2025年2月作成（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

劇薬
処方箋医薬品[注)]

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]
ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠

メホビル®配合錠LD「日新」
メホビル®配合錠HD「日新」

MefoVil® Combination Tablets LD・HD "NISSIN"

日本標準商品分類番号
873969

	LD	HD
承認番号	30700AMX00041	30700AMX00042
販売開始		

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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。[2.2、2.4、2.5、8.2、9.2、9.3、11.1.1参照]

1.2 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。[8.2、9.2、9.3、9.8、11.1.1参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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

2.2 次に示す患者［乳酸アシドーシスを起こしやすい。］[1.1、8.2.1-8.2.3、11.1.1参照]
- 乳酸アシドーシスの既往のある患者
- 重度の腎機能障害（eGFR30mL/min/1.73m²未満）のある患者又は透析患者（腹膜透析を含む）[9.2.1参照]
- 心血管系、肺機能に高度の障害（ショック、心不全、心筋梗塞、肺塞栓等）のある患者及びその他の低酸素血症を伴いやすい状態にある患者［嫌気的解糖の亢進により乳酸産生が増加する。］
- 脱水症の患者又は脱水状態が懸念される患者（下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者、経口摂取が困難な患者等）
- 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。また、脱水状態を来すことがある。］[10.1参照]

2.3 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。］

2.4 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。］[1.1、8.2.1、9.3.1参照]

2.5 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。］[1.1、8.2、11.1.1参照]

2.6 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。］

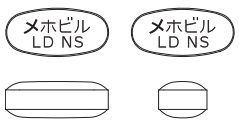
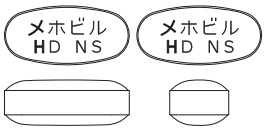
2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	メホビル配合錠LD「日新」	メホビル配合錠HD「日新」
有効成分	1錠中 ビルダグリプチン50mg 日本薬局方メトホルミン塩酸塩250mg	1錠中 ビルダグリプチン50mg 日本薬局方メトホルミン塩酸塩500mg
添加剤	D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ	

3.2 製剤の性状

販売名	メホビル配合錠LD「日新」	メホビル配合錠HD「日新」
性　状	微黄色の楕円形のフィルムコーティング錠	淡黄色の楕円形のフィルムコーティング錠
外　形		
大きさ	長径：13.6mm 短径：6.4mm 錠厚：4.8mm 重量：353mg	長径：16.5mm 短径：7.8mm 錠厚：6.0mm 重量：648mg
本体表示	メホビル　LD　NS	メホビル　HD　NS

4. 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。

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

5.3 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。

5.4 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。

5.5 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR30mL/min/1.73m²以上60mL/min/1.73m²未満）では、ビルダグリプチン及びメトホルミン塩酸塩を腎機能に応じて減量するなど慎重な投与が必要であるため、本剤を使用せず、各単剤の併用を検討すること。[8.2.1、9.2.2、11.1.1参照]

5.6 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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[9.1.1、11.1.4参照]

8.2 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。リスク因子としては、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症を伴いやすい状態、脱水（利尿作用を有する薬剤の併用を含む）、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者等が知られている。特に、脱水、過度のアルコール摂取等により患者の状態が急変することもあるので、以下の点に注意すること。[1.1、1.2、2.5、9.1.3、11.1.1参照]

8.2.1 本剤の投与開始前及びその後も投与中は定期的に、腎機能（eGFR等）及び肝機能を確認するとともに、患者の状態に十分注意して投与の適否及び投与量の調節を検討すること。なお、高齢者等、特に慎重な経過観察が必要な場合には、より頻回に確認すること。[2.2、2.4、5.5、9.2.3、9.3.2、9.8参照]

8.2.2 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。[2.2、10.2参照]

8.2.3 本剤の投与開始時及びその後も投与中は適切に、以下の内容を患者及びその家族に十分指導すること。

・過度のアルコール摂取を避けること。[2.2、10.1参照]
・発熱、下痢、嘔吐、食事摂取不良等の体調不良（シックデイ）の時は、脱水状態が懸念されるため、いったん服用を中止し、医師に相談すること。[2.2、9.1.3参照]
・乳酸アシドーシスの症状（胃腸障害、けん怠感、筋肉痛、過呼吸等）があらわれた場合には、直ちに受診すること。[11.1.1参照]

8.2.4 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。[10.2参照]

8.3 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。[11.1.2参照]

8.4 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。[11.1.6参照]

8.5 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。

8.6 低血糖及び低血糖症状を起こすおそれがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。[11.1.4参照]

8.7 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。

8.8 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。

8.9 本剤の有効成分であるメトホルミンとイメグリミンは作用機序の一部が共通している可能性があること、また、イメグリミンの国内臨床試験[1]において、ビグアナイド系薬剤と併用した場合、他の糖尿病用薬との併用療法と比較して消化器症状が多く認められたとの報告があることから、併用薬剤の選択の際には留意すること。[10.2参照]

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 低血糖をおこすおそれのある以下の患者又は状態

・不規則な食事摂取、食事摂取量の不足
・激しい筋肉運動

[8.1、11.1.4参照]

9.1.2 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。[11.1.7参照]

9.1.3 感染症の患者

乳酸アシドーシスを起こすおそれがある。[8.2、8.2.3、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

腎臓における排泄が減少しメトホルミンの血中濃度が上昇するため、乳酸アシドーシス等の発現リスクが高くなる可能性がある。また、ビルダグリプチンの血中濃度が上昇する。[1.1、1.2、9.8、11.1.1、16.6.1参照]

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（eGFR30mL/min/1.73m^{2}未満）又は透析患者（腹膜透析を含む）

投与しないこと。[2.2参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害のある患者（eGFR30mL/min/1.73m^{2}以上60mL/min/1.73m^{2}未満）

本剤を使用せず、各単剤の併用を検討すること。[5.5参照]

9.2.3 軽度の腎機能障害のある患者

[8.2.1参照]

9.3 肝機能障害患者

肝臓における乳酸の代謝能が低下し、乳酸アシドーシスの発現リスクが高くなる可能性がある。[1.1、1.2、9.8、11.1.1参照]

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。[2.4参照]

9.3.2 軽度～中等度の肝機能障害のある患者

[8.2.1参照]

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。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[2]。また、妊婦は乳酸アシドーシスを起こしやすい。[2.7、11.1.1参照]

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、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。

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

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。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。[1.2、8.2.1、9.2、9.3、11.1.1参照]

・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。
・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。

10. 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。[16.5.1、16.5.2参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（過度の摂取） [2.2、8.2.3、11.1.1参照]	乳酸アシドーシスを起こすことがある。本剤投与中は過度のアルコール摂取（飲酒）を避けること。	肝臓における乳酸の代謝能が低下する。また、脱水状態を来すことがある。

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
ヨード造影剤 ［8.2.4、11.1.1参照］	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。	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 ［11.1.1参照］	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 ［8.2.2、11.1.1参照］	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。	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 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 ［11.1.4参照］	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。
たん白同化ホルモン剤		機序は不明である。
イメグリミン ［8.9参照］	消化器症状の発現に注意すること。	特に併用初期に多く発現する傾向が認められている。
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。
OCT2、MATE1、又はMATE2-Kを阻害する薬剤 シメチジン ドルテグラビル ビクテグラビル バンデタニブ イサブコナゾニウム ピミテスピブ等	メトホルミン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、必要に応じて本剤を減量するなど慎重に投与すること。	OCT2、MATE1、又はMATE2-Kを介したメトホルミンの腎排泄が阻害されると考えられている。
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 ［11.1.3参照］	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。

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 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。［1.1、1.2、2.2、2.5、5.5、8.2、8.2.3、9.1.3、9.2、9.3、9.5、9.8、10.1、10.2、13.1参照］

11.1.2 肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）

ALT又はAST、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。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。［8.3参照］

11.1.3 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。［10.2参照］

11.1.4 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、8.6、9.1.1、10.2参照］

11.1.5 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。

11.1.6 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。［8.4参照］

11.1.7 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。［9.1.2参照］

11.1.8 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。

11.1.9 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	—	白血球数増加、貧血	白血球数減少、血小板数減少、好酸球数増加
神経系障害	めまい・ふらつき	振戦	味覚異常、頭重、頭痛、眠気
心臓障害	—	—	動悸
血管障害	—	高血圧	—
胃腸障害[注1)]	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	腹痛、食欲減退、消化不良、嘔吐、胃腸障害
肝胆道系障害	—	ALT増加、AST増加、ALP増加	γ-GTP増加、胆嚢炎
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	—	乳酸増加、尿酸増加	ケトーシス、カリウム増加、ビタミンB_{12}減少[注2)]
筋骨格系障害	—	関節痛	筋肉痛[注1)]
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、CRP増加、CK-MB増加、CK増加、体重増加、悪寒	けん怠感[注1)]、浮腫

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。

13. 過量投与

13.1 症状

乳酸アシドーシスが起こることがある。[11.1.1参照]

13.2 処置

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。

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

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

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。ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠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薬物動態パラメータは表のとおりであり、生物学的同等性が認められた[3,4]。

	ビルダグリプチン		メトホルミン	
	配合錠	単剤併用	配合錠	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）

16.1.2 生物学的同等性試験

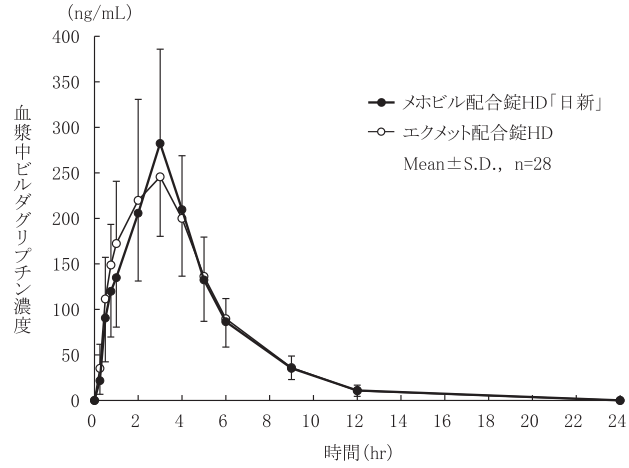
〈メホビル配合錠HD「日新」〉

メホビル配合錠HD「日新」とエクメット配合錠HD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及びメトホルミン塩酸塩として500mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与して、ビルダグリプチン及びメトホルミンの血漿中濃度を測定し、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、ビルダグリプチン及びメトホルミンとも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[5]。

(1) ビルダグリプチン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng･hr/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	$T_{1/2}$（hr）
メホビル配合錠HD「日新」	1334.0±226.2	324.65±74.28	3.0±0.8	2.04±0.29
エクメット配合錠HD	1351.4±202.4	308.24±65.63	2.9±1.0	1.98±0.22

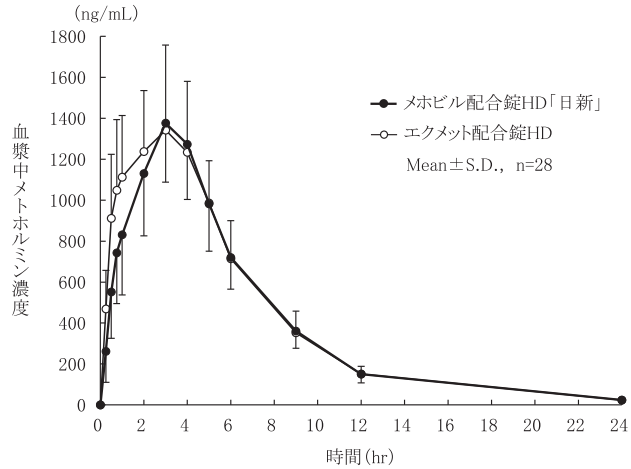
（Mean±S.D.，n=28）



(2) メトホルミン

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng･hr/mL）	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	$T_{1/2}$（hr）
メホビル配合錠HD「日新」	9467.4±1936.4	1502.6±329.8	3.1±0.8	3.89±0.49
エクメット配合錠HD	9863.6±1361.1	1508.9±211.0	2.5±1.2	3.93±0.43

（Mean±S.D.，n=28）



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$AUC_{0\text{-}24h}$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]。

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[6]。メトホルミンは血漿蛋白に結合しないとの報告がある[7]。

16.4 代謝

16.4.1 ビルダグリプチン

(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*）。

(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、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[11-15]（外国人のデータ）。（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。）

16.5 排泄

16.5.1 ビルダグリプチン

(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[16,17]。

(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[11]（外国人のデータ）。[10.参照]
（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。）

(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Km値が0.5mM以上）[18]（*in vitro*）。

16.5.2 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（5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[19]（外国人のデータ）。[10.参照]

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OCT2を介して尿中に排泄されると考えられた[20]。

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$AUC_{0\text{-}t}$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[21]。

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[22]（外国人のデータ）。（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。）[9.2参照]

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 (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

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$AUC_{0\text{-}t}$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[23,24]（外国人のデータ）。（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。）

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

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[25]（外国人のデータ）。（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。）

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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、グリブリド、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、ビルダグリプチン及び併用薬の薬物動態は変化しなかった[26-31]（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$AUC_{0\text{-}12h}$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[32]。

16.7.2 メトホルミンとその他の薬剤

・シメチジン
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[33]（外国人のデータ）。

・ドルテグラビル
健康成人（30例）に対しメトホルミン塩酸塩とドルテグラビル50mg/日又は100mg/日を併用して反復投与した場合、メトホルミンのCmaxがそれぞれ66%及び111%上昇し、AUCがそれぞれ79%及び145%増加した[34]（外国人のデータ）。

・バンデタニブ
健康成人（14例）に対しメトホルミン塩酸塩とバンデタニブを併用して単回投与した場合、メトホルミンのCmax及び$AUC_{0\text{-}\infty}$がそれぞれ50%及び74%増加し、腎クリアランスが52%減少した[35]（外国人のデータ）。

16.8 その他

〈メホビル配合錠LD「日新」〉

メホビル配合錠LD「日新」は、「含量が異なる経口固形製剤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）」に基づき、メホビル配合錠HD「日新」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた[36]。

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Ⅲ相臨床試験（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、ビルダグリプチン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、並行群間比較試験を実施した。結果は次表のとおりであった。

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)#	—	—	—
V+M500	34	−1.06 (0.09)#	—	—	—

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

副作用発現頻度はビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩併用で16.2%（11/68例）であった。ビルダグリプチンとメトホルミン塩酸塩併用における主な副作用はアミラーゼ増加4.4%（3/68例）であった[37]。

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験（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、並行群間比較試験を実施した。結果は次表のとおりであった。

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)#	—	—	—
V/M500	59	−1.04 (0.06)#	—	—	—

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

副作用発現頻度はビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠で17.4%（20/115例）であった。ビルダグリプチン/メトホルミン塩酸塩配合錠における主な副作用は、便秘、下痢、悪心各2.6%（3/115例）、及び血中乳酸増加1.7%（2/115例）であった[38]。

17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験（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、多施設共同、非盲検、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。メトホルミン塩酸塩との併用では忍容性は良好であった。また、最終評価時のHbA1c（JDS）値の変化量は−0.75%であった。

副作用発現頻度はメトホルミン塩酸塩との併用で29.3%（17/58例）であった。メトホルミン塩酸塩との併用における主な副作用は、便秘、血中アミラーゼ増加各5.2%（3/58例）であった。低血糖症状はメトホルミン塩酸塩との併用で1.7%（1/58例）であった[39]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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〉

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]。

〈メトホルミン塩酸塩〉

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[43]。

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、IC_{50}値は2.7nMであった[44]。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[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[45]。

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[46,47]（外国人のデータ）。

18.5 血糖降下作用及び耐糖能改善作用

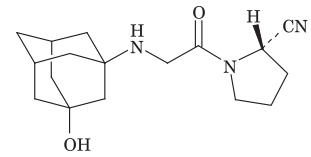
18.5.1 前糖尿病期及び2型糖尿病のカニクイザルにビルダグリプチンを1日1回10週間反復経口投与すると、HbA1cが、投与前値に比較してそれぞれ0.6%及び1.2%低下した[48]。

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[45]。

19．有効成分に関する理化学的知見

19.1 ビルダグリプチン

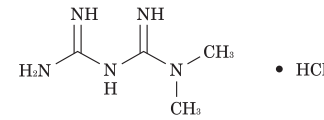
一般的名称：ビルダグリプチン（Vildagliptin）
化学名：(2*S*)-1-{[(3-Hydroxytricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-yl)amino]acetyl}pyrrolidine-2-carbonitrile
分子式：$C_{17}H_{25}N_3O_2$
分子量：303.40
構造式：



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。

19.2 メトホルミン塩酸塩

一般的名称：メトホルミン塩酸塩（Metformin Hydrochloride）
化学名：1,1-Dimethylbiguanide monohydrochloride
分子式：$C_4H_{11}N_5$・HCl
分子量：165.62
構造式：



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）

20．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。

22．包装

〈メホビル配合錠LD「日新」〉
100錠［10錠（PTP）×10］
300錠［バラ、乾燥剤入り］
〈メホビル配合錠HD「日新」〉
100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］
300錠［バラ、乾燥剤入り］

23．主要文献

1) Dubourg J, et al.：Diabetes Obes Metab.2022；24（4）：609-619
2) Tuchmann-Duplessis,H. et al.：Compt.Rend.1961；253：321-323
3) Mita,S. et al.：Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.2016；54（4）：305-314
4) 生物学的同等性試験（エクメット配合錠：2015年9月28日承認、申請資料概要2.7.6-1.1.1、2.7.6-1.1.2）
5) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠HD）
6) 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2.6.4-4.2）
7) Scheen,A.J.：Clin.Pharmacokinet.1996；30（5）：359-371
8) 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2.6.4-7.2.2、2.6.5.10）
9) 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2.6.4-7.2.1）
10) 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2.6.4-7.2.3）
11) He H. et al.：Drug Metab.Dispos.2009；37（3）：536-544
12) 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2.7.6-2.1.6）
13) 代謝（エクア錠：2010年1月20日承認、審査報告書）
14) 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2.6.2-3.1.2）
15) *in vivo*代謝（エクア錠：2010年1月20日承認、申請資料概要2.6.4-5.1）

16) 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2.7.6-2.1.1）
17) *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2.6.4-7.1.2）
18) *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2.6.4-7.1.1）
19) Pentikäinen,P.J. et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol.1979；16（3）：195-202
20) Kimura,N. et al.：Drug.Metab.Pharmacokinet.2005；20（5）：379-386
21) 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2.7.6-2.3.3）
22) He Y.-L. et al.：Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.2013；51（9）：693-703
23) He Y.-L. et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol.2007；63（7）：677-686
24) 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2.7.6-2.3.2）
25) He Y.-L. et al.：Br.J.Clin.Pharmacol.2008；65（3）：338-346
26) He Y.-L. et al.：J.Clin.Pharmacol.2008；48（1）：85-95
27) Ayalasomayajula S.P. et al.：Curr.Med.Res.Opin.2007；23（12）：2913-2920
28) He Y.-L. et al.：Curr.Med.Res.Opin.2007；23（5）：1131-1138
29) He Y.-L. et al.：J.Clin.Pharmacol.2007；47（8）：998-1004
30) Serra D. et al.：Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.2008；46（7）：349-364
31) He Y.-L. et al.：Curr.Med.Res.Opin.2009；25（5）：1265-1272
32) Yamaguchi M. et al.：Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.2013；51（8）：641-651
33) Somogyi,A. et al.：Br.J.Clin.Pharmacol.1987；23（5）：545-551
34) Song I.H. et al.：J.Acquired Immune Defic.Syndr.2016；72（4）：400-407
35) Johansson,S. et al.：Clin.Pharmacokinet.2014；53（9）：837-847
36) 社内資料：生物学的同等性試験（配合錠LD）
37) 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（エクメット配合錠：2015年9月28日承認、申請資料概要2.7.6-4.1.1）
38) 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（エクメット配合錠：2015年9月28日承認、申請資料概要2.7.6-4.1.2）
39) 小田原雅人ほか：新薬と臨牀.2012；61（12）：2593-2611
40) 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2.6.2-2.1.2.2）
41) 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2.6.2-2.1.1.3）
42) Ahrén Bo：Best Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab.2007；21（4）：517-533
43) Lee A.J.：Pharmacotherapy.1996；16（3）：327-351
44) DPP-4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2.6.2-2.1.1.1）
45) He Y.-L. et al.：Int.J.Clin.Pharmacol.Ther.2010；48（9）：582-595
46) Azuma K. et al.：J.Clin.Endocrinol.Metab.2008；93（2）：459-464
47) 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2.5-3.2.2.6）
48) 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2.6.2-2.2.4.2.4）

24．文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社　文献請求窓口
〒336-8666　さいたま市南区沼影1丁目11番1号
電話　0120-989-813
FAX　048-838-2121

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日新製薬株式会社
山形県天童市清池東二丁目３番１号

26.2 販売元

高田製薬株式会社
さいたま市西区宮前町203番地1