

選択的 DPP-4 阻害薬

[2 型糖尿病治療薬]

処方箋医薬品^{注)}

ビルダグリプチン錠

ビルダグリプチン錠 50mg「フェルゼン」

Vildagliptin Tablets [FELDSENF]

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	30600AMX00200000
** 販売開始	2024年12月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）




- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 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。]
- 2.3 重度の肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 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。]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ビルダグリプチン錠 50mg「フェルゼン」
有効成分	1 錠中 ビルダグリプチン 50mg
添加剤	D-マンニトール、クロスポビドン、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

販売名	ビルダグリプチン錠 50mg「フェルゼン」		
性状	白色～微黄白色の片面割線入りの素錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ等	直径：6.5mm 厚さ：2.5mm 質量：100mg		

4. 効能又は効果

2 型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意

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. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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、50mg を 1 日 1 回朝に投与するなど、慎重に投与すること。[9.2.1、16.6.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。[9.1.2、11.1.3 参照]
- 8.2 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 ヶ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.1 参照]
- 8.3 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。[11.1.5 参照]
- 8.4 本剤投与中は、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、本剤を 3 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。

8.5 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。[11.1.3 参照]

8.6 本剤と GLP-1 受容体作動薬はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・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
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取者

[8.1、11.1.3 参照]

9.1.3 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。[11.1.6 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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

用法及び用量の調節を行うこと。[7.、16.6.1 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害が悪化するおそれがある。[2.3 参照]

9.3.2 肝機能障害のある患者（重度の肝機能障害のある患者を除く）

肝機能障害が悪化するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下している。

10. 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。[16.5.1 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用を増強する薬剤 糖尿病用剤 スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系薬剤 ビグアナイド系薬剤 インスリン製剤 チアゾリジン系薬剤 α -グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進剤 GLP-1 受容体作動薬 SGLT2 阻害剤 イメグリミン等 β -遮断剤 サリチル酸剤 MAO 阻害剤 フィブラート系薬剤等 [11.1.3 参照]	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ため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用の増強による。
血糖降下作用を減弱する薬剤 アドレナリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	血糖値が上昇してコントロール不良になるおそれがある。血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用の減弱による。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 [11.1.2 参照]	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。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝炎、肝機能障害（いずれも頻度不明）

ALT 又は AST 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。ALT 又は AST 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。[8.2 参照]

11.1.2 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。[10.2 参照]

11.1.3 低血糖（頻度不明）

低血糖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。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。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。[8.1、8.5、9.1.2、10.2、17.1 参照]

11.1.4 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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。

11.1.5 急性膵炎（頻度不明）

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。[8.3 参照]

11.1.6 腸閉塞（頻度不明）

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。[9.1.3 参照]

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.8 類天疱瘡（頻度不明）

水疱、びらん等があらわれた場合には、皮膚科医と相談し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析により除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスを用いた 104 週間反復経口投与がん原性試験において、1,000mg/kg/日 (50mg 1 日 2 回用量でのヒト曝露量 (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。

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

また、カニクイザルの他の経口投与毒性試験において、20mg/kg/日以上用量で、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、ALT 及び AST) 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

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

ビルダグリプチン 50mg を単回経口投与したときの
血漿中薬物動態パラメータ

Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
272±77	2.00±1.26	1,139±80	1.77±0.23

n=6、平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

2 型糖尿病患者 (16 例) にビルダグリプチン 50mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの、投与 1 日目及び 7 日目の薬物動態パラメータを以下に示す。
血漿中トラフ濃度より算出した累積率はおよそ 1 であり、ビルダグリプチン 50mg を 1 日 2 回 7 日間反復投与したとき血漿中への累積は認められなかった^{2),3)}。

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

投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	Rac
1	524±186	*1.0 (0.5、2.0)	1,480±312	1.78±0.31	—
7	415±105	*1.0 (0.5、2.0)	1,490±344	2.41±0.77	1.01±0.11

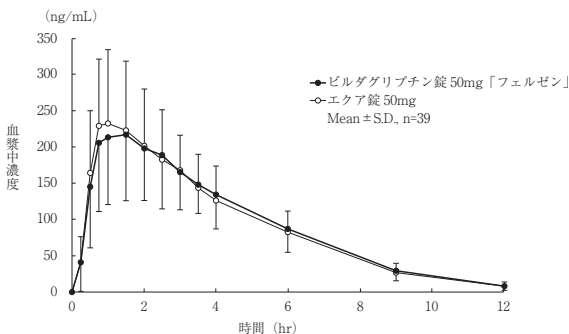
n=16、平均値±標準偏差、*：中央値 (最小値、最大値)、Rac：累積率 [投与 7 日目の AUC_{0-12hr}/投与 1 日目の AUC_{0-12hr}]

16.1.3 生物学的同等性試験

ビルダグリプチン錠 50mg 「フェルゼン」とエクア錠 50mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (ビルダグリプチンとして 50mg) 健康成人男性に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、Cmax) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
ビルダグリプチン錠 50mg 「フェルゼン」	1121.805 ±222.134	269.602 ±84.643	1.6±0.8	1.8±0.3
エクア錠 50mg	1111.369 ±206.175	291.075 ±76.421	1.7±0.8	1.8±0.2

(Mean±S.D., n=39)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 (24 例) にビルダグリプチン 100mg を食後に単回経口投与したとき、Cmax は空腹時投与に比べ 19%低下した。Tmax は、ビルダグリプチン投与前に食事を摂取することにより 1.75 時間から 2.5 時間に延長された⁵⁾ (外国人のデータ)。(本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。)

ビルダグリプチン 100mg を単回経口投与したときの
血漿中薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)
空腹時	538±149	*1.75 (0.75、4.0)	2,500±564
食後	431±95	*2.5 (0.5、6.0)	2,215±403

n=24、平均値±標準偏差、*：中央値 (最小値、最大値)

16.2.2 生物学的利用率

健康成人 (12 例) にビルダグリプチン 50mg を経口投与したときのバイオアベイラビリティは約 85%であった⁶⁾ (外国人のデータ)。

16.3 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⁷⁾。

16.4 代謝

16.4.1 ビルダグリプチンは CYP2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2E1、2J2、3A4 では代謝されなかった。また、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5 を阻害せず、CYP1A2、2C8、2B6、2C9、2C19、3A を誘導しなかった⁸⁾⁻¹⁰⁾ (*in vitro*)。

16.4.2 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化代謝物 (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ベチルジペプチダーゼ-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¹¹⁾⁻¹⁵⁾ (外国人のデータ)。(本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。)

16.5 排泄

16.5.1 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/hr (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^{1),16)}。[10. 参照]

16.5.2 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¹¹⁾ (外国人のデータ)。(本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。)

16.5.3 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等によって輸送されない。また、P 糖蛋白の輸送基質であることが示されている (みかけの K_m 値が 0.5mM 以上) ¹⁷⁾ (*in vitro*)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 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_{0-24hr} 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¹⁸⁾。

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_{0-24hr} 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_{0-24hr} 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_{0-24hr} 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¹⁹⁾ (外国人のデータ)。(本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。)[7.、9.2.1 参照]

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 (hr)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	CL _R (L/hr)
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：CLCr が 50~80mL/min、中等度：CLCr が 30~50mL/min、

重度：CLCr が 30mL/min 未満

16.6.2 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 AUC_{0-t} は、それぞれ 20% 及び 8% 低下したが、重度の肝機能障害患者では 22% 上昇した。軽度、中等度の肝機能障害患者の C_{max} は健康被験者と比べて約 25% 低かったが、重度の肝機能障害患者では健康被験者と同程度であった。軽度、中等度、重度の肝機能障害患者の M20.7 の AUC_{0-t} は、健康被験者と比べてそれぞれ 27%、49%、92% 高く、同様に C_{max} はそれぞれ 23%、46%、65% 高かった^{20),21)} (外国人のデータ)。(本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。)

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)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
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

16.6.3 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 C_{max} は、非高齢者（18~40 歳）に比較してそれぞれ 1.32 倍及び 1.18 倍高かった²²⁾ (外国人のデータ)。(本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。)

16.7 薬物相互作用

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 C_{max} 及び AUC_{0-12hr} は単独投与時と比べそれぞれ 34% 及び 23% 低下したが、DPP-4 阻害への影響は認められなかったことから、ボグリボースとの併用時にビルダグリプチンの用量調節は必要ないと考えられた²³⁾。

外国人健康成人を対象にアムロジピン、バルサルタン、シンバスタチン、ラミプリル、ワルファリン、ジゴキシン、また、外国人 2 型糖尿病患者を対象にグリブド、ピオグリタゾン、メトホルミンとの薬物間相互作用を検討した。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²⁴⁾⁻²⁹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者（291 例）を対象に、ビルダグリプチン 10、25、50mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与し、プラセボ対照、二重盲検、比較試験を実施した。主要評価項目を HbA1c (JDS) 値の投与前からの変化量として実施した。低血糖症の発現割合はビルダグリプチン 10、25、50mg 及びプラセボが、それぞれ 4.2% (71 例中 3 例)、0% (72 例中 0 例)、2.6% (76 例中 2 例) 及び 1.4% (72 例中 1 例) であった^{30),31)}。(本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。)

プラセボ対照二重盲検比較試験（12 週時）の結果

	HbA1c (JDS) (%)	
	投与前からの変化量	プラセボとの差
プラセボ	0.28	—
ビルダグリプチン 10mg 1 日 2 回	-0.53	-0.82 [#]
ビルダグリプチン 25mg 1 日 2 回	-0.67	-0.95 [#]
ビルダグリプチン 50mg 1 日 2 回	-0.92	-1.20 [#]

#：p<0.001（閉手順により検定の多重性を調整）

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者（239 例）を対象に、ビルダグリプチン 50mg 1 日 1 回、50mg 1 日 2 回、100mg 1 日 1 回又はプラセボを 12 週間経口投与し、プラセボ対照、二重盲検、比較試験を実施した。主要評価項目を HbA1c (JDS) 値の投与前からの変化量として実施した。投与 12 週の HbA1c (JDS) 値の変化量 (50mg 1 日 1 回、50mg 1 日 2 回、100mg 1 日 1 回、プラセボ) は、それぞれ -0.78%、-0.86%、-0.86%、0.13% であり、ビルダグリプチンはプラセボに対し、いずれも有意な低下を示し (p<0.001、有意水準 5% (Hochberg のステップアップ法))、血糖コントロールを改善させた。また、低血糖症はいずれの投与群でも認められなかった³²⁾。(本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。)

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者（380 例）を対象に、ビルダグリプチン 50mg 1 日 2 回又はボグリボース 0.2mg 1 日 3 回を 12 週間経口投与し、実薬対照、二重盲検、比較試験を実施した。主要評価項目を HbA1c (JDS) 値の投与前からの変化量として実施した。低血糖症の発現割合はビルダグリプチンが 0% (188 例中 0 例)、ボグリボースが 0.5% (192 例中 1 例) であった^{33),34)}。

実薬対照二重盲検比較試験（12 週時）の結果

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

※：p<0.001

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

食事療法、運動療法に加えスルホニルウレア剤単独で血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者（202 例）を対象に、ビルダグリプチン 50mg 1 日 2 回又はプラセボをスルホニルウレア剤に加え 12 週間経口投与し、プラセボ対照、二重盲検、比較試験を実施した。主要評価項目を HbA1c (JDS) 値の投与前からの変化量として実施した。投与 12 週の HbA1c (JDS) 値の変化量はビルダグリプチンが -1.00%、プラセボが -0.06% であり、ビルダグリプチンはプラセボに対し、有意 (p<0.001) な低下を示し、血糖コントロールを改善させた。また、低血糖症の発現割合はビルダグリプチンが 2.0% (102 例中 2 例)、プラセボが 1.0% (100 例中 1 例) であった^{35),36)}。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

食事療法、運動療法のみで血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者（103 例）、もしくは、食事療法、運動療法に加えスルホニルウレア剤単独で血糖コントロールが十分に得られていない 2 型糖尿病患者（53 例）を対象に、ビルダグリプチン 50mg 1 日 2 回もしくはスルホニルウレア剤に加えビルダグリプチン 50mg 1 日 2 回を 52 週間経口投与し、長期投与試験を実施した。主要評価項目は長期投与時の安全性を確認することとした。いずれも投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。最終評価時の HbA1c (JDS) 値の変化量はそれぞれ -0.80%、-0.64% であった。また、低血糖症の発現割合はビルダグリプチン単剤投与が 0% (103 例中 0 例)、スルホニルウレア剤との併用療法が 3.8% (53 例中 2 例) であった³⁷⁾。

17.1.6 国内第Ⅲ相試験

食事療法、運動療法に加えメトホルミン、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（58 例、62 例、62 例、63 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、長期投与試験を実施した。主要評価項目は長期併用投与時の安全性を確認することとした。いずれも投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。最終評価時の HbA1c (JDS) 値の変化量はメトホルミンとの併用では -0.75%、チアゾリジン剤との併用では -0.92%、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用では -0.94%、グリニドとの併用では -0.64% であった。また、低血糖症の発現割合はメトホルミンとの併用では 1.7% (58 例中 1 例) であった。チアゾリジン剤、α-グルコシダーゼ阻害剤、グリニドとの併用では低血糖症は認められなかった³⁸⁾。[11.1.3 参照]

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内製造販売後臨床試験

食事療法、運動療法に加えインスリン製剤単独又はインスリン製剤に加えメトホルミン併用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（156 例）を対象に、ビルダグリプチン 50mg 1 日 2 回又はプラセボをインスリン製剤併用下で 12 週間経口投与し、プラセボ対照、二重盲検、比較試験を実施した。主要評価項目は HbA1c (NGSP) 値の投与前からの変化量とした。投与 12 週の HbA1c (NGSP) 値の変化量はビルダグリプチンが -1.01%、プラセボが -0.11% であり、ビルダグリプチンはプラセボに対し、有意 (p<0.001) な低下を示し、血糖コントロールを改善させた。また、低血糖症の発現割合はビルダグリプチンが 6.4% (78 例中 5 例)、プラセボが 1.3% (78 例中 1 例) であった³⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は、インスリン分泌促進作用及びグルカゴン分泌抑制作用を有し、糖代謝において重要な役割を果たしている。ビルダグリプチンは、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⁴⁰⁾⁻⁴²⁾。

18.2 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⁴³⁾。また、ビルダグリプチンは、ヒト DPP-4 (組換え体) に対して高い親和性を示し、K_i 値は 2~3nM であった⁴⁰⁾。

18.3 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²⁾。

18.4 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、インスリンクランプ試験を実施したところ、インスリン抵抗性を表す指標が改善した^{44),45)} (外国人のデータ)。

18.5 血糖降下作用及び耐糖能改善作用

18.5.1 前糖尿病期及び2型糖尿病のカニクイザルにビルダグリプチンを 1日1回10週間反復経口投与すると、HbA_{1c} が、投与前値に比較してそれぞれ 0.6%及び 1.2%低下した⁴⁶⁾。

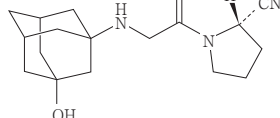
18.5.2 2型糖尿病患者にビルダグリプチン 50mg を 1日2回7日間反復経口投与すると、食後血糖及び空腹時血糖が低下した²⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：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

化学構造式：



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、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすい。

22. 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

23. 主要文献

- 健康成人を対象とした単回投与試験 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6-2.1.1)
- He Y.-L, et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2010; 48 (9) : 582-595
- 2型糖尿病患者を対象とした反復投与試験 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6-3.2.2)
- 社内資料：生物学的同等性試験 (ビルダグリプチン錠 50mg「フェルゼン」)
- 健康成人を対象とした食事による薬物動態への影響 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6-1.1.2)
- He Y.-L, et al. : Clin. Pharmacokinetics. 2007; 46 (9) : 787-802
- 蛋白結合に関する検討 (*in vitro*) (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.4-4.2)
- CYP代謝に関する検討 (*in vitro*) (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.4-7.2.2、2.6.5.10)
- CYP阻害に関する検討 (*in vitro*) (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.4-7.2.1)
- CYP誘導に関する検討 (*in vitro*) (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.4-7.2.3)
- He H, et al. : Drug Metab. Dispos. 2009; 37 (3) : 536-544
- 健康成人を対象とした単回投与試験 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6-2.1.6)
- 代謝 (エクスア錠：2010年1月20日承認、審査報告書)
- ヒトでの主要代謝物の *in vitro* における活性 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.2-3.1.2)
- in vivo* 代謝 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.4-5.1)
- in vivo* トランスポーターに関する検討 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.4-7.1.2)
- in vitro* トランスポーターに関する検討 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.4-7.1.1)
- 腎機能障害患者における薬物動態の検討 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6-2.3.3)
- He Y.-L, et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013; 51 (9) : 693-703
- He Y.-L, et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2007; 63 (7) : 677-686
- 肝機能障害患者 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6-2.3.2)
- He Y.-L, et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2008; 65 (3) : 338-346

- Yamaguchi M, et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2013; 51 (8) : 641-651
- He Y.-L, et al. : J. Clin. Pharmacol. 2008; 48 (1) : 85-95
- Ayalasomayajula SP, et al. : Curr. Med. Res. Opin. 2007; 23 (12) : 2913-2920
- He Y.-L, et al. : Curr. Med. Res. Opin. 2007; 23 (5) : 1131-1138
- He Y.-L, et al. : J. Clin. Pharmacol. 2007; 47 (8) : 998-1004
- Serra D, et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 46 (7) : 233-240
- He Y.-L, et al. : Curr. Med. Res. Opin. 2009; 25 (5) : 1265-1272
- Kikuchi M, et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 2009; 83 (2) : 233-240
- 国内第Ⅱ相試験 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6-4.1.1)
- 菊池方利ほか：新薬と臨牀. 2010; 59 (2) : 121-136
- Iwamoto Y, et al. : Diabetes Obes. Metab. 2010; 12 (8) : 700-708
- 国内第Ⅲ相試験 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6-4.1.3)
- Kikuchi M, et al. : Diabetes Res. Clin. Pract. 2010; 89 (3) : 216-223
- 国内第Ⅲ相試験 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.7.6-4.1.4)
- 菊池方利ほか：新薬と臨牀. 2010; 59 (2) : 137-154
- 小田原雅人ほか：新薬と臨牀. 2012; 61 (12) : 2593-2611
- Hirose T, et al. : Diabetes Ther. 2015; 6 (4) : 559-571
- 各種 DPP に対する阻害作用の検討 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.2-2.1.2.2)
- DPP-4 に対する阻害様式の検討 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.2-2.1.1.3)
- Ahrén Bo : Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 21 (4) : 517-533
- DPP-4 に対する阻害活性の検討 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.2-2.1.1.1)
- Azuma K, et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93 (2) : 459-464
- インスリン抵抗性に対する作用 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.5-3.2.2.6)
- 前糖尿病期及び2型糖尿病カニクイザルの HbA_{1c} に対する検討 (エクスア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要 2.6.2-2.2.4.2.4)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社フェルゼンファーマ 安全管理部

〒105-0001 東京都港区虎ノ門1-1-18 ヒューリック虎ノ門ビル

TEL : 03-6368-5160 FAX : 03-3580-1522

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

DAITO **ダイト株式会社**

富山県富山市八日町326番地

26.2 販売元



株式会社フェルゼンファーマ

札幌市中央区北10条西24丁目3番地