医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019 年更新版)に準拠して作成

選択的 DPP-4 阻害薬
[2 型糖尿病治療薬]
ビルダグリプチン錠

ビルダグリプチン錠 50mg「トーワ」

VILDAGLIPTIN TABLETS 50mg “TOWA”

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 錠中 ビルダグリプチン 50mg 含有
一般名	和名：ビルダグリプチン（JAN） 洋名：Vildagliptin（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024 年　8 月　15 日 薬価基準収載年月日：2024 年 12 月　6 日 販売開始年月日：2024 年 12 月　6 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：　東和薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	東和薬品株式会社　学術部 DI センター TEL　0120-108-932　　FAX　06-7177-7379 https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

本 IF は 2025 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、ＩＦ記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目 ……1
1．開発の経緯 ……1
2．製品の治療学的特性 ……1
3．製品の製剤学的特性 ……1
4．適正使用に関して周知すべき特性 ……1
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項 ……1
6．RMP の概要 ……1

Ⅱ. 名称に関する項目 ……2
1．販売名 ……2
2．一般名 ……2
3．構造式又は示性式 ……2
4．分子式及び分子量 ……2
5．化学名（命名法）又は本質 ……2
6．慣用名、別名、略号、記号番号 ……2

Ⅲ. 有効成分に関する項目 ……3
1．物理化学的性質 ……3
2．有効成分の各種条件下における安定性 ……3
3．有効成分の確認試験法、定量法 ……3

Ⅳ. 製剤に関する項目 ……4
1．剤形 ……4
2．製剤の組成 ……4
3．添付溶解液の組成及び容量 ……4
4．力価 ……4
5．混入する可能性のある夾雑物 ……5
6．製剤の各種条件下における安定性 ……5
7．調製法及び溶解後の安定性 ……7
8．他剤との配合変化（物理化学的変化） ……7
9．溶出性 ……7
10. 容器・包装 ……9
11. 別途提供される資材類 ……9
12. その他 ……9

Ⅴ. 治療に関する項目 ……10
1．効能又は効果 ……10
2．効能又は効果に関連する注意 ……10
3．用法及び用量 ……10
4．用法及び用量に関連する注意 ……10
5．臨床成績 ……10

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 ……13
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ……13
2．薬理作用 ……13

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 ……14
1．血中濃度の推移 ……14
2．薬物速度論的パラメータ ……16
3．母集団（ポピュレーション）解析 ……16
4．吸収 ……16
5．分布 ……16
6．代謝 ……17
7．排泄 ……17
8．トランスポーターに関する情報 ……17
9．透析等による除去率 ……17
10. 特定の背景を有する患者 ……18
11. その他 ……19

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 ……20
1．警告内容とその理由 ……20
2．禁忌内容とその理由 ……20
3．効能又は効果に関連する注意とその理由 ……20
4．用法及び用量に関連する注意とその理由 ……20
5．重要な基本的注意とその理由 ……20
6．特定の背景を有する患者に関する注意 ……20
7．相互作用 ……21
8．副作用 ……22
9．臨床検査結果に及ぼす影響 ……23
10. 過量投与 ……23
11. 適用上の注意 ……23
12. その他の注意 ……24

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ……25
1．薬理試験 ……25
2．毒性試験 ……25

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ……26
1．規制区分 ……26
2．有効期間 ……26
3．包装状態での貯法 ……26
4．取扱い上の注意 ……26
5．患者向け資材 ……26
6．同一成分・同効薬 ……26
7．国際誕生年月日 ……26
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 ……26
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ……26
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……26
11. 再審査期間 ……26
12. 投薬期間制限に関する情報 ……26
13. 各種コード ……26
14. 保険給付上の注意 ……26

ⅩⅠ. 文献 ……26
1．引用文献 ……27
2．その他の参考文献 ……28

ⅩⅡ. 参考資料 ……28
1．主な外国での発売状況 ……28
2．海外における臨床支援情報 ……28

ⅩⅢ. 備考 ……29
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ……29
2．その他の関連資料 ……30

略 語 表

略語	略語内容
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma concentration- time curve：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}th}$	area under the drug plasma concentration- time curve (time 0 to last measurable time point)：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～測定可能な最終時点）
CLcr	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL_R	renal clearance：腎クリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration：最高血漿中薬物濃度
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
DPP-4	dipeptidyl peptidase-IV：ジペプチジルペプチダーゼ-4
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
JDS	Japan Diabetes Society：日本糖尿病学会
Ki	inhibition constant：阻害定数
NGSP	National GlycohemoglobinStandardization Program
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
$T_{1/2}$	elimination half-life：消失半減期
Tmax	time taken to reach maximum drug concentration：最高血漿中薬物濃度到達時間

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ビルダグリプチンは選択的 DPP-4 阻害薬（2 型糖尿病治療薬）であり、本邦では 2010 年から製造販売されている。

東和薬品株式会社が後発医薬品として、ビルダグリプチン錠 50mg「トーワ」の開発を企画し、薬食発第 1121 第 2 号（平成 26 年 11 月 21 日）に基づき、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2024 年 8 月に承認を取得、2024 年 12 月に発売した。

２．製品の治療学的特性

(1) 本剤は、ビルダグリプチンを有効成分とする選択的 DPP-4 阻害薬であり「2 型糖尿病」の効能又は効果を有する。　（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

(2) 重大な副作用として肝炎、肝機能障害、血管性浮腫、低血糖、横紋筋融解症、急性膵炎、イレウス、間質性肺炎、類天疱瘡が報告されている。　（「Ⅷ．8．(1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

・有効成分の苦味を考慮してフィルムコーティング錠として開発
・分割性を考慮した形状
・錠剤両面に製品名と含量を印刷。分割後の錠剤に「ビルダ 50」の表示が残る
（「Ⅳ．1．(2) 製剤の外観及び性状」の項参照）
・同一ステムの識別性を考慮し、PTP シートの製品名の文字サイズを調整
・PTP シートに薬効［糖尿病用薬］を表示
・PTP シートに服薬指導箋にアクセスできる QR コードを表示（裏面）
・PTP シートに 1 錠ごとに GS1 コードを表示（裏面）。専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることで、最新の電子添文等を参照可能

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和　　名

ビルダグリプチン錠 50mg「トーワ」

(2) 洋　　名

VILDAGLIPTIN TABLETS 50mg　“TOWA”

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格（含量）＋「屋号」
〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」（平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号）に基づく〕

２．一般名

(1) 和　　名（命名法）

ビルダグリプチン（JAN）

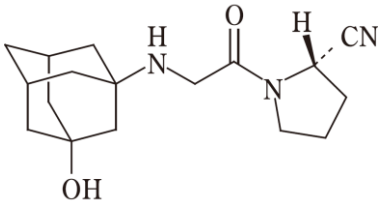
(2) 洋　　名（命名法）

Vildagliptin（JAN、γ-INN）

(3) ステム

dipeptidyl aminopeptidase-IV inhibitors：-gliptin

３．構造式又は示性式



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{17}H_{25}N_3O_2$
分子量：303.40

５．化学名（命名法）又は本質

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

６．慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色又は微灰白色の結晶性の粉末又は粉末である。

(2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

主薬が苦味を有するため、フィルムコーティング錠とした。

(2) 製剤の外観及び性状

性状		白色の割線入りのフィルムコーティング錠		
本体表示	表	ビルダ 50		
	裏	ビルダグリプチン 50 トーワ		
外形		表	裏	側面
直径（mm）		8.1		
厚さ（mm）		3.6		
質量（mg）		181		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「Ⅳ.6　製剤の各種条件下における安定性」の項参照

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

1 錠中の有効成分	ビルダグリプチン 50mg
添加剤	ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、無水乳糖、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、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

６．製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験 [1)]

包装形態：PTP 包装し貼り合わせアルミ箔包装した製品
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの フィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	97.8～102.6	97.4～102.1
含量(%)	99.0～99.6	98.4～99.1

包装形態：ポリエチレン瓶に入れた製品(乾燥剤入り)
試験条件：40℃、75%RH、3 ロット(n=3)

試験項目	開始時	6 箇月
性状	白色の割線入りの フィルムコーティング錠	同左
確認試験	規格内	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	同左
溶出率(%)	97.8～102.6	98.4～102.4
含量(%)	99.0～99.6	98.8～99.3

最終包装製品を用いた加速試験の結果、ビルダグリプチン錠 50mg「トーワ」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装状態における安定性 2)

《試験条件》

温度：40℃、遮光、気密容器

湿度：25℃、75%RH、遮光、シャーレ（ラップで覆う）

光　：25℃、60%RH、3000lx、シャーレ（ラップで覆う）

試験項目	開始時	温度	湿度	光
		3 箇月	3 箇月	120 万 lx・hr
外観	白色の割線入りの フィルムコーティング錠	変化なし	変化なし	変化なし
含量	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
規格：95.0～105.0%	99.6%	100.1%	99.2%	100.3%
硬度	規格内	変化なし	変化あり＊ （規格内）	変化なし
規格（参考値）： 20N 以上	74N	73N	33N	60N
溶出性	規格内	変化なし	変化なし	変化なし
類縁物質	規格内	変化なし	変化なし	変化なし

＊：74N（開始時）→32N（規格内、1 箇月）→33N（規格内、3 箇月）

注)「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価した。

【評価基準】

分類	外観	含量	硬度	崩壊性 溶出性 類縁物質
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合	含量低下が 3%未満の場合	硬度変化が 30%未満の場合	規格値内の場合
変化あり （規格内）	わずかな色調変化（退色等）等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合	含量低下が 3%以上で、規格値内の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）以上の場合	
変化あり （規格外）	形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している場合	規格値外の場合	硬度変化が 30%以上で、硬度が 2.0kgf（20N）未満の場合	規格値外の場合

(3) 分割後の安定性 3)

保存形態：PP 遠沈管（開放）*1
試験条件：25℃、60%RH、遮光保存、1 ロット(n=3*2)

試験項目	分割直後	90 日目
性状	白色の分割された フィルムコーティング錠	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	
溶出率(%)	92.4～107.1	93.1～103.8
含量(%)	99.1～99.3	98.7

＊1：溶出率のみプレート（開放）
＊2：溶出率のみ n=2 で実施したデータ

保存形態：シャーレ（ラップで覆う）*1
試験条件：25℃、60%RH、4000lx、1 ロット(n=3*2)

試験項目	分割直後	120 万 lx・hr
性状	白色の分割された フィルムコーティング錠	同左
純度試験	規格内	同左
製剤均一性	規格内	
溶出率(%)	92.4～107.1	94.7～107.2
含量(%)	99.1～99.3	99.2～99.7

＊1：溶出率のみプレート（ラップで覆う）
＊2：溶出率のみ n=2 で実施したデータ

分割後の安定性試験(25℃、相対湿度 60%、遮光保存(90 日間)及び 25℃、相対湿度 60%(120 万 lx・hr))の結果、ビルダグリプチン錠 50mg「トーワ」はそれぞれの試験項目で、ほとんど変化を認めなかった。

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

(1) 規格及び試験方法 4)

ビルダグリプチン錠 50mg「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

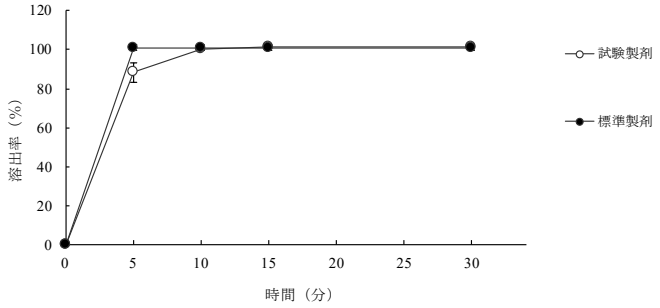
方　法：日局溶出試験法（パドル法）
試験液：溶出試験第 2 液　900mL
回転数：75rpm
測定法：液体クロマトグラフィー
規　格：15 分間の溶出率が 85%以上のときは適合とする。

(2) 生物学的同等性試験 [5)]

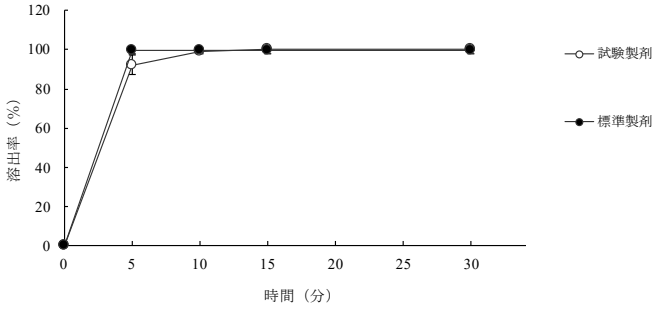
ビルダグリプチン錠 50mg「トーワ」について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）（以下、ガイドライン）に従い溶出試験を行った。

＜測定条件＞
試験液： pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
回転数： 75rpm
試験製剤：ビルダグリプチン錠 50mg「トーワ」
検体数： n=12
試験法：パドル法
標準製剤：エクア錠 50mg

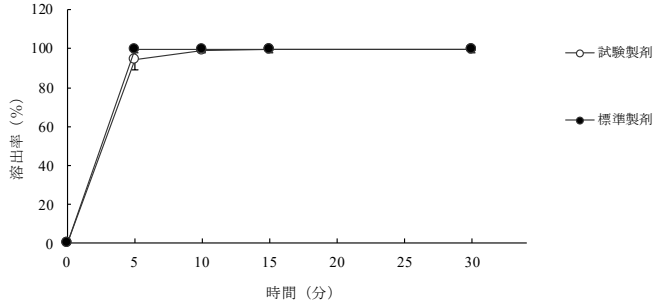
pH1.2，75rpm，パドル法



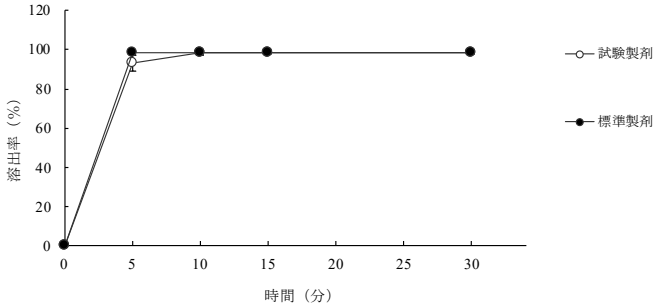
pH4.0，75rpm，パドル法



pH6.8，75rpm，パドル法



水，75rpm，パドル法



平均溶出率(%)±S.D.

類似性の判定基準及び判定結果

試験条件		判定時間(分)	平均溶出率(%)		類似性の判定基準	判定
			試験製剤	標準製剤		
パドル法 75rpm	pH1.2	15	101.5	101.1	15 分以内に平均 85%以上溶出	適
	pH4.0	15	100.1	99.4		適
	pH6.8	15	99.7	99.4		適
	水	15	98.7	98.5		適

上記の結果より、すべての試験条件でガイドラインの溶出挙動の類似性の判定基準に適合し、ビルダグリプチン錠 50mg「トーワ」と標準製剤の溶出挙動は類似していると判断した。
従って、ヒトにおける生物学的同等性試験を行い、ビルダグリプチン錠 50mg「トーワ」は標準製剤との生物学的同等性が確認された。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 錠［10 錠×10：PTP］
500 錠［10 錠×50：PTP］
300 錠［バラ、乾燥剤入り］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

包装形態	材質
PTP 包装	PTP　：ポリ塩化ビニル、ポリクロロトリフルオロエチレン、アルミ箔
	ピロー　：アルミニウム・ポリエチレンラミネート
バラ包装	瓶、蓋　：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

4. 効能又は効果
2 型糖尿病

２．効能又は効果に関連する注意

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。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

４．用法及び用量に関連する注意

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］

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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。[6),7)]（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）

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 50mg1 日 1 回、50mg1 日 2 回、100mg1 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（50mg1 日 1 回、50mg1 日 2 回、100mg1 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。[8]（本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。）

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 50mg1 日 2 回又はボグリボース 0.2mg1 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。[9),10)]

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

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 50mg1 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。[11)]

2) 安全性試験

① 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 50mg1 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 50mg1 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。[12)]

② 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 50mg1 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。[13)]

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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 50mg1 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。[14)]

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

DPP-4 阻害薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・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。[15),16),17)]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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、IC_{50} 値は 2.7nM であった。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。[15),18)]

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。[19)]

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（外国人のデータ）。[20),21)]

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。[22)]

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。[19)]

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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。[23]（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 (h)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
272±77	2.00±1.26	1,139±80	1.77±0.23

n=6、平均値±標準偏差

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。[19),24)]

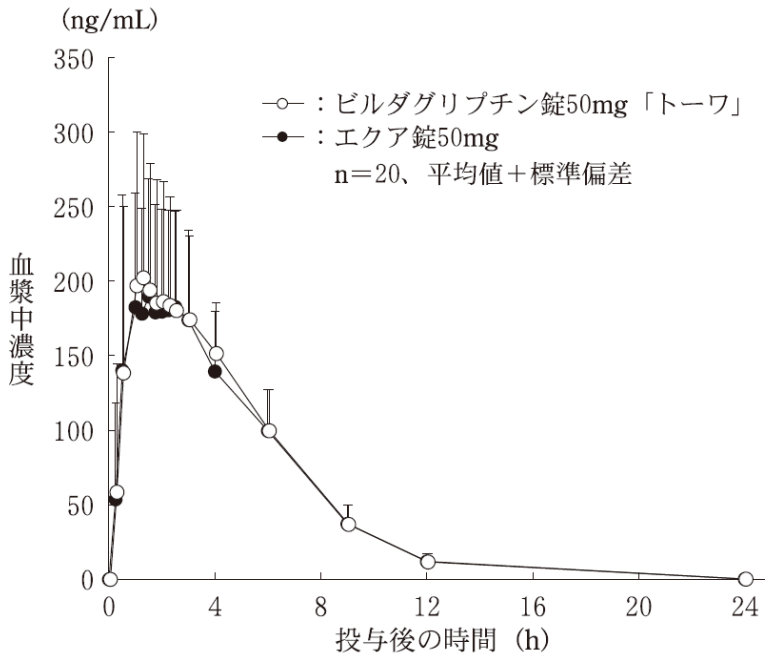
ビルダグリプチン 50mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与したときの
血漿中薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	R_{ac}
1	524±186	※1.0 (0.5、2.0)	1,480±312	1.78±0.31	—
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）、R_{ac}：累積率［投与 7 日目の $AUC_{0\text{-}12h}$/投与 1 日目の $AUC_{0\text{-}12h}$］

3) 生物学的同等性試験

ビルダグリプチン錠 50mg「トーワ」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）健康成人男子に絶食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、いずれも log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。[25)]



薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)
ビルダグリプチン錠 50mg「トーワ」	1249±248	264.3±104.2	2.19±1.44	2.04±0.47
エクア錠 50mg	1219±263	250.5±92.0	2.20±1.50	2.04±0.48

n＝20、平均値±標準偏差

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。

両製剤の判定パラメータの対数変換値の平均値の差及び 90%信頼区間

パラメータ	$AUC_{0\text{-}24h}$	Cmax
平均値の差	log(1.0289)	log(1.0389)
平均値の差の 90%信頼区間	log(0.9934)～log(1.0656)	log(0.9381)～log(1.1505)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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（外国人のデータ）。[26]（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 (h)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・h/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）

2）併用薬の影響

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$AUC_{0\text{-}12h}$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。[27)]

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リド、ピオグリタゾン、メトホルミンとの薬物間相互作用を検討した。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。[28)-33)]

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数[25)]

kel：0.3541±0.0644hr^{-1}（健康成人男子、絶食単回経口投与）

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

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（外国人のデータ）。[34)]

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

＜参考＞ラット、ウサギ

「Ⅷ．6.（5）妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

＜参考＞ラット

「Ⅷ．6.（6）授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率
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。[35)]

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路
健康成人男子（4 例）に ^{14}C 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。（外国人のデータ）。[36),37)]（本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率
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*）。[38),39),40)]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
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[41),42)]（外国人のデータ）。

７．排泄

(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/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。[23),43)]

(2) 健康成人男子（4 例）に ^{14}C 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（外国人のデータ）。[36)]（本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。）

８．トランスポーターに関する情報

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）（*in vitro*）。[44)]

９．透析等による除去率

「Ⅶ．10．特定の背景を有する患者」の項を参照

10. 特定の背景を有する患者

(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 $AUC_{0\text{-}t}$ 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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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。[45)]

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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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（外国人のデータ）。[46)]（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)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL_R (L/h)
健康被験者 n=24	477±114	※1.00 (0.50、2.00)	1,872±461	3.95±1.82	12.36±3.36
軽度 n=6	792±229	※1.50 (1.50、2.00)	3,764±967	2.83±0.76	6.06±2.71
中等度 n=6	514±279	※1.25 (0.50、2.00)	2,451±1,343	3.89±1.64	5.98±4.21
重度 n=6	745±235	※1.00 (0.50、4.00)	4,363±2,069	3.55±0.35	1.44±0.75
血液透析の必要な患者 n=6	591±166	※1.50 (1.50、3.00)	2,656±532	8.05±6.26	—

平均値±標準偏差、※：中央値（最小値、最大値）
軽度：CLcr が 50～80mL/min、中等度：CLcr が 30～50mL/min、
重度：CLcr が 30mL/min 未満

(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 $AUC_{0\text{-}t}$ 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 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 $AUC_{0\text{-}t}$ 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（外国人のデータ）。[47),48)]（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）	Cmax（ng/mL）	Tmax（h）	$AUC_{0\text{-}t}$（ng・h/mL）	$T_{1/2}$（h）
健康被験者 n=6	675±263	※1.25（1.00、3.00）	2,567±428	2.01±0.50
軽度 n=6	497±229	※1.25（1.00、2.00）	2,076±514	4.92±4.86
中等度 n=6	512±166	※1.00（0.50、3.00）	2,411±740	3.08±1.59
重度 n=4	632±247	※2.04（1.00、4.00）	3,322±1,472	2.40±0.25

平均値±標準偏差、※：中央値（最小値、最大値）
軽度：Child-Pugh スコア 5～6、中等度：Child-Pugh スコア 7～9、
重度：Child-Pugh スコア 10～12

(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 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（外国人のデータ）。[49]（本剤の用法及び用量は 50mg を 1 日 2 回又は 1 回である。）

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

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．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

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 ヵ月毎に、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 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。
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。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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イレウスの既往のある患者
腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。［11.1.6 参照］

(2) 腎機能障害患者

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]

(3) 肝機能障害患者

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

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。

7. 相互作用

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]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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性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。

８．副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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 血管性浮腫（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性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 **イレウス**（頻度不明）
腸閉塞を含むイレウスを起こすおそれがある。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。

(2) **その他の副作用**

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	—

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

11. 適用上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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（50mg1 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、50mg1 日 2 回用量でのヒト曝露量（AUC）に相当する 5mg/kg/日以上の用量で、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、カニクイザルの他の経口投与毒性試験において、20mg/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、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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

「Ⅷ．12．(2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(2) 反復投与毒性試験

「Ⅷ．12．(2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

「Ⅷ．12．(2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製剤：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

２．有効期間

3 年

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：ビルダグリプチン錠「トーワ」を服用されている方へ

（「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照」）

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：エクア錠 50mg

７．国際誕生年月日

2007 年 2 月 14 日（メキシコ）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2024 年 8 月 15 日	30600AMX00214000	2024 年 12 月 6 日	2024 年 12 月 6 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11．再審査期間

該当しない

12．投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13．各種コード

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
3969011F1080	3969011F1080	129730001	622973001

14．保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

ＸＩ．文献

１．引用文献

1) 社内資料：加速試験
2) 社内資料：無包装状態における安定性試験
3) 社内資料：分割後の安定性試験
4) 社内資料：製品試験；溶出試験
5) 社内資料：生物学的同等性試験；溶出試験
6) Kikuchi M.et al.：Diabetes Res.Clin.Pract. 2009；83(2)：233-240
7) 国内第Ⅱ相試験（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
8) 菊池方利ほか：新薬と臨牀. 2010；59(2)：121-136
9) Iwamoto Y.et al.：Diabetes Obes.Metab. 2010；12(8)：700-708
10) 国内第Ⅲ相試験（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.4）
11) Kikuchi M.et al.：Diabetes Res.Clin.Pract. 2010；89(3)：216-223
12) 菊池方利ほか：新薬と臨牀. 2010；59(2)：137-154
13) 小田原雅人ほか：新薬と臨牀. 2012；61(12)：2593-2611
14) Hirose T.et al.：Diabetes Ther. 2015；6(4)：559-571
15) 各種 DPP に対する阻害作用の検討（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
16) DPP-4 に対する阻害様式の検討（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
17) Ahrén Bo：Best Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab. 2007；21(4)：517-533
18) DPP-4 に対する阻害活性の検討（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
19) He Y.-L.et al.：Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. 2010；48(9)：582-595
20) Azuma K.et al.：J.Clin.Endocrinol.Metab. 2008；93(2)：459-464
21) インスリン抵抗性に対する作用（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.5.3.2）
22) 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（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
23) 健康成人を対象とした単回投与試験（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
24) 2 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.3）
25) 社内資料：生物学的同等性試験
26) 健康成人を対象とした食事による薬物動態への影響（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
27) Yamaguchi M.et al.：Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. 2013；51(8)：641-651
28) He Y.-L.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2008；48(1)：85-95
29) Ayalasomayajula S.P.et al.：Curr.Med.Res.Opin. 2007；23(12)：2913-2920
30) He Y.-L.et al.：Curr.Med.Res.Opin. 2007；23(5)：1131-1138
31) He Y.-L.et al.：J.Clin.Pharmacol. 2007；47(8)：998-1004
32) Serra D.et al.：Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. 2008；46(7)：349-364
33) He Y.-L.et al.：Curr.Med.Res.Opin. 2009；25(5)：1265-1272
34) He Y.-L.et al.：Clin.Pharmacokinet. 2007；46(9)：787-802
35) 蛋白結合に関する検討(*in vitro*)（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
36) He H.et al.：Drug Metab.Dispos. 2009；37(3)：536-544
37) 健康成人を対象とした単回投与試験（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
38) CYP 代謝に関する検討(*in vitro*)（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.4.7、2.6.5.10）
39) CYP 阻害に関する検討(*in vitro*)（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.4.7）
40) CYP 誘導に関する検討(*in vitro*)（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.4.7）
41) *in vivo* 代謝（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.4.5）
42) ヒトでの主要代謝物の *in vitro* における活性（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.2.3）

43) *in vivo* トランスポーターに関する検討(エクア錠:2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.4.7)

44) *in vitro* トランスポーターに関する検討（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.6.4.7）
45) 腎機能障害患者における薬物動態の検討（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
46) He Y.-L.et al.：Int.J.Clin.Pharmacol.Ther. 2013；51(9)：693-703
47) He Y.-L.et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol. 2007；63(7)：677-686
48) 肝機能障害患者における薬物動態の検討（エクア錠：2010 年 1 月 20 日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
49) He Y.-L.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol. 2008；65(3)：338-346
50) 社内資料：粉砕後の安定性試験
51) 社内資料：崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性試験

２．その他の参考文献

該当資料なし

ＸⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

該当資料なし

２．海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3)」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

(1) 粉砕 [50]

■ 保存条件

粉砕した検体を以下の条件で保存した。

・散光

条件：25℃、60%RH、1000lx

（累積照度は 1 箇月時点で 40 万 lx・hr 以上、3 箇月時点で 120 万 lx・hr 以上）

保存形態：シャーレ（ラップで覆う）

（累積照度に到達後は、遮光状態で保存した。）

■ 結果

試験項目	粉砕直後	1 箇月後	3 箇月後
外観	白色の粉末	同左	同左
含量(%)	96.1	97.3	96.0

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 [51]

■ 方法

①シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に製剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯（55℃）を 20mL 吸い取る。

②5 分間放置後、シリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。崩壊不良の場合は再度 5 分間放置し、同様の操作を行う。

③崩壊しない場合は、錠剤に亀裂を入れたものについて①～②の作業を行う。

④チューブに取りつけ、流速約 2～3mL／秒で懸濁液を全て押し込んだ後、さらに水 20mL をシリンジで注入し洗いこみ後の残留物の有無を確認する。

■ 試験器具・機器

チューブ：トップ栄養カテーテル（長さ：120cm）

シリンジ：ネオフィードシリンジ 30mL サイズ

■ 結果

試験項目	水(55℃)
崩壊性	5 分で崩壊した
通過性	8Fr チューブ：抵抗なくチューブを通過した （全量を押し出せた）
残存	シリンジにのみわずかに認められた （目視で残留物が確認できるが微量であった）*1
懸濁液 pH	pH 9.10

＊1：追加洗いこみ(20mL)1 回目終了後、残存はほとんどなかった

２．その他の関連資料

東和薬品株式会社　医療関係者向けサイト
https://med.towayakuhin.co.jp/medical/

製造販売元
東和薬品株式会社
大阪府門真市新橋町2番11号

2版-1