約）</td><td colspan="3">直径：8.0 mm 厚さ：3.6 mm 質量：0.20 g</td></tr></table>				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～微黄白色の片面割線入りの素錠			外形				識別コード	NVR FB			大きさ（約）	直径：8.0 mm 厚さ：3.6 mm 質量：0.20 g		
エクメット 配合錠 LD	成分・含量	1錠中ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局） 250 mg を含有する。																																																							
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール，タルク，三二酸化鉄																																																							
	性状	微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠																																																							
	外形																																																								
	識別コード	NVR CCC																																																							
	大きさ（約）	長径：14.2 mm 短径：5.7 mm 厚さ：4.8 mm 質量：0.340 g																																																							
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～微黄白色の片面割線入りの素錠																																																								
外形																																																									
識別コード	NVR FB																																																								
大きさ（約）	直径：8.0 mm 厚さ：3.6 mm 質量：0.20 g																																																								

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩				ビルダグリプチン	
剤型・含量 (つづき)	エクメット 配合錠 HD	成分・含量	1 錠中ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局）500 mg を含有する。			
添加物		ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，酸化チタン，マクロゴール，タルク，三二酸化鉄				
性状		淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠				
外形						
識別コード		NVR LLO				
大きさ (約)		長径：17.1 mm 短径：6.8 mm 厚さ：6.0 mm 質量：0.624 g				
用法・用量	通常，成人にはビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg 又は 50 mg/500 mg を 1 日 2 回朝，夕に経口投与する。 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の用法・用量及び以下を考慮して，患者ごとに本剤の用量を決めること。 (1) ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単剤の治療から切り替える場合，通常，本剤 LD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg）から開始すること。 (2) 本剤 LD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg）1 日 2 回の治療，又はビルダグリプチンとして 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩として 250 mg 1 日 2 回の併用により効果不十分な場合，患者の状態に応じて本剤 HD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/500 mg）を使用すること。				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。 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者では，本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので，50 mg を 1 日 1 回朝に投与するなど，慎重に投与すること。（「1. 慎重投与」，【薬物動態】の項参照）	
効能・効果	2 型糖尿病				2 型糖尿病	
	ただし，ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。					

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン
効能・効果 (つづき)	〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。 (2) 原則として、以下のような場合に本剤の使用を検討すること。 ・既にビルダグリプチンとして50 mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩として250 mg 1日2回、又は500 mg 1日2回を併用し状態が安定している場合 ・ビルダグリプチン50 mg 1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合 ・メトホルミン塩酸塩250 mg 1日2回、又は500 mg 1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合 (3) 本剤投与中において、本剤の投与がビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。	
使用上の注意	【警告】 重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（【禁忌】の項参照） 腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。（【禁忌】、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「5.高齢者への投与」の項参照） (赤字・赤枠)	

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン
使用上の注意 (つづき)	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 (1) 乳酸アシドーシスの既往 (2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照） (3) 透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕 (4) ショック，心不全，心筋梗塞，肺塞栓等心血管系，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。〕 (5) 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。〕 (6) 脱水症，脱水状態が懸念される下痢，嘔吐等の胃腸障害のある患者 3. 糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1型糖尿病の患者〔輸液，インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕 4. 重度の肝機能障害のある患者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下し，乳酸アシドーシスを起こしやすい。また，肝機能障害が悪化するおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照） 5. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また，乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 6. 栄養不良状態，飢餓状態，衰弱状態，脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕 7. 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） (赤枠)	【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)

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン
使用上の注意 (つづき)	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシス及び肝機能障害の悪化を起こすおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照） (2) 軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」，【薬物動態】の項参照） (3) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」，「3.相互作用」，「4.副作用」の項参照） (4) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕 1) 不規則な食事摂取，食事摂取量の不足 2) 激しい筋肉運動 3) 過度のアルコール摂取者 (5) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕 (6) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕 (7) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照） (8) ヨード造影剤，腎毒性の強い抗生物質，利尿作用を有する薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用にあたっては，患者及び家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1.慎重投与」，「3.相互作用」，「4.副作用」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕 (2) 中等度以上の腎機能障害のある患者又は透析中の末期腎不全患者（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，【薬物動態】の項参照） (3) 心不全（NYHA 分類 III～IV）のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕 (4) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」，「3. 相互作用」，「4. 副作用」の項参照） (5) 次に掲げる患者又は状態〔低血糖を起こすおそれがある。〕 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 栄養不良状態，飢餓状態，不規則な食事摂取，食事摂取量の不足又は衰弱状態 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 (6) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の使用にあたっては，患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1. 慎重投与」，「3. 相互作用」，「4. 副作用」の項参照）

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン
使用上の注意 (つづき)	(2) まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。 1) 過度のアルコール摂取を避けること。（【禁忌】の項参照） 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。（【禁忌】の項参照） 3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「4.副作用(2)重大な副作用」の項参照） (3) 肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3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） (4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンと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。（「3.相互作用」の項参照） (5) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「3.相互作用」の項参照） (6) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。（「5.高齢者への投与」、【薬物動態】の項参照） 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。	(2) 肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがあるので、本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。ALT（GPT）又はAST（GOT）等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、その後回復した場合でも再投与しないこと。（「4.副作用」の項参照） (3) 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。（「4.副作用」の項参照） (4) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。 (5) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (6) 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、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。 (7) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。 (8) 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、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。 (9) 本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン
使用上の注意 (つづき)	2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。 (7) 急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。（「4.副作用」の項参照） (8) 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。 (9) 本剤の適用においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。 (10) 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。 (11) 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。 (12) 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。 (13) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立していない（使用経験はない）。 3. 相互作用 ビルダグリプチンは主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は23%であった。また、メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。（【薬物動態】の項参照）	3. 相互作用 本剤は主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は23%であった。（【薬物動態】の項参照）

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩			ビルダグリプチン		
使用上の注意 (つづき)	併用注意（併用に注意すること）			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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	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。（「2.重要な基本的注意」の項参照）	腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することが考えられている。	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 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 アナログ製剤等 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。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1. 慎重投与」、 「2. 重要な基本的注意」、 「4. 副作用」の項参照） 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。
	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・中止するなど適切な処置を行うこと。		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。
	利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤 等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。	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。

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩			ビルダグリプチン
使用上の注意 (つづき)				

一般的名称	ビルダグリブチン／メトホルミン塩酸塩			ビルダグリブチン						
使用上の注意 (つづき)	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>アンジオテンシン変換酵素阻害剤</td><td>ビルダグリブチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr></table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アンジオテンシン変換酵素阻害剤	ビルダグリブチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	ビルダグリブチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。								
	4. 副作用 国内で実施された臨床試験において、ビルダグリブチン及びメトホルミン塩酸塩を投与された 241 例中、48 例（19.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘 7 例（2.9%），アミラーゼ増加 6 例（2.5%），下痢 5 例（2.1%），悪心 4 例（1.7%）等であった。（承認時までの集計） 以下の副作用は、上記の試験あるいはビルダグリブチン、メトホルミン塩酸塩の各薬剤で認められているものである。上記の試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。 (1) 重大な副作用 1) 乳酸アシドーシス（頻度不明）：乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、けん怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。 2) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：ALT（GPT）又は AST（GOT）、ALP、γ-GTP、ビリルビンの上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）									
	4. 副作用 国内で実施された臨床試験において、1,128 例中 290 例（25.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘 36 例（3.2%），空腹 34 例（3.0%），無力症 22 例（2.0%）等であった。 (効能又は効果の一変承認時までの集計) (1) 重大な副作用 1) 肝炎、肝機能障害（いずれも頻度不明）：ALT（GPT）又は AST（GOT）の上昇等を伴う肝炎又は肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照） 2) 血管浮腫（頻度不明）：アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「3.相互作用」の項参照）									

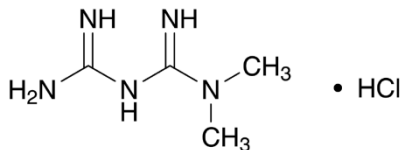
一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン
使用上の注意 (つづき)	3) 血管浮腫（頻度不明）：アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「3.相互作用」の項参照） 4) 低血糖症（頻度不明）：低血糖症があらわれることがある。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「3.相互作用」の項参照） 5) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 急性膵炎（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照） 7) 腸閉塞（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「1.慎重投与」の項参照） 8) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	3) 低血糖症：本剤の投与により低血糖症があらわれることがある。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「3. 相互作用」、「【臨床成績】」の項参照） 4) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 急性膵炎（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照） 6) 腸閉塞（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項参照） 7) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩			ビルダグリプチン			
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			
	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。						
		頻度不明	1%～5%未満	1%未満			
	血液及びリンパ系障害	白血球数減少，血小板数減少，好酸球数増加	-	白血球数増加，貧血			
	神経系障害	味覚異常，頭重，頭痛，眠気	めまい・ふらつき	振戦			
	心臓障害	動悸	-	-			
	血管障害	-	-	高血圧			
	胃腸障害 ^{注1)}	腹痛，食欲減退，消化不良，嘔吐，胃腸障害	便秘，アミラーゼ増加，下痢，悪心	胃炎，腹部不快感，腹部膨満，鼓腸，放屁増加，胃食道逆流性疾患，リパーゼ増加			
	肝胆道系障害	γ-GTP 増加	-	ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，ALP 増加			
	腎及び尿路障害	クレアチニン増加，BUN 増加	-	-			
	代謝及び栄養障害	ケトーシス，カリウム増加，ビタミン B ₁₂ 減少 ^{注2)}	-	乳酸増加，尿酸増加			
	筋骨格系障害	筋肉痛 ^{注1)}	-	-			
	皮膚障害	湿疹，発疹，そう痒症，蕁麻疹，皮膚剥脱，水疱	-	多汗症			
	その他	けん怠感 ^{注1)} ，浮腫	空腹	無力症，CRP 増加，CK（CPK）-MB 増加，CK(CPK)増加，体重増加，悪寒			
注 1) 胃腸症状，けん怠感，筋肉痛等は乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。							
注 2) 長期使用によりビタミン B ₁₂ の吸収不良があらわれることがある。							

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン
使用上の注意 (つづき)	5. 高齢者への投与 高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。 (1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。（【薬物動態】の項参照）また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕 (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に 75 歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多くの報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。 (3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。 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。〔動物実験（ラット、ウサギ）でメトホルミン及びビルダグリプチンの胎児への移行が認められている。また、動物実験（ラット）でメトホルミンの催奇形作用が報告されている。¹⁾ また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、メトホルミン及びビルダグリプチンが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）。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、副作用発現に留意し、経過を十分に観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット及びウサギ）で、胎児への移行が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。〕 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン
使用上の注意 (つづき)	8. 過量投与 徴候，症状：乳酸アシドーシスが起ることがある。（「4.副作用」の乳酸アシドーシスの項参照） また，外国人健康成人を対象としたビルダグリプチンの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。 ビルダグリプチン 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はビルダグリプチン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。乳酸アシドーシスが認められた場合は，アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等），輸液（強制利尿），血液透析等の適切な処置を行う。なお，ビルダグリプチンは血液透析により除去されない。 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) 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。 (2) マウスを用いたビルダグリプチンの 104 週間反復経口投与がん原性試験において，1,000 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。	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 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，1,000 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。

一般的名称	ビルダグリプチン／メトホルミン塩酸塩	ビルダグリプチン
使用上の注意 (つづき)	(3) カニクイザルを用いたビルダグリプチンの13週間経口投与毒性試験において、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。 また、カニクイザルを用いたビルダグリプチンの他の経口投与毒性試験において、20 mg/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。40 mg/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。	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。
添付文書の 作成年月日	-	2013年11月改訂
備 考	-	対照薬

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
販売名	メトグルコ錠 250 mg, 同 500 mg
会社名	大日本住友製薬株式会社
承認年月日	2010 年 1 月 20 日 (250 mg 錠) 2012 年 8 月 16 日 (500 mg 錠)
再評価年月日	-
再審査年月日	再審査期間：2010 年 1 月 20 日～2014 年 1 月 19 日
規 制 区 分	劇薬, 処方箋医薬品
化学構造式	一般名：メトホルミン塩酸塩 (Metformin Hydrochloride) 化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride 構造式：  分子式：C₄H₁₁N₅·HCl 分子量：165.62 性 状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶解やすく、酢酸 (100) にやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくい。 融 点：約 221°C (分解)

一般的名称	メトホルミン塩酸塩							
剤型・含量	販売名	メトグルコ錠 250 mg			メトグルコ錠 500 mg			
	有効成分	1 錠中メトホルミン塩酸塩 250 mg			1 錠中メトホルミン塩酸塩 250 mg			
	添加物	ポビドン，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 400，マクロゴール 6000，タルク			ポビドン，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 400，マクロゴール 6000，タルク			
	色・剤形	白色～帯黄白色の割線入りのフィルムコート錠			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)	直径 (mm)	短径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
		9.1	4.0	270.5	15.8	7.3	5.7	538
	識別コード	DS271			DS272			
用法・用量	通常，成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始し，1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが，通常 1 日 750～1,500 mg とする。なお，患者の状態により適宜増減するが，1 日最高投与量は 2,250 mg までとする。 通常，10 歳以上の小児にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始し，1 日 2～3 回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが，通常 1 日 500～1,500 mg とする。なお，患者の状態により適宜増減するが，1 日最高投与量は 2,000 mg までとする。							
効能・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							

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意	〔警告〕 重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり，死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。〔「禁忌」の項参照〕 腎機能障害又は肝機能障害のある患者，高齢者に投与する場合には，定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に 75 歳以上の高齢者では，本剤投与の適否を慎重に判断すること。〔「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「高齢者への投与」の項参照〕 赤字・赤枠 禁忌（次の患者には投与しないこと） (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。〕 1) 乳酸アシドーシスの既往 2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓における本剤の排泄が減少する。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 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) 重度の肝機能障害〔肝臓における乳酸の代謝能が低下する。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 5) ショック，心不全，心筋梗塞，肺塞栓等心血管系，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，脱水状態が懸念される下痢，嘔吐等の胃腸障害のある患者

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意 (つづき)	(2) 重症ケトosis, 糖尿病性昏睡又は前昏睡, 1 型糖尿病の患者〔輸液, インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕 (3) 重症感染症, 手術前後, 重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また, 乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 (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。〕 (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〕 (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 赤粋 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 次に掲げる状態の患者 (1) 不規則な食事摂取, 食事摂取量の不足〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (2) 激しい筋肉運動〔低血糖を起こすおそれがある。〕 (3) 軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕 (4) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕 (5) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕 (6) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 (7) 「相互作用」(1)に示す薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕 (8) 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〕

一般的名称	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 (1) まれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。 1) 過度のアルコール摂取を避けること。〔「禁忌」の項参照〕 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。〔「禁忌」の項参照〕 3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。〔「重大な副作用」の項参照〕 (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) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。〔「相互作用」の項参照〕 (4) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値が、成人では男性 1.3 mg/dL、女性 1.2 mg/dL 以上、小児では血清クレアチニン値 1.0 mg/dL 超であった（「臨床成績」の項参照）。〕 2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意 (つづき)	(5) 肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性があるため、本剤投与中は定期的に肝機能を確認すること。 〔「臨床成績」の項参照〕 (6) 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。また、低血糖症状に関する注意について、患者及びその家族に十分指導すること。 (7) 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。 (8) 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。 (9) 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、本剤を3～4ヵ月投与しても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。 (10) 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。 3. 相互作用 本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。〔「薬物動態」の項参照〕

一般的名称	メトホルミン塩酸塩		
使用上の注意 (つづき)	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
	(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・中止するなど適切な処置を行うこと。
		利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 〔「重要な基本的注意」の項参照〕

一般的名称	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・危険因子
	(2) 血糖降下作用を増強する薬剤			
		糖尿病用薬 インスリン製剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進薬 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4 阻害剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤	併用により低血糖が起こることがある。 スルホニルウレア剤併用時に低血糖のリスクが増加するおそれがある。 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こと。	併用による血糖降下作用の増強。
		たん白同化ホルモン剤		機序不明。
		グアネチジン		グアネ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。
		サリチル酸剤 アスピリン等		サリチル酸剤の血糖降下作用が考えられている。
		β 遮断剤 プロプラノロール 等		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	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。	

一般的名称	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・危険因子
	(3) 血糖降下作用を減弱する薬剤			
		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こと。	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。
	(4)	有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用により本剤又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用による本剤又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意 (つづき)	4. 副作用 本剤の承認時までの臨床試験において、成人では 640 例中 409 例 (63.9%)、小児では 37 例中 19 例 (51.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は成人では下痢 (40.9%)、悪心 (15.2%)、食欲不振 (12.3%)、腹痛 (10.5%) 等、小児では下痢 (29.7%)、悪心 (18.9%)、腹痛 (10.8%) 等であった。(承認時) メトホルミン塩酸塩錠 (承認用量 500~750 mg/日) の使用成績調査 (調査期間: 2002 年 1 月~2004 年 3 月) において、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。 (1) 重大な副作用 1) 乳酸アシドーシス (頻度不明) 乳酸アシドーシス (血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す) は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、倦怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。 2) 低血糖 (1~5%未満) 低血糖があらわれることがあるので、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。〔「臨床成績」の項参照〕 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。

一般的名称	メトホルミン塩酸塩																																											
使用上の注意 (つづき)	4) 横紋筋融解症 (頻度不明) 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので, このような場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用^{注1)} 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。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上</th><th>1~5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器^{注2)}</td><td>下痢 (15.8%), 悪心</td><td>食欲不振, 腹痛, 消化不良, 嘔吐</td><td>腹部膨満感, 便秘, 胃炎, 胃腸障害, 放屁増加</td><td></td></tr> <tr> <td>血液</td><td></td><td></td><td>貧血, 白血球増加, 好酸球増加, 白血球減少, 血小板減少</td><td></td></tr> <tr> <td>過敏症^{注3)}</td><td></td><td></td><td>発疹, 痒痒</td><td></td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td></td><td></td><td>BUN 上昇, クレアチニン上昇</td><td></td></tr> <tr> <td>代謝異常</td><td></td><td>乳酸上昇</td><td>CK (CPK) 上昇, 血中カリウム上昇, 血中尿酸増加</td><td>ケトーシス</td></tr> <tr> <td>その他</td><td></td><td></td><td>めまい・ふらつき, 全身倦怠感^{注2)}, 空腹感, 眠気, 動悸, 脱力感, 発汗, 味覚異常, 頭重, 頭痛, 浮腫, ビタミン B₁₂ 減少^{注4)}</td><td>筋肉痛^{注2)}</td></tr> </tbody> </table>					5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	消化器 ^{注2)}	下痢 (15.8%), 悪心	食欲不振, 腹痛, 消化不良, 嘔吐	腹部膨満感, 便秘, 胃炎, 胃腸障害, 放屁増加		血液			貧血, 白血球増加, 好酸球増加, 白血球減少, 血小板減少		過敏症 ^{注3)}			発疹, 痒痒		肝臓		肝機能異常			腎臓			BUN 上昇, クレアチニン上昇		代謝異常		乳酸上昇	CK (CPK) 上昇, 血中カリウム上昇, 血中尿酸増加	ケトーシス	その他			めまい・ふらつき, 全身倦怠感 ^{注2)} , 空腹感, 眠気, 動悸, 脱力感, 発汗, 味覚異常, 頭重, 頭痛, 浮腫, ビタミン B ₁₂ 減少 ^{注4)}	筋肉痛 ^{注2)}
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																								
消化器 ^{注2)}	下痢 (15.8%), 悪心	食欲不振, 腹痛, 消化不良, 嘔吐	腹部膨満感, 便秘, 胃炎, 胃腸障害, 放屁増加																																									
血液			貧血, 白血球増加, 好酸球増加, 白血球減少, 血小板減少																																									
過敏症 ^{注3)}			発疹, 痒痒																																									
肝臓		肝機能異常																																										
腎臓			BUN 上昇, クレアチニン上昇																																									
代謝異常		乳酸上昇	CK (CPK) 上昇, 血中カリウム上昇, 血中尿酸増加	ケトーシス																																								
その他			めまい・ふらつき, 全身倦怠感 ^{注2)} , 空腹感, 眠気, 動悸, 脱力感, 発汗, 味覚異常, 頭重, 頭痛, 浮腫, ビタミン B ₁₂ 減少 ^{注4)}	筋肉痛 ^{注2)}																																								

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意 (つづき)	注¹⁾ 頻度は小児の用法・用量追加承認までの本剤の臨床試験及びメトホルミン塩酸塩錠の使用成績調査の集計結果による。 注²⁾ 乳酸アシドーシスの初期症状であることもあるので注意すること。 注³⁾ 発現した場合は投与を中止すること。 注⁴⁾ 長期使用によりビタミン B₁₂ の吸収不良があらわれることがある。 5. 高齢者への投与 高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。 (1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔本剤はほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される（「薬物動態」の項参照）。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕 (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に 75 歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多くの報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。〔国内における本剤の承認時までの臨床試験において、75 歳以上の高齢者への 1 日 1,500 mg を超える用量の使用経験は限られている。〕 (3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。 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。〔動物実験（ラット、ウサギ）で胎児への移行が認められており、一部の動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕 (2) 授乳中の婦人への投与を避け、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）で乳汁中への移行が認められている。〕

一般的名称	メトホルミン塩酸塩
使用上の注意 (つづき)	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は 10 歳未満の小児に対する安全性は確立していない。 8. 過量投与 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〕 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。 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 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，低血糖が起こりやすいとの報告がある。
添付文書の 作成年月日	2014 年 8 月改訂
備 考	対照薬

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

日本標準商品分類番号

貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に
使用すること選択的DPP-4阻害薬/ビグアナイド系薬配合剤
【2型糖尿病治療薬】

劇薬、処方箋医薬品

(注意—医師等の処方箋により使用すること)

エクメット®配合錠 LD

エクメット®配合錠 HD

EquMet® Combination Tablets LD & HD

ビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩配合錠

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	
国際誕生	2007年11月

 NOVARTIS

【警告】

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（【禁忌】の項参照）腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に75歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。（【禁忌】、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「5.高齢者への投与」の項参照）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
 - (1) 乳酸アシドーシスの既往
 - (2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
 - (3) 透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕
 - (4) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、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。〕
 - (5) 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。〕
 - (6) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者
3. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液、インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕
4. 重度の肝機能障害のある患者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスを起こしやすい。また、肝機能障害が悪化するおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
5. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また、乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
6. 栄養不良状態、飢餓状態、衰弱状態、脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
7. 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）

【組成・性状】

エクメット 配合錠LD	成分・含量	1錠中ビルダグリブチン50mg及びメトホルミン塩酸塩（日局）250mgを含有する。		
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄		
	性状	微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠		
	外形			
	識別コード	NVR CCC		
	大きさ（約）	長径：14.2mm 短径：5.7mm 厚さ：5.0mm 質量：0.340g		
エクメット 配合錠HD	成分・含量	1錠中ビルダグリブチン50mg及びメトホルミン塩酸塩（日局）500mgを含有する。		
	添加物	ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄		
	性状	淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠		
	外形			
	識別コード	NVR LLO		
	大きさ（約）	長径：17.1mm 短径：6.8mm 厚さ：6.0mm 質量：0.624g		

【効能又は効果】

2型糖尿病

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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (2) 本剤LD（ビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩として50 mg/250 mg）については、原則として、既にビルダグリブチン50mg1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg1日2回を併用し状態が安定している場合、あるいはビルダグリブチン50mg1日2回又はメトホルミン塩酸塩250mg1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。
- (3) 本剤HD（ビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩として50 mg/500 mg）については、原則として、既にビルダグリブチン50mg1日2回及びメトホルミン塩酸塩500mg1日2回を併用し状態が安定している場合、ビルダグリブチン50mg1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg1日2回の治療により効果不十分な場合、あるいはメトホルミン塩酸塩500mg1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合に、使用を検討すること。

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

【用法及び用量】

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

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の用法・用量を考慮して、患者ごとに本剤の用量を決めること。
- (2) ビルダグリプチン50mg1日2回の単剤の治療により効果不十分な場合は、本剤LDから投与を開始すること。

【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）

次に掲げる患者又は状態の患者

- (1) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシス及び肝機能障害の悪化を起こすおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- (3) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬を投与中〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」、「3.相互作用」、「4.副作用」の項参照）
- (4) 不規則な食事摂取、食事摂取量の不足〔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) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕
- (7) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕
- (8) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）
- (9) ヨード造影剤、腎毒性の強い抗生物質、利尿作用を有する薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「3.相互作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者及び家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1.慎重投与」、「3.相互作用」、「4.副作用」の項参照）
- (2) 本剤の有効成分であるメトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
 - 1) 過度のアルコール摂取を避けること。（【禁忌】の項参照）
 - 2) 発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には、いったん服用を中止し、医師に相談すること。（【禁忌】の項参照）

- 3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には、直ちに受診すること。（「4.副作用(2)重大な副作用」の項参照）

- (3) 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、本剤の投与を中止すること。ビルダグリプチンにおいて、投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの、再投与により再発した症例が報告されていることから、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビルダグリプチンを含有する製剤を再投与しないこと。〔肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性がある。また、ビルダグリプチン又はメトホルミンにより肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがある。〕（「4.副作用」の項参照）

- (4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンと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。（「3.相互作用」の項参照）

- (5) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「3.相互作用」の項参照）

- (6) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の有効成分であるメトホルミンの排泄が減少し、血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。（「5.高齢者への投与」の項参照）

- 1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFRや血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔メトホルミン塩酸塩製剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値男性1.3mg/dL、女性1.2mg/dL以上であった。〕

- 2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。

- (7) 本剤の有効成分であるビルダグリプチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。（「4.副作用」の項参照）

- (8) 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。

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

- (10) 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。
- (11) 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。
- (12) 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。
- (13) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
- (14) 本剤の有効成分であるビルダグリプチンとGLP-1受容体作動薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用

ビルダグリプチンは主に代謝により消失し、未変化体の尿中排泄率は23%であった。また、メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。（【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
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。（「2.重要な基本的注意」の項参照）	腎機能が低下し、メトホルミンの排泄が低下することが考えられている。
腎毒性の強い抗生物質 ゲンタマイシン等	併用により乳酸アシドーシスを起こすことがある。併用する場合は本剤の投与を一時的に減量・中止するなど適切な処置を行うこと。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。

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 SGLT2 阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬等 β -遮断剤 サリチル酸剤 MAO 阻害剤 フィブラート系薬剤等	低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用」の項参照） 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。
たん白同化ホルモン剤	ドウ糖を投与すること。	機序は不明である。
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 卵胞ホルモン 利尿剤 ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤等	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
ピラジナミド		機序は不明である。
イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用によりメトホルミン又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は相手薬剤を減量するなど慎重に投与すること。	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用によるメトホルミン又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。

4. 副作用

国内で実施された臨床試験において、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を投与された 241 例中、48 例（19.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘 7 例（2.9%）、アミラーゼ増加 6 例（2.5%）、下痢 5 例（2.1%）、悪心 4 例（1.7%）等であった。（承認時までの集計）以下の副作用は、上記の試験あるいはビルダグリプチン、メトホルミン塩酸塩の各薬剤で認められているものである。上記の試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) **乳酸アシドーシス**（頻度不明）：乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液pHの低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、けん怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。
- 2) **肝炎、肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：ALT（GPT）又はAST（GOT）、ALP、 γ -GTP、ビリルビンの上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- 3) **血管浮腫**（頻度不明）：アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「3.相互作用」の項参照）
- 4) **低血糖**（頻度不明）：低血糖症があらわれることがある。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「3.相互作用」の項参照）
- 5) **横紋筋融解症**（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **急性膵炎**（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- 7) **腸閉塞**（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「1.慎重投与」の項参照）
- 8) **間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸

部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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。

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

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

注2) 長期使用によりビタミンB₁₂の吸収不良があらわれることがある。

5. 高齢者への投与

高齢者では、腎機能、肝機能等が低下していることが多く、また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので、以下の点に注意すること。

- (1) 本剤の投与開始前、投与中は定期的に、特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。また、肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕
- (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に75歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多くの報告されており、

予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。

- (3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

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。〔動物実験（ラット、ウサギ）でビルダグリブチン及びメトホルミンの胎児への移行が認められている。また、動物実験（ラット）でメトホルミンの催奇形作用が報告されている。¹⁾ また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で、ビルダグリブチン及びメトホルミンが乳汁中へ移行することが報告されている。〕

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：乳酸アシドーシスが起こることがある。（「4.副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）

また、外国人健康成人を対象としたビルダグリブチンの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。

ビルダグリブチン400mg投与で、筋痛、錯感覚、発熱、浮腫、リパーゼ増加（基準値上限の2倍以上）、600mg投与で、手足の浮腫、CK（CPK）増加、AST（GOT）増加、CRP増加、ミオグロビン増加等が認められた。全ての症状及び検査所見はビルダグリブチン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。乳酸アシドーシスが認められた場合は、アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。なお、ビルダグリブチン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) 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、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
- (2) マウスを用いたビルダグリブチンの104週間反復経口投与がん原性試験において、1,000mg/kg/日（50mg/1日2回用量でのヒト暴露量（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。

- (3) カニクイザルを用いたビルダグリブチンの13週間経口投与毒性試験において、50mg/1日2回用量でのヒト暴露量（AUC）に相当する5mg/kg/日以上用量で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変（5mg/kg/日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、カニクイザルを用いたビルダグリブチンの他の経口投与毒性試験において、20mg/kg/日以上用量で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ（LDH、CK（CPK）、ALT（GPT）及びAST（GOT））の上昇、体温低下、血圧低下又は頻脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40mg/kg/日以上用量で、一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。

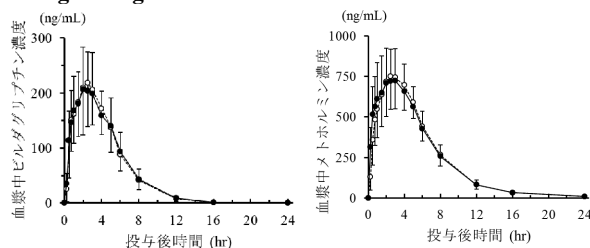
なお、同様の毒性所見は他の動物種（マウス、ラット、イヌ及びウサギ）及びヒトでは報告されていない。

【薬物動態】

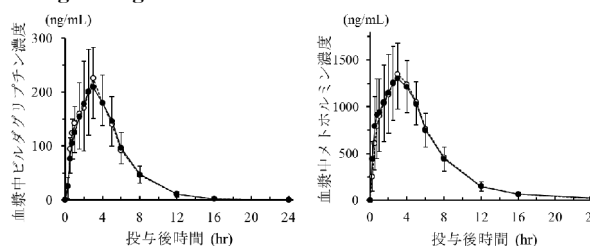
1. 血中濃度

健康成人男子を対象としたビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩 50mg/250mg配合錠と単剤併用の生物学的同等性試験（49例）、並びにビルダグリブチン/メトホルミン塩酸塩 50mg/500mg配合錠と単剤併用の生物学的同等性試験（48例）のデータを以下に示す。本剤及び単剤併用をクロスオーバー法により空腹時に単回経口投与したとき、ビルダグリブチン及びメトホルミンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図表のとおりであり、生物学的同等性が認められた。^{2,3)}

50mg/250mg



50mg/500mg



	ビルダグリプチン		メトホルミン	
	本剤	単剤併用	本剤	単剤併用
50mg/250mg (N=49)				
Cmax (ng/mL)	263 ± 63.9	272 ± 69.9	831 ± 187	831 ± 180
AUClast (ng·h/mL)	1,180 ± 203	1,190 ± 194	5,370 ± 936	5,370 ± 797
Tmax* (h)	2.50 (0.750~5.00)	2.50 (0.50~5.00)	2.50 (0.500~5.00)	2.50 (1.00~5.00)
T1/2 (h)	1.76 ± 0.269	1.71 ± 0.185	3.58 ± 0.696	3.53 ± 0.612
50mg/500mg (N=48)				
Cmax (ng/mL)	256 ± 68.5	263 ± 68.2	1,450 ± 383	1,470 ± 385
AUClast (ng·h/mL)	1,180 ± 224	1,190 ± 212	9,370 ± 2020	9,380 ± 1980
Tmax* (h)	3.00 (1.00~5.02)	3.00 (1.50~5.00)	3.00 (0.750~5.02)	3.00 (1.00~5.00)
T1/2 (h)	1.89 ± 0.317	1.88 ± 0.207	3.96 ± 0.777	4.09 ± 0.781

平均値 ± 標準偏差、*：中央値（範囲）

2. 食事の影響

健康成人男子（24 例）にビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/500mg 配合錠を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、Cmax 及びAUC_{0-24h}の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）とその90%信頼区間は、ビルダグリプチンで1.05 [0.95, 1.17] 及び1.08 [1.02, 1.15]、メトホルミンで0.74 [0.68, 0.80] 及び0.90 [0.83, 0.98] であった。³⁾

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。⁴⁾ メトホルミンは血漿蛋白に結合しないとの報告がある。⁵⁾

4. 代謝・排泄

(1) ビルダグリプチン

1) 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例）に¹⁴C標識したビルダグリプチン100mgを単回経口投与したとき、血漿中には主として未変化体（血漿中全活性の25.7%）及びシアノ基が加水分解された不活性代謝物（M20.7、55.5%）が存在し、その他グルクロン酸抱合体（9.5%）及びアミド結合の加水分解代謝物（8.1%）が認められた。尿及び糞中の主な代謝物は、M20.7（56.5%）であり、その他にグルクロン酸抱合体（4.4%）、アミド結合の加水分解代謝物（3.7%）が認められた。グルクロン酸抱合体はビルダグリプチンと同等のジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害活性を示すが、M20.7の阻害活性は極めて弱く、アミド結合加水分解代謝物は阻害活性を示さなかった。⁹⁾（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）（外国人のデータ）

2) 排泄

- 健康成人男子（6例）にビルダグリプチン50mgを単回経口投与した場合、投与後36時間までに未変化体として22.7%が尿中に排泄され、腎クリアランスは9.83L/h（164mL/min）であった。ビルダグリプチン

の尿中への排泄は、能動的な尿細管分泌の関与が示唆される。⁹⁾

- 健康成人男子（4例）に¹⁴C標識したビルダグリプチン100mgを単回経口投与したとき、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。¹⁰⁾（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）（外国人のデータ）
- ビルダグリプチンは基底膜側の有機アニオントランスポーター、有機カチオントランスポーター、ペプチドトランスポーター等によって輸送されない。また、P糖蛋白の輸送基質であることが示されている（みかけのKm値が0.5mM以上）（*in vitro*）。^{11~14)}

(2) メトホルミン

メトホルミンはほとんど代謝されず、未変化体のまま尿中に排泄される。健康成人（3例）にメトホルミン塩酸塩500mgを単回経口投与したとき、投与48時間後までの尿中排泄率は投与量の51.6%であった。¹⁵⁾（外国人のデータ）

ヒトのトランスポーター発現細胞を用いた検討の結果、メトホルミンは主にhOCT2を介して尿中に排泄されると考えられた。¹⁶⁾

5. 腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害患者（24例）にビルダグリプチン100mgを単回経口投与したとき、ビルダグリプチンの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、1.42倍高く、Cmaxはそれぞれ1.66倍、1.08倍、1.56倍、1.24倍高かった。M20.7のAUC_{0-24h}は、軽度、中等度、重度の腎機能障害患者及び血液透析が必要な患者で健康被験者よりそれぞれ1.7倍、2.6倍、6.1倍、6.7倍高く、Cmaxはそれぞれ1.6倍、2.4倍、5.4倍、8.1倍高かった。透析によってビルダグリ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。¹⁷⁾

軽度から重度の腎機能障害患者（48例）にビルダグリプチン50mgを1日1回14日間経口投与したとき、ビルダグリプチンのAUC_{0-24h}は健康被験者に比べて軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者でそれぞれ1.40倍、1.71倍、2.00倍高く、Cmaxはそれぞれ1.37倍、1.32倍、1.36倍高かった。M20.7のAUC_{0-24h}は、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で健康被験者よりそれぞれ1.66倍、3.20倍、7.30倍高く、Cmaxはそれぞれ1.57倍、2.56倍、5.55倍高かった。グルクロン酸抱合体のAUC_{0-24h}は、軽度、中等度、及び重度の腎機能障害患者で健康被験者よりそれぞれ1.35倍、2.69倍、7.25倍高く、Cmaxはそれぞれ1.13倍、1.60倍、3.00倍高かった。¹⁸⁾

（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）（外国人のデータ）

健康被験者及び腎機能障害患者にビルダグリプチン100mgを単回経口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 ₀₋₄ (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：CL_Rが50～80mL/min、中等度：CL_Rが30～50mL/min、重度：CL_Rが30mL/min未満

6. 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害患者（16例）にビルダグリプチン100mgを単回経口投与したとき、軽度及び中等度の肝機能障害患者におけるビルダグリプチンのAUC₀₋₄は、それぞれ20%及び8%低下したが、重度の肝機能障害患者では22%上昇した。軽度、中等度の肝機能障害患者のCmaxは健康被験者と比べて約25%低かったが、重度の肝機能障害患者では健康被験者と同程度であった。軽度、中等度、重度の肝機能障害患者のM20.7のAUC₀₋₄は、健康被験者と比べてそれぞれ27%、49%、92%高く、同様にCmaxはそれぞれ23%、46%、65%高かった。¹⁹⁾（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）（外国人のデータ）

健康被験者及び肝機能障害患者にビルダグリプチン100mgを単回経口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 ₀₋₄ (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

7. 高齢者

70歳以上の高齢者（20例）にビルダグリプチン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1.32倍及び1.18倍高かった。²⁰⁾（ビルダグリプチンの承認された用法及び用量は50mgを1日2回又は1回である。）（外国人のデータ）

8. 薬物相互作用

(1) ビルダグリプチンとその他の薬剤

2型糖尿病患者を対象にメトホルミン塩酸塩、グリブライド、及びピオグリタゾン、また、健康成人を対象にアムロジピン、バルサルタン、シンバスタチン、ラミブリル、ワルファリン、ジゴキシンとの薬物間相互作用を検討した結果、ビルダグリプチン及び併用薬の薬物動態は変化しなかった。^{21～26)}

（外国人のデータ）

日本人2型糖尿病患者（24例）を対象にビルダグリプチン50mgを1日2回及びボグリボース0.2mgを1日3回3日間併用投与したとき、投与3日目のビルダグリプチンのCmax及びAUC_{0-12h}は単独投与時と比べそれぞれ34%及び23%低下したが、DPP-4阻害への影響は認められなかった。²⁷⁾

(2) メトホルミンとその他の薬剤

シメチジン

以下の報告がある。

健康成人（7例）に対しメトホルミン塩酸塩とシメチジンを併用した場合、シメチジンの薬物動態には影響がみられなかったものの、メトホルミンのAUCが約50%増加した。²⁸⁾（外国人のデータ）

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験

(1) メトホルミン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者

食事療法、運動療法に加えメトホルミン塩酸塩

（250 mg 1日2回又は500 mg 1日2回）の単独投与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（139例）を対象に、ビルダグリプチン50 mg又はプラセボを1日2回12週間併用投与し、主要評価項目をHbA1c値の投与前からの変化量として実施した。結果は次表のとおりであり、ビルダグリプチンとメトホルミン併用はメトホルミン単独に対し血糖コントロールを有意に改善した。また、メトホルミン塩酸塩のいずれの用量でも、HbA1cは投与前に比べて有意な低下を示した。本試験で低血糖症は認められなかった。²⁹⁾

メトホルミン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者対象試験の結果

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

M：メトホルミン塩酸塩250mg又は500mg単剤

V+M：V+M250とV+M500の併合

V+M250：ビルダグリプチン50mgとメトホルミン塩酸塩250mg併用

V+M500：ビルダグリプチン50mgとメトホルミン塩酸塩500mg併用

※：共分散分析に基づく調整済み平均（標準誤差），#：p<0.001

(2) ビルダグリプチンで効果不十分な2型糖尿病患者

食事療法、運動療法に加えビルダグリプチンの単独投与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（171例）を対象に、ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/250mg配合錠、50mg/500mg配合錠、又はプラセボ（ビルダグリプチン50mg）を1日2回14週間経口投与し、主要評価項目をHbA1c値の投与前からの変化量として実施した。結果は次表のとおりであり、ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠はビルダグリプチン単独に対し血糖コントロールを有意に改善した。また、ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠50mg/250mg配合錠及び50mg/500mg配合錠のいずれも、HbA1cは投与前に比べて有意な低下を示した。本試験で低血糖症は認められなかった。³⁰⁾

ビルダグリプチンで効果不十分な2型糖尿病患者対象試験の結果

投与群	n	HbA1c (NGSP, %)		空腹時血糖 (mg/dL)	
		投与前からの変化量*	群間差*	投与前からの変化量*	群間差*
V	56	0.14 (0.08)	-0.98(0.10) #	16.54 (4.06)	-29.57 (4.95) #
V/M	115	-0.83(0.06)		-13.02 (2.83)	
V/M250	56	-0.61(0.06) #	-	-8.24 (3.59)	-
V/M500	59	-1.04(0.06) #	-	-17.40 (3.49)	-

V：ビルダグリプチン50mg単剤、V/M：V/M250とV/M500の併合

V/M250：ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/250mg配合錠

V/M500：ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/500mg配合錠

※：共分散分析に基づく調整済み平均（標準誤差）、#：p<0.001

2. 長期投与試験

食事療法、運動療法に加えメトホルミン塩酸塩、チアゾリジン剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤又は速効型インスリン分泌促進剤（グリニド）単独で血糖コントロールが十分に得られていない2型糖尿病患者（メトホルミンとの併用：58例）を対象に、各薬剤に加えビルダグリプチン50mg 1日2回を52週間経口投与した。主要評価項目は長期併用投与時の安全性を確認することとした。メトホルミン塩酸塩との併用では忍容性は良好で、低血糖症の発現率は1.7%（58例中1例）であった。また、最終評価時のHbA1c（JDS）値の変化量は-0.75%であった。³¹⁾

【薬効薬理】

本剤は、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の配合剤である。

ビルダグリプチン

ビルダグリプチンは、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。³²⁻³⁵⁾

1. DPP-4阻害作用

ビルダグリプチンはヒト血漿DPP-4を濃度依存的に阻害し、IC₅₀値は2.7nMであった。³⁶⁾ また、ビルダグリプチンは、ヒトDPP-4（組換え体）に対して高い親和性を示し、Ki値は2～3nMであった。^{32, 33)}

2. 血漿GLP-1に対する作用

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、血漿GLP-1濃度が上昇した。³⁷⁾

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プチン50mgを1日2回41日間反復経口投与し、インスリン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。³⁸⁾（外国人のデータ）

4. 血糖降下作用及び耐糖能改善作用

- (1) 前糖尿病期及び2型糖尿病のカニクイザルにビルダグリプチンを1日1回10週間反復経口投与すると、HbA1cが、投与前値に比較してそれぞれ0.6%及び1.2%低下した。³⁹⁾
- (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。³⁷⁾

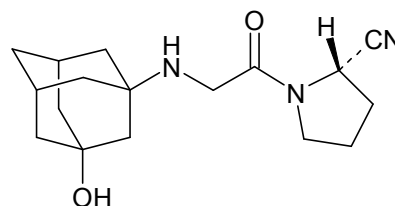
メトホルミン塩酸塩

メトホルミン塩酸塩は、主として肝臓における糖新生を抑制し、膵 β 細胞のインスリン分泌を介することなく血糖降下作用を発揮する。また、末梢での糖取り込み促進、腸管からの糖吸収抑制等の作用も知られている。⁴⁰⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビルダグリプチン（Vildagliptin）

構造式：



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

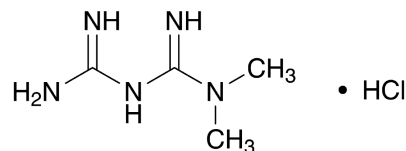
性状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。水及びエタノール（99.5）に溶けやすい。

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）

一般名：メトホルミン塩酸塩（Metformin Hydrochloride）

構造式：



化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride

分子式：C₄H₁₁N₅・HCl

分子量：165.62

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。

融点：約221℃（分解）

【取扱い上の注意】

使用期限内であっても、湿気を避けるため開封後はなるべく速やかに使用すること。

【包装】

エクメット配合錠LD	100錠 (PTP)
	420錠 (PTP)
	500錠 (PTP)
	500錠 (バラ)
エクメット配合錠HD	100錠 (PTP)
	420錠 (PTP)
	500錠 (PTP)
	500錠 (バラ)

【主要文献】

- 1) Tuchmann-Duplessis, H. et al. : Compt. Rend. 253,321, 1961 [EQMS00001]
- 2) 社内資料：生物学的同等性の検討 [EQMU00002]
- 3) 社内資料：生物学的同等性及び食事の影響の検討 [EQMU00001]
- 4) 社内資料：蛋白結合に関する検討 (*in vitro*) [EQUA00005]
- 5) Scheen, A.J. : Clin. Pharmacokinet. 30(5), 359, 1996 [EQMS00002]
- 6) 社内資料：CYP代謝に関する検討 (*in vitro*) [EQUA00006]
- 7) 社内資料：CYP阻害に関する検討 (*in vitro*) [EQUA00007]
- 8) 社内資料：CYP誘導に関する検討 (*in vitro*) [EQUA00008]
- 9) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験 [EQUA00001]
- 10) He H. et al. : Drug Metab. Dispos. 37(3), 536, 2009 [EQAM00264]
- 11) 社内資料：トランスポーターに関する検討(1) [EQUA00010]
- 12) 社内資料：トランスポーターに関する検討(2) [EQUA00011]
- 13) 社内資料：トランスポーターに関する検討(3) [EQUA00012]
- 14) 社内資料：トランスポーターに関する検討(4) [EQUA00013]
- 15) Pentikäinen, P. J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 16,195, 1979 [EQMS00003]
- 16) Kimura, N. et al. : Drug. Metab. Pharmacokinet. 20(5), 379, 2005 [EQMS00004]
- 17) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討 [EQUA00014]
- 18) He Y.-L. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 51(9), 693, 2013 [EQAF00126]
- 19) He Y.-L. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 63(7), 677, 2007 [EQAM00145]
- 20) He Y.-L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 65(3), 338, 2008 [EQAM00202]
- 21) He Y.-L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 48(1), 85, 2008 [EQAM00186]
- 22) Ayalasomayajula S.P. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 23(12),2913, 2007 [EQAM00184]
- 23) He Y.-L. et al. : Curr. Med. Res. Opin 23(5), 1131, 2007 [EQAM00141]
- 24) He Y.-L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 47(8), 998, 2007

- 25) Serra D. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 46(7), 349, 2008 [EQAM00219]
- 26) He Y.-L. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 25(5), 1265, 2009 [EQAM00280]
- 27) Yamaguchi M. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 51(8), 641, 2013 [EQAM00798]
- 28) Somogyi, A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 23(5), 545, 1987 [EQMS00005]
- 29) 社内資料：メトホルミン塩酸塩で効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした臨床試験 (LMF237A1301) [EQMU00003]
- 30) 社内資料：ビルダグリブチンで効果不十分な2型糖尿病患者を対象とした臨床試験 (LMF237A1303) [EQMU00004]
- 31) 小田原雅人ほか：新薬と臨牀 61(12), 2593, 2012 [EQAJ00369]
- 32) 社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討(1) [EQUA00031]
- 33) 社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討(2) [EQUA00032]
- 34) 社内資料：DPP-4に対する阻害様式の検討 [EQUA00033]
- 35) Ahrén Bo: Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 21(4), 517, 2007 [EQAS00056]
- 36) 社内資料：DPP-4に対する阻害作用の検討 [EQUA00034]
- 37) He Y.-L. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 48(9), 582, 2010 [EQAF00039]
- 38) Azuma K. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 93(2), 459, 2008 [EQAM00196]
- 39) 社内資料：前糖尿病期及び2型糖尿病カニクイザルのHbA1cに対する検討 [EQUA00036]
- 40) Lee A. J. :Pharmacotherapy. 16(3), 327, 1996 [EQMS00006]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1



(01)

製造販売
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1 効能又は効果及びその設定根拠.....	3
1.1 効能又は効果	3
1.2 効能又は効果の設定根拠	3
1.2.1 効能又は効果	3
1.2.2 効能又は効果に関連する使用上の注意	3
2 用法及び用量及びその設定根拠.....	9
2.1 用法及び用量	9
2.2 用法及び用量の設定根拠	9
2.2.1 用法	9
2.2.2 用量	9
2.2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意	10

1 効能又は効果及びその設定根拠

1.1 効能又は効果

【効能又は効果】

2 型糖尿病

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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤を 2 型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (2) 本剤 LD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg）については，原則として，既にビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回を併用し状態が安定している場合，あるいはビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回又はメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合に，使用を検討すること。
- (3) 本剤 HD（ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/500 mg）については，原則として，既にビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回を併用し状態が安定している場合，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン塩酸塩 250 mg 1 日 2 回の治療により効果不十分な場合，あるいはメトホルミン塩酸塩 500 mg 1 日 2 回の単剤の治療により効果不十分な場合に，使用を検討すること。
- (4) 本剤投与中において，本剤の投与がビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

1.2 効能又は効果の設定根拠

1.2.1 効能又は効果

LMF237（販売名：エクメット配合錠，以下，本剤）は，ジペプチジルペプチダーゼ-4（dipeptidyl peptidase-IV，DPP-4）阻害薬であるビルダグリプチンとビグアナイド薬であるメトホルミン塩酸塩（以下，メトホルミン）を含有する配合剤である。

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

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

1.2.2 効能又は効果に関連する使用上の注意

本剤 50/250 mg と 50/500 mg を使用する主な患者集団は，生物学的同等性試験と 2 型糖尿病患者を対象とした比較対照試験成績等から，以下のように想定される。これらの患者集団に適切に

使用されるよう，<効能又は効果に関連する使用上の注意>及び<用法及び用量に関連する使用上の注意>を設定した。

- 1) ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与で安定した効果が得られている患者に対する切替え
- 2) ビルダグリプチン単独投与で効果不十分な患者に対する切替え
- 3) メトホルミン単独投与で効果不十分な患者に対する切替え
- 4) 本剤 50/250 mg 投与，又はビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 250 mg 1 日 2 回の併用投与で効果不十分な患者に対する本剤 50/500 mg への増量

以下に，本剤の使用が想定される患者集団を特定した根拠を説明する。

1) ビルダグリプチンとメトホルミンを併用投与で安定した効果が得られている患者に対する切替え

日本人健康成人男性を対象として本剤とビルダグリプチン単剤及びメトホルミン単剤併用の生物学的同等性を検討した（1101 試験及び 1102 試験）。LMF237 50/500 mg と 50/250 mg のいずれも，配合剤と単剤併用間のビルダグリプチン及びメトホルミンの最高血漿中薬物濃度（C_{max}）及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）（AUC_{last}）の幾何平均値の比の 90%信頼区間は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（2012 年 2 月 29 日，薬食審査発 0229 第 10 号）の生物学的同等性の基準（幾何平均値の比の 90%信頼区間：0.8～1.25）を満たした[2.7.1-2 項]。

したがって，本剤 50/500 mg 錠及び 50/250 mg 錠は，それぞれの単剤併用と生物学的に同等であることが検証されており，各単剤併用時と同等の有効性及び安全性が期待できる。

以上のことから，ビルダグリプチンとメトホルミンの併用投与により安定した効果が得られている患者に対して，同用量の配合成分を含有する本剤への切替えへの妥当性が確認された。

2) ビルダグリプチン単独投与で効果不十分な患者に対する切替え

比較対照試験（1303 試験）

ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，LMF237（LMF237 50/250 mg 又は LMF237 50/500 mg）又はプラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）を 1 日 2 回 14 週間投与し，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量を主要評価項目として，LMF237（50/250 mg 又は 50/500 mg）のプラセボ（ビルダグリプチン 50 mg）に対する優越性を検証した。

主要評価項目である最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間差 [LMF237 群 - Placebo（Vilda 単独）群] は -0.98% であり，群間比較の結果，群間に有意な差が認められ（ $p < 0.001$ ，ANCOVA），ビルダグリプチン単独投与に対する LMF237 の優越性が検証された。

HbA1c の臨床的に意味のある改善は 0.5%以上とされており，得られた群間差は，0.5%以上の差であることから，臨床的にも意味のある差と考えられる。

Table 1-1 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較（1303 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Difference in adjusted mean change (LMF237 – Comparator)		
				Mean (SE)	(95% CI)	p-value
LMF237	115	7.91 (0.08)	-0.83 (0.06)	-0.98 (0.10)	(-1.17, -0.79)	< 0.001 *
Placebo (Vilda)	56	7.97 (0.11)	0.14 (0.08)	–	–	–

Source : 5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-1.1

HbA1c 単位：%

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は，ベースライン後から投与 14 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

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

補正平均及びその標準誤差，95%信頼区間，p 値は，投与群を分類変数，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準両側 5%で有意（治験実施計画書で規定した閉手順による階層的な検定方法による）

副次評価項目であるメトホルミン配合用量別の最終評価時における HbA1c のベースラインからの変化量は，LMF237 50/250 mg 群で-0.61%，LMF237 50/500 mg 群で-1.04%であり，いずれの投与群でもベースラインから有意に低下し（いずれも $p < 0.001$ ，ANCOVA），臨床的に意味のある 0.5%以上の HbA1c 低下が認められた。

Table 1-2 メトホルミン用量別の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（1303 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (Endpoint – Baseline)		p-value
			Mean (SE)	(95% CI)	
LMF237 50/250 mg	56	7.97 (0.11)	-0.61 (0.06)	(-0.73, -0.49)	<0.001 *
LMF237 50/500 mg	59	7.86 (0.11)	-1.04 (0.06)	(-1.16, -0.92)	<0.001 *

Source : 5.3.5.1-2-1303 試験-Table 14.2-1.2

HbA1c 単位：%

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は，ベースライン後から投与 14 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

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

補正平均及びその標準誤差，95%信頼区間，p 値は，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準両側 5%で有意（治験実施計画書で規定した閉手順による階層的な検定方法による）

有害事象の発現率は LMF237 群 43.5% (50/115 名)，Placebo (Vilda 単独) 群で 67.9% (38/56 名) であり，LMF237 群で低かった。いずれの投与群でも低血糖症状の発現はなく，忍容性は良好であった。

以上の成績から，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対するメトホルミン 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回の上乗せ効果が検証された。これは，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単独投与で効果不十分な患者に対する本剤 50/250 mg 及び 50/500 mg への切替えは有効であることを示すものである。

また，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単独の治療から本剤に切り替える患者は，通常 1 日 2 回の治療で 1 日 500 mg となる本剤 50/250 mg から開始することとした。これは，メトグルコ錠の添付文書で「通常，成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始」することが推奨されていることに基づく。

3) メトホルミン単独投与で効果不十分な患者に対する切替え

比較対照試験（1301 試験）

メトホルミン 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，ビルダグリプチン 50 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間併用投与し，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量を主要評価項目として，ビルダグリプチン併用投与のプラセボ併用投与に対する優越性を検証した。

主要評価項目である最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間差 [Vilda + Met 群 - Placebo (Met 単独) 群] は -0.98% であり，群間比較の結果，群間に有意な差が認められ ($p < 0.001$, ANCOVA)。得られた群間差は，0.5% 以上の差であることから，臨床的にも意味のある差と考えられる。

Table 1-3 最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量の群間比較（1301 試験，FAS）

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (SE)	Difference in adjusted mean change (Vilda - Comparator)		
				Mean (SE)	(95% CI)	p-value
Vilda + Met	68	7.99 (0.10)	-1.07 (0.06)	-0.98 (0.09)	(-1.15, -0.80)	< 0.001 *
Placebo + Met	70	8.01 (0.12)	-0.09 (0.06)	-	-	-

Source : 5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.2-1.1

HbA1c 単位 : %

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は，ベースライン後から投与 12 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

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

補正平均及びその標準誤差（SE），95%信頼区間（CI），p 値は，投与群及びメトホルミンの用量を分類変数，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準両側 5%で有意（治験実施計画書で規定した閉手順による階層的な検定方法による）

副次評価項目であるメトホルミン用量別の最終評価時における HbA1c のベースラインからの変化量は Vilda + Met 250 mg，Vilda + Met 500 mg とともに -1.06%であり，基礎療法であるメトホルミンの用量によらず，いずれもベースラインから有意に低下し（いずれも $p < 0.001$ ，ANCOVA），臨床的に意味のある 0.5%以上の HbA1c 低下が認められた。

**Table 1-4 メトホルミン用量別の最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量
 (1301 試験, FAS)**

Treatment	n	Baseline mean (SE)	Adjusted mean change (Endpoint – Baseline)		p-value
			Mean (SE)	(95% CI)	
Vilda + Met 250 mg	34	7.91 (0.13)	-1.06 (0.09)	(-1.24, -0.88)	< 0.001 *
Vilda + Met 500 mg	34	8.07 (0.15)	-1.06 (0.09)	(-1.24, -0.88)	< 0.001 *

Source : 5.3.5.1-1-1301 試験-Table 14.2-1.2

HbA1c 単位：%

ベースラインは Day 1。Day 1 の測定値が欠測の場合は，Day 1 より前の直近（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値を採用

最終評価時は，ベースライン後から投与 12 週時の規定来院日までに実施された最後（規定来院・規定外来院を問わず）の測定値

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

補正平均及びその標準誤差，95%信頼区間，p 値は，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルより算出

*有意水準両側 5%で有意（治験実施計画書で規定した閉手順による階層的な検定方法による）

有害事象の発現率は，Vilda + Met 群 44.1%（30/68 名），Placebo（Met 単独）群で 41.4%（29/70 名）であり，Vilda + Met 群と Placebo（Met 単独）群の有害事象発現率は同程度であった。いずれの投与群でも低血糖症状の発現はなく，忍容性は良好であった。

以上の成績から，メトホルミン 250 mg 1 日 2 回又は 500 mg 1 日 2 回の単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者に対するビルダグリブチン 50 mg 1 日 2 回の上乗せ効果が検証された。これは，メトホルミン 250 mg 1 日 2 回の単独投与で効果不十分な患者に対する本剤 50/250 mg への切替え，及びメトホルミン 500 mg 1 日 2 回の単独投与で効果不十分な患者に対する本剤 50/500 mg への切替えの有効であることを示すものである。

4) 本剤 50/250 mg 投与，又はビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン 250 mg 1 日 2 回の併用投与で効果不十分な患者に本剤 50/500 mg への増量

国内で実施した 1303 試験では，LMF237 50/500 mg 群は，ビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回の単独投与で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に，LMF237 50/250 mg 1 日 2 回で投与開始し，2 週間後に LMF237 50/500 mg 1 日 2 回に増量して 12 週間投与された。安全性に関して，1303 試験の結果から，メトホルミンの用量増加に伴って特異的に発現件数が増加した有害事象は認められなかった。

有効性に関して，Table 1-2 で示した通り，1303 試験の副次評価で，最終評価時の HbA1c のベースラインからの変化量（95%信頼区間）は，LMF237 50/250 mg 群で -0.61% （ -0.73 ， -0.49 ），LMF237 50/500 mg 群で -1.04% （ -1.16 ， -0.92 ）であり，いずれもベースラインから有意な低下を示した（いずれも $p < 0.001$ ，ANCOVA）。また，メトグルコ錠の添付文書で規定された用法・用量に従ってメトホルミンの用量を 250 mg（LMF237 50/250 mg）1 日 2 回で投与開始し 2 週間後に 500 mg（LMF237 50/500 mg）1 日 2 回に増量した LMF237 50/500 mg 群では，HbA1c 変化量が LMF237 50/250 mg 群よりも大きく，統計学的検定は実施していないものの，LMF237 50/500 mg の血糖コントロール改善効果は LMF237 50/250 mg よりも大きい傾向が示された。

以上より，1303 試験において，安全性では LMF237 50/250 mg から LMF237 50/500 mg への増量に伴い特異的に発現件数が増加する有害事象が認められなかったこと，有効性では LMF237 50/250 mg 群に比べて LMF237 50/500 mg 群の方が HbA1c の改善効果は大きい傾向が示されたことから，LMF237 の増量により血糖コントロールの改善が期待できると考える。

よって，本剤 50/250 mg 投与で効果不十分な患者に，メトホルミンの増量効果を期待して，本剤 50/500 mg に切り替えて投与することは可能であり，また，本剤 50/250 mg の配合用量であるビルダグリプチン 50 mg 1 日 2 回及びメトホルミン 250 mg 1 日 2 回の併用投与で効果不十分な患者も同様に本剤 50/500 mg に切り替えて投与することも可能と考える。

2 用法及び用量及びその設定根拠

2.1 用法及び用量

【用法及び用量】

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

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

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

2.2 用法及び用量の設定根拠

2.2.1 用法

本剤の申請用法である1日2回は，各単剤の国内承認用法・用量に準じており，且つ本剤の承認申請のために実施した臨床試験で用いられ，有効性が検証され安全性が確認された用法である。

服用時期については，本剤 50/500 mg 製剤（最終製剤）で，ビルダグリプチン又はメトホルミンの薬物動態に及ぼす食事の影響が検討されている。ビルダグリプチンの C_{max} 及び AUC_{last} は，空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値の比（90%信頼区間）で，それぞれ 1.05（0.95～1.17）及び 1.08（1.02～1.15），メトホルミンの C_{max} 及び AUC_{last} は 0.74（0.68～0.80），0.90（0.83～0.98）であり，食後にメトホルミンの C_{max} が低下したものの，両成分の AUC_{last} は食事による影響は受けなかった。なお，本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響の程度は，各単剤を投与したときの食事の影響と同程度であった[2.7.1-3.2 項]。

本剤 50/250 mg 及び 50/500 mg（最終製剤）を用いた 1303 試験は，1日2回，食事のタイミングに対する規定はなく，朝，夕の経口投与で実施された。その結果，本剤の有効性及び安全性が検証されている。また，安全性では LMF237 の用量に関連した安全性上の懸念は示されなかった。

以上より，検証試験で用いた用法と同様の用法を設定した。

2.2.2 用量

本剤の申請用量（LMF237 50/250 mg 又は 50/500 mg 1日2回）は，配合成分であるビルダグリプチン（国内販売名：エクア錠）及びメトホルミン（参照した国内メトホルミン製剤：メトグルコ錠）の承認用法・用量範囲内である。

国内臨床試験では，1.2 項に示した通り，メトホルミン 250 mg 又は 500 mg 1日2回の単独投与で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者に対するビルダグリプチン 50 mg 1日2回の上乗せ効果，並びにビルダグリプチン 50 mg 1日2回の単独投与で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者に対するメトホルミン 250 mg 又は 500 mg 1日2回の上乗せ効果が確認された。これらの試験結果は，メトホルミン又はビルダグリプチンのいずれかの単独療法で血

糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者においても，本剤投与により良好な血糖コントロールが得られることを示すものである。

以上のことから，本剤 50/250 mg 及び 50/500 mg 1 日 2 回の 2 用量は本剤の申請用量として妥当と考えた。

2.2.3 用法及び用量に関連する使用上の注意

(1) 本剤は，ビルダグリプチン及びメトホルミンの配合剤であることから，各単剤の用法・用量を考慮して，患者ごとに本剤の用量を決めるべきであることから設定した。

(2) ビルダグリプチン単剤投与で効果不十分な患者に対する切替え

ビルダグリプチン 50 mg，1 日 2 回の単剤の治療から本剤に切り替える患者は，1 日 2 回の治療でメトホルミンの用量が 1 日 500 mg となる本剤 50/250 mg から開始することとした。これは，メトグルコ錠の添付文書で「通常，成人にはメトホルミン塩酸塩として 1 日 500 mg より開始」することが推奨されていることに基づくものである。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目 次

目 次	2
1 警告欄	4
1.1 警告	4
1.2 警告の設定根拠	4
2 禁忌欄	4
2.1 禁忌	4
2.2 禁忌の設定根拠	5
3 慎重投与欄	5
3.1 慎重投与	5
3.2 慎重投与の設定根拠	6
4 重要な基本的注意欄	6
4.1 重要な基本的注意	6
4.2 重要な基本的注意の設定根拠	8
5 相互作用欄	8
5.1 相互作用	8
5.2 相互作用の設定根拠	10
6 副作用欄	10
6.1 副作用	10
6.2 副作用の設定根拠	12
7 高齢者への投与欄	13
7.1 高齢者への投与	13
7.2 高齢者への投与の設定根拠	14
8 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄	14
8.1 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	14
8.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠	14
9 小児等への投与欄	14
9.1 小児等への投与	14
9.2 小児等への投与の設定根拠	14
10 過量投与欄	14
10.1 過量投与	14
10.2 過量投与の設定根拠	15
11 適用上の注意欄	15
11.1 適用上の注意	15
11.2 適用上の注意の設定根拠	15
12 その他の注意欄	15

12.1	その他の注意	15
12.2	その他の注意の設定根拠	16

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

本剤の使用上の注意の案は、本剤の承認申請に用いた国内臨床試験成績（1301 試験, 1303 試験, LAF1308 試験）、2015 年 3 月に改訂されたビルダグリプチン錠（エクア錠）の添付文書（ノバルティスファーマ株式会社 2015）、及び 2014 年 8 月に改訂されたメトホルミン塩酸塩錠（メトグルコ錠）の添付文書（大日本住友製薬株式会社 2014）に基づき作成した。

1 警告欄

1.1 警告

【警告】

重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあり、死亡に至った例も報告されている。乳酸アシドーシスを起こしやすい患者には投与しないこと。（【禁忌】の項参照）

腎機能障害又は肝機能障害のある患者、高齢者に投与する場合には、定期的に腎機能や肝機能を確認するなど慎重に投与すること。特に 75 歳以上の高齢者では、本剤投与の適否を慎重に判断すること。（【禁忌】、「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「5.高齢者への投与」の項参照）

1.2 警告の設定根拠

メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。

2 禁忌欄

2.1 禁忌

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又はビグアナイド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 次に示す状態の患者〔乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
 - (1) 乳酸アシドーシスの既往
 - (2) 中等度以上の腎機能障害〔腎臓におけるメトホルミンの排泄が減少する。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
 - (3) 透析患者（腹膜透析を含む）〔高い血中メトホルミン濃度が持続するおそれがある。〕
 - (4) ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等心血管系、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。〕
 - (5) 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。〕
 - (6) 脱水症、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者

3. 糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡又は前昏睡，1型糖尿病の患者〔輸液，インスリンによる速やかな高血糖の是正が必須である。〕
4. 重度の肝機能障害のある患者〔肝臓における乳酸の代謝能が低下し，乳酸アシドーシスを起こしやすい。また，肝機能障害が悪化するおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
5. 重症感染症，手術前後，重篤な外傷のある患者〔インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。また，乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
6. 栄養不良状態，飢餓状態，衰弱状態，脳下垂体機能不全又は副腎機能不全の患者〔低血糖を起こすおそれがある。〕
7. 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）

2.2 禁忌の設定根拠

1. エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
2. メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
3. エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
4. エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
5. エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
6. メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
7. メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。

3 慎重投与欄

3.1 慎重投与

次に掲げる患者又は状態の患者

- (1) 軽度～中等度の肝機能障害〔乳酸アシドーシス及び肝機能障害の悪化を起こすおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- (2) 軽度の腎機能障害〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- (3) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤等の他の糖尿病用薬投与中の患者〔低血糖のリスクが増加するおそれがある。〕（「2.重要な基本的注意」，「3.相互作用」，「4.副作用」の項参照）
- (4) 不規則な食事摂取，食事摂取量の不足〔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) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往〔腸閉塞を起こすおそれがある。〕
- (7) 感染症〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕

- (8) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）
- (9) ヨード造影剤，腎毒性の強い抗生物質，利尿作用を有する薬剤との併用〔乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。〕（「3.相互作用」の項参照）

3.2 慎重投与の設定根拠

- (1) エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (2) メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (3) エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (4) エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (5) エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (6) エクア錠の添付文書に合せて設定した。
- (7) メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (8) メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (9) メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。

4 重要な基本的注意欄

4.1 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては，患者及び家族に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合，低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため，これらの薬剤と併用する場合には，スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1.慎重投与」，「3.相互作用」，「4.副作用」の項参照）
- (2) 本剤の有効成分であるメトホルミンによりまれに重篤な乳酸アシドーシスを起こすことがあるので，以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。
 - 1) 過度のアルコール摂取を避けること。（【禁忌】の項参照）
 - 2) 発熱，下痢，嘔吐，食事摂取不良等により脱水状態が懸念される場合には，いったん服用を中止し，医師に相談すること。（【禁忌】の項参照）
 - 3) 乳酸アシドーシスの初期症状があらわれた場合には，直ちに受診すること。（「4.副作用(2)重大な副作用」の項参照）
- (3) 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，本剤の投与を中止すること。ビルダグリプチンにおいて，投与中止後に肝酵素の上昇が回復したものの，再投与により再発した症例が報告されていることか

ら、黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤を含むビルダグリプチン含有する製剤を再投与しないこと。〔肝機能障害のある患者では肝臓における乳酸の代謝能が低下する可能性がある。また、ビルダグリプチン又はメトホルミンにより肝機能障害（肝炎を含む）があらわれることがある。〕（「4.副作用」の項参照）

- (4) ヨード造影剤を用いて検査を行う患者においては、本剤の有効成分であるメトホルミンと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。

（「3.相互作用」の項参照）

- (5) 脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。利尿作用を有する薬剤（利尿剤、SGLT2 阻害剤等）との併用時には、特に脱水に注意すること。（「3.相互作用」の項参照）

- (6) 腎機能障害のある患者では腎臓における本剤の有効成分であるメトホルミンの排泄が減少し、本剤の血中濃度が上昇する。投与開始前及び投与中は以下の点に注意すること。（「5.高齢者への投与」の項参照）

1) 腎機能や患者の状態に十分注意して投与の適否や投与量の調節を検討すること。腎機能は、eGFR や血清クレアチニン値等を参考に判断すること。〔メトホルミン塩酸塩製剤の国内臨床試験における除外基準は、血清クレアチニン値男性 1.3mg/dL、女性 1.2mg/dL 以上であった。〕

2) 本剤投与中は定期的に、高齢者等特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能（eGFR、血清クレアチニン値等）を確認し、腎機能の悪化が認められた場合には、投与の中止や減量を行うこと。

- (7) 本剤の有効成分であるビルダグリプチンにより急性膵炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。（「4.副作用」の項参照）

- (8) 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。

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

- (10) 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 ヶ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。

- (11) 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。

- (12) 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。
- (13) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は検討されていない。
- (14) 本剤の有効成分であるビルダグリプチンと GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく，有効性及び安全性は確認されていない。

4.2 重要な基本的注意の設定根拠

- (1) エクア錠の添付文書に合せて設定した。
- (2) メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (3) エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。なお，黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状が回復した場合でも本剤含むビルダグリプチンを含有する製剤を再投与しない理由も記載した。
- (4) メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (5) メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (6) メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (7) エクア錠の添付文書に合せて設定した。
- (8) エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (9) エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (10) エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (11) エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (12) エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (13) 本剤と他の糖尿病薬の併用における安全性は検討されていないことから設定した。
- (14) エクア錠の添付文書に合せて設定した。

5 相互作用欄

5.1 相互作用

ビルダグリプチンは主に代謝により消失し，未変化体の尿中排泄率は 23%であった。また，メトホルミンはほとんど代謝されず，未変化体のまま尿中に排泄される。（【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
ヨード造影剤	併用により乳酸アシドーシスを起こ	腎機能が低下し，メトホルミンの排

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	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。（「2.重要な基本的注意」の項参照）	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・中止するなど適切な処置を行うこと。	
利尿作用を有する薬剤 利尿剤 SGLT2 阻害剤等	脱水により乳酸アシドーシスを起こすことがある。脱水症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）	利尿作用を有する薬剤により、体液量が減少し脱水状態になることがある。
血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 SGLT2 阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬等 β -遮断剤 サリチル酸剤 MAO 阻害剤 フィブラート系薬剤等	低血糖症状が起こるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「4.副作用」の項参照） 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。
たん白同化ホルモン剤		機序は不明である。
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 卵胞ホルモン 利尿剤 ニコチン酸 フェノチアジン系薬剤等	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
ピラジナミド		機序は不明である。
イソニアジド		イソニアジドによる炭水化物代謝阻害が考えられている。
有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤 シメチジン	併用によりメトホルミン又は相手薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。観察を十分に行い、必要に応じて本剤又は相手薬剤	尿細管輸送系をめぐる競合的な阻害作用によるメトホルミン又は相手薬剤の血中濃度上昇が考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	を減量するなど慎重に投与すること。	
アンジオテンシン変換酵素阻害剤	ビルダグリプチンとアンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告がある。	機序は不明である。

5.2 相互作用の設定根拠

エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて「血糖降下作用を増強する薬剤」「血糖降下作用を減弱する薬剤」を設定した。エクア錠の添付文書に合せて「アンジオテンシン変換酵素阻害剤」を設定した。メトグルコ錠の添付文書に合せて「ヨード造影剤」「腎毒性の強い抗生物質」「利尿作用を有する薬剤」「たん白同化ホルモン剤」「ピラジナミド」「イソニアジド」「有機カチオン輸送系を介して腎排泄される薬剤」を設定した。

6 副作用欄

6.1 副作用

国内で実施された臨床試験において、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を投与された241例中、48例（19.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は便秘7例（2.9%）、アミラーゼ増加6例（2.5%）、下痢5例（2.1%）、悪心4例（1.7%）等であった。（承認時までの集計）

以下の副作用は、上記の試験あるいはビルダグリプチン、メトホルミン塩酸塩の各薬剤で認められているものである。上記の試験で認められなかった副作用は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) 乳酸アシドーシス（頻度不明）**：乳酸アシドーシス（血中乳酸値の上昇、乳酸/ピルビン酸比の上昇、血液 pH の低下等を示す）は予後不良のことが多い。一般的に発現する臨床症状は様々であるが、胃腸症状、けん怠感、筋肉痛、過呼吸等の症状がみられることが多く、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、必要な検査を行うこと。なお、乳酸アシドーシスの疑いが大きい場合には、乳酸の測定結果等を待つことなく適切な処置を行うこと。
- 2) 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）**：ALT（GPT）又は AST（GOT）、ALP、 γ -GTP、ビリルビンの上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- 3) 血管浮腫（頻度不明）**：アンジオテンシン変換酵素阻害剤を併用している患者では、併用していない患者に比べて血管浮腫の発現頻度が高かったとの報告があるので、観察を十分

に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「3.相互作用」の項参照）

- 4) **低血糖症**（頻度不明）：低血糖症があらわれることがある。スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「1.慎重投与」、「2.重要な基本的注意」、「3.相互作用」の項参照）
- 5) **横紋筋融解症**（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **急性膵炎**（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意」の項参照）
- 7) **腸閉塞**（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「1.慎重投与」の項参照）
- 8) **間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部 X 線、胸部 CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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。

	頻度不明	1%～5%未満	1%未満
血液及びリンパ系障害	白血球数減少，血小板数減少，好酸球数増加	-	白血球数増加，貧血
神経系障害	味覚異常，頭重，頭痛，眠気	めまい・ふらつき	振戦
心臓障害	動悸	-	-
血管障害	-	-	高血圧
胃腸障害 ^{注1)}	腹痛，食欲減退，消化不良，嘔吐，胃腸障害	便秘，アミラーゼ増加，下痢，悪心	胃炎，腹部不快感，腹部膨満，鼓腸，放屁増加，胃食道逆流性疾患，リパーゼ増加
肝胆道系障害	γ-GTP 増加	-	ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，ALP 増加
腎及び尿路障害	クレアチニン増加，BUN	-	-

	頻度不明	1%～5%未満	1%未満
	増加		
代謝及び栄養障害	ケトーシス，カリウム増加，ビタミン B ₁₂ 減少 ^{注2)}	-	乳酸増加，尿酸増加
筋骨格系障害	筋肉痛 ^{注1)}	-	-
皮膚障害	湿疹，発疹，そう痒症，蕁麻疹，皮膚剥脱，水疱	-	多汗症
その他	けん怠感 ^{注1)} ，浮腫	空腹	無力症，CRP 増加，CK (CPK) -MB 増加，CK(CPK)増加，体重増加，悪寒

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

注 2) 長期使用によりビタミン B₁₂ の吸収不良があらわれることがある。

6.2 副作用の設定根拠

国内で実施された臨床試験（1301 試験，1303 試験，LAF1308 試験）において，ビルダグリプチン及びメトホルミンを投与された例で認められた副作用の発現状況に基づき設定した。

(1) 重大な副作用

エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」の項に記載されている副作用を設定の対象とした。なお、国内臨床試験では、これらの副作用での重篤な報告は、認められていないため、頻度不明とした。

(2) その他の副作用

エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書の使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載されている副作用、及び国内臨床試験においてビルダグリプチン及びメトホルミンを投与された症例で1%以上で認められた副作用を設定の対象とした。なお、1%未満の副作用は、エクア錠又はメトグルコ錠の「その他の副作用」の項に記載されている副作用と一致した場合に記載した。

エクア錠又はメトグルコ錠の「その他の副作用」の項に記載されている副作用のうち、「血中カリウム上昇」は「カリウム増加」，「CK(CPK)上昇」は「CK(CPK)増加」，「クレアチニン上昇」は「クレアチニン増加」，「乳酸上昇」は「乳酸増加」，「血中尿酸増加」は「尿酸増加」，「BUN 上昇」は「BUN 増加」，「上腹部痛」は「腹痛」，「めまい」は「めまい・ふらつき」と記載した。

また、エクア錠又はメトグルコ錠の「その他の副作用」に記載されている副作用の一部を国際医薬用語集日本語版第 17.0 版の基本語又は下層語に変換し記載した。「血中アミラーゼ増加」は「アミラーゼ増加」に，「空腹感」は「空腹」に，「血小板減少」は「血小板数減少」に，「全身倦怠感」は「けん怠感」に，「好酸球増加」は「好酸球数増加」に，「食欲不振」は「食欲減退」に，「そう痒」は「そう痒症」に，「発汗」は「多汗症」に，「白血球減少」は「白血球数減少」に，「白血球増加」は「白血球数増加」に，「腹部膨満感」は「腹部膨満」に，「脱力感」は「無力症」と記載した。

国内臨床試験において認められた「回転性めまい，浮動性めまい，体位性めまい」は「めまい・ふらつき」に，「びらん性胃炎，胃炎」は「胃炎」に，「心窩部不快感」は「腹部不快感」に，取りまとめて記載した。

7 高齢者への投与欄

7.1 高齢者への投与

高齢者では，腎機能，肝機能等が低下していることが多く，また脱水症状を起こしやすい。これらの状態では乳酸アシドーシスを起こしやすいので，以下の点に注意すること。

- (1) 本剤の投与開始前，投与中は定期的に，特に慎重な経過観察が必要な場合にはより頻回に腎機能や肝機能を確認するなど十分に観察しながら慎重に投与すること。〔メトホルミンはほとんど代謝されず，未変化体のまま尿中に排泄される。また，肝機能の低下により乳酸の代謝能が低下する。〕

- (2) 腎機能や脱水症状等患者の状態に十分注意して投与の中止や減量を検討すること。特に 75 歳以上の高齢者では、乳酸アシドーシスが多く報告されており、予後も不良であることが多いため、本剤投与の適否をより慎重に判断すること。
- (3) 血清クレアチニン値が正常範囲内であっても、年齢によっては実際の腎機能が低下していることがあるので、eGFR 等も考慮して、慎重に患者の状態を観察すること。

7.2 高齢者への投与の設定根拠

メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。

8 妊婦、産婦、授乳婦等への投与欄

8.1 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。〔動物実験（ラット、ウサギ）でビルダグリプチン及びメトホルミンの胎児への移行が認められている。また、動物実験（ラット）でメトホルミンの催奇形作用が報告されている。¹⁾ また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。
〔動物実験（ラット）で、メトホルミン及びビルダグリプチンが乳汁中へ移行することが報告されている。〕

8.2 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。

9 小児等への投与欄

9.1 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）。

9.2 小児等への投与の設定根拠

エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。

10 過量投与欄

10.1 過量投与

徴候、症状：乳酸アシドーシスが起こることがある。（「4.副作用」の乳酸アシドーシスの項参照）

また、外国人健康成人を対象としたビルダグリプチンの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。

ビルダグリプチン 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はビルダグリプチン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。乳酸アシドーシスが認められた場合は、アシドーシスの補正（炭酸水素ナトリウム静注等）、輸液（強制利尿）、血液透析等の適切な処置を行う。なお、ビルダグリプチンは血液透析により除去されない。

10.2 過量投与の設定根拠

エクア錠及びメトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。

11 適用上の注意欄

11.1 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）

11.2 適用上の注意の設定根拠

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 日付 日薬連発 第 240 号】」に基づき設定した。

12 その他の注意欄

12.1 その他の注意

- (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。
- (2) マウスを用いたビルダグリプチンの 104 週間反復経口投与がん原性試験において、1,000 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。
- (3) カニクイザルを用いたビルダグリプチンの 13 週間経口投与毒性試験において、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。

また，カニクイザルを用いたビルダグリプチンの他の経口投与毒性試験において，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。

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。

12.2 その他の注意の設定根拠

- (1) メトグルコ錠の添付文書に合せて設定した。
- (2) エクア錠の添付文書に合せて設定した。
- (3) エクア錠の添付文書に合せて設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

本剤の有効成分はビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩であり、これらの一般的名称は以下の通りである。

1 ビルダグリプチン

1.1 医薬品の一般的名称について

一般的名称は、平成 19 年 12 月 27 日付薬食審査発第 1227006 号にて以下の通り通知されている。

(日本名) ビルダグリプチン

(英 名) Vildagliptin

1.2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

vildagliptin: WHO Drug Information, Vol. 18, No. 3, 2004, Recommended INN: List 52

2 メトホルミン塩酸塩

2.1 医薬品の一般的名称について

一般的名称は以下の通りであり、日本名は平成 18 年 3 月 31 日付薬食審査発第 0331013 号にて変更されている。

(日本名) メトホルミン塩酸塩

(英 名) Metformin Hydrochloride

2.2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

metformin: WHO Drug Information, Vol. 12, No.2, 1998, Recommended INN: List 40

薬食審査発第 1227006 号
平成 19 年 12 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、「国際一般名（INN）に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称（JAN）」について、新たに別添のとおり定めましたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添えます。

別添

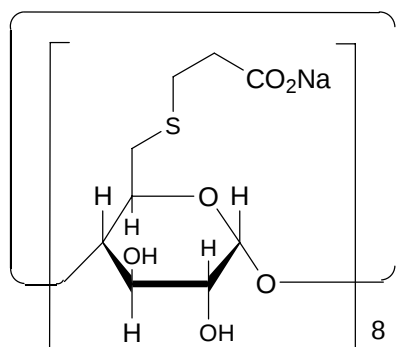
○INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号： 18-3-B3

J A N (日本名)： スガマデクスナトリウム

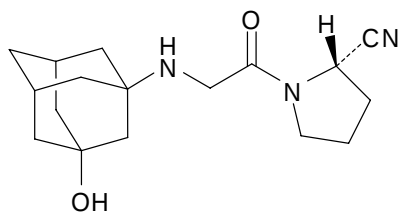
J A N (英 名)： Sugammadex Sodium



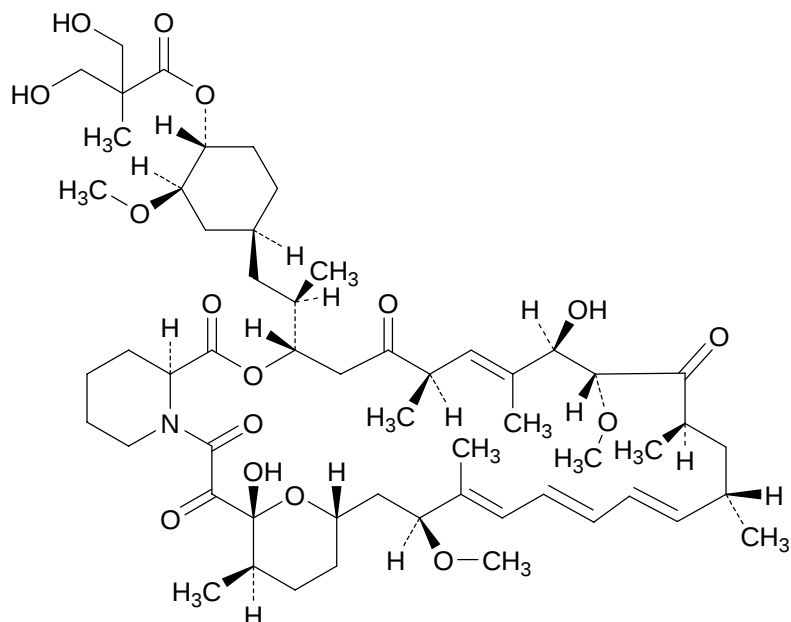
登録番号： 18-3-B4

J A N (日本名)： ビルダグリプチン

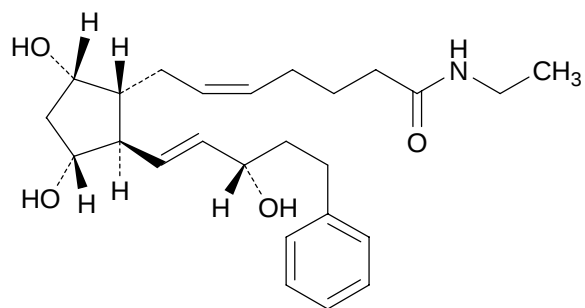
J A N (英 名)： Vildagliptin



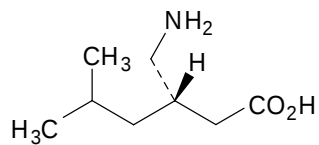
登録番号： 19-1-B2
J A N（日本名）： テムシロリムス
J A N（英 名）： Temsirolimus



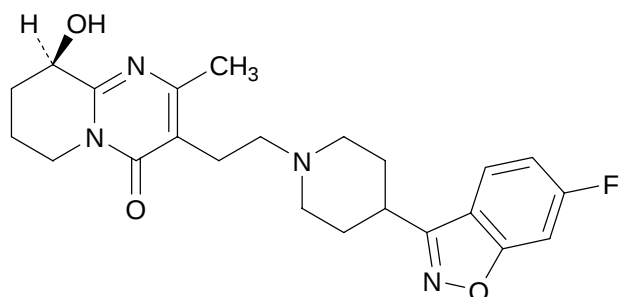
登録番号： 19-1-B3
J A N（日本名）： ビマトプロスト
J A N（英 名）： Bimatoprost



登録番号： 19-1-B6
 J A N（日本名）： プレガバリン
 J A N（英 名）： Pregabalin

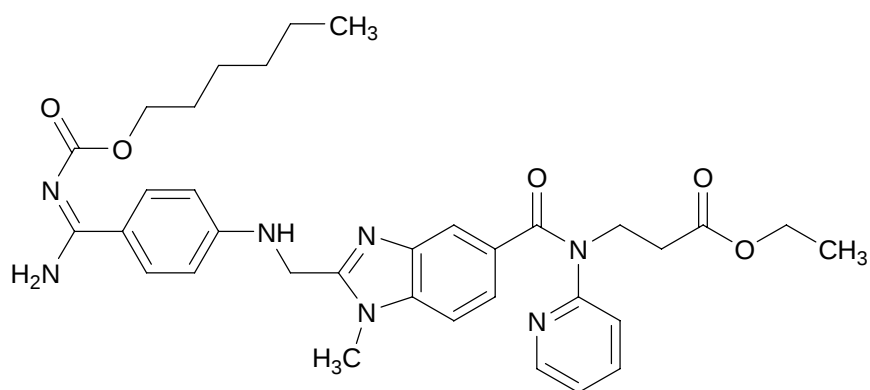


登録番号： 19-1-B7
 J A N（日本名）： パリペリドン
 J A N（英 名）： Paliperidone



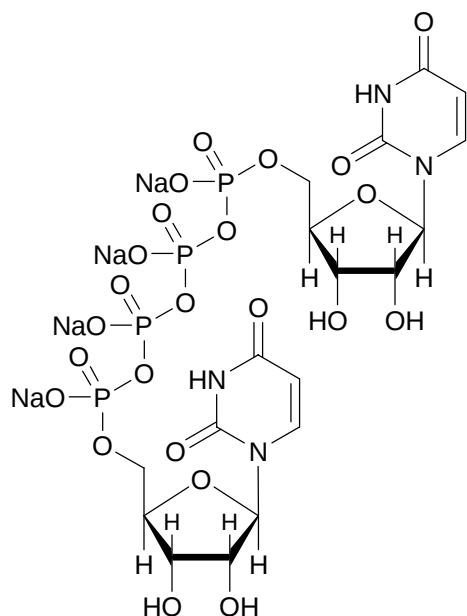
及び鏡像異性体

登録番号： 19-1-B8
 J A N（日本名）： ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩
 J A N（英 名）： Dabigatran Etexilate Methanesulfonate



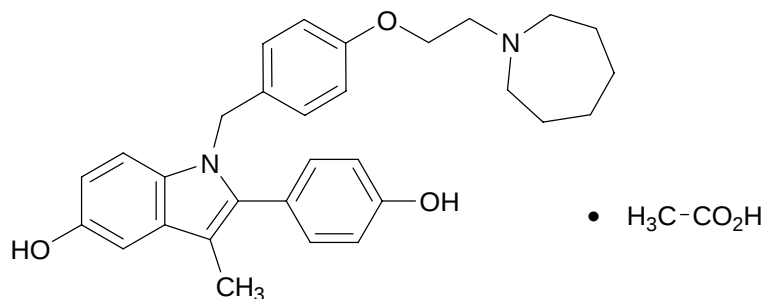
• H₃C—SO₃H

登録番号： 19-1-B10
 J A N（日本名）： ジクアホソルナトリウム
 J A N（英 名）： Diquafosol Sodium



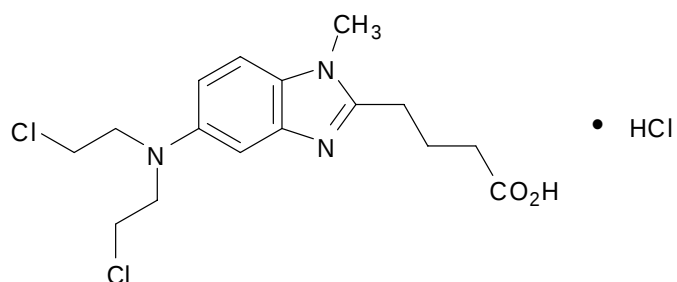
登録番号： 19-3-B1
 J A N（日本名）： ガルスルファーゼ（遺伝子組換え）
 J A N（英 名）： Galsulfase (Genetical Recombination)

登録番号： 19-3-B2
 J A N（日本名）： バゼドキシフェン酢酸塩
 J A N（英 名）： Bazedoxifene Acetate

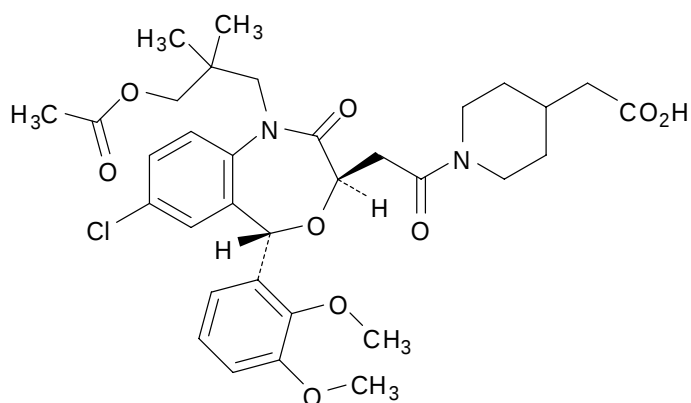


登録番号： 19-3-B3
J A N（日本名）： パニツムマブ(遺伝子組換え)
J A N（英 名）： Panitumumab (Genetical Recombination)

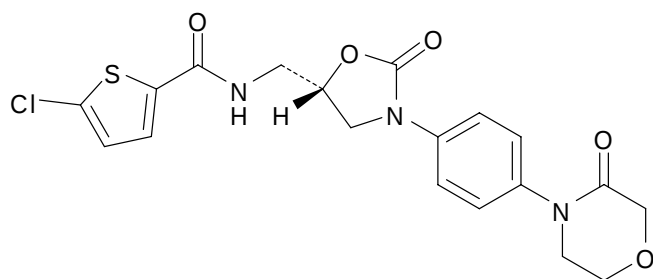
登録番号： 19-3-B4
J A N（日本名）： ベンダムスチン塩酸塩
J A N（英 名）： Bendamustine Hydrochloride



登録番号： 19-3-B5
J A N（日本名）： ラパキスタット酢酸エステル
J A N（英 名）： Lapaquistat Acetate



登録番号： 19-3-B6
J A N（日本名）： リバロキサバン
J A N（英 名）： Rivaroxaban



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 52

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–85) and Recommended (1–45) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 10, 2002* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 52

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–85) et recommandées (1–45) dans la *Liste récapitulative No. 10, 2002* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 52

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–85) y Recomendadas (1–45) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 10, 2002* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: Recommended INN	Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula
DCI Recommandée	Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée
DCI Recomendada	Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada

adecatumumabum

adecatumumab

immunoglobulin G1, anti-(human antigen 17-1A) (human monoclonal MT201 γ 1-chain), disulfide with human monoclonal MT201 κ -chain, dimer

adécatumumab

immunoglobuline G1, anti-(antigène 17-1A de la molécule d'adhésion de la cellule épithéliale humain) ; dimère du disulfure entre la chaîne γ 1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain MT201

adecatumumab

immunoglobulina G1, anti-(antígeno humano 17-1A) dímero del disulfuro entre la cadena γ 1 y la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano MT201

$$C_{6552}H_{10080}N_{1740}O_{2052}S_{46}$$
arformoterolum

arformoterol

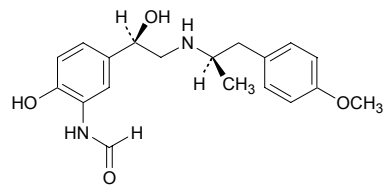
N-{2-hydroxy-5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-[(2*R*)-1-(4-methoxyphenyl)=propan-2-yl]amino]ethyl)phenyl]formamide

arformotérol

(-)-*N*-[2-hydroxy-5-[(1*R*)-1-hydroxy-2-[(1*R*)-2-(4-méthoxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]éthyl]phényl]formamide

arformoterol

(-)-*N*-[2-hidroxi-5-[(1*R*)-1-hidroxi-2-[(1*R*)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenil]formamida

$$C_{19}H_{24}N_2O_4$$
**banoxantronum**

banoxantrone

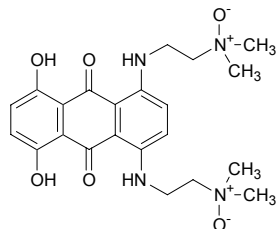
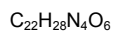
1,4-bis[[2-(dimethylazino)ethyl]amino]-5,8-dihydroxy-9,10-anthraquinone

banoxantrone

1,4-bis[[2-(diméthyloxydoamino)éthyl]amino]-5,8-dihydroxyanthracène-9,10-dione

banoxantrona

1,4-bis[[2-(dimetiloxidoamino)etil]amino]-5,8-dihidroxiانترaceno-9,10-diona

**batabulinum**

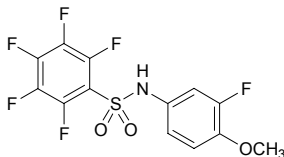
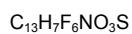
batabulin

2,3,4,5,6-pentafluoro-*N*-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)=
benzenesulfonamide

batabuline

2,3,4,5,6-pentafluoro-*N*-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)=
benzènesulfonamide

batabulina

2,3,4,5,6-pentafluoro-*N*-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida**becampanelum**

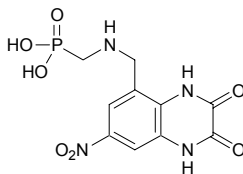
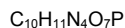
becampanel

[(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5-yl)methylamino]=
methylphosphonic acid

bécampanel

acide [[[(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydroquinoxalin-5-yl)méthyl]=
amino]méthyl]phosphonique

becampanel

ácido [[[(7-nitro-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-5-il)metil]=
amino]metil]fosfónico

beminafilum

beminafil

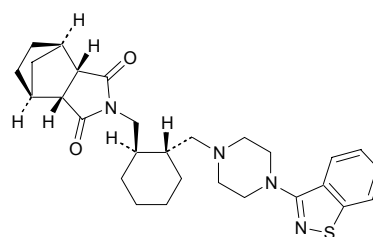
trans-4-{4-[(3-chloro-4-methoxybenzyl)amino][1]benzothieno=[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl}cyclohexanecarboxylic acid

béminafil

acide *trans*-4-[4-[(3-chloro-4-méthoxybenzyl)amino]benzo=[4,5]thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-2-yl]cyclohexanecarboxylique

beminafilo

ácido *trans*-4-{4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino][1]benzotieno=[2,3-*d*]pirimidin-2-il}ciclohexanocarboxílico

C₂₅H₂₄ClN₃O₃S**binodenosonum**

binodenoson

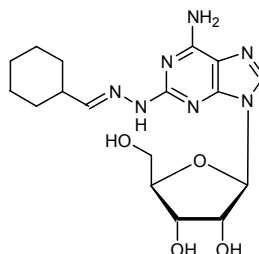
2-[(*E*)-(cyclohexylmethylene)hydrazino]adenosine

binodénoson

2-[(*E*)-2-(cyclohexylméthylène)diazanyl]-9-β-D-ribofuranosyl-9*H*-purin-6-amine

binodenosón

2-[(*E*)-2-(ciclohexilmetileno)diazani]-9-β-D-ribofuranosil-9*H*-purin-6-amina

C₁₇H₂₅N₇O₄**certolizumabum pegolum**

certolizumab pegol

immunoglobulin, anti-(human tumor necrosis factor α) Fab' fragment (human-mouse monoclonal CDP870 heavy chain), disulfide with human-mouse monoclonal CDP870 light chain, pegylated at Cys-221

certolizumab pégol

immunoglobuline, anti-(facteur α de nécrose tumorale humain) ; disulfure entre le fragment Fab' de la chaîne lourde et la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris CDP870 humanisé pégylé

certolizumab pegol

immunoglobulina, anti-(factor α de necrosis tumoral humano) fragmento Fab' (cadena pesada del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón CDP870), disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón CDP870, pegilado

C₂₁₁₅H₃₂₅₂N₅₅₆O₆₇₃S₁₆ (peptide)**ciluprevirum**

ciluprevir

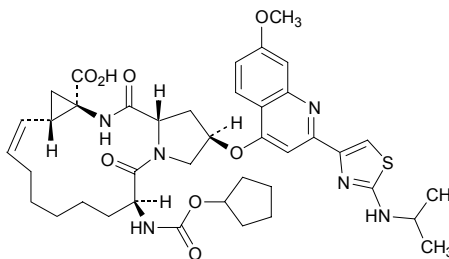
(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-6-[(cyclopentylloxycarbonyl)amino]-2-[(7-methoxy-2-[(propan-2-ylamino)-1,3-thiazol-4-yl]quinolin-4-yl)oxy]-5,16-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]-diazacyclopentadecine-14*a*(5*H*)-carboxylic acid

ciluprévir

acide (2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-6-[[[(cyclopentylloxy)carbonyl]amino]-2-[[7-méthoxy-2-[(1-méthyléthyl)amino]thiazol-4-yl]quinoléin-4-yl]oxy]-5,16-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tétradécahydrocyclopropa=[e]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadécine-14*a*(5*H*)-carboxylique

ciluprevir

ácido (2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-6-[[[(ciclopentiloxi)carbonil]amino]-2-[[2-[2-[(1-metiletil)amino]tiazol-4-il]-7-metoxi-quinolin-4-il] oxi]-5,16-dioxo-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahidrociclopropa=[e]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazaciclopentadecina-14*a*(5*H*)-carboxílico

C₄₀H₅₀N₆O₈S**clazosentanum**

clazosentan

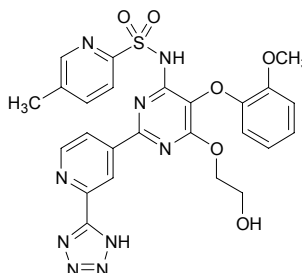
N-[6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)pyridin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-5-methylpyridine-2-sulfonamide

clazosentan

N-[6-(2-hydroxyéthoxy)-5-(2-méthoxyphénoxy)-2-[2-(1*H*-tétrazol-5-yl)pyridin-4-yl]pyrimidin-4-yl]-5-méthylpyridine-2-sulfonamide

clazosentán

N-[6-(2-hidroxiétoxi)-5-metil-2-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)piridin-4-il]pirimidin-4-il]-5-(2-metoxifenoxi)piridina-2-sulfonamida

C₂₅H₂₃N₉O₆S

clofarabinum

clofarabine

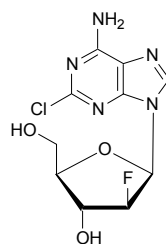
2-chloro-9-(2-deoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amine

clofarabine

2-chloro-9-(2-désoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-9H-purin-6-amine

clofarabina

2-cloro-9-(2-desoxi-2-fluoro-β-D-arabinofuranosil)-9H-purin-6-amina

C₁₀H₁₁ClFN₅O₃**daglutrilum**

daglutril

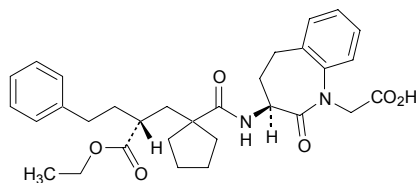
[(3S)-3-{1-[(2R)-2-ethoxycarbonyl-4-phenylbutyl]=cyclopentanecarboxamido}-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-yl]acetic acid

daglutril

acide [(3S)-3-[[[1-[(2R)-2-(éthoxycarbonyl)-4-phénylbutyl]=cyclopentyl]carbonyl]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1-benzazépin-1-yl]acétique

daglutrilo

ácido [(3S)-3-[[[1-[(2R)-2-(etoxicarbonil)-4-fenilbutil]ciclopentil]=carbonil]amino]-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-1-il]acético

C₃₁H₃₈N₂O₆**dextofisopamum**

dextofisopam

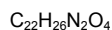
(5R)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-ethyl-7,8-dimethoxy-4-methyl-5H-2,3-benzodiazepine

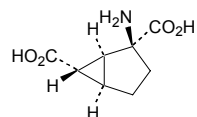
dextofisopam

(+)-(5R)-1-(3,4-diméthoxyphényl)-5-éthyl-7,8-diméthoxy-4-méthyl-5H-2,3-benzodiazépine

dextofisopam

(+)-(5R)-1-(3,4-dimetoxifenil)-5-etil-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepina



**enzastaurinum**

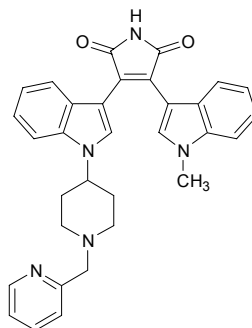
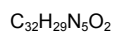
enzastaurin

3-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)-4-[1-[1-(pyridin-2-ylmethyl)piperidin-4-yl]-1*H*-indol-3-yl]pyrrole-2,5-dione

enzastaurine

3-(1-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-4-[1-[1-(pyridin-2-ylméthyl)pipéridin-4-yl]-1*H*-indol-3-yl]-1*H*-pyrrole-2,5-dione

enzastaurina

3-(1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-[1-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1*H*-indol-3-il]-1*H*-pirrol-2,5-diona**esoxybutyninum**

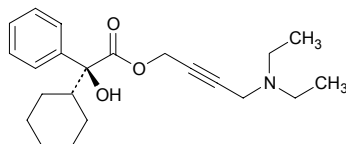
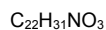
esoxybutynin

4-(diethylamino)but-2-yn-1-yl (2*S*)-cyclohexyl(hydroxy)phenylacetate

ésoxybutynine

(2*S*)-cyclohexylhydroxyphénylacétate de 4-(diéthylamino)but-2-ynyle

esoxybutynina

(2*S*)-ciclohexilhidroxifenilacetato de 4-(dietilamino)but-2-inilo

hormonum parathyroidum
parathyroid hormone

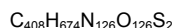
non glycosylated human parathyroid hormone, the origin should be indicated between brackets after the INN, for example (r. *E. coli*) for recombinant produced by *Escherichia coli*

hormone parathyroïde

hormone parathyroïde humaine nonglycosylée, l'origine doit être indiquée entre parenthèses après la DCI, par exemple (r. *E. coli*) pour recombinante produite par *Escherichia coli*

hormona paratiroidea

hormona paratiroidea humana no glicosilada, el origen deberá indicarse entre paréntesis después de la DCI, por ejemplo (r. *E. coli*) para la recombinante producida por *Escherichia coli*



H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-
10
Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-
20
Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-Val-Ala-
30
Leu-Gly-Ala-Pro-Leu-Ala-Pro-Arg-Asp-Ala-Gly-Ser-
40
Gln-Arg-Pro-Arg-Lys-Lys-Glu-Asp-Asn-Val-Leu-Val-
50 60
Glu-Ser-His-Glu-Lys-Ser-Leu-Gly-Glu-Ala-Asp-Lys-
70
Ala-Asp-Val-Asn-Val-Leu-Thr-Lys-Ala-Lys-Ser-Gln-OH
80

idursulfasum
idursulfase

α-L-iduronate sulfate sulfatase

idursulfase

sulfatase du sulfate de α-L-iduronate

idursulfasa

sulfatasa del sulfato de α-L-iduronato



SETQANSTTD	ALNVLLIIVD	DLRPSLGCG	DKLVRSPNID
QLASHSLLFQ	NAFAQQAVCA	PSRVSFLTGR	RPDTRLYDF
NSYWRVHAGN	FSTIPQYFKE	NGYVTMSVGK	VFHPGISSNH
TDDSPYSWSF	PPYHPSSEKY	ENTKTCRGP	GELHANLLCP
VDVLDVPEGT	LPDKQSTEQA	IQLLEKMKTS	ASPFFLAVGY
HKPHIPFRYP	KEFQKLYPLE	NITLAPDPEV	PDGLPPVAYN
PWMDIRQRED	VQALNISVPY	GPIPVDFQRK	IRQSYFASVS
YLDTQVGRLL	SALDDLQLAN	STIIAFTSDH	GWALGEHGEW
AKYSNFDVAT	HVPLIFYVPG	RTASLPEAGE	KLFPYLDPDF
SASQLMEPGR	QSMDLVELVS	LFPTLAGLAG	LQVPPRCVP
SFHVELCREG	KNLLKHFRFR	DLEEDPYLPG	NPRELIAYSQ
YPRPSDIPQW	NSDKPSLKDI	KIMGYSIRTI	DYRYTVWVGF
NPDEFLANFS	DIHAGELYFV	DSDPLQDHNM	YNDSQGGDLF
QLLMP			

imidafenacinum

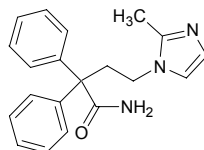
imidafenacin

4-(2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-2,2-diphenylbutanamide

imidafénacine

4-(2-méthyl-1*H*-imidazol-1-yl)-2,2-diphénylbutanamide

imidafenacina

2,2-difenil-4-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)butanamida $C_{20}H_{21}N_3O$ **lacosamidum**

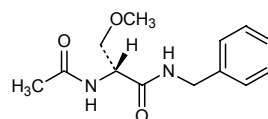
lacosamide

(2*R*)-2-(acetylamino)-*N*-benzyl-3-methoxypropanamide

lacosamide

(2*R*)-2-(acétylamino)-*N*-benzyl-3-méthoxypropanamide

lacosamida

(2*R*)-2-(acetilamino)-*N*-bencil-3-metoxipropanamida $C_{13}H_{18}N_2O_3$ **lumiliximabum**

lumiliximab

immunoglobulin G1, anti-(human immunoglobulin E receptor type II) (human-*Macaca irus* monoclonal IDEC-152 γ 1-chain), disulfide with human-*Macaca irus* monoclonal IDEC-152 κ -chain, dimer

lumiliximab

immunoglobuline G1, anti-(récepteur de type II humain de l'immunoglobuline E) ; dimère du disulfure entre la chaîne γ 1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal chimérique homme-*Macaca irus* IDEC-152

lumiliximab

inmunoglobulina G1, anti-(receptor de tipo II humano de la inmunoglobulina E) ; dímero del disulfuro entre la cadena γ 1 y la cadena κ del anticuerpo monoclonal quimérico hombre-*Macaca irus* IDEC-152 $C_{6850}H_{10656}N_{1824}O_{2106}S_{50}$ **maropitantum**

maropitant

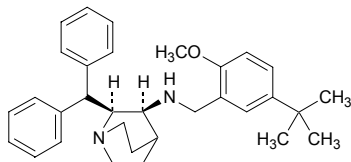
(2*S*,3*S*)-*N*-(5-*tert*-butyl-2-methoxybenzyl)-2-(diphenylmethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine

maropitant

(2*S*,3*S*)-*N*-[5-(1,1-diméthyléthyl)-2-méthoxybenzyl]-2-(diphénylméthyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amine

maropitant

(2*S*,3*S*)-*N*-[5-(1,1-dimetiletil)-2-metoxibencil]-2-(difenilmetil)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-amina

$C_{32}H_{40}N_2O$ **mubritinibum**

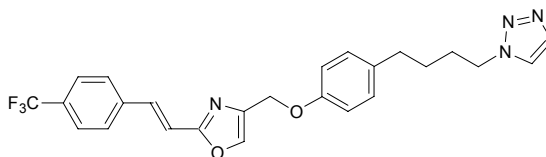
mubritinib

1-(4-[4-[(2-[(*E*)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethenyl]-1,3-oxazol-4-yl)methoxy]phenyl]butyl)-1*H*-1,2,3-triazole

mubritinib

1-[4-[4-[[2-[(*E*)-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthényl]oxazol-4-yl]méthoxy]phényl]butyl]-1*H*-1,2,3-triazole

mubritinib

1-[4-[4-[[2-[(*E*)-2-[4-(trifluorometil)fenil]etenil]oxazol-4-il]metoxi]fenil]butil]-1*H*-1,2,3-triazol $C_{25}H_{23}F_3N_4O_2$ **muraglitazarum**

muraglitazar

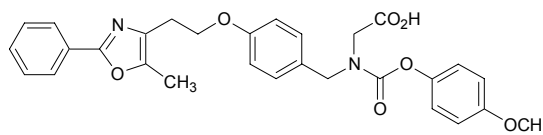
([(4-methoxyphenoxy)carbonyl]{4-[2-(5-methyl-2-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)ethoxy]benzyl}amino)acetic acid

muraglitazar

acide [[(4-méthoxyphénoxy)carbonil]{4-[2-(5-méthyl-2-phényloxazol-4-yl)éthoxy]benzyl}amino]acétique

muraglitazar

ácido [[(4-metoxifenoxi)carbonil]{4-[2-(2-fenil-5-metiloxazol-4-il)=etoxi]bencil}amino]acético

 $C_{29}H_{28}N_2O_7$ **nebentanum**

nebentan

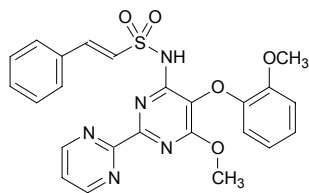
(E)-*N*-[6-methoxy-5-(2-methoxyphenoxy)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-2-phenylethanesulfonamide

nébentan

(1*E*)-*N*-[6-méthoxy-5-(2-méthoxyphénoxy)-2,2'-bipyrimidyl-4-yl]-2-phényléthènesulfonamide

nebentán

(1*E*)-2-fenil-*N*-[6-metoxi-5-(2-metoxifenoxi)-2,2'-bipirimidil-4-il]etenosulfonamida

$C_{24}H_{21}N_5O_5S$ 

netupitant
netupitant

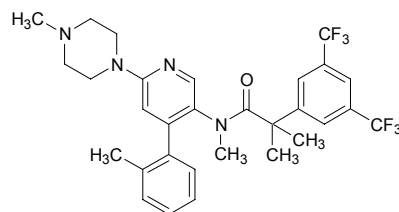
2-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-N-methyl-N-[4-(2-methylphenyl)-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-2-methylpropanamide

nétupitant

2-[3,5-bis(trifluométhyl)phényl]-N,2-diméthyl-N-[4-(2-méthylphényl)-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]propanamide

netupitant

2-[3,5-bis(trifluometil)fenil]-N,2-dimetil-N-[4-(2-metilfenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]propanamida

 $C_{30}H_{32}F_6N_4O$ 

omigapilum
omigapil

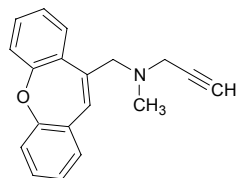
(dibenzo[*b,f*]oxepin-5-ylmethyl)(methyl)prop-2-yn-1-amine

omigapil

N-[(dibenzo[*b,f*]oxépin-10-yl)méthyl]-N-méthylprop-2-ynamine

omigapilo

N-[(dibenzo[*b,f*]oxepin-10-il)metil]-N-metilprop-2-inamina

 $C_{19}H_{17}NO$ 

paclitaxelum poliglumexum

paclitaxel poliglumex

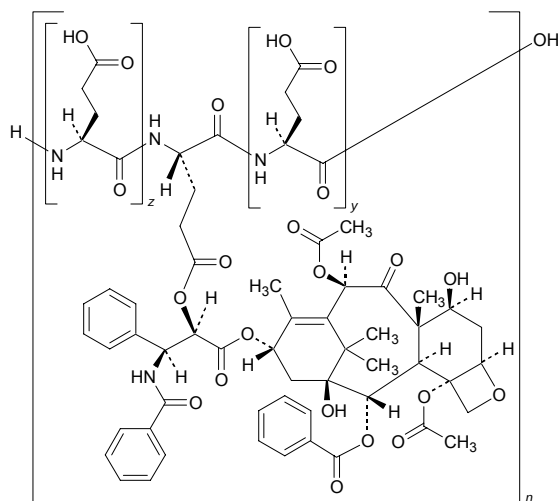
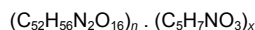
poly(L-glutamic acid) partly γ -esterified by (2*R*,3*S*)-3-benzamido-1-[[4,10 β -bis(acetoxy)-2 α -(benzoyloxy)-1,7 β -dihydroxy-9-oxo-5,20-epoxytax-11-en-13 α -yl]oxy]-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl

paclitaxel poliglumex

poly(acide L-glutamique) partiellement γ -estérifié par du (1*R*)-1-[(*S*)-(benzoylamino)phénylméthyl]-2-[[[(2*aR*,4*S*,4*aS*,6*R*,9*S*,11*S*,12*S*,12*aR*,12*bS*)-6,12*b*-bis(acétyloxy)-12-(benzoyloxy)-4,11-dihydroxy-4*a*,8,13,13-tétraméthyl-5-oxo-2*a*,3,4,4*a*,5,6,9,10,11,12,12*a*,12*b*-dodécahydro-7,11-méthano-1*H*-cyclodéca[3,4]benzo[1,2-*b*]oxét-9-yl]oxy]-2-oxoéthyle

paclitaxel poliglumex

poli(ácido L-glutámico) parcialmente γ -esterificado por (1*R*)-1-[(*S*)-(benzoilamino)fenilmetil]-2-[[[(2*aR*,4*S*,4*aS*,6*R*,9*S*,11*S*,12*S*,12*aR*,12*bS*)-6,12*b*-bis(acetiloxi)-12-(benzoiloxi)-4,11-dihidroxi-4*a*,8,13,13-tetrametil-5-oxo-2*a*,3,4,4*a*,5,6,9,10,11,12,12*a*,12*b*-dodecahidro-7,11-metano-1*H*-ciclodeca[3,4]benzo[1,2-*b*]oxet-9-il]oxi]-2-oxoetilo

**pasireotidum**

pasireotide

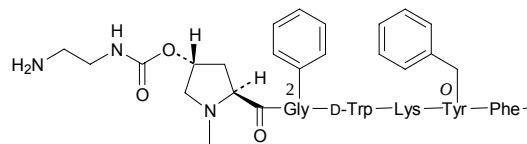
cyclo[(4*R*)-4-(2-aminoethylcarbamoyloxy)-L-prolyl-L-phenylglycyl-D-tryptophyl-L-lysyl-4-O-benzyl-L-tyrosyl-L-phenylalanyl-]

pasiréotide

cyclo[-(4*R*)-4-[[[(2-aminoéthyl)carbamoyl]oxy]-L-prolyl-(2*S*)-2-phénylglycyl-D-tryptophyl-L-lysyl-O-benzyl-L-tyrosyl-L-phénylalanil-]

pasireotida

ciclo[-(4*R*)-4-[[[(2-aminoetil)carbamoi]oxi]-L-prolii-(2*S*)-2-fenilglicil-D-triptofil-L-lisil-O-bencil-L-tirosil-L-fenilalanil-]

C₅₈H₆₆N₁₀O₉

pelitrexolum
pelitrexol

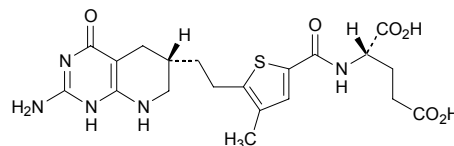
(2S)-2-(5-{2-[(6S)-2-amino-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrido=[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]ethyl}-4-methylthiophene-2-carboxamido)=pentanedioic acid

pélitrexol

acide (2S)-2-[[[5-[2-[(6S)-2-amino-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl]éthyl]-4-méthylthiophén-2-yl]carbonyl]amino]pentanedioïque

pelitrexol

ácido (2S)-2-[[[5-[2-[(6S)-2-amino-4-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-6-il]etil]-4-metiltiofen-2-il]carbonil]amino]pentanodioico

C₂₀H₂₅N₅O₆S

pruvanserinum
pruvanserín

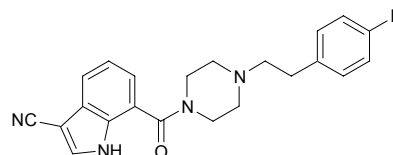
7-{4-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]piperazine-1-carbonyl}-1*H*-indole-3-carbonitrile

pruvansérine

1-[(3-cyano-1*H*-indol-7-yl)carbonyl]-4-[2-(4-fluorophényl)=éthyl]pipérazine

pruvanserina

1-[(3-ciano-1*H*-indol-7-il)carbonil]-4-[2-(4-fluorofenil)etil]piperazina

C₂₂H₂₁FN₄O

ramelteonum
ramelteon

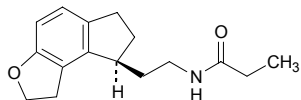
N-[2-[(8S)-1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl]=ethyl]propanamide

rameltéon

(-)-*N*-[2-[(8S)-1,6,7,8-tétrahydro-2*H*-indéno[5,4-*b*]furan-8-yl]=éthyl]propanamide

ramelteòn

N-[2-[(8S)-1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-il]=etil]propanamida

$C_{16}H_{21}NO_2$ 

ranibizumabum
ranibizumab

immunoglobulin G1, anti-(human vascular endothelial growth factor) Fab fragment (human-mouse monoclonal rhuFAB V2 γ 1-chain), disulfide with human-mouse monoclonal rhuFAB V2 κ -chain

ranibizumab

immunoglobuline G1, anti-(facteur de croissance endothelial vasculaire humain) ; disulfure entre le fragment Fab de la chaîne γ 1 et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris rhuFAB V2 humanisé

ranibizumab

immunoglobulina G1, anti-(factor de crecimiento endotelial vascular humano) fragmento Fab (cadena γ 1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuFAB V2), disulfuro con la cadena κ del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuFAB V2

 $C_{2158}H_{3282}N_{562}O_{681}S_{12}$

razaxabanum
razaxaban

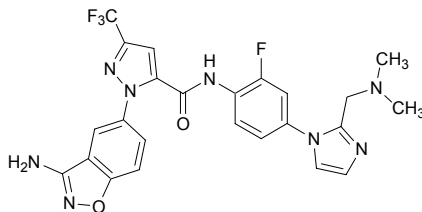
1-(3-amino-1,2-benzisoxazol-5-yl)-N-[4-[2-(dimethylaminomethyl)-1H-imidazol-1-yl]-2-fluorophenyl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide

razaxaban

1-(3-amino-1,2-benzisoxazol-5-yl)-N-[4-[2-[(diméthylamino)méthyl]-1H-imidazol-1-yl]-2-fluorophényl]-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide

razaxabán

1-(3-amino-1,2-bencisoxazol-5-il)-N-[4-[2-[(dimetilamino)metil]-1H-imidazol-1-il]-2-fluorofenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

 $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$ 

rivaroxabanum

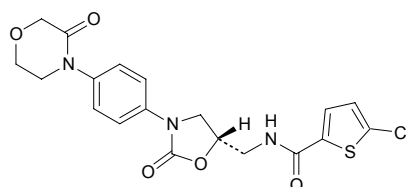
rivaroxaban

5-chloro-*N*-({[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}thiophene-2-carboxamide

rivaroxaban

5-chloro-*N*-[[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phényl]oxazolidin-5-yl]méthyl]thiophène-2-carboxamide

rivaroxabán

5-cloro-*N*-[[(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]oxazolidin-5-il]metil]tiofeno-2-carboxamidaC₁₉H₁₈ClN₃O₅S**sabarubicinum**

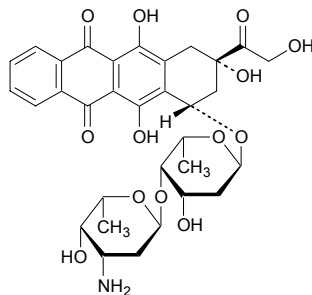
sabarubicin

(7*S*,9*S*)-7-[[4-*O*-(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl)-2,6-dideoxy- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-6,9,11-trihydroxy-9-(hydroxyacetyl)-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione

sabarubicine

(7*S*,9*S*)-7-[[4-*O*-(3-amino-2,3,6-tridésoxy- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl)-2,6-didésoxy- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-6,9,11-trihydroxy-9-(hydroxyacétyle)-7,8,9,10-tétrahydrotétracène-5,12-dione

sabarubicina

(7*S*,9*S*)-7-[[4-*O*-(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -*L*-lixo-hexopiranosil)-2,6-didesoxi- α -*L*-lixo-hexopiranosil]oxi]-6,9,11-trihidroxi-9-(hidroxiacetil)-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-dionaC₃₂H₃₇NO₁₃**solabegronum**

solabegron

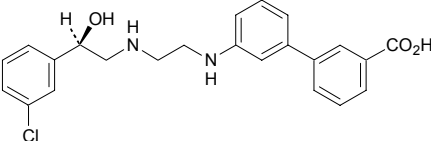
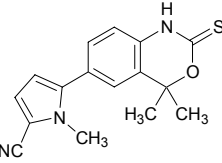
3'-[2-[[[(2*R*)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl]amino]=ethyl]amino]biphenyl-3-carboxylic acid

solabégron

acide 3'-[[2-[[[(2*R*)-2-(3-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]amino]=éthyl]amino]biphényle-3-carboxylique

solabegrón

ácido 3'-[[2-[[[(2*R*)-2-(3-clorofenil)-2-hidroxietyl]amino]=etil]amino]bifenilo-3-carboxílico

		$C_{23}H_{23}ClN_2O_3$
		
tadekinigum alfa		interleukin-18 binding protein (human gene IL18BP isoform a precursor)
tadékinig alfa		partie extracellulaire du récepteur de l'interleukine 18 humain
tadekinig alfa		fracción extracelular del receptor de la interleukina 18 humana
		$C_{781}H_{1230}N_{216}O_{237}S_6$ (protein)
		TPVSQTTTAA TASVRSTKDPH CPSQPPVFPA AKQCPALEVT
		WPEVEVPLNG TSLSCVACS RFPNFSILYW LGNGSFIEHL
		PGRLWEGSTS RERGSGTQL CKALVLEQLT PALHSTNFSC
		VLVDPEQVVQ RHVVLAQLWA GLRATLPPTQ EALPSSHSSP
		QQQG
tanaprogetum		
tanaproget		5-(4,4-dimethyl-2-thioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-1-methyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
tanaproget		5-(4,4-diméthyl-2-thioxo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-6-yl)-1-méthyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
tanaproget		5-(4,4-dimetil-2-tioxo-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-6-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo
		$C_{16}H_{15}N_3OS$
		
taneptacoginum alfa		
taneptacogin alfa		O^{344}, N^{193} cyclic hemiacetal obtained by the action of L-phenylalanyl L-phenylalanyl-L-arginine chloromethane on the blood coagulation factor VII (eptacog alfa) activated
taneptacogin alfa		O^{344}, N^{193} -hémiacétal cyclique obtenu par action du L-phénylalanyl- L -phénylalanyl- L -arginylchlorométhane sur le facteur VIIa de coagulation humain (eptacog alfa) activé
taneptacogina alfa		O^{344}, N^{193} -hemiacetal cíclico obtenido por acción del L-fenilalanil- L -fenilalanil-L-arginilclorometano sobre el factor VIIa de coagulación humano (eptacog alfa) activado

taprizosinum

taprizosin

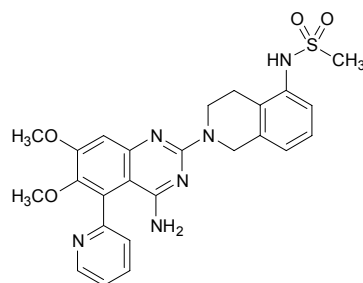
N-{2-[4-amino-6,7-dimethoxy-5-(pyridin-2-yl)quinazolin-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}methanesulfonamide

taprizosine

N-[2-[4-amino-6,7-diméthoxy-5-(pyridin-2-yl)quinazolin-2-yl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléin-5-yl]méthanesulfonamide

taprizosina

N-[2-[4-amino-6,7-dimetoxi-5-(piridin-2-il)quinazolin-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]metanosulfonamida

C₂₅H₂₆N₆O₄S**teduglutidum**

teduglutide

[2-glycine](1-33)-Peptide 2 analogue of human glucagon (GLP-2)

téduglutide

[2-glycine](1-33)-peptide du Peptide 2 Analogue du Glucagon humain (GLP-2)

teduglutida

[2-glicina]péptido(1-33) del péptido-2 análogo del glucagón humano

C₁₆₄H₂₅₂N₄₄O₅₅S

H—His—Gly—Asp—Gly—Ser—Phe—Ser—Asp—Glu—Met—Asn—Thr—
 10
 Ile—Leu—Asp—Asn—Leu—Ala—Ala—Arg—Asp—Phe—Ile—Asn—
 20
 Trp—Leu—Ile—Gln—Thr—Lys—Ile—Thr—Asp—OH
 30

tocilizumabum

tocilizumab

immunoglobulin G1, anti-(human interleukin 6 receptor) (human-mouse monoclonal MRA heavy chain), disulfide with human-mouse monoclonal MRA κ-chain, dimer

tocilizumab

immunoglobuline G1, anti-(récepteur de l'interleukine 6 humaine) ; dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne-κ de l'anticorps monoclonal de souris MRA humanisé

tocilizumab

immunoglobulina G1, anti-(receptor de la interleukina 6 humana) ; dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena -κ del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón MRA

C₆₄₂₈H₉₉₇₆N₁₇₂₀O₂₀₁₈S₄₂

urtoxazumabum

urtoxazumab

immunoglobulin, anti-(*Escherichia coli* Shiga-like toxin II B subunit) (human-mouse hybridoma HuVTm1.1 γ -chain V-D-J region), disulfur with human-mouse hybridoma HuVTm1.1 κ -chain V-J region, dimer

urtoxazumab

immunoglobuline G1, anti-(sous-unité B de la toxine II analogue à la Shiga de *Escherichia coli*) ; dimère du disulfure entre la chaîne γ et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal de souris HuVTm1.1 humanisé

urtoxazumab

inmunoglobulina G1, anti-(subunidad B de la toxina II análoga de la Shiga de *Escherichia coli*), dímero del disulfuro entre la cadena γ y la cadena κ del anticuerpo monoclonal de ratón HuVTm1.1 humanizado

C₆₄₁₄H₉₉₃₄N₁₇₁₈O₂₀₁₀S₄₀**valtorcitabinum**

valtorcitabine

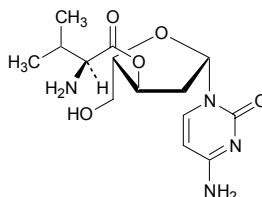
4-amino-1-(3-*O*-L-valyl-2-deoxy- β -L-*erythro*-pentofuranosyl)-pyrimidin-2(1*H*)-one

valtorcitabine

4-amino-1-[3-*O*-[(2*S*)-2-amino-3-méthylbutanoyl]-2-désoxy- β -L-*érythro*-pentofuranosyl]pyrimidin-2(1*H*)-one

valtorcitabina

4-amino-1-(3-*O* -L-valil-2-desoxi- β -L-*eritro*-pentofuranosil)-pirimidin-2(1*H*)-ona

C₁₄H₂₂N₄O₅**vildagliptinum**

vildagliptin

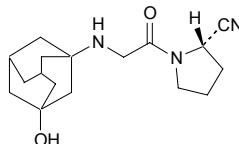
(2*S*)-[[(3-hydroxyadamantan-1-yl)amino]acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile

vildagliptine

(2*S*)-1-[[[(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]*dec*-1-yl)amino]acetyl]pyrrolidine-2-carbonitrile

vildagliptina

(2*S*)-1-[[[(3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]*dec*-1-il)amino]acetil]pirrolidina-2-carbonitrilo

C₁₇H₂₅N₃O₂

zanolimumabum

zanolimumab

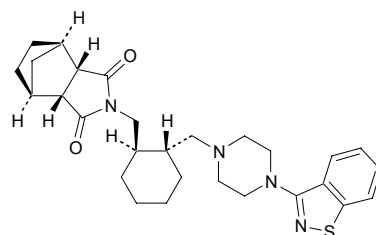
immunoglobulin G1, anti-(human antigen CD4), heavy chain disulfide with the κ -chain of human monoclonal antibody 6G5.2, dimer

zanolimumab

immunoglobuline G1, anti-(antigène CD4 humain) ; dimère du disulfure entre la chaîne lourde et la chaîne κ de l'anticorps monoclonal humain 6G5.2

zanolimumab

inmunoglobulina G1, anti-(antígeno CD4 humano) ; dímero del disulfuro entre la cadena pesada y la cadena κ del anticuerpo monoclonal humano 6G5.2



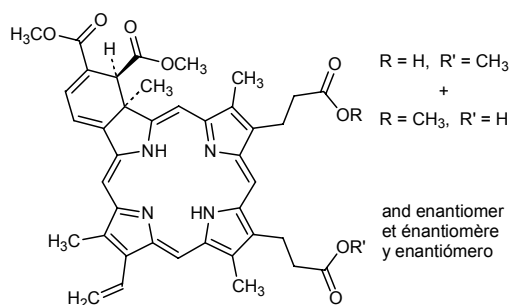
**AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES**

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 35
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 35
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 35
(WHO Drug Information, Vol. 9, No. 3, 1995)

p. 26 verteporfinum

verteporfin
 vertéporfine
 verteporfina

*insert the graphic formula by the following:
 insérer la formule développée par la suivante:
 insértese la fórmula desarrollada por:*



Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 50
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 50
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 50
(WHO Drug Information, Vol. 17, No. 4, 2003)

p. 279 lurasidonum

lurasidona

sustitúyase la descripción por la siguiente

(3aR,4S,7R,7aS)-2-[[[(1R,2R)-2-[[4-(1,2-benzisotiazol-3-yl)piperazin-1-yl]metil]ciclohexil]metil]hexahidro-4,7-metano-2H-isoindol-1,3-diona

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in uneven numbers of proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les numéros impairs des listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en los números impares de las listas de DCI propuestas.

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in uneven numbers of proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les numéros impairs des listes des DCIs proposées.

El texto de los Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas y de los Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas aparece solamente en los números impares de las listas de DCI propuestas.

薬食審査発第 0331013 号
平成 18 年 3 月 31 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う
医薬品の一般的名称（JAN）の取扱いについて

医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）については、平成 3 年 5 月 1 日薬発第 509 号厚生省薬務局長通知「医薬品の一般的名称の取扱いについて」及び平成 9 年 3 月 21 日薬発第 366 号厚生省薬務局長通知「国際一般名（INN）に収載された品目に係る医薬品の一般的名称の取扱いについて」をもってその命名申請等について定め、決定された JAN については、逐次、別途通知することとされているところである。今般、第 15 改正日本薬局方（以下「15 局」という。）における日本名命名法を変更したところであり、これに伴い、JAN についての取扱いを下記のとおりとすることとしたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

記

1. 15 局に収載された医薬品の JAN について

別紙の 15 局における日本名命名法に従って命名された日本名（以下「新名称」という。）が、平成 18 年 3 月 31 日以前の JAN と異なるものについては、その JAN を 15 局にて規定した日本名に変更することとする。これにより、変更される JAN（日本名）及び JAN（英名）は別表 1 及び別表 2 のとおりである。なお、平成 18 年 3 月 31 日以前の JAN は、15 局別名として収載する。

また、承認申請等の取扱いについては、平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331016 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「第十五改正日本薬局方の制定に伴う医薬品製造販売承認申請書等の取扱いについて」7.（1）に準ずることとする。

2. 15局に収載されていない医薬品の JAN について

15局に収載されていない医薬品の JAN については、別紙の命名法に従い変更するものとする。ただし、当分の間、平成 18 年 3 月 31 日以前の JAN も従来どおり使用して差し支えないものとする。なお、新名称については別途通知することとする。

また、承認申請等の取扱いについては、上記 1. に準じること。ただし、新名称の通知が発出されるまでの間、新名称への切替え及び新名称での新規申請を行う場合は、事前に審査当局へ相談すること。

3. 今後 JAN を申請する際の手続等については、以下の通知を参照されたいこと。

- ・平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の一般的名称の取扱いについて」
- ・平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の一般的名称の取扱いに関する事務手続等について」

(別 紙)

【第 15 改正日本薬局方における日本名命名法】

i) アミン誘導体の無機酸塩又は有機酸塩の場合は、「○○○***塩」と命名する。

＜例＞アクリルピシリン塩酸塩 (塩酸アクリルピシリン)
クロミフェンクエン酸塩 (クエン酸クロミフェン)

ii) 医薬品の活性本体が四級アンモニウムであり、その無機塩が医薬品の場合は、「○○○***化物」と命名する。

＜例＞アンベノニウム塩化物 (塩化アンベノニウム)
エコチオパートヨウ化物 (ヨウ化エコチオパート)

iii) 活性本体がアルコール誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬である場合は、「○○○***エステル」と命名する。

＜例＞ヒドロコルチゾン酪酸エステル (酪酸ヒドロコルチゾン)
エストラジオール安息香酸エステル (安息香酸エストラジオール)

iv) 活性本体がカルボン酸誘導体であり、そのエステル誘導体が原薬でありかつエステル置換基の短縮名が INN で定められている場合は、カルボン酸誘導体の名称「○○○」と、エステル置換基の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○ △△△」とする。

＜例＞セフロキシム アキシチル (セフロキシムアキシチル)
セフテラム ピボキシル (セフテラムピボキシル)

v) 水和物の場合は、「○○○水和物」と表記する。ただし、一水和物でない場合であっても水和物の数は表記しない。結晶水を有しない場合は、「無水」を表記しない。なお、複数の水和物が存在する場合において、水和物の数の表記は個別に検討する。

＜例＞アンピシリン水和物 (アンピシリン)
ピペミド酸水和物 (ピペミド酸三水和物)

vi) 活性本体の包接体が原薬である場合は、ゲストである活性本体の名称「○○○」とホスト化合物の名称「△△△」を用い、スペース付きの二語表記「○○○ △△△」とする。

＜例＞アルプロスタジル アルファデクス (アルプロスタジルアルファデクス)
リマプロスト アルファデクス (リマプロストアルファデクス)

※＜例＞に掲げた医薬品名の () 内の名称は、現行の JAN (第十四改正日本薬局方の日本名) を表す。

別表1 15局に収載された医薬品のJAN日本名新旧対照表

	旧 JAN (14 局日本名)	新 JAN (15 局日本名)
1	塩酸アクラルビシン →	アクラルビシン塩酸塩
2	アクリノール →	アクリノール水和物
3	硫酸アストロマイシン →	アストロマイシン硫酸塩
4	アスポキシシリン →	アスポキシシリン水和物
5	塩酸アセブトロール →	アセブトロール塩酸塩
6	エピネフリン →	アドレナリン
7	硫酸アトロピン →	アトロピン硫酸塩水和物
8	塩酸アヘンアルカロイド →	アヘンアルカロイド塩酸塩
9	塩酸アマンタジン →	アマンタジン塩酸塩
10	硫酸アミカシン →	アミカシン硫酸塩
11	塩酸アミトリプチリン →	アミトリプチリン塩酸塩
12	アミノフィリン →	アミノフィリン水和物
13	アモキシシリン →	アモキシシリン水和物
14	アルプロスタジルアルファデクス →	アルプロスタジル アルファデクス
15	酒石酸アリメマジン →	アリメマジン酒石酸塩
16	塩酸 L-アルギニン →	L-アルギニン塩酸塩
17	塩酸アルプレノロール →	アルプレノロール塩酸塩
18	硫酸アルベカシン →	アルベカシン硫酸塩
19	塩酸アロチノロール →	アロチノロール塩酸塩
20	アンピシリン →	アンピシリン水和物
21	塩化アンベノニウム →	アンベノニウム塩化物
22	硫酸イセパマイシン →	イセパマイシン硫酸塩
23	l-塩酸イソプレナリン →	l-イソプレナリン塩酸塩
24	塩酸イダルビシン →	イダルビシン塩酸塩
25	酒石酸イフェンプロジル →	イフェンプロジル酒石酸塩
26	臭化イプラトロピウム →	イプラトロピウム臭化物水和物
27	塩酸イミプラミン →	イミプラミン塩酸塩
28	イミペネム →	イミペネム水和物
29	塩酸インデノロール →	インデノロール塩酸塩
30	ヨウ化エコチオパート →	エコチオパートヨウ化物
31	安息香酸エストラジオール →	エストラジオール安息香酸エステル
32	塩酸エタンブトール →	エタンブトール塩酸塩

33	塩酸 L-エチルシステイン	→	L-エチルシステイン塩酸塩
34	塩酸エチルモルヒネ	→	エチルモルヒネ塩酸塩水和物
35	塩酸エチレフリン	→	エチレフリン塩酸塩
36	エデト酸ナトリウム	→	エデト酸ナトリウム水和物
37	塩化エドロホニウム	→	エドロホニウム塩化物
38	エノキサシン	→	エノキサシン水和物
39	塩酸エピルビシン	→	エピルビシン塩酸塩
40	塩酸エフェドリン	→	エフェドリン塩酸塩
41	塩酸エペリゾン	→	エペリゾン塩酸塩
42	エチルコハク酸エリスロマイシン	→	エリスロマイシンエチルコハク酸エステル
43	ステアリン酸エリスロマイシン	→	エリスロマイシンステアリン酸塩
44	ラクトビオン酸エリスロマイシン	→	エリスロマイシンラクトビオン酸塩
45	酒石酸エルゴタミン	→	エルゴタミン酒石酸塩
46	マレイン酸エルゴメトリン	→	エルゴメトリンマレイン酸塩
47	塩化カルシウム	→	塩化カルシウム水和物
48	硫酸エンビオマイシン	→	エンビオマイシン硫酸塩
49	ヨウ化オキサピウム	→	オキサピウムヨウ化物
50	塩酸オキシコドン	→	オキシコドン塩酸塩水和物
51	塩酸オキシテトラサイクリン	→	オキシテトラサイクリン塩酸塩
52	塩酸オキシブプロカイン	→	オキシブプロカイン塩酸塩
53	塩酸オクスプレノロール	→	オクスプレノロール塩酸塩
54	硫酸オルシプレナリン	→	オルシプレナリン硫酸塩
55	カイニン酸	→	カイニン酸水和物
56	一硫酸カナマイシン	→	カナマイシン一硫酸塩
57	硫酸カナマイシン	→	カナマイシン硫酸塩
58	カフェイン	→	カフェイン水和物
59	メシル酸ガベキサート	→	ガベキサートメシル酸塩
60	メシル酸カモスタット	→	カモスタットメシル酸塩
61	塩酸カルテオロール	→	カルテオロール塩酸塩
62	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	→	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物
63	カルビドパ	→	カルビドパ水和物
64	アセチルキタサマイシン	→	キタサマイシン酢酸エステル
65	酒石酸キタサマイシン	→	キタサマイシン酒石酸塩

66	硫酸キニジン	→	キニジン硫酸塩水和物
67	エチル炭酸キニーネ	→	キニーネエチル炭酸エステル
68	塩酸キニーネ	→	キニーネ塩酸塩水和物
69	硫酸キニーネ	→	キニーネ硫酸塩水和物
70	酢酸グアナベンズ	→	グアナベンズ酢酸塩
71	硫酸グアネチジン	→	グアネチジン硫酸塩
72	クエン酸	→	クエン酸水和物
73	クエン酸ナトリウム	→	クエン酸ナトリウム水和物
74	塩酸クリンダマイシン	→	クリンダマイシン塩酸塩
75	リン酸クリンダマイシン	→	クリンダマイシンリン酸エステル
76	グルコン酸カルシウム	→	グルコン酸カルシウム水和物
77	フマル酸クレマスチン	→	クレマスチンフマル酸塩
78	塩酸クロカプラミン	→	クロカプラミン塩酸塩水和物
79	クロキサシリンナトリウム	→	クロキサシリンナトリウム水和物
80	塩酸クロコナゾール	→	クロコナゾール塩酸塩
81	塩酸クロニジン	→	クロニジン塩酸塩
82	塩酸クロフェダノール	→	クロフェダノール塩酸塩
83	塩酸クロペラスチン	→	クロペラスチン塩酸塩
84	クエン酸クロミフェン	→	クロミフェンクエン酸塩
85	塩酸クロミプラミン	→	クロミプラミン塩酸塩
86	コハク酸クロラムフェニコールナトリウム	→	クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム
87	パルミチン酸クロラムフェニコール	→	クロラムフェニコールパルミチン酸エステル
88	マレイン酸クロルフェニラミン	→	クロルフェニラミンマレイン酸塩
89	<i>d</i> -マレイン酸クロルフェニラミン	→	<i>d</i> -クロルフェニラミンマレイン酸塩
90	カルバミン酸クロルフェネシン	→	クロルフェネシンカルバミン酸エステル
91	塩酸クロルプロマジン	→	クロルプロマジン塩酸塩
92	塩酸クロルヘキシジン	→	クロルヘキシジン塩酸塩
93	酢酸クロルマジノン	→	クロルマジノン酢酸エステル
94	塩酸ケタミン	→	ケタミン塩酸塩
95	フマル酸ケトチフェン	→	ケトチフェンフマル酸塩
96	硫酸ゲンタマイシン	→	ゲンタマイシン硫酸塩
97	塩酸コカイン	→	コカイン塩酸塩

98	リン酸コデイン	→	コデインリン酸塩水和物
99	酢酸ゴナドレリン	→	ゴナドレリン酢酸塩
100	硫酸コリスチン	→	コリスチン硫酸塩
101	酢酸コルチゾン	→	コルチゾン酢酸エステル
102	酢酸ナトリウム	→	酢酸ナトリウム水和物
103	サッカリンナトリウム	→	サッカリンナトリウム水和物
104	硫酸サルブタモール	→	サルブタモール硫酸塩
105	クエン酸ジェチルカルバマジン	→	ジェチルカルバマジンクエン酸塩
106	ジクロキサシリンナトリウム	→	ジクロキサシリンナトリウム水和物
107	塩酸シクロペントラート	→	シクロペントラート塩酸塩
108	シクロホスファミド	→	シクロホスファミド水和物
109	臭化ジスチグミン	→	ジスチグミン臭化物
110	硫酸シソマイシン	→	シソマイシン硫酸塩
111	メシル酸ジヒドロエルゴタミン	→	ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩
112	メシル酸ジヒドロエルゴトキシシン	→	ジヒドロエルゴトキシシンメシル酸塩
113	リン酸ジヒドロコデイン	→	ジヒドロコデインリン酸塩
114	塩酸ジフェニドール	→	ジフェニドール塩酸塩
115	塩酸ジフェンヒドラミン	→	ジフェンヒドラミン塩酸塩
116	塩酸ジブカイン	→	ジブカイン塩酸塩
117	塩酸シプロヘプタジン	→	シプロヘプタジン塩酸塩水和物
118	硫酸ジベカシン	→	ジベカシン硫酸塩
119	リン酸ジメモルファン	→	ジメモルファンリン酸塩
120	プロピオン酸ジョサマイシン	→	ジョサマイシンプロピオン酸エステル
121	塩酸ジラゼプ	→	ジラゼプ塩酸塩水和物
122	塩酸ジルチアゼム	→	ジルチアゼム塩酸塩
123	塩化スキサメトニウム	→	スキサメトニウム塩化物水和物
124	スクラルファート	→	スクラルファート水和物
125	臭化水素酸スコポラミン	→	スコポラミン臭化水素酸塩水和物
126	硫酸ストレプトマイシン	→	ストレプトマイシン硫酸塩
127	アセチルスピラマイシン	→	スピラマイシン酢酸エステル
128	塩酸スペクチノマイシン	→	スペクチノマイシン塩酸塩水和物
129	トシル酸スルタミシリン	→	スルタミシリントシル酸塩
130	スルピリン	→	スルピリン水和物
131	スルファモノメトキシシン	→	スルファモノメトキシシン水和物
132	下垂体性性腺刺激ホルモン	→	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン

133	胎盤性性腺刺激ホルモン	→	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
134	塩酸セトラキサート	→	セトラキサート塩酸塩
135	塩酸セフェピム	→	セフェピム塩酸塩水和物
136	塩酸セフォゾプラン	→	セフォゾプラン塩酸塩
137	塩酸セフォチアム	→	セフォチアム塩酸塩
138	塩酸セフォチアムヘキセチル	→	セフォチアム ヘキセチル塩酸塩
139	塩酸セフカペン ピボキシル	→	セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物
140	セフトジジム	→	セフトジジム水和物
141	セフチブテン	→	セフチブテン水和物
142	セフテラムピボキシル	→	セフテラム ピボキシル
143	セフトリアキソンナトリウム	→	セフトリアキソンナトリウム水和物
144	硫酸セフピロム	→	セフピロム硫酸塩
145	セフポドキシムプロキセチル	→	セフポドキシム プロキセチル
146	セフミノクスナトリウム	→	セフミノクスナトリウム水和物
147	塩酸セフメノキシム	→	セフメノキシム塩酸塩
148	セフロキシジン	→	セフロキシジン水和物
149	セフロキシムアキセチル	→	セフロキシム アキセチル
150	酢酸フタル酸セルロース	→	セラセフェート
151	セスキオレイン酸ソルビタン	→	ソルビタンセスキオレイン酸エステル
152	塩酸ダウノルビシン	→	ダウノルビシン塩酸塩
153	塩酸タムスロシン	→	タムスロシン塩酸塩
154	塩酸タランピシリン	→	タランピシリン塩酸塩
155	炭酸ナトリウム	→	炭酸ナトリウム水和物
156	ダントロレンナトリウム	→	ダントロレンナトリウム水和物
157	塩酸チアミン	→	チアミン塩化物塩酸塩
158	硝酸チアミン	→	チアミン硝化物
159	塩酸チアラミド	→	チアラミド塩酸塩
160	塩酸チオリダジン	→	チオリダジン塩酸塩
161	チオ硫酸ナトリウム	→	チオ硫酸ナトリウム水和物
162	塩酸チクロピジン	→	チクロピジン塩酸塩
163	塩酸チザニジン	→	チザニジン塩酸塩
164	ヒベンズ酸チペピジン	→	チペピジンヒベンズ酸塩
165	臭化チメピジウム	→	チメピジウム臭化物水和物
166	マレイン酸チモロール	→	チモロールマレイン酸塩

167	塩化ツボクラリン	→	ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物
168	塩酸ツロブテロール	→	ツロブテロール塩酸塩
169	臭化水素酸デキストルメトルファン	→	デキストルメトルファン臭化水素酸塩水和物
170	エナント酸テストステロン	→	テストステロンエナント酸エステル
171	プロピオン酸テストステロン	→	テストステロンプロピオン酸エステル
172	塩酸テトラカイン	→	テトラカイン塩酸塩
173	塩酸テトラサイクリン	→	テトラサイクリン塩酸塩
174	メシル酸デフェロキサミン	→	デフェロキサミンメシル酸塩
175	塩酸デメチルクロールテトラサイクリン	→	デメチルクロールテトラサイクリン塩酸塩
176	硫酸テルブタリン	→	テルブタリン硫酸塩
177	塩酸ドキサプラム	→	ドキサプラム塩酸塩水和物
178	塩酸ドキシサイクリン	→	ドキシサイクリン塩酸塩水和物
179	塩酸ドキソルビシン	→	ドキソルビシン塩酸塩
180	コハク酸トコフェロールカルシウム	→	トコフェロールコハク酸エステルカルシウム
181	酢酸トコフェロール	→	トコフェロール酢酸エステル
182	ニコチン酸トコフェロール	→	トコフェロールニコチン酸エステル
183	塩酸トドララジン	→	トドララジン塩酸塩水和物
184	塩酸ドパミン	→	ドパミン塩酸塩
185	塩酸ドブタミン	→	ドブタミン塩酸塩
186	塩酸トリヘキシフェニジル	→	トリヘキシフェニジル塩酸塩
187	塩酸トリメタジジン	→	トリメタジジン塩酸塩
188	塩酸トリメトキノール	→	トリメトキノール塩酸塩水和物
189	マレイン酸トリメブチン	→	トリメブチンマレイン酸塩
190	塩酸トルペリゾン	→	トルペリゾン塩酸塩
191	塩酸ナファゾリン	→	ナファゾリン塩酸塩
192	硝酸ナファゾリン	→	ナファゾリン硝酸塩
193	塩酸ナロキソン	→	ナロキソン塩酸塩
194	塩酸ニカルジピン	→	ニカルジピン塩酸塩
195	乳酸カルシウム	→	乳酸カルシウム水和物
196	乳糖	→	乳糖水和物
197	メチル硫酸ネオスチグミン	→	ネオスチグミンメチル硫酸塩
198	硫酸ネチルマイシン	→	ネチルマイシン硫酸塩

199	塩酸ノスカピン	→	ノスカピン塩酸塩水和物
200	ノルエピネフリン	→	ノルアドレナリン
201	塩酸ノルトリプチリン	→	ノルトリプチリン塩酸塩
202	塩酸バカンピシリン	→	バカンピシリン塩酸塩
203	塩酸パパベリン	→	パパベリン塩酸塩
204	硫酸バメタン	→	バメタン硫酸塩
205	パラアミノサリチル酸カルシウム	→	パラアミノサリチル酸カルシウム水和物
206	臭化パンクロニウム	→	パンクロニウム臭化物
207	塩酸バンコマイシン	→	バンコマイシン塩酸塩
208	ピコスルファートナトリウム	→	ピコスルファートナトリウム水和物
209	塩酸ヒドララジン	→	ヒドララジン塩酸塩
210	塩酸ヒドロキシジン	→	ヒドロキシジン塩酸塩
211	パモ酸ヒドロキシジン	→	ヒドロキシジンパモ酸塩
212	酢酸ヒドロキシコバラミン	→	ヒドロキシコバラミン酢酸塩
213	塩酸ヒドロコタルニン	→	ヒドロコタルニン塩酸塩水和物
214	コハク酸ヒドロコルチゾン	→	ヒドロコルチゾンコハク酸エステル
215	コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム	→	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム
216	酢酸ヒドロコルチゾン	→	ヒドロコルチゾン酢酸エステル
217	酪酸ヒドロコルチゾン	→	ヒドロコルチゾン酪酸エステル
218	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム	→	ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム
219	塩酸ピブメシリナム	→	ピブメシリナム塩酸塩
220	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	→	ヒプロメロースフタル酸エステル
221	ピペミド酸三水和物	→	ピペミド酸水和物
222	アジピン酸ピペラジン	→	ピペラジンアジピン酸塩
223	リン酸ピペラジン	→	ピペラジンリン酸塩水和物
224	塩酸ビペリデン	→	ビペリデン塩酸塩
225	パモ酸ピランテル	→	ピランテルパモ酸塩
226	塩酸ピリドキシシ	→	ピリドキシシ塩酸塩
227	臭化ピリドスチグミン	→	ピリドスチグミン臭化物
228	塩酸ピレンゼピン水和物	→	ピレンゼピン塩酸塩水和物
229	塩酸ピロカルピン	→	ピロカルピン塩酸塩

230	硫酸ビンクリスチン	→	ビンクリスチン硫酸塩
231	硫酸ビンブラスチン	→	ビンブラスチン硫酸塩
232	ファロペネムナトリウム	→	ファロペネムナトリウム水和物
233	塩酸フェニレフリン	→	フェニレフリン塩酸塩
234	クエン酸フェンタニル	→	フェンタニルクエン酸塩
235	塩酸ブクモロール	→	ブクモロール塩酸塩
236	臭化ブチルスコポラミン	→	ブチルスコポラミン臭化物
237	臭化ブトロピウム	→	ブトロピウム臭化物
238	塩酸ブナゾシン	→	ブナゾシン塩酸塩
239	塩酸ブフェトロール	→	ブフェトロール塩酸塩
240	塩酸ブプラノロール	→	ブプラノロール塩酸塩
241	硫酸フラジオマイシン	→	フラジオマイシン硫酸塩
242	プラステロン硫酸ナトリウム	→	プラステロン硫酸エステルナトリウム 水和物
243	塩酸フラボキサート	→	フラボキサート塩酸塩
244	塩酸フルスチアミン	→	フルスチアミン塩酸塩
245	エナント酸フルフェナジン	→	フルフェナジンエナント酸エステル
246	塩酸フルラゼパム	→	フルラゼパム塩酸塩
247	塩酸ブレオマイシン	→	ブレオマイシン塩酸塩
248	硫酸ブレオマイシン	→	ブレオマイシン硫酸塩
249	コハク酸プレドニゾロン	→	プレドニゾロンコハク酸エステル
250	酢酸プレドニゾロン	→	プレドニゾロン酢酸エステル
251	塩酸プロカイン	→	プロカイン塩酸塩
252	塩酸プロカインアミド	→	プロカインアミド塩酸塩
253	塩酸プロカテロール	→	プロカテロール塩酸塩水和物
254	塩酸プロカルバジン	→	プロカルバジン塩酸塩
255	マレイン酸プロクロルペラジン	→	プロクロルペラジンマレイン酸塩
256	硫酸プロタミン	→	プロタミン硫酸塩
257	酒石酸プロチレリン	→	プロチレリン酒石酸塩水和物
258	臭化プロパンテリン	→	プロパンテリン臭化物
259	塩酸プロプラノロール	→	プロプラノロール塩酸塩
260	塩酸ブロムヘキシシン	→	ブロムヘキシシン塩酸塩
261	塩酸プロメタジン	→	プロメタジン塩酸塩
262	メシル酸ブロモクリプチン	→	ブロモクリプチンメシル酸塩
263	ブロムワレリル尿素	→	ブロモバレリル尿素

264	硫酸ベカナマイシン	→	ベカナマイシン硫酸塩
265	プロピオン酸ベクロメタゾン	→	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
266	塩化ベタネコール	→	ベタネコール塩化物
267	メシル酸ベタヒスチン	→	ベタヒスチンメシル酸塩
268	吉草酸ベタメタゾン	→	ベタメタゾン吉草酸エステル
269	ジプロピオン酸ベタメタゾン	→	ベタメタゾンジプロピオン酸エステル
270	リン酸ベタメタゾンナトリウム	→	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム
271	塩酸ペチジン	→	ペチジン塩酸塩
272	塩酸ベニジピン	→	ベニジピン塩酸塩
273	硫酸ペプロマイシン	→	ペプロマイシン硫酸塩
274	塩酸ベラパミル	→	ベラパミル塩酸塩
275	マレイン酸ペルフェナジン	→	ペルフェナジンマレイン酸塩
276	塩化ベルベリン	→	ベルベリン塩化物水和物
277	塩化ベンザルコニウム	→	ベンザルコニウム塩化物
278	ベンジルペニシリンベンザチン	→	ベンジルペニシリンベンザチン水和物
279	塩化ベンゼトニウム	→	ベンゼトニウム塩化物
280	塩酸ベンセラジド	→	ベンセラジド塩酸塩
281	クエン酸ペントキシベリン	→	ペントキシベリンクエン酸塩
282	硫酸ペンブトロール	→	ペンブトロール硫酸塩
283	ホスホマイシンカルシウム	→	ホスホマイシンカルシウム水和物
284	臭化水素酸ホマトロピン	→	ホマトロピン臭化水素酸塩
285	塩酸ホモクロルシクリジン	→	ホモクロルシクリジン塩酸塩
286	硫酸ポリミキシン B	→	ポリミキシン B 硫酸塩
287	フマル酸ホルモテロール	→	ホルモテロールフマル酸塩水和物
288	塩酸マプロチリン	→	マプロチリン塩酸塩
289	マルトース	→	マルトース水和物
290	硫酸ミクロノマイシン	→	ミクロノマイシン硫酸塩
291	硝酸ミコナゾール	→	ミコナゾール硝酸塩
292	酢酸ミデカマイシン	→	ミデカマシン酢酸エステル
293	塩酸ミノサイクリン	→	ミノサイクリン塩酸塩
294	ムピロシンカルシウム 水和物	→	ムピロシンカルシウム水和物
295	塩酸メキシレチン	→	メキシレチン塩酸塩
296	塩酸メクロフェノキサート	→	メクロフェノキサート塩酸塩
297	塩酸メタンフェタミン	→	メタンフェタミン塩酸塩

298	<i>dl</i> -塩酸メチルエフェドリン	→	<i>dl</i> -メチルエフェドリン塩酸塩
299	マレイン酸メチルエルゴメトリン	→	メチルエルゴメトリンマレイン酸塩
300	メチルドパ	→	メチルドパ水和物
301	コハク酸メチルプレドニゾロン	→	メチルプレドニゾロンコハク酸エステル
302	臭化メチルベナクチジウム	→	メチルベナクチジウム臭化物
303	塩化メチルロザニリン	→	メチルロザニリン塩化物
304	エナント酸メテノロン	→	メテノロンエナント酸エステル
305	酢酸メテノロン	→	メテノロン酢酸エステル
306	酒石酸メトプロロール	→	メトプロロール酒石酸塩
307	塩酸メトホルミン	→	メトホルミン塩酸塩
308	塩酸メピバカイン	→	メピバカイン塩酸塩
309	塩酸メフロキン	→	メフロキン塩酸塩
310	臭化メペンゾラート	→	メペンゾラート臭化物
311	メルカプトプリン	→	メルカプトプリン水和物
312	メロペネム 三水和物	→	メロペネム水和物
313	塩酸モルヒネ	→	モルヒネ塩酸塩水和物
314	塩酸ラニチジン	→	ラニチジン塩酸塩
315	リシノプリル	→	リシノプリル水和物
316	塩酸 L-リジン	→	L-リジン塩酸塩
317	塩化リゾチーム	→	リゾチーム塩酸塩
318	塩酸リトドリン	→	リトドリン塩酸塩
319	硫酸リボスタマイシン	→	リボスタマイシン硫酸塩
320	酪酸リボフラビン	→	リボフラビン酪酸エステル
321	リン酸リボフラビンナトリウム	→	リボフラビンリン酸エステルナトリウム
322	リマプロストアルファデクス	→	リマプロスト アルファデクス
323	硫酸亜鉛	→	硫酸亜鉛水和物
324	硫酸アルミニウムカリウム	→	硫酸アルミニウムカリウム水和物
325	硫酸鉄	→	硫酸鉄水和物
326	硫酸マグネシウム	→	硫酸マグネシウム水和物
327	塩酸リンコマイシン	→	リンコマイシン塩酸塩水和物
328	リン酸水素カルシウム	→	リン酸水素カルシウム水和物
329	リン酸水素ナトリウム	→	リン酸水素ナトリウム水和物

330	リン酸二水素カルシウム	→	リン酸二水素カルシウム水和物
331	酢酸レチノール	→	レチノール酢酸エステル
332	パルミチン酸レチノール	→	レチノールパルミチン酸エステル
333	塩酸レナンピシリン	→	レナンピシリン塩酸塩
334	酒石酸レバロルファン	→	レバロルファン酒石酸塩
335	レボチロキシナトリウム	→	レボチロキシナトリウム水和物
336	マレイン酸レボメプロマジン	→	レボメプロマジンマレイン酸塩
337	塩酸ロキサチジンアセタート	→	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩
338	ロキソプロフェンナトリウム	→	ロキソプロフェンナトリウム水和物
339	ヒドロキシプロピルメチルセルロー ス 2208	→	ヒプロメロース※
340	ヒドロキシプロピルメチルセルロー ス 2906		
341	ヒドロキシプロピルメチルセルロー ス 2910		

※第十四改正日本薬局方収載の医薬品各条を包括し、日本名及び英名を変更し 15 局に新規に収載される品目。

別表2 15局に収載された医薬品のJAN英名新旧対照表

No	旧JAN英名(14局英名)		新JAN英名(15局英名)
1	Acrinol	→	Acrinol Hydrate
2	Aspoxicillin	→	Aspoxicillin Hydrate
3	Epinephrine	→	Adrenaline
4	Atropine Sulfate	→	Atropine Sulfate Hydrate
5	Aminophylline	→	Aminophylline Hydrate
6	Ampicillin	→	Ampicillin Hydrate
7	Ipratropium Bromide	→	Ipratropium Bromide Hydrate
8	Imipenem	→	Imipenem Hydrate
9	Ethylmorphine Hydrochloride	→	Ethylmorphine Hydrochloride Hydrate
10	Disodium Edetate	→	Disodium Edetate Hydrate
11	Enoxacin	→	Enoxacin Hydrate
12	Calcium Chloride	→	Calcium Chloride Hydrate
13	Oxycodone Hydrochloride	→	Oxycodone Hydrochloride Hydrate
14	Kainic Acid	→	Kainic Acid Hydrate
15	Caffeine	→	Caffeine Hydrate
16	Carbazochrome Sodium Sulfonate	→	Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate
17	Carbidopa	→	Carbidopa Hydrate
18	Quinidine Sulfate	→	Quinidine Sulfate Hydrate
19	Quinine Hydrochloride	→	Quinine Hydrochloride Hydrate
20	Quinine Sulfate	→	Quinine Sulfate Hydrate
21	Citric Acid	→	Citric Acid Hydrate
22	Sodium Citrate	→	Sodium Citrate Hydrate
23	Calcium Gluconate	→	Calcium Gluconate Hydrate
24	Clocapramine Hydrochloride	→	Clocapramine Hydrochloride Hydrate
25	Cloxacillin Sodium	→	Cloxacillin Sodium Hydrate
26	Codeine Phosphate	→	Codeine Phosphate Hydrate
27	Sodium Acetate	→	Sodium Acetate Hydrate
28	Saccharin Sodium	→	Saccharin Sodium Hydrate
29	Dicloxacillin Sodium	→	Dicloxacillin Sodium Hydrate
30	Cyclophosphamide	→	Cyclophosphamide Hydrate
31	Cyproheptadine Hydrochloride	→	Cyproheptadine Hydrochloride Hydrate
32	Dilazep Hydrochloride	→	Dilazep Hydrochloride Hydrate
33	Suxamethonium Chloride	→	Suxamethonium Chloride Hydrate
34	Sucralfate	→	Sucralfate Hydrate
35	Scopolamine Hydrobromide	→	Scopolamine Hydrobromide Hydrate
36	Sultamicillin Tosilate	→	Sultamicillin Tosilate Hydrate
37	Sulpyrine	→	Sulpyrine Hydrate
38	Sulfamonomethoxine	→	Sulfamonomethoxine Hydrate
39	Chorionic Gonadotrophin	→	Human Chorionic Gonadotrophin
40	Cefepime Dihydrochloride	→	Cefepime Dihydrochloride Hydrate

別表2 15局に収載された医薬品のJAN英名新旧対照表

No	旧JAN英名(14局英名)		新JAN英名(15局英名)
41	Cefcapene Pivoxil Hydrochloride	→	Cefcapene Pivoxil Hydrochloride Hydrate
42	Ceftazidime	→	Ceftazidime Hydrate
43	Ceftibuten	→	Ceftibuten Hydrate
44	Ceftriaxone Sodium	→	Ceftriaxone Sodium Hydrate
45	Cefminox Sodium	→	Cefminox Sodium Hydrate
46	Cefroxadine	→	Cefroxadine Hydrate
47	Cellulose Acetate Phthalate	→	Cellacefate
48	Sodium Carbonate	→	Sodium Carbonate Hydrate
49	Dantrolene Sodium	→	Dantrolene Sodium Hydrate
50	Sodium Thiosulfate	→	Sodium Thiosulfate Hydrate
51	Timepidium Bromide	→	Timepidium Bromide Hydrate
52	Tubocurarine Chloride	→	Tubocurarine Chloride Hydrochloride Hydrate
53	Dextromethorphan Hydrobromide	→	Dextromethorphan Hydrobromide Hydrate
54	Doxapram Hydrochloride	→	Doxapram Hydrochloride Hydrate
55	Doxycycline Hydrochloride	→	Doxycycline Hydrochloride Hydrate
56	Todralazine Hydrochloride	→	Todralazine Hydrochloride Hydrate
57	Trimetoquinol Hydrochloride	→	Trimetoquinol Hydrochloride Hydrate
58	Calcium Lactate	→	Calcium Lactate Hydrate
59	Lactose	→	Lactose Hydrate
60	Noscapine Hydrochloride	→	Noscapine Hydrochloride Hydrate
61	Calcium Para-aminosalicylate	→	Calcium Para-aminosalicylate Hydrate
62	Sodium Picosulfate	→	Sodium Picosulfate Hydrate
63	Hydrocotarnine Hydrochloride	→	Hydrocotarnine Hydrochloride Hydrate
64	Hydroxypropylmethylcellulose Phthalate	→	Hypromellose Phthalate
65	Pipemidic Acid Trihydrate	→	Pipemidic Acid Hydrate
66	Piperazine Phosphate	→	Piperazine Phosphate Hydrate
67	Faropenem Sodium	→	Faropenem Sodium Hydrate
68	Procaterol Hydrochloride	→	Procaterol Hydrochloride Hydrate
69	Protirelin Tartrate	→	Protirelin Tartrate Hydrate
70	Berberine Chloride	→	Berberine Chloride Hydrate
71	Fosfomycin Calcium	→	Fosfomycin Calcium Hydrate
72	Formoterol Fumarate	→	Formoterol Fumarate Hydrate
73	Maltose	→	Maltose Hydrate
74	Methyldopa	→	Methyldopa Hydrate
75	Mercaptopurine	→	Mercaptopurine Hydrate
76	Meropenem Trihydrate	→	Meropenem Hydrate
77	Morphine Hydrochloride	→	Morphine Hydrochloride Hydrate
78	Zinc Sulfate	→	Zinc Sulfate Hydrate
79	Aluminum Potassium Sulfate	→	Aluminum Potassium Sulfate Hydrate
80	Ferrous Sulfate	→	Ferrous Sulfate Hydrate

別表2 15局に収載された医薬品のJAN英名新旧対照表

No	旧JAN英名(14局英名)		新JAN英名(15局英名)
81	Magnesium Sulfate	→	Magnesium Sulfate Hydrate
82	Lincomycin Hydrochloride	→	Lincomycin Hydrochloride Hydrate
83	Dibasic Calcium Phosphate	→	Dibasic Calcium Phosphate Hydrate
84	Dibasic Sodium Phosphate	→	Dibasic Sodium Phosphate Hydrate
85	Monobasic Calcium Phosphate	→	Monobasic Calcium Phosphate Hydrate
86	Levothyroxine Sodium	→	Levothyroxine Sodium Hydrate
87	Loxoprofen Sodium	→	Loxoprofen Sodium Hydrate
88	Hydroxypropylmethylcellulose2208	→	Hypromellose [※]
89	Hydroxypropylmethylcellulose2906		
90	Hydroxypropylmethylcellulose2910		

※第十四改正日本薬局方収載の医薬品各条を包括し、日本名及び英名を変更し15局に新規に収載される品目。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 40

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996*.

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 40

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996*.

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 40

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996*.

An ongoing review is under way of the long-standing objections to proposed International Nonproprietary Names (INN). As a result, objections have been withdrawn to the following names which are now included in this list of recommended INNs:

alfacalcidol, almecillin, alverine, amiflamine, anazolene sodium, calcium pantothenate, chloralose, dimepranol, elanzepine, elfazepam, esmolol, fenisorex, fibrinolysin (human), flavamine, glucosamine, iometin (131 I), iometin (125 I), leucocianidol, levocarnitine, lombazole, loprodiol, metformin, mianserin, midaflur, neocinchophen, ribavirin, ropizine, soterenol, sulmazole, thiomersal

Les objections formulées de longue date contre des Dénominations communes internationales (DCI) proposées sont examinées. Des objections ont été retirées à la suite de cet examen et les noms suivants sont donc inclus dans cette liste des DCI recommandées:

alfacalcidol, almécilline, alvérine, amiflamine, anazolene sodique, pantothénate de calcium, chloralose, dimépranol, élanzépine, elfazépam, esmolol, fénisorex, fibrinolysine (humaine), flavamine, glucosamine, iométime (131 I), iométime (125 I), leucocianidol, lévocarnitine, lombazole, loprodiol, metformine, miansérine, midaflur, néocinchophène, ribavirine, ropizine, sotéréinol, sulmazole, thiomersal

Se ha emprendido un examen de las objeciones que se vienen formulando desde hace tiempo a las denominaciones comunes internacionales (DCI) propuestas. Como resultado, se han retirado las objeciones a las denominaciones siguientes, que ahora están incluidas en la presente lista de DCI recomendadas:

alfacalcidol, almecilina, alverina, amiflamina, anazolene sódico, pantotenate de calcio, cloralosa, dimepranol, elanzepina, elfazepam, esmolol, fenisorex, fibrinolisina (humana), flavamine, glucosamina, iometina (131 I), iometina (125 I), leucocianidol, levocarnitin, lombazol, loprodiol, metformina, mianserina, midaflur, neocincofeno, ribavirina, ropizina, soterenol, sulmazol, tiomersal

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula empírica; Fórmula desarrollada

abarelixum

abarelix

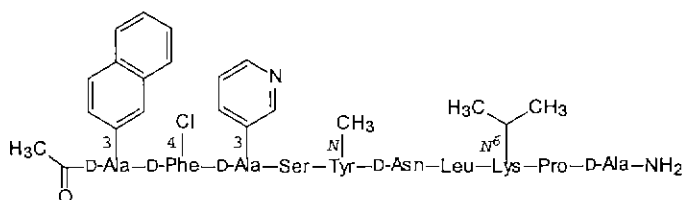
N-acetyl-3-(2-naphthyl)-D-alanyl-4-chloro-D-phenylalanyl-3-(3-pyridyl)-D-alanyl-L-seryl-*N*-methyl-L-tyrosyl-D-asparaginyll-L-leucyl-*N*⁶-isopropyl-L-lysyl-L-prolyl-D-alaninamide

abaréllix

[*N*-acétyl-3-(naphtalén-2-yl)-D-alanyl]-(4-chloro-D-phénylalanyl)-[3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl]-L-séryl-(*N*-méthyl-L-tyrosyl)-D-asparaginyll-L-leucyl-[*N*⁶-(1-méthyléthyl)-L-lysyl]-L-prolyl-D-alaninamide

abarelix

N-acetil-3-(2-naftil)-D-alanil-4-cloro-D-fenilalanil-3-(3-pindil)-D-alanil-L-senl-*N*-metil-L-tirosil-D-asparaginil-L-leucil-*N*⁶-isopropil-L-ilisil-L-prolil-D-alaninamida

C₇₂H₉₅ClN₁₄O₁₄**acidum minodronicum**

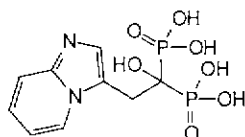
minodronic acid

(1-hydroxy-2-imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-ylethylidene)diphosphonic acid

acide minodronique

acide [1-hydroxy-2-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)éthylidène]diphosphonique

ácido minodrónico

ácido (1-hidroxi-2-imidazo[1,2-*a*]pindin-3-iletilideno)difosfónicoC₉H₁₂N₂O₇P₂

alfacalcidolum

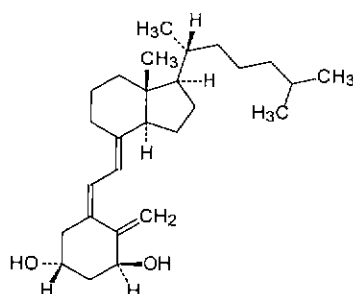
alfacalcidol

(5*Z*,7*E*)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1 α ,3 β -diol

alfacalcidol

(5*Z*,7*E*)-(1*R*,3*R*)-9,10-sécocholesta-5,7,10(19)triène-1,3-diol

alfacalcidol

(5*Z*,7*E*)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-triene-1 α ,3 β -diol $C_{27}H_{44}O_2$ **almecillinum**

almecillin

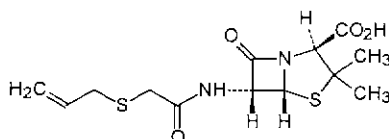
[(allylthio)methyl]penicillin

almécilline

acide (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[[2-[(prop-2-ényl)sulfanyl]acétyl]amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylique

almecilina

[(alilitio)metil]penicilina

 $C_{13}H_{18}N_2O_4S_2$ **alverinum**

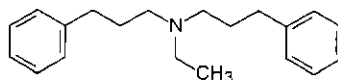
alverine

N-ethyl-3,3'-diphenyldipropylamine

alvérine

N-éthyl-3-phényl-*N*-(3-phénylpropyl)propan-1-amine

alverina

N-etil-3,3'-difenildipropilamina $C_{20}H_{27}N$ 

amiflaminum

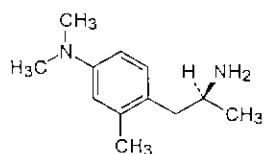
amiflamine

(+) -4-(dimethylamino)- α ,2-dimethylphenethylamine

amiflamine

(2S)-1-[4-(diméthylamino)-2-méthylphényl]propan-2-amine

amiflamina

(+) -4-(dimetilamino)- α ,2-dimetilfenetilamina $C_{12}H_{20}N_2$ **anazolenum natricum**

anazole sodium

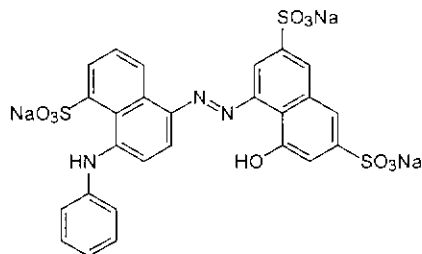
4-[(4-anilino-5-sulfo-1-naphthyl)azo]-5-hydroxy-2,7-naphthalenedisulfonic acid, trisodium salt

anazolène sodique

4-hydroxy-5-[[4-(phénylamino)-5-sulfonatonaphtalén-1-yl]diazényl]naphtalène-2,7-disulfonate de trisodium

anazoleno sódico

sal trisódica del ácido 4-[(4-anilino-5-sulfo-1-naftil)azo]-5-hidroxi-2,7-naftalenodisulfónico

 $C_{26}H_{16}N_3Na_3O_{10}S_3$ **atreleutonum**

atreleuton

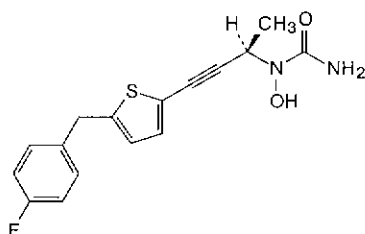
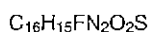
1-[(1*R*)-3-[5-(*p*-fluorobenzyl)-2-thienyl]-1-methyl-2-propynyl]-1-hydroxyurea

atréleuton

1-[(1*R*)-3-[5-(4-fluorobenzyl)thiophén-2-yl]-1-méthylprop-2-ynyl]-1-hydroxyurée

atreleutón

1-[(1*R*)-3-[5-(*p*-fluorobencil)-2-tienil]-1-metil-2-propinil]-1-hidroxiurea

**aviptadilum**

aviptadil

L-histidyl-L-seryl-L-aspartyl-L-alanyl-L-valyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-aspartyl-L-asparaginyll-L-tyrosyl-L-threonyl-L-arginyl-L-leucyl-L-arginyl-L-lysyl-L-glutaminyll-L-methionyl-L-alanyl-L-valyl-L-lysyl-L-lysyl-L-tyrosyl-L-leucyl-L-asparaginyll-L-seryl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-asparagine

aviptadil

L-histidyl-L-séryl-L-aspartyl-L-alanyl-L-valyl-L-phénylalanyl-L-thréonyl-L-aspartyl-L-asparaginyll-L-tyrosyl-L-thréonyl-L-arginyl-L-leucyl-L-arginyl-L-lysyl-L-glutaminyll-L-méthionyl-L-alanyl-L-valyl-L-lysyl-L-lysyl-L-tyrosyl-L-leucyl-L-asparaginyll-L-séryl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-asparagine

aviptadil

L-histidil-L-seril-L-aspartil-L-alanil-L-valil-L-fenilalanil-L-treonil-L-aspartil-L-asparaginil-L-tirosil-L-treonil-L-arginil-L-leucil-L-arginil-L-lisil-L-glutaminil-L-metionil-L-alanil-L-valil-L-lisil-L-lisil-L-tirosil-L-leucil-L-asparaginil-L-seril-L-isoleucil-L-leucil-L-asparagina



His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-

Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn

belaperidonum

belaperidone

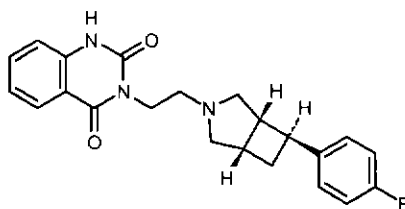
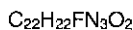
(+)-3-[2-[(1*S*,5*R*,6*S*)-6-(*p*-fluorophenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]ethyl]-2,4(1*H*,3*H*)-quinazolin-2-one

bélapéridone

(+)-3-[2-[(1*S*,5*R*,6*S*)-6-(4-fluorophényl)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]éthyl]=quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione

belaperidona

(+)-3-[2-[(1*S*,5*R*,6*S*)-6-(*p*-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]etil]-2,4(1*H*,3*H*)-quinazolinadiona



bepotastinum

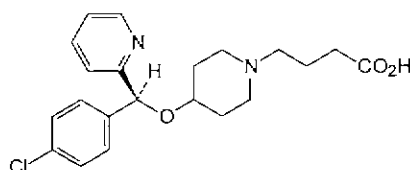
bepotastine

(+) -4-[[[(S)-p-chloro- α -2-pyridylbenzyl]oxy]-1-piperidinebutyric acid

bépotastine

acide (+) -4-[4-[[[(S)-(4-chlorophényl)(pyridin-2-yl)méthoxy]pipéridin-1-yl]butanoïque

bepotastina

ácido (+) -4-[[[(S)-p-cloro- α -2-piridilbencil]oxi]-1-piperidinabutírico $C_{21}H_{25}ClN_2O_3$ **bibapcitidum**

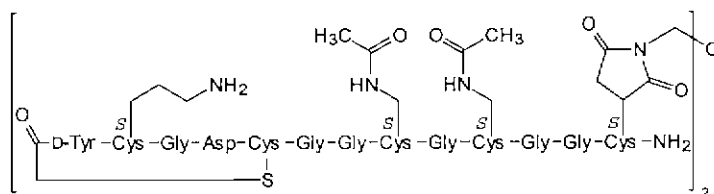
bibapcitide

13,13'-[oxybis[methylene(2,5-dioxo-1,3-pyrrolidinediyl)]]bis[N-(mercaptoacetyl)-D-tyrosyl-S-(3-aminopropyl)-L-cysteinylglycyl-L- α -aspartyl-L-cysteinylglycylglycyl-S-(acetamidomethyl)-L-cysteinylglycyl-S-(acetamidomethyl)-L-cysteinylglycylglycyl-L-cysteinamide cyclic (1 $\rightarrow$ 5),(1'-5')-bis(sulfide)

bibapcitide

(1 $\rightarrow$ 5),(1' $\rightarrow$ 5')-bis(sulfure cyclique) du 13,13'-[oxybis[méthylène(2,5-dioxopyrrolidine-1,3-diyl)]]bis[[N-(sulfanylacétyl)-D-tyrosyl]-[S-(3-aminopropyl)-L-cystéinyl]-glycyl-L-aspartyl-L-cystéinyl-glycyl-glycyl-[S-[(acétylamino)méthyl]-L-cystéinyl]-glycyl-[S-[(acétylamino)méthyl]-L-cystéinyl]-glycyl-glycyl-L-cystéinamide]

bibapcitida

(1 $\rightarrow$ 5),(1' $\rightarrow$ 5')-bis(sulfuro cíclico) de 13,13'-[oxibis[metileno(2,5-dioxo-1,3-pirrolidinadiil)]]bis[[N-(mercaptoacetil)-D-tirosil-S-(3-aminopropil)-L-cisteinilglicil-L- α -aspartil-L-cisteinilglicilglicil-S-(acetamidometil)-L-cisteinilglicil-S-(acetamidometil)-L-cisteinilglicilglicil-L-cisteinamida cíclica] $C_{112}H_{162}N_{36}O_{43}S_{10}$ **biricodarum**

biricodar

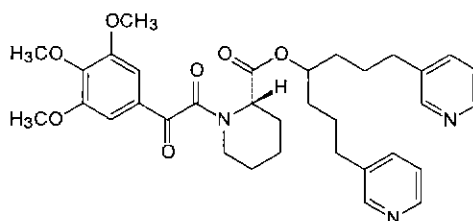
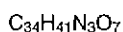
4-(3-pyridyl)-1-[3-(3-pyridyl)propyl]butyl (S)-1-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)glyoxyloyl]pipecolate

biricodar

(2S)-1-[2-oxo-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)acétyl]pipéridine-2-carboxylate de 4-(pyridin-3-yl)-1-[3-(pyridin-3-yl)propyl]butyle

biricodar

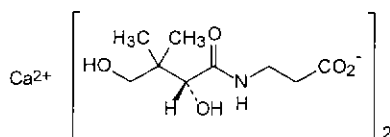
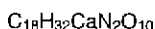
(S)-1-[(3,4,5-trimétoxifenil)glioxiloil]pipecolato de 4-(3-piridil)-1-[3-(3-piridil)propil]butilo

**calci pantothenas**

calcium pantothenate

pantothénate de calcium

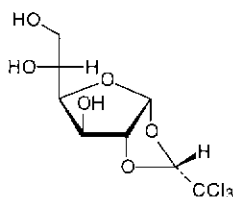
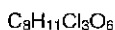
pantotenato de calcio

calcium bis[(*R*)-*N*-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyryl)-β-alaninate]bis[3-[[(*2R*)-2,4-dihydroxy-3,3-diméthylbutanoyl]amino]propanoate] de calciumbis[(*R*)-*N*-(2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutiril)-β-alaninato] de calcio**chloralosum**

chloralose

chloralose

cloralosa

α-chloralose or (*R*)-1,2-*O*-(2,2,2-trichloroethylidene)-α-D-glucofuranoseα-chloralose ou 1,2-*O*-[(1*R*)-2,2,2-trichloroéthylidène]-α-D-glucofuranoseα-cloralosa o (*R*)-1,2-*O*-(2,2,2-tricloroetilideno)-α-D-glucofuranosa**declopramidum**

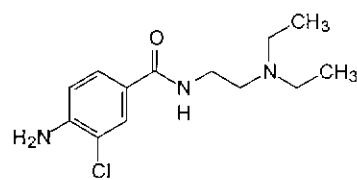
declopramide

déclopramide

declopramida

4-amino-3-chloro-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]benzamide4-amino-3-chloro-*N*-[2-(diéthylamino)éthyl]benzamide4-amino-3-cloro-*N*-[2-(dietilamino)etil]benzamida

C₁₃H₂₀ClN₃O



denileukinum diftitoxum

denileukin diftitox

N-L-méthionyl-387-L-histidine-388-L-alanine-1-388-toxin (*Corynebacterium diphtheriae* strain C7) (388- 2')-protein with 2-133-interleukin 2 (human clone pTIL2-21a)

dénileukine diftitox

N-L-méthionyl[387-L-histidine-388-L-alanine]-(1-388)-toxine (souche C7 de *Corynebacterium diphtheriae*)-(388- 2')-(2-133)-interleukine 2 (clone pTIL2-21a humain)

denileukina diftitox

N-L-metionil-387-L-histidina-388-L-alanina-1-388-toxina (cepa C7 de *Corynebacterium diphtheriae*) (388- 2')-(2-133)-interleukin 2 (clon humano pTIL2-21a)

C₂₅₆₀H₄₀₃₆N₅₇₈O₇₉₉S₁₇

MGADDVVDSS	KSFVMENFSS	YHGTKPGYVD	SIQKGIQKPK
SGTQGNYYYY	WKGFYSTDNK	YDAAGYSVDN	ENPLSGKAGG
VVKVTYPGLT	KVLALKVDNA	ETIKKELGLS	LTEPLMEQVG
TEEFIKRFGD	GASRVVLSLP	FAEGSSSVEY	INNWEQAKAL
SVELEINFET	RGKRGQDAMY	EYMAQACAGN	RVRRSVGSSL
SCINLDWDVI	RDKTKTKIES	LKEHGPIKNK	MSESPNKTVS
EEKAKQYLEE	FHQTALEHPE	LSELKTVTGT	NPVFAGANYA
AWAVNVAQVI	DSETADNLEK	TTAALSILPG	IGSVMGIADG
AVHHNTEEIV	AQSIALSSLM	VAQAIPLVGE	LVDIGFAAYN
FVESIINLPQ	VVHNSYNRPA	YSPGHKTHAP	TSSSTKKTQL
QLEHLLLDLQ	MILNGINNYK	NPKLTRMLTF	KFYMPKKATE
LKHLQCLEEE	LKPLEEVLNL	AQSKNFHLRP	RDLISNINVI
VLELKGSETT	FMCEYADETA	TIVEFLNRWI	TFCQSIISTL
T			

dimepranolum

dimepranol

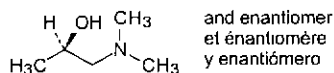
(±)-1-(diméthylamino)-2-propanol

dimépranol

(2*RS*)-1-(diméthylamino)propan-2-ol

dimepranol

(±)-1-(diméthylamino)-2-propanol

 $C_5H_{13}NO$ **dutasteridum**

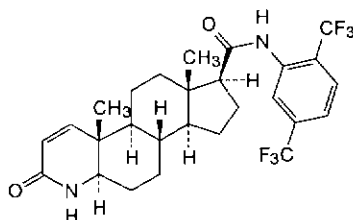
dutasteride

 $\alpha, \alpha, \alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -hexafluoro-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ene-17 β -carboxy-2',5'-xylidide

dutastéride

N-[2,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-ène-17 β -carboxamide

dutasterida

 $\alpha, \alpha, \alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -hexafluoro-3-oxo-4-aza-5 α -androst-1-en-17 β -carboxi-2',5'-xilidida $C_{27}H_{30}F_6N_2O_2$ **ecenofloxacinum**

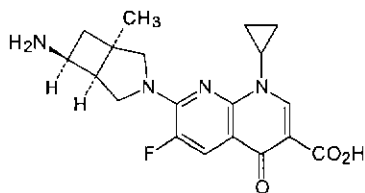
ecenofloxacin

(+)-7-[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-amino-1-méthyl-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid

écénofloxacine

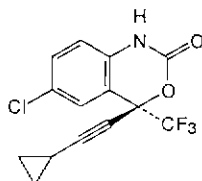
acide (+)-7-[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-amino-1-méthyl-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphtyridine-3-carboxylique

ecenofloxacino

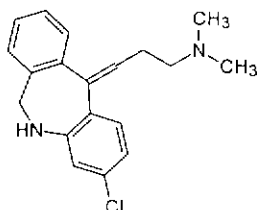
ácido (+)-7-[(1*R*,5*S*,6*S*)-6-amino-1-metil-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico $C_{19}H_{21}FN_4O_3$ 

efavirenzum

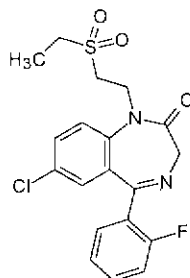
efavirenz	(S)-6-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-(trifluoromethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-one
efavirenz	(4S)-6-chloro-4-(cyclopropyléthynyl)-4-(trifluorométhyl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one
efavirenzo	(S)-6-cloro-4-(ciclopropiletilinil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxazin-2-ona
	$C_{14}H_9ClF_3NO_2$

**elanzepinum**

elanzepine	3-chloro-11-[3-(dimethylamino)propylidene]-5,6-dihydromorphanthridine
élanzépine	3-(3-chloro-5,6-dihydro-11H-dibenzo[b,e]azépin-11-ylidène)-N,N-diméthylpropan-1-amine
elanzepina	3-cloro-11-[3-(dimetilamino)propilideno]-5,6-dihidromorfantridina
	$C_{19}H_{21}ClN_2$

**elfazepamum**

elfazepam	7-chloro-1-[2-(ethylsulfonyl)ethyl]-5-(o-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
elfazéпам	7-chloro-1-[2-(éthylsulfonyl)éthyl]-5-(2-fluorophényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
elfazepam	7-cloro-1-[2-(etilsulfonyl)etil]-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazépin-2-ona

C₁₉H₁₈ClFN₂O₃S

embusartanum
embusartan

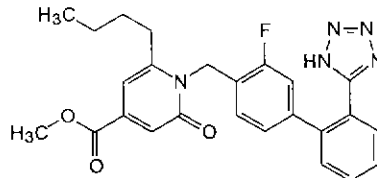
methyl 6-butyl-1-[2-fluoro-4-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl) benzyl]-1,2-dihydro-2-oxoisonicotinate

embusartan

6-butyl-1-[[3-fluoro-2'-(1*H*-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl]méthyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridine-4-carboxylate de méthyle

embusartán

6-butil-1-[2-fluoro-4-(*o*-1*H*-tetrazol-5-ilfenil)encil]-1,2-dihidro-2-oxoisonicotinato de metilo

C₂₅H₂₄FN₅O₃

ensaculinum
ensaculin

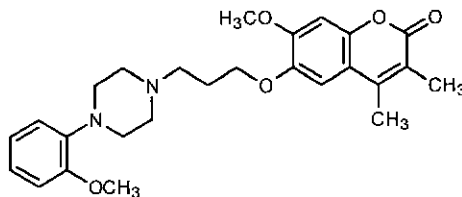
7-methoxy-6-[3-[4-(*o*-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dimethylcoumarin

ensaculine

7-méthoxy-6-[3-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl]propoxy]-3,4-diméthyl-2*H*-chromén-2-one

ensaculina

7-metoxi-6-[3-[4-(*o*-metoxifenil)-1-piperazinil]propoxi]-3,4-dimetilcumarina

C₂₆H₃₂N₂O₅

eptifibatidum

eptifibatide

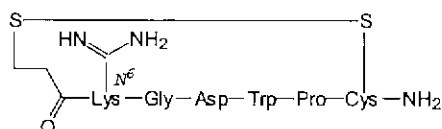
*N*⁶-amidino-*N*²-(3-mercaptopropionyl)-L-lysylglycyl-L-α-aspartyl-L-tryptophyl-L-prolyl-L-cysteinamide, cyclic (1 → 6)-disulfide

eptifibatide

(1 → 6)-disulfure cyclique de [*N*⁶-carbamimidoyl-*N*²-(3-sulfanylpropanoyl)-L-lysyl]-glycyl-L-aspartyl-L-tryptophyl-L-prolyl-L-cystéinamide

eptifibatida

(1 → 6)-disulfuro cíclico de *N*⁶-amidino-*N*²-(3-mercaptopropionil)-L-lisilglicil-L-α-aspartil-L-triptofil-L-prolil-L-cisteinamida

C₃₅H₄₉N₁₁O₃S₂**esmololum**

esmolol

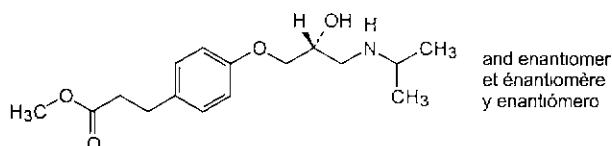
(±)-methyl p-[2-hydroxy-(3-isopropylamino)propoxy]hydrocinnamate

esmolol

3-[4-[(2*RS*)-2-hydroxy-3-[(1-méthyléthyl)amino]propoxy]phényl]propanoate de méthyle

esmolol

(±)-p-[2-hidroxi-(3-isopropilamino)propoxi]hidrocinato de metilo

C₁₆H₂₅NO₄**fandofloxacinum**

Jofloxacin

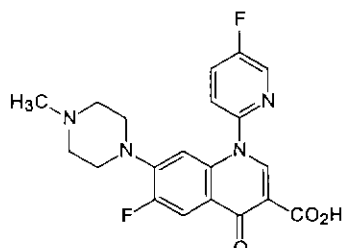
6-fluoro-1-(5-fluoro-2-pyridyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

fandofloxacin

acide 6-fluoro-1-(5-fluoropyridin-2-yl)-7-(4-méthylpipérazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

fandofloxacino

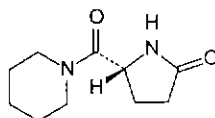
ácido 6-fluoro-1-(5-fluoro-2-píridil)-1,4-dihidro-7-(4-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinacarboxílico

C₂₀H₁₈F₂N₄O₃**fasoracetamum**

fasoracetam

fasoracétam

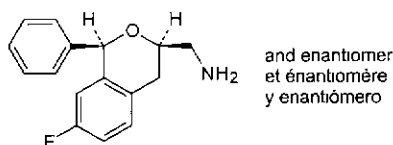
fasoracetam

(+) - 1-[[*(R)*-5-oxo-2-pyrrolidinyl]carbonyl]piperidine(+) - 1-[[*(2R)*-5-oxopyrrolidin-2-yl]carbonyl]pipéridine(+) - 1-[[*(R)*-5-oxo-2-pirrolidinil]carbonil]piperidinaC₁₀H₁₆N₂O₂**fenisorexum**

fenisorex

fénisorex

fenisorex

cis-7-fluoro-1-phenyl-3-isochromanmethylaniline[(1*RS*,3*RS*)-7-fluoro-1-phényl-3,4-dihydro-1*H*-2-benzopyran-3-yl]méthanamine*cis*-1-fenil-7-fluoro-3-isocromanometilaminaC₁₆H₁₆FNand enantiomer
et énantiomère
y enantiómero**fibrinolysinum (humanum)**

fibrinolysin (human)

fibrinolysine (humaine)

fibrinolisisina (humana)

an enzyme obtained from human plasma by conversion of profibrinolysin with streptokinase to fibrinolysin

enzyme obtenue à partir de plasma humain par transformation de la profibrinolysine en fibrinolysine à l'aide de streptokinase

enzima obtenida a partir del plasma humano por transformación, con estreptoquinasa, de profibrinolisisina en fibrinolisisina

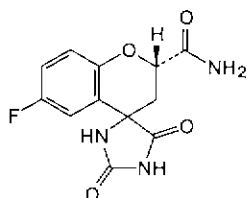
fidarestatum

fidarestat (+)-(2*S*,4*S*)-6-fluoro-2',5'-dioxospiro[chroman-4,4'-imidazolidine]-2-carboxamide

fidarestat (+)-(2*S*,4*S*)-6-fluoro-2',5'-dioxo-2,3-dihydrospiro[4*H*-chromène-4,4'-imidazolidine]-2-carboxamide

fidarestat (+)-(2*S*,4*S*)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro[4*H*-croman-4,4'-imidazolidina]-2-carboxamida

C₁₂H₁₀FN₃O₄

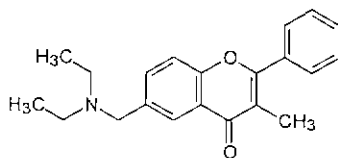
**flavaminum**

flavamine 6-[(diethylamino)methyl]-3-methylflavone

flavamine 6-[(diéthylamino)méthyl]-3-méthyl-2-phényl-4*H*-chromén-4-one

flavamina 6-dietilaminometil-2-fenil-3-metil-4*H*-4-cromenona

C₂₁H₂₃NO₂

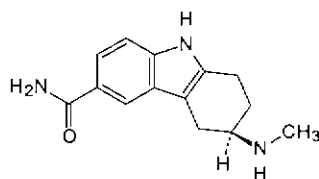
**frovatriptanum**

frovatriptan (*R*)-5,6,7,8-tetrahydro-6-(methylamino)carbazole-3-carboxamide

frovatriptan (6*R*)-6-(méthylamino)-6,7,8,9-tétrahydro-5*H*-carbazole-3-carboxamide

frovatriptán (*R*)-5,6,7,8-tetrahidro-6-(metilamino)carbazol-3-carboxamide

C₁₄H₁₇N₃O



fulvestrantum

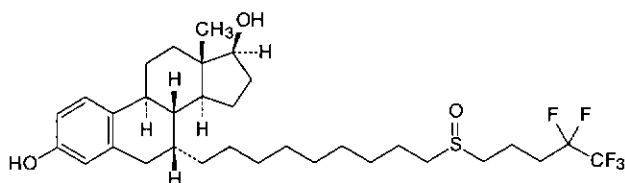
fulvestrant

7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol

fulvestrant

7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]estra-1,3,5(10)-triène-3,17 β -diol

fulvestrant

7 α -[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfinil]nonil]estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol
C₃₂H₄₇F₅O₃S**glucosaminum**

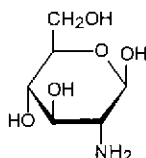
glucosamine

2-amino-2-deoxy- β -D-glucopyranose

glucosamine

2-amino-2-désoxy- β -D-glucopyranose

glucosamina

2-amino-2-deoxi- β -D-glucopiranososaC₆H₁₃NO₅**ibutamorenium**

ibutamoren

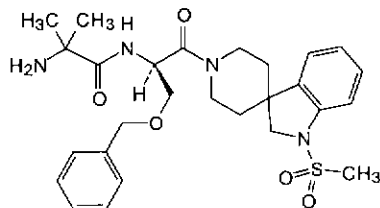
2-amino-N-[(R)-2-(benzyloxy)-1-[[1-(methylsulfonyl)spiro[indoline-3,4'-piperidin]-1'-yl]carbonyl]ethyl]-2-methylpropanamide

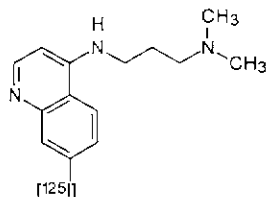
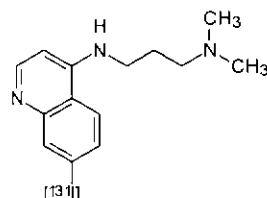
ibutamoren

2-amino-N-[(1R)-1-[(benzyloxy)méthyl]-2-[1-(méthylsulfonyl)-1,2-dihydrospiro[indole-3,4'-pipéridin]-1'-yl]-2-oxoéthyl]-2-méthylpropanamide

ibutamoreno

2-amino-N-[(R)-2-(benciloxi)-1-[[1-(metilsulfonyl)espiro[indolina-3,4'-pipéridin]-1'-il]carbonil]etil]-2-metilpropanamida

C₂₇H₃₆N₄O₅S

iometinum (¹²⁵I)iometin (¹²⁵I)iométine (¹²⁵I)iometina (¹²⁵I)4-[[3-(dimethylamino)propyl]-amino]-7-[¹²⁵I]iodoquinoline*N*-(7-[¹²⁵I]iodoquinoléin-4-yl)-*N,N*-diméthylpropane-1,3-diamine4-[[3-(dimetilamino)propil]-amino]-7-[¹²⁵I]iodoquinolinaC₁₄H₁₈IN₃**iometinum (¹³¹I)**iometin (¹³¹I)iométine (¹³¹I)iometina (¹³¹I)4-[[3-(dimethylamino)propyl]-amino]-7-[¹³¹I]iodoquinoline*N*-(7-[¹³¹I]iodoquinoléin-4-yl)-*N,N*-diméthylpropane-1,3-diamine4-[[3-(dimetilamino)propil]-amino]-7-[¹³¹I]iodoquinolinaC₁₄H₁₈IN₃**leucocianidolum**

leucocianidol

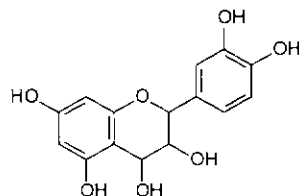
leucocianidol

leucocianidol

3,3',4,4',5,7-flavanhexol

2-(3,4-dihydroxyphényl)-3,4-dihydro-2*H*-chromène-3,4,5,7-tétrol

3,3',4,4',5,7-flavanhexol

C₁₅H₁₄O₇

levocarnitinum

levocarnitine

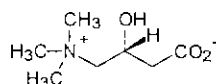
(L-3-carboxy-2-hydroxypropyl)trimethylammonium hydroxide, inner salt

lévocarnitine

(3*R*)-3-hydroxy-4-(triméthylammonio)butanoate

levocarnitina

hidróxido de (L-3-carboxi-2-hidroxipropil)trimetilammonio, sal interna

 $C_7H_{15}NO_3$ **levocetirizinum**

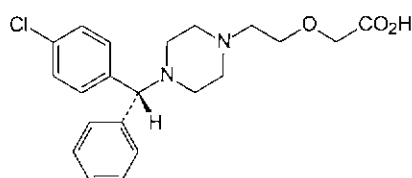
levocetirizine

[2-[4-[(*R*)-*p*-chloro- α -phenylbenzyl]-1-piperazinyl]ethoxy]acetic acid

lévocétirizine

acide 2-[2-[4-[(*R*)-(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazin-1-yl]éthoxy]acétique

levocetirizina

ácido [2-[4-[(*R*)-*p*-cloro- α -fenilbencil]-1-piperazinil]etoxi]acético $C_{21}H_{25}ClN_2O_3$ **levosalbutamol**

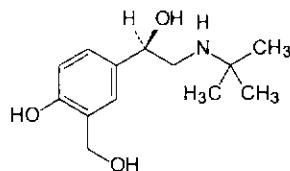
levosalbutamol

(*R*)- α^1 -[(*tert*-butylamino)methyl]-4-hydroxy-*m*-xylene- α, α' -diol

lévosalbutamol

(1*R*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanol

levosalbutamol

(*R*)- α^1 -[(*terc*-butilamino)metil]-4-hidroxi-*m*-xileno- α, α' -diol $C_{13}H_{21}NO_3$ **lombazolum**

lombazole

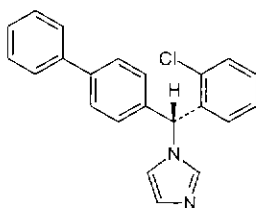
($\pm$)-1-(α -4-biphenyl-*o*-chlorobenzyl)imidazole

lombazole

1-[(*RS*)-(biphényl-4-yl)(2-chlorophényl)méthyl]-1*H*-imidazole

lombazol

($\pm$)-1-(α -4-bifenilil-*o*-clorobencil)imidazol

$C_{22}H_{17}ClN_2$ and enantiomer
et enantiomère
y enantiómero**loprodiolum**

loprodiol

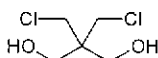
2,2-bis(chloromethyl)-1,3-propanediol

loprodiol

2,2-bis(chlorométhyl)propane-1,3-diol

loprodiol

2,2-bis(clorometil)-1,3-propanodiol

 $C_5H_{10}Cl_2O_2$ **lotrafibanum**

lotrafiban

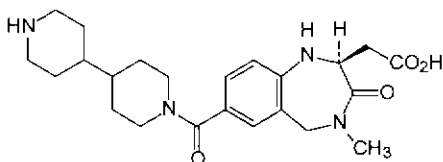
(S)-2,3,4,5-tetrahydro-4-methyl-3-oxo-7-[[4-(4-piperidyl)piperidino]carbonyl]-1H-1,4-benzodiazepine-2-acetic acid

lotrafiban

acide 2-[(2S)-7-[[4,4'-bipipéridinyl-1-yl]carbonyl]-4-méthyl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydro-1H-1,4-benzodiazépin-2-yl]acétique

lotrafibán

ácido (S)-2,3,4,5-tetrahidro-4-metil-3-oxo-7-[[4-(4-piperidil)piperidino]carbonil]-1H-1,4-benzodiazepina-2-acético

 $C_{23}H_{32}N_4O_4$ **meluadrinum**

meluadrine

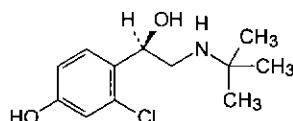
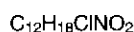
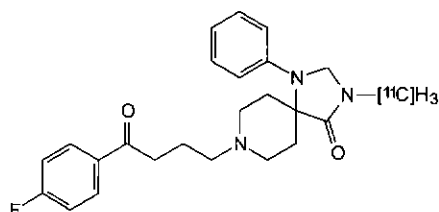
(-)-(R)-α-[(tert-butylamino)methyl]-2-chloro-4-hydroxybenzyl alcohol

méluadrine

(-)-(1R)-1-(2-chloro-4-hydroxyphenyl)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]éthanol

meluadrina

alcohol (-)-(R)-α-[(terc-butilamino)metil]-2-cloro-4-hidroxibencílico

**mespiperonum (¹¹C)**mespiperone (¹¹C)8-[3-(*p*-fluorobenzoyl)propyl]-3-[¹¹C]methyl-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-onemespipérone (¹¹C)8-[4-(4-fluorophényl)-4-oxobutyl]-3-[¹¹C]méthyl-1-phényl-1,3,8-triazaspiro[4.5]décan-4-onemespiperona (¹¹C)8-[3-(*p*-fluorobenzoyl)propil]-3-[¹¹C]metil-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-ona
C₂₃[¹¹C]H₂₈FN₃O₂**metforminum**

metformin

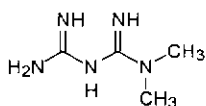
1,1-dimethylbiguanide

metformine

1,1-diméthylbiguanide

metfomina

1,1-dimetilbiguanida

**mianserinum**

mianserin

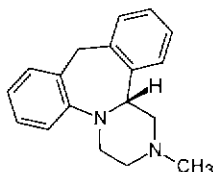
1,2,3,4,10,14*b*-hexahydro-2-methyldibenzo[*c*,*f*]pyrazino[1,2-*a*]azepine

miansérine

(14*b* *RS*)-2-méthyl-1,2,3,4,10,14*b*-hexahydrodibenzo[*c*,*f*]pyrazino[1,2-*a*]azépine

mianserina

1,2,3,4,10,14*b*-hexahidro-2-metildibenzo[*c*,*f*]pirazino[1,2-*a*]azepina

$C_{19}H_{20}N_2$ 

and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero

midafurum

midafurum

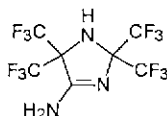
4-amino-2,2,5,5-tetrakis(trifluoromethyl)-3-imidazoline

midafurum

2,2,5,5-tétrakis(trifluorométhyl)-2,5-dihydro-1*H*-imidazol-4-amine

midafurum

4-amino-2,2,5,5-tetrakis(trifluorometil)-3-imidazolina

 $C_7H_3F_{12}N_3$ **mitiglinidum**

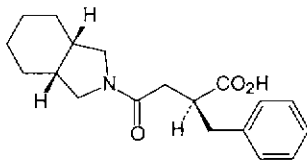
mitiglinide

(-)-(2*S*,3*a*,7*a*-*cis*)- α -benzylhexahydro- γ -oxo-2-isoindolinebutyric acid

mitiglinide

(-)-acide (2*S*)-2-benzyl-4-[(3*aR*,7*aS*)-octahydro-2*H*-isoindol-2-yl]-4-oxobutanoïque

mitiglinida

ácido (-)-(2*S*,3*a*,7*a*-*cis*)- α -bencilhexahidro- γ -oxo-2-isoindolinbutírico $C_{19}H_{25}NO_3$ **moxifloxacinum**

moxifloxacin

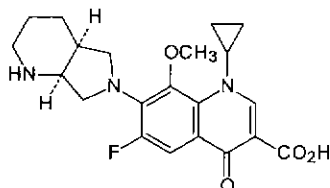
1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-[(4*aS*,7*aS*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

moxifloxacine

acide 1-cyclopropyl-6-fluoro-8-méthoxy-7-[(4*aS*,7*aS*)-octahydro-6*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

moxifloxacina

ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-[(4*aS*,7*aS*)-octahidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il]-4-oxo-3-quinolinacarboxílico

$C_{21}H_{24}FN_3O_4$ **moxilubantum**

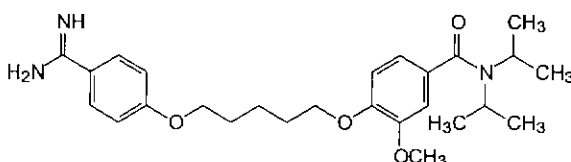
moxilubant

4-[[5-(*p*-amidinophenoxy)pentyl]oxy]-*N,N*-diisopropyl-3-methoxybenzamide

moxilubant

4-[[5-(4-carbamimidoylphénoxy)pentyl]oxy]-3-méthoxy-*N,N*-bis(1-méthyléthyl)benzamide

moxilubant

4-[[5-(*p*-amidinofenoxi)pentil]oxi]-*N,N*-diisopropil-3-metoxibenzamida $C_{26}H_{37}N_3O_4$ **neocinchophenum**

neocinchophen

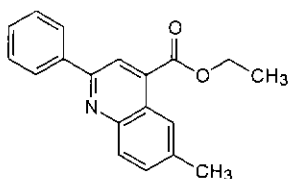
ethyl 6-methyl-2-phenylquinoline-4-carboxylate

néocinchophène

6-méthyl-2-phénylquinoléine-4-carboxylate d'éthyle

neocincofeno

2-fenil-6-metil quinolina-4-carboxilato de etilo

 $C_{19}H_{17}NO_2$ **nepadutantum**

nepadutant

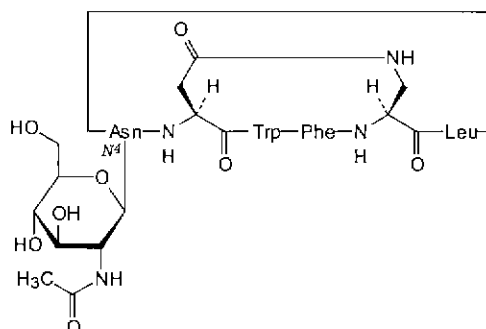
cyclo[*N*-(2-acetamido-2-deoxy-β-*D*-glucopyranosyl)-*L*-asparaginy]-*L*-α-aspartyl-*L*-tryptophyl-*L*-phenylalanyl-*L*-2,3-diaminopropionyl-*L*-leucyl], cyclic (2→5)-peptide

népadutant

(2→5)-peptide cyclique du cyclo[[*N*⁴-(2-acétylamino)-2-désoxy-β-*D*-glucopyranosyl]-*L*-asparaginy]-*L*-aspartyl-*L*-tryptophyl-*L*-phénylalanil-(3-amino-*L*-alanyl)-*L*-leucyl]

nepadutant

(2→5)-péptido cíclico de ciclo[*N*-(2-acetamido-2-desoxi-β-*D*-glucopiranosil)-*L*-asparaginit-*L*-α-aspartil-*L*-triptofil-*L*-fenilalanil-*L*-2,3-diaminopropionil-*L*-leucil]

$C_{45}H_{59}N_{10}O_{13}$ **nepafenacum**

nepafenac

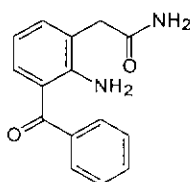
2-(2-amino-3-benzoylphenyl)acetamide

népafénac

2-(2-amino-3-benzoylphényl)acétamide

nepafenaco

2-(2-amino-3-benzoilfenil)acetamida

 $C_{15}H_{14}N_2O_2$ **nepicastatum**

nepicastat

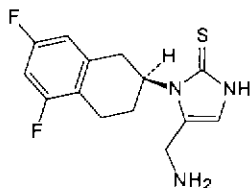
5-(aminomethyl)-1-[(S)-5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl]-4-imidazoline-2-thione

népicastat

5-(aminométhyl)-1-[(2S)-5,7-difluoro-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-2-yl]-1,3-dihydro-2H-imidazole-2-thione

nepicastat

5-(aminometil)-1-[(S)-5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-2-naftil]-4-imidazolina-2-tiona

 $C_{14}H_{15}F_2N_3S$ 

nitisinonum

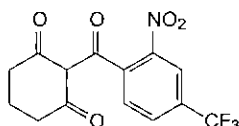
nitisinone

2-(α,α,α -trifluoro-2-nitro-*p*-toluoyl)-1,3-cyclohexanedione

nitisinone

2-[2-nitro-4-(trifluorométhyl)benzoyl]cyclohexane-1,3-dione

nitisinona

2-(α,α,α -trifluoro-2-nitro-*p*-toluoyl)-1,3-ciclohexanodiona $C_{14}H_{10}F_3NO_5$ **nolatrexedum**

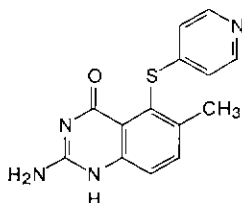
nolatrexed

2-amino-6-methyl-5-(4-pyridylthio)-4(3*H*)-quinazolinone

nolatrexed

2-amino-6-méthyl-5-[(pyridin-4-yl)sulfanyl]quinazolin-4(1*H*)-one

nolatrexed

2-amino-6-metil-5-(4-piridiltio)-4(3*H*)-quinazolinona $C_{14}H_{12}N_4OS$ **omapatrilatum**

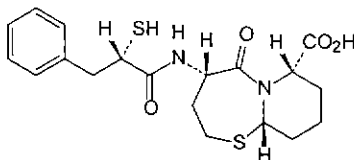
omapatrilat

(4*S*,7*S*,10*aS*)-octahydro-4-[(*S*)- α -mercaptohydrocinnamamido]-5-oxo-7*H*-pyrido[2,1-*b*][1,3]thiazepine-7-carboxylic acid

omapatrilate

acide (4*S*,7*S*,10*aS*)-5-oxo-4-[[*(2S)*-3-phényl-2-sulfanylpropanoyl]amino]-octahydro-7*H*-pyrido[2,1-*b*][1,3]thiazépine-7-carboxylique

omapatrilat

ácido (4*S*,7*S*,10*aS*)-octahidro-4-[(*S*)- α -mercaptohidrocinnamamido]-5-oxo-7*H*-pirido[2,1-*b*][1,3]tiazépina-7-carboxílico $C_{19}H_{24}N_2O_4S_2$ 

pamiteplasum	
pamiteplase	275-L-glutamic acid-(1-91)-(174-527)-plasminogen activator (human tissue-type protein moiety)
pamitéplase	[275-acide L-glutamique]-(1-91)-(174-527)-activateur du plasminogène (de type tissulaire humain)
pamiteplasa	275-ácido-L-glutámico -(1-91)-(174-527)-activador del plasminógeno (tipo tisular humano fracción proteica)
	C ₂₁₇₂ H ₃₃₀₉ N ₆₂₇ O ₆₅₈ S ₃₄

SYQVICRDEK

AQCHSVPVKS

GKCCEIDTRA

PWNSMILIGK

CHVLKNRRLT

DIASHPWQAA

CFQERFFPHH

FDDDTYDNDI

LPDWTECELS

SQHLLNRTVT

VCLNDGRMTL

DNMRP

TQMIYQQHQS

CSEPRCFNGG

TSEGNSDCYF

VYTAQNPSAQ

WEYCDVPSCS

IFAKHRRSPG

LTVILGRTYR

ALLQLKSDSS

GYGKHEALSP

DNMLCAGDTR

VGIISWGLGC

WLRPVLRSNR

TCQQALYFSD

GNGSAYRGTH

ALGLGKHNYC

TCGLRQYSQP

ERFLCGGILI

VVPGEEEQKF

RCAQESSVVR

FYSERLKEAH

SGGPQANLHD

GQKDVPGVYT

VEYCWCNSGR

FVCQCFEGFA

SLTESGASCL

RNPDGDAKPW

QFEIKGGLFA

SSCWILSAAH

EVEKYIVHKE

TVCLPPADLQ

VRLYPSSRCT

ACQGDGGGPL

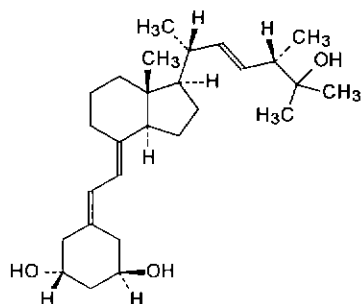
KVTNYLDWIR

* glycosylation site

* site de glycosylation

* posición de glicosilación

paricalcitolum	
paricalcitol	(7E,22E)-19-nor-9,10-secoergosta-5,7,22-triene-1 α ,3 β ,25-triol
paricalcitol	(7E,22E)-(1R,3R)-19-nor-9,10-sécoergosta-5,7,22-triéne-1,3,25-triol
paricalcitol	(7E,22E)-19-nor-9,10-secoergosta-5,7,22-trieno-1 α .3 β ,25-triol

$C_{27}H_{44}O_3$ 

pemetrexedum
pemetrexed

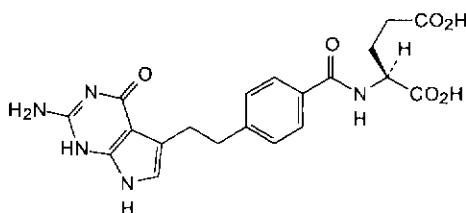
N-[*p*-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-glutamic acid

pémétrexed

acide (2*S*)-2-[4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)éthyl]benzoyl]amino]pentanedioïque

pemetrexed

ácido *N*-[*p*-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico

 $C_{20}H_{21}N_5O_6$ 

perflenapentum
perflenapent

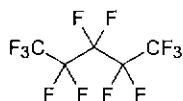
dodecafluoropentane

perflénapent

dodécafluoropentane

perflenapent

dodecafluoropentano

 C_5F_{12} 

perflisopentum

perflisopent

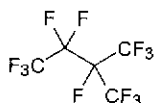
nonafluoro-2-(trifluoromethyl)butane

perflisopent

nonafluoro-2-(trifluorométhyl)butane

perflisopent

nonafluoro-2-(trifluorometil)butano

 C_5F_{12} **perifosinum**

perifosine

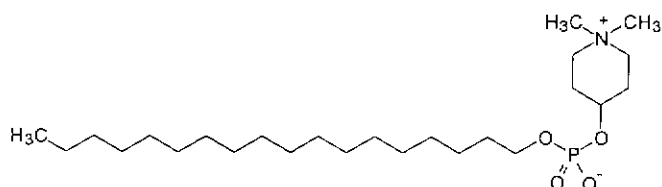
4-hydroxy-1,1-dimethylpiperidinium hydroxide, octadecyl hydrogen phosphate, inner salt

périfosine

1,1-diméthyl-4-[[[(octadécyloxy)oxydophosphoryl]oxy]pipéridinium

perfosina

1,1-dimetil-4-[[[(octadeciloxi)oxidofosforil]oxi]piperidinio

 $C_{25}H_{52}NO_4P$ **pexigananum**

pexiganan

glycyl-L-isoleucylglycyl-L-lysyl-L-phenylalanyl-L-leucyl-L-lysyl-L-lysyl-L-alanyl-L-lysyl-L-lysyl-L-phenylalanyl-glycyl-L-lysyl-L-alanyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-lysineamide

pexiganan

glycyl-L-isoleucyl-glycyl-L-lysyl-L-phénylalanyl-L-leucyl-L-lysyl-L-lysyl-L-alanyl-L-lysyl-L-lysyl-L-phénylalanyl-glycyl-L-lysyl-L-alanyl-L-phénylalanyl-L-valyl-L-lysyl-L-isoleucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-lysineamide

pexiganán

glicil-L-isoleucilglicil-L-lisil-L-fenilalanil-L-leucil-L-lisil-L-lisil-L-alanil-L-lisil-L-lisil-L-fenilalanilglicil-L-lisil-L-alanil-L-fenilalanil-L-valil-L-lisil-L-isoleucil-L-leucil-L-lisil-L-lisinaamida

 $C_{122}H_{210}N_{32}O_{22}$

$$\text{Gly-Ile-Gly-Lys-Phe-Leu-Lys-Lys-Ala-Lys-Lys-Phe-}$$

10

$$\text{Gly-Lys-Ala-Phe-Val-Lys-Ile-Leu-Lys-Lys-NH}_2$$

20

pibutidinum

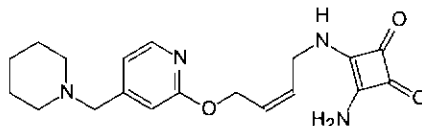
pibutidine

3-amino-4-[[[*Z*]-4-[[4-(piperidinomethyl)-2-pyridyl]oxy]-2-butenyl]amino]-3-cyclobutene-1,2-dione

pibutidine

3-amino-4-[[[*(2Z)*]-4-[[4-(pipéridin-1-ylméthyl)pyridin-2-yl]oxy]but-2-ényl]amino]cyclobut-3-ène-1,2-dione

pibutidina

3-amino-4-[[[*Z*]-4-[[4-(piperidinometil)-2-piridil]oxi]-2-butenil]amino]-3-ciclobuteno-1,2-diona $C_{19}H_{24}N_4O_3$ **pregabalinum**

pregabalin

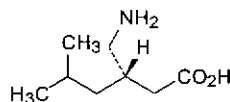
(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid

prégabaline

acide (3*S*)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque

pregabalina

ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanóico

 $C_8H_{17}NO_2$ **prucalopridum**

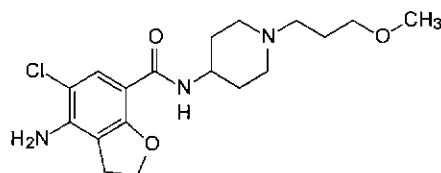
prucalopride

4-amino-5-chloro-2,3-dihydro-*N*-[1-(3-methoxypropyl)-4-piperidyl]-7-benzofurancarboxamide

prucalopride

4-amino-5-chloro-*N*-[1-(3-méthoxypropyl)pipéridin-4-yl]-2,3-dihydrobenzofurane-7-carboxamide

prucaloprida

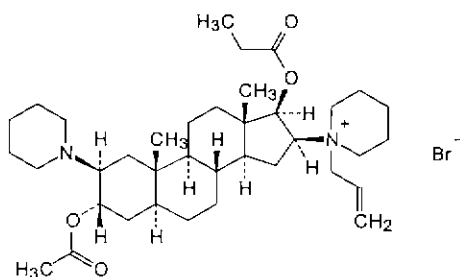
4-amino-5-cloro-2,3-dihidro-*N*-[1-(3-metoxipropil)-4-piperidil]-7-benzofurancarboxamida $C_{18}H_{26}ClN_3O_3$ 

rapacuronii bromidum

rapacuronium bromide

bromure de rapacuronium

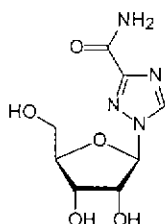
bromuro de rapacuronio

1-allyl-1-(3 α ,17 β -dihydroxy-2 β -piperidino-5 α -androstan-16 β -yl)piperidinium bromide, 3-acetate 17-propionatebromure de 1-[3 α -(acétyloxy)-2 β -(pipéridin-1-yl)-17 β -(propanoyloxy)-5 α -androstan-16 β -yl]-1-(prop-2-ényl)pipéridiniumbromuro de 1-alil-1-(3 α ,17 β -dihidroxi-2 β -piperidino-5 α -androstan-16 β -il)piperidinio, 3-acetato 17-propionato $C_{37}H_{61}BrN_2O_4$ **ribavirinum**

ribavirin

ribavirine

ribavirina

1- β -D-ribofuranosyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide1- β -D-ribofurannosyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide1- β -D-ribofuranosil-1*H*-1,2,4-triazolo-3-carboxamida $C_8H_{12}N_4O_5$ 

rifalazilum

rifalazil

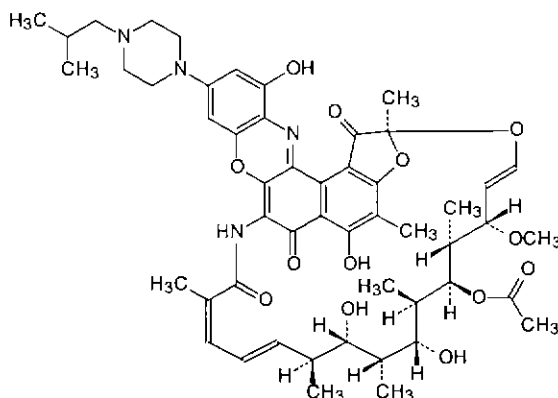
(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,12,21,23,25-pentahydroxy-10-(4-isobutyl-1-piperazinyl)-27-methoxy-2,4,16,20,22,24,26-heptamethyl-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)-6*H*-benzofuro[4,5-*a*]phenoxazine-1,6,15(2*H*)-trione 25-acetate

rifalazil

acétate de (16*Z*,18*E*,28*E*)-(2*S*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*)-5,12,21,23-tétrahydroxy-27-méthoxy-2,4,16,20,22,24,26-heptaméthyl-10-[4-(2-méthylpropyl)pipérazin-1-yl]-1,6,15-trioxo-1,2-dihydro-2,7-(époxy-pentadéca[1,11,13]triènimino)-6*H*-benzofuro[4,5-*a*]phénoxazin-25-yle

rifalazilo

25-acetato de (2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,12,21,23,25-pentahidroxi-10-(4-isobutil-1-piperazini)-27-metoksi-2,4,16,20,22,24,26-heptametil-2,7-(epoxipentadeca[1,11,13]trienimino)-6*H*-benzofuro[4,5-*a*]fenoxazina-1,6,15(2*H*)-triona

C₅₁H₆₄N₄O₁₃**robalzotanium**

robalzotan

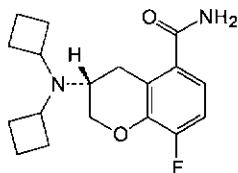
(*R*)-3-(dicyclobutylamino)-8-fluoro-5-chromancarboxamide

robalzotan

(3*R*)-3-(dicyclobutylamino)-8-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromène-5-carboxamide

robalzotán

(*R*)-3-(dicyclobutylamino)-8-fluoro-5-cromancarboxamida

C₁₈H₂₃FN₂O₂

ropizinium

ropizine

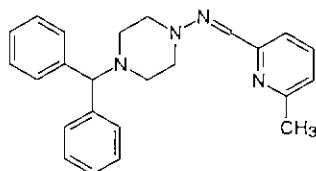
ropizine

ropizina

1-(diphenylmethyl)-4-[[[(6-methyl-2-pyridyl)methylene]amino]piperazine

4-(diphénylméthyl)-N-[[[(6-méthylpyridin-2-yl)méthylène]pipérazin-1-amine

1-(difenilmetil)-4-[[[(6-metil-2-piridil)metileno]amino]piperazina

 $C_{24}H_{26}N_4$ **rosiglitazone**

rosiglitazone

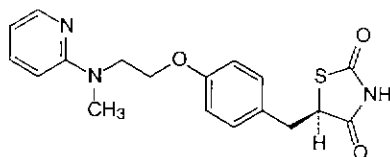
rosiglitazone

rosiglitazona

(±)-5-[p-[2-(methyl-2-pyridylamino)ethoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinedione

(5*RS*)-5-[4-[2-[méthyl(pyridin-2-yl)amino]éthoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione

(±)-5-[p-[2-(metil-2-piridilamino)etoxi]bencil]-2,4-tiazolidinadiona

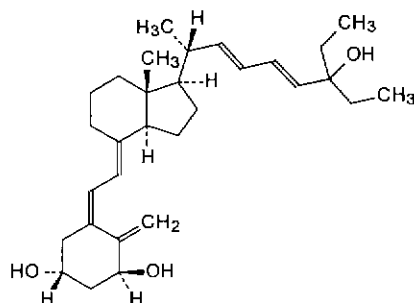
 $C_{18}H_{19}N_3O_3S$ and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero**seocalcitolum**

seocalcitol

séocalcitol

seocalcitol

(5*Z*,7*E*,22*E*,24*E*)-24a,26a,27a-trihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22,24-pentaene-1 α ,3 β ,25-triol(5*Z*,7*E*,22*E*,24*E*)-(1*S*,3*R*)-24a,26a,27a-trihomo-9,10-sécocholesta-5,7,10(19),22,24-pentaène-1,3,25-triol(5*Z*,7*E*,22*E*,24*E*)-24a,26a,27a-trihomo-9,10-secocholesta-5,7,10(19),22,24-pentaeno-1 α ,3 β ,25-triol

$C_{30}H_{46}O_3$ **silperisonum**

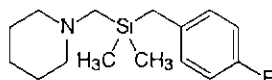
silperisone

1-[[*p*-fluorobenzyl]dimethylsilyl]methyl]piperidine

silpérisonne

1-[[*p*-(4-fluorobenzyl)diméthylsilyl]méthyl]pipéridine

silperisona

1-[[*p*-(fluorobencil)dimetilsilil]metil]piperidina $C_{15}H_{24}FNSi$ **sinapultidum**

sinapultide

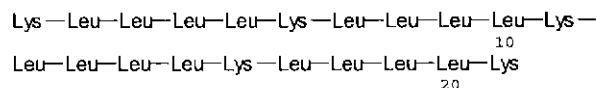
L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysine

sinapultide

L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-leucyl-L-lysine

sinapultida

L-lisil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-lisil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-lisil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-leucil-L-lisina

 $C_{126}H_{238}N_{26}O_{22}$ **sivelestatum**

sivelestat

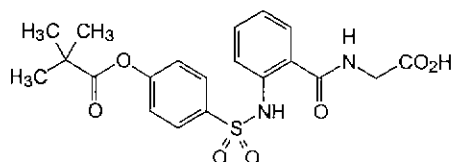
 α -(*p*-hydroxybenzenesulfonamido)hippuric acid, pivalate (ester)

sivélestat

acide 2-[[2-[[[4-[(2,2-diméthylpropanoyl)oxy]phényl]sulfonyl]amino]benzoyl]-amino]acétique

sivelestat

ácido α -(*p*-hidroxibencenosulfonamido)hipúrico, pivalato (éster)

$C_{20}H_{22}N_2O_7S$ **soterenolum**

soterenol

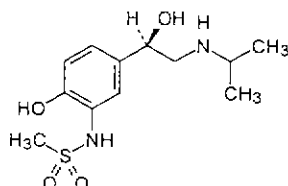
2'-hydroxy-5'-[1-hydroxy-2-(isopropylamino)ethyl]methanesulfonamide

stéréol

N-[2-hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1-méthyléthyl)amino]éthyl]phényl]=méthanesulfonamide

soterenol

2'-hidroxi-5'-[1-hidroxi-2-isopropilaminoetil] metanosulfonanilida

 $C_{12}H_{20}N_2O_4S$ and enantiomer
et énantiomère
y enantiómero**sulmazolum**

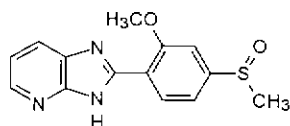
sulmazole

2-[2-methoxy-4-(methylsulfinyl)phenyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

sulmazole

2-[2-méthoxy-4-(méthylsulfinyl)phényl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine

sulmazol

2-[2-metoxi-4-(metilsulfinil)fenil]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina $C_{14}H_{13}N_3O_2S$ **sunepitronum**

sunepitron

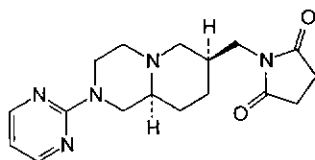
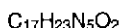
N-[[[(7*S*,9*aS*)-octahydro-2-(2-pyrimidinyl)-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-7-yl]methyl]succinimide

sunépitron

1-[[[(7*S*,9*aS*)-2-(pyrimidin-2-yl)octahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrazin-7-yl]méthyl]pyrrolidine-2,5-dione

sunepitrón

N-[[[(7*S*,9*aS*)-octahidro-2-(2-pirimidinil)-2*H*-pirido[1,2-*a*]pirazin-7-il]metil]succinimida



technetii ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) apclitidum
technetium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) apcítide

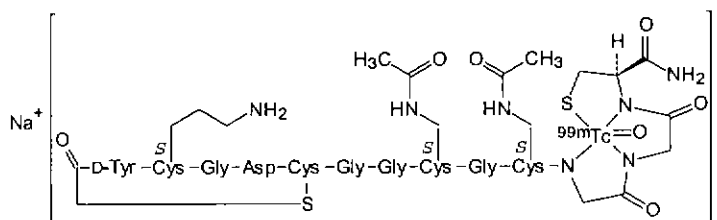
sodium hydrogen [*N*-(mercaptoacetyl)-*D*-tyrosyl-*S*-(3-aminopropyl)-*L*-cysteinylglycyl-*L*- α -aspartyl-*L*-cysteinylglycylglycyl-*S*-(acetamidomethyl)-*L*-cysteinylglycyl-*S*-(acetamidomethyl)-*L*-cysteinylglycylglycyl-*L*-cysteinamide cyclic (1 $\rightarrow$ 5)-sulfidato(5-)-*N*¹¹,*N*¹²,*N*¹³,*S*¹³]oxo[$^{99\text{m}}\text{Tc}$]technetate(V)

technétium ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) apcítide

hydrogéno [(1 $\rightarrow$ 5)-(sulfure cyclique) du [*N*-(sulfanylacétyl)-*D*-tyrosyl]-[*S*-(3-aminopropyl)-*L*-cystéinyl]-glycyl-*L*-aspartyl-*L*-cystéinyl-glycyl-glycyl-[*S*-(acétylamino)méthyl]-*L*-cystéinyl]-glycyl-[*S*-(acétylamino)méthyl]-*L*-cystéinyl]-glycyl-glycyl-*L*-cystéinamidato(5-)-*N*¹¹,*N*¹²,*N*¹³,*S*¹³]oxo[$^{99\text{m}}\text{Tc}$]technetate(V) de sodium

tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) apcítida

hidrógeno [*N*-(mercaptoacetil)-*D*-tiroxil-*S*-(3-aminopropil)-*L*-cisteinilglicil-*L*- α -aspartil-*L*-cisteinilglicilglicil-*S*-(acetamidometil)-*L*-cisteinilglicil-*S*-(acetamidometil)-*L*-cisteinilglicilglicil-*L*-cisteinamida (1 $\rightarrow$ 5)-sulfidato cíclico (5-)-*N*¹¹,*N*¹²,*N*¹³,*S*¹³]oxo[$^{99\text{m}}\text{Tc}$]tecnetato(V) de sodio



temocaprilatum
temocaprilat

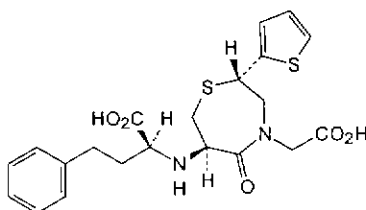
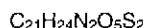
(+)-(2*S*,6*R*)-6-[[[(1*S*)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]tetrahydro-5-oxo-2-(2-thienyl)-1,4-thiazepine-4(5*H*)-acetic acid

témocaprilate

(+)-acide 2-[[[2*S*,6*R*]-6-[[[(1*S*)-1-carboxy-3-phénylpropyl]amino]-5-oxo-2-(thiophén-2-yl)tétrahydro-1,4-thiazépin-4(5*H*)-yl]acétique

temocaprilato

ácido (+)-(2*S*,6*R*)-6-[[[(1*S*)-1-carboxi-3-fenilpropil]amino]tetrahidro-5-oxo-2-(2-tienil)-1,4-tiazepina-4(5*H*)-acético



thiomersalum

thiomersal

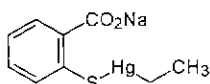
sodium ethylmercurithiosalicylate

thiomersal

2-(éthylmercurisulfanyl)benzoate de sodium

tiomersal

etilmercuritiosalicilato de sodio



thyrotropinum alfa

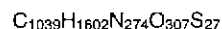
thyrotropin alfa

thyrotropin (human β -subunit protein moiety), complex with chorionic gonadotropin (human α -subunit protein moiety)

thyrotropine alfa

thyrotropine (humaine, partie protéique de 118 aminoacides de la sous-unité β), complexée à la gonadotropine chorionique (humaine, partie protéique de 92 aminoacides de la sous-unité α)

tiotropina alfa

tiotropina (humana, fracción proteica de 118 aminoácidos de la subunidad β), complejo con gonadotropina coriónica (humana, fracción proteica de 92 aminoácidos de la subunidad α)

APDVQDCPEC TLQENPFFSQ PGAPILQCMG CCFSRAYPTP
 LRSKKTMLVQ KNVTSSTCC VAKSYNRVTIV MGGFKVENHT
 ACHCSTCYH KS

FCIPTEYTMH IERRECAVCL TINTTICAGY CMTRDINGKL
 FLPKYALSQD VCTYRDFIYR TVEIPGCPLH VAPYFSYPVA
 LSCKCGKCNT DYSDCIHEAI KTNVCTKPQK SYLVGFSV

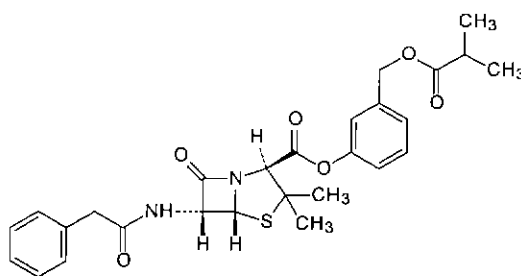
tifacoginum

tifacogin	<i>N</i> -L-alanylblood-coagulation factor LACI (human clone λ P9 protein moiety reduced)
tifacogine	<i>N</i> -L-alanylfacteur de coagulation sanguine LACI (partie protéique réduite produite par le clone humain λ P9)
tifacogina	<i>N</i> -L-alanilfactor de coagulación sanguínea LACI (fracción protéica reducida producida por el clón humano λ P9)
	$C_{1400}H_{2167}N_{395}O_{422}S_{23}$

ADSEDEEHT	IITDTELPPL	KLMHSFCAFK	ADDGPCKAIM
KRFFFNIFTR	QCEEFIYGGC	EGNQNRFESL	EECKKMCTRD
NANRIIKTTL	QQEKPDFCFL	EEDPGICRGY	ITRYFYNNQT
KQCERFKYGG	CLGNMNNFET	LEECKNICED	GPNGFQVDNY
GTQLNAVNS	LTPQSTKVPS	LFEFHGPSWC	LTPADRGLCR
ANENRFYYNS	VIGKCRPFKY	SGCGNENNF	TSKQECLRAC
KKGFIQRISK	GGLIKTKRKR	KKQRVKIAYE	EIFVKNM

tobicillinum

tobicillin	(+)- α -hydroxy- <i>m</i> -tolyl (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-(2-phenylacetamido)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate, isobutyrate (ester)
tobicilline	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,3-diméthyl-7-oxo-6-[(2-phénylacétyl)amino]-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptane-2-carboxylate de 3-[(2-méthylpropanoyl)oxy]méthyl]phényle
tobicillina	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,3-dimetil-7-oxo-6-(2-fenilacetamido)-4-tia-1-azabicyclo-[3.2.0]heptano-2-carboxilato de (+)- α -hidroxil- <i>m</i> -tolilo, isobutirato (éster)
	$C_{27}H_{30}N_2O_6S$



trastuzumabum

trastuzumab	immunoglobulin G 1 (human-mouse monoclonal rhuMab HER2 γ_1 -chain anti-human p185 ^{c-erbB2} receptor), disulfide with human-mouse monoclonal rhuMab HER2 light chain, dimer
trastuzumab	immunoglobuline G 1 (chaîne γ_1 de l'anticorps monoclonal de souris humanisé rhuMab HER2 dirigé contre le récepteur humain p185 ^{c-erbB2}), dimère du disulfure avec la chaîne légère de l'anticorps monoclonal de souris humanisé rhuMab HER2
trastuzumab	inmunoglobulina G 1 (cadena γ_1 del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuMab HER2 dirigido contra el receptor humano p185 ^{c-erbB2}), dímero del disulfuro con la cadena ligera del anticuerpo monoclonal humanizado de ratón rhuMab HER2

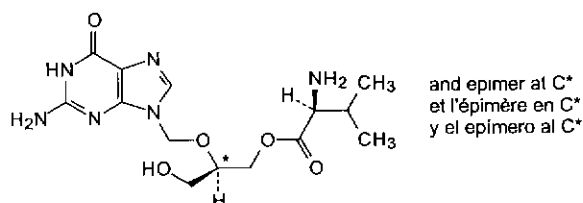
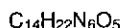
tremacamrum

tremacamra	1-453-glycoprotein ICAM 1 (human reduced)
tremacamra	glycoprotéine comprenant 453 amino-acides, constituée du domaine extracellulaire de la molécule d'adhésion intracellulaire-1 humaine (ICAM-1), obtenue par génie génétique
tremacamra	1-453-glicoproteína ICAM 1 (humana reducida)

QTSVSPSKVI LPRGGSVLVT CSTSCDQPKL LGIETPLPKK
ELLLPGNNRK VYELSNVQED SQPMCYSNCP DGQSTAKTFL
TVYWTPERVE LAPLPSWQPV GKNLTLRCQV EGGAPRANLT
VLLLRGEKEL KREPAVGEP A EVTTTVLVRR DHHGANFSCR
TELDLRPQGL ELFENTSAPY QLQTFVLPAT PPQLVSPRVL
EVDTQGTVVC SLDGLFPVSE AQVHLALGDQ RLNPVTVTYGN
DSFSAKASVS VTAEDGTQR LTCAVILGNQ SQETLQTVTI
YSFPAPNVIL TKPEVSEGTE VTVKCEAHPR AKVTLNGVPA
QPLGPRAQLL LKATPEDNGR SFSCSATLEV AGQLIHKNQT
RELRLVYGPR LDERDCPGNW TWPENSQQTP MCQAWGNPLP
ELKCLKDGT F PLPIGESVTV TRDLEGTLYLC RARSTQGEVT
REVTNVNLS P RYE

valganciclovirum

valganciclovir	L-valine, ester with 9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine
valganciclovir	(2 <i>S</i>)-2-amino-3-méthylbutanoate de (2 <i>RS</i>)-2-[(2-amino-6-oxo-1,6-dihydro-9 <i>H</i> -purin-9-yl)méthoxy]-3-hydroxypropyle
valganciclovir	L-valinato de 9-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoxi]metil]guanina

**xaliprodenum**

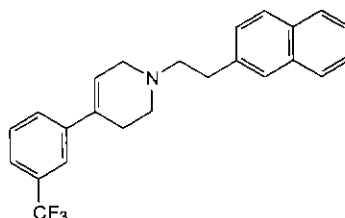
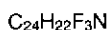
xaliproden

xaliprodenè

xaliprodeno

1,2,3,6-tetrahydro-1-[2-(2-naphthyl)ethyl]-4-(α,α-trifluoro-*m*-tolyl)pyridine

1-[2-(naphtalén-2-yl)éthyl]-4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,2,3,6-tétrahydropyridine

1,2,3,6-tetrahydro-1-[2-(2-naftil)etil]-4-(α,α-trifluoro-*m*-tolil)piridina**ziconotidum**

ziconotide

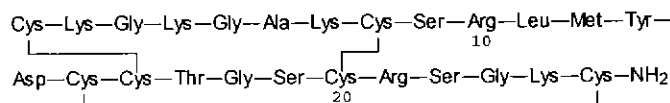
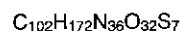
ziconotide

ziconotida

L-cysteinyl-L-lysylglycyl-L-lysylglycyl-L-alanyl-L-lysyl-L-cysteinyl-L-seryl-L-arginyl-L-leucyl-L-methionyl-L-tyrosyl-L-α-aspartyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-threonylglycyl-L-seryl-L-cysteinyl-L-arginyl-L-serylglycyl-L-lysyl-L-cysteinamide cyclic (1→16), (8→20), (15→25)-tris(disulfide)

(1→16), (8→20), (15→25)-tris(disulfure cyclique) du L-cystéinyl-L-lysyl-glycyl-L-lysyl-glycyl-L-alanyl-L-lysyl-L-cystéinyl-L-séryl-L-arginyl-L-leucyl-L-méthionyl-L-tyrosyl-L-aspartyl-L-cystéinyl-L-cystéinyl-L-thréonyl-glycyl-L-séryl-L-cystéinyl-L-arginyl-L-séryl-glycyl-L-lysyl-L-cystéinamide

(1→16), (8→20), (15→25)-tris(disulfuro cíclico) de L-cisteinil-L-lisilglicil-L-lisilglicil-L-alanil-L-lisil-L-cisteinil-L-seril-L-arginil-L-leucil-L-metionil-L-tirosil-L-α-aspartil-L-cisteinil-L-cisteinil-L-treonilglicil-L-seril-L-cisteinil-L-arginil-L-serilglicil-L-lisil-L-cisteinamida



AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 4

(WHO Chronicle, Vol. 16, No. 3, 1962)

p. 103 **chlorprothixenum**

chlorprothixene

replace the chemical name by the following:

(Z)-3-(2-chloro-9H-thioxanthen-9-ylidene)-N,N-dimethylpropan-1-amine

p. 114 **chlorprothixenum**

chlorprothixène

remplacer le nom chimique par:

(Z)-3-(2-chloro-9H-thioxanthén-9-ylidène)-N,N-diméthylpropan-1-amine

p. 154 **chlorprothixenum**

clorporotixeno

sustituyanse el nombre químico por.

(Z)-3-(2-cloro-9H-tioxanten-9-ilideno)-N,N-dimetilpropan-1-amina

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 5

(WHO Chronicle, Vol. 19, Nos. 4, 5, 6, 1965)

p. 9 **galantaminum**

galantamine

replace the chemical name by the following:

(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro
[3a,3,2-ef] [2] benzazepin-6-ol

Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 5

(Chronique OMS, Vol. 19, Nos. 4, 5, 6 1965)

p. 10 **galantaminum**

galantamine

remplacer le nom chimique par le suivant:

(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-méthoxy-11-méthyl-6H-benzofuro
[3a,3,2-ef] [2] benzazépine-6-ol

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 5

(Crónica de la OMS, Vol. 20, No. 6, 1966)

p. 259 **galantaminum**

galantamina

sustituyase el nombre químico por el siguiente

(4aS,6R,8aS)-4a,5,9,10,11,12-hexahidro-3-metoxi-11-metil-6H-benzofuro
[3a,3,2-ef] [2] benzazepina-6-ol

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 31**Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 31****Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Liste 31***(WHO Drug Information, Vol. 5, No. 3, 1991)*

p. 9 **nadroparinum calcium**
nadroparin calcium

replace the definition by the following:

Calcium salt of a low molecular mass heparin obtained by nitrous acid depolymerization of heparin from pork intestinal mucosa, followed by fractionation to eliminate selectively most of the chains with a molecular mass lower than 2000; the majority of the components have a 2-*O*-sulfo- α -L-idopyranosuronic acid structure at the non-reducing end and a 6-*O*-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol structure at the reducing end of their chain; the mass-average molecular mass ranges between 3600 and 5000 with a characteristic value of about 4300; the degree of sulfatation is about 2.1 per disaccharidic unit.

p. 109 **nadroparine calcique**

remplacer la description par la suivante:

Sel calcique d'une héparine de basse masse moléculaire obtenue par dépolymérisation, au moyen d'acide nitreux, d'héparine de muqueuse intestinale de porc; la majorité des composants de la nadroparine sodique possèdent une structure acide 2-*O*-sulfo- α -L-idopyranosuronique à l'extrémité non réductrice de leur chaîne et une structure 6-*O*-sulfo-2,5-anhydro-D-mannitol à l'extrémité réductrice de leur chaîne; la masse moléculaire relative moyenne est de 3600 à 5000, avec une valeur caractéristique de 4300 environ; le degré de sulfatation est 2.1 environ par unité disaccharidique.

p. 110 **nadroparina cálcica**

sustituyase la descripción por la siguiente:

Sal cálcica de una heparina de baja masa molecular obtenida por despolimerización con ácido nitroso de la heparina de la mucosa intestinal de cerdo seguida de fraccionamiento a fin de eliminar selectivamente la mayor parte de las cadenas de masa molecular inferior a 2000; la mayoría de los componentes tienen una estructura de ácido 2-*O*-sulfo- α -L-idopiranosurónico en el extremo no reductor y una estructura de 6-*O*-sulfo-2,5-anhidro-D-manitol en el extremo reductor de la cadena; la masa molecular relativa media es de 3600 a 5000, con un valor característico de 4300 aproximadamente; el grado de sulfatación es de 2.1 por unidad de disacárido.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 35**Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 35****Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 35***(WHO Drug Information, Vol. 9, No. 3, 1995)*

p. 8	<i>delete/supprimer/suprimase</i>	<i>insert/insérer/insértese</i>
	dacliximabum	daclizumabum
	dacliximab	daclizumab
	dacliximab	daclizumab
	dacliximab	daclizumab

Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 38*(WHO Drug Information, Vol. 11, No. 3, 1997)*

p. 174	<i>suprimase</i>	<i>insértese</i>
	omiloxetino	omiloxetina

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in uneven numbers of proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les numéros impaires des listes des DCIs proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en los números impares de las listas de DCI propuestas.

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名					
構 造 式					
効 能 ・ 効 果	2型糖尿病 ただし、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。				
用 法 ・ 用 量	通常、成人にはビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩として 50 mg/250 mg 又は 50 mg/500 mg を 1 日 2 回朝、夕に経口投与する。				
劇 薬 等 の 指 定					
市 販 名 及 び 有 効 成 分 ・ 分 量	エクメット配合錠 LD：1 錠中ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局）250 mg 含有 エクメット配合錠 HD：1 錠中ビルダグリプチン 50 mg 及びメトホルミン塩酸塩（日局）500 mg 含有				
毒 性	急性毒性試験（概略の致死量）				
	動物種		経口投与		
	ラット		□ 75+750 mg/kg ^{a, b}		
	イヌ		□ 40+400 mg/kg ^{a, b}		
	a：ビルダグリプチン+メトホルミン塩酸塩 b：用量漸増投与毒性試験の結果から推定				
	反復投与毒性試験（すべて経口投与）				
	動物種	投与期間 (週)	投与量 ^a (mg/kg/日)	無毒性量 ^a (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	2	10+100, 30+300, 60+600	雄： 10+100 雌： 60+600	≥ 30+300 mg/kg/日(雄)：下腹部の汚 れ，体重増加量↓，摂餌量↓ 60+600 mg/kg/日(雌)：下腹部の汚れ， 心臓重量↑
	ラット	13	10+100, 30+300, 100+1000	30+300	≥ 30+300 mg/kg/日：体重増加量↓(雄) 100+1000 mg/kg/日：下腹部の汚れ， 軟便，流涎，体重↓，体重増加量 ↓(雌)，摂餌量↓，網状赤血球数↓，心 臓重量↑，肝臓重量↑，胸腺重量↓，肺 胞内泡沫状マクロファージ集簇
	イヌ	2	1.25+12.5, 2.5+25, 5+50	5+50	≥ 1.25+12.5 mg/kg/日：肝臓重量↑(雄) ≥ 2.5+25 mg/kg/日：前立腺重量↓(雄)
イヌ	13	2.5+25, 5+50, 10+100→ 50 ^b	雄： 5+50 雌： 2.5+25	死亡：10+100→50 mg/kg/日群雌 2 例 ≥ 2.5+25 mg/kg/日：糞便異常(雌) ≥ 5+50 mg/kg/日：体重↓(雌) 10+100→50 mg/kg/日：嘔吐，流涎， 糞便異常(雄)，体重↓(雄)，摂餌量 ↓(雌)，前立腺重量↓(雄)	
a：ビルダグリプチン+メトホルミン塩酸塩 b：重篤な毒性が発現したため，投与 9 日にメトホルミン塩酸塩用量を減量 ↓：減少／低下，↑：増加					

副作用	副作用発現率 48 例/ 241 例 = 19.9%
	副作用の種類 例数
	便秘 7 例 (2.9%)
	アミラーゼ増加 6 例 (2.5%)
	下痢 5 例 (2.1%)
	悪心 4 例 (1.7%)
	空腹 3 例 (1.2%)
	(国内臨床試験においてビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩を投与した症例より)
会社	ノバルティス ファーマ株式会社 製剤：輸入

1.12 添付資料一覧

目 次

目 次	2
1 第 3 部	3
2 第 4 部	8
3 第 5 部	10

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2	データ又は報告書					
3.2.S	原薬					
3.2.S.1	一般情報【該当資料なし】					
3.2.S.2	製造					
3.2.S.2.1	Metformin hydrochloride Manufacturers	ノバルティス	－	国内	社内報告書	評価
3.2.S.3	特性【該当資料なし】					
3.2.S.4	原薬の管理					
3.2.S.4.1	【該当資料なし】					
3.2.S.4.2	【該当資料なし】					
3.2.S.4.3	【該当資料なし】					
3.2.S.4.4						
3.2.S.4.4-1	Vildagliptin (LAF237) Batch Analyses	ノバルティス	－	国内	社内報告書	評価
3.2.S.4.4-2	Metformin hydrochloride Batch Analyses	ノバルティス	－	国内	社内報告書	評価
3.2.S.4.5	【該当資料なし】					
3.2.S.5	標準品又は標準物質【該当資料なし】					
3.2.S.6	容器及び施栓系【該当資料なし】					
3.2.S.7	安定性【該当資料なし】					
3.2.P	製剤					
3.2.P.1	製剤及び処方					
3.2.P.1	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Description and Composition of the Drug Product	ノバルティス	－	国内	社内報告書	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯					
3.2.P.2-1	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Pharmaceutical Development	ノバルティス	－	国内	社内報告書	評価
3.2.P.2-2	LMF237 50/250, 50/500mg Film coated tablet Dissolution study for bio-equivalence evaluation for Japan [Part 1]: Report	ノバルティス	－	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2-3	LMF237 50/250, 50/500mg Film-coated tablet Dissolution study for bio-equivalence evaluation for Japan [Part 2]: Report	ノバルティス	－	海外	社内報告書	評価
3.2.P.2-4	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Clinical Trial Formulae	ノバルティス	－	国内	社内報告書	評価
3.2.P.3	製造					
3.2.P.3.1	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Manufacturers	ノバルティス	－	国内	社内報告書	評価
3.2.P.3.2	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Batch Formula	ノバルティス	－	国内	社内報告書	評価

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.P.3.3	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Description of Manufacturing Process and Process Controls	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.3.4	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Controls of Critical Steps and Intermediates	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.3.5	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Process Validation and/or Evaluation	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Control of Compendial Excipients	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.4.1-1	Specifications	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.1-2	Testing Monograph	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.1-3	Specifications	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.1-4	Testing Monograph	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.1-5	Specifications	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.1-6	Testing Monograph	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.2-1	Analytical Procedures	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.2-2	Analytical Procedures	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.2-3	Analytical Procedures	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-1	Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-2	Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.3-3	Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.4.4-1	Justification of Specifications	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.4.4-2	Justification of Specifications	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.4.4-3	Justification of Specifications	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.P.4.5	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Excipients of Human or Animal Origin	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.4.6	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Novel Excipients	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1-1	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Specifications	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.5.1-2	Eucreas (LMF 237) 50+250 mg Film-coated tablet Testing Monograph	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.1-3	LMF237 50 + 500 mg Film-coated tablet Testing Monograph	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.1-4	Eucreas (LMF237) 50 + 500 mg Film-coated tablet Testing Monograph	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.2	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Analytical Procedures	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-1	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Validation of Analytical Procedures	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-2	LMF237 25/250mg, 50/250mg, 25/500mg, 50/500mg, 50/850mg, 1000mg Film coated tablet Method validation: Identity by TLC	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-3	LMF237 25/250mg, 50/250mg, 25/500mg, 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg, placebo Film coated tablet Method validation: Identity by HPLC	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-4	LMF237 25/250mg, 50/250mg, 25/500mg, 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg Film coated tablet Method validation report:	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-5	LMF237 25/250mg, 25/500mg, 50/250mg, 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg Film coated tablet Method validation report: Dissolution by HPLC	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-6	LMF237 25/250mg, 25/500mg, 50/250mg, 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg Film coated tablet Method validation report: Dissolution by HPLC	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-7	LMF237 (Vildagliptin/Metformin HCl) 50/250mg and 50/500mg Film-coated tablet Method validation report: Dissolution by HPLC	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-8	LMF237 (Vildagliptin and Metformin HCl) 25/250mg, 25/500mg, 25/850mg, 25/1000mg, 50/250mg, 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg Film-coated tablet Method validation report: Related substance by GC	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.P.5.3-9	LMF237 (Vildagliptin/Metformin HCl) 50/250mg, 50/500mg Film-coated tablet Method validation report: Related substance [REDACTED] by GC [REDACTED]	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-10	LMF237 25/250mg,50/250mg,25/500mg,50/500mg,50/850mg, 50/1000mg Film coated tablet Method validation: Moisture content by Karl Fischer	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-11	LMF237 25/250mg, 50/250mg, 25/500mg, 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg Film-coated tablets Method validation report: Assay and related substances by HPLC	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-12	LMF237 (Vildagliptin/Metformin HCl) 50/250mg and 50/500mg Film-coated tablet Method validation report: Assay and related substances by HPLC [REDACTED]	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-13	LMF237 50+250mg Film coated tablet [REDACTED]	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-14	LMF237 50 + 500 mg, 50 + 850 mg, 50 + 1000 mg Film-coated tablets [REDACTED]	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-15	LMF237 25/250mg, 50/250mg, 25/500mg, 50/500mg, 50/850mg, 50/1000mg Film coated tablet Method validation: Uniformity of dosage units by content uniformity by HPLC	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-16	LMF237 (Vildagliptin/Metformin HCl) 50/250mg and 50/500mg Film-coated tablet Method validation report: Uniformity of dosage units by content uniformity by HPLC [REDACTED]	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.3-17	LMF237 25/250mg,50/250mg,25/500mg,50/500mg,50/850mg, 50/1000mg Film coated tablet Method validation report: UDU by content uniformity by HPLC	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.5.4	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Batch Analyses	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.5.5	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Characterization of Impurities	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.5.6	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Justification of Specifications	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
3.2.P.6-1	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Reference Standards or Materials	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.6-2	Vildagliptin Testing Monograph for Reference Substance	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間 及び 試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
3.2.P.7	容器及び施栓系					
3.2.P.7	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Container Closure System	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.8	安定性					
3.2.P.8.1-1	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Stability Summary and Conclusion	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.8.1-2	LMF237 50/250mg, 50/500mg Film-coated tablet Registration stability report - Summary	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.1-3	LMF237 (GalvusMet / Eucreas) 50+500mg,50+850mg,50+1000mg Film-coated tablet Stability commitment report: Summary and conclusion	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.2	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.8.3-1	LMF237 50/250 mg and 50/500 mg Film-coated tablets Stability Data	ノバルティス	—	国内	社内報告書	評価
3.2.P.8.3-2	LMF237 50/250mg, 50/500mg Film-coated tablet Registration stability report - Data tables	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.P.8.3-3	LMF237 (GalvusMet / Eucreas) 50+500mg,50+850mg,50+1000mg Film-coated tablet Stability commitment report: Data tables	ノバルティス	—	海外	社内報告書	評価
3.2.A	その他【該当資料なし】					
3.3	参考文献【該当資料なし】					

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2	試験報告書						
4.2.1	薬理試験【該当資料なし】						
4.2.2	薬物動態試験【該当資料なし】						
4.2.3	毒性試験						
4.2.3.1	単回投与毒性試験【該当資料なし】						
4.2.3.2	反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	LMF237: An oral (gavage) rising dose toxicity study in rats	ノバルティス	2011年1月～2011年12月	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-2	LMF237: 2-week oral (gavage) dose range-finding toxicity study in rats	ノバルティス	2011年1月～2011年12月	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-3	LMF237: 13-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 4-week recovery period	ノバルティス	2011年1月～2011年12月	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.2-4	LMF237: An oral (gavage) rising dose toxicity study in dogs	ノバルティス	2011年1月～2011年12月	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-5	LMF237: 2-week oral (gavage) range-finding toxicity study in dogs	ノバルティス	2011年1月～2011年12月	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.2-6	LMF237: 13-week oral (gavage) toxicity study in dogs with a 4-week recovery period	ノバルティス	2011年1月～2011年12月	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.3	遺伝毒性試験【該当資料なし】						
4.2.3.4	がん原性試験【該当資料なし】						
4.2.3.5	生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験【該当資料なし】						
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2-1	LMF237: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rats	ノバルティス	2011年1月～2011年12月	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.2-2	LMF237: An oral (gavage) embryo-fetal development toxicokinetic study in rats	ノバルティス	2011年1月～2011年12月	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.2-3	LMF237: An oral embryo-fetal development dose range-finding study in rabbits	ノバルティス	2011年1月～2011年12月	ノバルティス	海外	社内報告書	参考
4.2.3.5.2-4	LMF237: An oral (gavage) embryo-fetal development study in rabbits	ノバルティス	2011年1月～2011年12月	ノバルティス	海外	社内報告書	評価
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験【該当資料なし】						
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験【該当資料なし】						
4.2.3.6	局所刺激性試験【該当資料なし】						

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
4.2.3.7	その他の毒性試験						
4.2.3.7.1	抗原性試験【該当資料なし】						
4.2.3.7.2	免疫毒性試験【該当資料なし】						
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験【該当資料なし】						
4.2.3.7.4	依存性試験【該当資料なし】						
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験【該当資料なし】						
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6-1	LAF237 C4: Acute Oral Toxicity Study with Rats (Acute Toxic Class Method)	██████████	██████年██月██日～ ██████年██月██日	オーストリア	海外	社外報告書	評価
4.2.3.7.6-2	SUBACUTE 28-DAY ORAL TOXICITY WITH ██████████ ██████████ BY DAILY GAVAGE IN THE RAT	██████████	██████年██月██日～ ██████年██月██日	オランダ	海外	社外報告書	評価
4.2.3.7.6-3	LAF237 C4: Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Test	██████████	██████年██月██日～ ██████年██月██日	オーストリア	海外	社外報告書	評価
4.2.3.7.6-4	EVALUATION OF THE ABILITY OF ██████████ ██████████ TO INDUCE CHROMOSOME ABERRATIONS IN CULTURED PERIPHERAL HUMAN LYMPHOCYTES	██████████	██████年██月██日～ ██████年██月██日	オランダ	海外	社外報告書	評価
4.2.3.7.7	その他の試験【該当資料なし】						
4.3	参考文献【該当資料なし】						

添付資料 番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
5.2	全臨床試験一覧表						
5.2	全臨床試験一覧表	ノバルティス	—	—	国内	社内報告書	評価
5.3	試験報告書及び関連情報						
5.3.1	生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書【該当資料なし】						
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書						
5.3.1.2-1	Open label, single-dose, randomized, crossover study to evaluate bioequivalence between the fixed combination of LMF237 50/500 mg and free combination of vildagliptin 50 mg and metformin 500 mg tablets in Japanese healthy male subjects	ノバルティス	2013年12月14日～ 2013年2月16日	日本, 単施設	国内	社内報告書	評価
5.3.1.2-2	Open label, single-dose, randomized, crossover study to evaluate bioequivalence between the fixed combination of LMF237 50/250 mg and free combination of vildagliptin 50 mg and metformin 250 mg tablets in Japanese healthy male subjects	ノバルティス	2013年12月14日～ 2013年2月16日	日本, 単施設	国内	社内報告書	評価
5.3.1.3	In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書【該当資料なし】						
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	Quantitative determination of LAF237 and Metformin in human plasma by LC-MS/MS Amendment no. 2	ノバルティス	2013年3月7日	—	—	社内報告書	—
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書【該当資料なし】						
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書【該当資料なし】						
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書【該当資料なし】						
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study to compare the effect of 12 weeks treatment with LAF237 50 mg bid to placebo as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy	ノバルティス	2011年12月14日～ 2013年2月16日	日本, 計20施設	国内	社内報告書	評価
	CSR amendment 1	ノバルティス	2014年5月22日	—	国内	社内報告書	評価
5.3.5.1-2	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Study to Compare the Effect of 14 Weeks Treatment with LMF237 bid to Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Vildagliptin 50 mg bid Monotherapy	ノバルティス	2013年5月15日～ 2014年2月5日	日本, 計30施設	国内	社内報告書	評価

添付資料 番号	表 題	著 者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内／海外)	掲載誌	評価／参考
5.3.5.1-3	A multicenter, randomized, double-blind, active controlled study to compare the long-term effect of treatment with LAF237 50 mg bid to glimepiride up to 6 mg daily as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy	ノバルティス	2005年3月22日～ 2008年5月15日	アルゼンチン, ベルギー, カナダ, コロンビア, デンマーク, エジプト, エストニア, フィンランド, フランス, ドイツ, ギリシャ, グアテマラ, 香港, イスラエル, イタリア, ラトビア, リトアニア, オランダ, ペルー, 南アフリカ, スペイン, トルコ, ウクライナ, イギリス, 米国, 計402施設	海外	社内報告書	参考
	CSR amendment 1	ノバルティス	2014年8月28日	—	海外	社内報告書	参考
5.3.5.1-4	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active Controlled Study to Compare the Effect of 52 Weeks Treatment with LAF237 50 mg bid to Gliclazide up to 320 mg Daily as Add-On Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Monotherapy	ノバルティス	2005年1月24日～ 2009年1月19日	アルゼンチン, オーストラリア, ブラジル, カナダ, チリ, コロンビア, チェコ共和国, デンマーク, フランス, ドイツ, グアテマラ, ハンガリー, インド, イタリア, ペルー, ルーマニア, ロシア, スロバキア, スペイン, スイス, トルコ, イギリス, 計220施設	海外	社内報告書	参考
	CSR amendment 1	ノバルティス	2014年8月28日	—	海外	社内報告書	参考

[illegible]

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4 参考文献	(評価／参考の別：参考資料)	
5.4-1	Benford M, Milligan G, Pike J, et al. (2012) Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. Adv Ther; 29 (1):26-40.	海外
5.4-2	D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, et al. (2009) Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab; 94(1):81-8.	海外
5.4-3	Dailey G, Kim MS, Lian JF (2001) Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther; 23(8):1311-20.	海外
5.4-4	Green BD, Irwin N, Duffy NA, et al. (2006) Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1. Eur J Pharmacol; 547(1-3):192-9.	海外
5.4-5	Guillausseau PJ (2003) Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. Diabetes Metab; 29(1):79-81.	海外
5.4-6	Han S, Iglay K, Davies MJ, et al. (2012) Glycemic effectiveness and medication adherence with fixed-dose combination or coadministered dual therapy of antihyperglycemic regimens: a meta-analysis. Curr Med Res Opin; 28(6):969-77.	海外
5.4-7	Hinke SA, Kühn-Wache K, Hoffmann T, et al. (2002) Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. Biochem Biophys Res Commun; 291(5):1302-8.	海外
5.4-8	Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, et al. (2011) A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. Curr Med Res Opin; 27(6):1157-68.	海外
5.4-9	Kardas P (2005) The DIACOM study (effect of dosing frequency of oral antidiabetic agents on the compliance and biochemical control of type 2 diabetes). Diabetes Obes Metab; 7(6):722-8.	海外
5.4-10	Lavine JA and Attie AD (2010) Gastrointestinal hormones and the regulation of β -cell mass. Ann N Y Acad Sci; 1212:41-58.	海外
5.4-11	Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, et al. (2005) Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in type 2 diabetes. Diabet Med; 22(5):654-7.	海外
5.4-12	Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB, et al. (2011) Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. Clin Chem; 57(2):205-14.	海外
5.4-13	Mannucci E, Tesi F, Bardini G, et al. (2004) Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. Diabetes Nutr Metab; 17(6):336-42.	海外
5.4-14	Migoya EM, Bergeron R, Miller JL, et al. (2010) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors administered in combination with metformin result in an additive increase in the plasma concentration of active GLP-1. Clin Pharmacol Ther; 88(6):801-8.	海外

添付資料 番号	著者・表 題・掲載誌	報種類 (国内／海外)
5.4-15	Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, et al. (2013) Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycemic control during the years 2002-2011 in Japan (JDDM32). J Diabetes Invest; doi:10.1111/jdi.12183	海外
5.4-16	Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ (1997) Impact of dosage frequency on patient compliance. Diabetes Care; 20(10):1512-7.	海外
5.4-17	Scherthaner G (2010) Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in Type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care. Diabet Med; 27(7):739-43.	海外
5.4-18	Thayer S, Arondekar B, Harley C, et al. (2010) Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulfonylurea. Ann Pharmacother; 44(5):791-9.	海外
5.4-19	Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, et al. (2004) Metformin causes reduction of food intake and body weight gain and improvement of glucose intolerance in combination with depeptidyl peptidase IV inhibitor in Zucker fa/fa rats. J Pharmacol Exp Ther; 310(2):614-9.	海外
5.4-20	島健二, 遠藤治郎, 老籾宗忠, 他 (1994) グリコヘモグロビンの標準化に関する委員会報告. 糖尿病; 37(11):855-64.	国内
5.4-21	福島光夫, 谷口中, 清野裕 (2007) アジア人における糖尿病の特徴. Diabetes Frontier; 18(1):17-22.	国内