

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

ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠

承認番号	LD : 22700AMX01016000 HD : 22700AMX01017000
薬価収載	2015年11月
販売開始	2015年11月
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】

成分・含量	1錠中ビルダグリプチン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、三酸化鉄、黄色三酸化鉄	
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	
成分・含量	1錠中ビルダグリプチン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、三酸化鉄、黄色三酸化鉄	
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50mg/250mg) については、原則として、既にビルダグリプチン50mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg 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50mg 1日2回又はメトホルミン塩酸塩250mg 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50mg/500mg) については、原則として、既にビルダグリプチン50mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩500mg 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50mg 1日2回及びメトホルミン塩酸塩250mg 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500mg 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。

【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50mg 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。

【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(1) 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、薬剤の効果を確認し、本剤を3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には他の治療法への変更を考慮すること。
- (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。
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		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
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) :** 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。
- *9) 類天疱瘡 (頻度不明) :** 類天疱瘡があらわれることがあるので、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

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、頭痛、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)}	—	関節痛
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。

- 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。〕
- 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。
- 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

- 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。〕また、

妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。〕

- 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、ビルダグリプ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

- 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。
- 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、1,000mg/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。
- カン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、50mg 1日2回用量でのヒト暴露量（AUC）に相当する5mg/kg/日以上で、四肢、耳及び尾部等の皮膚病変（5mg/kg/日で投与期間中に消失した一過性の水疱、20mg/kg/日以上で落屑、痂皮等、80mg/kg/日以上で壊死等）が報告されている。

また、カン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、20mg/kg/日以上で、個体により初回投与後に急性毒性徴候として、骨格筋壊死、血液生化学的パラメータ（LDH、CK (CPK)、ALT (GPT) 及びAST (GOT)）の上昇、体温低下、血圧低下又は頰脈を伴う体の先端部分の浮腫が報告されている。40mg/kg/日以上で、一部の個体で瀕死もしくは死亡が認められた一方で、生存例では症状は一過性で投与期間中に回復した。

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

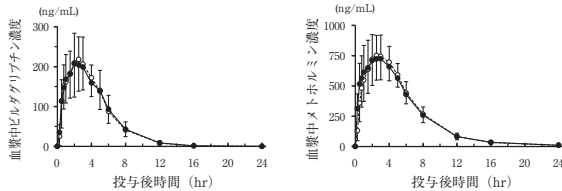


【薬物動態】

1. 血中濃度

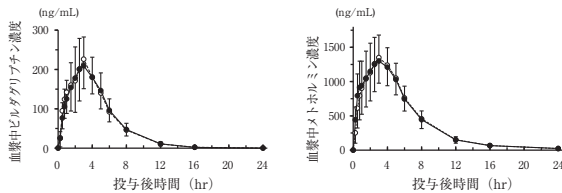
健康成人男子を対象としたビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/250mg配合錠と単剤併用の生物学的同等性試験（49例）、並びにビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩50mg/500mg配合錠と単剤併用の生物学的同等性試験（48例）のデータを以下に示す。本剤及び単剤併用をクロスオーバー法により空腹時に単回経口投与したとき、ビルダグリプチン及びメトホルミンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは図表のとおりであり、生物学的同等性が認められた。²⁾

50mg/250mg



●：本剤50/250mg、○：ビルダグリプチン+メトホルミン塩酸塩（50mg及び250mg）の併用、n=49、平均値±標準偏差

50mg/500mg



●：本剤50/500mg、○：ビルダグリプチン+メトホルミン塩酸塩（50mg及び500mg）の併用、n=48、平均値±標準偏差

	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)
T _{1/2} (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 ± 2,020	9,380 ± 1,980
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)
T _{1/2} (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。³⁾メトホルミンは血漿蛋白に結合しないと報告がある。⁴⁾

4. 代謝・排泄

(1) ビルダグリプチン

1) 代謝

- (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 (*in vitro*)。⁵⁻⁷⁾
- (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。⁸⁾（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

- (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。⁹⁾
- (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。⁸⁾（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）
- (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、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*)。¹⁰⁻¹³⁾

(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。¹⁴⁾

（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。¹⁵⁾

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ブチンは投与量の約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。¹⁶⁾

軽度から重度の腎機能障害患者（48例）にビルダグリブチン50mgを1日1回14日間経口投与したとき、ビルダグリブチンの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。¹⁷⁾

(ビルダグリブ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ブチン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 ₀₋₁ (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

6. 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害患者（16例）にビルダグリブチン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ブチンのAUC₀₋₁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AUC₀₋₁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。¹⁸⁾ (ビルダグリブ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ブチン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 ₀₋₁ (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）にビルダグリブチン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。¹⁹⁾ (ビルダグリブ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) ビルダグリブ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、及びビオグリタゾン、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、ラミプリル、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、ビルダグリブチン及び併用薬の薬物動態は変化しなかった。²⁰⁻²⁵⁾ (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ブチン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日目のビルダグリブチンの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。²⁶⁾

(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。²⁷⁾ (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（250mg 1日2回又は500mg 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、ビルダグリブチン50mg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、ビルダグリブチンとメトホルミン塩酸塩併用はメトホルミン塩酸塩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値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。²⁸⁾

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：ビルダグリブチン50mgとメトホルミン塩酸塩250mg併用

V+M500：ビルダグリブチン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) ビルダグリブ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ブ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、ビルダグリブチン/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50mg/250mg配合錠及び50mg/500mg配合錠のいずれも、HbA1c値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⁾

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（メトホルミン塩酸塩との併用：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。³⁰⁾

【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。³¹⁻³⁴⁾

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。³⁵⁾ 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。^{31, 32)}

2. 血漿GLP-1に対する作用

2型糖尿病患者にビルダグリプチン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。³⁶⁾

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。³⁷⁾（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。³⁸⁾
- (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。³⁶⁾

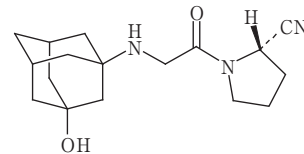
メトホルミン塩酸塩

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、 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。³⁹⁾

【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

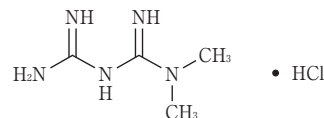
性状：白色～微黄白色又は微灰白色の粉末である。水及びエタノール（99.5）に溶けやすい。

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。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【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) Mita, S. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 54(4), 305, 2016 [20160466]
- 3) 社内資料：蛋白結合に関する検討 (*in vitro*) [EQUA000005]
- 4) Scheen, A.J. : Clin. Pharmacokinet. 30(5), 359, 1996 [EQMS00002]
- 5) 社内資料：CYP代謝に関する検討 (*in vitro*) [EQUA000006]
- 6) 社内資料：CYP阻害に関する検討 (*in vitro*) [EQUA000007]
- 7) 社内資料：CYP誘導に関する検討 (*in vitro*) [EQUA000008]
- 8) He H. et al. : Drug Metab. Dispos. 37(3), 536, 2009 [EQAM00264]
- 9) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験 [EQUA000001]
- 10) 社内資料：トランスポーターに関する検討(1) [EQUA000010]
- 11) 社内資料：トランスポーターに関する検討(2) [EQUA000011]
- 12) 社内資料：トランスポーターに関する検討(3) [EQUA000012]
- 13) 社内資料：トランスポーターに関する検討(4) [EQUA000013]
- 14) Pentikäinen, P. J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 16,195, 1979 [EQMS00003]
- 15) Kimura, N. et al. : Drug. Metab. Pharmacokinet. 20(5), 379, 2005 [EQMS00004]
- 16) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態の検討 [EQUA000014]
- 17) He Y.-L. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 51(9), 693, 2013 [EQAF00126]
- 18) He Y.-L. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 63(7), 677, 2007 [EQAM00145]
- 19) He Y.-L. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 65(3), 338, 2008 [EQAM00202]
- 20) He Y.-L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 48(1), 85, 2008 [EQAM00186]
- 21) Ayalasomayajula S.P. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 23(12), 2913, 2007 [EQAM00184]
- 22) He Y.-L. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 23(5), 1131, 2007 [EQAM00141]
- 23) He Y.-L. et al. : J. Clin. Pharmacol. 47(8), 998, 2007 [EQAM00151]
- 24) Serra D. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 46(7), 349, 2008 [EQAM00219]
- 25) He Y.-L. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 25(5), 1265, 2009 [EQAM00280]
- 26) Yamaguchi M. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 51(8), 641, 2013 [EQAM00798]
- 27) Somogyi, A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 23(5), 545, 1987 [EQMS00005]
- 28) 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]
- 29) 社内資料：ビルダグリプ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]
- 30) 小田原雅人ほか：新薬と臨牀 61(12), 2593, 2012 [EQAJ00369]
- 31) 社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討(1) [EQUA000031]
- 32) 社内資料：各種DPPに対する阻害作用の検討(2) [EQUA000032]
- 33) 社内資料：DPP-4に対する阻害様式の検討 [EQUA000033]

- 34) Ahrén Bo : Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 21(4), 517, 2007 [EQAS00056]
- 35) 社内資料：DPP-4に対する阻害作用の検討 [EQUA000034]
- 36) He Y.-L. et al. : Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 48(9), 582, 2010 [EQAF00039]
- 37) Azuma K. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab. 93(2), 459, 2008 [EQAM00196]
- 38) 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 [EQUA000036]
- 39) 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

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

(04)

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